

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OVER KİSTEKTOMİ AMELİYATI SONRASI ANTI
MÜLLERİAN HORMON- FOLİKÜL STİMÜLE EDİCİ
HORMON- LÜTEİNİZAN HORMON VE ESTRADİOL
YANSIMALARI**

Dr. Yusuf TÜRK

**Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OVER KİSTEKTOMİ AMELİYATI SONRASI ANTI
MÜLLERİAN HORMON- FOLİKÜL STİMÜLE EDİCİ
HORMON- LÜTEİNİZAN HORMON VE ESTRADİOL
YANSIMALARI**

Dr. Yusuf TÜRK

**Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. A. Başar TEKİN**

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Yusuf TÜRK'e ait " Over kistektomi ameliyatı sonrası anti müllerian hormon-folikül stimüle edici hormon- lüteinizan hormon ve estradiol yansımaları " adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. A. Başar TEKİN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. H. Mete TANIR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Yrd. Doç. Dr. Beril YÜKSEL
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

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

Prof. Dr. Enver İHTİYAR

Dekan

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, Yrd. Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na teşekkür ederim. Tez konumun belirlenmesi, hazırlanması ve tamamlanmasında olmak üzere her aşamasında bana rehberlik eden, uzmanlık eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen danışmanım sayın Prof. Dr. Başar TEKİN'e sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Türk, Y. Over kistektomi ameliyatı sonrası anti müllerian hormon- folikül stimüle edici hormon- lüteinizan hormon ve estradiol yansımaları. 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 laparoskopik over kist eksizyonu sonrası over rezerv belirteçleri üzerine etkisini araştırmaktır. 18-45 yaş arası benign over kisti nedeniyle laparoskopik cerrahi geçiren 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, menstruel siklusları düzenli seyreden, perimenopozal semptomları olmayan, herhangi bir endokrin patolojisi saptanmamış, ailesinde prematür over yetmezliği (POF) öyküsü olmayan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif dönemde menstrüel siklusun 3. günü kanda folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E₂) ve anti-müllerien hormon (AMH) ölçümü yapıldı ve FSH/LH oranı hesaplandı; transvajinal veya transabdominal ultrasonografi (USG) ile her iki overdeki toplam bazal antral folikül sayısı (AFS) bakıldı. Postoperatif 6. ayda kontrole çağrılan hastalarda menstrüel siklusun 3. günü kanda FSH, LH, E₂ ve AMH tekrar bakıldı ve FSH/LH oranı hesaplandı; transvajinal veya transabdominal USG ile de AFS tekrar değerlendirildi. Kontrol grubuna göre FSH ortalama postoperatif değeri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Kontrol grubuna göre bazal AFS için ise postoperatif değeri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Bu bulgular literatürdeki, over rezerv belirteçlerinden ultrasonografik bulguların daha erken dönemde etkilendiği bilgisi ışığında değerlendirildi.

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

ABSTRACT

Türk, Y. Effect of ovarian cystectomy on anti müllerian hormone- follicle stimulating hormone- luteinising hormone and estradiol. ESOGU Medical Faculty Gynecology and Obstetrics Department Thesis for Residency in Medicine, Eskişehir, 2016. Laparoscopic excision with stripping cyst wall is considered an optimum treatment for benign ovarian cysts. 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. Fifty-four patients who had laparoscopic surgery due to benign ovarian cysts between ages of 18-45 were included in the study. The group of our study were designed in fifty-five patients, who agree to participate in the study; who had regular menstrual periods, no premenopausal symptoms, no endocrin pathologies and family histories of premature ovarian failure . FSH, LH, E2 and AMH level were measured on the 3rd day of menstruation preoperatively. FSH/LH ratio was calculated; also basal antral follicle in both ovaries were evaluated with transvaginal or transabdominal ultrasonography. Six month after operation all cases were reanalyzed by their hormone profile (FSH, LH, E2 and AMH), FSH/LH ratio was calculated and AFC by ultrasound. Postoperatif serum FSH level was higher than its preoperatif level ($p<0.001$). Postoperatif value of AFC was lower than its preoperatif value ($p<0.001$). Nowadays there is no consensus if the ultrasonographic findings are better than the hormonal parameters as earlier diagnostic tool in ovarian reserve determination.

Key Words: Antimüllerian hormone, ovarian reserve, laparoscopic cystectomy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Over Anatomisi ve Overin Kanlanması	2
2.2. Over Histolojisi	3
2.3. Folikülogensis	4
2.4. Over Kitlelerinin Sınıflaması folikül	11
2.5. Over Rezervi	21
2.6. Over Rezervi Kullanım Alanları	22
2.7. Over Rezerv Testleri	23
2.8. Kombine Over Rezerv Testleri	36
2.9. Kötü Over Yanıtlı Olgu Kriterleri	36
2.10. Laparoskopinin Tarihçe ve Tanımı	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Hastaların Seçimi	43
3.2. Hormon Ölçümleri ve Ultrason Değerlendirmesi	44
3.3. Operasyon Tekniği	45
3.4. Postoperatif Takip	46
3.5. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFS	Antral folikül sayısı
AMH	Antimüllerien hormon
Ark.	Arkadaşlar
AUC	Eğri altındaki alan
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 125	Kanser antijeni 125
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}	Prostaglandin 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 growth faktör-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	3
2.2. Ovülasyon döneminin şematik anlatımı	5
2.3. Overdeki foliküllerin gelişimi	10
2.4. Foliküler büyüme ve ovülasyon	11
2.5. Over Rezervi ile yaş arasındaki ilişki	25
2.6. Over folikül gelişiminde AMH'nın rolü	29
2.7. USG antral folikül sayısı	35
3.1. Çalışma dizaynı	46
4.1. Over kistlerinin histopatolojik tipleri	49
4.2. Over rezerv belirteçleri yaş ilişkisi	49
4.3. AFS operasyon ilişkisi	58
4.4. Endometrioma, dermoid kist ve diğer benign kist grubunun ortalama AFS karşılaştırılması	59

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Adneksiyel kitlelerin kaynaklandığı dokuya göre sınıflandırılması	12
2.2. Over rezerv belirteçlerinin öngörücü değerleri	37
4.1. Demografik özellikler	48
4.2. Hastaların preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri	51
4.3. Operasyon grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri	53
4.4. Endometrioma grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri	54
4.5. Dermoid kist grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri	56
4.6. Diğer benign kist grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri	57

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 siklusun 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 popülaritesi 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 popülaritesi artmaktadır. Son yıllarda diagnostik ve cerrahi laparoskopi jinekologlar tarafından sıklıkla kullanılan modern bir yöntem haline gelmiştir (2).

Bu çalışmanın amacı, 18-45 yaşları arasında basit over kistlerine yönelik laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde bakılan over rezervi indekslerinin postoperatif 6. aydaki değerleri ile karşılaştırarak cerrahinin over rezervine etkisini belirlemek ve bu grubu yine 18-45 yaşları arasındaki kontrol grubu üyelerinin 1. ve 6. ay over rezerv indeksleriyle karşılaştırmak.

2. GENEL BİLGİLER

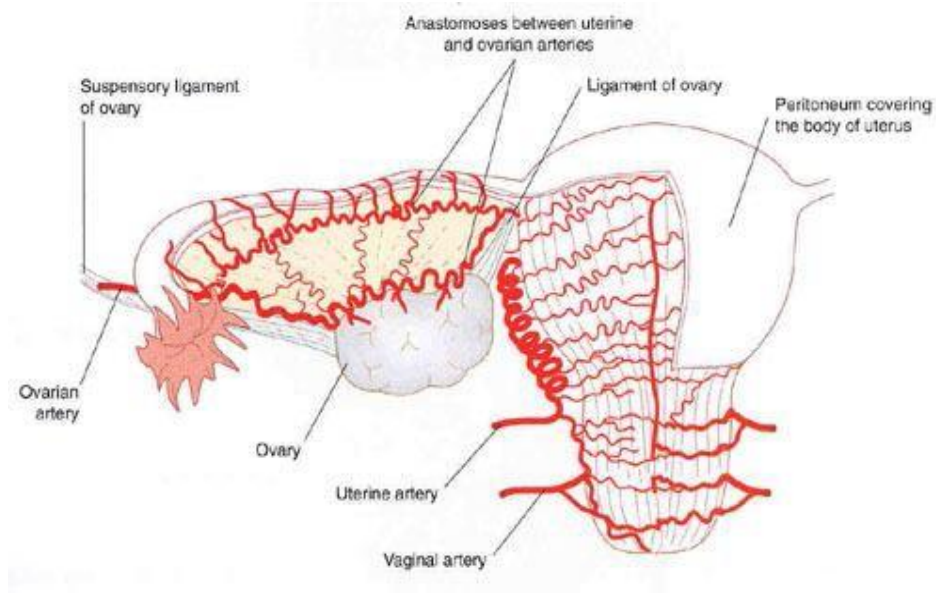
2.1. Over Anatomisi ve Overin Kanlanması

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 (mezovaryum) 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).

