

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FARKLI TİP OVER KİSTLERİNDE LAPAROSKOPİK
KİSTEKTOMİ SONRASINDA OVERYAN REZERVİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan YAVAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FARKLI TIP OVER KİSTLERİNDE LAPAROSKOPİK
KİSTEKTOMİ SONRASINDA OVERYAN REZERVİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan YAVAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Tufan ÖGE

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gökhan YAVAŞ'a ait " Farklı tip over kistlerinde laparoskopik kistektomi sonrasında overyan rezervin değerlendirilmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Doç. Dr. Tufan ÖGE Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Yrd Doç. Dr. Ali SEVEN Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Ünivesitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE

Rektör Yardımcısı

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma; Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer YALÇIN'a, Prof. Dr. Mete TANIR'a, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç. Dr. Yunus AYDIN'a, Doç. Dr. Servet HACIVELİOĞLU'na Yrd. Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na; fedakarlıklarını her zaman hissettiğim acı tatlı günleri birlikte geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez konumun belirlenmesi ve hazırlanmasında rehberlik eden Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında ve tamamlanmasında olmak üzere her aşamasında bana rehberlik eden, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen danışmanım, değerli hocam, abim sayın Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Yavaş, G. Farklı tip over kistlerinde laparoskopik kistektomi sonrasında overyan rezervin değerlendirilmesi. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Over kistlerinin tedavisinde laparoskopik eksizyon kullanılması jinekolojik cerrahlar arasında gittikçe artan oranlarda kullanılan ve kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte bu cerrahi prosedürün rezidüel over parankimi üzerine olan yan etkileri konusundaki veriler henüz yeterli değildir. Bizim çalışmamızın amacı farklı tip over kistlerinde laparoskopik kistektomi sonrası over rezerv belirteçleri üzerine etkisini araştırmaktır. 15-45 yaş arası benign over kisti nedeniyle laparoskopik cerrahi geçiren 61 hasta ve over kisti nedeniyle takip edilen 61 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, menstruel siklusları düzenli seyreden, perimenapozal semptomları olmayan, herhangi bir endokrin patolojisi saptanmamış, ailesinde prematür over yetmezliği (POF) öyküsü olmayan 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif dönemde menstrüel siklusun 3. günü kanda folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E₂), anti-müllerien hormon (AMH), Kanseri antijeni 125(CA 125) ve Kanseri antijeni 19-9 (CA19-9) ölçümü yapıldı; transvajinal veya transabdominal ultrasonografi (USG) ile her iki overdeki toplam bazal antral folikül sayısı (AFS) bakıldı. Postoperatif 1. ve 6. ayda kontrole çağrılan hastalarda menstrüel siklusun 3. günü kanda FSH, LH, E₂, AMH, CA125 ve CA19-9 tekrar bakıldı; transvajinal veya transabdominal USG ile de AFS tekrar değerlendirildi. Endometrioma nedeniyle opere edilen grupta AFS için istatistiksel bir azalma saptanırken AMH seviyelerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Antimüllerien hormon, over rezervi, laparoskopik over kistektomi

ABSTRACT

Yavaş, G. Evaluation of ovarian reserve after laparoscopic cystectomy in different types of ovarian cysts. ESOGU Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Department Thesis for Residency in Medicine, Eskişehir, 2016.

Laparoscopic excision in the treatment of ovarian cysts is used increasingly and accepted among gynecological surgeons. However, there is no adequate data of the side effects of this surgical procedure on the residual ovarian parenchyma. The aim of our study is to determine the effects of laparoscopic ovarian cystectomy on the ovarian reserve parameters in different types of ovarian cysts. Sixty-one patients between the ages of 15-45 underwent laparoscopic surgery for benign ovarian cysts and 61 patients who were followed up for ovarian cysts were included in the study. Thirty patients who voluntarily accepted to participate in the study, with regular menstrual periods, without premenopausal symptoms, did not have any endocrine pathology and did not have premature ovarian failure (POF) history were included in the study. Preoperative period on the 3rd day of menstruation FSH, LH, E₂, AMH, CA 125, CA19-9 and were measured; also basal antral follicle in both ovaries were evaluated with transvaginal or transabdominal ultrasonography. Postoperative period on the 1st and 6th month, patients were called for control; hormone profile that includes FSH, LH, E₂, AMH, CA125 and CA19-9 were measured and AFS were counted by transvaginal or transabdominal ultrasonography on the 3rd day of menstruation. There was no statistically significant difference in AMH levels, however there was a statistically significant decrease in AFS in the group that operated for endometrioma.

Key Words: Antimullerian hormone, ovarian reserve, laparoscopic ovarian cystectomy.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Over Anatomisi ve Overin Kanlanması	2
2.2. Over Histolojisi	3
2.3. Folikulogenezis	3
2.4. Over Kitlelerinin Sınıflaması	9
2.5. Over Rezervi	17
2.6. Over Rezervi Kullanım Alanları	19
2.7. Over Rezerv Testleri	19
2.8. Kombine Over Rezerv Testleri	31
2.9. Kötü Over Yanıtlı Olgu Kriterleri	31
2.10. Laparoskopinin Tarihçe ve Tanımı	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Hastaların Seçimi	36
3.2. Hormon Ölçümleri ve Ultrason Değerlendirmesi	37
3.3. Operasyon Tekniği	38
3.4. Postoperatif Takip	39
3.5. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFS	Antral folikül sayısı
AMH	Antimüllerien hormon
Ark.	Arkadaşlar
AUC	Eğri altındaki alan
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 125	Kanser antijeni 125
CA 19-9	Kanser antijeni 19-9
CCCT	Klomifen sitrat uyarı testi
CL	Korpus luteum
CO ₂	Karbondioksit
E ₂	Östradiol
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
EFORT	Eksojen FSH over reserve testi
EGF	Epidermal büyüme faktörü
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GAST	GnRH analogu stimülasyon testi
GnRH	Gonadotropin “releasing” hormon
hCG	İnsan koryonik gonadotropin
IGF-2	İnsülin benzeri büyüme faktörü 2
IU	International Unit
IVF	İn vitro fertilizasyon
kDa	Kilo dalton
KOH	Kontrollü over hiperstimülasyonu
LH	Luteinize edici hormon
n	Olgu sayısı.
MIS	Müllerian inhibiting faktör
OMI	Oosit matürasyon inhibitör
Ort	Ortalama

PGF _{2α}	Prostoglandin F _{2α}
PID	Pelvik enflamatuvar hastalık
PKOS	Polikistik over sendromu
POF	Prematür over yetmezlik
POR	Kötü over yanıtı
PTEN	Fosfataz ve tensin analogu
SD	Standart sapma
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TGF-β	Transforming büyüme faktörü-beta
TVUSG	Transvaginal ultrasonografi
USA	Amerika Birleşik Devletleri
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler epitelyal büyüme faktör
YÜT	Yardımla üreme teknikleri

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Over anatomisi ve kanlanması	2
2.2. Ovülasyon döneminin şematik anlatımı	3
2.3. Ovülasyon döneminin şematik anlatımı	8
2.4. Foliküler büyüme ve ovulasyon	9
2.5. Over Rezervi ile yaş arasındaki ilişki	21
2.6. Over folikül gelişiminde AMH'nın rolü	25
2.7. USG antral folikül sayısı	30
3.1. Çalışma dizaynı	40
4.1. Kontrol grubunda AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi	61
4.2. Endometrioma nedeniyle takip edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi	62
4.3. Endometrioma nedeniyle opere edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi	62
4.4. Endometrioma dışı over kisti nedeniyle takip edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi	63
4.5. Endometrioma dışı over kisti nedeniyle opere edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi	63
4.6. Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası kronik pelvik ağrı dismenore disparoni karşılaştırılması.	67

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Adneksiyel kitlelerin kaynaklandığı dokuya göre sınıflandırılması	10
2.2. Over rezerv belirteçlerinin öngörücü değerleri.	32
4.1. Yaş ve BMI dağılımı	41
4.2. İnfertilite dağılımı	42
4.3. Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastaların postop patolojilerinin dağılımı	42
4.4. Kontrol grubu için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS ve tümör marker değerleri.	43
4.5. Kontrol grubu için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS ve tümör marker değerlerinin karşılaştırılması.	44
4.6. Endometrioma nedenli takip edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri.	45
4.7. Endometrioma nedenli takip edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması.	46
4.8. Endometrioma nedenli opere edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri	47
4.9. Endometrioma nedenli opere edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması	49
4.10. Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri	50
4.11. Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması.	52
4.12. Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grup (grup 5) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri.	53
4.13. Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grup (grup 5) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması.	54
4.14. FSH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında	55

	Sayfa
karşılaştırılması.	
4.15. LH değerinin bazal, 1.ay ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	56
4.16. E2 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	57
4.17. AFS değerinin bazal, 1.ay ve 6.ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	59
4.18. AMH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	60
4.19. CA125 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.	65
4.20. CA19-9 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması. 1. ve 6. Ay ölçümleri karşılaştırılması	66

1. GİRİŞ

Benign over kistleri, overdeki kitlelerin önemli bir kısmını oluşturur ve bunların çoğu reproduktif dönemde izlenir. Bu dönemdeki kistlerin büyük çoğunluğu ya fonksiyonel kistlerdir ya da benign kistik neoplastik oluşumlardır. Sonrasında fertilizasyon isteği olan bu gruptaki hastalara uygulanacak olan cerrahi yöntem over rezervine olan etkisinden dolayı büyük önem arz etmektedir. Günümüzde jinekolojik cerrahlar arasında, benign over kistlerinin tedavisinde laparoskopik over kistektomisi artan hızlarda kullanılmaktadır ve kabul görmektedir (1).

Over rezervi oosit sayısı ve kalitesiyle ilişkilidir ve kadının reproduktif potansiyelini gösterir. Over rezervini değerlendirmek için bir çok parametre kullanılmaktadır. Yaş ile birlikte, bazal FSH, LH ve bazal E2 düzeyleri günümüzde en yaygın kullanılan laboratuvar tetkikleridir. Ayrıca siklüsün başında uygulanacak transvaginal ultrasonografi ile antral folikül sayısı ve over hacmi değerlendirmesi etkin yöntemlerden sayılmaktadır. Bazı endokrin hastalıklarda bazal hormon düzeyleri farklılık gösterdiği için 'Gonadotropin salgılatıcı hormon agonist testi' ve 'klomifen sitrat uyarı testi' gibi provakatif ve dinamik testlerde geliştirilmiştir. Bunların dışında antimüllerien hormon ve inhibin B gibi son yıllarda popüleritesi artmış testler de mevcuttur. Tüm bu gelişmelere rağmen halen dünyada over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon bulunmamaktadır ve en güvenilir parametrenin ne olduğu konusunda tartışmalar ve çalışmalar devam etmektedir.

Gerek hastanede kalış süresinin, gerekse maliyetin azalması nedeniyle her geçen gün popüleritesi artmaktadır. Son yıllarda diagnostik ve cerrahi laparoskopi jinekologlar tarafından sıklıkla kullanılan modern bir yöntem haline gelmiştir (2).

Bu çalışmanın amacı, 15-45 yaşları arasında farklı tipteki benign over kistlerine yönelik laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde bakılan over rezervi indekslerinin postoperatif 1. ve 6. aydaki değerleri ile karşılaştırarak cerrahinin over rezervine etkisini belirlemek ve bu grubu yine 15-45 yaşları arasındaki kontrol grubu üyelerinin 0, 1. ve 6. ay over rezerv indeksleriyle karşılaştırmak.

2. GENEL BİLGİLER

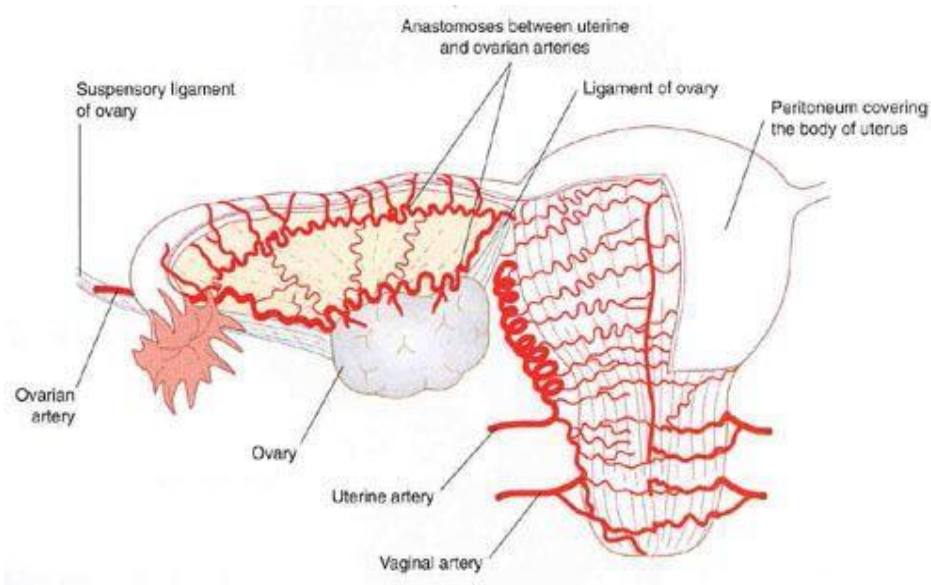
2.1. Over Anatomisi ve Overin Kanlanması

Erişkinde overler ovoid şekilli olup yaklaşık olarak 3-5 x 1,5-3 x 0,6-1,5 cm ölçüde ve 5-8 gr ağırlıktadır. Uterusun her iki yanında lateral pelvik duvara yakın, ligamantum latum arkasında, rektumun önünde yer alırlar. Her iki over anterior (hiler) yüzünden iki katlı periton kıvrımıyla (mezooveryum) ligamantum latumun arka yüzüne asılıdır. Aynı zamanda medial polden aynı taraf uterus kornusuna ovari proprium ligamanı ile lateral polden lateral pelvik duvara infundibulopelvik ligaman ile bağlıdır (3).

Over yüzeyi tek katlı küboidal hücrelerden oluşan epitelyum ile kaplıdır. Epitelin hemen altında kollajen yapıdan meydana gelen tunika albuginea vardır. Tunika albuginea altındaki over dokusu, foliküllerin bulunduğu korteks ve damar ve sinirlerin bulunduğu medulla olarak ikiye ayrılır.

Aortun bir dalı olan ovaryen arter infundibulopelvik ligaman üzerinden overin mezoover sınırında uterin arterin ovaryen dalı ile anastomoz yapar ve buradan çıkan yaklaşık 10 arterial dal ile over hilusundan medullaya girer (Şekil 1).

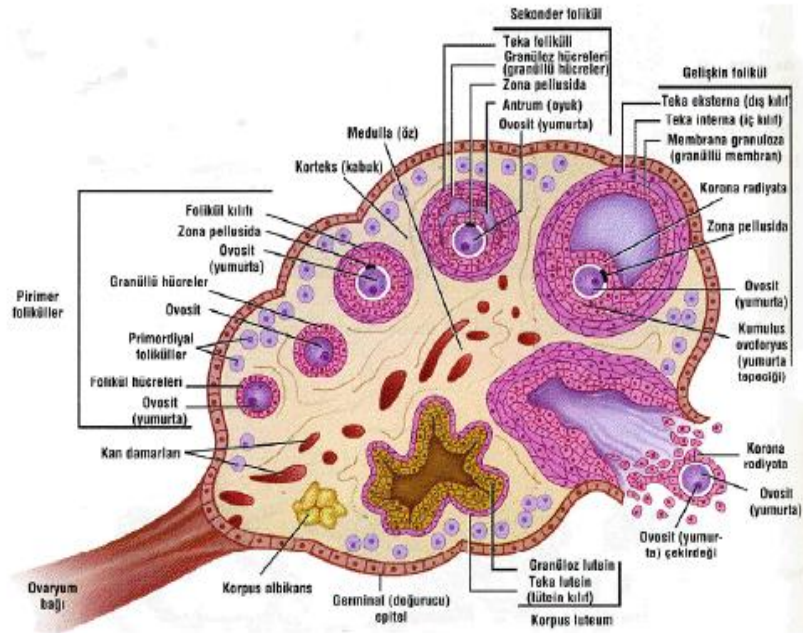
Overin venleri, arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturarak ovaryen venlere drene olurlar. Sağ ovaryen ven inferior kaval vene, sol ovaryen ven renal vene drene olur (3).



Şekil 2.1. Over anatomisi ve kanlanması (4).

2.2. Over Histolojisi

Overlerin yüzeyi tek katlı yassı ya da kübik epitel ile kaplıdır; bu epitel germinal epitel olarak adlandırılır. Germinal epitelin altında, overin beyazımsı rengini veren ve tunika albuginea olarak adlandırılan sıkı bir bağ dokusu tabakası bulunur. Tunika albugineanın altında oositleri içeren over foliküllerinin bol miktarda bulunduğu korteks yer alır. Foliküller, korteksin bağ dokusu (stroma) içinde gömülürler. Bu stroma tipik iğ biçiminde fibroblast içerir ve bu fibroblastlar, hormonal uyarılara diğer organların fibroblastlarından farklı yanıt verir. Overin en iç kısmı gevşek bağ dokusu içinde zengin bir damar yatağı içeren medüller bölgedir (Şekil 2). Korteks ile medulla bölgeleri arasında kesin bir sınır yoktur (5).



Şekil 2.2. Ovülasyon döneminin şematik anlatımı (6).

2.3. Folikulogenezis

2.3.1. Folikül ve Ovum Gelişimi

Primordial germ hücreleri, gebeliğin 6. haftasında yolk sac endoderminin allantoise yakın kısmından ameboid hareketlerle genital kabartı şeklindeki primitif gonadlara göç ederler (7). Primordial germ hücreleri mitoz ile hızla çoğalarak

oogonium adını alır ve gebeliğin yirminci haftasında 6-7 milyona ulaşır (8). Yirminci gebelik haftasından itibaren oogoniumlar atreziye uğrar ve doğumda iki milyona, pubertede ise 300.000 seviyesine kadar düşer (9).

Foliküler gelişim birkaç aylık dönemi kapsar, bu dönemde overlerde primordial folikül grubu büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsızdır (Şekil 4). Bu folikül grubunun %90 kadarı dejenere olurken kalan grup siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında FSH etkisine hazır olur. Bunlardan da bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır (10). Primer oosit ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan E₂ düzeyi LH salgısını tetikler. LH uyarısı ile 1. mayoz bölünme tamamlanır ve ovulasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık 2. mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Folikül içeriği 1-45 dakikada tamamen boşalır. Doğada ovulasyondan 2-3 dakika sonra ovumun tubaya geçtiği gösterilmiştir. Yaklaşık 30 saat içinde ampullaya ulaşmakta, 30 saat kadar da burada kalmaktadır. Fertilizasyon gerçekleşirse oosit 2. mayoz bölünmesini de tamamlar. Fertilizasyonu takiben yaklaşık 3. günde gelişen embriyo tubadan uterus içine girer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidasından kurtularak endometriuma implante olur (11).

Normal sikluslarda gelişen foliküller ilk olarak 5-7. günlerde ultrasonografi ile görülmeye başlanır, dominant folikül 8-10. günlerde belirlenir. Preovulatuvar folikülün çapı 14-28 mm, ortalama 20-24 mm'dir. Siklusların %5-11 inde 2 dominant folikül gelişir. Dominant olmayan foliküller 14 mm'den fazla büyüklükte çapa ulaşamazlar. Ovulasyondan önceki son 5 günde folikül çapında günlük 2-3 mm lik artış olur (12).

2.3.2. Foliküler Faz

Bu faz boyunca ovulasyon için uygun sayıda folikülün hazırlanması ile sonuçlanan bir dizi olay meydana gelir. Böylece ovulasyona uğrayacak olan folikül primordial folikül, preantral, antral ve preovulatuvar folikül aşamalarından geçerek olgunlaşmaktadır.

Primordial Folikül

Primordial folikül, mayotik profazın diploten aşamasında durdurulmuş oosit ve bunun çevresindeki iç biçimli tek sıralı granüloza hücrelerinden oluşmaktadır. Primordial folikül gelişimi sırasında oositin boyutu artar ve granüloza hücreleri kuboidal şekil alır, ve bu foliküle primer folikül adı verilir

Her ay seçilen spesifik bir folikül grubunun gelişimi başlangıçta birkaç menstruel siklus gonadotropinlerinden bağımsız meydana gelir daha sonra folikül büyüme ve farklılaşması FSH kontrolüne girer. Ovulatuvar folikül gelişimi için gerekli süre 85 gündür (9). Her ay spesifik bir folikül grubunun seçilmesindeki uyarının ne olduğu bilinmemektedir. Luteal fazda kaybolmakta olan korpus luteumdan salgılanan progesteron ve inhibin azalması foliküler büyümeyi sağlayan FSH'nın artması için uyarı vermektedir.

Preantral Folikül

Bu safhada oosit büyür ve zona pellucida denilen oositi çevreleyen ve oosit tarafından salgılanan glikoprotein bir tabaka oluşmuştur. Granüloza hücreleri proliferasyon olarak çok katlı yapı meydana getirir. Teka tabakası çevresinde ki stromadan farklılaşmaya devam eder. Bu büyüme glikoproteine bağımlı ve artan östrojen yapısıyla uyumludur (13).

Bu dönemde FSH granüloza hücrelerinin büyümesi ve hücre içindeki steroid sentezini başlatır (14). FSH granüloza hücrelerindeki FSH reseptör sayılarını artırırken aynı zamanda aromataz aktivitesinin artmasına ve östradiol (E_2) sentezinin başlamasına yol açar. E_2 ve FSH sinerjistik olarak foliküler fazın sonuna doğru granüloza hücrelerinin LH reseptör oluşumunu indükler. FSH, hücre proliferasyonu farklılaşması ve fonksiyonundan sorumlu proteinleri kodlamaktadır.

Folikül gelişiminin devamı FSH'nın yüksek, LH'nın düşük olması ve androjenik yerine östrojenik mikroçevreye dönüşmesine bağlıdır (15). Androjenik ortamda foliküllerin çoğu atreziye gider ve aromataz aktivitesi inhibe edilir.

Antral Folikül

Foliküllerin 200 µm çapa ulaştıktan sonra granüloza hücrelerinden salgılanan ve çevreden diffüze olan maddeler ile içi sıvı dolu boşluk oluşur. Buna antrum denir. Antrumu dolduran sıvının içinde mukopolisakkaritler, heparin sülfat ve hiyaluronik asit gibi yüksek konsantrasyonlu çeşitli maddeler bulunur.

Folikül sıvısındaki temel madde FSH etkisiyle salgılanan östrojendir. Büyük foliküllerde östrojen konsantrasyonu yüksek androjen konsantrasyonu düşüktür. Atrezik foliküllerde ise bu oran tersidir. Progesteron düzeyleri genelde düşüktür, ancak ovulasyona yakın artış gözlenir. Folikül içindeki steroid hormon sentezi iki hücre iki gonadotropin teorisi ile açıklanır. Preantral ve antral foliküllerdeki granüloza hücre membranındaki FSH, teka hücre membranında ise LH reseptörleri mevcuttur. LH uyarısı ile teka hücreleri androjen üretir, bu androjenler FSH uyarımlı aromatzasyonla granüloza hücrelerinde östrojenlere dönüşür.

Küçük antral foliküllerde granüloza hücreleri androjeni daha potent olan 5α redüktaz formuna dönüşürken, geniş antral foliküllerin granülaza hücreleri androjenleri östrojene dönüştürür (16). Periferik östrojen düzeyleri yükseldikçe, hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif feedback etki yaparak dolaşımdaki FSH düzeylerini düşürmektedir (17). Overde inhibin üretiminin artması FSH üretimini daha da azaltmaktadır (18). FSH düzeyindeki azalma en fazla FSH reseptörü içeren folikül dışındaki foliküllerin büyümesini, olumsuz hale getirir. Dominant folikül, zengin östrojenik mikroçevre ve en fazla FSH reseptörüne sahip folikül şeklinde tanımlanır.

