T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİĞİNİMİZDE ADNEKSİYAL KİTLE NEDENİYLE OPERE EDİLEN PATOLOJİ SONUCU OVERİN GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖR VE BENİGN SEBEPLERİ GELEN HASTALARIN ZETA SARKOGLİKAN EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ: KLİNİK VE PATOLOJİK KARŞILAŞTIRMA

Dr. Cansu KOŞUCUOĞLU BAYTEKİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2025

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

KLİĞİNİMİZDE ADNEKSİYAL KİTLE NEDENİYLE OPERE EDİLEN PATOLOJİ SONUCU OVERİN GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖR VE BENİGN SEBEPLERİ GELEN HASTALARIN ZETA SARKOGLİKAN EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ: KLİNİK VE PATOLOJİK KARŞILAŞTIRMA

Dr. Cansu KOŞUCUOĞLU BAYTEKİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Merve ALDIKAÇTIOĞLU TALMAÇ

Yardımcı Tez Danışmanı: Op. Dr. Tolga ÇİFTPINAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL
2025

1. TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimimi aldığım Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan, akademik ve mesleki yolculuğumuzda bizlere rehberlik eden, özverili yaklaşımı ve örnek kişiliği ile hayatımda önemli bir yeri olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Merve Aldıkaçtıoğlu Talmaç'a,

Tez sürecimde bilgi ve desteğiyle yardımcı tez danışmanım Op. Dr. Tolga Çiftpınar'a,

Eğitim sürecimde bana olan desteğini her zaman hissettiren, bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bakış açımızı geliştiren eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Alev Aydın'a,

Klinik eğitimimde yanımda olan, mesleki bakış açımı geliştiren, bizlere her zaman sabır ve özveriyle yaklaşan klinik sorumlumuz Doç. Dr. Ayşegül Bestel'e,

Asistanlık hayatım boyunca yanımda hissettiğim, engin bilgi ve tecrübesiyle beni daima motive eden, mesleki anlamda kendime örnek aldığım kıymetli mentörüm Prof. Dr. Pınar Yalçın Bahat'a,

Bu zorlu ancak keyifli süreçte bilgilerini paylaşan, desteğini esirgemeyen, her konuda yanımda olan kıymetli kıdemli ablalarım Dr. Gözde Cebeci ve Dr. Ezgi Katran'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, emekleriyle beni destekleyen, dayanışma ve dostluklarıyla güç aldığım alt kıdemdeki tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve hastane personeline

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, beni bugünlere getirmek için fedakârca çalışan, kıymetli annem, babam ve sevgili kız kardeşlerim Burcu, Sude, Duru'ya,

Ve hayatımın her anında bana güç veren, sevgisiyle hayatımı güzelleştiren, birlikte büyüdüğümüz, en büyük desteğim olan sevgili eşim Barış Can Baytekin'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansu KOŞUCUOĞLU BAYTEKİN

Haziran 2025

2.İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR……..İ

2. İÇİNDEKİLER……. İİ

3. TABLO LİSTESİ…….……. İİİ

4. ŞEKİL LİSTESİ…… İV

5. KISALTMALAR…….. V

6. ÖZET…… Vİ

7. ABSTRACT……..Vİİ

8. GİRİŞ VE AMAÇ……. 1

9. GENEL BİLGİLER……...3

10. GEREÇ VE YÖNTEMLER……..29

11. BULGULAR……38

12. TARTIŞMA VE SONUÇ……..48

13. KAYNAKLAR……. 51

14. EKLER……..56

- *EK 1 : Özgeçmiş*
- *EK 2: Tez Konusu Onay Formu*
- *EK 3: Etik Kurul Onayı*

3.TABLO LİSTESİ

Tablo 1 **:** Over Tümörlerinin WHO Ana Sınıflandırması

Tablo 2 **:** Epiteliyal Over Tümörlerinin Alt Tipleri

Tablo 3 **:** Germ Hücreli Over Tümörleri

Tablo 4 **:** Seks Kord-Stromal Tümörler

Tablo 5 **:** Over, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Karsinomlarda FIGO 2014/2021 Evreleme Sistemi

Tablo 6 **:** Granüloza hücreli over tümörlerinde FIGO evresine göre sağkalım

Tablo 7 **:** Benign ve malign hasta gruplarında yaş dağılımı

Tablo 8 **:** Benign ve Malign hastaların yaş, gravide, parite, sigara, hormon kullanımı, over boyutu, menapoz ile kıyaslanması

Tablo 9 **:** Benign ve malign hasta gruplarının SGCZ'nin immünohistokimyasal yüzde, yoğunluk, sonuç kıyaslanması

Tablo 10 **:** Debulking ve fertilite koruyucu cerrahisinin immünohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

Tablo 11 **:** Premenapoz ve Postmenapoz'un immünohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

Tablo 12 **:** Malign hastaların evrelerinin SGCZ'nin yüzde,yoğunluk,sonuç kıyaslanması

Tablo 13 **:** SGCZ'nin over boyutlarıyla kıyaslanması

4.ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 **:** Overin anatomisi ve onu tutan bağları

Şekil 2 **:** Overin anatomisi ve komşulukları

Şekil 3 **:** Overin histolojisi

Şekil 4 **:** Over Tümörlerinin Kökenleri

Şekil 5 **:** Overin FIGO evrelemesi

Şekil 6 **:** SF-1'in mir-383 ve östrojen ile ilişkisi

Şekil 7 **:** Dış kontrol örneği olarak duodenum epiteli kullanıldı.
Sarkoglikan Zeta ile immünohistokimyasal olarak boyanan duodenum epitelinde kolumnar hücrelerin sitoplazmik boyanmasını görmekteyiz. SGCZ 40X

Şekil 8 **:** Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede benign over dokusunda over folikül epitel hücrelerinde sitoplazmik boyanma saptanmadı. SGCZ 40X

Şekil 9 **:** Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede overin yetişkin granüloza hücreli tümör hücrelerinde zayıf sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X

Şekil 10 **:** Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede overin yetişkin granüloza hücreli tümör hücrelerinde orta sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X

Şekil 11 **:** Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede overin yetişkin granüloza hücreli tümör hücrelerinde kuvvetli sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X

Şekil 12 **:** Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede benign over dokusunda folikül epitel hücrelerinde orta sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X

Şekil 13 **:** Benign ve malign hasta gruplarının SGCZ'nin immünohistokimyasal yüzde, yoğunluk, sonuç kıyaslanması

Şekil 14 **:** Debulking ve fertilite koruyucu cerrahisinin immunohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

Şekil 15 : Premenapoz ve Postmenapoz'un immünohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

Şekil 16 : Malign hastaların evrelerinin SGCZ'nin yüzde,yoğunluk,sonuç kıyaslanması

Şekil 17 : SGCZ'nin over boyutlarıyla kıyaslanması

5.KISALTMALAR

GHT : Granüloza Hücreli Tümör
SGCZ : Zeta Sarkoglikan
LH : Luteinize Edici Hormon
FSH : Folikül Uyarıcı Hormon
TNM : Tümör Nod Metastaz
AGCT : Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümör
IHK : İmmünohistokimyasal
SF-1 : Steroidojenik Faktör-1
EMA : Epitelyal Membran Antijeni
SMA : Düz Kas Aktini

KLİĞİNİMİZDE ADNEKSİYAL KİTLE NEDENİYLE OPERE EDİLEN PATOLOJİ SONUCU OVERİN GRANÜLOZA HÜCRELİ TÜMÖR VE BENİGN SEBEPLERİ GELEN HASTALARIN ZETA SARKOGLİKAN EKSPRESYONUNUN İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ: KLİNİK VE PATOLOJİK KARŞILAŞTIRMA

6. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, seks kord-stromal over tümörleri içinde yer alan granüloza hücreli tümörlerde (GHT) Zeta Sarkoglikan (SGCZ) protein ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirmek ve benign adneksiyal kitlelerle karşılaştırarak olası tanısal ve prognostik rolünü araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya 2014–2024 yılları arasında kliniğimizde adneksiyal kitle nedeniyle opere edilip patolojik olarak granüloza hücreli tümör (n=33) veya benign over patolojisi (n=27) saptanan toplam 60 hasta dahil edilmiştir. Formalin fiksasyonlu parafin bloklardan alınan kesitlere zeta sarkoglikan antikoru ile immünohistokimyasal boyama uygulanmıştır. Ekspresyon düzeyi yüzde,yoğunluk ve sonuç olarak 3 parametreye bakılarak sitoplazmik zeta sarkoglikan ekspresyonu bir patolog (TE; 400× büyütme) tarafından değerlendirildi. Duodenum yüzey epitelini ve glandları döşeyen kolumnar hücrelerin sitoplazmik boyanma yoğunluğu kuvvetli yoğunluk değeri olarak referans alındı ve dış kontrol olarak kullanıldı. Daha zayıf ve çok zayıf boyanmalar sırasıyla orta ve zayıf yoğunluk olarak değerlendirildi. %10 ve altındaki sitoplazmik boyama negatif ekspresyon olarak kategorize edilirken, %11-50 fokal pozitif, %51-100 sitoplazmik boyanma yaygın pozitif ekspresyon olarak kategorize edildi. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U, Fisher gerçeklik testi ve ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR: Malign grupta zeta sarkoglikan pozitifliği %81,82 oranında saptanırken, benign grupta sadece 1 olguda (%3,70) pozitiflik izlenmiştir ($p<0,0001$). Pozitif SGCZ varlığında malign olma olasılığı anlamlı şekilde artmıştır (OR=117; %95 GA: 13,16–104,2). Aynı zamanda %50–60 oranında boyanma gösteren olguların

%51,52’si malign grupta yer almakta olup bu düzeyde SGCZ ekspresyonu anlamlı malignite ilişkisi göstermiştir (p=0,0001). Yaş, parite, sigara, menopoz durumu gibi değişkenlerde gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır.

SONUÇ: Granüloza hücreli tümörlerde SGCZ ekspresyonunun benign lezyonlara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanması, bu molekülün yeni bir immünohistokimyasal biyobelirteç olarak potansiyel taşıdığını düşündürmektedir. SGCZ'nin GHT tanısında ve muhtemel prognostik sınıflamada kullanımı daha geniş çalışmalara ihtiyaç duymakla birlikte umut vaat etmektedir.

Anahtar kelimeler: Granüloza hücreli tümör, Zeta Sarkoglikan, immünohistokimya, SGCZ, biyobelirteç

7. ABSTACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF ZETA-SARCOGLYCAN EXPRESSION IN PATIENTS OPERATED IN OUR CLINIC FOR ADNEXAL MASSES AND DIAGNOSED WITH OVARIAN GRANULOSA CELL TUMORS OR BENIGN CONDITIONS: A CLINICAL AND PATHOLOGICAL COMPARISON

OBJECTIVE:

This study aimed to evaluate the expression of Zeta-sarcoglycan (SGCZ) in granulosa cell tumors (GCTs), a subtype of sex cord-stromal ovarian tumors, using immunohistochemical methods, and to investigate its potential diagnostic and prognostic value by comparing it with benign adnexal masses.

MATERIALS and METHODS: A total of 60 patients who were operated on for adnexal masses in our clinic between 2014 and 2024 and pathologically diagnosed with granulosa cell tumor (n=33) or benign ovarian pathology (n=27) were included in the study. Immunohistochemical staining with zeta sarcoglycan antibody was applied to sections taken from formalin-fixed paraffin blocks. Cytoplasmic zeta sarcoglycan expression was evaluated by a pathologist (TE; 400× magnification) by looking at 3 parameters as expression level, density and result. The cytoplasmic staining intensity of columnar cells lining the duodenum surface epithelium and glands

was taken as a reference as strong intensity value and used as external control. Weaker and very weak stainings were evaluated as moderate and weak intensity, respectively. Cytoplasmic staining of 10% and below was categorized as negative expression, while 11-50% focal positive and 51-100% cytoplasmic staining were categorized as diffuse positive expression. Mann-Whitney U, Fisher exact test and chi-square test were used in statistical analysis.

RESULTS: Zeta-sarcoglycan positivity was observed in 81.82% of the malignant group, while only 1 case (3.70%) in the benign group showed positivity ($p<0.0001$). The presence of SGCZ positivity significantly increased the likelihood of malignancy (OR=117; 95% CI: 13.16–104.2). Additionally, 51.52% of cases showing 50–60% staining intensity were found in the malignant group, indicating a significant association between this level of SGCZ expression and malignancy ($p=0.0001$). No statistically significant differences were observed between the groups in terms of age, parity, smoking status, or menopausal state.

CONCLUSION: The significantly higher expression of SGCZ in granulosa cell tumors compared to benign lesions suggests that this molecule may have potential as a novel immunohistochemical biomarker. While further large-scale studies are needed to confirm its clinical applicability, SGCZ appears to be a promising candidate for use in the diagnosis and prognostic classification of GCTs.

Keywords: Granulosa cell tumor, Zeta-sarcoglycan, immunohistochemistry, SGCZ, biomarker

8.GİRİŞ ve AMAÇ

Adneksiyal kitleler, kadınlarda sık karşılaşılan jinekolojik sorunlardan olup her yaş grubunda görülebilen, klinik olarak dikkatle değerlendirilmesi gereken oluşumlardır. Bu kitlelerin büyük çoğunluğu benign özellik gösterirken, belirli bir kısmı malign özellik taşıyarak kadınların sağlık durumunu ciddi ölçüde etkileyebilir (1). Adneksiyal kitlelerin benign ve malign ayrımının doğru yapılması, klinik yönetim açısından kritik bir önem taşımaktadır.

Benign adneksiyal kitleler içerisinde sıklıkla karşılaşılanlar fonksiyonel over kistleri, dermoid kistler, endometriomalar ve müsinöz veya seröz kistadenomlardır. Bu tür kitleler genellikle belirti vermez ve çoğu zaman cerrahi müdahale gerektirmeden takip edilebilir (2).

Dermoid kist başta olmak üzere sırayla seröz kistadenom ve müsinöz kistadenom sıklıkla üreme çağında görülen benign kistlerdir (3,4). Dermoid kist en sık 10 ila 30 yaş arasında görülür (5).

Adneksiyal kitleler arasında kadın sağlığını tehdit eden başlıca jinekolojik malignitelerden biri de over kanseridir. 2020 yılında dünya genelinde tahmini olarak 313.959 yeni over kanseri vakası tespit edilmiş ve 207.252 ölüm gerçekleşmiştir. Bu rakamlar ile over kanseri, kadınlarda en sık görülen sekizinci kanser türüdür (6). Türkiye'de ise 7. sırada yer almaktadır (6). Ancak, over kanseri belirti vermeden ilerlemesi, tanı konduğunda genellikle ileri evrede olması ve tedaviye yanıtsızlık gibi nedenlerle kadınlarda jinekolojik kanserler içinde en yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biridir (7). 2020 GLOBOCAN verilerine göre over kanseri, kadınlar arasında kanser kaynaklı ölümlerde 5. sıradadır (8). Bu durum, hem tanı hem de tedavi süreçlerinde daha etkili yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Ayrıca, over kanserinin prognozu büyük oranda hastalığın evresine, histolojik tipine ve moleküler belirteçlerin varlığına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (9).

Malign adneksiyal kitleler ise epitelyal over kanserleri, germ hücreli tümörler ve seks kord-stromal tümörler gibi çeşitli grupları içerir.

Granüloza hücreli tümörler (GHT), seks kord-stromal tümör grubunun önemli bir üyesi olup, tüm yumurtalık malignitelerinin yaklaşık %2-5'lik bölümünü oluşturmaktadır (10). GHT'ler genellikle hormonal aktivite göstererek anormal uterin kanama veya endometrial hiperplazi gibi klinik belirtilere neden olur ve tanıları çoğunlukla postmenopozal dönemde konulur . Malign potansiyele sahip oldukları için uzun vadeli takip gerektirirler (11).

Son yıllarda immünohistokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemlerdeki ilerlemeler sayesinde, granüloza hücreli tümörlerin tanısında yeni biyobelirteçlerin kullanımı gündeme gelmiştir. Sarkoglikan ailesinin bir üyesi olan Zeta Sarkoglikan (SGCZ), hücre membranı yapısının korunmasında rol alan transmembran bir proteindir (12). Ancak, SGCZ'nin granüloza hücreli tümörlerde ekspresyon düzeyi ve klinik önemi üzerine yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Bu çalışmanın temel amacı, SGCZ' nin ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak granüloza hücreli tümörlerde ve benign adneksiyal kitlelerdeki ekspresyon farklılığını ortaya koymak, böylelikle granüloza hücreli tümörlerin tanısında kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak SGCZ'nin potansiyelini değerlendirmektir.