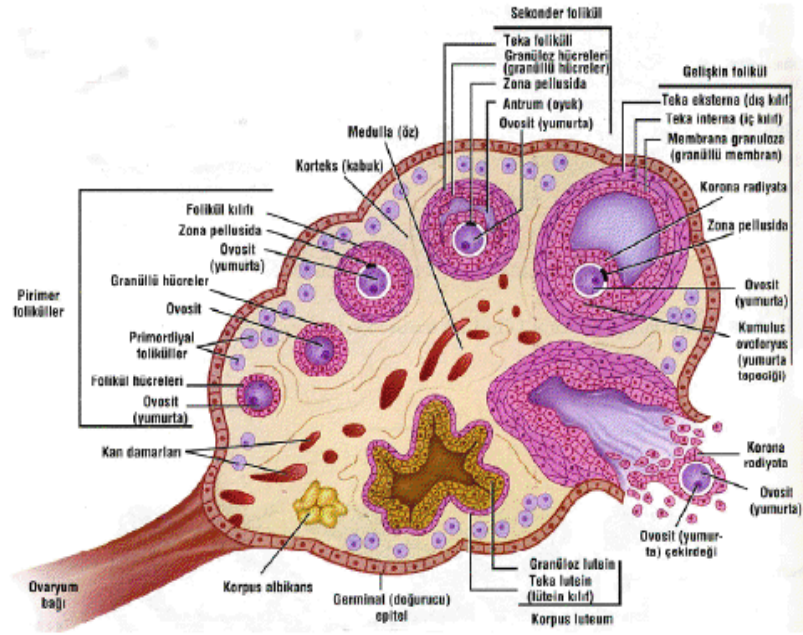
Overin venleri, arterleri takip ederek hilusta bir araya gelip pleksus oluşturarak ovaryen venlere drene olurlar. Sağ ovaryen ven inferior kaval vene, sol ovaryen ven renal vene drene olur (3).



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. Folikülogenezis

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 ovülasyon tetikleninceye kadar mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan E_2 düzeyi LH salgısını tetikler. LH uyarısı ile 1. mayoz bölünme tamamlanır ve ovülasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık 2. mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Folikül içeriği 1-45 dakikada tamamen boşalır. Doğada ovülasyondan 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. Preovülatuar 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. Ovülasyondan önceki son 5 günde folikül çapında günlük 2-3 mm lik artış olur (12).

2.3.2. Foliküler Faz

Bu faz boyunca ovülasyon için uygun sayıda folikülün hazırlanması ile sonuçlanan bir dizi olay meydana gelir. Böylece ovülasyona uğrayacak olan folikül primordial folikül, preantral, antral ve preovülatuar 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. Ovülatuar 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 glikoproteinlere bağımlı ve artan östrojen yapımıyla 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 ovülasyona 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 ovülasyona 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 ovülasyona 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 ovülasyon için hazırlanır.

Preovülatuar Folikül

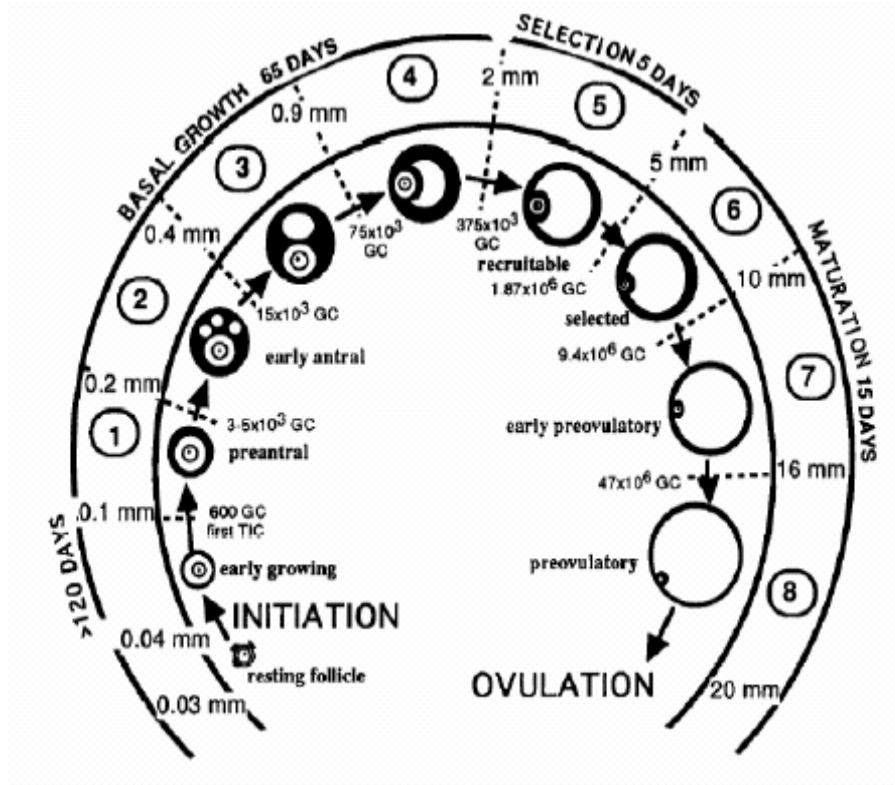
Granüloza hücre sekresyonlarından oluşan plazmayla dolu antrum denilen boşluk oluşur. Kümüulus ooforus denilen bir grup granüloza hücresinden oluşan sapla over folikül bağlantısı sağlanır. Teka hücrelerinden zengin damarlanmalar ve vakuoller gelişir.

Geç foliküler faz boyunca östrojen önce ağır ağır daha sonra hızlı bir artış gösterir ve ovülasyondan 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 ovülasyon için gerekli olaylar zinciri başlamaktadır. Genellikle ovülasyon 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. Ovülasyon

LH'nin ani artışı sonucu; oositteki 1. mayoz bölünmenin profaz döneminde kalmış bölünme yeniden başlar, granülaza hücrelerinde luteinizasyon ve folikül rüptürü için gerekli olan prostaglandin sentezi uyarılır. LH, oosit matürasyon inhibitörü (OMI) ve luteinizasyon inhibitörünün (LI) lokal inhibitör etkisini ortadan kaldırır (24). LH'nin ani artışı ile foliküldeki progesteron düzeyleri, ovülasyon 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 ovülasyon olur (25). Granüloza ve teka hücrelerince salgılanan PGE ve PGF_{2α} 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).