Dominant Folikül

Menstruel siklusta gelişmeye başlayan foliküllerden bir tanesi dominant hale geçip ovulasyona uğrar (Şekil 2.3.). Bu seçim siklusun 5 ve 7. günlerinde olur ve bunun göstergesi olarak siklusun 5. gününde overin venöz kanında asimetric östrojen yapımı tespit edilir. Normal menstrual siklusta istisnalar dışında tek bir folikül ovulasyona uğrar (19). Giderek artan östrojen düzeyleri negatif feedback etkisiyle midfoliküler fazdan itibaren FSH düzeyini aşamalı olarak azaltır. Azalan FSH düzeyi çapı giderek artan dominant folikül dışındaki foliküllerin gelişimini inhibe ederek atreziye uğramalarına neden olur. Daha sonra ortam ovulasyon için hazırlanır.

Preovulatuvar Folikül

Granüloza hücre sekresyonlarından oluşan plazmayla dolu antrum denilen boşluk oluşur. Kümüulus ooforus denilen bir grup granüloza hücresinden oluşan sapla over folikül bağlantısı sağlanır. Teka hücrelerinden zengin damarlanmalar ve vakuoller gelişir.

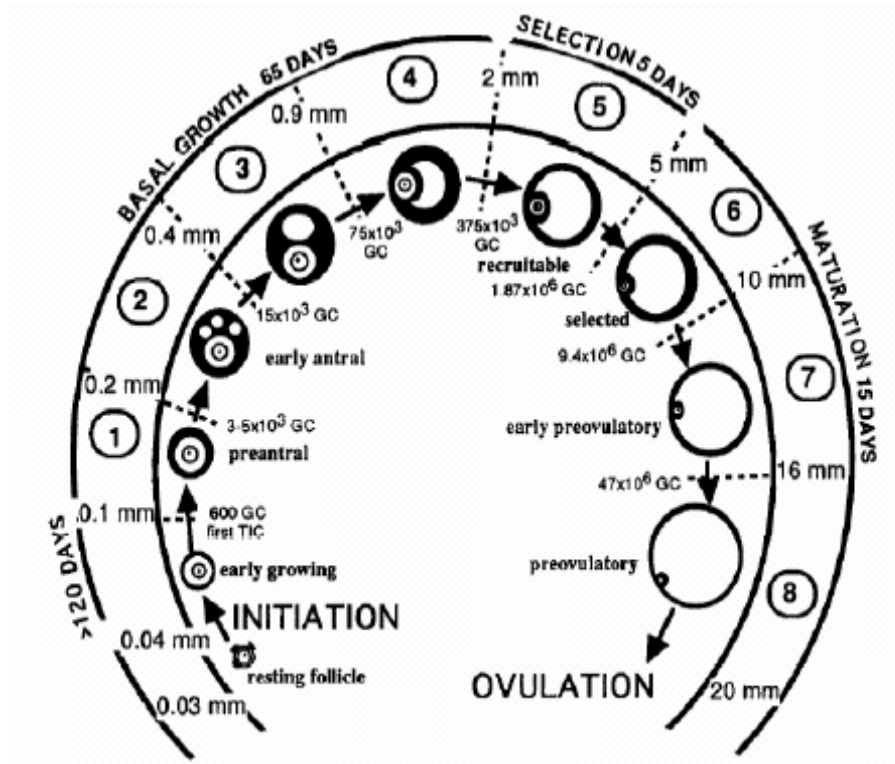
Geç foliküler faz boyunca östrojen önce ağır ağır daha sonra hızlı bir artış gösterir ve ovulasyondan yaklaşık 24-36 saat önce en üst düzeye ulaşır (20). LH'nin ani artışının başlangıcı, östrojen pik seviyelerine ulaştığında görülür (21). Östrojenler düşük konsantrasyonlarda LH sekresyonunu inhibe ederken, yüksek düzeylerde LH salgısını arttırmaktadır. Bu uyarı için östrojen düzeyinin 48 saatten uzun bir süreyle 200 pg/ml üzerinde olması gerekmektedir (22). Östrojen pik yaptığında pozitif feedback etkiyle LH seviyesinde ani artış olur. Dominant folikülde lokal östrojen/FSH etkileşimleri granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini uyarmaktadır. Böylece yüksek düzeyde LH'ya maruz kalan dominant folikülde spesifik yanıt oluşmakta, granüloza hücreleri luteinize olmakta, progesteron üretimi ve ovulasyon için gerekli olaylar zinciri başlamaktadır. Genellikle ovulasyon tek bir dominant folikülde LH en üst düzeye eriştikten sonra 10-12 saat ve östrojen en üst düzeye eriştikten 24-36 saat sonra olur (23).

2.3.3. Ovulasyon

LH'nin ani artışı sonucu; oositteki 1. mayoz bölünmenin profaz döneminde kalmış bölünme yeniden başlar, granüloza hücrelerinde luteinizasyon ve folikül rüptürü için gerekli olan prostoglandin sentezi uyarılır. LH, oosit maturasyon inhibitörü (OMI) ve luteinizasyon inhibitörünün (LI) lokal inhibitor etkisini ortadan kaldırır (24). LH'nin ani artışı ile foliküldeki progesteron düzeyleri, ovulasyon zamanına kadar artmaya devam eder.

Yüksek konsantrasyonlardaki negatif feedback etki göstererek LH'nin ani artışı sonlanır. LH'nin düşüşü östrojenin pozitif stimule edici etkisinin kaybına ve progesteronun artan negatif feedback etkisine bağlıdır. Folikül hızla gelişerek over korteksi yüzeyine çıkıntı yapar ve folikülün tepe noktası açılarak sekonder oosit, çevre kümulus kompleksi ile birlikte atılır (Şekil 2.3.). FSH, LH ve progesteron proteolitik enzimleri uyarır, folikül duvarındaki kollajen parçalanır. Stigma denen

folikül apeksinin, proteolitik enzimler ile parçalanması sonucu ovulasyon olur (25). Granüloza ve teka hücrelerince salgılanan PGE ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve diğer eikozanoidler, kollajenaz oluşumunu aktive eden plazminojen aktivatörleri ile anjiyogenez ve inflamasyon oluşumuna ve overde bulunan düz kas liflerinin kasılarak ovumun dışarı atılmasıyla sonuçlanan folikül duvarının parçalanmasında rol oynayan faktörler arasında sayılabilir (26).



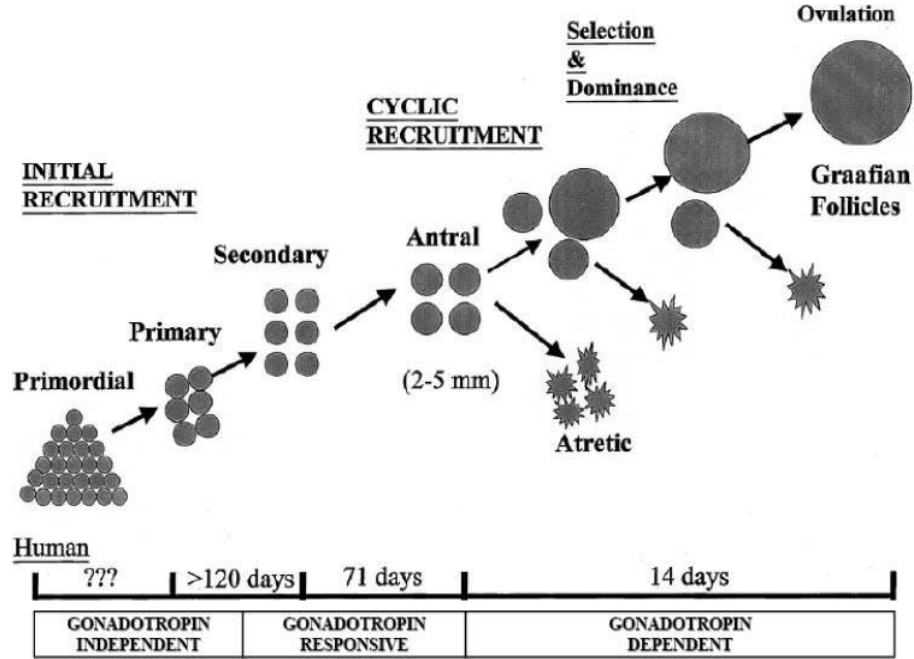
Şekil 2.3. Overdeki folüküllerin gelişimi (27).

2.3.4. Luteal Faz

Ovulasyondan önce LH etkisiyle büyümeye başlayan granüloza hücrelerinde lutein adı verilen sarı pigment birikimi olur. Ovulasyon sonrası oluşan bu yapıya korpus luteum denir. Korpus luteum başta progesteron olmak üzere önemli oranda östrojen ve inhibin üretiminde bulunur (18). Bunlar luteal faz ile yeni folikül gelişiminin olmasını gonadotropinler üzerine negatif feedback etkide bulunarak engeller (28).

Normal sıklıta LH'nın midsiklustaki ani artışından menstruasyona kadar geçen süre genellikle sabit olup 14 gündür. LH üretiminin kesilmesi sonucu CL 12-

16 günde gerileyerek nedbe benzeri corpus albicans halini almaktadır (29). Gebelik oluşursa hCG, LH etkisini taklit ederek CL'un progesteron üretimini sağlayarak sekretuar endometriumu destekler ve böylece gebelik gelişmeye devam etmektedir. Plasenta 7. haftadan itibaren yeterli progesteron salgılayabilmektedir (30).



Şekil 2.4. Foliküler büyüme ve ovulasyon (31)

2.4. Over Kitlelerinin Sınıflaması

Over kistleri, büyük çoğunluğu benign karakterde olan ve kadınlarda sıklıkla reproduktif dönemde görülen kistlerdir. Overin basit kistleri ve benign tümörleri için ideal bir sınıflama yoktur. Bunun en büyük nedeni over fizyolojisi ve lezyonlarındaki değişiklikler ve karışıklıkların çok olması ve bir çok lezyon arasındaki ayrımın ancak patolojik olarak yapılabilmesidir (32,33).

Basit over kistleri ve overin benign neoplasmları aşağıdaki gibi sınıflandırılır. Pelvik bölgede izlenen tüm kitleler over kaynaklı olmayabilir. Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflanması Tablo 1'de izlenmektedir (34).

Tablo 2.1. Adneksiyel kitlelerin kaynaklandığı dokuya göre sınıflandırılması (34).

Adneksiyel kitle	Jinekolojik organ kaynaklı	Jinekolojik organlardan kaynaklanmayan
Neoplastik olmayan	Over kaynaklı Fیزیolojik kist Folikül kisti Korpus Luteum Teka- Lutein kisti Gebelik Luteoması Polikistik over Enflamatuvar kist Over kaynaklı olmayan Ektopik gebelik Konjenital anomaliler Embroyojik kalıntı Tubal kaynaklı Hidrosalpenks Pyosalpenks	Apendiks absesi Divertiküloz Barsak-Omentum adezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidde feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakal kist Anterior sakral Meningosel
Neoplastik	Over kaynaklı Over kaynaklı olmayan Leiomyoma Paraovaryen kist Endometriyal karsinom Tubal karsinom	Karsinom Sigmoid kolon kaynaklı Çekum kaynaklı Apendiks kaynaklı Mesane kaynaklı Retroperitoneal neoplasm Presakral teratom

I. NONNEOPLASTİK KİTLELER

• FONKSİYONEL KİSTLER

- oFolikül kisti
- oKorpus luteum kisti
- oTeka lutein kisti

• HİPERPLASTİK KİSİLER

- oGerminal inklüzyon kisti
- oLuteoma

oPolikistik overler

- ENDOMETRİAL KİSTLER

II. NEOPLASTİK TÜMÖRLER

- Yüzey epitelyum tümörleri

oSeröz kistadenoma

oMüsinöz kistadenoma

oBrenner tümörü

oEndometroid tümör

oBerrak hücreli tümör

- Gonadal stromal tümörler

oFibroma

oTekoma

oHilus hücreli tümör

- Germ hücreli tümörler

oBenign kistik teratom

oStruma overi

oGonadoblastoma

2.4.1. Folikül Kistleri

Overlerin kistik büyümesinin en sık sebebidir. Bunlar rüptüre olmayan matür dominant folikülün büyümesi veya immatür folikülün atreziye uğramaması sonucu gelişir. Ortalama 1-4 cm ebatlarındadır, nadir olarak daha büyük olabilirler. Gonadotropinlerin artmış sekresyonu veya eksojen kullanımı ile oluşabilirler. Kist içine kanama olursa korpus hemorajikum adını alırlar. Kanama genellikle antikoagülan tedavi alanlarda yada koagülasyon bozukluğu olanlarda izlenir.

Nonkomplike kistler genelde 6-8 hafta içinde geriler. Bu süre sonunda gerilemeyen kistler için laparoskopi yapılabilir.

2.4.2. Korpus Luteum Kisti

Ovulasyon sonrasında granüloza hücreleri luteinize olurlar, eğer gebelik oluşmazsa gerileyip kaybolurlar. Gebelik oluşursa fonksiyonunu sürdürür. Nadiren de olsa gebelik olmadan büyüyebilir ve boyutları 10 cm'ye kadar ulaşabilir. Genellikle asemptomatik olurlar ancak çok büyüdüklerinde bası semptomları yapabilir, rüptüre ya da torsiyone olabilir. Komplike olmayan kistler takipte gerilerler ancak komplikasyon gelişirse acil müdahale gerekebilir. Bu durumda overi koruyarak kistin çıkarılması gerekir.

2.4.3. Teka Lutein Kistleri

Fonksiyonel kistler arasında en az görülenidir. Çoğunlukla bilateral olup boyutları 15 cm'e kadar ulaşabilir. Etyolojide artan gonadotropinler sorumlu tutulmaktadır. Bu kistler için cerrahi gerekmez. Altta yatan nedenin tedavisi gerekmektedir.

2.4.4. Germinal İnküzyon Kisti

Asemptomatik olan bu kistlere cerrahi sırasında tesadüfen rastlanır, fonksiyonel değildir.

2.4.5. Luteoma

Gebelikte aşırı FSH uyarısına bağlı atretik foliküllerdeki teka lutein hücrelerinin aşırı yanıtı sonucunda gelişen ve doğumu takiben ortadan kalkan lezyonlardır.

2.4.6. Polikistik Overler

İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan bu sendromun 4 ana belirtisi oligo-amenore, hirsütizm, infertilite ve obezitedir. Overler çift taraflı olarak normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeylelerinde genellikle çapları 1 cm'yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks bulunur.

2.4.7. Endometriotik Kistler

Endometriosis, glandüler epitel ve stroma içeren endometrial dokunun uterin kavite dışında bulunmasıyla karakterize yaygın bir jinekolojik hastalıktır. Genel popülasyonda kadınların %7-10'unda görülürken kronik ağrısı olan kadınların yaklaşık %71-87'sinde, infertilite sorunu yaşayan kadınların yaklaşık %2-50'sinde endometriosis tespit edilmiştir (35).

Endometriosis dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üreme açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen yaygın kronik bir jinekolojik hastalıktır. En sık başvuru nedeni, dismenoredir (36). Tanı için yeni labaratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri araştırılmasına rağmen halen kolay uygulanabilen, noninvazif tanı testi bulunamamıştır. Yüksek riskli popülasyonda "kansere antijeni (CA125)" bakılması ve görüntüleme yöntemlerinden transvajinal veya transabdominal USG ve abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılması ile desteklenen iyi bir klinik değerlendirme, hastalığın tanınmasına yardımcı olmaktadır (37). Ancak vakaların çoğunda tanı ancak laparoskopik olarak eksize edilen şüpheli lezyonların histolojik incelenmesine dayanır.

Endometriosis en sık pelvik organlarda sırasıyla overlerde, vezikouterin periton ve douglasta, uterosakral ligamanda, posterior uterus ve posterior ligamentum latumda görülmektedir (38). Nadiren de olsa jinekolojik organlar dışında endometriosisin izlendiği bölgeler gastrointestinal sistem, toraks, nazolakrimal bölge ve karın ön duvarıdır (39,40,41,42).

Endometriosis ilişkili ağrı, cerrahi veya medikal tedaviye iyi yanıt verebilmektedir (43). Uygulanan cerrahi yaklaşım genelde konservatif olmakla birlikte, fertilitelerini tamamlamış kadınlarda histerektomi bir tedavi seçeneğidir (44).

Endometriosisli kadınların %17-44'ünde endometrioma adı verilen kistler

izlenmektedir (45). Ultrason konusunda deneyimli bir doktor tarafından endometriomalar diğer over kistlerinden karakteristik ekojenik görünümüleriyle ayırt edilebilirler.

Endometriomaların tedavisi, tartışmalı bir konudur. Tek başına medikal tedavinin endometrioma tedavisinde yeri çok kısıtlıdır; çünkü lezyonun regresyonundan çok, boyut olarak küçülmesine yol açmaktadır. Diğer tedavi seçenekleri; izlem, aspirasyon, kistektomi, fenestrasyon ve kist duvarının ablasyonudur (46). Tüm tartışmalara rağmen operatif laparoskopinin endometriomalarda ilk sıra tedavi seçeneği olması yönünde genel bir görüş birliği mevcuttur. Ancak laparoskopik prosedürün tipi hakkında halen tartışmalar devam etmektedir. Konservatif laparoskopik modaliteler arasında kist drenajı günümüzde pek tercih edilmemektedir. Çünkü, ultrason eşliğinde yapılan aspirasyon işleminde olduğu kadar (%80-100) hastalığın tekrar etme olasılığı vardır (47).

Laparoskopik kistektomi endometriyotik kistlerin konservatif tedavisinde ilk tercih olarak yerini korumaktadır. Kist kapsülünün ablasyonunun ardından kistin açılması, kist duvarının tanımlanması ve traksiyonla kapsülün over korteksinden uzaklaştırılması gerçekleştirilmektedir. Asıl tartışılan nokta; kist kapsülünün eksizyonu veya ablasyonudur. Eğer kistektomi teknik olarak zor olacaksa, drenaj ve laser vaporizasyonla veya bipolar koagulasyonla kist duvarının tahrip edilmesi kabul edilebilir bir alternatif olmaktadır. Ancak “stripping” yöntemi ile kistektominin aspirasyon ve koagulasyona üstünlüğü histopatolojik inceleme yapılabilmesi ve kalan over dokusuna daha az zarar vermesidir. Aksi takdirde postoperatif adezyon oluşma riski, ortalama operasyon süresi, kan kaybı, hastanede kalış süresi, komplikasyon ve laparotomiye geçme riski yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (48).

2.4.8. Seröz Kistadenom

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar ve %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama çapları 5-15 cm arasında değişmektedir ve %10-30 olguda kistin iç yada dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir. Bazen stromada tümöre karşı oluşan immün yanıt sonucu dejenerasyon ve sonrasında kalsifikasyon gelişebilir

(psammoma body). Tümörde fibrotik alanların olması halinde seröz kistadenofibrom adını alır (%2). Klinikte solid kitle olarak saptanır. Tedavide konservatif yol tercih edilir ancak bilateralite, tümör içine kanama, papiller yapılar içermesi maligniteyi düşündürür.

2.4.9. Müsinöz Kistadenom

Benign over neoplazmalarının %20-30'unu oluşturur. Seröz tümörlere nazaran daha az çift taraflı görülürler, ancak daha büyük boyutlara ulaşabilirler. Ortalama çapları 15-30 cm'dir, ancak daha büyük çaplara da ulaşabilirler.

2.4.10. Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır, ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Boyutları genellikle küçüktür. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenom) eşlik etmektedir.

2.4.11. Endometroid Tümör

Endometriuma benzer bezler içeren benign stromal proliferasyonlarla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometroid adenofibromdur.

2.4.12. Berrak Hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) Tümör

Benign formları oldukça nadirdir. En sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulguları diğer over tümörlerine benzer. Patolojik spesimende tanı konan bir tümördür.

2.4.13. Fibroma

Overdeki stromal hücrelerin ayrılaşması kollajen üreten fibroblastlar yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. %2-10 oranında çift

tarafli olarak izlenir. Sert ve solid yapida olan bu tumörlerin boyutlari genellikle küçüktür, ancak 15-20 cm çapında ulaşabilirler.

2.4.14. Tekoma

Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturan bu tümör, genellikle tek taraflı ve solid bir kitle olarak saptanır. Sıklıkla postmenapozal izlenir, malignite potansiyeli hemen hiç yoktur.

2.4.15. Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

Dermoid kist olarak da adlandırılan matür kistik teratoma sıklıkla reproduktif çağda tespit edilir ve bu gruptaki over tümörlerinin %5-25'ini oluşturur (49). Ortalama görülme yaşı 30'dur. Overin germ hücreli tümörleridir. Tipik olarak matür kistik teratom, embriyonal her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm). Yaşlılarda ektodermal orjinli deri, saç, sebace materyal gibi dokular belirgindir. Bazen kemik, kırıldak dokusu, diş formasyonları da gözlenebilir. Olgunlaşmış gastrointestinal epitel, respiratuar dokular, tiroid dokusu bulunan teratomlar vardır. Malign transformasyon %1 oranında görülür. Kırk yaş altında malignite oldukça enderdir, 40 yaş üzerinde malignite araştırılmalıdır. Malign transformasyon en sık skuamoz hücreli karsinom olarak görülür (50).

Günümüzde teratomlar kolaylıkla erken evrede saptanabilmektedir. Özellikle transvaginal sonografi en önemli tanısal araçtır. BT ve MRG'da önemli katkılar sağlamaktadır. Transvaginal sonografi, over neoplazmalarının tespitinde yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Dermoid kistin ultrasonografi görüntüsü içerdiği yağ partiküllerine bağlı olarak patognomoniktir. Non-homojen kitle ile birlikte hipoekoik ve hiperekoik alanlar veya homojen hiperekoik düzgün kapsüllü kitle şeklinde karşımıza çıkar (50).

Dermoid kistlerde torsiyon en sık rastlanan komplikasyon olup %15 oranında görülür. Gebelik ve puerperiumda sıktır. Dermoid kist içeriğindeki yüksek yağ oranı abdominal ve pelvik kavitede yüzmesini sağlar. Yüzde on oranında bilateral görülür. Ancak karşı taraf overin değerlendirilmesinin oluşabilecek adezyonlar nedeniyle fertilitiyi etkileyebileceği öne sürülmüştür. Rüptür ve enfeksiyon daha ender görülen komplikasyonlardır. Spontan veya cerrahi uygulama

esnasında rüptür sonrası kimyasal peritonit nadir (% 15 inde) olarak gelişebilir. Dermoid kistler; büyümeleri, rüptür, torsiyon, enfeksiyon, malignite veya malign dejenerasyon gibi komplikasyonları nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Standart tedavisi laparotomi veya laparoskopik yöntemlerle over dermoid kistektomi veya premenapozal veya postmenapozal kadınlarda uygulanan ooferektomi ve salpenjektomidir (51). Genç hastalarda çok küçük miktarda over dokusu kalacak olsa bile - geride over rezervi bırakmak adına - over kistektomi uygulanmalıdır. Laparoskopik kistektomi çoğunlukla mümkün olabilir ancak laparoskopik cerrahi ile ilgili birkaç önemli nokta bulunmaktadır. Bunlar; dermoid kist içeriğinin rüptürü ve malign teratom ihtimalidir. Malign teratom ihtimali; malign element içeren dermoid kistlerde tümoral hücrelerin abdominal kaviteye yayılması ve tümöral disseminasyondur.

Dermoid kist içeriğinin abdominal kaviteye yayılması kısa ve uzun dönem problemlere yol açar. Kist içeriğindeki yüksek inflamatuvar materyal postoperatif kimyasal peritonit ve sonucunda febril morbiditeye, ileus veya reoperasyona yol açabilir. Uzun dönem komplikasyonları ise teorik olarak granüloma, yaygın adezyon ve fistül formasyonudur (49-51).