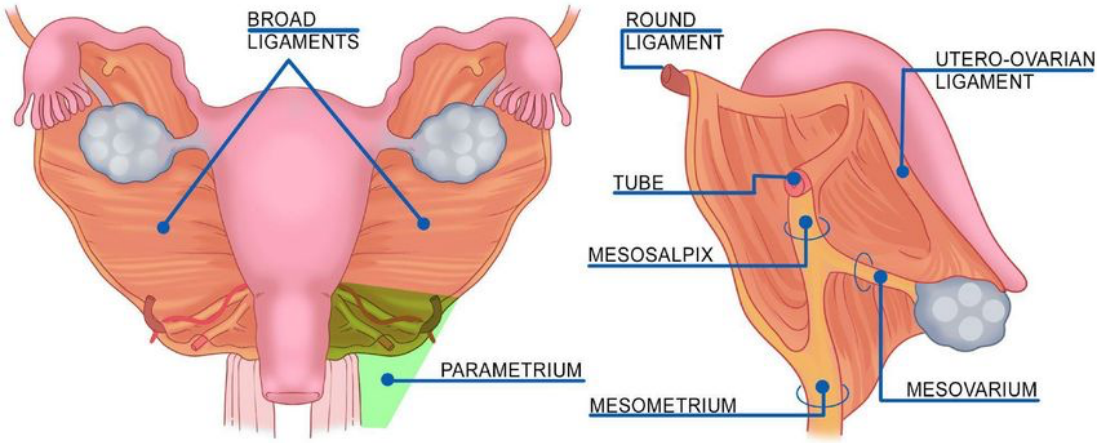
9. GENEL BİLGİLER

9.1 OVERİN ANATOMİSİ

Kadın üreme sisteminde uterin adneksler, temel olarak overler, tuba uterina ve bunları çevreleyen vasküler, lenfatik ve bağ dokusundan oluşmaktadır (13). Overler anatomik olarak uterusun lateral ve posterior tarafında konumlanmış oval şekilli organlardır. Overlerin pelvis yan duvarına tutunmasını sağlayan bağ dokusu yapısına mesoovaryum adı verilir. Ayrıca overler, ligamentum latum'un arka yaprağına tutunmuş haldedirler. Overlerin medial yüzü uterusla komşudur ve buradan uterusa ligamentlerle bağlanırlar (14). Overleri destekleyen anatomik yapılar arasında ovaryumu uterusa bağlayan ligamentum ovarii proprium (utero-ovarian ligament), ovaryumu pelvik yan duvara bağlayan ve içinden ovaryan damarların geçtiği ligamentum suspensorium ovarii (infundibulopelvik ligament) ile ligamentum latum uteri (broad ligament) bulunmaktadır. Ligamentum latum, ovaryumu mesovarium aracılığıyla destekleyerek pelviste sabitlenmesini sağlar (13,15).



Şekil 1 **:** Overin anatomisi ve onu tutan bağları(16)



Şekil 2 **:** Overin anatomisi ve komşulukları(17)

Overin anatomik yapısı dıştan içe doğru korteks ve medulla olmak üzere iki temel bölgeden oluşmaktadır. Korteks bölgesi overin dış kısmını oluşturur ve yoğun bağ dokusu tabakası olan tunika albuginea ile çevrilidir. Bu bölgede, yüzey epiteli olarak tek katlı kübik epitel hücreleri yer alır. Korteks içerisinde farklı gelişim aşamalarında olan foliküller bulunur. Bu foliküllerde granüloza hücreleri foliküllerin iç tabakasını oluşturur ve östrojen üretiminden sorumludur (18).

Granüloza hücreleri, over foliküllerinde primer folikülden başlayarak folikül gelişimi boyunca önemli roller üstlenirler. Foliküllerin büyüme sürecinde çoğalarak folikül sıvısının sentezlenmesine ve folikül boşluğunun oluşumuna katkı sağlarlar. Özellikle dominant folikül olan Graaf folikülü aşamasında, granülosa hücrelerinin LH (Luteinize edici hormon) reseptörleri ekspresyonu artar ve LH hormonuna yanıt verme kapasitesi kazanırlar. Ovulasyon sonrası bu hücreler, korpus luteuma dönüşerek progesteron üretirler ve gebelik gerçekleşmediğinde bozulmuş yapıya dönüşürler (korpus albikans) (19).

Overlerin iç bölgesi olan medulla, damarsal ve sinirsel yapılar açısından zengin bir bölgedir ve embriyolojik döneme ait kalıntı yapılar (epoophoron ve paroophoron gibi mezonefroz kalıntıları) da burada yerleşim gösterebilir (14,19).

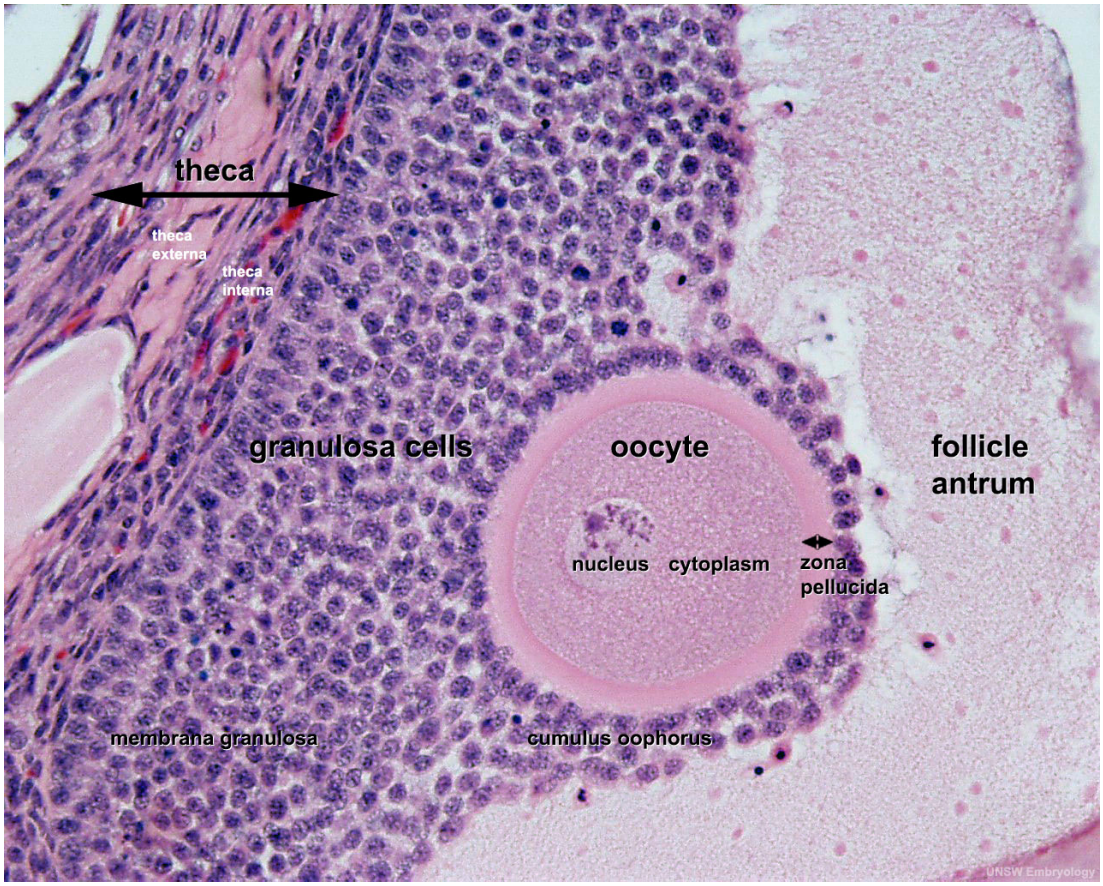
9.2 OVERİN HİSTOLOJİSİ

Over dokusunun histolojik yapısı, dıştan içe doğru yüzey epiteli, korteks ve medulla olmak üzere üç farklı tabakadan oluşmaktadır. Yüzey epiteli (germinal epitel), basit kübik epitelyal hücrelerle kaplıdır ve overin en dış yüzeyini oluşturur. Bu epitel tabakasının hemen altında, bağ dokudan zengin ve koruyucu özellik taşıyan ince bir tunika albuginea tabakası bulunmaktadır. Korteks bölgesi, farklı gelişim evrelerindeki çok sayıda folikülü içerir. Foliküller, oosit ve granüloza hücreleri tarafından oluşturulur; granüloza hücreleri foliküllerin hormonal fonksiyonlarını düzenler ve östrojen üretir. Folikül gelişiminin ileri evrelerinde teka interna ve teka eksterna adı verilen tabakalar granüloza hücrelerini çevreler ve androjen sentezini sağlar. Overlerin merkezi bölgesi olan medulla, gevşek bağ dokusu içerisinde bol miktarda damar, sinir lifleri ve lenfatik kanallar içerir (20,21).

Embriyolojik süreçte overlerin gelişimi, ürogenital kabartılardan (genital ridge) köken alır. İntrauterin dönemin erken evrelerinde primordial germ hücreleri, yolk sak duvarından migrasyonla bu genital kabartılara ulaşarak oogoniumları oluşturur. Bu oogoniumlar, mitotik bölünmeler ile çoğalarak primer oositlere dönüşürler ve bunlar primordial foliküller içerisinde duraklama fazına girer. Bu süreç fetal yaşamda gerçekleşir ve doğumda overlerde yaklaşık 1-2 milyon primordial folikül bulunur. Puberte dönemine gelindiğinde bu sayı yaklaşık 400.000'e düşer. Puberte sonrası foliküllerin döngüsel gelişimi başlar ve üreme yaşamı boyunca devam eder (14,22).

Granüloza hücrelerinin embriyolojik kökeni ise over stromasından köken alan folikül çevresindeki hücre topluluklarıdır. Foliküllerin büyümesi sırasında granüloza hücreleri prolifere olur, hormon reseptörlerini ekspresе eder ve oositlerin büyümesini destekleyen faktörler salgılar. Özellikle FSH (Folikül Uyarıcı Hormon) etkisi ile granüloza hücreleri çoğalarak foliküllerin dominant hale gelmesini sağlar. LH etkisi

ile ovulasyon gerçekleştikten sonra granüloza hücreleri luteinize olup progesteron üreten korpus luteum hücrelerine dönüşür (14,23).



.

Şekil 3 **:** Overin histolojisi(20)

9.3 OVER KANSERİ VE OVER KANSERLERİNİN SINIFLAMASI

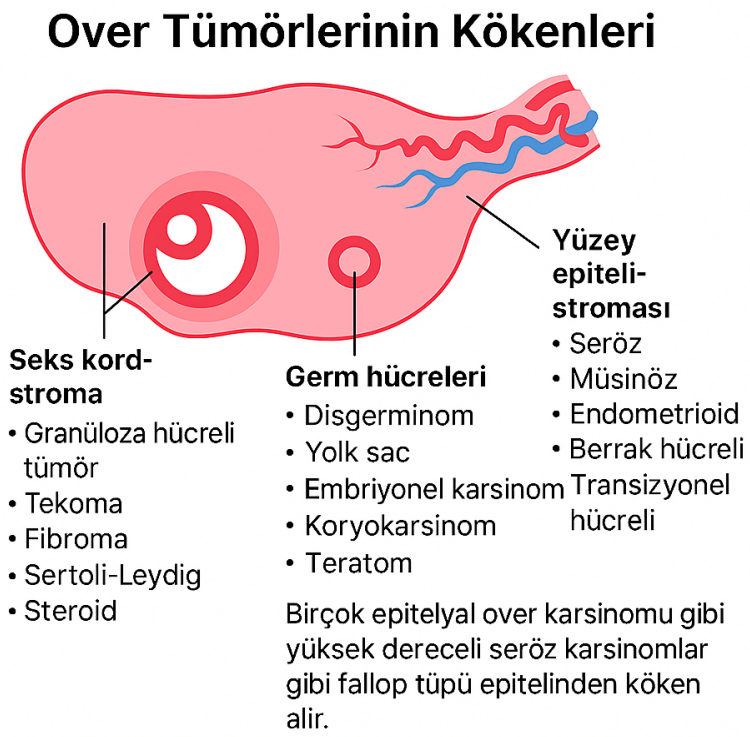
Over kanseri, kadınlarda görülen jinekolojik maligniteler arasında önemli bir yer tutmakta olup kadınlarda kansere bağlı ölümlerin önemli bir nedenidir. Dünya genelinde 2020 yılı verilerine göre yaklaşık 313.959 yeni vaka ve 207.252 ölümle sonuçlanmıştır. Bu rakamlarla over kanseri, kadınlarda en sık görülen sekizinci kanser türü ve kanser kaynaklı ölümlerde beşinci sırada bulunmaktadır (6).

Over kanserleri histolojik ve biyolojik özelliklerine göre farklı sınıflamalara ayrılır. Genel olarak over tümörleri üç temel kategori altında

incelenir: epiteliyal tümörler, germ hücreli tümörler ve seks kord-stromal tümörlerdir. Epiteliyal tümörler tüm over malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur ve seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli tümörler gibi alt gruplara ayrılır. Epiteliyal tümörler genellikle ileri yaş gruplarında görülür ve agresif seyir gösterebilir (24,25).

Germ hücreli tümörler ise daha genç yaşlarda ortaya çıkar ve disgeminom, yolk kesesi tümörü, teratom ve embriyonal karsinom gibi alt tipleri içerir. Bu tümörler sıklıkla hızlı büyüme özelliği gösterir ve yüksek oranda tedavi edilebilir tümörlerdir (24).

Seks kord-stromal tümörler, granüloza hücreli tümörler, sertoli-leydig hücreli tümörler ve fibroma-tekomalar gibi alt tipleri kapsar. Bu grubun en önemli temsilcilerinden olan granüloza hücreli tümörler (GHT), tüm over malignitelerinin %2-5'ini oluşturur ve genellikle hormon üretme kapasitesi nedeniyle hormonal belirtiler ile ortaya çıkar. Uzun dönem nüks riski taşıması nedeniyle granüloza hücreli tümörler klinik açıdan özel bir önem taşır (26,27).



Şekil 4 : Over Tümörlerinin Kökenleri (28)

TABLO 1 : WHO OVER TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASI(30)

1.1. Epiteliyal Tümörler

- Seröz Tümörler
  - Benign: Seröz kistadenom, Seröz adenofibroma, Seröz yüzey papillomu
  - Borderline: Seröz borderline tümör
  - Malign: Düşük dereceli seröz karsinom, Yüksek dereceli seröz karsinom
- Müsinöz Tümörler
  - Benign: Müsinöz kistadenom, Müsinöz adenofibroma
  - Borderline: Müsinöz borderline tümör
  - Malign: Müsinöz karsinom
- Endometrioid Tümörler
  - Benign: Endometrioid kistadenom, Endometrioid adenofibroma
  - Borderline: Endometrioid borderline tümör

    - Malign: Endometrioid karsinom

- Berrak Hücreli Tümörler
    - Benign: Berrak hücreli kistadenom, Berrak hücreli adenofibroma
    - Borderline: Berrak hücreli borderline tümör
    - Malign: Berrak hücreli karsinom

- Seromüsinöz Tümörler
    - Benign: Seromüsinöz kistadenom, Seromüsinöz adenofibroma
    - Borderline: Seromüsinöz borderline tümör
    - Malign: Seromüsinöz karsinom

- Brenner Tümörleri
    - Benign, Borderline, Malign Brenner tümörü

- Diğer
    - Mezonefrik-benzeri adenokarsinom, Farklılaşmamış ve dediferansiye karsinom, Karsinosarkom, Mikst karsinom

1.2. Mezenkimal Tümörler

- Endometrioid stromal sarkom
- Düz Kas tümörler
- Ovaryen Miksoma
- Diğer

1.3. Karma Epiteliyal ve Mezenkimal Tümörler

- Adenosarkom

1.4. Seks Kord-Stromal Tümörler

- Saf Stromal Tümörler
    - Over fibroması, Tekoma, Sklerozan peritonit ile ilişkili luteinize tekoma
    - Sklerozan stromal tümör, Mikrokistik stromal tümör, İmza hücreli stromal tümör
    - Leydig hücreli tümör, Steroid hücreli tümör, Over fibrosarkomu

- Saf Seks Kord Tümörleri
    - Erişkin granüloza hücreli tümör

- Juvenil granüloza hücreli tümör
- Sertoli hücreli tümör
- Anüler tübüllü seks kord tümörü

- Karma Seks Kord-Stromal Tümörler
  - Sertoli-Leydig hücreli tümör
  - Tanımlanmamış seks kord-stromal tümörler
  - Gynandroblastom

1.5. Germ Hücreli Tümörler

- Mature teratoma
- İmmatür teratom
- Disgerminom
- Yolk sac tümörü
- Embriyonel karsinom
- Gestasyonel olmayan koryokarsinom
- Karma germ hücreli tümör

1.6. Monodermal Teratomlar ve Dermoid Kistten Kaynaklanan Somatik Tip Tümörler

- Struma ovari
- Karsinoid
- Nöroektodermal tip tümörler
- Monodermal kistik teratomlar
- Teratomdan köken alan somatik neoplaziler