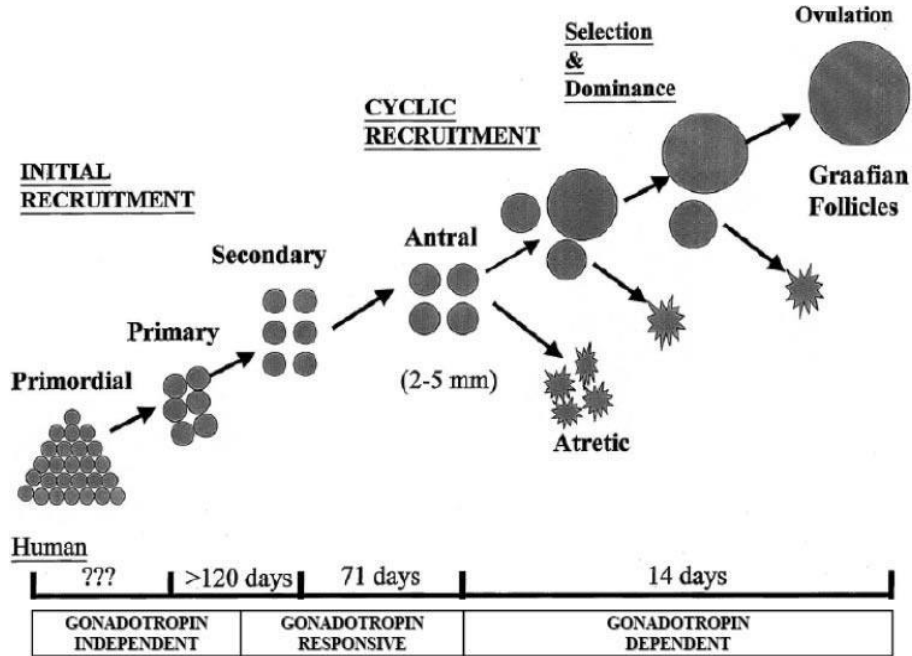
Şekil 2.3. Overdeki folüküllerin gelişimi (27).

2.3.4. Luteal Faz

Ovülasyondan önce LH etkisiyle büyümeye başlayan granüloza hücrelerinde lutein adı verilen sarı pigment birikimi olur. Ovülasyon 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 olursa 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 ovülasyon (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 ayırımın 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	<p>Over kaynaklı</p> <p>Fizyolojik kist Folikül kisti Korpus Luteum Teka-Lutein kisti Gebelik Luteoması Polikistik over Enflamatuvar kist</p> <p>Over kaynaklı olmayan</p> <p>Ektopik gebelik Konjenital anomaliler Embroyojik kalıntı</p> <p>Tubal kaynaklı</p> <p>Hidrosalpenks Pyosalpenks</p>	<p>Apendiks absesi Divertiküloz Barsak-Omentum adezyonları Peritoneal kist</p> <p>Rektosigmoidde feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakal kist Anterior sakral Meningosel</p>
Neoplastik	<p>Over kaynaklı</p> <p>Over kaynaklı olmayan</p> <p>Leiomyoma Paraovaryen kist Endometriyal karsinom Tubal karsinom</p>	<p>Karsinom</p> <p>Sigmoid kolon kaynaklı Çekum kaynaklı Apendiks kaynaklı Mesane kaynaklı</p> <p>Retroperitoneal neoplasm</p> <p>Presakral teratom</p>

I. NONNEOPLASTİK KİTLELER

- FONKSİYONEL KİSTLER
 - Folikül kisti
 - Korpus luteum kisti
 - Teka lutein kisti

- HİPERPLASTİK KİSTLER
 - Germinal inklüzyon kisti
 - Luteoma
 - Polikistik overler

- ENDOMETRİAL KİSTLER

II. NEOPLASTİK TÜMÖRLER

- Yüzey epitelyum tümörleri
 - Seröz kistadenoma
 - Müsinöz kistadenoma
 - Brenner tümörü
 - Endometroid tümör
 - Berrak hücreli tümör

- Gonadal stromal tümörler

- Fibroma
- Tekoma
- Hilus hücreli tümör
- Germ hücreli tümörler
 - Benign kistik teratom
 - Struma overi
 - Gonadoblastoma

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

Ovülasyon sonrasında granülosa hücreleri luteinize olurlar, eğer gebelik oluşmazsa gerileyip kaybolurlar. Gebelik oluşursa fonksiyonunu sürdürür. Nadirende 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 m¼dahale gerekebilir. Bu durumda overi koruyarak kistin çıkarılması gerekir.

2.4.3. Teka Lutein Kistleri

Fonksiyonel kistler arasında en az g¼r¼lenidir. 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 İnk¼zyon Kisti

Asemptomatik olan bu kistlere cerrahi sırasında tesad¼fen rastlanır, fonksiyonel değillerdir.

2.4.5. Luteoma

Gebelikte aşırı FSH uyarısına bağlı atretik folik¼llerdeki teka lutein h¼crelerinin 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, hirsutizm, infertilite ve obezitedir. Overler ift taraflı olarak

normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeylerinde 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 populasyonda 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 populasyonda "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 (39-42).

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 taraflı olarak izlenir. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları 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 postmenopozal 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 (48, 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, kıkırdak 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 tranformasyon en sık skuamoz hücreli karsinom olarak görülür (48-50).

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 premenopozal veya postmenopozal kadınlarda uygulanan ooforektomi 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 folikülogenez 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 menopoz 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 , interlökin 6), inhibin, aktivin, C-kit ligand, fosfataz ve tensin analogu (PTEN), AMH, büyüme faktörleri (transforme edici büyüme faktörleri, fibroblast büyüme faktörü), steroidler ve oosit matürasyon 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 anopluidi 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 IVF siklus özellikleri ve sonuçlarının ilişkisiyle değerlendirilmektedir.

Maliyet, lojistik, IVF riskleri ve çiftlerin prognozlarının belirlenmesinin; IVF 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 yapılabilmeyle birlikte, over rezervi testleri aşağıdaki özellikleri olan kadınlara uygulanmalıdır (54):

- 35 yaş üzerinde
- Ailesinde erken menopoz 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

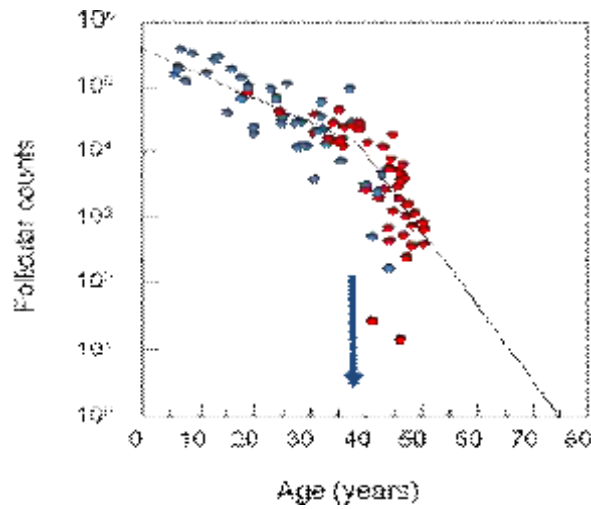
- Over hacmi
- Bazal antral folikül sayısı
- Over stromal kan akımı
- Over biyopsisi

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 arttıkça 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 özgüllüğe 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 özgüllükle 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 ovülatuar 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 stimülasyona 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'nin 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 indüksiyonuna zayıf yanıtı belirlemedeki duyarlılığının % 85, özgülüğünün 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 pituiter 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).

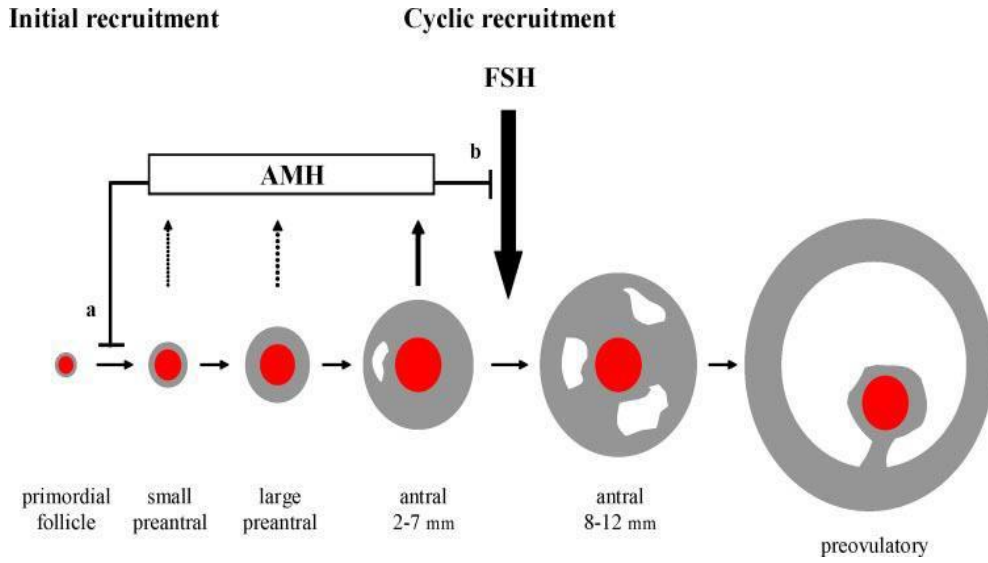
Seifer ve ark.'nın yaptığı çalışmada bazal FSH değeri normal olsa dahi bazal serum inhibin B değerleri azalmış olan hastalarda over yanıtında azalma ve IVF'de kötü sonuçlar izlenmiştir. Ayrıca YÜT sikluslarında inhibin B düzeyleri ≥ 45 pg/mL olan hastalarda östrojen düzeyleri ve elde edilen oosit sayıları daha yüksek, inhibin B düşük olanlarda ise iptal oranları 3 kat daha fazla bulunmuştur (81).