2.5. Over Rezervi

Over rezervi, over dokusunda folikulogenez ve steroidogenezi gerçekleştirecek oositlerin sayı ve kalitesini yansıtarak overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamaktadır. Over rezervini gösteren iyi bir test tedavi alan ya da almayan bir kadında konsepsiyon olasılığının belirteci olmasının yanında, infertil popülasyonda tedavi dozlarının ayarlanmasında klinisyene yol göstericidir. Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılacak ideal yöntem; noninvazif, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir olmalıdır. Over rezervinin araştırılması; ileri yaş, geçirilmiş over cerrahisi, frozen pelvis, yaştan bağımsız açıklanamayan infertilite, eksojen gonadotropin uyarısına yetersiz yanıt, sigara ve alkol kullanımı, prematür menapoz açısından aile öyküsünün bulunması, otoimmün hastalık, kemoterapi ve radyoterapi kullanımı ve sistemik hastalık durumlarında gerekmektedir.

Over fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan hormonlar FSH ve LH'dır. Bu hormonlar,

sitokinler (interlökin α , intelökin 6), inhibin, aktivin, C-kit ligand, fosfataz ve tensin analogu (PTEN), AMH, büyüme faktörleri (transforme edici büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörü), steroidler ve oosit maturasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunu da içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörlerinin varlığı gösterilememiştir; oositler üzerine olan etki daha büyük olasılıkla granüloza ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediatörler epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler epitelyal büyüme faktör (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF- 2) ile sağlanmaktadır. Over fonksiyonları steroidojenik ortamdan da ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler androjen ve östrojen oranı özellikle önemlidir. Örneğin androjen/ östrojen oranı düşük olduğunda germinal vezikül yıkımı olur, oran yüksek ise folikül dejenerasyonu meydana gelir. Suprafizyolojik E2 düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oluşumunu olumsuz etkilemektedir, ayrıca endometriumun hızlı gelişimini sağlayarak implantasyon penceresinin kaçırılmasına neden olmaktadır. (52).

Over rezervi bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla azalmakta, 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde genişlemiş perivitellin aralık, debri, ince zona pellusida gibi tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Rezerv azalmasının mekanizması tam bilinmemekle beraber çevresel faktörlerin etkisiyle, oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklusu bozulur ve mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaisizm, gebelik kayıpları ile sonuçlanabilir. Preimplantasyon genetik tanı çalışmalarında 35- 45 yaş arasındaki hastalardan elde edilen embriyolarda % 40 oranında kromozomal anomali izlenmiş, bunların % 76'sında anoplöidi bulunmuştur (53). Prematür over yetmezliği (POF) etiolojisinde de birçok teori öne sürülmüştür. Granüloza hücrelerine karşı oluşan otoantikolar, bozulmuş anjiogenezis, patolojik apoptosis, otokrin ve parakrin faktörlerin etkisi bunlardan bazılarıdır. Ayrıca ailesel yatkınlık önemlidir ve genetik temeli de olabilir. Gerçekten de POF hastalarında sayısal ve yapısal kromozomal anomali görülme sıklığı artmış olarak bulunur (53).

2.6. Over Rezervinin Kullanım Alanları

Son 15 yılda, yaşlanma ve klinik sonuçlarını araştıran çalışmalar, over folikül havuzunun boyutu ve kalitesini tanımlayan üreme çağıının sonlarında gebelik isteği olan hastalarda over rezervinin ölçümünün gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde bu konuda kullanılan birçok yöntemin tümünde infertil kadınların gelecekteki fekundabiliteleri veya tedavi başarısını ön görmede faydalı olması amaçlanmaktadır. Rezerv testlerinin kullanılabilirliği; en etkili ve kolay olarak, test sonuçları ile İVF siklus özellikleri ve sonuçlarının ilişkisiyle değerlendirilmektedir. Maliyet, lojistik, İVF riskleri ve çiftlerin prognozlarının belirlenmesinin; İVF sonuçları ile karşılaştırılması en önemli klinik ölçümlerden birisidir.

Tüm infertil kadınlara over rezerv testleri uygulanmalı mıdır? Gerçekte genç kadınlarda anormal testler nedeni açıklanamayan infertil kadınlar haricinde çok düşüktür. Tüm kadınlar için uluslararası bir tarama programı yapılabilmekle birlikte, over rezervi testleri aşağıdaki özellikleri olan kadınlara uygulanmalıdır (54):

- 35 yaş üzerinde
- Ailesinde erken menapoz öyküsü olanlar
- Tek overi olan veya geçirilmiş over cerrahisi olanlar (kistektomi, ovaryen “drilling”)
- Kemoterapi veya pelvik radyoterapi öyküsü olanlar
- Yaştan bağımsız olarak nedeni açıklanamayan infertil hasta grubu
- Sigara kullanımı olanlar
- Daha önce gonadotropinlere zayıf yanıt vermiş olan hastalar
- YÜT ile tedavi planlanan hastalar (55).

2.7. Over Rezerv Testleri

YÜT tedavisi planlanan olgularda over rezervini değerlendiren ve YÜT başarı şansını öngörmemizi sağlayan birçok hormonal ve sonografik belirteç mevcuttur. Endokrinolojik değerlendirmede uygulanan testler statik ve dinamik testler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.

2.7.1. Statik Testler

- Yaş
- Bazal serum FSH
- Bazal serum E₂
- Bazal serum inhibin B
- Anti-Müllerian Hormon
- Bazal FSH/ LH

2.7.2. Dinamik Testler

- Klomifen sitrat uyarı testi (CCCT)
- GnRH agonist stimülasyon testi (GAST)
- Eksojen FSH over rezerve testi (EFORT)

2.7.3. Ultrasonografik Belirteçler

- Over hacmi
- Bazal antral folikül sayısı
- Over stromal kan akımı
- Over biyopsisi

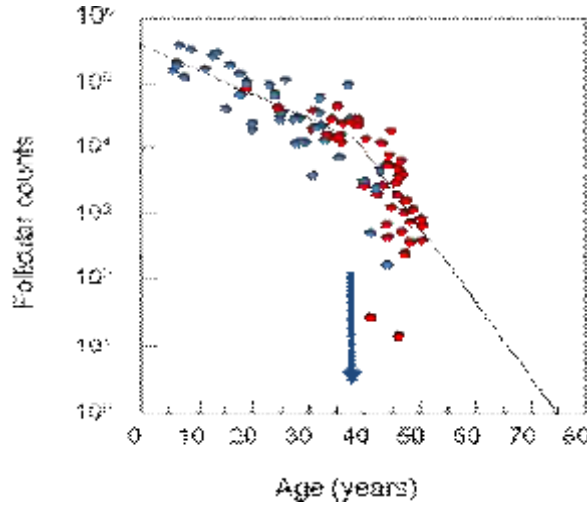
2.7.1. Statik Testler

Yaş

Doğum kontrol yöntemlerinin uygulanmadığı nüfus üzerinde yapılan çalışmalar doğurganlığın 30 yaşından sonra azalmaya başladığını ve ortalama 41 yaşında ise infertilitenin geliştiğini göstermiştir (56). Galey-Fontaine tarafından yapılan bir çalışmada gebelik oranlarının anlamlı şekilde azalmaya başladığı eşik değer yaşının 36 olduğu gösterildi (57). Bu nedenle kadın yaşı 35'den yukarı ise altı ay, 40 yaşından yukarı ise üç ay korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalamama süresi yardımcı üreme teknikleri ile tedaviye başlamak için yeterlidir.

Bir kadının kronolojik yaşı hem nicelik hem de nitelik olarak over rezervi hakkında bilgi edinmenin en basit yoludur (58). Bir çok çalışmada yaş ile birlikte

serum FSH seviyeleri, ortalama over volümü ve AFS arasında belirgin bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (59, 60). Oosit sayıları ve kalitesi yaş artıkça azalmasına rağmen fertilité kapasitesi benzer yaştaki kadınlar arasında belirgin farklılık göstermektedir (Şekil 5).



Şekil 2.5. Over Rezervi ile yaş arasındaki ilişki (61).

Bazal FSH Düzeyi

Erken foliküler fazda ölçülen bazal FSH over rezervini belirlemek için kullanılan en basit ve yaygın testtir. Bazal değerler siklusun 2- 4. günleri arasında bakılır. Değerler ilerleyen yaşla birlikte artmaya başlar. FSH' nın yüksek değerleri (10- 20 mIU/mL) over stimülasyonuna zayıf yanıt ve gebelik oluşum şansının azalması ile ilişkilendirilmiştir (62). FSH > 10 mIU/mL eşik değeri olarak kullanıldığında yapılan analizlerde IVF sikluslarında kötü over yanıtını önceden belirlemede (genellikle IVF uygulamalarında ≤ 3 oosit elde edilmesi kötü yanıt olarak tanımlanmaktadır. ESHRE) % 83 ile % 100 arasında özgülüğe sahipken, duyarlılığın % 10- 80 arasında değiştiği görülmektedir (63). Stimülasyona zayıf yanıtta testin pozitif prediktif değeri özellikle yaşlı hastalarda daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada da 18 mIU/mL üzerindeki değerlerde % 100 özgülükle canlı doğum elde edilmesinin mümkün olamayacağı gösterilmiştir (64). YÜT siklusuna kabul edilen 212 hasta üzerinde yapılan diğer çalışmada FSH ≥ 15 mIU/mL olan hastalardan daha az sayıda oosit aspire edildiği ve daha fazla siklus iptali izlendiği görülmüştür (65). Van der Steeg ve ark. 40 yaş altı

ovulatar subfertil kadınlarda yaptıkları bir çalışmada bazal FSH değerlerinin 8 mIU/mL'yi geçtiği olgularda spontan gebelik şansının düştüğünü tespit etmişlerdir (66).

Bazal FSH değerlerinin büyük oranlarda değişiklik gösteriyor olması klinisyenleri testin tekrar edilmesine yöneltmektedir. Tekrarlayan testlerde sürekli yüksek değerlerin elde edilmesi kötü prognozu gösterirken, 40 yaş altı kadınlarda yüksek değerlerin bir kez tespit edilmesi stimulusya kötü yanıt veya gebelik elde edilememesini predikte etmeyebilir. YÜT tedavisi için uygun FSH değerleri yakalamak amaçlı seri ölçümler yapılmasını destekleyen kısıtlı sayıda kanıt olduğu akılda tutulmalıdır (67).

Farklı genotipteki FSH reseptörleri bazal FSH düzeyi ve YÜT esnasında tedavide kullanılan gonadotropinlere verilen yanıtın farklı olmasına neden olan faktörlerden birisidir. FSH reseptör proteininin 680. pozisyonunda lokalize olan asparajin'in serin ile yer değiştirmesi sonucunda reseptör aktivitesi azalmakta, over rezervinin normal olmasına rağmen FSH değerleri yüksek ölçülebilmektedir (68, 69).

Bazal FSH'nın kontrolü inhibin, aktivin, E₂, foliastatinler gibi birçok faktör tarafından düzenlendiğinden, over rezervin indirekt göstergelerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Sikluslar arası değişkenliğin fazla olması, sigara gibi dış etkenlerden etkilenmesi, laboratuvarlar arasında kullanılan antikor testleri arasındaki farklılıklar ve belirgin olarak prediktif bir eşik değerinin olmaması bazal FSH ölçümünün klinik değerini azaltmaktadır (70, 71).

Bazal FSH/LH Oranı

Siklusun 3. gününde yapılan testlerle belirlenen FSH/LH oranının over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği artmış bir FSH/LH oranının azalan over rezervinin göstergesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (72, 73). FSH, LH'dan önce ya da over rezervinin azalmasından önce yükselmeye başladığından FSH/LH oranındaki artış over yaşlanmasının ve over rezervindeki azalmanın ilk belirtisi olabilir. Üçüncü gün FSH değerleri normal bulunan olgularda FSH/ LH oranı > 3.6 olduğunda, bunun ovülasyon induksiyonuna zayıf yanıtı belirlemedeki duyarlılığının % 85, özgüllüğünün ise % 95 olduğu belirtilmiştir (74).

Bazal Estradiol Düzeyi

Siklusun 3. gününde yapılan bazal E₂ seviyesinin yardımcı üreme sikluslarında over yanıtının bir prediktörü olabileceği dolayısıyla fonksiyonel over rezervinin indirekt bir belirteci olduğu var sayılır. Evers ve ark.'nın yaptıkları ve hormon seviyesinin > 60 pg/mL olduğu durumlarda yüksek siklus iptali ve daha az sayıda oosit aspire edildiğini, çalışma bazal E₂ önemli bir prognostik belirleyici olduğunu göstermektedir (75). Fratterelli ve ark. estradiolün < 20 veya > 80 pg/mL olmasının siklus iptal oranını arttırdığını saptamıştır (76). Bununla birlikte başka bir çok çalışmada bazal E₂'nin over rezervini göstermesi açısından klinik olarak uygulanabilir olmadığı, foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon göstermediği ve gebelik oluşumunu öngörmediği gösterilmiştir (72, 77).

E₂'nin foliküler aktivitenin bir göstergesi olduğu kabul edilir. Ancak menstrüel siklusun erken döneminde artan E₂, foliküler gelişimin üçüncü gün ile uyumlu olamayacak şekilde ilerlemiş olduğunu düşündürebilir. Bu durum hızlı folikülogeneze bağlı olabildiği gibi, PKOS olduğu gibi her birinden az miktarda olmakla birlikte, çok sayıda antral folikül tarafından salgılandığı için artan östrojen düzeyini de gösteriyor olabilir.

Prediktif değerinin düşüklüğü ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip eşik değerinin olmaması nedeni ile tek başına bazal E₂'nin hastaları YÜT'e dahil etme kriteri olarak kullanılması önerilmemektedir. Dolayısıyla over rezerv testi olarak kullanılması önerilmemektedir (78).

İnhibin B Düzeyi

İnhibinler, Transforming growth factor- β (TGF- β) ailesine mensup glikoprotein yapıdaki hormonlardır. Granüloza ve teka hücreleri tarafından salgılanırlar. İnhibin B pitüiter düzeyde FSH salınımını inhibe eder (78, 79). 24- 40 yaş arası infertil kadın popülasyonunda yapılan çalışmalarda bazal inhibin B ile FSH arasında negatif, AFS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (80).

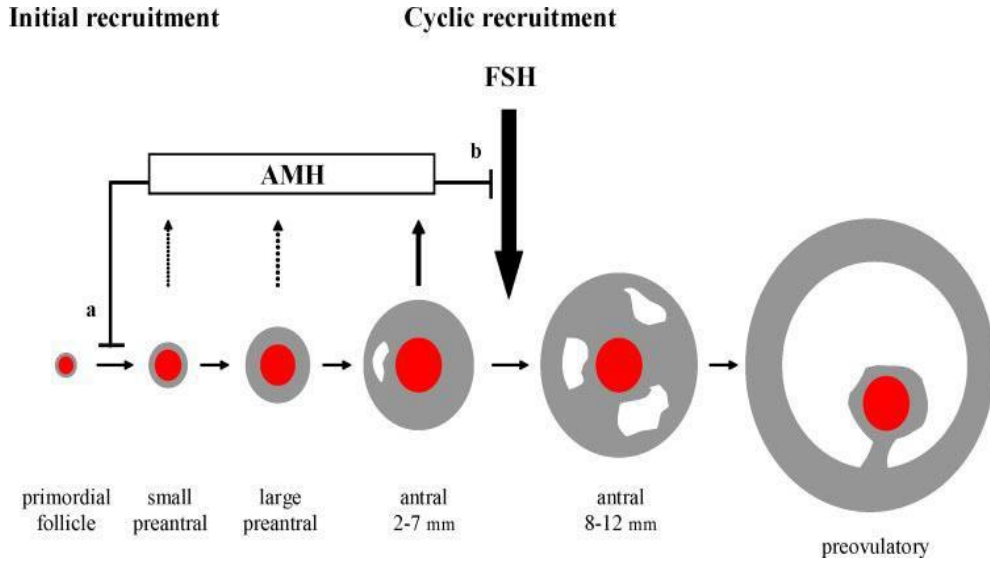
Seifer ve ark.'nın yaptığı çalışmada bazal FSH değeri normal olsa dahi bazal serum inhibin B değerleri azalmış olan hastalarda over yanıtında azalma ve IVF'de

kötü sonuçlar izlenmiştir. Ayrıca YÜT sikluslarında inhibin B düzeyleri ≥ 45 pg/mL olan hastalarda östrojen düzeyleri ve elde edilen oosit sayıları daha yüksek, inhibin B düşük olanlarda ise iptal oranları 3 kat daha fazla bulunmuştur (81).

Inhibin B için çalışmalarda değişik eşik değerler verilmiştir (40- 141 pg/mL). Her ne kadar inhibin B değerleri gonadotropin stimülasyonuna zayıf yanıt veren kadınlarda normal yanıt verenlerden daha düşük bulunsada, 40- 45 pg/mL arası düzeyler eşik değer olarak alındığında zayıf over yanıtını belirlemede özgüllüğü % 64- 90 arasında, duyarlılığı da % 40- 80 arasında bulunmuştur (67). Genel YÜT popülasyonunda pozitif prediktif değeri düşük (% 19- 22), negatif prediktif değeri ise yüksektir (% 95- 97). Düşük over rezervi olan popülasyonda ise pozitif prediktif değer % 83'lere ulaşmaktadır (82). Tüm bunlara karşın, gebelik oluşup oluşmayacağı konusunda ayırım yapamayacağı birçok çalışmada gösterilmiştir (67). Over rezervinin saptanmasında rutin olarak inhibin B ölçümü önerilmemektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada bazal ve klomifen stimüle inhibin B konsantrasyonları değerlendirildiğinde diğer over rezerv testleri ile korele olduğu, İVF siklusunda gonadotropin stimülasyonuna overin vereceği yanıtı ve gebeliği ön görmediği gösterildi (83).

Anti Müllerian Hormon Düzeyi

Anti-Müllerian Hormon müllerian inhibing substance (MİS) olarak da bilinmektedir. TGF- β ailesine mensup 140 kDa büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıda bir hormon olup, dişi fetüste intrauterin hayatın 36. haftası civarında granüloza hücreleri tarafından salgılanmaya başlayıp, menapoza kadar preantral ve erken antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır (84, 85). Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinde sentezlenmektedir. Erkek embriyonun seksüel farklılaşması sırasında paramezonefrik kanalların regresyonundan sorumludur.



Şekil 2.6. Over folikül gelişiminde AMH'nın rolü (86).

Gonadotropinden bağımsız foliküler büyüme safhalarında izlenen AMH salınımı, foliküler FSH'ya yanıt verir hale gelinceye kadar (6- 8 mm oluncaya kadar) devam eder (86-88). Atretik foliküller ve teka hücreleri tarafından üretilmez.

İn vivo ve in vitro çalışmalar AMH eksikliğinde foliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH'dan yoksun fareler AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (89). Eksojen AMH'nın kültür ortamında granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını gösterilmiştir (90). Bu çalışmalar ışığında AMH'nın over foliküllerinin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkmaktadır. Başka bir çalışmada ise AMH'nın farelerde birinci mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (91). AMH insan granüloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke ettiği ve foliküler sıvı konsantrasyonlarının granüloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (92, 93).

AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte granüloza hücreleri üzerinde AMH reseptörleri tespit edilmesi, over fizyolojisinde etkin rolü olduğunu düşündürmektedir (94). AMH'nın serine/threonine kinase reseptörlerini kullanan iki farklı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip 1, AMHR Tip 2). AMHR 2 mülleryan kanal mezenşiminde bulunmaktadır. Bu reseptörün fonksiyon

bozukluğu, tıpkı AMH yokluğu gibi “kalıcı mülleryan kanal sendromuna” yol açabilmektedir. Ratlarda AMHR 2 granülosa ve teka hücrelerinde izlenmektedir.

AMH'nın salınımının gonadotropinden bağımsız oluşu diğer over rezerv testleri ile kıyaslandığında büyük bir avantajdır. Normal ovulatuar ve inferil kadınlarda ne siklus içinde ve ne de sikluslar arasında farklılık göstermez. Siklusun herhangi bir gününde düzeyi ölçülebilir (86, 95). İlerleyen yaşla birlikte primordial folikül havuzunun azalması ile AMH düzeyleri de düşer ve menapozla birlikte ölçülemeyen düzeylere iner.

İnfertilite tedavisi alan hastalarda AMH'nın YÜT sikluslarında over yanıtını belirlemede mükemmel bir marker olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır (95, 96). Genel olarak düşük AMH değerleri YÜT tedavilerinde kesin prediktif olmamakla birlikte over stimülasyonuna kötü yanıt, düşük embriyo kalitesi ve kötü gebelik sonuçları açısından ilişkili bulunmuştur (97, 98).

AMH için bir eşik değer üzerinde fikir birliğine varılmamış olsa da 1 ng/mL altındaki değerler over stimülasyonuna zayıf yanıt, kötü embriyo kalitesi ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (63). Singer ve ark. kontrollü over stimülasyonuna zayıf yanıt veren hastalarda AMH ile bazal FSH düzeyleri arasında negatif lineer bir korelasyon olduğunu saptamış, AMH'nın 1 ng/mL değerinin FSH değeri olarak 10 mIU/mL'ye, 0.5 ng/mL'nin 15 mIU/mL'ye karşılık geldiğini öne sürmüşlerdir (99). Van Rooij tarafından yapılan bir çalışmada, logistik regresyon analizleri kötü over yanıtını predikte etmede AMH'nın serum FSH, inhibin B ve E2'den daha iyi olduğunu, AMH ve AFS'nın ise neredeyse aynı prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (AUC= 0.85 vs AUC= 0.86) (95). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada kötü over yanıtı olgularda AMH, AFS düzeyleri düşük, yaş ve bazal FSH yüksek bulundu. Kötü over yanıtı predikte etmede en etkin parametrenin bazal AFS olduğu saptandı (100).

AMH özellikle YÜT uygulanan popülasyonda ve azalmış over rezervi açısından yüksek riskli kadınlarda gelecek vaat eden bir tarama testi gibi görünmektedir. Düşük AMH eşik değerlerinin kötü over yanıtını öngörmede oldukça özgül olduğu ancak gebelik şansını yansıtmadığı genel olarak kabul edilmektedir. Azalmış over rezervi açısından düşük riskli hastalarda AMH'nın tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir.

2.7.2. Dinamik Testler

Klomifen Sitrat Uyarı Testi (CCCT)

Üçüncü gün bazal FSH ölçümünü takiben siklusun 5- 9 günleri arası 100 mg/gün klomifen sitrat verilir, 10. gün FSH değeri tekrar ölçülür. İleri yaştaki kadınlarda daha az sayıda folikül kohorta girecek, daha düşük E₂ ve inhibin B üretilecek ve klomifenin indüklediği FSH salınımı üzerine daha az negatif feedback etkisi olacaktır. Dolayısıyla azalmış over rezervi olan hastada anormal FSH artışı izlenecektir. Siklusun 10. günü FSH değerleri 3. gün FSH değerleri ile kıyaslandığında duyarlılığı daha yüksek, özgüllüğü daha düşüktür (95). Son dönemde yapılan bir derlemede 10. gün FSH değerleri 10- 22 mIU/mL arasında değişen kadınlarda CCCT'nin YÜT'e kötü over yanıtını ve gebeliği ön görme gücü araştırılmış, 10. gün FSH değerinin kötü over yanıtını ön görmede duyarlılığı % 35- 93, özgüllüğü % 47- 98 bulunmuştur. Tedavinin gebelikle sonuçlanmamasını ön görmede ise duyarlılık % 13- 66, özgüllük % 67- 100 olarak bulunmuştur (95). 35 yaş üstü kadınlarda anormal yanıt insidansı yüksektir. Yüksek FSH değerleri olanların % 85'inde over stimülasyonuna kötü yanıt elde edilmiştir (101). Kliniğimizde 56 İVF hastası ile yapılan çalışmada CCCT over rezerv ve İVF sikluslarında gonadotropin yanıtını predikte etmede daha sensitif bulunmuştur. CCCT ve transvajinal over ölçümleri İVF sikluslarında kötü over yanıtını ve siklus iptallerini predikte etmede kullanılabilir (83).