1.7. Germ Hücre–Seks Kord-Stromal Tümörler

- Gonadoblastom
- Karma germ hücre-seks kord stromal tümör (sınıflandırılamayan)

1.8. Çeşitli Tümörler

- Rete ovarii tümörleri: Rete kistadenom, Rete adenom, Rete adenokarsinom
- Wolffian tümör
- Solid psödopapiller tümör
- Hiperkalsemik tip küçük hücreli karsinom
- Wilms tümörü

1.9. Mezotelyal Tümörler

- WHO 2020 periton tümörlerine bakınız

1.10. Tümör Benzeri Lezyonlar

- Follikül kisti
- Korpus luteum kisti
- Büyük lüteinize follikül kisti
- Hyperreactio luteinalis
- Gebelik luteoması
- Stromal hiperplazi
- Stromal hipertektozis
- Fibromatozis
- Masif ödem
- Leydig hücre hiperplazisi

1.11. Metastazlar

- Overe metastaz

Tablo 2 : Epiteliyal Over Tümörlerinin Alt Tipleri(29)

Alt Tip	Grade	Notlar
Seröz	Yüksek / Düşük	Yüksek grade en yaygın ve en agresif alt tiptir
Müköz	Genellikle borderline veya düşük grade	Gençlerde görülür
Endometrioid	Düşük – orta grade	Endometriozis ile ilişkili olabilir
Berrak Hücreli	Yüksek grade	Kemoterapiye dirençli olabilir
Brenner	Genellikle benign	Transizyonel epitel benzeri yapı
Seromüköz	Nadir	Seröz + müköz karışımı
Diğer nadir tipler	-	-

Tablo 3 : Germ Hücreli Over Tümörleri(29)

Tümör Tipi	Malignite Durumu	Yaş Grubu
Disgerminom	Malign	Genç kadınlarda
Yolk sac tümörü (Endodermal Sinüs)	Malign	Hızlı progresyon
Embriyonal Karsinom	Malign	Çok nadir
Koryokarsinom	Malign	Çok agresif
Matür Teratom	Benign	En sık görülen germ hücreli tümör
İmmatür Teratom	Malign potansiyel	Nadir

Tablo 4 : Seks Kord-Stromal Tümörler(29)

Tümör Tipi	Özellik	Hormon Aktivitesi
Yetişkin Granüloza Hücreli	En sık seks kord tümörü	Östrojen üretimi olabilir
Juvenil Granüloza Hücreli	Daha agresif seyreder	Çocuk ve adölesanlarda
Sertoli-Leydig Hücreli	Androjenik özellikler	Maskülinizasyon yapabilir
Tekoma	Genellikle benign	Östrojenik
Fibroma	Benign	Meigs sendromu ile ilişkili

9.3.1. Over Kanserlerinin Sınıflaması

Over kanseri, genellikle ileri evrede tanı alan ve mortalitesi yüksek olan bir malignitedir. Bu nedenle hastalığın evrelendirilmesi, hem tedavi planlaması hem de prognoz tayini açısından kritik öneme sahiptir. Dünya Kadın Doğum ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO), over, fallop tüpü ve primer peritoneal karsinomlar için ortak bir evreleme sistemi benimsemiştir. FIGO'nun en güncel evreleme sistemi 2014 yılında revize edilmiş ve 2021'de küçük terminolojik netleştirmelerle yeniden doğrulanmıştır (9,24).

Yeni sistemde tümörün anatomik yayılımı temel alınmakta; tümör over veya tüp ile sınırlı ise Evre I, pelvik organlara yayılmışsa Evre II, karın zarı (periton) veya retroperitoneal lenf nodlarına yayılmışsa Evre III, uzak organ metastazı varsa Evre IV olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle Evre IC ve IIIA1 alt kategorileriyle tanısal ayırt edicilik artırılmış, cerrahi ve patolojik bulgularla uyum sağlanmıştır (24,30).

Bu sınıflama, klinik uygulamada cerrahi evreleme prosedürlerinin temelini oluşturmakta ve aynı zamanda TNM (Tümör Nod Metastaz) sınıflaması ile eşgüdümlü olarak kullanılmaktadır (30).

Tablo 5 : Over, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Karsinomlarda FIGO 2014/2021 Evreleme Sistemi(31)

1. Primer Tümör (T)

T-evresi	FIGO Evresi	Tanım
TX	-	Primer tümör değerlendirilemez
T0	-	Primer tümör yok
T1	1	Tümör overler (bir veya her ikisi) veya fallop tüpleriyle sınırlıdır
T1a	IA	Tümör bir overle (kapsül sağlam) veya fallop tüpüyle sınırlı, over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya periton yıkamalarında malign hücre yok
T1b	IB	Tümör her iki overle (kapsüller sağlam) veya fallop tüpleriyle sınırlı; over veya fallop tüpü yüzeyinde tümör yok; asit veya periton yıkamalarında malign hücre yok
T1c	1C	Tümör bir veya her iki over veya fallop tüpleriyle sınırlı olup, aşağıdaki özelliklerden herhangi biriyle birlikte
T1c1	IC1	Cerrahi sırasında kapsül rüptürü (içeriğin dökülmesi)
T1c2	IC2	Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya tümör yüzeyde mevcut
T1c3	IC3	Asit veya yıkama sıvısında malign hücreler saptanması
T2	II	Tümör, pelvik çıkıntının altında pelvik uzantıya sahip bir veya her iki

		overe veya fallop tüpünü veya primer periton kanserini içerir.
T2a	IIA	Uterus veya fallop tüpüne invazyon ve/veya implantlar
T2b	IIB	Pelvik diğer yapılara invazyon ve/veya implantlar
T3	III	Tümör bir veya her iki overi veya fallop tüpünü veya primer peritoneal kanseri içerir ve mikroskopik olarak pelvis dışında peritoneal metastaz ve/veya retroperitoneal (pelvik ve/veya para-aortik) lenf düğümlerine metastaz doğrulanır.
T3a	IIIA2	Pozitif retroperitoneal lenf nodları ile veya onlarsız mikroskopik ekstrapelvik (pelvik kenarın üstünde) periton tutulumu
T3b	IIIB	Pelvisin ötesinde makroskobik peritoneal metastaz, en büyük boyutu 2 cm veya daha az, retroperitoneal lenf düğümlerine metastaz olsun veya olmasın
T3c	IIIC	Pelvisin ötesinde makroskopik peritoneal metastaz, en büyük boyutu 2 cm'den büyük, retroperitoneal lenf düğümlerine metastazlı veya metastazsız (her iki organın parankimal tutulumu olmaksızın tümörün karaciğer ve dalak kapsülüne uzanması dahil)

2. Bölgesel Lenf Nodu (N) (31)

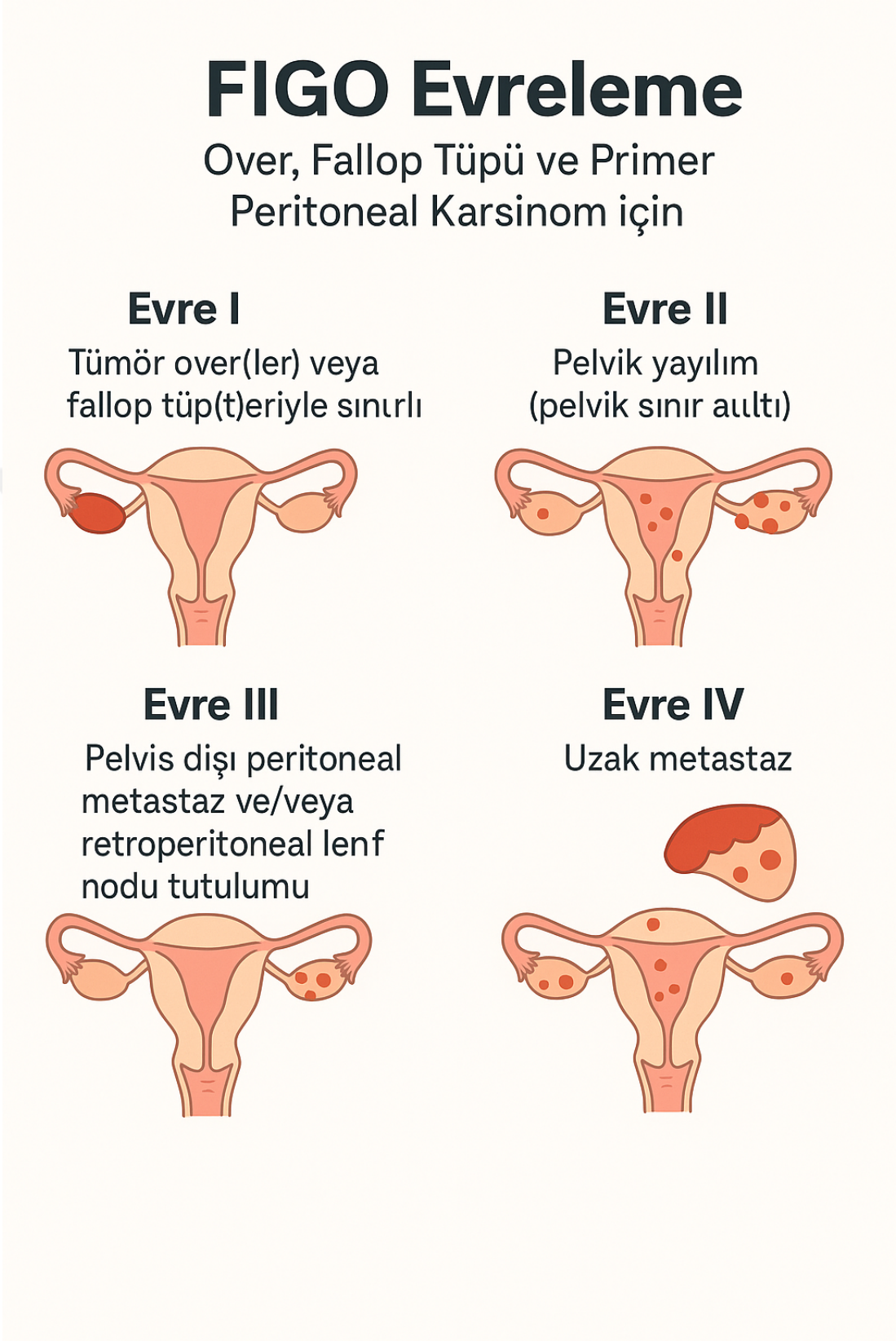
N-evresi	FIGO Evresi	N Kriteri
NX	-	Lenf nodları değerlendirilemez
N0		Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N0(I+)		Bölgesel lenf düğümündeki (düğümlerinde) 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
N1	IIIA1	Sadece pozitif retroperitoneal lenf düğümleri (histolojik olarak doğrulanmış)
N1a	IIIA1i	En büyük boyutu 10 mm'ye kadar olan metastazlar
N1b	IIIA1ii	En büyük boyutu 10 mm'den büyük metastaz

3. Uzak Metastaz (M) (31)

M-evresi	FIGO Evresi	Tanım
M0	-	Uzak metastaz yok
M1	IV	Pozitif sitolojili plevral efüzyon dahil uzak metastaz; karaciğer veya dalak parankimal metastazı; ekstraabdominal organlara metastaz (inguinal lenf düğümleri ve karın boşluğunun dışındaki lenf düğümleri dahil); ve bağırsağın transmural tutulumu
M1a	IVA	Malign plevral efüzyon
M1b	IVB	Karaciğer veya dalak parankima metastazları; karın dışı organlara metastazlar (Inguinal lenf düğümleri ve abdominal kavite dışı lenf düğümleri dahil); bağırsağın transmural tutulumu

4. Prognostik Evre Gruplaması (31)

T	N	M	Evre Grubu
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T1c	N0	M0	IC
T2	N0	M0	II
T2a	N0	M0	IIA
T2b	N0	M0	IIB
T1/T2	N1	M0	IIIA1
T3a	NX, N0, N1	M0	IIIA2
T3b	NX, N0, N1	M0	IIIB
T3c	NX, N0, N1	M0	IIIC
Herhangi T	Herhangi N	M1	IV
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVB



Şekil 5 : Overin FIGO evrelemesi

9.3.2. Overin Granüloza Hücreli Tümörü: Tanı, Risk Faktörleri ve Karsinogenezi

GHT, overin seks kord-stromal tümörleri arasında en sık görülen türdür ve over tümörlerinin yaklaşık %2-5'ini oluşturur. Genellikle hormonal aktivite gösterdikleri için klinik olarak hormonal dengesizlik semptomlarıyla ortaya çıkarlar. En sık postmenopozal dönemde görülmekle birlikte, daha genç yaşlarda da ortaya çıkabilirler. Çoğunlukla unilateral yerleşim gösterirler ve ortalama çapları yaklaşık 10-15 cm arasında değişmektedir (26).

GHT'ler, genellikle düşük gradeli malign karakterde olup yavaş klinik seyre sahiptir. Ancak büyük boyutlara ulaşmaları nedeniyle, tanı anında ileri evre hastalık veya komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Granüloza hücreli tümörlerin önemli özelliklerinden biri, hastaların uzun vadede takip edilmesini gerektiren geç nüks potansiyeline sahip olmasıdır (24,26).

Granüloza hücreli tümörlerin iki temel alt tipi bulunmaktadır: erişkin (adult) ve juvenil form. Olguların yaklaşık %95'ini erişkin tip oluşturur. Erişkin granüloza hücreli tümörler tipik olarak 45-55 yaş aralığındaki kadınlarda görülürken, juvenil form daha genç yaşlarda, genellikle prepubertal ve genç erişkin dönemde ortaya çıkar ve klinik seyri çoğunlukla benign karakterlidir (32).

GHT tanısı genellikle klinik bulgular, ultrasonografi görüntüleri ve histopatolojik değerlendirme ile konulur. Histopatolojik olarak tümör, granüloza hücrelerinin tipik Call-Exner cisimcikleri ile karakterize edilir. Bu hücreler genellikle immünohistokimyasal olarak inhibin, kalretinin ve FOXL2 gibi belirteçler açısından pozitiftir ve tanıda önemli rol oynarlar (27,33).

Erişkin tip granüloza hücreli tümörlerde, FOXL2 geninde (%95'ten fazla) tipik olarak 402C>G (C134W) mutasyonu bulunur ve bu mutasyon tanı açısından oldukça değerlidir. Ayrıca SMAD3 ve GATA4 gibi diğer genlerde de çeşitli mutasyonların olabileceği bildirilmiştir (27,34).

GHT'lerin risk faktörleri arasında yaş, hormonal faktörler ve bazı genetik predispozisyonlar yer alabilir; ancak bu tümörlerin kesin etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Özellikle hormonal stimülasyon ve endojen östrojen seviyelerinin yüksek olması, tümör gelişimi açısından önemli risk faktörleri olarak kabul edilir (10).

GHT'lerin önemli bir özelliği, yüksek oranda östrojen salgılayabilmeleridir. Bu durum, klinik bulguların çoğunlukla hiperöstrojenizme bağlı ortaya çıkmasına neden olur. Hastalar, östrojen fazlalığına bağlı olarak endometrial hiperplazi (%25-30), endometriyal kanser (%5) gibi patolojilerle başvurabilirler. Prepubertal dönemde ise erken puberte belirtileri, erişkin dönemde ise anormal uterin kanama, sekonder amenore veya pelvik kitle şikayetleri ile ortaya çıkabilir (24,32,35).

GHT'lerin tanısında ve takip sürecinde inhibin (özellikle inhibin B) en değerli belirteçlerden biridir. İnhibin seviyesi, tümör aktivitesini ve hastalığın tedaviye verdiği cevabı değerlendirmede önemli rol oynar. Özellikle postmenopozal hastalarda artmış inhibin seviyeleri, granüloza hücreli tümör tanısında dikkat çekici bir bulgu olarak kabul edilir (26,35)

GHT'lerin karsinogenezinde FOXL2 geninde meydana gelen spesifik C134W mutasyonu temel rol oynamaktadır. FOXL2, granüloza hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve hormon sentezini düzenleyen kritik bir transkripsiyon faktörüdür. Bu mutasyon sonucunda hücre proliferasyonunun artması ve tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalması gerçekleşir. Ayrıca, GHT'lerde östrojen reseptörlerinin ekspresyonunun yüksek olması, tümör gelişimini destekleyen ek bir mekanizmadır (27,36).

9.3.3. Overin Granüloza Hücreli Tümörün Özellikleri ve İmmünohistokimyasal Analiz

GHT'ler, ovaryumun seks kord-stromal tümörleri arasında en sık görülen malign tiptir. Erişkin granüloza hücreli tümörler (AGCT), tüm over malignitelerinin yaklaşık %2'sini oluşturur ve genellikle 50 yaş civarında postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Çoğu zaman tek taraflı, ortalama yaklaşık 12 cm boyutlarında over kitleleri şeklinde görülürler. Bu tümörler östrojen hormonu üretme kapasitesine sahip olduğundan olguların ~⅔'ünde hiperöstrojenizm bulguları (örn. anormal uterin

kanama, endometrial hiperplazi veya endometrioid karsinom eşlik etmesi) saptanabilir . Granüloza tümörleri genellikle yavaş seyirlidir; ancak yıllar sonra bile nüks edebildikleri için uzun dönem takip gerektirir (37).