İnhibin 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 bulunsa da, 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, IVF siklusunda gonadotropin stimülasyonuna overin vereceği yanıtı ve gebeliği ön görmediği gösterildi (83).

Anti Müllerian Hormon Düzeyi

Anti-Müllerian Hormon müllerian inhibing substance (MIS) 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, menopoza 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'nin 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 farkı 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 ovülatuar 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 menopozla 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 öngörmeye oldukça

özgöl 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 IVF hastası ile yapılan çalışmada CCCT over rezerv ve IVF sikluslarında gonadotropin yanıtını predikte etmede daha sensitif bulunmuştur. CCCT ve transavajinal over ölçümleri IVF 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 premenopozal 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 postmenopozal 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 transvajinal 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 IVF hastaları ile yapılan bir çalışmada yaş ve AFS'nin klinik gebeliği ön görmede (FSH, inhibin B, over völümünden) 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 ölçümünün 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).

Over Stromal Kan Akımı

Overyan kan akımı doğal ve stimüle siklularda incelenmiş ve yaş ile preovülatuar perifoliküler kan akımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (119). Başka bir çalışmada erken foliküler fazda artmış foliküler vaskularizasyon 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.

Over Biyopsisi

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 Over 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 Over 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. Over 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- 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 Ensuflatör; İntraabdominal basıncı emniyet sınırı olan 12-16 mmHg'yi aşmaksızın sabit tutan ve dakikada 15-30 lt. CO₂ insuffle edebilen cihazdır.
3. Trokar; Teleskobun içinden geçeceği periumbilikal yerleştirilen 10 mm'lik ve diğer enstrumanların 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 artırır.
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 üniteden 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 koagülasyonda koter cihazından gelen

akım, forcepsin ucundan hedef dokuya geçip, hastanın genellikle kalçası veya bacağına konulan dönüş plakası vasıtası ile tekrar koter cihazına dönmektedir. Forcepsin 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 forceps ile trokar arasında 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 kapasitif “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 manuplatörün 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 tercihinine 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 Ocak 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde yapıldı. Çalışmada iki grup yer aldı. Hasta grubu over kisti nedeniyle takip edilen ve bu sebeple opere edilen hastalardan oluştu. Kontrol grubu ise over patolojisi bulunmayan hastalardan oluştu. Çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 23 Kasım 2015 tarihli 21 sayılı kararla 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 18-45 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 75 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 11 hasta çalışmadan çıkarıldı. 8 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 infertilite nedeni polikliniğimize başvuran yine 18-45 yaş aralığında over cerrahisi geçirmemiş, endokrinopatolojisi bulunmayan, son üç ay içinde hormon tedavisi almamış, FSH değeri 20'nin altında olan 75 kadın dahil

edildi. 15 kadın takiplerinde gebe kalması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. 5 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 için antekübital venden kan alındı; FSH/LH oranı hesaplandı. 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 ve östradiol “electrochemiluminescence immunoassay” (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 DxI 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 2/0 yuvarlak iğneli “vicryl” ile 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.

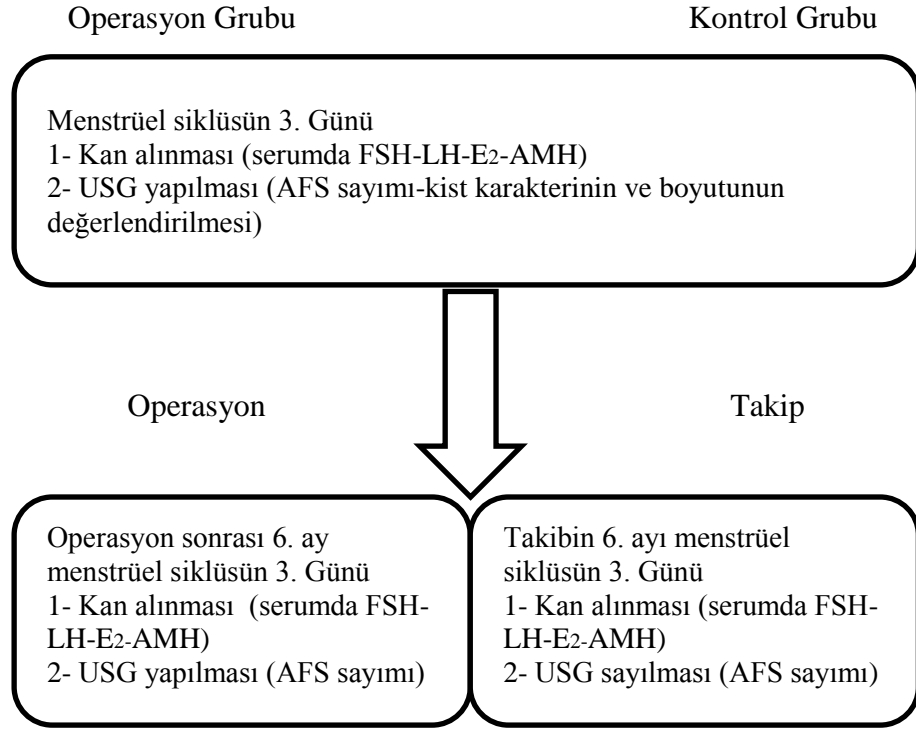
Operasyon sonrası dönemde hastalar erken mobilize edildi. Postoperatif dönemde enfeksiyon bulguları saptanmayan hastalara antibiyotik verilmedi. Hastalar iyilik hali göz önünde tutularak postoperatif ikinci ya da üçüncü günler hastaneden taburcu edildiler.

3.4. Postoperatif Takip

Postoperatif 6. ayda kontrole çağırılan hastalarda FSH, LH, östradiol ve AMH'yı içeren hormon profili tekrar kanda bakıldı, FSH/LH oranı hesaplandı; transvajinal veya transabdominal USG ile de AFS tekrar değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler "SPSS for Windows 20.0" (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Hormon profili olarak FSH, LH, östradiol, AMH ve FSH/LH'ya ilişkin değerler ölçüm değerleri olarak analiz edildi. Her bir grubun ölçülen hormon değerlerini preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırırken parametrik koşullarda bağımlı gruplarda t testi kullanıldı. İki ayrı grubun preoperatif değerleri ve iki ayrı grubun postoperatif değerleri karşılaştırılırken two way repeated measures ANOVA testi kullanıldı. Ortalamalar standart sapmaları (SD) ile birlikte sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışma dizaynı şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma dizaynı.