GnRH Agonist Stimulasyon Test (GAST)

Siklusun 2.veya 3. günü yapılan 1 mg leuprolid asetatı (subkutan) takiben 24 saat sonra E₂, inhibin B, FSH ve LH'da oluşan değişiklikleri baz alır. E₂'deki artış foliküler kohortun büyüklüğü ile ilişkilidir. Eğer kohort over rezervi düşük olanlardaki gibi küçükse E₂'deki artış da daha az olacaktır. Ravhon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bazal ve GAST sonrasındaki inhibin B değerleri toplamı ve E₂ değişiminin KOH'a verilen yanıtla ilişkili olduğu gösterilmektedir (102). Test süresince artan E₂, YÜT sikluslarında over yanıtı ile ilişkili görünse de (99, 103, 104), pahalı bir test oluşu yaygın olarak kullanımını engellemektedir (105).

Eksojen FSH Over Rezerve Testi (EFORT)

Siklusun 3. günü 300 IU rekombinant FSH'nın subkutan olarak verilmesini takiben 24 saat sonra E₂ ve inhibin B artışının tespitine dayanır (60). Kwee ve ark. 110 YÜT siklusunda yaptığı çalışmada over yanıtını belirlemede CCCT ve EFORT'u karşılaştırılmış, EFORT sonrası inhibin B ve E₂ artışı maksimum over stimülasyonu sonrası oluşan total folikül sayısını belirlemede CCCT'den daha iyi performans sergilediğini bulmuşlardır (106). Fakat GAST'da olduğu gibi pahalı oluşu ve gonadotropinlere bağlı yan etkiler göz önüne alındığında testin kullanımını sadece seçilmiş bazı vakalar için uygun olacaktır.

2.7.3. Ultrasonografik Belirteçler

Over Hacmi

Transvajinal ultrasonografik ölçümlerle elde edilen over volümünün KOH'a yanıt ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (55). Her iki over hacminin de düşük olduğu ($< 3 \text{ cm}^3$) durumlarda YÜT sikluslarında iptal oranı yüksektir. Tek over boyutunun premenapozal infertil kadınlarda azalan over rezervinin ve YÜT uygulanan hastalarda da overin yanıt yeteneğinin iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (107). Bazı çalışmalarda infertil hastaların yaşı ile over hacmi arasında anlamlı bir negatif korelasyon gösterilmiştir (108, 109). Christensen ve ark. 14- 45 yaş arasındaki sağlıklı popülasyonda over hacminin yaşla ilgisinin olmadığını bildirmiştir (110). Tepper ve ark. ise over hacmi ile yaş arasındaki ilişkinin reproduktif dönemde değil postmenapozal dönemde daha güçlü olduğunu saptayarak over hacmi ölçümünün tek başına bir over rezerv testi olarak kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir (111). Kliniğimizde 56 infertil hasta ile yapılan çalışmada kötü over yanıtı ön görmede over volümü ölçümünün yaş ve bazal hormon ölçümlerinden (FSH ve inhibin B) daha iyi olduğu saptanmıştır (83).

Bazal Antral Folikül Sayısı

AFS erken foliküler fazda transvaginal ultrason ile tespit edilen 10 mm'den küçük çapa sahip foliküllerin sayısı olarak tanımlanır (62). Kliniğimizde 180 fertil kadın ile yapılan çalışmada AFS'nin reproduktif durumu bazal hormon düzeyleri ile korele ve over volümü ölçümünden daha iyi olduğunu saptamıştır (112). AFS'nin KOH (kontrollü over hiperstimulasyonu) protokollerinde toplanan oosit sayısının, YÜT'de de gebelik kaybının iyi bir belirteci olduğu gösterilmiştir (113, 114). Kompleks endokrinolojik testler ile ya da over volümü ölçümleri karşılaştırıldığında, zayıf veya aşırı KOH yanıtının ön görülmesinde AFS en az bu testler kadar prediktif değere sahiptir. Over rezervinin ve over yanıt yeteneğinin değerlendirilmesinde de AFS'nin AMH kadar değerli olduğu gösterilmiştir (115). Kliniğimizde İVF hastaları ile yapılan bir çalışmada yaş ve AFS'nin klinik gebeliği ön görmede (FSH, inhibin B, over volümünden) daha iyi olduğu saptandı (83). Genel olarak bakıldığında literatürde AFS'nin over rezervini göstermedeki değeri konusunda bir görüş birliği olduğu dikkat çekmektedir. Bu açıdan bakıldığında ve rutin jinekolojik muayene sırasında kolaylıkla uygulanabilir olması göz önünde bulundurulduğunda YÜT uygulanan tüm hastalarda over rezervinin değerlendirilmesi açısından AFS ölçümün yapılması uygun bir yaklaşımdır. 5 mm ve daha büyük çaptaki AFS'nin 5 veya daha fazla olduğu durumlarda stimülasyona over yanıtının daha iyi olduğu ve daha yüksek gebelik oranlarının elde edildiği bildirilmiştir (116). AFS'nin yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir. Bu azalma 7 yaşından önce yılda % 4.8, sonrasında ise % 11.7 olarak ölçülmüştür (60). Chang ve ark. tarafından yapılan çalışmada bazal AFS sayısı <4, 4-10 ve >10 olarak gruplandırılmış; bu üç grupta sırasıyla siklus iptal oranları % 68.8, % 5.3, % 0 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada AFS artıka gebelik oranlarının arttığı AFS < 4 olan olgularda gebelik elde edilmemiştir. AFS, bazal FSH, E₂, inhibin B, total over hacmine göre kötü over yanıtını ön görmede daha etkindir (117).



Şekil 2.7. USG antral folikül sayısı (118).

Overyan Stromal Kan Akımı

Overyan kan akımı doğal ve stimüle sikluslarda incelenmiş ve yaş ile preovulatar perifoliküler kan akımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (119). Başka bir çalışmada erken foliküler fazda artmış foliküler vaskülarizasyon saptanan hastalarda gebelik oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (120). Son dönemde yapılan bir metaanalizde ise overyan kan akımın değerlendiren her çalışmada farklı kaynaklı bir akım parametre kullanıldığı için, over rezerv testi olarak klinik değeri konusunda net çıkarımlar yapılamamaktadır (121). Bu yüzden YÜT sikluslarına alınacak hastalarda tercih edilmemektedir.

Overyan Biyopsi

Birim hacimdeki over korteksinde bulunan folikül sayısı folikül yoğunluğunu göstermektedir. Overden biyopsi alınarak folikül yoğunluğunun over rezervini göstermek için kullanılabileceği düşünülmüş, ancak Lambalk ve ark. yaptığı çalışma ile over rezervini göstermede faydası olmadığını göstermiştir (122). İnvazif bir işlem olmasının yanında over korteksinde foliküller homojen dağılmadığı ve fertilité üzerine işlemin kendisinin olumsuz etkileri olabileceğinden rutin olarak önerilmemektedir.

2.8. Kombine Overyan Rezerv Testleri

Tek başına hiçbir ölçüm yönteminin yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün olmamasından dolayı, test karakteristiklerini geliştirmek için biyokimyasal ve görüntüleme testleri kombine edilmiştir. Ancak birden fazla test ölçüm sonucunu kombine etmenin ve bir prediktif model oluşturmanın test karakteristiklerini değiştirmedeği görülmüştür (123, 124). Ayrıca kombine testler yetersiz over rezervi tanısında tarama maliyetini arttırmıştır. AMH, inhibin B ve AFS'nin 3 boyutlu değerlendirilmesi ve overyan hacminin kombine edilmesi ile hazırlanan prospektif analiz sonucuna göre sadece AFS ve AMH kötü overyan yanıtı predikte edebilmektedir ve bu prediksyon her bir test yönteminin tek başına sağladığından fazla değildir (125).(Tablo 2.2.)

2.9. Kötü Overyan Yanıtlı Olgu Kriterleri

Kötü yanıtın tanımı çeşitlilik göstermektedir. hCG uygulama günü 3- 5'in altında folikül sayısı (126), toplanan oosit sayısının 4 ve 6'nın altında olması (127), siklustaki en yüksek E₂ düzeyinin 300- 500 pg/mL altında olması (128, 129), stimülasyonun beşinci günün E₂ düzeyinin 100 pg/mL'nin altında olması gibi tanımlar yapılmış ve bu parametrelerin kombinasyonları çeşitli yazarlarca kullanılmıştır (130). ESHRE'nin kötü over yanıtı çalışmalarında ortak bir dil sağlamak amacı ile 2011 yılında Bologna'da yaptığı konsensus toplantısında üç özellik ön plana çıkarılmış ve bunlardan en az ikisinin varlığının kötü over yanıtını (poor overien response- POR) tanımladığı neticesinde birleşilmiştir. Bunlar:

- İlerlemiş kadın yaşı (≥ 40) veya POR için herhangi bir risk faktörünün varlığı,
- Daha önce yaşanmış bir POR siklusunun varlığı (geleneksel stimülasyon protokolü ile birlikte ≤ 3 oosit),
- Anormal overyan rezerv testi (örneğin AFS 5– 7 folikül ya da AMH 0.5 –1.1 ng/mL) ise.

Maksimum dozla yapılmış 2 ayrı denemede de POR varlığı ilerlemiş kadın yaşı veya over rezerv testi olmadan da bir hastada kötü over yanıtı için yeterli kabul edilmiştir (131).

Tablo 2.2. Overyan rezerv belirteçlerinin öngörücü değerleri.

Overyan Rezerv Testi	İstenen Sonuç	Uygun Olmayan Sonuç
Yaş	<35	≥35
D3 FSH (mIU/mL)	<10	≥10
D3 E ₂ (pg/mL)	<75	≥75
AMH (ng/mL)	≥1.0	<1.0
D3 İnhibin B (pg/mL)	>45	≥45
AFS	≥5	<5
Overyan Vaskülarite	Düşük pulsatilite indeksi	Yüksek pulsatilite indeksi
Overyan Volüm (cm ³)	≥3	<3
CCCT (FSH mIU/mL)	<12	≥12
GAST	Erken E ₂ flare	Persiste E ₂ yüksekliği veya yanıtız

2.10. Laparoskopinin Tarihçe ve Tanımı

Laparoskopi terimi ilk defa 1910'da Jacobeus tarafından kullanılmıştır. 1920'de pyramidal uçlu trokar aracılığıyla pneumoperitoneum uygulanarak laparoskopi uygulanmıştır. 1924'te CO₂ gazı laparoskopi uygulamalarında kullanılmaya başlandı. Laparoskopide diagnostik ve operatif alanda ciddi aşama sağlayan KALK olmuştur. (1929 Almanya). 1939'da Telinde ve 1940'ta Palmer özellikle infertilite olgularında kullanmaya başladılar. 1967'de Almanya'da Frangenheim ve İngiltere'den Steptoe'nun katkılarıyla laparoskopi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (2, 132, 133, 134) Gerek hastanede kalış süresinin, gerekse maliyetin azalması nedeniyle her geçen yıl popülaritesi artmaktadır.

Laparoskopik operasyonlar da kullanılan bazı enstrümanlar şunlardır (134):

1. Verres İğnesi; Pneumoperitoneum oluşturmak amacıyla kullanılan disposable veya reusable iğnedir.

2. CO₂ İnsüflator; İntraabdominal basıncı emniyet sınırı olan 12-16 mmHg'yı aşmaksızın sabit tutan ve dakikada 15-30 lt. CO₂ insüfle edebilen cihazdır.

3. Trokar; Teleskobun içinden geçeceği periumbilikal yerleştirilen 10 mm'lik ve diğer enstrümanların geçebileceği 5 mm'lik çapta olabilen araçlardır.

4. Teleskop; Farklı çaplarda olabilir. En ideal görüş 10 mm'lik sıfır derece optiklerle sağlanır. Ayrıca 1,2 mm'lik, 5-7 mm'lik optikler de vardır.

5. Işık kaynağı; En ideali zenon ışık kaynağıdır. Rutin müdahalelerde 175 watt yeterlidir. Mini teleskop kullanılıyorsa 300 watt önerilir. Daha güçlü kaynaklar ısıyı çok arttırır.

6. Kamera sistemi; Çok çeşitli kameralar vardır. Görüntü kalitesi piksel sayısı ile alakalı olup günümüzde kullanılan 3 boyutlu kameralar çok yüksek rezolüsyon ve resim kalitesine sahiptir.

7. Forseps ve makaslar; atravmatik ve "grasping" forsepsler cerrahi sırasında dokuyu stabilize etmede kullanılır. Çapları 3-10 mm'dir. Makas laparoskopik cerrahinin temel aletlerindedir. Monopolar elektrocerrahi için de kullanılabilirler.

8. Bipolar ve Unipolar Elektrokoterler; Bipolar sistemde forsepsin bir ağzından diğer ağzına dokudan geçen elektrik akımı vardır. Bu sistemde elektronların yolu daima bilinir. Burada elektriğe bağlı yanık riski yoktur. Ancak koagülasyon dokuda ısı artışı ile sağlandığından dolayı enerji kısa aralıklarla uygulanmazsa yanığa neden olabilir. Unipolar sistemde elektronlar elektrocerrahi ünitenden aktif elektroda ve bu elektrottan dokuya geçen akım tekrar elektroda ve elektrocerrahi üniteye dönmektedir. Elektronların seyrettiği yollar bilinmediğinden elektrottan uzakta elektriksel yanık riski vardır (2, 134). Unipolar koagulasyonda koter cihazından gelen akım, forsepsin ucundan hedef dokuya geçip, hastanın genellikle kalçası veya bacağına konulan dönüş plakası vasıtası ile tekrar koter cihazına dönmektedir. Forsepsin dokuya temas noktasında ısı açığa çıkmakta ve lokalize doku hasarına neden olmaktadır. Akım dokudan plakaya dönerken periton ve bağırsakların serozası gibi düşük rezistanslı dokulardan geçmektedir (134).

Unipolar koagulasyona sekonder oluşabilecek termal yaralanmalar en ciddi cerrahi komplikasyonları oluştururlar. Unipolar probdan geçen akım elektromanyetik bir alan oluşturarak, temas olmaksızın komşu dokularda elektrik akımı transferine neden olabilir. Kapasitif "coupling" adı verilen bu olayın görülme riski, kullanılan akımın voltajı yükseldikçe artmaktadır. Metal trokar kullanıldığında forseps ile trokar

arsında kapasitasyon oluşumu engellenir, böylece trokara ilerleyen akım hastanın karın duvarına yayılmış olur. Unipolar koagulasyona sekonder komşu organlarda oluşan termal yaralanmalar, geç dönemde gelişebilecek peritonitis açısından yakından takibi gerektirirler. Bu hastalar 5-7 gün boyunca hospitalize edilmeli, peritonitis geliştiği hallerde laparotomi uygulanmalıdır (2, 134).

Bipolar koagulasyonda, unipolar koagulasyona bağlı komplikasyonların görülmesi üzerine 70'li yılların başında Almanya'da Frangenheim ve Kanada'da Rioux tarafından geliştirildi. Bipolar koagulasyonda akım grasperin bir yaprağından diğerine atlamaktadır. Böylece uzaktaki bir taban plakasına ihtiyacı kaldırmaktadır. Akım vücuttaki çok küçük bir doku parçasından geçtiği için unipolar koagulasyona göre çok daha emniyetlidir. Ayrıca iki kaşık arasında eşit ama ters yönde gidip gelen akımlar birbirini etkisizleştirdiği için kapasitatif "coupling" de oluşmamaktadır. Bipolar koagulasyon ile tubadaki termal hasar 1,5-3 santimetre olmaktadır (2, 134).

9. Aspirasyon ve yıkama sistemi; laparoskopik cerrahi esnasında net bir görüş sağlamak için bu sistem çok gereklidir. Ayrıca yüksek basınçlı su ile (1200 mmHg ve üstü) doku tabakalarının ayrılmasında (hidrodisseksiyon) da kullanılır.

10. Uterin, manüplatör; uterusu stabilize etmede kullanılır. (Cohen Kanülü, Rubin Kanülü gibi)

Laparoskopi, endikasyon ne olursa olsun, kendine özgü prensipleri olan bir tekniktir. Hastanın operasyon odasına girişinden itibaren uygulanmaya başlanacak prensipler, operasyon tamamlanıp hasta odadan çıkana kadar titizlikle uygulanmalıdır.

Laparoskopi uygulamalarında genel anestezi supin pozisyonda ve 0 derece açıda iken verilmelidir. Hasta entübe edilmesinin ardından litotomik pozisyona alınmalıdır. Zor entübasyon durumunda mutlaka nasogastrik sonda ile mide dekomprese edilmelidir. Özellikle unipolar koagulasyon uygulanacak vakalarda plaka konulması ihmal edilmemelidir. Litotomi pozisyonunda hastanın gluteal bölgesi masadan 4-5 santimetre taşacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu uterin manüplatörün kullanımında kolaylık sağlayacaktır. Uyluklar kalçadan maksimum 15-20 derece kadar fleksiyona getirilmeli, dizler ise hafif fleksiyonda olmalıdır. Hastanın üstü örtülürken her iki kolunun vücuduna bitişik olması, cerrahların hareket alanlarını arttıracak, konfor sağlayacaktır (2, 134).

Verress uygulaması mutlaka nötral açıda uygulanmalıdır. Aksi takdirde major damarların yaralanma riskleri trendelenburg pozisyonu ile yükselmeleri nedeniyle artacaktır. Verress iğnesi zayıf hastalarda 45 derece, şişman hastalarda ise 90 derece ile girilmelidir. Giriş sonrası mutlaka peritoneal kontrol yapılmalı, ardından insuflasyona başlanmalıdır (2, 134).

Batın içi basınç 15 mmHg olduğunda 10 milimetrelik trokar girişi nötral pozisyonda umblikustan uygulanmalıdır. Girişin ardından hasta trendelenburg pozisyonuna getirilerek abdominal eksplorasyon yapılmalıdır. Yardımcı trokarların sayısı ve yerleşimi, yapılacak cerrahi ve cerrahın tercihine göre değişmekle birlikte, önemli olan nokta insersiyon esnasında epigastrik damarların hasarlamamasına özen gösterilmesidir.

Gerekli cerrahi prosedür uygulandıktan sonra öncelikle yardımcı trokarlar izlenerek çekilirler. Abdomen içindeki gaz 10'luk trokar çekilmeden boşaltılır. Ardından 10'luk trokar da çekilir. Karın ön duvarında 7 milimetreyi aşan tüm fasial defektlerin onarımı, postop dönemde gelişebilecek herni komplikasyonu riskini azaltmaktadır (2, 134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma haziran 2014 ile Haziran 2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde yapıldı. Çalışmada 5 grup yer aldı. 1. grup over kisti bulunmayan kontrol grubu, 2. grup endometrioma nedeniyle takip edilen, 3. grup endometrima nedenli opere edilen 4. grup endometrioma dışı over kisti bulunan ve takip edilen 5. grup ise endometrioma dışı over kisti bulunan ve opere edilen hastalardan oluşturuldu. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 12 haziran 2014 tarih ve 174 sayılı yazısı ile onaylandı ve tüm hastalar bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Hastalardan etik kurul tarafından kabul edilen, çalışmaya kendi rızalarıyla katıldıklarını gösterir onam formuna imza alındı.

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmaya yaş aralığı 15-45 olan, USG ile unilateral veya bilateral over kisti (malign kriterler içermeyen) tanısı almış, önceden bu tanıyla veya başka bir endikasyonla over cerrahisi geçirmemiş, son üç ay içinde hormon tedavisi almamış, FSH değeri 20'nin altında olan 133 kadın hasta dahil edildi. Preoperatif incelemelerde benign over kisti düşünülen ancak operasyon esnasında ya da patolojik incelemede malignite saptanan 2 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Takiplerinde gebelik oluşan 6 hasta çalışmadan çıkarıldı. 3 hasta takipten çıktığı için çalışmadan çıkarıldı. Tanı kliniğe pelvik ağrı, dismenore, disparoni, defekasyon esnasında ağrı veya gebelik isteği nedeniyle başvuran ya da asemptomatik olup rutin kontroller sırasında benign over kisti düşünülen hastaların ileri incelenmesiyle konuldu. Hastalar bulguların en belirgin olduğu mens döneminde muayene edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida ve parite bilgileri, adet düzeni, ilaç kullanımı ve operasyon öyküsü kayıt edildi. Kontrol grubunu ise pelvik ağrı dismenore vaginit gibi çeşitli nedenlerle polikliniğimize başvuran yine 15-45 yaş aralığında over cerrahisi geçirmemiş, endokrinopatolojisi bulunmayan, son üç ay içinde hormon tedavisi almamış, FSH değeri 20'nin altında olan 36 kadın dahil edildi. 2 kadın takiplerinde gebe kalması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 4 kadın ise takipten çıktığı için çalışmadan çıkarıldı.

Hastaların ve kontrol grubunun seçimi yapılırken over rezervi normal sınırlarda olan, menstruel siklusları düzenli seyreden, erken overyan yetmezlik için anamnezinde ve aile öyküsünde bir riski bulunmayan hastalar tercih edildi. Bu sayede çalışma sonunda over rezerv belirteçlerindeki olası etkilenmenin, sadece yapılan cerrahi prosedure bağlanabilmesi sağlanmaya çalışıldı.

Tüm hastalara GE LOGIQ P5 marka USG ile görüntüleme yapıldı, tanıda şüpheye düşülen hastalardan ise abdominopelvik MRG istendi. Tek bir kişi tarafından yapılan ve bir araştırmacı tarafından incelenen transvajinal veya transabdominal USG ile AFS sayımı için erken foliküler fazdaki 2-8 mm çaplı antral foliküller sayıldı ve over kisti boyutları ölçüldü.

3.2. Hormon Ölçümleri ve Ultrason Değerlendirmesi

Hastalardan transvajinal veya transabdominal USG ile AFS ve over kisti boyutlarının bakılmasının yanında over rezervini göstermek amaçlı preoperatif menstrüel siklusun 2.-3. günü serumda FSH, LH, östradiol ve AMH ölçümü ayrıca tümör belirteçlerinden CA125 ve CA 19-9 ölçümü için antekübital venden kan alındı. Tüm ultrasonografik değerlendirmeler, tek bir kişi tarafından yapıldı ve bir araştırmacı tarafından incelendi.

Ultrason değerlendirmesinin yapıldığı gün hastalardan yaklaşık 8 cc kan alındı. Alınan kan örneğinin, soğuk bir ortamda muhafaza edilmesinin ardından 4000 devirde 3 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -20 °C' de dondurularak saklandı. FSH, LH, östradiol CA 125 ve CA19-9 elektro kemilüminesans immune assay (ECLIA) yöntemi ile Roche Cobas 8000 E 602 analizöründe orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü (Roche Laboratories, Berlin, Germany). Saklanan serum örneklerinde ise AMH ELISA yöntemi ile ölçüldü Beckman Coulter Access2 ve Dxl analizörlerinde orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü (Beckman Coulter Inc. Atlanta, USA). Hastalar yaş, menstrüel düzen ve hormon profili gibi özellikler açısından eşleştirildi.

3.3. Operasyon Tekniği

Hastaların yaşının genç olması, operasyon süresinin kısa tutulması ve postoperatif dönemde erken mobilizasyon planlanması nedeniyle preop rutin derin ven tromboz profilaksisine gerek görülmedi.

Tüm laparoskopik kist eksizyonu operasyonları genel anestezi altında gerçekleştirildi. Hastalara uygun pozisyon verilerek nötral pozisyonda iken verres iğnesi girildi. Peritoneal girişin teyit edilmesinin ardından, batin 15mmHg basınca kadar karbondioksit gazı ile şişirildi. Trokar insersiyonundan sonra hasta trendelenburg pozisyonuna getirilerek operasyona başlandı. Eksplorasyonda overler izlenerek, serbestlikleri kontrol edildi. İki adet atravmatik forceps yardımıyla basit traksiyon ve karşı traksiyon uygulanarak soyuldu. Kist kapsülünün çevre over dokusuna yapışık olduğu durumlarda makas yardımıyla keskin diseksiyon yapıldı. Gerekli olduğu durumlarda over parenkimi üzerinde hemostazı sağlamak amaçlı over hilusu ve vaskularitesine dikkat edilerek bipolar elektrokoagulasyon uygulandı. Kist eksizyonunu takiben kanama kontrolü amacıyla gerekli görülen durumlarda bipolar koter kullanılarak kanamanın durmasını sağlayacak şekilde sütüre edildi.