GHT'lerin tanısında immünohistokimyasal belirteçlerin kullanımı önemlidir. Bu tümörler sıklıkla inhibin B ve anti-müllerian hormon üretirler ve bu belirteçler tanısal doğruluk açısından değer taşır. Özellikle anti-müllerian hormonun yüksek spesifitesi nedeniyle inhibin ile kombine kullanımı önerilmektedir (27,35). Ayrıca CD99 gibi diğer belirteçler de immünohistokimyasal incelemede faydalıdır (34).

Bu tümörlerin histolojik olarak karakteristik özelliği, Call-Exner cisimcikleri olarak adlandırılan folikül benzeri yapılar göstermeleridir. Ayrıca, nükleusta karakteristik kahve çekirdeği görünümü gösteren hücreler granüloza hücreli tümör tanısını destekler niteliktedir (32). Tümörlerin büyük boyutlara ulaşması durumunda spontan rüptür veya hemoperitoneum gibi komplikasyonlar görülebilir. Cerrahi girişim sırasında tümörlerin rüptür riski yüksektir, bu nedenle dikkatli cerrahi yaklaşım önemlidir (26).

Prognoz açısından granüloza hücreli tümörlerin erken evrede yakalanması genel olarak iyi prognoz ile ilişkilidir. Ancak anöploidi ve p53 ekspresyonunda artış, kötü prognozla ilişkili faktörler olarak tanımlanmıştır. İleri evre hastalıkta sağ kalım, tümör evresine ve cerrahi sonrası rezidüel hastalığın varlığına göre değişmektedir (38).

Moleküler olarak, erişkin tip granüloza tümörlerinin büyük çoğunluğunda **FOXL2** geninde tek bir somatik mutasyon (402C>G, yani C134W) tespit edilmiştir. Bu mutasyon AGCT vakalarının %95-97'sinde bulunur ve tanıda ayırt edici değere sahiptir. FOXL2 proteininin immünohistokimyasal (IHK) boyanması da çoğu GHT'de pozitiftir, ancak FOXL2 proteini diğer bazı tümörlerde de boyanabildiği için tek başına spesifik değildir (39). Bu nedenle, GHT tanısında FOXL2 mutasyonunun genetik analizi "altın standart" olarak kabul görmeye başlanmıştır.

GHT'lerin tanısında ve ayırıcı tanısında immünohistokimya önemli rol oynar. Bu tümörler seks kord stromal farklılaşmayı gösteren belirteçleri pozitif, epitel veya germ hücre tümör belirteçlerini ise genellikle negatif eksprese eder. Klinik pratikte en sık kullanılan IHK markerları **inhibin alfa**, **kalretinin**, ve **Steroidogenik Factör-1 (SF-1)**'dır. Özellikle inhibin ve kalretinin boyaları çoğu granüloza tümöründe pozitiftir; SF-1 ise nükleer bir transkripsiyon faktörü olup yine granüloza hücrelerinde yaygın ekspresyon gösterir (40). Örneğin, bir olguda tümör hücrelerinde inhibin, SF-1 ve kalretininin birlikte pozitif saptanması granüloza hücreli tümör lehine güçlü destek sunar (40). Bunun yanında, **WT1** ve **CD99** gibi diğer markerlar da granüloza tümörlerinde sıklıkla pozitif bulunabilir. 2024 yılında 290 AGCT vakası üzerinde yapılan geniş bir çalışmada FOXL2 (%98), SF-1 (%100) ve CD99 (%90) hemen tüm tümörlerde pozitif saptanırken; inhibin A yalnızca %78 vakada, kalretinin ise %45 vakada pozitif bulunmuştur. Bu bulgu, klasik IHK belirteçlerin her vakada pozitif olmayabileceğini ve tanısal panelde birden fazla marker kullanımının önemini göstermektedir (41). GHT'lerde östrojen ve progesteron reseptörleri de çoğunlukla pozitiftir (sırasıyla ~%94 ve %82) ; buna karşın sitokeratin reaktivitesi genellikle zayıf ve olağandır (Keratin AE1/3 ~%26 pozitif) (41).

GHT'lerin epitelyal over karsinomları ve metastatik tümörlerden ayrımında, *sitokeratin* ve *epitelyal membran antijeni (EMA)* boyanmasının yokluğu önemli ipuçları sağlar. Literatürde 52 vaka üzerinde yapılan bir çalışmada GHT'lerin %0'ında EMA pozitifliği saptanmış, keratin boyanması ise vakaların yalnızca yaklaşık %30'unda görülmüştür **(42)**.

Tüm vakalarda *vimentin* ara filament proteini güçlü şekilde pozitif olup, %92'sinde *düz kas aktini (SMA)* pozitifliği mevcuttur. Yine yaklaşık yarısında *S-100* protein boyanması izlenebilmektedir (42). Bu immünofenotip, granüloza tümörlerinin mezenkimal ve endokrin farklılaşma gösterdiğini, ancak epiteliyal markerlardan yoksun olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, bir over tümöründe inhibin, SF-1, FOXL2, kalretinin, SMA, vimentin pozitif; buna karşın sitokeratin ve EMA negatif bir immünprofil saptanması granüloza hücreli tümör tanısını güçlü şekilde destekler (37,42).

Bu tez çalışmasında, granüloza hücreli tümörlerde Zeta Sarkoglikan ekspresyonunun değerlendirilmesi ile bu tümör tipinin tanı ve prognostik değerlendirmesine yönelik yeni biyobelirteçlerin keşfi amaçlanmaktadır.

9.3.3.1 Zeta Sarkoglikan (SGCZ) Molekülü Hakkında

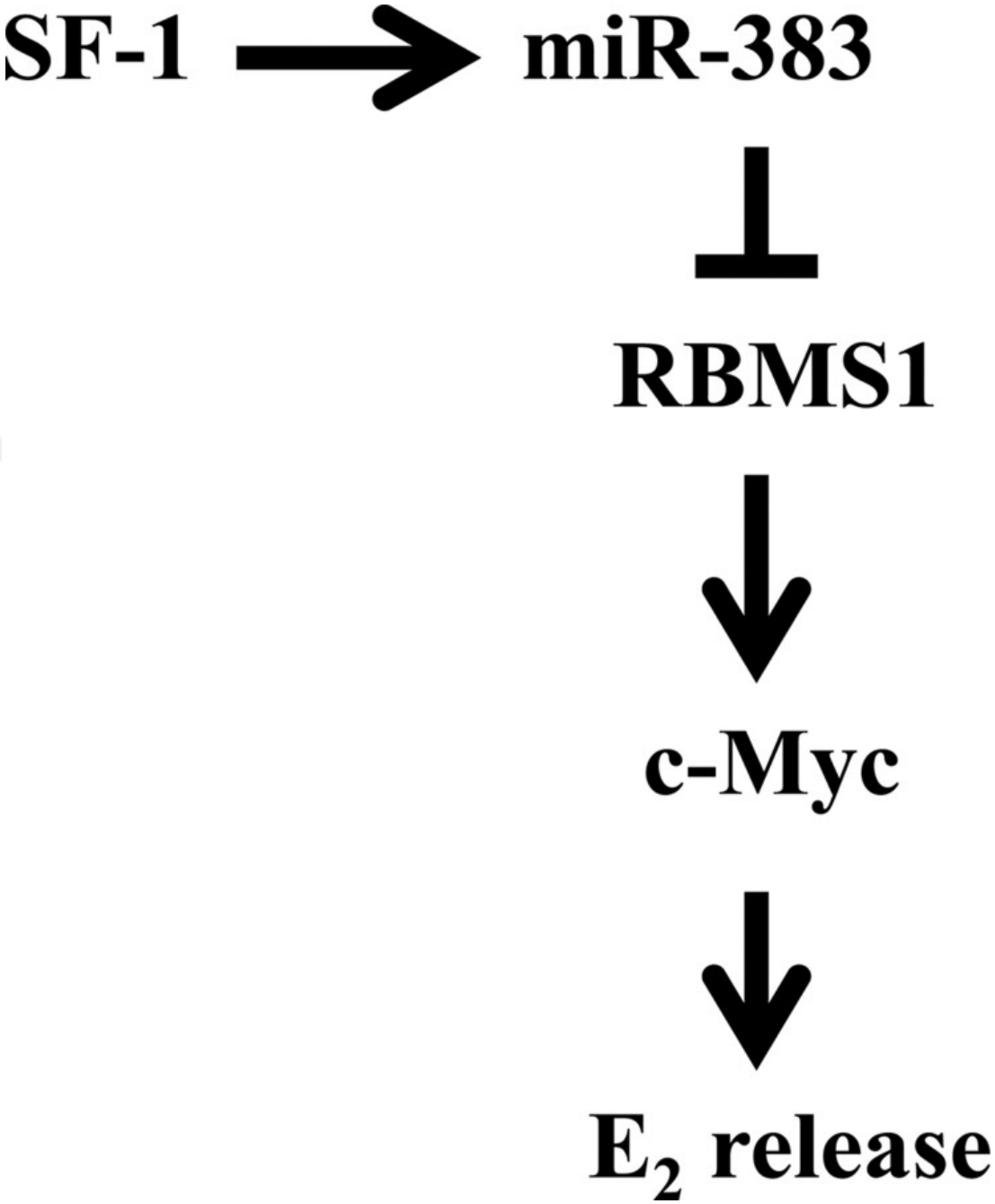
Zeta sarkoglikan, kas hücrelerinin zar iskeletini oluşturan *distrofin-glikoprotein kompleksi*nin bir parçası olan transmembran bir protein alt birimidir (43). Sarkoglikan ailesi alfa, beta, gamma, delta, epsilon ve zeta olmak üzere 6 üyeden oluşur ve bu proteinler hücre iskeleti ile hücre dışı matriks arasında fiziksel bir köprü görevi görür (44). Her bir sarkoglikan üyesinin fonksiyonu bütünün ayrılmaz bir parçasıdır; bu nedenle bu proteinlerden herhangi birindeki kalıtsal defekt, tüm kompleksin stabilitesini bozarak kas hücrelerinde limb-kuşak tipi musküler distrofiye yol açabilmektedir (43). SGCZ, yapısal olarak gamma- ve delta-sarkoglikana homolog bir proteindir ve onların fonksiyonel yerine geçebilmektedir. Deneysel çalışmalarda zeta-sarkoglikanın, diğer sarkoglikanlarla birleşerek kas hücrelerinde fonksiyonel bir kompleks oluşturabildiği gösterilmiştir. Filogenetik olarak delta'ya daha yakın olsa da, fonksiyonel açıdan gamma-sarkoglikana benzer bir rol oynadığı rapor edilmiştir (43).

Zeta sarkoglikan geninin (***SGCZ***), farklı dokulardaki ifade profili diğer sarkoglikanlardan bazı farklılıklar gösterir. Hayvan modelinde yapılan analizler, **SGCZ transkriptinin özellikle beyin dokusunda belirgin düzeyde bulunduğunu** ortaya koymuştur. Hatta zeta sarkoglikan mRNA dağılımının, klasik kas tipi gamma sarkoglikanın dağılımına neredeyse karşıt (resiprokal) bir desen sergilediği bildirilmiştir. Bu durum, zeta sarkoglikanın iskelet kası dışında (ör. merkezi sinir sistemi gibi dokularda) özel bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (43). Öte yandan, normal ovaryum veya diğer endokrin organlarda SGCZ gen ekspresyonuna dair sınırlı bilgi mevcuttur. Mevcut büyük veri tabanları, SGCZ geninin yaygın kanser dokularında belirgin bir düzeyde **ekspresse olmadığını** göstermektedir (TCGA RNA verilerinde SGCZ, 17 ana kanser tipinin hiçbirinde anlamlı düzeyde tespit edilmemiştir) (45). Yani SGCZ, bilinen onkojenik veya tümör baskılayıcı gen setlerinin dışında, oldukça spesifik bir ifade paterni sergilemektedir.

9.3.3.2 Granüloza Hücreli Tümörlerde Zeta Sarkoglikan Ekspresyonu

GHT'lerde **SGCZ** ekspresyonunun incelenmesi, literatürde yeni bir araştırma konusu olarak dikkat çekmektedir. Şu ana kadar yayınlanmış çalışmalarda, granüloza hücreli neoplazmlarda SGCZ proteininin varlığı veya prognostik değeri üzerine doğrudan bir bulgu rapor edilmemiştir. Bu nedenle, tez konusu olarak *"Zeta sarkoglikan molekülünün immünohistokimyasal analizi ve granüloza hücreli tümörlerdeki ekspresyonu"* özgün ve literatüre katkı potansiyeli taşıyan bir çalışma olma potansiyeli taşımaktadır.

Mevcut literatürde SGCZ'yi granüloza hücreleriyle ilişkilendiren dolaylı veriler bulunmaktadır. Özellikle, **steroidojenik faktör-1 (SF-1, NR5A1)** adlı nükleer reseptörün SGCZ genini doğrudan düzenlediği gösterilmiştir. SF-1, granüloza hücrelerinde hormon üretimi ve farklılaşma için kritik bir transkripsiyon faktörüdür ve granüloza tümörlerinde de immünohistokimyasal olarak her zaman pozitif saptanmaktadır (37). 2012 yılında fare ovaryumunda yapılan bir moleküler çalışmada, SF-1'in **SGCZ promotor bölgesine bağlanarak bu genin transkripsiyonunu doğrudan aktifleştirdiği** ortaya konmuştur (46). İlginç bir şekilde, **miR-383** adlı mikroRNA'nın SGCZ geninin birinci intronunda yer aldığı ve SGCZ ile birlikte transkribe olduğu saptanmıştır. SF-1 aktivasyonu sonucunda SGCZ geni ve intronik mikroRNA'sı miR-383 birlikte artmaktadır (46). Granüloza hücrelerinde miR-383'ün aşırı ekpresyonunun östradiol hormon salınımını belirgin şekilde **artırdığı** deneysel olarak gösterilmiştir. Bu etki, miR-383'ün **RBMS1** adlı bir mRNA bağlayıcı proteini baskılaması ve dolaylı olarak **c-Myc** düzeylerini azaltması ile ilişkilendirilmiştir (46). Sonuç olarak, SF-1 – SGCZ – miR-383 ekseni, granüloza hücrelerinin endokrin fonksiyonlarında rol oynayan yeni bir düzenleyici yolak olarak tanımlanmıştır. Bu bulgular, SGCZ geninin over granüloza hücrelerinde transkripsiyonel olarak aktif olabileceğini ve potansiyel fonksiyonları olabileceğini akla getirmektedir. Dolayısıyla, granüloza hücreli tümör dokularında **Zeta sarkoglikan proteininin** immünohistokimyasal varlığını araştırmak bilimsel açıdan gerekçelendirilmiştir.



Şekil 6 **:** SF-1'in mir-383 ve östrojen ile ilişkisi(46)

9.3.4. Jüvenil Granüloza Hücreli Tümörlerin Özellikleri

Jüvenil tip granüloza hücreli tümörler, genellikle çocukluk döneminde veya genç erişkin dönemde ortaya çıkar. Klinik olarak hastaların çoğunda puberte prekoks izlenir (%75). Erişkin tipten farklı olarak juvenil tipte Call-Exner cisimcikleri nadiren görülür ve nükleer kahve çekirdeği görünümü daha az sıklıktadır. FOXL2 mutasyonu ise genellikle jüvenil tip tümörlerde saptanmaz. Jüvenil formun klinik seyri, erişkin tipe göre daha agresiftir ve Olier ya da Maffucci sendromları gibi nadir görülen bazı sendromlarla ilişkilendirilebilir (11,47)

9.3.5. Granüloza Hücreli Tümörlerin Tedavisi

GHT'lerin temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Tümör evresine göre cerrahi işlemde abdominal yıkama sıvısı, omental biyopsi, periton biyopsisi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve büyük tümörlerde endometriyal biyopsi veya küretaj yapılması önerilmektedir. Fertilite koruyucu cerrahi yaklaşım premenopozal ve erken evre hastalarda bir seçenek olabilir (48).

İleri evre veya rekürrens durumlarda cerrahiye ek olarak kemoterapi uygulanabilir. GHT'ler özellikle BEP (bleomisin, etopozid, sisplatin) rejimine iyi yanıt verirler. Diğer kemoterapi rejimleri arasında paklitaksel, doksorubisin ve siklofosfamid (PAC) içeren protokoller de tercih edilebilir (49).

9.3.6. Granüloza Hücreli Tümörlerde Rekürrens (Nüks) ve Yönetimi

Granüloza hücreli tümörler, genellikle yavaş seyirli olsalar da rekürrens oranları yüksektir ve nüks, ortalama olarak ilk tanıdan sonraki 4-6 yıl içerisinde gerçekleşir (50). Bu nedenle, uzun dönemli takip ve izlem son derece önemlidir.