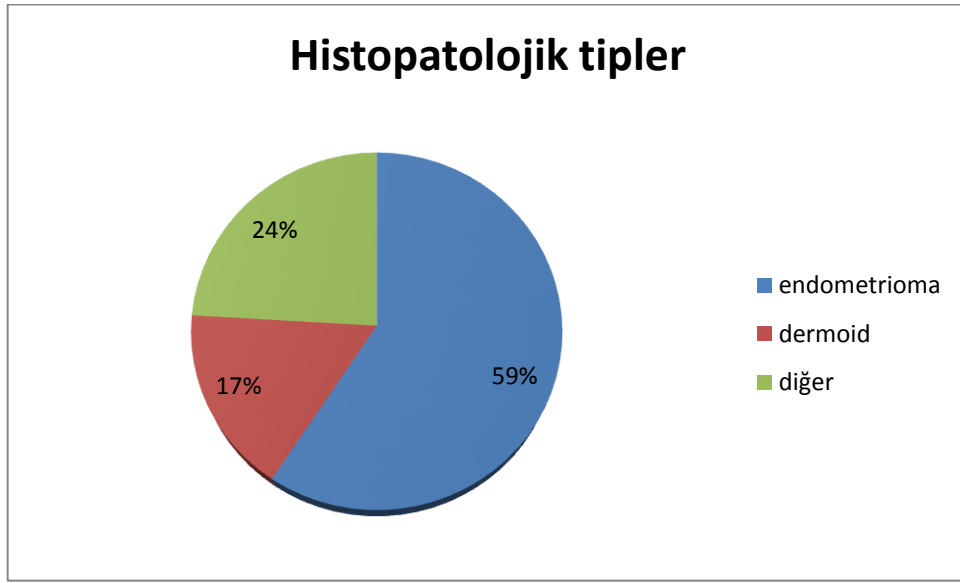
4. BULGULAR

Yapılan istatistiki değerlendirmede çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özelliklerine bakıldığında, hastaların yaş ortalaması 30.8 ± 6.4 olarak tespit edildi. Operasyon grubunun yaş ortalaması 29.5 ± 6.7 kontrol grubunun ise 32 ± 5.8 olarak saptandı. Hastaların çoğunlukla adetlerinin düzenli olduğu (%87.1) ve nulligravid (%84.4) oldukları tespit edildi(Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik zellikler.

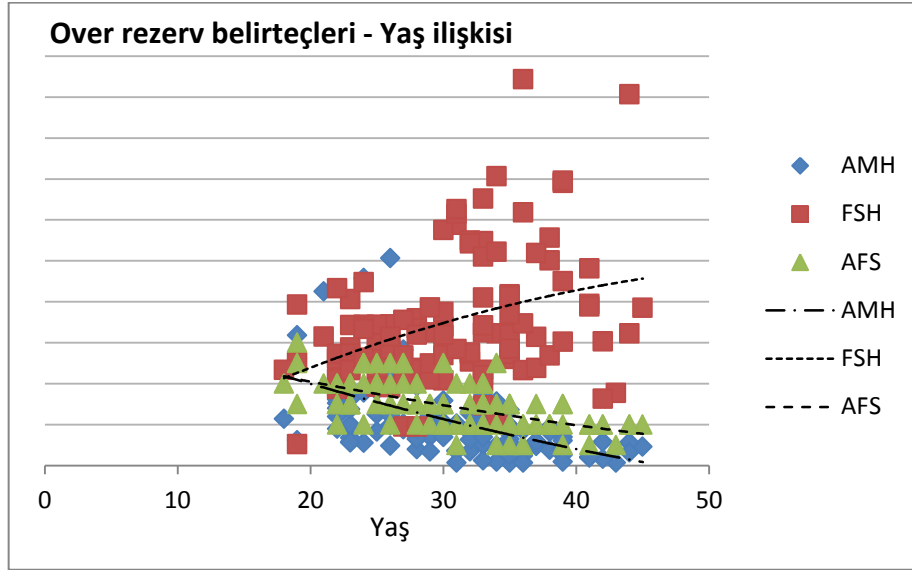
Özellik	Sayı	%
Adet düzeni		
Düzensiz	14	12.9
Düzenli	95	87.1
Gravida		
0	92	84,4
≥ 1	17	15.6
Operasyon yks		
Yok	68	62.3
Var	41	38.7
Boyut (op. grubu)		
<5 cm	25	46.3
≥ 5 cm	29	53.7

Over kisti nedeniyle opere olan grubu postoperatif histopatolojik sonuçlara göre gruplandırdığımızda hastaların çoğunluğunun endometrioma (% 59) nedeniyle opere olduğunu gözlemliyoruz. Hastaların % 17' sinin postoperatif patoloji sonucu dermoid kist ile uyumlu gelirken % 24'ü de diğer benign over kistleriyle (benign seröz kistadenom, korpus luteum kisti, fibroma ve tekoma) uyumlu olarak sonuçlanmıştı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Over kistlerinin histopatolojik tipleri.

Over rezerv belirteçlerinden AFS, FSH ve AMH değerlerinin yaşa göre dağılımı ve yaşla birlikte over rezervinin azaldığı çalışmamızda (Şekil 4.2) gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Over rezerv belirteçleri yaş ilişkisi.

Çalışma popülasyonunda adetın 3. günü bakılan (operasyon grubunda operasyon öncesi, kontrol grubunda ilk vizit) ortalama FSH değeri 7.52 ± 4.57 mIU/ml, LH değeri 6.08 ± 3.01 mIU/ml, östradiol değeri 54.21 ± 45.33 pg/ml, AMH değeri 2.18 ± 1.9 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.35 ± 0.63 idi. Yine adetın 3. günü ölçülen kontrol ortalama değerlere bakıldığında (operasyon grubunda postoperatif 6. ay, kontrol grubunda ilk vizitten 6 ay sonraki adetın 3. günü) FSH değeri 8.7 ± 4.62 mIU/ml, LH değeri 6.35 ± 3.35 , östradiol değeri 47.24 ± 19.63 pg/ml, AMH değeri 1.93 ± 1.94 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.55 ± 0.76 idi. FSH ve FSH/LH oranı tüm çalışma gruplarına bakıldığında anlamlı olarak artarken ($<0,001$ ve 0.002) AMH ise anlamlı olarak azalmış olarak izlendi ($<0,001$). (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hastaların preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri.

	İlk visit ortalama±SD	Kontrol ortalama±SD	p**
FSH (mIU/ml)	7.52±4.57	8.7±4.62	<0.001*
LH (mIU/ml)	6.08±3.01	6.35±3.35	0.420
Östradiol (pg/ml)	54.21±45.33	47.24±19.63	0.113
AMH (ng/ml)	2.18±1.9	1.93±1.94	<0.001*
FSH/LH	1.35±0.63	1.55±0.76	0.002*

* p<0.05

** Bağımlı gruplarda t testi

Çalışma grubunu opere olan ve kontrol grubu olarak ikiye ayırdık. Opere olan grupta operasyon öncesi FSH değeri 7,07±5.06 mIU/ml, LH değeri 6.15±3.09 mIU/ml, östradiol değeri 64.03±60.7 pg/ml, AMH değeri 2.04±1.55 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.23±0.57 idi. Kontrol grubunda ilk vizitteki FSH değeri 7,96±4.02 mIU/ml, LH değeri 6.02±2.93 mIU/ml, östradiol değeri 44.56±17.36 pg/ml, AMH değeri 2.31±2.20 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.48±0.66 idi. Operasyon grubunun postoperatif 6. Aydaki FSH değeri 9,4±5.28 mIU/ml, LH değeri 7.16±3.66 mIU/ml, östradiol değeri 49.61±21.01 pg/ml, AMH değeri 1.71±1.46 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.48±0.73 idi. Kontrol grubunun 2. vizitteki FSH değeri 8,01±3.79 mIU/ml, LH değeri 5.56±2.84 mIU/ml, östradiol değeri 44.91±18.05 pg/ml, AMH değeri

2.15±2.30 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.63±0.79 idi. FSH ve FSH/LH oranı operasyon grubuna bakıldığında anlamlı olarak artarken (<0,001 ve 0.007) AMH ise anlamlı olarak azalmış olarak izlendi (<0,001). Opere olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FSH oranındaki artma anlamlı oranda artarken (p<0.001) FSH dışındaki over rezerv belirteçlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Operasyon grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri.