Kist büyüklüğü, adezyon ve kanama nedenli ooforektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hiçbirinde intraoperatif ve/veya postoperatif major komplikasyon gelişmedi. Tüm hastalarda kist duvarı patolojik tanı için patoloji bölümüne gönderildi. Over kistinin başarı ile eksize edildiği, kanama kontrolü sağlanan vakalarda abdominal eksplorasyon tamamlanarak operasyona son verildi.

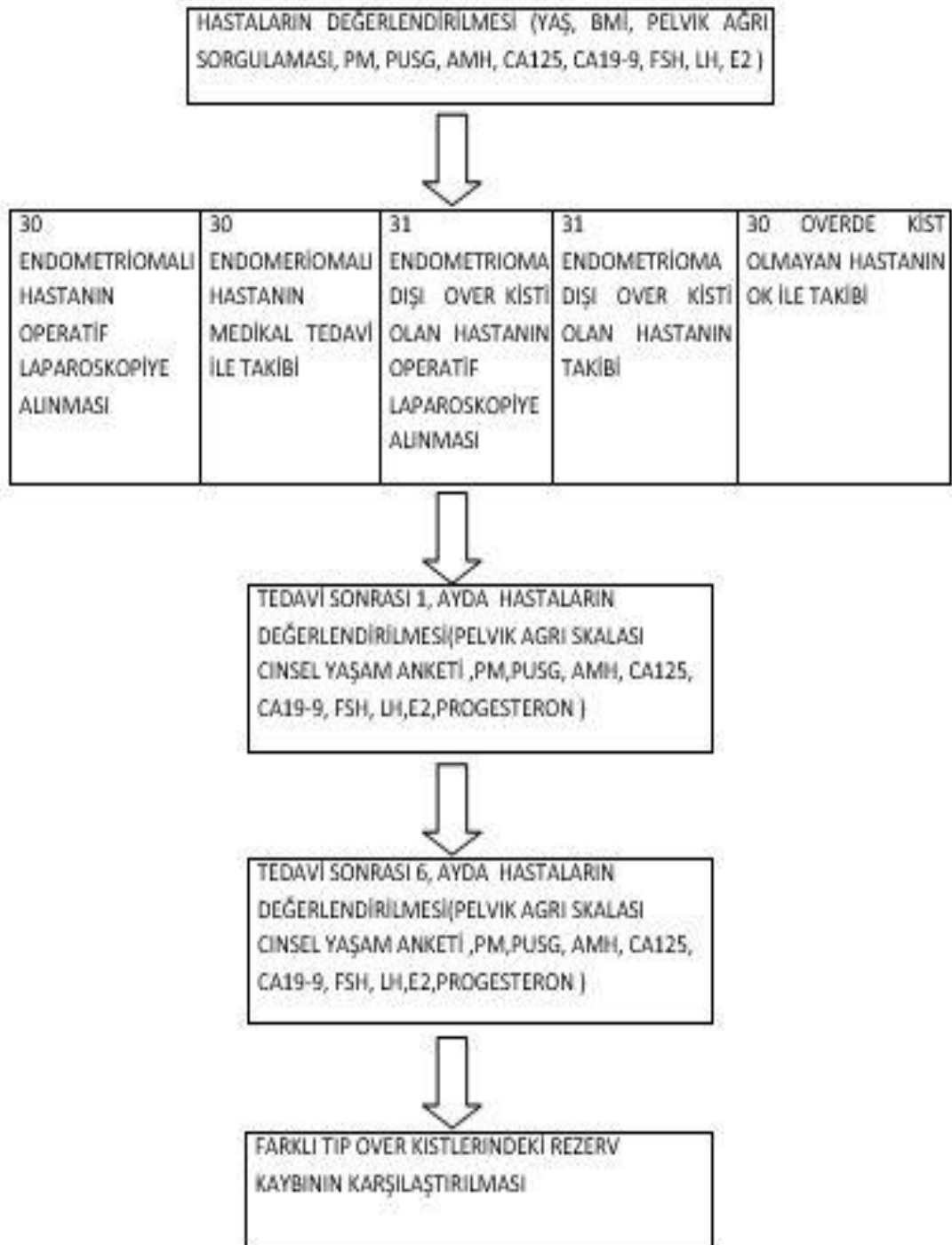
Operasyon sonrası dönemde hastalar erken mobilize edildi. Postoperatif dönemde enfeksiyon bulguları saptanmayan hastalara antibiyotik verilmedi. Hastalar iyilik hali göz önünde tutularak postoperatif ikinci ya da üçüncü günler hastaneden taburcu edildiler.

3.4. Postoperatif Takip

Postoperatif 1.ve 6. ayda kontrole çağırılan hastalarda FSH, LH, östradiol, CA 125, CA19-9 ve AMH'yı içeren hormon profili ve tümör markerler tekrar kanda bakıldı; transvajinal veya transabdominal USG ile de AFS tekrar değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Farklı ölçüm zamanlarındaki değerlerin karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olduğu durumda Wilcoxon testi, grup sayısı üç ve üzerinde olduğu durumlarda ise Friedman's testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir. Çalışma dizaynı şekil 3.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma dizaynı.

4. BULGULAR

Yapılan istatistiki değerlendirmede çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özelliklerine bakıldığında, yaş ortalaması; kontrol grubunda(grup 1) $29,5 \pm 4,6$, endometrioma nedenli takipli hastalarda (grup 2) $28,2 \pm 5,7$,endometrioma nedenli opere edilen hastalarda (grup 3) $27,4 \pm 7,5$,endometrioma dışı over kisti nedenli takipli hastalarda (grup 4) $27,2 \pm 5,6$, endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastalarda (grup 5) $25,5 \pm 7,4$ olarak saptanmış olup gruplar aralarında benzerdir($p=0,171$). Hastaların BMI ortalamaları karşılaştırıldığında; kontrol grubunda(grup 1) $22,8 \pm 3,9$, endometrioma nedenli takipli hastalarda (grup 2) $22,8 \pm 3,8$,endometrioma nedenli opere edilen hastalarda (grup 3) $23 \pm 3,9$,endometrioma dışı over kisti nedenli takipli hastalarda (grup 4) $23,8 \pm 3,8$, endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastalarda (grup 5) $23,1 \pm 4,8$ olarak saptanmış olup gruplar aralarında benzerdir($p=0,844$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Yaş ve BMI dağılımı

		N	Ortalama	Std. Sapma	Sig.
Yaş	Grup 1	30	29,5	4,68	,171
	Grup 2	30	28,2	5,73	
	Grup 3	30	27,4	7,50	
	Grup 4	31	27,2	5,69	
	Grup 5	31	25,5	7,49	
	Total	152	27,5	6,37	
BMI	Grup 1	30	22,8	3,96	,844
	Grup 2	30	22,8	3,84	
	Grup 3	30	23,0	3,94	
	Grup 4	31	23,8	3,87	
	Grup 5	31	23,1	4,87	
	Total	152	23,1	4,08	

*Tanımlayıcı istatistik

Hasta grupları infertilite açısından değerlendirildiğinde kontrol grubunda (grup 1) $n=5$ (%16,7) , endometrioma nedenli takipli hastalarda (grup 2) $n=9$ (%30), endometrioma nedenli opere edilen hastalarda (grup 3) $n=5$ (%16,7) ,endometrioma dışı over kisti nedenli takipli hastalarda (grup 4) $n=7$ (%23,3), endometrioma dışı over kisti

nedenli opere edilen hastalarda (grup 5) n=4(%13,3) olarak saptanmış olup gruplar aralarında benzerdir(p=0,471) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. infertilite dağılımı

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	total	Sig.
İnfertilite yok	N	25	21	25	24	27	122	,471
	% infertilite	20,5%	17,2%	20,5%	19,7%	22,1%	100,0%	
	% grup	83,3%	70,0%	83,3%	77,4%	87,1%	80,3%	
İnfertilite var	N	5	9	5	7	4	30	
	% infertilite	16,7%	30,0%	16,7%	23,3%	13,3%	100,0%	
	% grup	16,7%	30,0%	16,7%	22,6%	12,9%	19,7%	
Total	N	30	30	30	31	31	152	
	% infertilite	19,7%	19,7%	19,7%	20,4%	20,4%	100,0%	
	% grup	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

* Pearson ki-kare testi

Endometrioma nedeni ile opere edilen grupta postop patolojileri endometrioma ile uyumlu olarak saptandı. Endometrioma dışı over kisti nedeni ile opere edilen hastaların postop patolojileri değerlendirildiğinde; dermoid kist (n=18 %58,1), seröz kist (n=9 %29), Hemorojik kist (n=1 %3,2), Müsinöz kistadenom (n=1 %3,2) ve diğer kistler (n=2 %6,4) olarak saptandı.(Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Endometrioma dışı over kisti nedeni ile opere edilen hastaların postop patolojilerinin dağılımı

	Sıklık	%
Dermoid kist	18	58,1
Seröz kist	9	29,0
Hemorojik kist	1	3,2
Müsinöz kistadenom	1	3,2
Diğer kistler	2	6,5
Total	31	100,0

*Sıklık dağılım tablosu

Kontrol grubu için hormon, AFS ve tümör marker değerleri bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri bakıldığında; FSH için bazal ortalama değer $6,8 \pm 2,4$, 1. ay $6,4 \pm 1,7$, 6. ay $6,7 \pm 2,1$; LH için bazal ortalama değer $5,5 \pm 2,9$, 1. ay $7,5 \pm 14,1$, 6. ay $5,0 \pm 2,0$; E2 için bazal ortalama değer $43,3 \pm 17$, 1. ay $51,0 \pm 14,4$, 6. ay $45,2 \pm 13,9$; AFS için bazal ortalama değer $12,1 \pm 4,6$, 1. ay $12,1 \pm 4,8$; 6. ay $11,8 \pm 5,1$; AMH için bazal ortalama değer $2,5 \pm 2,09$, 1. ay $2,3 \pm 1,6$, 6. ay $2,4 \pm 2,0$; CA125 için bazal ortalama değer $14,7 \pm 16,3$, 1. ay $11,2 \pm 14,1$, 6. ay $6,5 \pm 8,0$; CA19-9 için bazal ortalama değer $2,8 \pm 4,7$, 1. ay $2,5 \pm 3,7$, 6. ay $1,7 \pm 1,9$ olarak bulunmuştur.(Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Kontrol grubu(grup 1) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS ve tümör marker değerleri.

Kontrol grubu	Ortalama	N	Std. Sapma
Fsh- bazal	6.8	30	2.40
Fsh-1.ay	6.4	30	1.72
Fsh-6.ay	6.7	30	2.18
Lh- bazal	5.5	30	2.99
Lh-1.ay	7.5	30	14.14
Lh-6.ay	5.0	30	2.00
E2- bazal	43.3	30	17.50
E2-1.ay	51.0	30	14.44
E2-6.ay	45.2	30	13.99
Afs- bazal	12.1	30	4.68
Afs-1.ay	12.1	30	4.81
Afs-6.ay	11.8	30	5.15
Amh- bazal	2.53	30	2.09
Amh-1.ay	2.33	30	1.61
Amh-6.ay	2.41	30	2.09
CA125- bazal	14.7	30	16.30
CA 125-1.ay	11.2	30	14.13
CA 125-6.ay	6.5	30	8.02
CA 19-9-bazal	2.8	30	4.72
CA 19-9-1.ay	2.5	30	3.73
CA 19-9-6.ay	1.7	30	1.94

*Tanımlayıcı istatistikler (grup 1 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri.)

Kontrol grubu için bazal, 1.ay ve 6. ay değerleri istatistiki olarak karşılaştırıldığında zamanlar arasında FSH, LH, E2, AMH, AFS ve CA19-9 için

anamlı bir farklılık saptanmazken CA 125 değeri için bazal ve 6. ay değeri arasında ($p=0,002$) ve 1. ay ve 6. ay değeri arasında ($p=0,03$) anlamlı bir düşüş saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kontrol grubu(grup 1) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS ve tümör marker değerlerinin karşılaştırılması.

Grup 1	Ortalama	Std. Sapma	Sig.
Fsh bazal – Fsh 1. ay	.37	1.03	.057
Fsh bazal – Fsh 6. ay	.02	1.88	.946
Fsh 1. ay – Fsh 6. ay	-.34	1.49	.210
Lh bazal – Lh 1. ay	-2.0	13.52	.422
Lh bazal – Lh 6. ay	.51	3.06	.363
Lh 1. ay – Lh 6. ay	2.52	14.02	.332
E2 bazal - E2 1. ay	-7.68	25.45	.109
E2 bazal - E2 6. ay	-1.87	20.66	.623
E2 1. ay - E2 6. ay	5.80	16.88	.070
Afs bazal – Afs 1. ay	.00	1.01	1.000
Afs bazal – Afs 6. ay	.30	2.62	.537
Afs 1. ay – Afs 6. ay	.30	2.69	.546
Amh bazal – Amh 1. ay	.19	.60	.080
Amh bazal – Amh 6. ay	.11	.64	.340
Amh 1. ay – Amh 6. ay	-.08	.86	.597
CA 125 bazal - CA 125 1. ay	3.46	11.12	.099
CA 125 bazal - CA 125 6. ay	8.16	13.51	.002
CA 125 1ay - CA 125 6. ay	4.70	11.59	.034
CA 19-9 bazal - CA 19-9 1. ay	.26	3.50	.680
CA 19-9 bazal - CA 19-9 6. ay	1.10	3.91	.135
CA19-9 1ay - CA 19-9 6. ay	.83	2.22	.050

*Eşleştirilmiş t testi (grup 1 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması)

Endometrioma nedenli takip edilen grup (2. grup) için hormon, AFS ve tümör marker değerleri bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri bakıldığında; FSH için bazal ortalama değer $6,8 \pm 1,9$, 1. ay $6,8 \pm 1,64$, 6. ay $7,2 \pm 2,1$; LH için bazal ortalama değer $5,7 \pm 2,1$, 1. ay $6,7 \pm 7,1$, 6. ay $5,5 \pm 2,0$; E2 için bazal ortalama değer $46,3 \pm 18,2$ 1. ay $43,8 \pm 20,1$, 6. ay $47,1 \pm 14,6$; AFS için bazal ortalama değer $11,1 \pm 4,8$, 1. ay $10,8 \pm 3,8$; 6. ay $11,0 \pm 4,1$; AMH için bazal ortalama değer $2,72 \pm 1,76$, 1. ay $2,74 \pm 1,76$, 6. ay $2,71 \pm 2,0$;

CA125 için bazal ortalama değer $67,2 \pm 78$, 1. ay $60,1 \pm 54,1$, 6. ay $103,9 \pm 216$; CA19-9 için bazal ortalama değer $15,5 \pm 14,4$, 1. ay $16,6 \pm 18,2$, 6. ay $25,5 \pm 49$; kist boyutu için bazal ortalama değer $4,1 \pm 1,35$, 1. ay $3,5 \pm 1,25$, 6. ay $3,5 \pm 1,27$ olarak bulunmuştur.(Tablo 4.6.)

Tablo 4.6. Endometrioma nedenli takip edilen grup (grup 2) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri.

Grup 2	Ortalama	N	Std. Sapma
Fsh- bazal	6.8	30	1,91
Fsh-1.ay	6,8	30	1,64
Fsh-6.ay	7,2	30	2,13
Lh- bazal	5,7	30	2,18
Lh-1.ay	6,7	30	7,04
Lh-6.ay	5,5	30	2,00
E2- bazal	46,3	30	18,2
E2-1.ay	43,8	30	20,1
E2-6.ay	47,1	30	14,6
Afs- bazal	11,1	30	4,83
Afs-1.ay	10,8	30	3,81
Afs-6.ay	11,0	30	4,16
Amh- bazal	2,72	30	1,76
Amh-1.ay	2,74	30	1,86
Amh-6.ay	2,71	30	2,00
CA125- bazal	67,2	30	78,0
CA 125-1.ay	60,1	30	54,1
CA 125-6.ay	103,9	30	216,7
CA 19-9-bazal	15,5	30	14,4
CA 19-9-1.ay	16,6	30	18,2
CA 19-9-6.ay	25,5	30	49,0
Kist boyut bazal	4,1	30	1,35
Kist boyut 1. ay	3,5	30	1,25
Kist boyut 6. ay	3,5	30	1,27

*Tanımlayıcı istatistikler (grup 2 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri.)

Endometrioma nedenli takip edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri karşılaştırıldığında zaman içerisinde kist boyutlarında bazal ve 1. ay arasında ($p=0.00$) ayrıca bazal ve 6. Ay arasında ($p=$

0.002) anlamlı bir azalma saptanmış olup; diğer hormon, tümör marker ve AFS de istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (tablo 4.7.)

Tablo 4.7. Endometrioma nedenli takip edilen grup (grup 2) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması.

Grup 2	Ortalama	Std. Sapma	Sig.
Fsh bazal – Fsh 1.ay	-.01	1.24	.942
Fsh bazal – Fsh 6. ay	-.39	1.73	.220
Fsh 1. ay – Fsh 6. ay	-.38	1.69	.230
Lh bazal – Lh 1. ay	-.96	6.73	.437
Lh bazal – Lh 6. ay	.20	1.65	.501
Lh 1.ay – Lh 6. ay	1.17	6.68	.344
E2 bazal - E2 1. ay	2.44	25.58	.605
E2 bazal - E2 6. ay	-.76	23.66	.860
E2 1. ay - E2 6. ay	-3.20	22.36	.439
Afs bazal – Afs 1. ay	.33	1.98	.366
Afs bazal – Afs 6. ay	.10	2.78	.845
Afs 1. ay – Afs 6. ay	-.23	2.67	.636
Amh bazal – Amh 1. ay	-.02	.54	.843
Amh bazal – Amh 6. ay	.00	1.17	.986
Amh 1. ay – Amh 6. ay	.02	.93	.891
CA 125 bazal - CA 125 1. ay	7.10	72.27	.595
CA 125 bazal - CA 125 6. ay	-36.66	231.39	.393
CA 125 1ay - CA 125 6. ay	-43.76	208.26	.259
CA 19-9 bazal - CA 19-9 1. ay	-1.09	17.96	.741
CA 19-9 bazal - CA 19-9 6. ay	-9.98	50.02	.284
CA19-9 1ay - CA 19-9 6. ay	-8.88	45.21	.291
Kist boyutu bazal- Kist boyutu 1. Ay	.63	.76	.000
Kist boyutu bazal- Kist boyutu 6. ay	.63	.99	.002
Kist boyutu 1. Ay Kist boyutu 6. ay	.00	.78	1.000

*Eşleştirilmiş t testi (grup 2 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması)

Endometrioma nedenli opere edilen grup(3. grup) için hormon, AFS ve tümör marker değerleri bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri bakıldığında; FSH için bazal ortalama

değer 6,1 ±1,4, 1. ay 6,8±2,1, 6. ay 7,3±2,4; LH için bazal ortalama değer 5,0 ±1,89, 1. ay 5,3±2,0, 6. ay 5,3±2,2; E2 için bazal ortalama değer 50,3 ±16,3, 1. ay 42,5±14,6, 6. ay 45,3±16,4; AFS için bazal ortalama değer 11,8 ±4,8, 1. ay 9,5±3,5; 6. ay 10,3±4,2; AMH için bazal ortalama değer 2,68 ±1,95, 1. ay 2,48±3,38, 6. ay 1,9±1,62; CA125 için bazal ortalama değer 163 ±288, 1. ay 33,5±26,2, 6.ay 28,6±51,1; CA19-9 için bazal ortalama değer 30,5 ±44,8, 1. ay 7,3±8,4, 6. ay 7,0±10,9; kist boyutu için bazal ortalama değer 6,4 ±1,77, 1. ayda kist saptanmamış , 6. ayda ise 2 hastada rekürrens saptanmıştır. olarak bulunmuştur.(tablo 4.8.)

Tablo 4.8. Endometrioma nedenli opere edilen grup (grup 3) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri.

Grup 3	Ortalama	N	Std. Sapma
Fsh- bazal	6.1	30	1,43
Fsh-1.ay	6,8	30	2,14
Fsh-6.ay	7,3	30	2,45
Lh- bazal	5.0	30	1,89
Lh-1.ay	5,3	30	2,06
Lh-6.ay	5,3	30	2,21
E2- bazal	50,3	30	16,3
E2-1.ay	42,5	30	14,6
E2-6.ay	45,3	30	16,4
Afs- bazal	11,8	30	4,83
Afs-1.ay	9,5	30	3,54
Afs-6.ay	10,3	30	4,24
Amh- bazal	2,68	30	1,95
Amh-1.ay	2,48	30	3,38
Amh-6.ay	1,90	30	1,62
CA125- bazal	163,0	30	288,9
CA 125-1.ay	33,5	30	26,2
CA 125-6.ay	28,6	30	51,1
CA 19-9-bazal	30,5	30	44,8
CA 19-9-1.ay	7,3	30	8,4
CA 19-9-6.ay	7,0	30	10,9
Kist boyut bazal	6,4	30	1,77
Kist boyut 1. ay	0	30	0
Kist boyut 6. ay	0,3	30	0,22

*Tanımlayıcı istatistikler (grup 3 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri.)