Hastalığın rekürrens riskini belirleyen en önemli faktörlerden biri cerrahi sonrası kalan rezidüel hastalık varlığıdır. Ayrıca DNA anöploidisi, bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlanmış olup, anöploidi durumunda rekürrens riski belirgin şekilde artmaktadır (35).

Patolojik olarak atipi, yüksek mitotik aktivite ve Call-Exner cisimciklerinin yokluğu gibi histolojik bulgular, erken rekürrens riskinin artışıyla ilişkilidir. Bu bulgulara sahip tümörlerde takip aralığının daha sık olması önerilir (34).

GHT'lerin rekürrens durumunda, lokalize hastalıklarda cerrahi girişim temel yaklaşım olarak kabul edilir. Kemoterapi, rekürrens durumlarında daha sık tercih edilen bir tedavi yaklaşımıdır ve primer tedavide çok fazla yeri olmayan radyoterapi, seçilmiş olgularda palyatif amaçlı kullanılabilir (48).

Rekürrens GHT'lerde hormon reseptörü ekspresyon profili, tedavi seçenekleri açısından önemlidir. Progesteron reseptörü neredeyse tüm rekürrens vakalarda (%100) pozitif saptanırken, östrojen reseptörü pozitifliği yaklaşık olarak %30 oranındadır. Bu durum, hormon tedavilerinin kullanımını desteklemektedir. LH-RH (Releasing Hormon) agonistleri bu hormon duyarlı rekürrenslerde etkili bulunmuştur ve yaklaşık %50 etkinlik oranıyla tedavi seçenekleri arasında yer alır. Aromataz inhibitörleri ve anti-anjiyojenik ajanlar (örneğin bevacizumab) da rekürrens durumunda etkili olabilecek diğer tedavi alternatifleridir (38,49).

9.3.7. Overin Granüloza Hücreli Tümörünün Sağkalımı

Günümüzde GHT'lerin uzun vadeli sağ kalım oranı, erken evre hastalarda (Evre I) yaklaşık %90-95 arasında olup oldukça yüksektir. Ancak, ileri evre (Evre II-IV) hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları belirgin şekilde azalarak yaklaşık %50-80 arasında kalmaktadır (24,34).

Tablo 6: Granüloza hücreli over tümörlerinde FIGO evresine göre sağkalım(10)

Aşağıdaki tablo, granüloza hücreli over tümörlerinde tanı anındaki FIGO evresine göre 5 ve 10 yıllık sağkalım oranlarını göstermektedir. Evre III ve IV için veriler birleştirilmiştir.

FIGO Evresi	Tanım	5 Yıllık Sağkalım (%)	10 Yıllık Sağkalım (%)
I	Büyüme yalnızca bir veya her iki over ile sınırlı	%90 - %100	%84 - %95
II	Büyüme bir veya her iki over ve pelvik yayılım ile ilişkili	%55 - %75	%50 - %65
III	Büyüme bir veya her iki over ile birlikte peritoneal implantlar, üst batın tutulumu ve/veya pozitif lenf nodları	%22 - %50*	%17 - %33*
IV	Büyüme bir veya her iki over ile birlikte uzak metastazlar	-	-

* Evre III ve IV hastalıklar için birleşik veriler.

10. GEREÇ ve YÖNTEMLER

10.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından tez konusu onayı alınmıştır (EK-2). Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulundan 25/12/2024 tarihinde, KAEK/2024.12.284 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır (EK-3).

10.2. Hasta Seçimi

Bu çalışmada vaka grubu olarak Ocak 2014 – Aralık 2024 ayları arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran:

- 18 yaş üzeri hastalar
- 85 yaş altı hastalar
- Granüloza hücreli tümör tanısı almış olan hastalar
- Benign patolojik sonuçlar almış olmak
- Maligniteler, bağışıklık sistemi hastalıkları veya diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar (gonore, sifiliz, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu/edinilmiş immün yetmezlik sendromu (HIV/AIDS'ler)) öyküsü olmayan hastalar
- Kemoterapi ve radyoterapi öyküsü olmayan hastalar
- Gebe olmayan hastalar dahil edildi.
- İmmünohistokimyasal incelemeye uygun olan hastalar
- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak

Çalışmamıza 18 yaşından küçük hastalar, 85 yaşından büyük hastalar, gebeler, emziren hastalar, daha önce kanser geçirmiş hastalar, radyoterapi veya kemoterapi öyküsü olan hastalar ile servikal lezyon, malignite, bağışıklık sistemi bozukluğu veya diğer cinsel yolla bulaşan hastalık (gonore, sifiliz, insan immün yetmezlik virüsü

enfeksiyonu/edinilmiş immün yetmezlik sendromu) öyküsü olan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmamıza immünohistokimyasal analiz için uygun olmayan doku örnekleri, yetersiz doku örnekleri dahil edilmedi.

Araştırma için gerekli örneklem sayısı ve güç analizi G-Power 3.1 yazılımı kullanılarak hesaplandı. Etki büyüklüğü 0,5 alfa hata olasılığı 0.05, güç 0.8 ve grup sayısı 2 olarak kabul edildiğinde çalışmanın minimum örneklem sayısı 52 olarak belirlendi. Grup başına minimal 26 olgudan toplam hasta sayısı 52 olarak belirlendi ancak olası data kayıplar göz önünde bulundurularak ve mevcut kliğimizdeki datalar taranarak benign hasta grup başına 27 hasta ile malign hasta grubu 33 hasta bulunmuş olup toplam 60 olgu ile gerçekleştirilmesine karar verildi.

Kliniğimizde adneskiyal kitle nedenli opere edilen hastalar, genel cerrahi prensiplere uygun olarak, onkolojik prensiplere göre opere edildi. Operasyonlar genel anestezi altında, alt-orta hat laparotomi insizyonu ile gerçekleştirildi. Cerrahi prosedür, frozen inceleme eşliğinde total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi veya pelvik/paraaortik lenfadenektomiyi içerdi. Fertilite koruyucu cerrahi yapılan olgularda ise sadece unilateral salpingo-ooforektomi ve peritoneal biyopsiler gerçekleştirildi.

Benign hastalıklarda cerrahi yaklaşım ise benign jinekolojik cerrahi prensipleri doğrultusunda uygulandı ve genellikle laparoskopik ya da laparotomik yaklaşımlarla basit kistektomi veya unilateral ooforektomi yapıldı.

Olguların dosyaları etik kurul ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanı sisteminden prospektif olarak tarandı. Çalışmada opere olan hastaların yaş,gravide sayısı, parite sayısı, tümör boyutları,zeta sarkoglikan yüzdesi, zeta sarkoglikan boyanma yoğunluğu, zeta sarkoglikan pozitifliği, lenf nodu pozitifliği, fertilizasyon koruyucu cerrahi yapılıp yapılmadığı, hastaların sigara kullanıp kullanmadığı, hastaların hormonal bir tedavi kullanıp kullanmadığı, hastaların sağ kalımı, hastaların evresi, hastaların adjuvan kemoterapi alıp almadığı, hastaların ameliyat öncesi menapoza girip girmediği incelenmiştir.

Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmiş olup, hastaların pelvis muayenesi, ultrasonografik değerlendirmesi, tanılarının konulması, ameliyatlarının yapılması

hastanemiz bünyesinde jinekolojik onkoloji bölümü tarafından yapılmıştır. Hastaların patoloji materyalleri hastanemiz bünyesinde tıbbi patoloji bölümü tarafından yapılmıştır.

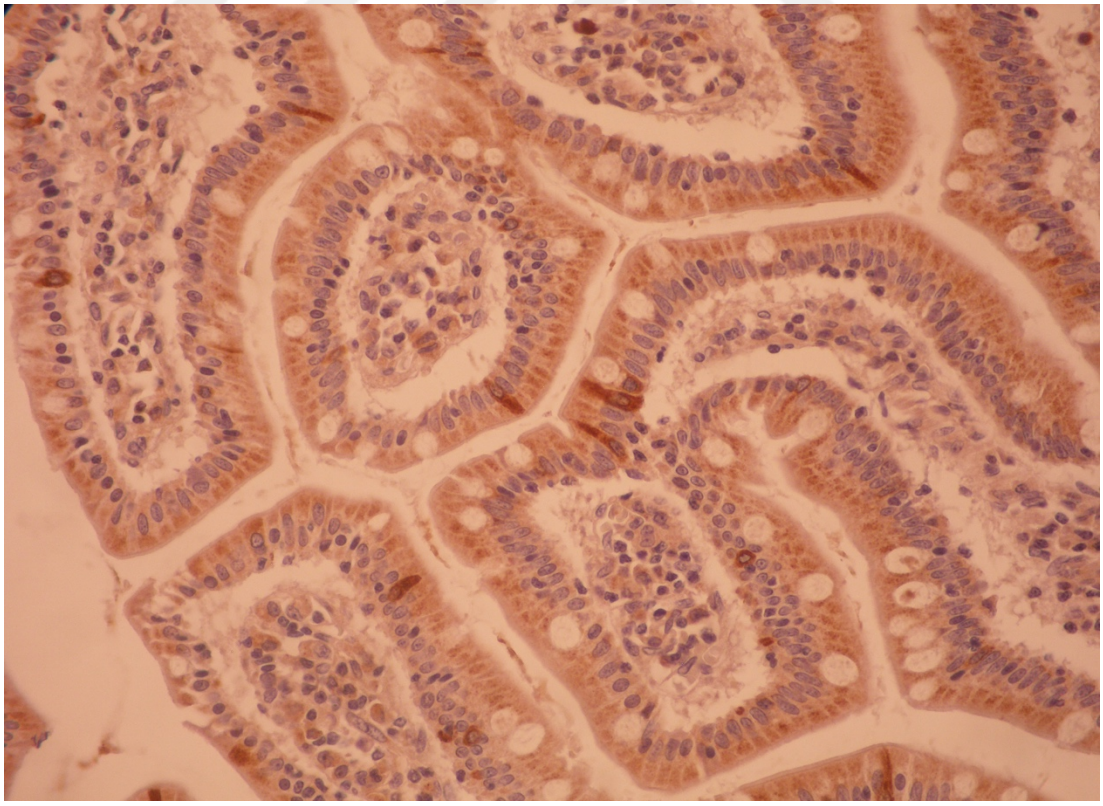
Toplam 60 hastaya bakıldı. 33 hasta operasyon sonrası granüloza hücre tümör tanısı almış olup 27 hasta operasyon sonrası patoloji sonucu benign sebepler gelmiş olup malign hasta grubuyla karşılaştırıldı.

Hastanemizde adneksiyal kitle nedenli opere edilen hastaların patoloji materyalleri formalinde fikse edilmiş ve parafine gömülmüş benign over dokusu ve erişkin granulosa hücreli karsinom rezeksiyon doku bloklarından 3 µm kalınlığında doku kesitleri kesilerek lam preparatlar hazırlandı. Lam preparatlar 60°C'da etüvde 1 saat bekletildikten sonra, üç kez beşer dakika ksilene alınarak deparafinizasyonları sağlandı. Daha sonra lam preparatlar sırasıyla dereceleri azalan (%100, %96, %80, %70) alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi. Kesitler alkolden arındırılmak amacıyla 2 kez birer dakika distile sudan geçirildi. Antigen geri kazanımı için 1/10 dilue Tris-EDTA Buffer (PH:9) (AP-9004-999 Thermo Scientific, USA) PT Modülü (A80400012, LabVision, USA) ile uygulandı. İmmunohistokimyasal boyama cihazında rack yuvalarına lamlar coverplate ile birlikte takıldı. Phosphate buffered saline (PBS) ile 5 dakika yıkama yapıldı.

On dakika %3'lük hidrojen peroksit (TL-125-HD, Thermo Scientific, USA) ile etkin bırakılan doku kesitlerinin endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi ve PBS ile yıkandı. On dakika protein bloke (TA-125-PBQ, Thermo Scientific, USA) edildi. Zeta sarkoglikan poliklonal antikoru (SGCZ, PA5-53610, İnvitrogen) (Dilue:1/100) 14 saat oda ısısında inkube edildi. PBS ile 5 dakika yıkama yapıldı. Sonrasında sırayla Primary Antibody Enhancer (TL-125-PB, Thermo Scientific, USA) ile 30 dakika ve HRP Polymer (TL-125-PH, Thermo Scientific, USA) ile 30 dakika bekletildi. Her aşamada PBS ile yıkama yapıldı. Pozitif hücreleri belirleyebilmek için DAB Chromogen (TA-125-HA, Thermo Scientific, USA) 7 dakika bekletildi. Zemin boyaması için 1 dakika süreyle Hematoksilen (HHS32, Sigma, Germany) uygulandı. Distile su ile 2 kez 1 dakika yıkandı. Lamlar artan dereceli alkol serilerinden geçirilerek (%70, %80, %96, %100), 2 kez 1 dakika ksilene alındı ve entellan ile kapatıldı. İmmunhistokimyasal boyama işlemi Sequenza Immunostaining Center Each

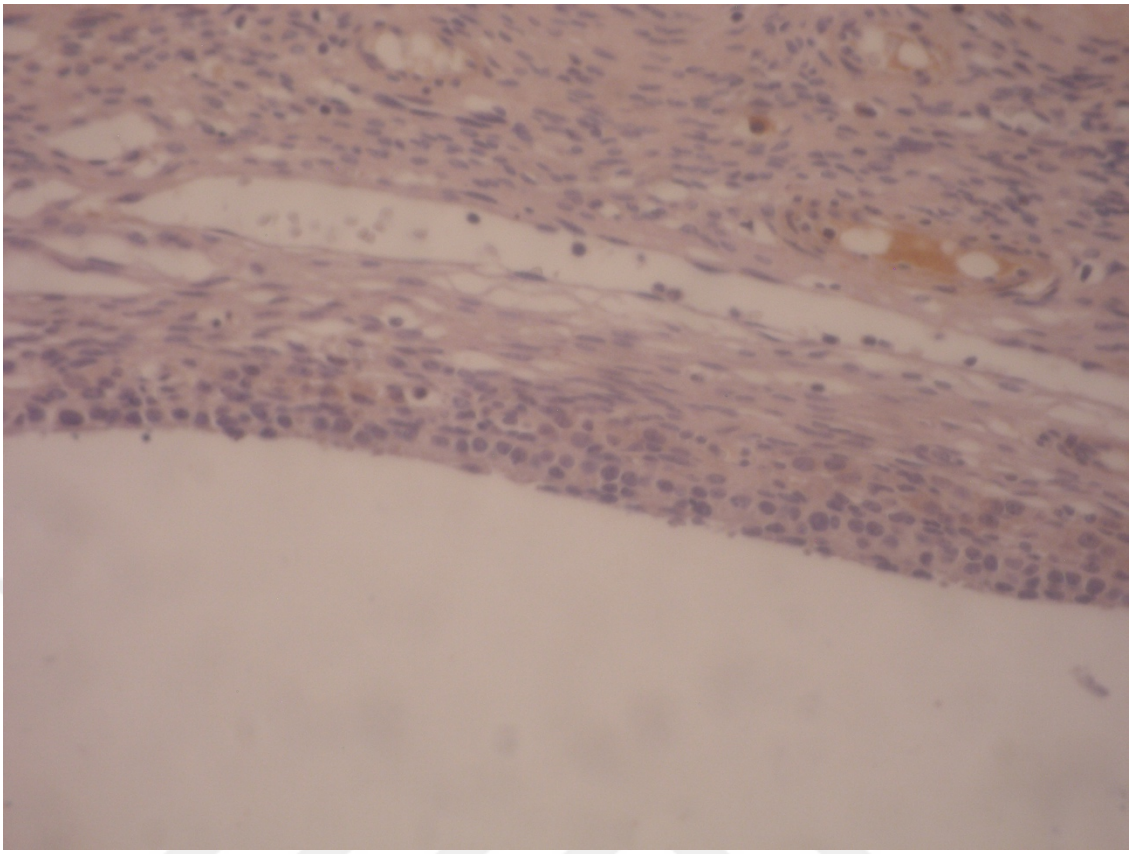
73300001, Shandon/Thermo Scientific, USA immunohistokimya boyama cihazında yapıldı.

Boyamadan sonra, lam preparatlardaki doku kesitlerinde sitoplazmik Sarkoglikan Zeta ekspresyonu bir patolog (TE; 400× büyütme) tarafından değerlendirildi. Duodenum yüzey epitelini döşeyen kolumnar hücrelerin sitoplazmik boyanma yoğunluğu kuvvetli yoğunluk değeri olarak referans alındı ve dış kontrol olarak kullanıldı. Daha zayıf ve çok zayıf boyanmalar sırasıyla orta ve zayıf yoğunluk olarak değerlendirildi. %10 ve altındaki sitoplazmik boyama negatif ekspresyon olarak kategorize edilirken, %11-50 fokal pozitif, %51-100 sitoplazmik boyanma yaygın pozitif ekspresyon olarak kategorize edildi. İmmunohistokimyasal inceleme sonuçları, klinik parametreler veya sonuçlarla ilgili herhangi bir bilgi olmaksızın kör bir şekilde yorumlandı.