	Operasyon grubu (n=54)		Kontrol grubu (n=55)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p***
FSH (mIU/ml)				
İlk visit	7.07±5.06		7.96±4.02	
Kontrol	9.40±5.28	<0.001*	8.01±3.79	<0.001*
LH (mIU/ml)				
İlk visit	6.15±3.09		6.02±2.93	
Kontrol	7.16±3.66	0.231	5.56±2.84	0.992
Östradiol (pg/ml)				
İlk vizit	64.03±60.7		44.56±17.36	
Kontrol	49.61±21.01	0.115	44.91±18.05	0.096
AMH (ng/ml)				
İlk vizit	2.04±1.55		2.31±2.2	
Kontrol	1.71±1.46	<0.001*	2.15±2.3	0.124
FSH/LH				
İlk vizit	1.23±0.57		1.48±0.66	
Kontrol	1.48±0.73	0.007*	1.63±0.79	0.441

* p<0.05

** Bağımlı gruplarda t testi (operasyon grubunun preop ve postop değerlerinin karşılaştırılması)

***Holm-Sidak metod (operasyon grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması)

Operasyon grubunu; Postoperatif patoloji sonucu endometrioma ile uyumlu gelen, postoperatif patoloji sonucu dermoid kist ile uyumlu gelen ve postoperatif patoloji sonucu diğer benign over kistleriyle (benign seröz kistadenom, korpus luteum kisti, fibroma ve tekoma) uyumlu gelen grup olarak üçe ayırdık. Bu üç grubu kendi arsında ve kontrol grubuyla karşılaştırdık. Endometrioma grubunun operasyon öncesi FSH değeri $6,78 \pm 4.56$ mIU/ml, LH değeri 5.59 ± 2.09 mIU/ml, östradiol değeri 58.73 ± 38.76 pg/ml, AMH değeri 2.02 ± 1.48 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.25 ± 0.58 idi. Endometrioma grubunun operasyon sonrası FSH değeri $9,01 \pm 5.13$ mIU/ml, LH değeri 6.2 ± 2.17 mIU/ml, östradiol değeri 47.69 ± 19.86 pg/ml, AMH değeri 1.71 ± 1.47 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.54 ± 0.74 idi. Dermoid kist grubunun operasyon öncesi FSH değeri $5,25 \pm 1.79$ mIU/ml, LH değeri 8.08 ± 4.78 mIU/ml, östradiol değeri 79.74 ± 80.55 pg/ml, AMH değeri 2.07 ± 1.67 ng/ml ve FSH/LH oranı 0.89 ± 0.54 idi. Dermoid kist grubunun operasyon sonrası FSH değeri $9,19 \pm 4.06$ mIU/ml, LH değeri 8.77 ± 5.0 mIU/ml, östradiol değeri 61.02 ± 27.1 pg/ml, AMH değeri 1.66 ± 1.31 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.43 ± 0.98 idi. Diğer benign kist grubunun operasyon öncesi FSH değeri $9,04 \pm 7.08$ mIU/ml, LH değeri 6.17 ± 3.47 mIU/ml, östradiol değeri 66.21 ± 88.33 pg/ml, AMH değeri 2.05 ± 1.76 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.4 ± 0.5 idi. Diğer benign kist grubunun operasyon sonrası FSH değeri $10,52 \pm 6.49$ mIU/ml, LH değeri 8.39 ± 4.95 mIU/ml, östradiol değeri 46.47 ± 17.99 pg/ml, AMH değeri 1.72 ± 1.62 ng/ml ve FSH/LH oranı 1.34 ± 0.53 idi. Endometrioma grubunda FSH ve FSH/LH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken ($p < 0.001$ ve $p = 0.004$) AMH ise anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0.001$). Dermoid kist grubunda FSH ve FSH/LH istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artarken ($p < 0.001$ ve $p = 0.01$) AMH ise anlamlı düzeyde azalmıştır ($p = 0.013$). Diğer benign kist grubunda ise AMH anlamlı düzeyde azalmıştır ($p = 0.007$). Tüm bu gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise endometrioma ve dermoid kist grubunda FSH artışı anlamlı saptanırken ($p < 0.001$) diğer over rezerv belirteçlerinde anlamlı bir sonuç saptanmadı. (Tablo 4.4, tablo 4.5, tablo 4.6)

Tablo 4.4. Endometrioma grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri.

	Endometrioma grubu (n=32)		Kontrol grubu (n=55)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p***
FSH (mIU/ml)				
İlk visit	6.78±4.56		7.96±4.02	
Kontrol	9.01±5.13	<0.001*	8.01±3.79	<0.001*
LH (mIU/ml)				
İlk visit	5.59±2.09		6.02±2.93	
Kontrol	6.20±2.17	0.341	5.56±2.84	0.912
Östradiol (pg/ml)				
İlk visit	58.73±38.76		44.56±17.36	
Kontrol	47.69±19.86	0.113	44.91±18.05	0.092
AMH (ng/ml)				
İlk visit	2.02±1.48		2.31±2.2	
Kontrol	1.71±1.47	<0.001*	2.15±2.3	0.281
FSH/LH				
İlk visit	1.25±0.58		1.48±0.66	
Kontrol	1.54±0.74	0.004*	1.63±0.79	0.348

* p<0.05

** Bağımlı gruplarda t testi (endometrioma grubunun preop ve postop değerlerinin karşılaştırılması)

***Holm-Sidak metod (endometrioma grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması)

Tablo 4.5. Dermoid kist grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri.

	Dermoid kist grubu (n=9)		Kontrol grubu (n=55)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p***
FSH (mIU/ml)				
İlk visit	5.25±1.79		7.96±4.02	
Kontrol	9.19±4.06	<0.001*	8.01±3.79	<0.001*
LH (mIU/ml)				
İlk visit	8.08±4.78		6.02±2.93	
Kontrol	8.77±5.0	0.275	5.56±2.84	0.956
Östradiol (pg/ml)				
İlk visit	79.74±80.55		44.56±17.36	
Kontrol	61.02±27.10	0.142	44.91±18.05	0.127
AMH (ng/ml)				
İlk visit	2.07±1.67		2.31±2.2	
Kontrol	1.66±1.31	0.013*	2.15±2.3	0.275
FSH/LH				
İlk visit	0.89±0.54		1.48±0.66	
Kontrol	1.43±0.96	0.01*	1.63±0.79	0.141

* p<0.05

** Bağımlı gruplarda t testi (Dermoid kist grubunun preop ve postop değerlerinin karşılaştırılması)

***Holm-Sidak metod (Dermoid kist grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması)

Tablo 4.6. Diğer benign kist grubu ve kontrol grubunun ortalama hormon değerleri.

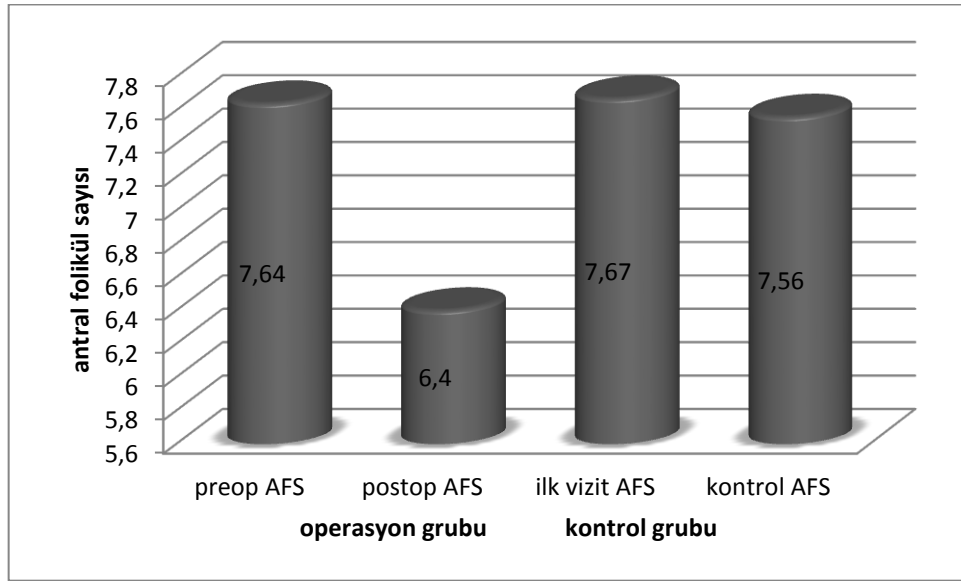
	Diğer benign kist grubu grubu (n=13)		Kontrol grubu (n=55)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p***
FSH (mIU/ml)				
İlk visit	9.04±7.08		7.96±4.02	
Kontrol	10.52±6.49	0.18	8.01±3.79	0,09
LH (mIU/ml)				
İlk visit	6.17±3.47		6.02±2.93	
Kontrol	8.39±4.95	0.08	5.56±2.84	0.075
Östradiol (pg/ml)				
İlk visit	66.21±88.33		44.56±17.36	
Kontrol	46.47±17.99	0.143	44.91±18.05	0.129
AMH (ng/ml)				
İlk visit	2.05±1.76		2.31±2.2	
Kontrol	1.72±1.62	0.007*	2.15±2.3	0.330
FSH/LH				
İlk visit	1.40±0.5		1.48±0.66	
Kontrol	1.34±0.53	0.659	1.63±0.79	0.355