Endometrioma nedenli opere edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırıldığında FSH değeri için bazal değerleri ile 1. ay değerleri ($p=0,009$) ve bazal değerler ile 6. ay değerleri istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı bir artış saptanmıştır($p=0,001$), 1. ay ile 6. ay değerleri arasında farklılık saptanmamıştır. Östrojen değerleri karşılaştırıldığında ise bazal ölçümler ve 1. ay değerleri arasında anlamlı bir azalma saptanmıştır.($p=0,021$). AFS için bakıldığında bazal ve 1. ay ölçümleri arasında ($p=0,000$) ve bazal ve 6. ay ölçümleri arasında ($p=0,02$) anlamlı bir azalma saptanmıştır. AMH değerlerin karşılaştırıldığında ise bazal ve 6. Ay değerleri arasında anlamlı istatistiki olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır($p=0,001$). CA125 değeri için bazal değerleri ile 1. ay değerleri ($p=0,018$) ve bazal değerler ile 6. ay değerleri istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı bir azalma saptanmıştır saptanmıştır($p=0,017$). CA19-9 değeri için bazal değerleri ile 1. ay değerleri ($p=0,006$) ve bazal değerler ile 6. ay değerleri istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı bir azalma saptanmıştır saptanmıştır($p=0,011$). Opere olan hastaların 6 aylık takipleri sırasında sadece 2 hastada rekürrens saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Endometrioma nedenli opere edilen grup (grup 3) için bazal, 1. ay ve 6. Ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması

Grup 3	Ortalama	Std. Sapma	Sig.
Fsh bazal – Fsh 1.ay	-.78	1.52	.009
Fsh bazal – Fsh 6. ay	-1.28	1.93	.001
Fsh 1. ay – Fsh 6. ay	-.50	2.13	.209
Lh bazal – Lh 1. ay	-.34	1.52	.224
Lh bazal – Lh 6. ay	-.29	2.02	.428
Lh 1.ay – Lh 6. ay	.05	1.24	.827
E2 bazal - E2 1. ay	8.33	18.76	.021
E2 bazal - E2 6. ay	5.50	18.31	.111
E2 1. ay - E2 6. ay	-2.83	15.48	.325
Afs bazal – Afs 1. ay	2.23	2.22	.000
Afs bazal – Afs 6. ay	1.66	3.41	.012
Afs 1. ay – Afs 6. ay	-.56	2.22	.173
Amh bazal – Amh 1. ay	.19	3.39	.758
Amh bazal – Amh 6. ay	.77	1.19	.001
Amh 1. ay – Amh 6. ay	.58	3.16	.324
CA 125 bazal - CA 125 1. ay	129.50	282.21	.018
CA 125 bazal - CA 125 6. ay	134.36	289.58	.017
CA 125 1ay - CA 125 6. ay	4.86	49.91	.597
CA 19-9 bazal - CA 19-9 1. ay	23.28	42.88	.006
CA 19-9 bazal - CA 19-9 6. ay	23.49	47.15	.011
CA19-9 1ay - CA 19-9 6. ay	.20	7.78	.885
Kist boyutu bazal- Kist boyutu 1. Ay	6.44	1.77	.000
Kist boyutu bazal- Kist boyutu 6. ay	6.14	2.35	.000
Kist boyutu 1. Ay Kist boyutu 6. ay	-.30	1.20	.184

*Eşleştirilmiş t testi (grup 3 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması)

Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grup(4. grup) için hormon, AFS ve tümör marker değerleri; bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri bakıldığında; FSH için bazal ortalama değer $6,1 \pm 1,63$, 1. ay $6,1 \pm 1,59$, 6. ay $6,2 \pm 1,62$; LH için bazal ortalama değer $5,1 \pm 1,99$, 1. ay $5,0 \pm 1,92$, 6. ay $4,9 \pm 2,09$; E2 için bazal ortalama değer $43,3 \pm 20,0$, 1. ay $45,3 \pm 16,3$, 6. ay $45,8 \pm 12,99$; AFS için bazal ortalama değer $13,8 \pm 4,7$, 1.

ay $13,0 \pm 4,1$; 6. ay $14,1 \pm 4,74$; AMH için bazal ortalama değer $3,2 \pm 1,97$, 1. ay $2,9 \pm 1,92$, 6. ay $3,2 \pm 2,25$; CA125 için bazal ortalama değer 52 ± 79 , 1. ay $24,4 \pm 25$, 6. ay $11,7 \pm 13$; CA19-9 için bazal ortalama değer $11,7 \pm 13,7$, 1. ay $9,8 \pm 13$, 6. ay $9,0 \pm 13,2$; kist boyutu için bazal ortalama değer $4,2 \pm 1,24$, 1. ay $3,4 \pm 1,31$, 6. ay $2,2 \pm 1,94$ olarak bulunmuştur. (Tablo 4.10.)

Tablo 4.10. Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grup (grup 4) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri.

Grup 4	Ortalama	N	Std. Sapma
Fsh- bazal	6.1	31	1.63
Fsh-1.ay	6.1	31	1.59
Fsh-6.ay	6.2	31	1.62
Lh- bazal	5.1	31	1.99
Lh-1.ay	5.0	31	1.92
Lh-6.ay	4.9	31	2.09
E2- bazal	43.3	31	20.04
E2-1.ay	45.3	31	16.31
E2-6.ay	45.8	31	12.99
Afs- bazal	13.8	31	4.71
Afs-1.ay	13.0	31	4.10
Afs-6.ay	14.1	31	4.74
Amh- bazal	3.2	31	1.97
Amh-1.ay	2.9	31	1.92
Amh-6.ay	3.2	31	2.25
CA125- bazal	52.0	31	79.43
CA 125-1.ay	24.4	31	25.07
CA 125-6.ay	21.5	31	24.45
CA 19-9-bazal	11.7	31	13.57
CA 19-9-1.ay	9.8	31	13.01
CA 19-9-6.ay	9.0	31	13.29
Kist boyut bazal	4.2	31	1.24
Kist boyut 1. ay	3.4	31	1.31
Kist boyut 6. ay	2.2	31	1.94

*Tanımlayıcı istatistikler (grup 4 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri.)

Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırıldığında AFS değerleri için bazal ve 1. Ay arasında istatistiki bir düşüş saptanmış($p=0,011$) olsada bazal ve 6. Ay değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde AMH değerleri karşılaştırıldığında bazal ve 1. Ay değerleri arasında bir düşüş saptanmış($p=0,015$) olsada bazal ve 6. Ay değerleri arasında anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. CA 125 değeri için bazal ve 1. ay arasında ($p=0,015$) ve bazal ve 6. Ay değerleri($p=0,034$) arasında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Kist boyutu için bazal ve 1. ay arasında ($p=0,000$) ve bazal ve 6. Ay değerleri($p=0,000$) arasında anlamlı bir düşüş saptanmıştır. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grup(grup 4) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması.

Grup 4	Ortalama	Std. Sapma	Sig.
Fsh bazal – Fsh 1.ay	.08	1.04	.659
Fsh bazal – Fsh 6. ay	-.03	1.29	.866
Fsh 1. ay – Fsh 6. ay	-.12	1.14	.555
Lh bazal – Lh 1. ay	.05	.92	.750
Lh bazal – Lh 6. ay	.19	.94	.262
Lh 1.ay – Lh 6. ay	.14	.90	.397
E2 bazal - E2 1. ay	-1.98	16.74	.515
E2 bazal - E2 6. ay	-2.46	20.15	.501
E2 1. ay - E2 6. ay	-.48	13.80	.847
Afs bazal – Afs 1. ay	.87	1.78	.011
Afs bazal – Afs 6. ay	-.29	2.22	.473
Afs 1. ay – Afs 6. ay	-1.16	1.80	.001
Amh bazal – Amh 1. ay	.28	.61	.015
Amh bazal – Amh 6. ay	.01	.88	.941
Amh 1. ay – Amh 6. ay	-.27	.63	.023
CA 125 bazal - CA 125 1. ay	27.61	59.78	.015
CA 125 bazal - CA 125 6. ay	30.51	76.55	.034
CA 125 1ay - CA 125 6. ay	2.90	26.49	.546
CA 19-9 bazal - CA 19-9 1. ay	1.89	8.46	.222
CA 19-9 bazal - CA 19-9 6. ay	2.68	11.69	.212
CA19-9 1ay - CA 19-9 6. ay	.78	7.15	.545
Kist boyutu bazal- Kist boyutu 1. Ay	.77	1.08	.000
Kist boyutu bazal- Kist boyutu 6. ay	1.99	2.08	.000
Kist boyutu 1. Ay Kist boyutu 6. ay	1.22	1.85	.001

*Eşleştirilmiş t testi (grup 4 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması)

Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grup (5. grup) için hormon, AFS ve tümör marker değerleri; bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri bakıldığında; FSH için bazal ortalama değer $6,8 \pm 2,03$, 1. ay $6,8 \pm 1,92$, 6. ay $6,6 \pm 2,38$; LH için bazal ortalama değer $5,2 \pm 1,55$, 1. ay $4,9 \pm 1,77$, 6. ay $5,3 \pm 2,46$; E2 için bazal ortalama değer

38,1 ±14,2, 1. ay 38,7±15,07, 6. ay 45,6±21.95; AFS için bazal ortalama değer 12,6 ± 5,3, 1. ay 12,9±5,3; 6. ay 13,4±5,33; AMH için bazal ortalama değer 3,3 ±2,4, 1. ay 3,0±2,29, 6. ay 3,2±2,34; CA125 için bazal ortalama değer 28,3 ±18,8 1. ay 16,3±12,7, 6.ay 16,1±12,0; CA19-9 için bazal ortalama değer 82,2 ±172, 1. ay 9±12,8, 6. ay 4,3±5,25; kist boyutu için bazal ortalama değer 6,2 ±1,9, olarak saptanmış olup rekürrens saptanmamıştır. (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grup (grup 5) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerleri.

Grup 5	Ortalama	N	Std. Sapma
Fsh- bazal	6.8	31	2.03
Fsh-1.ay	6.8	31	1.92
Fsh-6.ay	6.6	31	2.38
Lh- bazal	5.2	31	1.55
Lh-1.ay	4.9	31	1.77
Lh-6.ay	5.3	31	2.46
E2- bazal	38.1	31	14.26
E2-1.ay	38.77	31	15.07
E2-6.ay	45.6	31	21.95
Afs- bazal	12.6	31	5.30
Afs-1.ay	12.9	31	5.36
Afs-6.ay	13.4	31	5.33
Amh- bazal	3.3	31	2.40
Amh-1.ay	3.0	31	2.29
Amh-6.ay	3.2	31	2.34
CA125- bazal	28.3	31	18.80
CA 125-1.ay	16.3	31	12.74
CA 125-6.ay	16.1	31	12.04
CA 19-9-bazal	82.2	31	172.46
CA 19-9-1.ay	9.0	31	12.82
CA 19-9-6.ay	4.3	31	5.25
Kist boyut bazal	6.2	31	1.90
Kist boyut 1. ay	.0	31	.00
Kist boyut 6. ay	.0	31	.00

*Tanımlayıcı istatistikler (grup 5 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerleri.)

Endometrioma dışı over kisti nedeni ile opere edilen grup (grup 5) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırıldığı AMH değerlerinde bazal ve 1. Ay değerleri arasında istatistiki anlamlı bir düşüş saptanmıştır. CA125 değeri için bazal değerleri ile 1. ay değerleri ($p=0,005$) ve bazal değerler ile 6. ay değerleri istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,003$). CA19-9 değeri için bazal değerleri ile 1. ay değerleri ($p=0,019$) ve bazal değerler ile 6. ay değerleri istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,017$) (tablo 4.13)

Tablo 4.13. Endometrioma dışı over kisti nedeni ile opere edilen grup (grup 5) için bazal, 1. ay ve 6. ay hormon AFS, tümör marker ve kist boyutu değerlerinin karşılaştırılması.

Grup 5	Ortalama	Std. Sapma	Sig.
Fsh bazal – Fsh 1.ay	.06	.88	.705
Fsh bazal – Fsh 6. ay	.18	1.29	.429
Fsh 1. ay – Fsh 6. ay	.12	1.11	.535
Lh bazal – Lh 1. ay	.25	1.25	.264
Lh bazal – Lh 6. ay	-.11	1.58	.679
Lh 1.ay – Lh 6. ay	-.37	1.32	.126
E2 bazal - E2 1. ay	.04	17.12	.988
E2 bazal - E2 6. ay	-6.90	19.93	.063
E2 1. ay - E2 6. ay	-6.95	23.61	.112
Afs bazal – Afs 1. ay	-.29	2.32	.493
Afs bazal – Afs 6. ay	-.80	2.61	.096
Afs 1. ay – Afs 6. ay	-.51	2.11	.184
Amh bazal – Amh 1. ay	.28	.70	.029
Amh bazal – Amh 6. ay	.16	.82	.286
Amh 1. ay – Amh 6. ay	-.12	.41	.093
CA 125 bazal - CA 125 1. ay	12.00	22.10	.005
CA 125 bazal - CA 125 6. ay	12.19	21.04	.003
CA 125 1ay - CA 125 6. ay	.19	12.80	.933
CA 19-9 bazal - CA 19-9 1. ay	73.22	164.82	.019
CA 19-9 bazal - CA 19-9 6. ay	77.87	170.73	.017
CA19-9 1ay - CA 19-9 6. ay	4.64	13.30	.061

*Eşleştirilmiş t testi (grup 5 için bazal, 1. ay ve 6. ay değerlerinin karşılaştırılması)

FSH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.14)

Tablo 4.14 FSH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Ortalama	Std. hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-.01	.49	1.000
	Grup 1- Grup 3	.69	.49	.623
	Grup 1- Grup 4	.61	.49	.725
	Grup 1- Grup 5	-.07	.49	1.000
	Grup 2- Grup 3	.71	.49	.602
	Grup 2- Grup 4	.62	.49	.704
	Grup 2- Grup 5	-.05	.49	1.000
	Grup 3- Grup 4	-.08	.49	1.000
	Grup 3- Grup 5	-.77	.49	.519
	Grup 4- Grup 5	-.68	.48	.624
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-.40	.46	.909
	Grup 1- Grup 3	-.45	.46	.864
	Grup 1- Grup 4	.32	.46	.958
	Grup 1- Grup 5	-.38	.46	.921
	Grup 2- Grup 3	-.05	.46	1.000
	Grup 2- Grup 4	.72	.46	.522
	Grup 2- Grup 5	.02	.46	1.000
	Grup 3- Grup 4	.78	.46	.450
	Grup 3- Grup 5	.07	.46	1.000
	Grup 4- Grup 5	-.70	.46	.542
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	-.43	.56	.937
	Grup 1- Grup 3	-.61	.56	.813
	Grup 1- Grup 4	.54	.55	.862
	Grup 1- Grup 5	.08	.55	1.000
	Grup 2- Grup 3	-.17	.56	.998
	Grup 2- Grup 4	.98	.55	.396
	Grup 2- Grup 5	.52	.55	.879
	Grup 3- Grup 4	1.15	.55	.235
	Grup 3- Grup 5	.69	.55	.719
	Grup 4- Grup 5	-.45	.55	.921

*Kruskal wallis H testi (FSH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

LH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümleri gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4.15)

Tablo 4.15 LH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Ortalama	Std. Hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-.22	.56	.995
	Grup 1- Grup 3	.52	.56	.881
	Grup 1- Grup 4	.43	.55	.937
	Grup 1- Grup 5	.30	.55	.982
	Grup 2- Grup 3	.74	.56	.671
	Grup 2- Grup 4	.65	.55	.767
	Grup 2- Grup 5	.52	.55	.880
	Grup 3- Grup 4	-.09	.55	1.000
	Grup 3- Grup 5	-.22	.55	.994
	Grup 4- Grup 5	-.12	.55	.999
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	.82	1.85	.992
	Grup 1- Grup 3	2.19	1.85	.761
	Grup 1- Grup 4	2.49	1.83	.655
	Grup 1- Grup 5	2.57	1.83	.629
	Grup 2- Grup 3	1.37	1.85	.947
	Grup 2- Grup 4	1.67	1.83	.892
	Grup 2- Grup 5	1.74	1.83	.876
	Grup 3- Grup 4	.30	1.83	1.000
	Grup 3- Grup 5	.37	1.83	1.000
	Grup 4- Grup 5	.07	1.82	1.000
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	-.53	.55	.876
	Grup 1- Grup 3	-.28	.55	.986
	Grup 1- Grup 4	.10	.55	1.000
	Grup 1- Grup 5	-.33	.55	.975
	Grup 2- Grup 3	.24	.55	.992
	Grup 2- Grup 4	.64	.55	.776
	Grup 2- Grup 5	.20	.55	.996
	Grup 3- Grup 4	.39	.55	.954
	Grup 3- Grup 5	-.04	.55	1.000
	Grup 4- Grup 5	-.44	.54	.930

*Kruskal wallis H testi (LH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

E2 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırıldığında sadece 1. ayda kontrol grubu ile endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grup arasında anlamlı farklılık saptanmış ($p=0,030$)(tablo4.16).

Tablo 4.16 E2 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Ortalama	Std. Hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-2.98	4.49	.964
	Grup 1- Grup 3	-7.51	4.49	.454
	Grup 1- Grup 4	-.01	4.45	1.000
	Grup 1- Grup 5	4.56	4.45	.844
	Grup 2- Grup 3	-4.53	4.49	.851
	Grup 2- Grup 4	2.96	4.45	.964
	Grup 2- Grup 5	7.54	4.45	.441
	Grup 3- Grup 4	7.49	4.45	.448
	Grup 3- Grup 5	12.07	4.45	.057
	Grup 4- Grup 5	4.58	4.41	.838
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	7.14	4.19	.437
	Grup 1- Grup 3	8.50	4.19	.259
	Grup 1- Grup 4	5.67	4.16	.652
	Grup 1- Grup 5	12.29	4.16	.030
	Grup 2- Grup 3	1.36	4.19	.998
	Grup 2- Grup 4	-1.46	4.16	.997
	Grup 2- Grup 5	5.15	4.16	.729
	Grup 3- Grup 4	-2.82	4.16	.961
	Grup 3- Grup 5	3.79	4.16	.892
	Grup 4- Grup 5	6.61	4.12	.498
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	-1.86	4.21	.992
	Grup 1- Grup 3	-.13	4.21	1.000
	Grup 1- Grup 4	-.60	4.18	1.000
	Grup 1- Grup 5	-.46	4.18	1.000
	Grup 2- Grup 3	1.73	4.21	.994
	Grup 2- Grup 4	1.26	4.18	.998
	Grup 2- Grup 5	1.40	4.18	.997
	Grup 3- Grup 4	-.47	4.18	1.000
	Grup 3- Grup 5	-.32	4.18	1.000
	Grup 4- Grup 5	.14	4.14	1.000

*Kruskal wallis H testi (E2 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

AFS değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırıldığında 1. ayda endometrioma nedenli opere olan hastalarda endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen hastalara göre($p=0,25$) ve endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastalara göre($p=0.027$) istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. 6. Ay değerlerinde ise yine endometrioma nedenli opere olan hasta grubunda endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen hastalara göre($p=0,009$) ve endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastalara göre($p=0.049$) istatistiki olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır(tablo4.17).

Tablo 4.17. AFS değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Ortalama	Std. Hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	.96	1.21	.931
	Grup 1- Grup 3	.33	1.21	.999
	Grup 1- Grup 4	-1.73	1.20	.601
	Grup 1- Grup 5	-.54	1.20	.991
	Grup 2- Grup 3	-.63	1.21	.985
	Grup 2- Grup 4	-2.70	1.20	.169
	Grup 2- Grup 5	-1.51	1.20	.719
	Grup 3- Grup 4	-2.07	1.20	.425
	Grup 3- Grup 5	-.87	1.20	.949
	Grup 4- Grup 5	1.19	1.19	.855
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	1.30	1.14	.790
	Grup 1- Grup 3	2.56	1.14	.173
	Grup 1- Grup 4	-.86	1.13	.941
	Grup 1- Grup 5	-.83	1.13	.949
	Grup 2- Grup 3	1.26	1.14	.805
	Grup 2- Grup 4	-2.16	1.13	.322
	Grup 2- Grup 5	-2.13	1.13	.337
	Grup 3- Grup 4	-3.43	1.13	.025
	Grup 3- Grup 5	-3.40	1.13	.027
	Grup 4- Grup 5	.03	1.13	1.000
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	.76	1.21	.970
	Grup 1- Grup 3	1.70	1.21	.632
	Grup 1- Grup 4	-2.32	1.20	.308
	Grup 1- Grup 5	-1.65	1.20	.651
	Grup 2- Grup 3	.93	1.21	.940
	Grup 2- Grup 4	-3.09	1.20	.083
	Grup 2- Grup 5	-2.41	1.20	.271
	Grup 3- Grup 4	-4.02	1.20	.009
	Grup 3- Grup 5	-3.35	1.20	.049
	Grup 4- Grup 5	.67	1.19	.980

*Kruskal wallis H testi (AFS'nın bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

AMH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (tablo 4.18)

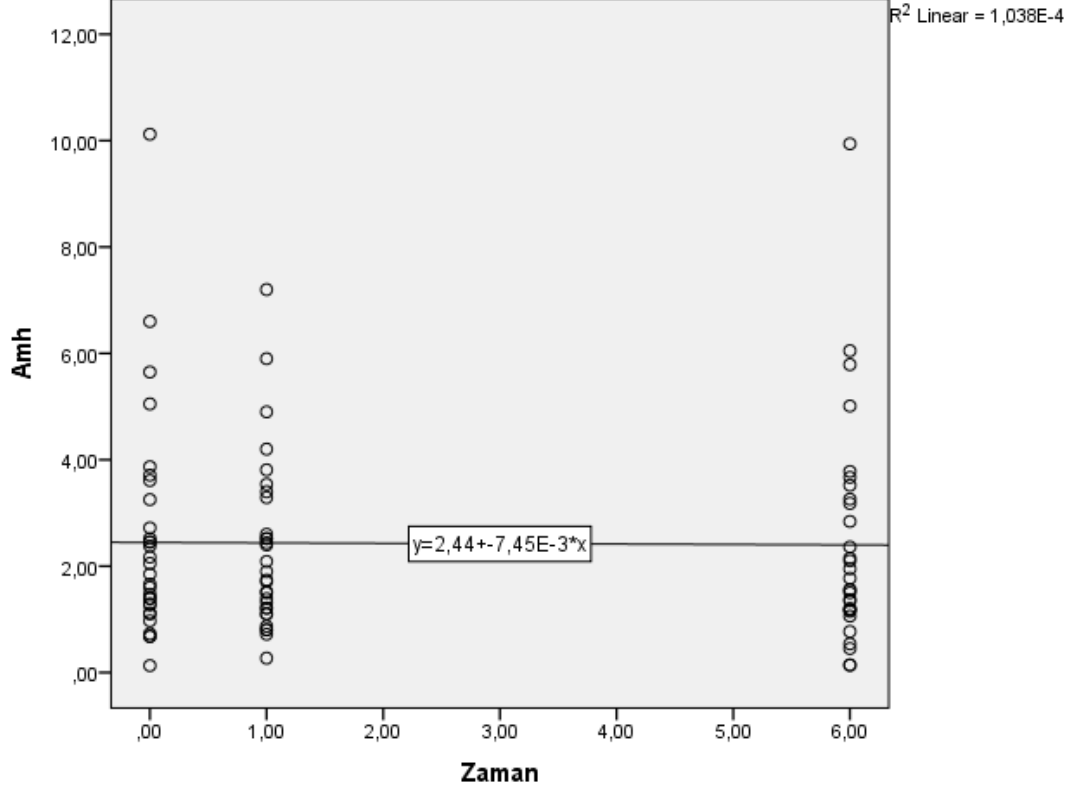
Tablo 4.18. AMH değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Ortalama	Std. Hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-.19	.52	.996
	Grup 1- Grup 3	-.15	.52	.999
	Grup 1- Grup 4	-.68	.52	.690
	Grup 1- Grup 5	-.83	.52	.512
	Grup 2- Grup 3	.04	.52	1.000
	Grup 2- Grup 4	-.49	.52	.881
	Grup 2- Grup 5	-.64	.52	.741
	Grup 3- Grup 4	-.53	.52	.847
	Grup 3- Grup 5	-.68	.52	.694
	Grup 4- Grup 5	-.14	.52	.999
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-.40	.59	.958
	Grup 1- Grup 3	-.15	.59	.999
	Grup 1- Grup 4	-.59	.58	.848
	Grup 1- Grup 5	-.74	.58	.718
	Grup 2- Grup 3	.25	.59	.993
	Grup 2- Grup 4	-.18	.58	.998
	Grup 2- Grup 5	-.33	.58	.980
	Grup 3- Grup 4	-.44	.58	.944
	Grup 3- Grup 5	-.58	.58	.859
	Grup 4- Grup 5	-.14	.58	.999
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	-.30	.53	.981
	Grup 1- Grup 3	.50	.53	.879
	Grup 1- Grup 4	-.78	.53	.580
	Grup 1- Grup 5	-.78	.53	.584
	Grup 2- Grup 3	.80	.53	.561
	Grup 2- Grup 4	-.48	.53	.893
	Grup 2- Grup 5	-.48	.53	.895
	Grup 3- Grup 4	-1.29	.53	.114
	Grup 3- Grup 5	-1.29	.53	.116
	Grup 4- Grup 5	.00	.52	1.000