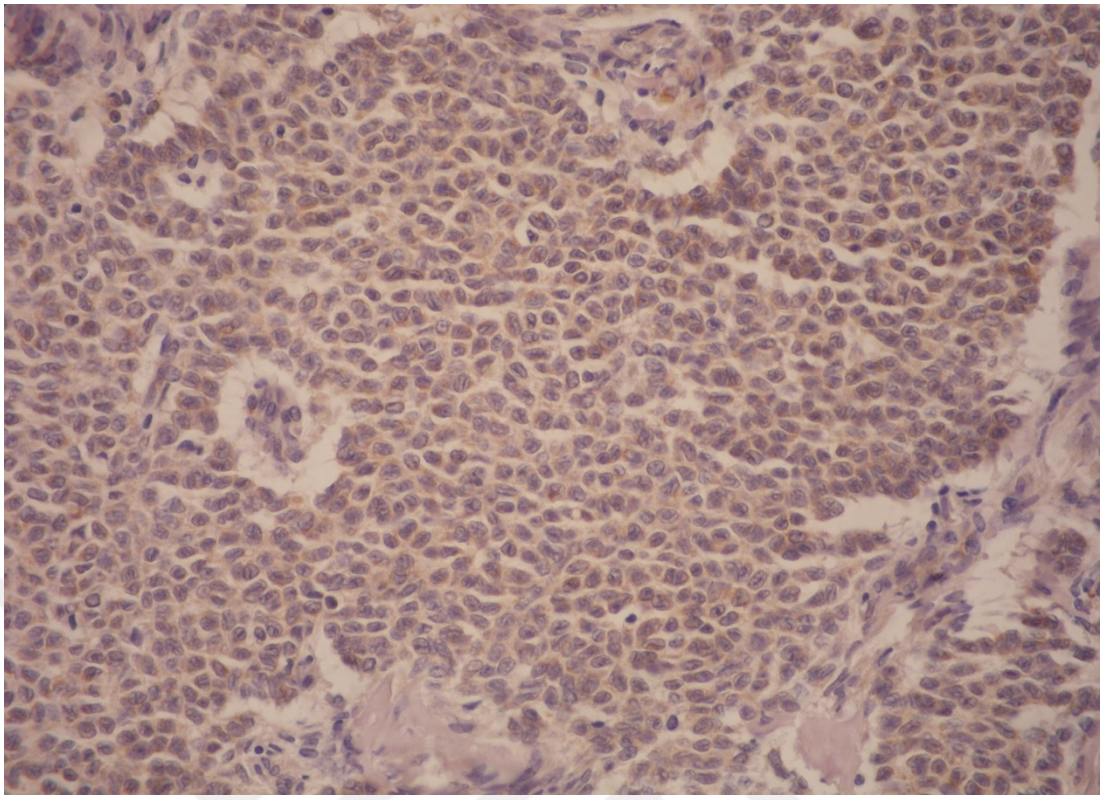


Şekil 7 : Dış kontrol örneği olarak duodenum epiteli kullanıldı.

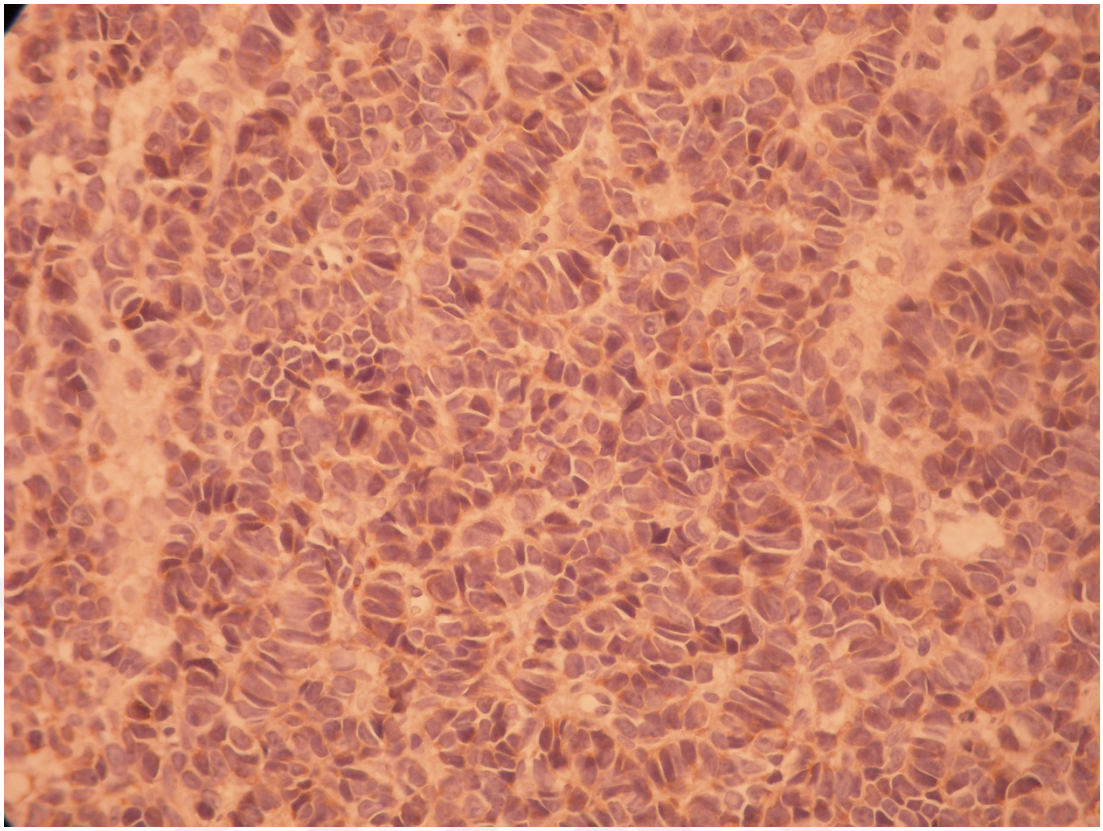
Sarkoglikan Zeta ile immünohistokimyasal olarak boyanan duodenum epitelinde kolumnar hücrelerin sitoplazmik boyanmasını görmekteyiz. SGCZ 40X



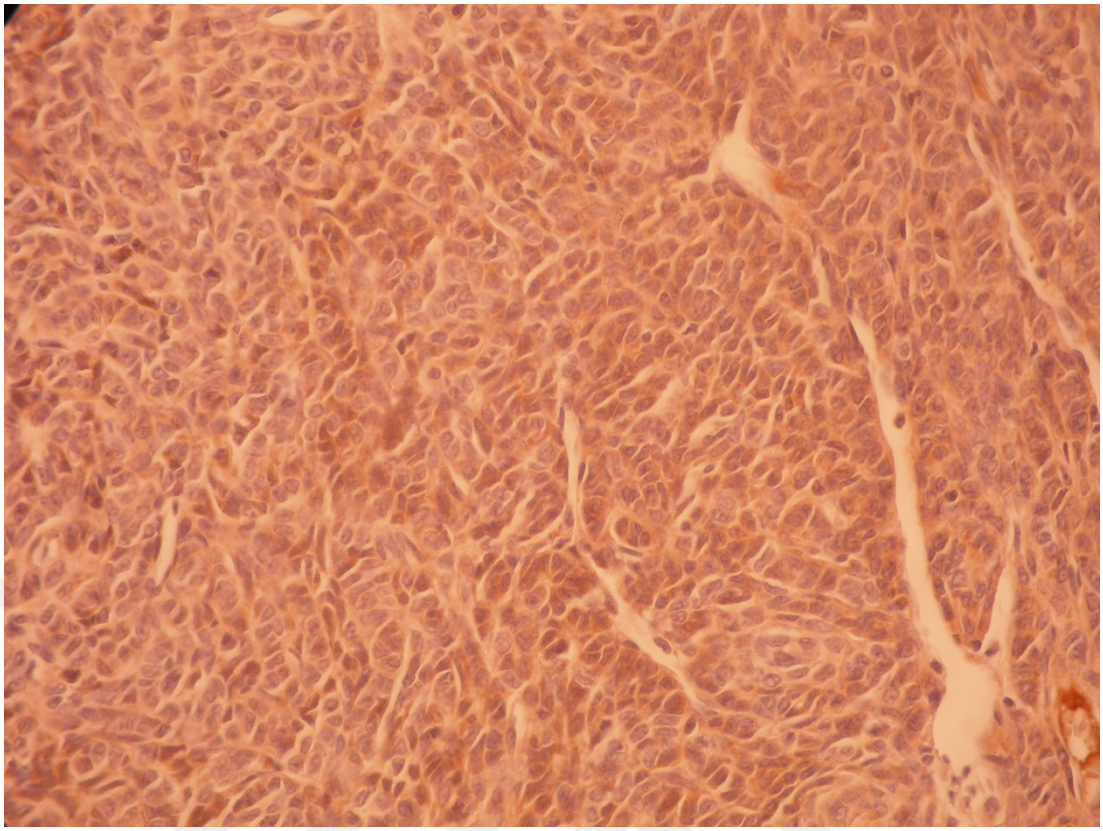
Şekil 8 : Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede benign over dokusunda over folikül epitel hücrelerinde sitoplazmik boyanma saptanmadı. SGCZ 40X



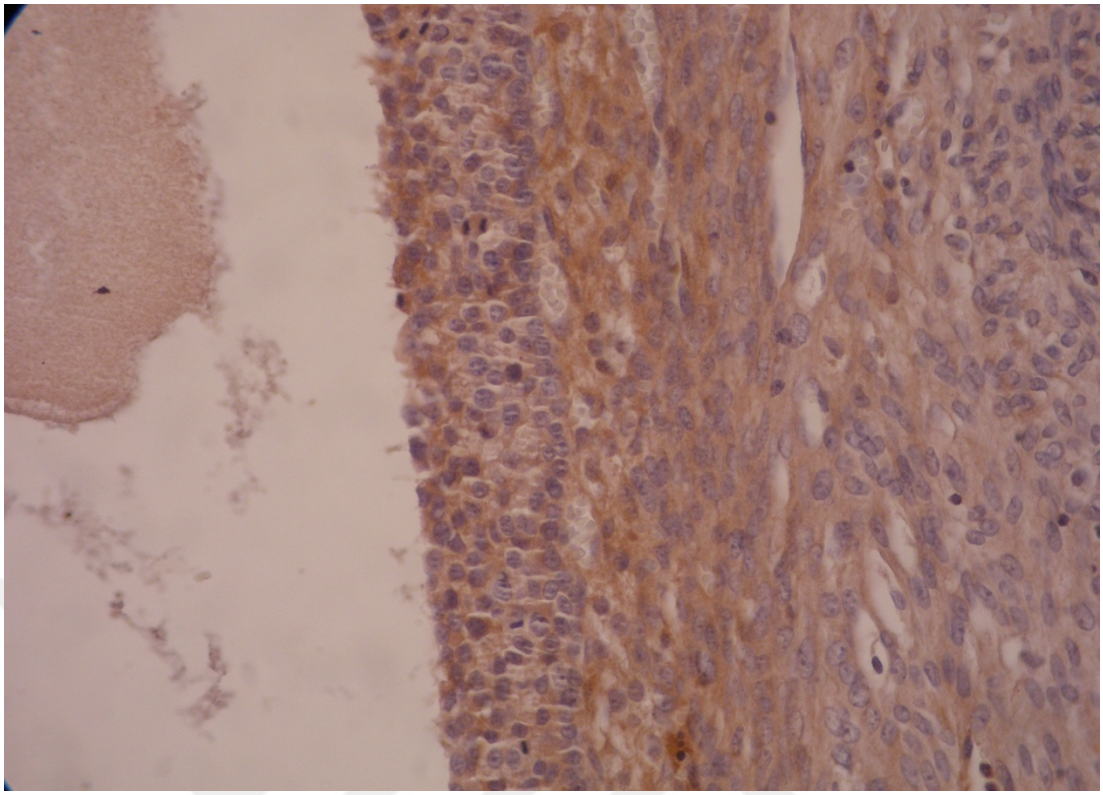
Şekil 9 : Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede overin yetişkin granüloza hücreli tümör hücrelerinde zayıf sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X



Şekil 10 : Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede overin yetişkin granüloza hücreli tümör hücrelerinde orta sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X



Şekil 11: Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede overin yetişkin granüloza hücreli tümör hücrelerinde kuvvetli sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X



Şekil 12 : Sarkoglikan Zeta ile yapılan immünohistokimyasal incelemede benign over dokusunda folikül epitel hücrelerinde orta sitoplazmik boyanma görülmektedir. SGCZ 40X

İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra Shapiro-Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında Mann Whitney U testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

11.BULGULAR

Toplam 33 malign hastaya debulking veya fertilite koruyucu cerrahi yapıldı. Toplam 27 benign hastaya ise total abdominal histerektomiyle birlikte ooferektomi cerrahisi yapıldı. Benign hasta grubunun yaş ortancası 54.37 ± 5.90, ortancası 53 (43-67) idi. Malign hasta grubunun yaş ortalaması 51.58 ± 13.11, ortancası 52 (20-80) idi. Benign hasta grubunun parite ortalaması 3.07 ± 1.36, ortancası 3.00 (1.00-6.00)' idi. Malign hasta grubunun parite ortalaması 2.85 ± 2.11, ortancası 3.00 (0.00-9.00)' idi.(Tablo 7)

Tablo 7: Benign ve malign hasta gruplarında yaş dağılımı

Grup	Ortalama Yaş ± SS	Ortanca (Medyan)	Minimum	Maksimum	Hasta Sayısı (n)
Benign	54.37 ± 5.9	53.0	43	67	27
Malign	51.58 ± 13.11	52.0	20	80	33

Tablo 8: Benign ve Malign hastaların yaş, gravide, parite, sigara, hormon kullanımı, over boyutu, menapoz ile kıyaslanması

		Bening Grubu	Maling Grubu	p
Yaş	**Ort±SS**	54,37±5,9	51,58±13,11	0,311*
Gravide	**Ort±SS**	4,33±1,88	3,73±2,97	
	Median (IQR)	4 (3-5)	3 (2-6)	0,141†
Parite	**Ort±SS**	3,07±1,36	2,85±2,11	
	Median (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	0,365†
Sigara Kullanımı	**Yok**	18 66,67%	26 78,79%	
	Var	9 33,33%	7 21,21%	0,291+
Sigara Kullanımı Miktarı	**Ort±SS**	0,33±0,48	0,21±0,42	
	Median (IQR)	0 (0,5-1,25)	0 (0,5-1)	0,733†
Hormonal Tedavi	**Yok**	20 74,07%	28 84,85%	
	Var	7 25,93%	5 15,15%	0,299+
Hormonal Tedavi Kutu Sayısı	**Ort±SS**	0,26±0,45	0,15±0,36	
	Median (IQR)	0 (2-5)	0 (2-3)	0,189†
Over Boyutu	**Ort±SS**	2,41±0,97	9,25±6,57	
	Median (IQR)	2 (2-3)	8 (4,5-11,5)	**0,0001†**
Menapoz Durumu	**Premenapoz**	15 55,56%	16 48,48%	
	Menapoz	12 44,44%	17 51,52%	0,586+

***Bağımsız t testi †Mann Whitney U testi +Ki Kare testi**

Bening ve Maling gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,311).

Bening ve Maling gruplarının Gravida ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,141).

Bening ve Maling gruplarının Parite ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,365).

Bening ve Maling gruplarının Sigara kullanım varlığı ve Sigara miktarı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,291, p=0,733).

Bening ve Maling gruplarının **Hormonal Tedavi** varlığı ve **Hormonal Tedavi Kutu sayısı** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,299, p=0,189).

Maling grubunun Parite ortalamaları Bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001).

Bening ve Maling gruplarının **Menapoz Durumu** varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,586).