* p<0.05

** Bağımlı gruplarda t testi (diğer benign kist grubunun preop ve postop değerlerinin karşılaştırılması)

***Holm-Sidak metod (diğer benign kist grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması)

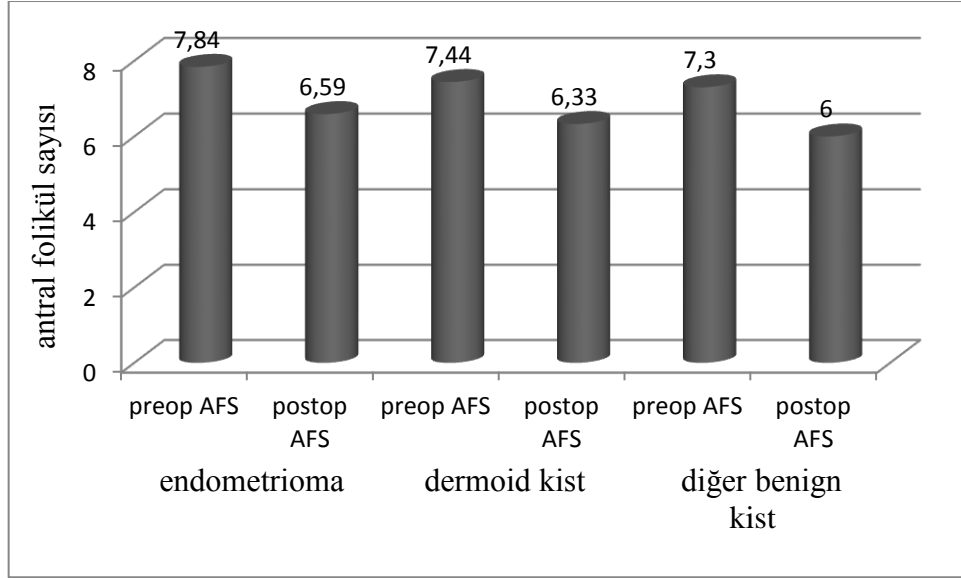
Çalışma grubunu opere olan ve kontrol grubu olarak ikiye ayırdık. Opere olan grupta operasyon öncesi ortalama AFS 7.64 ± 2.91 postoperatif 6. aydaki ortalama AFS ise 6.4 ± 3.21 olarak saptandı. Kontrol grubunda ise ilk vizitte (mensin 3. günü) ortalama AFS 7.67 ± 3.48 6 ay sonraki kontrolünde ortalama AFS ise 7.56 ± 3.7 idi. Operasyon grubunda AFS kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmış olarak saptandı ($p < 0.001$)(Şekil 4.3).



Şekil 4.3. AFS operasyon ilişkisi

Operasyon grubunu; Postoperatif patoloji sonucu endometrioma ile uyumlu gelen, postoperatif patoloji sonucu dermoid kist ile uyumlu gelen ve postoperatif patoloji sonucu diğer benign over kistleriyle (benign seröz kistadenom, korpus luteum kisti, fibroma ve tekoma) uyumlu gelen grup olarak üçe ayırdık. Bu üç grubu kontrol grubuyla karşılaştırdık. Endometrioma grubunun operasyon öncesi ortalama AFS 7.84 ± 2.64 operasyon sonrası 6. aydaki kontrol ortalama AFS 6.59 ± 3.07 idi. Dermoid kist grubunun operasyon öncesi ortalama AFS 7.44 ± 3.9 operasyon sonrası kontrol ortalama AFS 6.33 ± 4.00 idi. Diğer benign kist grubunun operasyon öncesi ortalama AFS 7.30 ± 3.01 operasyon sonrası kontrol ortalama AFS 6.00 ± 3.21 idi. Bu

üç gruptaki azalma kontrol grubuyla karşılaştırıldığında üçünde de istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$). Gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmazken en fazla folikül kaybı endometrioma grubunda gözlemlendi (şekil 4.4).



Şekil 4.4. Endometrioma, dermoid kist ve diğer benign kist grubunun ortalama AFS 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. Sekizinci 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 ovülasyon 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 menopoza arasındaki reproduktif yıllarda foliküllerin ortalama 400 tanesi ovülasyona uğrarken, her ovüle olan folikül için yaklaşık 1000 primordial folikül atreziye uğramaktadır. Foliküllerin kayıp hızı, over korteksinde yaklaşık 25 bin folikül kaldığında, diğer bir deyişle menopoza 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- 138) daha büyük sayıda folikülün büyüme havuzuna dahil olmasını stimüle ettiği şeklindedir. Bu durum, primordial folikül rezervinin tükenmesini ve sonuçta da menopoza ortaya çıkmasını hızlandırabilmektedir. Menstruel siklusların devamlılığının sağlanması için en az 1000 folikül gerekmektedir (139). Bu sayının altında folikül kaldığında menopoza 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- 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 menopoz 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 ovülasyon 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 izlenememiştir (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). Schaffer 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 tüm çalışma popülasyonu değerlendirildiğinde yaş ile AFS arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bizim çalışmamızda 37 yaş üzerindeki kadınlarda AFS’deki bifazik azalma belirgin değildi (Şekil 10).

Literatürde yaş ile erken foliküler faz FSH düzeyleri arasındaki ilişki, yaşları 25 ile 47 arasında değişen 165 fertil sağlıklı gönüllü ile çalışılmış ve FSH düzeyindeki artış 40 yaşından sonra oldukça belirgin olarak izlenmiştir (151). Shara ve ark. tarafından infertil kadınlarda yaşla bazal FSH arasında lineer korelasyon gösterilmiştir (152). Çalışmamızda tüm gruplarda yaş ile FSH düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir (Şekil 4.2.). Çalışmamızda kontrol grubunun FSH değeri operasyon grubuna göre yüksek bulunmuştur bu durum kontrol grubunun yaş ortalamasının yüksek olmasıyla açıklanabilir.

AMH 4-6 mm’den küçük çoğunlukla sonografik olarak ölçülmeyen preantral ve küçük antral foliküllerin granülosa hücrelerinden sentezlenir (188, 189). İlerleyen yaşla birlikte AMH yapımında azalma olduğu, böylece AMH’nın primordial folikül hacmini gösterdiğini ve erken evrelerde folikül gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir (153). Genç ovülatuar 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 (153). Çalışmamızda tüm gruplarda AMH ve AFS arasında

pozitif korelasyon var iken, FSH ve yaş ile negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (Şekil 4.2.).

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 (154).

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 çalışmasında (155), endometriomadaki kist duvarını çevreleyen komşu over dokusunun histolojik analizine dayanarak fonksiyon göstermeyen bir yapıda olduğunu saptadı. Maneschi ve arkadaşlarının 1993 yılında yayımlanan bir çalışmasında (156), 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 operasyon grubunda preoperatif ortalama AMH değeri 2.04 ± 1.53 ng/ml, postoperatif ortalama AMH değeri 1.71 ± 1.46 ng/ml olarak saptanmış olup preoperatif ve postoperatif 6. aylarda AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gösterildi ($p < 0.001$). Ancak kontrol

grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu durum çalışma popülasyonumuzun kısıtlı olmasıyla açıklanabilir. İstatistiksel güç analizi yapıldığında çalışma gruplarımızın sayısı 16 katına çıkarılsaydı anlamlı bir azalma gözlenebileceğini saptadık.