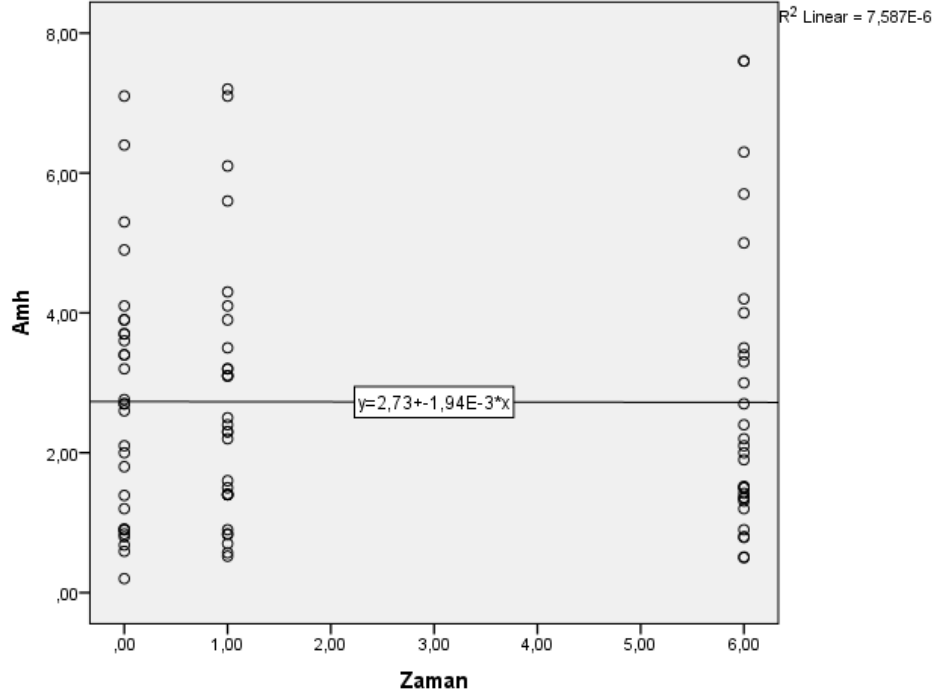
*Kruskal wallis H testi (AMH'nın bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

AMH değerlerinin karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olsada endometrioma nedenli opere edilen grupta düşüşün en fazla olduğu endometrioma nedenli takip edilen grupta ve endometrioma dışı over

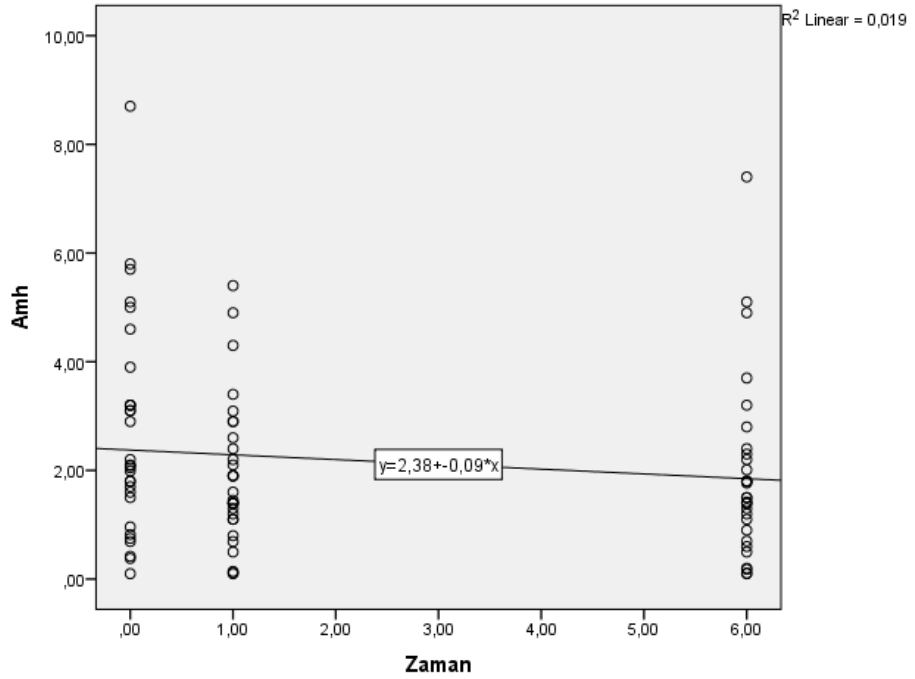
kisti nedeni opere edilen gruptada yine düşüş saptandığı ancak daha az olduğu görülmüştür. (şekil 4.1-4.2-4.3-4.4-4.5)



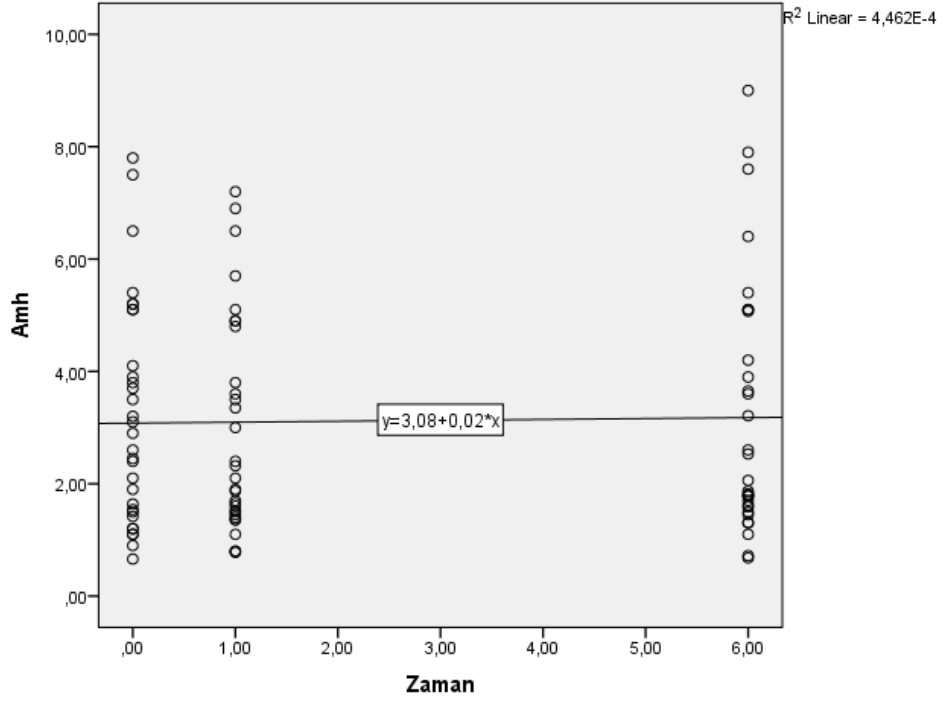
Şekil 4.1. Kontrol grubunda AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi (İlişki scatterplot grafiği)



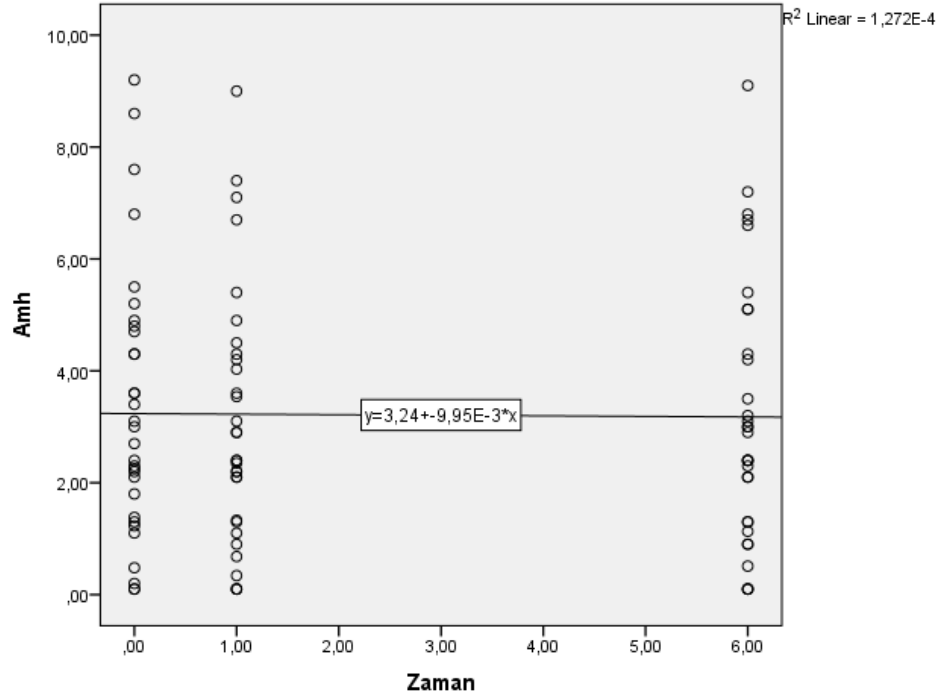
Şekil 4.2. Endometrioma nedenli takip edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi (İlişki scatterplot grafiği)



Şekil 4.3. Endometrioma nedenli opere edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi (İlişki scatterplot grafiği)



Şekil 4.4. Endometrioma dışı over kisti nedenli takip edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi (İlişki scatterplot grafiği)



Şekil 4.5. Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grupta AMH değerlerinin 6 aylık dönemde değişimi

CA 125 bazal değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında endometrioma nedenli opere edilen grupta diğer gruplara göre istatistiki olarak anlamlı olarak daha yüksektir. 1. ay ve 6. ay ölçümler karşılaştırıldığında ise endometrioma nedenli takip edilen hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandığı görülmüştür(tablo 4.19).

Tablo 4.19. CA125 değeri bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Ortalama	Std. Hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-52.50	35.66	.582
	Grup 1- Grup 3	-148.26	35.66	.001
	Grup 1- Grup 4	-37.33	35.37	.829
	Grup 1- Grup 5	-13.65	35.37	.995
	Grup 2- Grup 3	-95.76	35.66	.061
	Grup 2- Grup 4	15.16	35.37	.993
	Grup 2- Grup 5	38.84	35.37	.807
	Grup 3- Grup 4	110.93	35.37	.017
	Grup 3- Grup 5	134.61	35.37	.002
	Grup 4- Grup 5	23.68	35.08	.962
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-48.86	7.81	.000
	Grup 1- Grup 3	-22.23	7.81	.040
	Grup 1- Grup 4	-13.18	7.74	.436
	Grup 1- Grup 5	-5.12	7.74	.964
	Grup 2- Grup 3	26.63	7.81	.007
	Grup 2- Grup 4	35.68	7.74	.000
	Grup 2- Grup 5	43.74	7.74	.000
	Grup 3- Grup 4	9.04	7.74	.770
	Grup 3- Grup 5	17.11	7.74	.182
	Grup 4- Grup 5	8.06	7.68	.832
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	-97.33	25.75	.002
	Grup 1- Grup 3	-22.06	25.75	.912
	Grup 1- Grup 4	-14.98	25.54	.977
	Grup 1- Grup 5	-9.62	25.54	.996
	Grup 2- Grup 3	75.26	25.75	.032
	Grup 2- Grup 4	82.35	25.54	.013
	Grup 2- Grup 5	87.70	25.54	.007
	Grup 3- Grup 4	7.08	25.54	.999
	Grup 3- Grup 5	12.43	25.54	.988
	Grup 4- Grup 5	5.35	25.33	1.000

*Kruskal wallis H testi (CA 125 değerlerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

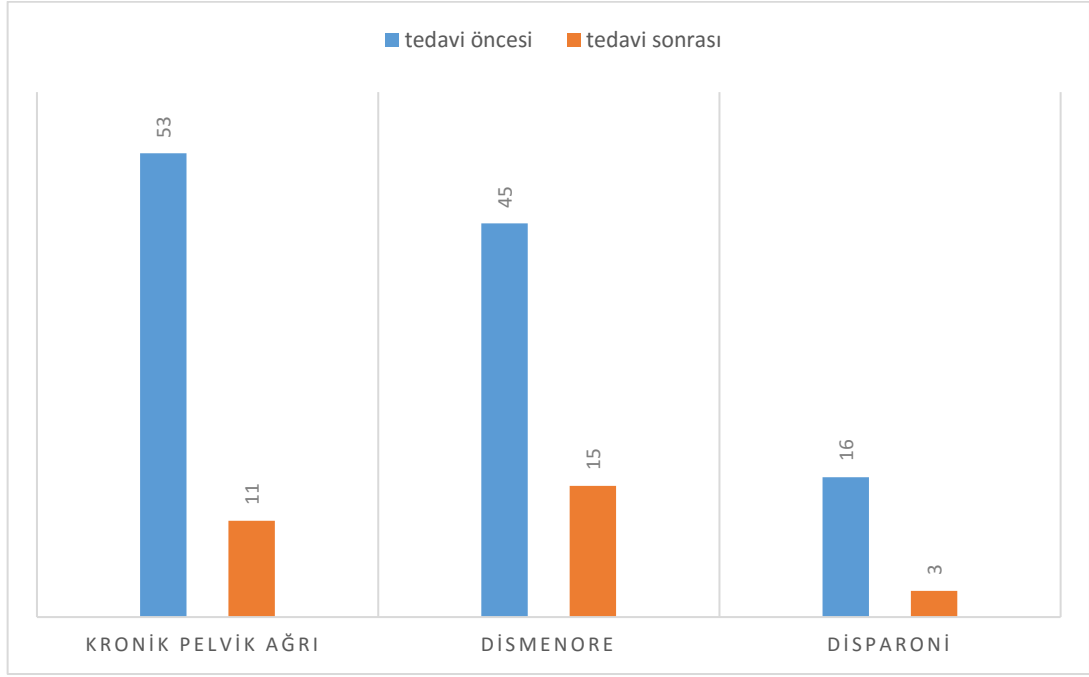
CA 19-9 için bazal değerleri karşılaştırıldığında endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grupta anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır(tablo 4.20).

Tablo 4.20. CA19-9 değerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması. 1. ve 6. Ay ölçümleri karşılaştırılması

		Ortalama	Std. Hata	Sig.
Bazal ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-12.69	20.89	.974
	Grup 1- Grup 3	-27.75	20.89	.674
	Grup 1- Grup 4	-8.91	20.72	.993
	Grup 1- Grup 5	-79.42	20.72	.002
	Grup 2- Grup 3	-15.06	20.89	.951
	Grup 2- Grup 4	3.78	20.72	1.000
	Grup 2- Grup 5	-66.73	20.72	.014
	Grup 3- Grup 4	18.84	20.72	.893
	Grup 3- Grup 5	-51.67	20.72	.098
	Grup 4- Grup 5	-70.51	20.55	.007
1.Ay ölçümler.	Grup 1- Grup 2	-14.05	3.16	.000
	Grup 1- Grup 3	-4.73	3.16	.568
	Grup 1- Grup 4	-7.28	3.14	.145
	Grup 1- Grup 5	-6.46	3.14	.244
	Grup 2- Grup 3	9.32	3.16	.031
	Grup 2- Grup 4	6.76	3.14	.203
	Grup 2- Grup 5	7.58	3.14	.117
	Grup 3- Grup 4	-2.55	3.14	.927
	Grup 3- Grup 5	-1.73	3.14	.982
	Grup 4- Grup 5	-14.05	3.16	.000
6.Ay ölçümler	Grup 1- Grup 2	-23.77	6.00	.001
	Grup 1- Grup 3	-5.36	6.00	.899
	Grup 1- Grup 4	-7.33	5.95	.733
	Grup 1- Grup 5	-2.65	5.95	.992
	Grup 2- Grup 3	18.41	6.00	.021
	Grup 2- Grup 4	16.44	5.95	.050
	Grup 2- Grup 5	21.11	5.95	.005
	Grup 3- Grup 4	-1.97	5.95	.997
	Grup 3- Grup 5	2.70	5.95	.991
	Grup 4- Grup 5	4.67	5.90	.932

*Kruskal wallis H testi (CA 125 değerlerinin bazal, 1. ay ve 6. ay ölçümlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.)

Tüm hasta gruplarında kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni için 6 aylık süreç sonunda değerlendirildiğinde medikal yada cerrahi tedavi almış tüm hastalar için belirgin bir azalma saptanmıştır(şekil 4.6).



Şekil 4.6: Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası kronik pelvik ağrı dismenore disparoni karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Her kadın belli bir yumurta sayısı ve yumurtlama kapasitesi ile dünyaya gelir. Embriyolojik dönemin 8. haftasında gonadlarda ilk overyan değişimler başlamaktadır. Bu haftada overlerdeki primordial germ hücreleri mitotik çoğalma ile oogonialara dönüşmektedir. 8. gebelik haftasındaki 600 bin civarındaki oogonia sayısı 16-20. gebelik haftalarında 6-7 milyona ulaşmaktadır. Gebeliğin 11.-12. haftalarında aynı zamanda mayotik bölünmeye de başlayan oogonialar, mayoz bölünmeyi diploten aşamasına kadar gerçekleştirip beklemeye geçerler. Bu aşamada primer oosit adını alan oogonialar ovulasyon öncesine kadar bu aşamada kalırlar. Mitozun yavaşlayıp durduğu 16. ile 20. gebelik haftaları arasında total germ hücrelerinin 2/3'ü intramayotik primer oosit halinde, 1/3'ü ise halen oogonia halindedir. Mitozun durması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren en geniş hacimde olan over korteksindeki primordial folikül havuzu küçülmeye başlar. Doğumda 1-2 milyona düşen folikül sayısı puberteye ulaşıldığında 300-400 bin civarına iner. Puberte ile menapoz arasındaki reproduktif yıllarda foliküllerin ortalama 400 tanesi ovulasyona uğrarken, her ovule olan folikül için yaklaşık 1000 primordial folikül atreziye uğramaktadır. Foliküllerin kayıp hızı, over korteksinde yaklaşık 25 bin folikül kaldığında, diğer bir deyişle menapozdan 10-12 yıl öncesinde (ortalama 37 yaş) artış gösterir (135). Bu konuda bazı hipotezlerde, menstruel siklusun son dekadı sırasında serum bazal FSH seviyelerindeki selektif artışın (136, 137, 138) daha büyük sayıda folikülün büyüme havuzuna dahil olmasını stimüle ettiği şeklindedir. Bu durum, primordial folikül rezervinin tükenmesini ve sonuçta da menapozun ortaya çıkmasını hızlandırabilmektedir. Menstruel siklusların devamlılığının sağlanması için en az 1000 folikül gerekmektedir (139). Bu sayının altında folikül kaldığında menapoz denilen, menstrüel siklusların kesilmesi durumu ortaya çıkacaktır.

Kadınlarda yaşın ilerlemesi ile birlikte fekunditenin düştüğü iyi bilinmektedir. Bu fertilitedeki azalmanın endometrial nedenlere mi bağlı olduğunu, yoksa over rezervinin mi önemli rol oynadığı oosit donasyonu sonrası yapılan çalışmalarla net bir şekilde ortaya konulmuştur. Genç kadınlardan alınan oositlerden oluşan embriyolar, yaşlı alıcılara transfer edildiğinde gebelik oranlarının genç kadınlardaki oranlara yakın olduğu saptanmıştır (140, 141, 142). Bu sonuçlar over rezerv

değerlendirmesinin doğurganlık kapasitesinin yansıtmasındaki önemini daha da arttırmıştır.

Over içindeki yumurta hücrelerinin, intrauterin 20. haftada başlayan atrezisinin hiç durmadığını ve oosit sayısının hiçbir zaman artmayacağını göz önünde bulundurulduğunda, overdeki primordial folikül havuzunun araştırıldığı “over rezerv testleri”nin değerlendirilmesi, over kapasitesinin tamamen tükenip, doğurganlığın son bulduğu menapoz dönemini öngörmeye önemli yer tutacağı kesindir. Over rezervinin belirlenmesi amacıyla kullanılan testlerle ilgili çalışmaların çokluğuna ve yayınlanan geniş incelemelere rağmen (143,144), literatürde testlerin kesinliği ve yorumlanmaları konusunda şüpheleri dile getiren yayınlar da mevcuttur (145).

Yaş fekunditenin tahmininde ilk değerlendirilen etkidir. Genellikle ileri kadın yaşı, over rezervi normal bulunan hasta gruplarında bile önemli bir olumsuz prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında genç yaşlarına rağmen ovulasyon indüksiyon protokollerine zayıf yanıt veren ve over rezerv değerlendirmesinde “düşük rezervli” olarak saptanan hastaların varlığı aşıkardır. El-Toukhy ve arkadaşlarınınca gerçekleştirilen çalışmada, düşük over rezerv tanılı, erken foliküler faz FSH değerlerinde artış saptanan 762 olgu üç farklı yaş grubuna (30 yaş altı, 30-38 yaş arası, 38 yaş üstü) ayrıldığında; implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir (146). Dolayısı ile over rezerv belirteçleri, hasta yaşının yanında over fonksiyonunu belirlemede son derece önemli bir rol oynamaktadırlar. Antral folikül sayısının yaşla azaldığı bilinmektedir, bu azalma 38 yaşından sonra hızlanmaktadır (147). Lass ve ark. 19-45 yaş arasında infertilite değerlendirmesi amacıyla diagnostik laparaskopi, myomektomi veya tubal cerrahi için laparotomi/ laparaskopi yapılan hastalardan elde edilen over biopsilerinde yaşla foliküler yoğunluğun azaldığını bildirmişlerdir (148). Scheffer ve ark. yaşları 25 ve 46 arasında değişen (ortalama yaş 38), fertilitelerini kanıtlamış 162 kadında yaptıkları çalışmada erken foliküler faz AFS'nin yaşla korele olduğunu göstermişlerdir. Belirtilen bu çalışmada AFS'deki azalmanın bifazik patern gösterdiği; 37 yaşına kadar yıllık AFS azalması % 4.8 iken, sonraki yaşlarda bu azalmanın % 11.7 olduğu gözlenmiştir (149). Antral folikül sayısı gelişmekte olan 2 mm ile 10 mm arasındaki kullanılabilir folikül sayısını yansıtır. Yaş ile primordial folikül sayısının azalmasının direkt karşılığı USG'de overde AFS'nin azalması şeklinde görülür. Yaşa bağlı olarak primordial folikül sayısında azalma

sonografik olarak over antral folikül sayısında azalma şeklinde kendini göstermektedir. Yaşları 35 ile 45 arasında değişen 62 infertil ve 53 fertil kadın ile yapılan bir çalışmada bu yaş aralığında infertil ve fertil kadınlarda AFS ve indirekt hormonal parametrelerin benzer olduğu, ancak 35 yaşından büyük infertil kadınlarda yaşla AFS'deki azalmanın over rezervini göstermede, yaş ile bazal FSH'daki artmadan daha belirgin olduğu gösterilmiştir (150).

Bizim çalışmamızda da kontrol grubu değerlendirildiğinde çalışma süresince FSH seviyelerinde minimal bir artış ve AFS değerlerinde minimal bir azalma saptanmış ancak bu durumlar istatistiki olarak anlamlı değildir. (Tablo 4.4).

AMH 4-6 mm'den küçük çoğunlukla sonografik olarak ölçülmeyen preantral ve küçük antral foliküllerin granülosa hücrelerinden sentezlenir (86, 87). İlerleyen yaşla birlikte AMH yapımında azalma olduğu, böylece AMH'nın primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (151). Genç ovulatuvar kadınlarda 3 yıl ara ile ölçülen serum FSH, inhibin B ve AFS değerleri değişmemesine rağmen AMH düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Yükselen serum FSH düzeyleri sikluslar düzensiz hale gelene kadar saptanamayacağından, AMH'daki rölatif erken azalma over yaşlanmasının erken bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (151). Çalışmamızda endometrioma dışı over kisti nedeni takip edilen grupta AFS bir artış göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer tüm gruplarda AMH ve AFS arasında pozitif korelasyon var iken, FSH ve yaş ile negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (Tablo 4.4-6-8-10-12.).

Üreme çağındaki hastalarda, benign over kistlerinin cerrahi tedavisi konservatiftir. Bu amaçla geride kalan over dokusunun ve fonksiyonunun korunmasına yönelik laparoskopik ya da laparotomik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Günümüzde laparotominin yerini artık eksizyonel ya da ablatif laparoskopik yöntemler almaktadır. Laparoskopik cerrahi tedavi, benign over kistlerinin tanısının konulmasında olduğu kadar tedavisinde de etkili bir yoldur.