Tablo 9: Benign ve malign hasta gruplarının SGCZ'nin immünohistokimyasal yüzde, yoğunluk, sonuç kıyaslanması

		Bening Grubu n:27		**Maling Grubu n:33**		**p‡**	**OR (%95 G.A)**
ZETA Sarkoglikan Immünhistokimyasal (%)	**Negatif**	26	96,30%	6	18,18%	-	-
	%0-10	0	0,00%	3	9,09%	**0,013**	28 (1,31-61,46)
	%10-20	0	0,00%	4	12,12%	**0,003**	36 (1,74-77,55)
	%30-40	0	0,00%	3	9,09%	**0,013**	28 (1,31-61,46)
	%50-60	1	3,70%	17	51,52%	**0,0001**	73 (8,13-98,54)
Yoğunluk	**Negatif**	26	96,30%	6	18,18%	**-**	-
	Çok Zayıf	0	0,00%	9	27,27%	**0,0001**	77 (3,97-99,61)
	Zayıf	1	3,70%	17	51,52%	**0,0001**	73 (8,13-66,54)
	Orta	0	0,00%	1	3,03%	0,212	12 (0,44-33,6)
Sonuç	**Negatif**	26	96,30%	6	18,18%		-
	Pozitif	1	3,70%	27	81,82%	**0,0001**	117 (13,16-104,2)

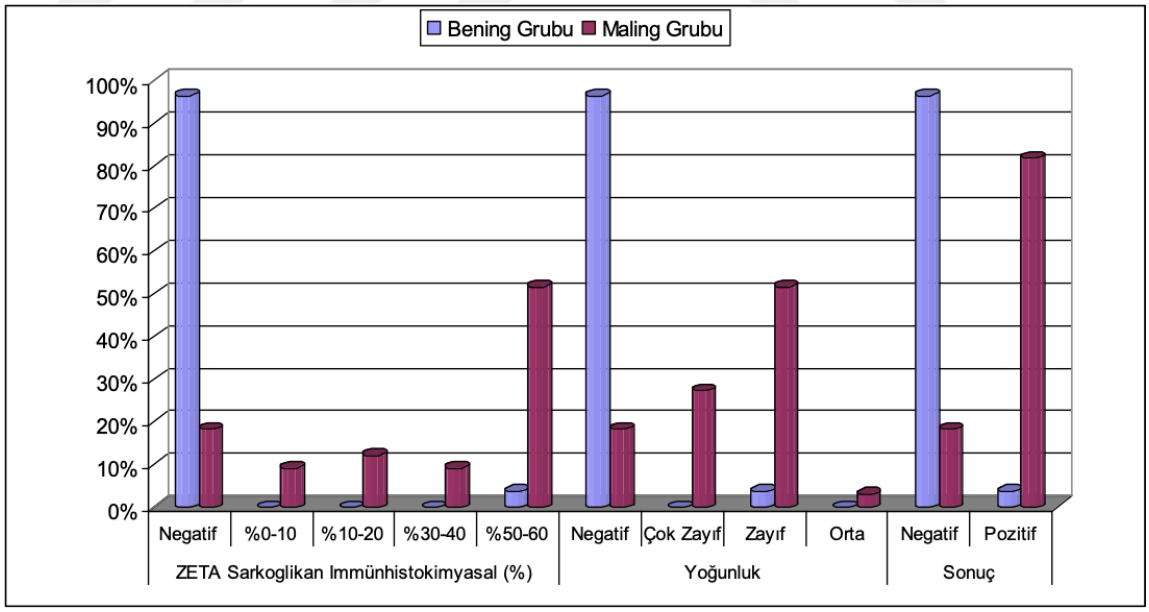
‡Fisher's Gerçeklik testi

Maling grubunun zeta sarkoglikan immünhistokimyasal %0-10 varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,013), %0-10 varlığında maling olma riski 28 (1,31-61,46), maling grubunda %10-20 varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,003), %10-20 varlığında maling olma riski 36 (1,74-77,55), maling grubunda %30-40 varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş

(p=0,013), %30-40 varlığında maling olma riski 28 (1,31-61,46), maling grubunda %50-60 varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,013), %50-60 varlığında maling olma riski 73 (8,13-98,54) bulunmuştur.

Maling grubunun boyanma yoğunluğu çok zayıf varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), çok zayıf varlığında maling olma riski 77 (3,97-99,61)), maling grubunda zayıf varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), zayıf varlığında maling olma riski 73 (8,13-66,54), maling ve bening gruplarının orta varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,212), orta varlığında maling olma riski 12 (0,44-33,6) bulunmuştur.

Maling grubunun sonuç pozitif varlığı bening grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (p=0,0001), pozitif varlığında maling olma riski 117 (13,16-104,2) bulunmuştur.



Şekil 13 : Benign ve malign hasta gruplarının SGCZ'nin immünohistokimyasal yüzde, yoğunluk, sonuç kıyaslanması

		Debulking		Fertilite Koruyucu		p
ZETA SarkoGlikan Immunhistokimyasal (%)	**Negatif**	5	17,86%	1	20,00%	-
	%0-10	3	10,71%	0	0,00%	0,999
	%10-20	2	7,14%	2	40,00%	0,501
	%30-40	2	7,14%	1	20,00%	0,999
	%50-60	16	57,14%	1	20,00%	0,463
Yoğunluk	**Negatif**	5	17,86%	1	20,00%	-
	Çok Zayıf	8	28,57%	1	20,00%	0,999
	Zayıf	14	50,00%	3	60,00%	0,998
	Orta	1	3,57%	0	0,00%	0,999
Sonuç	**Negatif**	5	17,86%	1	20,00%	
	Pozitif	23	82,14%	4	80,00%	0,999

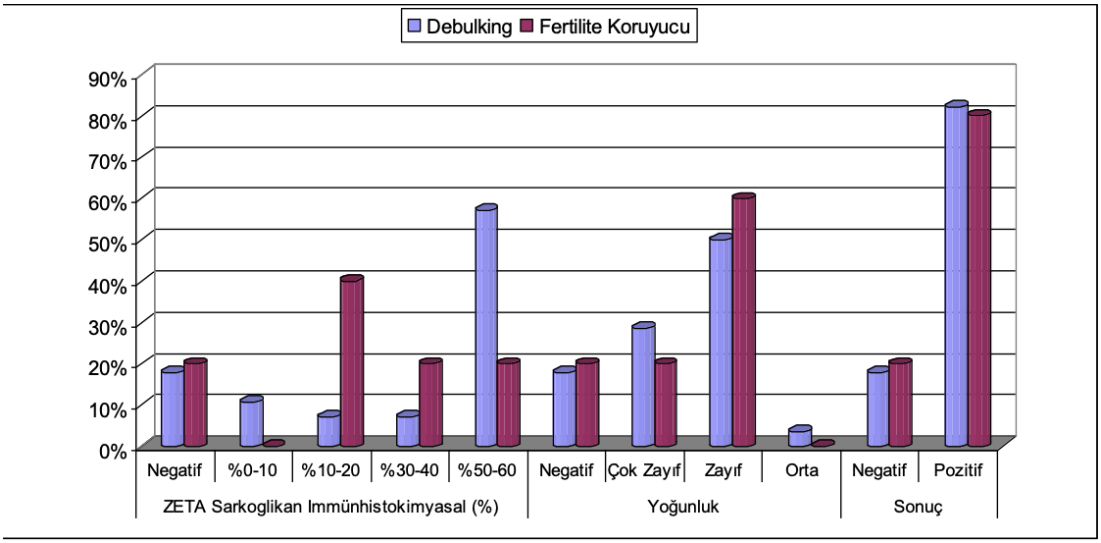
ǂFisher's Gerçeklik testi

Tablo 10 : Debulking ve fertilite koruyucu cerrahisinin immunohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

Debulking ve fertilite koruyucu gruplarının zeta sarkoglikan immunhistokimyasal %0-10, %10-20, %30-40 ve %50-60 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Debulking ve fertilite koruyucu gruplarının yoğunluk çok zayıf, zayıf ve orta dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Debulking ve fertilite koruyucu gruplarının sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,999).



Şekil 14: Debulking ve fertilite koruyucu cerrahisinin immunohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

		Premenapoz		Postmenapoz		p
ZETA SarkoGlikan Immunhistokimyasal (%)	**Negatif**	4	25,00%	2	11,76%	-
	%0-10	1	6,25%	2	11,76%	0,524
	%10-20	3	18,75%	1	5,88%	0,999
	%30-40	1	6,25%	2	11,76%	0,524
	%50-60	7	43,75%	10	58,82%	0,371
Yoğunluk	**Negatif**	4	25,00%	2	11,76%	-
	Çok Zayıf	2	12,50%	7	41,18%	0,136
	Zayıf	10	62,50%	7	41,18%	0,998
	Orta	0	0,00%	1	5,88%	0,429
Sonuç	**Negatif**	4	25,00%	2	11,76%	
	Pozitif	12	75,00%	15	88,24%	0,398

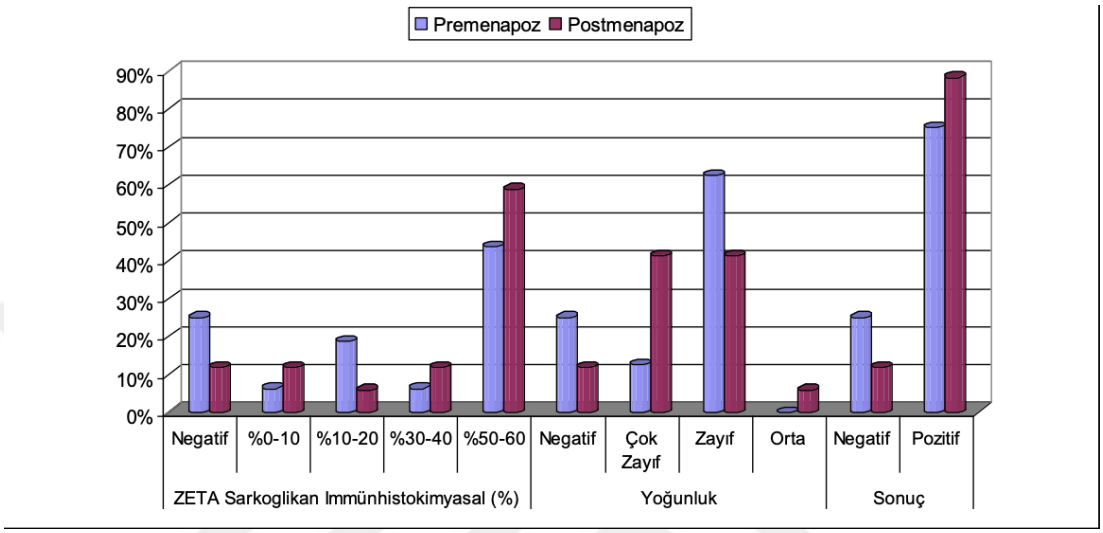
ǂFisher's Gerçeklik testi

Tablo 11 : Premenapoz ve Postmenapoz'un immünohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

Premenapoz ve Postmenapoz gruplarının zeta sarkoglikan immunhistokimyasal %0-10, %10-20, %30-40 ve %50-60 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Premenapoz ve Postmenapoz gruplarının yoğunluk çok zayıf, zayıf ve orta dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Premenapoz ve Postmenapoz gruplarının sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,398).



Şekil 15 : Premenapoz ve Postmenapoz'un immünohistokimyasal olarak zeta sargolikan yüzde, yoğunluk ve sonuç kıyaslanması

		Evre 1A		Evre 1C		p
ZETA SarkoGlikan Immunhistokimyasal (%)	**Negatif**	3	13,64%	2	20,00%	-
	%0-10	3	13,64%	0	0,00%	0,464
	%10-20	2	9,09%	2	20,00%	0,998
	%30-40	2	9,09%	1	10,00%	0,999
	%50-60	12	54,55%	5	50,00%	0,999
Yoğunluk	**Negatif**	3	13,64%	2	20,00%	-
	Çok Zayıf	7	31,82%	2	20,00%	0,58
	Zayıf	11	50,00%	6	60,00%	0,998
	Orta	1	4,55%	0	0,00%	0,999
Sonuç	**Negatif**	3	13,64%	2	20,00%	
	Pozitif	19	86,36%	8	80,00%	0,637

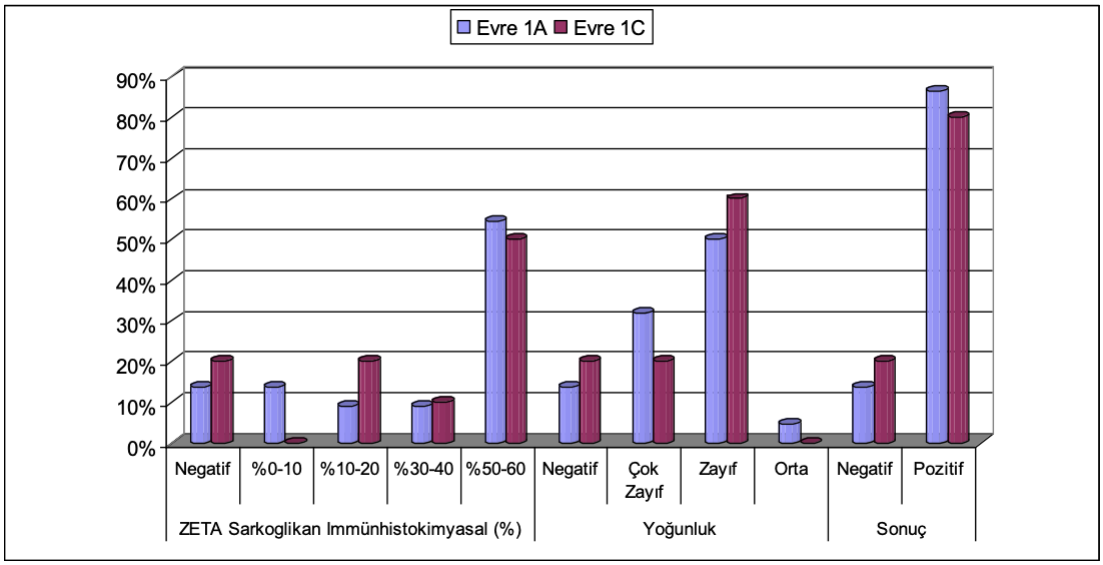
ǂFisher's Gerçeklik testi

Tablo 12 : Malign hastaların evrelerinin SGCZ'nin yüzde,yoğunluk,sonuç kıyaslanması

Evre 1A ve Evre 1C gruplarının zeta sarkoglikan immunhistokimyasal %0-10, %10-20, %30-40 ve %50-60 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Evre 1A ve Evre 1C gruplarının yoğunluk çok zayıf, zayıf ve orta dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Evre 1A ve Evre 1C gruplarının sonuç dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,398).



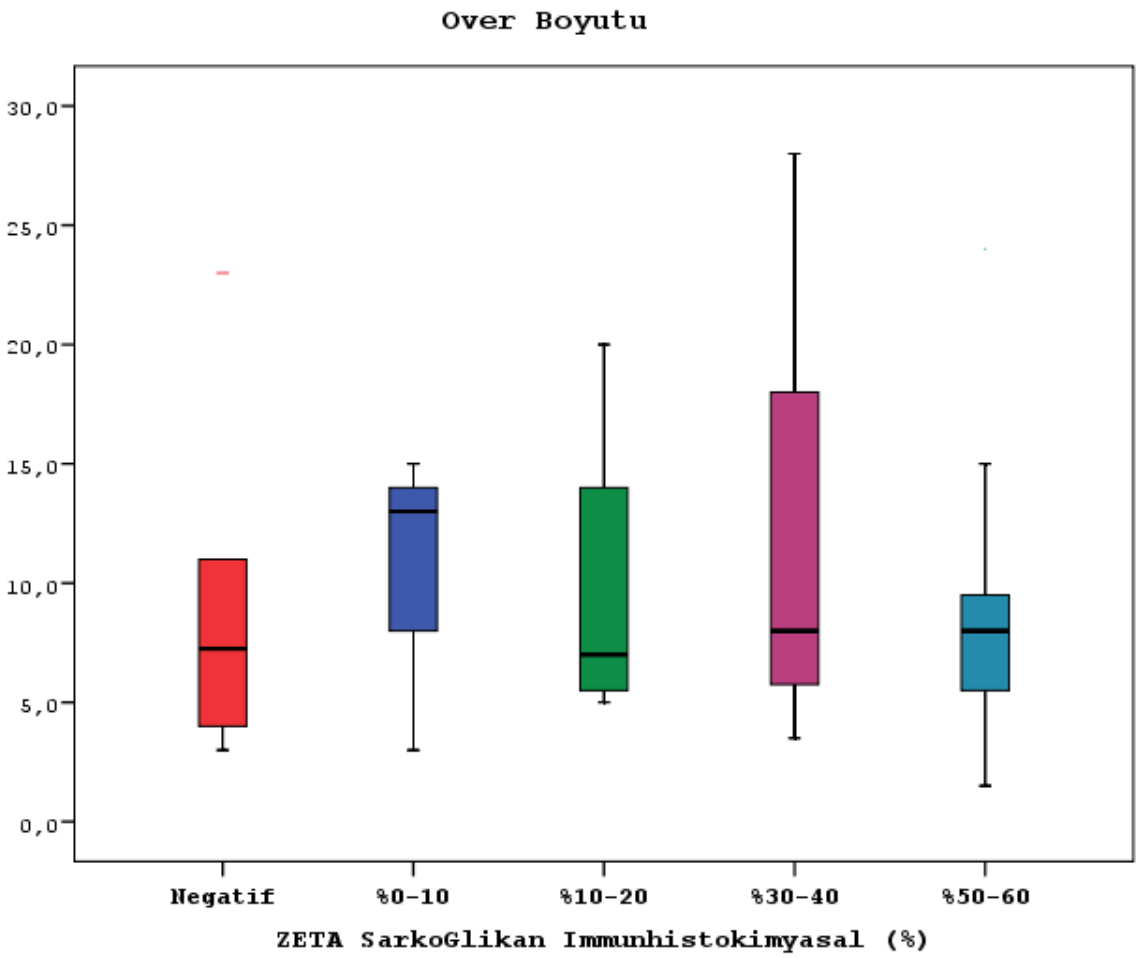
Şekil 16 : Malign hastaların evrelerinin SGCZ'nin yüzde,yoğunluk,sonuç kıyaslanması

ZETA SarkoGlikan Immünhistokimyasal (%)		Over Boyutu
Negatif	Ort±SS	9,25±7,38
	Median (IQR)	7,25 (3,75-14)
%0-10	Ort±SS	10,33±6,43
	Median (IQR)	13 (3-15)
%10-20	Ort±SS	9,75±6,94
	Median (IQR)	7 (5,25-17)
%30-40	Ort±SS	13,17±13,04
	Median (IQR)	8 (3,5-28)
%50-60	Ort±SS	8,25±5,44
	Median (IQR)	8 (4,75-10,25)
	p	0,972

‡Kruskal Wallis testi

Tablo 13 : SGCZ'nin over boyutlarıyla kıyaslanması

ZETA Sarkoglikan Immünhistokimyasal %0-10, %10-20, %30-40 ve %50-60 gruplarının Over Boyutu değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,972).