Çalışmamızda operasyon grubundaki tüm hastalara laparoskopik “stripping” yöntemi ile kist duvarı eksizyonu uygulanmıştır. Günümüzde tüm dünyada benign kist eksizyonunda tercih edilen en geçerli yol laparoskopik yöntemlerdir. Laparotomi ile karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahide benzer iyilik hali, ağrı palyasyonu ve rekürrens oluşmasına rağmen; kan kaybı daha az, iyileşme süreci ve hastanede

kalma süresi daha kısa olmaktadır. Laparoskopik cerrahi olarak fenestrasyon, lazer ablasyon ve bipolar koagulasyona göre “stripping” yöntemi postoperatif hastalığın nüksetme riski daha düşük olduğu ve histopatolojik inceleme olasılığı sağladığı için en tercih edilen yöntemdir (152).

Azalmış over rezervinin nedenleri sadece hipotez halindedir. Şimdiki bilgilerin ışığında hasarın cerrahi prosedür veya önceki kist varlığına bağlı olup olmadığına dair belirgin veriler yoktur. Muzii ve arkadaşlarının 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada (153), endometriomadaki kist duvarını çevreleyen komşu over dokusunun histolojik analizine dayanarak fonksiyon göstermeyen bir yapıda olduğunu saptadı. Maneschi ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınlanan bir çalışmada (154), endometriomadaki histolojik değişikliklerin, matür kistik teratomlar ve kistadenomlar çalışıldığında kisti çevreleyen over korteksinde gözlenmediğini bildirdi. Bununla birlikte cerrahi müdahalenin kısmen de olsa, hasardan sorumlu olduğuna dair bulgular da vardır.

Çalışmamızda endometrioma nedenli opere edilen grup için bazal, 1. ay ve 6. ay AFS bakıldığında bazal ve 1. ay ölçümleri arasında ($p=0,000$) ve bazal ve 6. ay ölçümleri arasında ($p=0,02$) anlamlı bir azalma saptanmıştır. AMH değerlerin karşılaştırıldığında ise bazal ve 6. Ay değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p=0,001$). Endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen grupta ise 1. ay amh ölçümlerinde anlamlı bir azalma saptanmasına karşın 6. Ay değerlendirmede anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Chang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada laparoskopik endometriyoma kist duvarı eksizyonu yapılan 13 olgunun preoperatif AMH seviyesini postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 3. ay AMH seviyeleriyle karşılaştırmışlardır. Postoperatif 1. hafta, 1. ay ortalama AMH değerleri anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak postoperatif 3. ayda bakılan ortalama AMH değerleri ile preoperatif AMH değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bunun nedeni olarak over dokusunun reperfüzyonu, over hasarını kompanse etmek için granuloza hücrelerinin hiperaktif fonksiyon görmesi ve folikül havuzunun rejenerasyonu gösterilmiştir (155).

Iwase ve arkadaşları laparoskopik endometriyoma kist duvarı eksizyonu yaptıkları 29 hastanın preoperatif AMH ve FSH seviyelerini postoperatif 2. hafta ve 1. ay AMH ve FSH seviyeleriyle karşılaştırmışlardır. Postoperatif 1. ay bakılan

AMH değerlerinin bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ($p=0.001$), FSH seviyelerinde bizim çalışmamın aksine anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır ($p=0.368$) (156)

Çalışma gruplarımız değerlendirildiğinde endometrioma nedenli opere edilen grupta FSH seviyeleri bazal, 1. ay ve 6. aydaki ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı bir artış saptanırken diğer çalışma gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Maneschi ve arkadaşları yaptığı çalışmada 48 hastaya (32 endometrioma, 13 dermoid, 9 benign kistadenom) laparotomik kistektomi uygulanmış. Endometrioma çevresindeki over korteksinin sadece %19 olguda normal over korteksine benzer morfolojik paternde olduğu görülmüştür. Dermoidlerin %92'sinde, benign kistadenomların %77'sinde kist çevresindeki kortikal dokunun normal morfolojik paternde olduğu bulunmuş. Ayrıca reguler vasküler ağ endometriomalarda %22, dermoid kistte %84, kistadenomda %78 oranında saptanmış (157). Sonuçta endometriomada kortikal doku çevresinde mikroskobik hastalık, foliküler ve vasküler paternde değişiklik saptanmış. Folikül sayısında azalma, maturasyonda inhibisyon, vasküler ağda bozulma ve kortikal stromada değişiklikler (intrakortikal hemoraji, kapiller damarlarda distansiyon, hemosiderin yüklü makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve değişen derecelerde fibrozis) %80 olguda gözlenmiş. Dermoid ve kistadenom çevresindeki kortekste over tümörü ile ilişkili stromal değişiklikler saptanmamış. Endometriomalarda gözlenen kortikal değişiklikler; endometriotik implantlara inflamatuvar yanıt, tonik yapıdaki kistik sıvı içeriği, lokal hormonal etkiler, değişmiş stromal vaskülarite nedeniyle olabilir. Bu bulgular endometriosisli kadınlardaki azalmış fertilitiyi açıklayabilir.

Sonuçta endometrioma nedeni ile yapılan kistektomilerde daha fazla folikül çıkarılmakla birlikte, çıkarılan bu foliküller daha çok immatür yapıdadır. Bu durumun, kistektominin kendisi ile değil endometriosisdeki fizyopatolojik değişikliklerle ilgili olduğunu düşünülmektedir. Endometriosisdeki değişikliklerin sadece kist ve kist duvarı ile sınırlı olmayıp çevre dokuları da ilgilendirmektedir. Maneschi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da bu düşüncüyü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da endometrioma dışı over kisti nedeniyle opere olan grupta anlamlı bir değişiklik saptanmazken endometrioma nedenli opere olan grupta AMH'da anlamlı bir düşüş saptandı ancak bu sonuçlar da kontrol grubuyla ve diğer gruplarla

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı. Ancak grafiksel olarak değerlendirilmede en çok düşüş endometrioma cerrahisi yapılan grupta olmuştu (şekil 4.1-2-3-4-5). Hasta popülasyonumuzun kısıtlı olması çalışmamızın dezavantajıydı.

Literatürde over rezerv belirteçleri hakkındaki yayınlara bakıldığında (158,159), ultrasonografik olarak değerlendirilen total bazal over hacmi ortalaması ve ortalama antral folikül sayısının premenapozal erken dönemde bozulan over primordial folikül havuzunun en iyi belirteçleri oldukları öne sürülmüştür. Bancsi ve arkadaşları günümüzde kullanılan birçok over rezerv belirtecini kıyaslamak üzere ilk defa IVF uygulanan 120 hastada, ultrasonografik olarak tanımlanan antral folikül sayısı ve total bazal over hacmi ile siklusun 3. günü serum bazal FSH, E₂ ve inhibin-B düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda antral folikül sayısı, kötü over rezervi için en iyi gösterge olarak belirtilmişken, antral folikül sayısına serum bazal FSH ve inhibin-B değerlerinin eklenmesiyle kötü yanıtın tahminindeki doğruluk payının arttığı vurgulanmıştır (160).

Beretta ve ark. (161) yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, 64 ileri evre endometriyozis hastasında semptomların rekürensi ve ağrı palyasyonu açısından laparoskopik endometriyoma eksizyonunda stripping yönteminin, fenestrasyon ve kist duvarının bipolar koagülasyonuna göre çok daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda cerrahi ve medikal tedavi sonrası ağrı semptomlarında azalma olduğu gösterilmiştir.(şekil 4.6)

Bizim çalışmamızda da endometrioma cerrahisi yapılan yastalarda AFS azalması endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.009, p=0.049). Çalışmamızda saptanan bulgular şu şekilde yorumlanabilir: endometrioma nedenli cerrahi tedavi yapılan hastalarda, endometrioma dışı over kisti nedenli opere edilen hastalara göre ultrasonografik olarak over rezerv belirteçlerinde anlamlı bir azalma saptanmış ancak AMH seviyelerine bakıldığında endometrioma cerrahisi geçiren grupta daha fazla bir düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. AFS endometrioma nedeni ile opere edilen hastalarda endometrioma dışı over kisti nedeni ile opere edilen hastalara göre anlamlı olarak azalmıştır.
2. Çalışılan diğer hormonlarda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen endometrioma cerrahisi geçirenlerde over rezervinin daha fazla azaldığı saptanmıştır.
3. AMH değerleri endometrioma cerrahisi geçiren hastalarda diğer hasta gruplarına göre daha fazla düşüş göstermiş ve bu düşüş grafiksel olarak gösterilmiş fakat istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısı ve takip süresinin kısa olması ile açıklanabilir.
4. Çalışmamızda diğer parametrelerde endometrioma nedeni ile takip edilen hasta grubunda over rezerv belirteçlerinde opere olan gruba göre daha az bir azalma saptanmıştır. Bu nedenle endometriyoma hastalarında daha konservatif tedaviler düşünülüp, definitif cerrahi tedavi fertilitate arzusunu tamamlamış hastalarda gündeme getirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Alborzi S, Zarei A, Alborzi S, Alborzi M. Management of ovarian endometrioma. Clin Obstet Gynecol 2006;49:480-91.
2. Güner H. Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi. Güneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2005.
3. Clement PB.: Anatomy and Histology of the Ovary. In Kurman R (ed):Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 649-650
4. <http://academic.amc.edu/martino/grossanatomy/site/Medical/CASES/Reproduction/>
5. Kierszenbaum A L (Ed) : Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Follikül gelişimi ve Menstrual Döngü (siklus) (Çev. R. Demir), Palme Yayıncılık, Ankara, 2006; 566-572
6. Eroschenko VP. Di Fiore Histoloji atlası; Fonksiyonel ilişkileriyle, 9. Baskıdan çeviri, (Çev. Ed. Prof. Dr. Ramazan Demir), 2001; 300-309
7. Gougen A. Follikuler growth to ovulation . In Edward RG establishing a successful human pregnancy . Roven Press NY 1990; 11: 49-51.
8. Baker TG.A quantative and cytological study of germ cell in the human ovaries. Proc Rsoc lond B Biol Sci 1963; 158:417-420.
9. Gokyar D , Kokcu A, Yanik F , Cetinkaya MB, Alper T, Malatyalioglu E. Basal and day12 inhibin concentration in the prediction of ovarian response to gonadotropins in women with PCOS. Human Reproduction 2001; 10:2079-2083.
10. Berek S.J. Novak Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Şti, İstanbul, 2004.
11. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu. 2000:24-32,101.
12. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility.6 th edition. 1999; 84: 171,213,236,1013,1075,1097,1133.

13. Gougen A dynamics of follicular growth in the human: as model from preliminary results. *Human Reprod* 1986;11: 84-85.
14. Chamlian DL Taylor HB. Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet. Gynecol* 1980;36:659-1605.
15. Chabola A, Heden B, Arnol F, et al. Follicular steroids in relation to oocyte development and human ovarian stimulation protocols. *Human Reproduction* 1980; 1: 449-452.
16. Espey LL, Tonoka N, Adams RF, et al. Ovarian hydroxyeicosatetraenoic acids compared with prostanoids and steroids ovulation in rats. *Am J Physiology* 1991;260:163-165.
17. Speroff L, Gloss R, Kase N. *Reprod Endoc and Infertility* 1996; Ch 13:1457-1470.
18. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil and Steril* 1982;38:281-300.
19. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Seppola M. Diet induced changes in SHBG and free testosterone in women with normal polycystic ovaries: correlation with serum insulin and insulin like growth factor. *J Clin Endoc* 1989;310:757-758.
20. Pascal P, Rachel D, Christine Cortet – Rudelli. Serum alfa- inhibins levels in polycystic ovary syndrome : Relationship to the serum Androstenedion Levels . *J of Clin Endoc and Met* 1997 ;1939-1943.
21. Genarelli G, Holte J, Wide L, Brene C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome?. *Hum Reprod* 1998;13:535-541.
22. Beutler HK, Dockerty MB, Randall LM. Precancerous lesions of the endometrium. *N Engl J Med* 1981; 305:1599-1605.
23. Hughes E, Robertson D, Handelsman D. Inhibition and estradiol responses ovarian hiperstimulation; effects of the age and predictive value for IVF *J Endocrinol* 1990;70:358-364.
24. Brannion JD, Woodruff TK, Stauffee RL. Activin a inhibits progesterone production by macaque luteal cells in culture. *J Clin Endocrinal Metab*

- 1992;75:756-761.
25. Duniof A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in PCOS . *Diabetes* 1989; 38:1165-1172.
 26. Frances JH, Janet H, Paul B. Clinical review 96 diferential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:1835-1840.
 27. Gougeon A: Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 17:121, 1996
 28. Mc. Lachiran RI Plasma Inhibin levels during the gonadotropin induced ovarian hyperstimulation for IVF. *Lancet* 2000;118 1233-1234.
 29. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwarks Z Day 3 oestradiol serum concenrations prognostic data of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil and steril* 1995;64:991-994.
 30. Scott RT , Taner JP, Muosher SJ ; et al . FSH levels on cycle day 3 are predictive of IVF outcome. *Fertil and Steril* 1989 ;51:651-654.
 31. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *endocr Rev* 2000; 21: 200–14
 32. Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiology of ovarian tumors. *Int. J Gynecol Pathol* 1982; 1:3-11.
 33. DeFrias DV, Okongwo AM, Keh PC, Nayar R. Cytopathology of the ovary. *Cancer Treat Res* 2002;107:185-211.
 34. Sanfilippo JS, Rock JA. Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). *Te Lindes's Operative Gynecology*, Eighth Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1997;28:625-56.
 35. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(2): 183-96.
 36. Hesla JS, Rock JA. Endometriosis. *TeLinde's Operative Gynecology*. Tenth edition 2008. p: 438-477.
 37. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. *Diagnosis and Management of*

- Endometriosis. *Am Fam Physician* 2006; 74(4): 594-602.
38. Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition 2005. p: 1103-1133.
 39. Ijaz S, Lidder S, Mohamid W, Carter M ve ark. Intussusception of the appendix secondary to endometriosis: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2(1): 12.
 40. Nunes H, Bagan P, Kambouchner M, Martinod E. Thoracic Endometriosis. *Rev Mal Respir*. 2007; 24(10): 1329-40.
 41. Türkçüoğlu I, Türkçüoğlu P, Kurt J, Yıldırım H. Presumed Nasolacrimal Endometriosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008; 24(1): 47-48.
 42. Kocakusak A, Arpinar E, Arikan S, Demirbag N ve ark. Abdominal wall endometriosis: a diagnostic dilemma for surgeons. *Med Princ Pract*. 2005; 14(6): 434-7.
 43. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 360-72.
 44. Hansen KA, Eyster KM. A review of current management of endometriosis in 2006: an evidence-based approach. *S D Med* 2006; 59(4): 153-9.
 45. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15: 321– 6.
 46. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M ve ark. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 591-97.
 47. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002; 17: 782-85.
 48. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:606-610.
 49. Mecke H, Savvas V. Laparoscopic surgery of dermoid cysts-- intraoperative spillage and complications. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:80-84.
 50. Ferrari MM, Mezzopane R, Bulfoni A, Grijuela B, Carminati R, Ferrazzi E, Pardi G. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts: a comparison between

- laparoscopic and vaginal removal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109:88-91.
51. Martange G, Ditto A, La Marco A, Trotta V, De Leo V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. *Obstet Gynecol* 1988; 81(1):47- 50.
 52. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Folliculogenesis and Ovulation Induction. *Fertil Steril* 1999; 71: 405- 414
 53. Kahraman S, Yakın K, Ovulasyon İndüksiyonu. 2000: 24- 32, 101
 54. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian aging: a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003; 18: 1137
 55. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 804- 812
 56. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141– 54
 57. Galey-Fontaine J, Cerdin-Durnerin I, Chaibi R, Massin N, Hugues JN. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 94- 99
 58. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402– 06
 59. Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 2169- 74
 60. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845- 51
 61. Gougen A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50(3): 653-63.
 62. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion.

- Fertil Steril 2012; 98: 1407- 1415
63. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Hum Reprod Update 2006; 12: 685- 718
 64. Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Steyne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL. The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2008; 89: 468- 478
 65. Asrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. Int J Gynaecol Obstet 2005; 91: 53- 57
 66. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Broekmans FJ, Bouckaert PX, et. al. Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfebrile, ovulatory women. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 2163- 2168
 67. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98: 1407- 1415
 68. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to folliclestimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3365–9
 69. Satoko Sudo, Masataka Kudo, Shin-ichiro Wada, Osamu Sato, Aaron J.W. Hsueh, Seiichiro Fujimoto Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene. Mol Hum Reprod 2002; 8: 893–99
 70. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1995; 63(1): 1-11
 71. Lambalk CB and de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. Maturitas 1998; 30: 215–20
 72. Scott RT, Toner JP, Muaser SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro

- fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651-4
73. Perloe M, Levy DP, Sills ES. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 215-24
 74. Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B, Bustillo M, Grunfeld L. An elevated day three folliclestimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hiperstimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 588–93
 75. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17 beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69: 1010- 4
 76. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000; 74: 518- 24
 77. Smotrich DB, Widra EA, Gindroff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 991- 4
 78. De Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sa MF. Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 311-22
 79. Ramalho de Carvalho B, Gomes Sobrinho DB, Vieira AD, Resende MP, Barbosa AC, Silva AA, Nakagava HM. Ovarian reserve assessment for infertility investigation. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 57: 6385. doi: 10.5402/2012/576385
 80. Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94: 109- 13
 81. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS,

- Berk CA. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive Technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110- 4
82. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high risk IVF population. *Hum Reprod* 2007; 22 (3): 778- 85
 83. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2004; 21 (2): 37- 45
 84. Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. uptodate.com. 2011
 85. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131 (1): 1- 9
 86. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2012; 13: 196- 203
 87. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Müller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 3836– 44
 88. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, et. al. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995; 136: 4951– 62
 89. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et. al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001; 142: 4891– 99

90. di Clemente N, Goxe B, Rémy JJ, Cate RL, Josso N, Vigier B, et. al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994; 2: 553– 8
91. Tsafiriri A, Picard JY, Josso N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. *Biological Reproduction* 1988; 38: 481– 5
92. Kim JH, Seibel MM, MacLaughlin DT, Donahoe PK, Ransil BJ, Hametz PA, et. al. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 75: 911– 7
93. Seifer DB, MacLaughlin DT, Penzias AS, Behrman HR, Asmundson L, Donahoe PK, et. al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in, granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian inhibiting substance and androgen content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 711– 4
94. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 179: 25– 32
95. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468- 71
96. Van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM, Bancsi LF, Jong FH, Themmen APN. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065– 3071.
97. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhbin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients. *BJOG* 2004; 111 (11): 1248- 53
98. Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian

- G, Seifer DB, Keefe DL, et. al. Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* 2006; 21 (1): 159- 63
99. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2009; 91: 2616- 9
 100. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, Oktem M. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30 (5): 657- 665
 101. Knauff EA. Antimüllerian hormone, inhibin B and antral follicle count in young women with varying degrees of hypergonadotropic ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 786
 102. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et. al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following busserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2297– 301
 103. Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 85: 1541- 43
 104. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 160- 7
 105. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006; 86: 807- 18
 106. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, te Velde

- ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005; 20: 163- 9
107. Vanden Brink H, Chizen D, Hale G, Baerwald A. Age-related changes in major ovarian follicular wave dynamics during the human menstrual cycle. *Journal of the North American Menopause Society* 2013; 20 (12): 1-12
 108. Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle-stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999; 14: 1752-6
 109. Kupesic S, Kurjak A, Bjelos D, Vujisic S. Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and in vitro fertilization outcome are related to age. *Fertil Steril* 2003; 79: 190- 7
 110. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 784- 9
 111. Tepper R, Zalel Y, Markov S, Cohen I, Beyth Y. Ovarian volume in postmenopausal women-suggestions to an ovarian size nomogram for menopausal age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 208- 11
 112. Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayit O, Arslan M, Gursoy R. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle-stimulating hormone in women with normal reproductive health. *The Journal of Reproductive Medicine* 2002; 47: 1-6
 113. Elter K, Sismanoglu A, Durmusoglu F. Intercycle variabilities of basal antral follicle count and ovarian volume in subfertile women and their relationship to reproductive aging: a prospective study. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 137- 43
 114. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220- 3

115. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri D M, Serhal P. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *BJOG* 2005; 112: 1384- 90
116. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The antral follicle count is a better marker than basal follicle-stimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83: 811- 4
117. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77 (2): 328– 36
118. <http://acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/>
119. Costello MF, Shrestha SM, Sjoblom P, McNally G, Bennett M, Steigrad SJ, Hughes GJ. Power doppler ultrasound assessment of the relationship between age and ovarian perifollicular blood flow in women undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 359- 65
120. Shrestha SM, Costello MF, Sjoblom P, McNally G, Bennett M, Steigrad SJ, Hughes GJ. Power doppler ultrasound assessment of follicular vascularity in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23: 161- 9
121. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Hum Fertil (Camb)* 2009; 12: 95- 106
122. Lambalk CB, de Koning CH, Flett A, Van Kasteren Y, Gosden R, Homburg R. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004; 19: 1055– 9
123. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291- 301

124. Jayapraksan k, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 93: 855- 64
125. Serafini P, Stone B, Kerin J, et. al. An alternate approach to controlled ovarian hyperstimulation in ‘poor responders’: pretreatment with a gonadotrophin-releasing hormone analog. *Fertil Steril* 1988; 49: 90- 5
126. Feldberg D, Farhi J, Ashkenazi J, et. al. Minidose gonadotrophin releasing hormone agonist is the treatment of choice in poor responders with high follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1994; 62: 343- 6
127. Faber B, Mayer J, Cox B, et. al. Cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotrophin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69: 826- 30
128. Brzyski R, Muasher S, Droesch K, et. al. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotrophin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988; 50: 917- 21
129. Ibrahim Z, Matson P, Buck P, Lieberman B. The use of biosynthetic human growth hormone to augment ovulation induction in buserelin acetate/ human menopausal gonadotrophin in women with poor ovarian response. *Fertil Steril* 1991; 55: 202- 4
130. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, et. al. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997; 67: 93- 7
131. ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Ferraretti A P, La Marca A; BCJM. Fauser B, Tarlatzis G, Nargund C, Gianaroli L. On behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. *Hum Reprod* 2011; 26 (7): 1616- 24

132. Mencaglia L, Waittietz A: Manuel of Gynecological Laparoscopic Surgery, 2002.
133. Kadayıfçı Oktay, Arıdoğan N, Çetin MT: Laparoskopji Histeroskopji ve Tüp Bebek 1994, Adana (El Kitabı).
134. Beksaç M. S. Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Jinekolojik Onkoloji. Medical Network. Ankara.
135. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod.* 1996;11:1484-6
136. Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:557-64.
137. Metcalf MG, Livesey JH. Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol.* 1985;105:357-62.
138. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:629-36.
139. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7:1342-6
140. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GJ, Hofmann GE. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril.* 1994;61:97-101
141. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA.* 1992;268:1275-9. Erratum in: *JAMA* 1993;269:476
142. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1997;67:702-10

143. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas*.1998;30:205-14.
144. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:804-12.
145. Barnhart K, Osheroff J. We are overinterpreting the predictive value of serum follicle- stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1999;72:8-9
146. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve--an eight year study. *Hum Reprod*.2002;17:1519-24
147. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10: 770- 5
148. Lass A, Silye R, Abrahams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RML. Follicular density in ovarian biopsy of infertile women a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997; 12: 1028- 31
149. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845- 51
150. Erdem M, Erdem A, Biberoglu K, Arslan M. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 199- 205
151. De Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Anti-Mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77 (2): 357– 62
152. Jones KD, Sutton CJG. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(4): 309-315.
153. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue sparing procedure?. *Fertil*

- Steril. 2002;78:876-878.
154. Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J. Obstet Gynecol.* 1993;169:388-393.
 155. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC ve ark. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010; 94(1): 343-9.
 156. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S ve ark. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010 Jul 13 [Epub ahead of print]
 157. Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresse M ve ark. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 388-9
 158. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Castaing N, Allart JP. Is tubal and uterine surgery deleterious to ovarian reserve? *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:1111-7.
 159. Flaws JA, Langenberg P, Babus JK, Hirshfield AN, Sharara FI. Ovarian volume and antral follicle counts as indicators of menopausal status. *Menopause.* 2001;8:175-80
 160. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2002;77:328-36.
 161. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-80