Şekil 17 : SGCZ'nin over boyutlarıyla kıyaslanması

12.TARTIŞMA ve SONUÇ

Granüloza hücreli tümörler (GHT), nadir görülen seks kord-stromal over tümörleri arasında yer almakta olup, östrojen üretme kapasitesi, postmenopozal dönemde anormal uterin kanama ile ortaya çıkması, geç nüks potansiyeli ve düşük dereceli malign seyri nedeniyle klinik takibi önem arz etmektedir (33). Bu çalışmada, GHT'lerde tanısal değeri olabileceği düşünülen **SGCZ** protein ekspresyonu ilk kez granüloza hücreli kanserlerde immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve benign adneksiyal lezyonlarla karşılaştırılmıştır. Bununla birlikte erken tanıyı destekleyecek yeni immünohistokimyasal biyobelirteçlerin araştırılması klinik önemi yüksek bir konudur.

Elde edilen sonuçlar, GHT grubunda SGCZ ekspresyonunun anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymuştur ($p<0.0001$). Özellikle sitoplazmik %50–60 aralığında boyanma yoğunluğu gösteren olguların büyük çoğunluğu malign grupta yer almış ve bu düzeyde ekspresyon maligniteyle güçlü ilişki göstermiştir (OR=73; %95 GA: 8,13–98,54). Bu veriler, sarkoglikan ailesinin hücre zar stabilitesi ve hücre-matriks etkileşiminde görevli olduğu ve dokuya özgü ekspresyon profiline sahip olduğuna dair mevcut deneysel verilerle uyumludur (50,51).

Sarkoglikan ailesi genel olarak kas dokusundaki distrofin-glikoprotein kompleksi içinde incelenmiş olsa da, **SGCZ** molekülünün birçok dokuda farklı ekspresyon profilleri sergilediği, özellikle kas dışı dokularda özgün roller üstlenebileceği yönünde çalışmalar artmaktadır.(51,52) Örneğin, “An Immunofluorescence Study About Staining Pattern Variability of Sarcoglycans in Rat’s Cerebral and Cerebellar Cortex” başlıklı çalışmada, çeşitli sarkoglikanların santral sinir sisteminde bile dokuya özgü dağılım gösterdiği ortaya konmuştur. (52). Bu durum, SGCZ'nin granüloza hücreli tümör gibi endokrin farklılaşma gösteren neoplazmlarda özgün bir rol üstlenebileceğini akla getirmektedir.

Bununla birlikte, SGCZ’nin farklı doku ve organ sistemlerinde gösterdiği immünboyanma özelliklerine dair veriler, bu proteinin yalnızca kas dokusuna özgü olmadığını ortaya koymaktadır. Berardo ve arkadaşları tarafından yapılan bir

çalışmada, sıçanların serebral ve serebellar korteklerinde çeşitli sarkoglikanların immünofloresan boyanma desenleri karşılaştırılmış ve SGCZ dahil bazı üyelerin yalnızca belirli bölgelerde yoğun boyanma gösterdiği bildirilmiştir (52). Bu çalışma, sarkoglikan ailesi üyelerinin dokuya özgü ekspresyon paternlerinin bulunduğunu ve bazı alt tiplerin sinir sistemi gibi non-müsküler dokularda bile farklılaşmış dağılım gösterebildiğini göstermektedir. Bu bağlamda, granüloza hücreli tümörlerde saptanan yüksek SGCZ ekspresyonunun da, bu tümör tipine özgü endokrin/mikroçevresel farklılaşmalarla ilişkili olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla, SGCZ'nin granüloza hücrelerinde gösterdiği bu özgül sitoplazmik ekspresyon, tümöre özgü bir immünfenotipin göstergesi olabilir.

Nitekim moleküler düzeyde SGCZ'nin transkripsiyonel regülasyonuna dair veriler de bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir. Granüloza hücrelerinin endokrin aktivitesinde merkezi rol oynayan **SF-1 (Steroidogenic Factor-1)** transkripsiyon faktörünün, SGCZ gen promotor bölgesine bağlanarak bu genin ifadesini artırdığı gösterilmiştir (46,53). Bununla birlikte, SGCZ geni içinde yer alan **miR-383** adlı mikroRNA da, SF-1 ile birlikte ko-transkripsiyona uğrayarak hücresel östrojen üretimini düzenlemekte rol oynamaktadır (46). MiR-383'ün, **RBMS1** mRNA bağlayıcı proteinini baskılaması yoluyla östrojen sentezini artırdığı ve c-Myc ekspresyonunu azalttığı deneysel olarak gösterilmiştir (46). Bu biyolojik eksen, granüloza hücreli tümörlerde hormonal farklılaşma ve neoplastik dönüşüm sürecinde etkili bir yolak olabilir.

Ayrıca, Protein Atlas ve TCGA RNA-seq veri tabanlarındaki analizlerde ekspresyon verileri, **SGCZ**'nin yaygın solid tümörlerde belirgin ekspresyon göstermediğini ortaya koyarak bu molekülün dokuya özgü ekspresyon paternine sahip olduğunu ve potansiyel tanısal özgüllüğünü artırabileceğini düşündürmektedir (46). Bu durum, granüloza hücreli tümörlerde gözlenen yüksek SGCZ ekspresyonunun yalnızca tümöral proliferasyonla değil, aynı zamanda granüloza hücrelerinin endokrin profiliyle de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada, benign ve malign gruplar arasında yaş, parite, hormonal tedavi, sigara kullanımı gibi klinik değişkenlerde anlamlı fark bulunmasa da önemlidir. Bu

sonuç, SGCZ pozitifliğinin hastaya ait klinik değişkenlerden bağımsız olarak tümör hücresine özgü biyolojik bir fenotip olabileceğini desteklemektedir. Söz konusu durum, moleküler biyobelirteçlerin hastalık özgüllüğünün bir göstergesi olarak değerlendirilebileceğini ve tanıda yüksek duyarlılık sağlayabileceğini göstermektedir. **SGCZ** pozitifliğinin bu parametrelerden bağımsız, tümör biyolojisine özgü bir immünfenotip göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. İmmünohistokimyasal olarak molekülün over dokularındaki antijen miktarının azlığı, örneklem sayısının görece azlığı ve SGCZ'nin yalnızca IHK yöntemiyle değerlendirilmiş olması sonuçların genellenebilirliğini sınırlandırabilir. İleride yapılacak geniş örneklemli ve kantitatif moleküler tekniklerle (RT-PCR, Western blot) desteklenmiş çalışmalar bu sonuçların doğrulanması önem arz etmektedir (54).

Sonuç olarak, bu çalışma literatürde bir ilk olarak granüloza hücreli tümörlerde SGCZ'nin immünohistokimyasal pozitifliğini ortaya koymuş ve bu molekülün hem tanısal hem de muhtemel prognostik bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. GHT'lerde sık kullanılan immünbelirteçler olan **İnhibin, Kalretinin, FOXL2 ve SF-1** gibi markerlara ek olarak SGCZ'nin dahil edilmesi, özellikle immünprofilin karmaşık olduğu olgularda tanı gücünü artırabilir (10). Ayrıca, düşük proliferasyon gösteren fakat geç nüks potansiyeli taşıyan GHT olgularında SGCZ'nin pozitifliği, biyolojik agresifliğin belirlenmesinde değerli bir katkı sağlayabilir.

Bu molekülün tanısal paneldeki yerinin netleşmesi, daha çok hasta sayısı bakılarak kohortlarda yapılacak ileri düzey moleküler çalışmalar ile mümkün olacaktır. Ancak bu çalışma, SGCZ'nin GHT'lerde anlamlı pozitif ekspresyon göstermesiyle immünohistokimyasal patolojide yeni bir pencere potansiyelini taşımaktadır.

.

13.KAYNAKLAR

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. Kasım 2016;128(5):e210-26.

2. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. Ekim 2009;23(5):711-24.

3. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, vd. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. Am J Obstet Gynecol. Nisan 2016;214(4):424-37.

4. Nowak M, Szpakowski M, Malinowski A, Romanowicz H, Wieczorek A, Szpakowski A, vd. [Ovarian tumors in the reproductive age group]. Ginekol Pol. Nisan 2002;73(4):354-8.

5. Killackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass: a review of 540 cases. Obstet Gynecol. Mart 1988;71(3 Pt 1):319-22.

6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. Mayıs 2021;71(3):209-49.

7. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med. Şubat 2017;14(1):9-32.

8. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, vd. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. Temmuz 2018;68(4):284-96.

9. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. J Gynecol Oncol. Nisan 2015;26(2):87-9.

10. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 Mart 2003;21(6):1180-9.

11. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 Temmuz 2007;25(20):2944-51.

12. Nigro V, Piluso G. Spectrum of muscular dystrophies associated with sarcolemmal-protein genetic defects. Biochim Biophys Acta. Nisan 2015;1852(4):585-93.

13. McGraw Hill Medical 2020 [a.yer 21 Mayıs 2025]. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI.Williams Gynecology. 4th ed. McGraw-Hill Education; 2020.

14. Taylor HS, Pal L, Seli E, Fritz MA. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Ninth edition. C. 1.cilt. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. 1318 s.

15. Atlas of Human Anatomy 2018 [a.yer 21 Mayıs 2025]. (7.; c. 7.cilt).

16. Moore KL, II AFD, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 8. bs. 2017: Wolters Kluwer Health; 2017. 3104 s. (1496389409, 9781496389404; c. 8).

17. Gray's Anatomy - Edition 42 - Edited by Susan Standring, PhD, DScElsevier Health Inspection Copies 2020 [a.yer 15 Haziran 2025].

18. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. Içinde: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, vd., editörler. Endotext South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [a.yer 21 Mayıs 2025].

19. Fritz MA, Speroff L. The endocrinology of the menstrual cycle: the interaction of folliculogenesis and neuroendocrine mechanisms. Fertil Steril. Kasım 1982;38(5):509-29.

20. Wheater's functional histology : a text and colour atlas. - National Institutes of Health 2013 [a.yer 21 Mayıs 2025].

21. Color Atlas And Text Of Histology / Gartner 2017 [a.yer 21 Mayıs 2025].

22. Langman's Medical Embryology. 14th Edition, 2018 Author: T.W. Sadler 2018 [a.yer 21 Mayıs 2025].

23. Erickson GF. An Analysis of Follicle Development and Ovum Maturation. Semin Reprod Endocrinol. 15 Mart 2008;4:233-54.

24. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. Ekim 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85.

25. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. Hum Pathol. Ekim 2018;80:11-27.

26. Comprehensive Gynecology C. 7.cilt. 2016 [a.yer 21 Mayıs 2025].

27. Jamieson S, Fuller PJ. Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors of the ovary. Endocr Rev. Şubat 2012;33(1):109-44.

28. RJ K, ML C, CS H, RH Y. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 4. bs. 2014 [a.yer 24 Haziran 2025]. -2014

29. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. Ekim 2021;81(10):1145-53.

30. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. Mart 2017;67(2):93-9.

31. O'Shea AS. Clinical Staging of Ovarian Cancer. Methods Mol Biol Clifton NJ. 2022;2424:3-10.

32. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. Pathology (Phila). Ocak 2018;50(1):5-15.

33. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Şubat 2005;18 Suppl 2:S81-98.

34. Kommoss S, Anglesio MS, Mackenzie R, Yang W, Senz J, Ho J, vd. FOXL2 molecular testing in ovarian neoplasms: diagnostic approach and procedural guidelines. Mod Pathol. Haziran 2013;26(6):860-7.

35. Färkkilä A, Haltia UM, Tapper J, McConechy MK, Huntsman DG, Heikinheimo M. Pathogenesis and treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary. Ann Med. Ağustos 2017;49(5):435-47.

36. Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, vd. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. N Engl J Med. 25 Haziran 2009;360(26):2719-29.

37. College of American Pathologists [a.yer 21 Mayıs 2025]. Adult Granulosa Cell Tumor.

38. Mangili G, Ottolina J, Gadducci A, Giorda G, Breda E, Savarese A, vd. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. Br J Cancer. 09 Temmuz 2013;109(1):29-34.

39. Pilsworth JA, Cochrane DR, Xia Z, Aubert G, Färkkilä AEM, Horlings HM, vd. TERT promoter mutation in adult granulosa cell tumor of the ovary. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. Temmuz 2018;31(7):1107-15.

40. Stall JN, Young RH. Granulosa Cell Tumors of the Ovary With Prominent Thecoma-like Foci: A Report of 16 Cases Emphasizing the Ongoing Utility of the

Reticulin Stain in the Modern Era. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. Mart 2019;38(2):143-50.

41. Němejcová K, Šafanda A, Kendall Bártů M, Michálková R, Švajdler M, Shatokhina T, vd. An extensive immunohistochemical analysis of 290 ovarian adult granulosa cell tumors with 29 markers. Virchows Arch Int J Pathol. Eylül 2024;485(3):427-37.

42. Costa MJ, DeRose PB, Roth LM, Brescia RJ, Zaloudek CJ, Cohen C. Immunohistochemical phenotype of ovarian granulosa cell tumors: absence of epithelial membrane antigen has diagnostic value. Hum Pathol. Ocak 1994;25(1):60-6.

43. Shiga K, Yoshioka H, Matsumiya T, Kimura I, Takeda S, Imamura M. Zeta-sarcoglycan is a functional homologue of gamma-sarcoglycan in the formation of the sarcoglycan complex. Exp Cell Res. 01 Temmuz 2006;312(11):2083-92.

44. Anastasi G, Cutroneo G, Sidoti A, Rinaldi C, Bruschetta D, Rizzo G, vd. Sarcoglycan subcomplex expression in normal human smooth muscle. J Histochem Cytochem Off J Histochem Soc. Ağustos 2007;55(8):831-43.

45. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, vd. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. Science. 23 Ocak 2015;347(6220):1260419.

46. Yin M, Lü M, Yao G, Tian H, Lian J, Liu L, vd. Transactivation of microRNA-383 by steroidogenic factor-1 promotes estradiol release from mouse ovarian granulosa cells by targeting RBMS1. Mol Endocrinol Baltim Md. Temmuz 2012;26(7):1129-43.

47. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol. Haziran 1997;65(3):447-52.

48. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, vd. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. Kasım 2014;24(9 Suppl 3):S42-47.

49. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Burke TW, Munsell MF, Gershenson DM. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 01 Eylül 2004;22(17):3517-23.

50. Ozawa E, Yoshida M, Suzuki A, Mizuno Y, Hagiwara Y, Noguchi S. Dystrophin-associated proteins in muscular dystrophy. Hum Mol Genet. 1995;4 Spec No:1711-6.

51. Durbeej M, Campbell KP. Muscular dystrophies involving the dystrophin-glycoprotein complex: an overview of current mouse models. Curr Opin Genet Dev. Haziran 2002;12(3):349-61.

52. Rizzo G, Mauro DD, Cutroneo G, Schembri-Wismayer P, Brunetto D, Spoto C, vd. An Immunofluorescence Study About Staining Pattern Variability of Sarcoglycans in Rat Cerebral and Cerebellar Cortex. Eur J Exp Biol. 2018;8(1):0-0.

53. Hughes CHK, Smith OE, Meinsohn MC, Brunelle M, Gévry N, Murphy BD. Steroidogenic factor 1 (SF-1; Nr5a1) regulates the formation of the ovarian reserve. Proc Natl Acad Sci U S A. 08 Ağustos 2023;120(32):e2220849120.

54. Expression of SGCZ in cancer - Summary - The Human Protein Atlas [a.yer 21 Mayıs 2025].