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 (157). Çalışmamızda operasyon sonrası hormon kontrolleri postoperatif 6. ayda yapılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamasının nedeni Chang ve arkadaşlarının bu teorisi olabilir.

Çalışmamızda operasyon grubunda preoperatif ortalama FSH değeri 7.07 ± 5.06 Miu/ml, postoperatif ortalama FSH değeri 9.4 ± 5.28 Miu/ml olarak saptanmış olup preoperatif ve postoperatif 6. ayda FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artma olduğu gösterildi ($p<0.001$). Bu değerler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p<0.001$). Literatürde over kist eksizyonu sonrasında kullanılan kanama kontrolü işlemlerinin over rezervine etkisini araştıran çalışmalardan biri, 2004 yılında Fedele ve arkadaşlarınca yapılan retrospektif bir çalışmadır (158). Daha önceden tek taraflı ooferektomi uygulanan 47 hastaya nüks endometrioma nedeniyle laparoskopik kist eksizyonu uygulandı, 21 kişide kanama bipolar elektrokoagülasyon ile, 26 kişide kanama sütür ile tedavi edildi. Çalışmada serum bazal FSH ve östradiol seviyeleri postoperatif 3., 6. ve 12. aylarda takip edildi. Çalışmanın sonucunda, bipolar elektrokoagülasyon uygulanan grupta over rezerv belirteçlerinde istatistiki olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Bu çalışmanın olumsuz yanları az sayıdaki hastayla yapılmış olmasıdır, ancak bunun yanında hastaların tek overli oluşuna bağlı olarak, tedavi edilen overdeki fonksiyon kaybı diğer overin sonuçları kompanse etmemesinden dolayı açık bir şekilde ortaya konmuştur. 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 çalışmanın aksine anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır ($p=0.368$) (159)

Çalışmamızda operasyon grubunun tümünde FSH/LH oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ($p=0.007$). FSH/LH oranının over kist cerrahisi sonrası over rezerv testi olarak kullanımına yönelik yeterli çalışma bulunmamakta, ancak YÜT uygulamalarında kullanımı araştırılmış olup yüksek FSH/LH oranının kötü over yanıtını göstermede bir belirteç olarak kullanılabilceği ileri sürülmektedir (160).

Çalışmamızda operasyon grubundaki hastalar histopatolojik sonuçlarına göre 3 ayrı gruba ayrıldılar. Endometrioma, dermoid ve diğer benign kist grupları tek tek kontrol gruplarıyla karşılaştırıldılar. Endometrioma ve dermoid kist grubundaki FSH artışı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p<0.001$), diğer over rezerv belirteçlerinde anlamlı sonuç saptanmadı.

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 kiste %84, kistadenomda %78 oranında saptanmış (161). Sonuçta endometriomada kortikal doku çevresinde mikroskobik hastalık, foliküler ve vasküler paternde değişiklik saptanmış. Folikül sayısında azalma, matürasyonda 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 düşünceyi desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da diğer kist nedeniyle opere olan grupta anlamlı bir değişiklik saptanmazken endometrioma ve dermoid kist grubunda FSH ve FSH/LH oranında anlamlı bir artış, AMH'da ise anlamlı bir düşüş saptandı ancak bu sonuçlar da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsızdı. Hasta popülasyonumuzun kısıtlı olması çalışmamızın dezavantajıydı.

Literatürde over rezerv belirteçleri hakkındaki yayınlara bakıldığında (162,163), ultrasonografik olarak değerlendirilen total bazal over hacmi ortalaması ve ortalama antral folikül sayısının premenopozal 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 (164).

Bizim çalışmamızda da AFS azalması operasyon grubuyla karşılaştırıldığında FSH artışıyla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.001$). Çalışmamızdaki operasyon grubunu endometrioma, dermoid kist ve diğer benign kist grubuna ayırıp birbiriyle karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte endometrioma grubunda folikül sayısı kaybı daha fazla olduğu gözlenmektedir (şekil 4.4) Çalışmamızda saptanan bulgular şu şekilde

yorumlanabilir: operasyon grubundaki hastaların sadece ultrasonografik belirteçlerinin etkilenip hormonal over rezerv belirteçlerinin operasyondan etkilenmemesi (AMH, FSH/LH ve E₂), cerrahi prosedürün over rezervine olumsuz etkide bulunduğu erken dönem göstergesidir. Takibin sonlandırıldığı postoperatif 6. ayda erken over rezerv düşüklüğü bulgusu olan ultrasonografik belirteçler düşmüşken, hormonal belirteçler henüz etkilenmemiştir. Muhtemeldir ki ilerleyen dönemlerde hormonal belirteçler de olumsuz etkilenecektir. Ancak bu beklenen bulguların teyit edilebilmesi için daha uzun dönem takiplerin yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma benign over kistlerinin laparoskopik eksizyonu sonrası over rezervindeki azalmayı hormon paneli ve AFS'nı kombine kullanarak göstermiştir. FSH ve AFS kontrol grubuna göre opere olan grupta anlamlı olarak azalmıştır. Çalışılan diğer hormonlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmadı. Bu sonuçlar kısa olan takip süresine ve çalışma popülasyonunun az olmasına bağlandı.

Çalışmamızda diğer bir parametre olarak opere olan grubu histopatolojik tiplerine göre gruplara ayırdık. Endometrioma grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamakla birlikte dermoid kist ve diğer benign kist grubuna göre over rezervinin daha fazla azaldığını bulduk. Bu nedenle endometriyoma hastalarında daha konservatif tedaviler düşünülüp, definitif cerrahi tedavi fertilité 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, Folikül Gelişimi ve Menstrual Döngü (Çev. R. Demir), Palme Yayıncılık, Ankara, 2006; 566- 572
6. Eroschenko VP. Di Fiore Histoloji atlası; Palme Yayıncılık, Ankara, (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: 28- 37
11. Kahraman S, Yakın K. Ovülasyon İndüksiyonu. 2000: 24- 32,101.
12. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility.6 th edition. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1999; 84: 171- 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 hydroxyeicosotetraenoic 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 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 Endocrinol 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 differential 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 ; 24: 412-416
 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 estradiol serum concentration prognostic data of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil 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 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- 656.
 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. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Publishers 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*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Seventh edition 2005. : 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- 1340.
 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- 437.
 43. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 360- 372.
 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- 159.
 45. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15: 321– 326.
 46. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M ve ark. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 591- 597.
 47. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002; 17: 782- 785.
 48. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M ve ark. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 591- 597.

49. 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.
50. Mecke H, Savvas V. Laparoscopic surgery of dermoid cysts--intraoperative spillage and complications. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:80-84.
51. 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.
52. 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.
53. Filicori M, Flamigni C. The role of luteinizing hormon in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril* 1999; 71: 405- 414
54. Kahraman S, Yakın K, Ovülasyon İndüksiyonu. Serona yayınları, İstanbul 2000; 24- 32, 101
55. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian aging: a hypothesis: Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003; 18: 1137
56. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 804- 812
57. Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141– 154
58. 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
59. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402– 1406
60. 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- 2174

61. Schaffer 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- 851
62. 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): 653-663.
63. 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
64. 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
65. 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
66. 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
67. 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
68. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98: 1407- 1415
69. 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– 3369

70. 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– 899
71. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63(1): 1-11
72. Lambalk CB and de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas* 1998; 30: 215–220
73. 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- 654
74. Perloe M, Levy DP, Sills ES. Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 215- 224
75. 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– 593
76. 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- 1014
77. 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- 524
78. 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
79. 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- 322

80. 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.
81. 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- 113
82. 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- 114
83. 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- 785
84. Erdem M, Erdem A, Gursoy R, Biberoğlu 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
85. Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. uptodate.com. 2011
86. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131 (1): 1- 9
87. Mutlu MF, Erdem A. Evaluation of ovarian reserve in infertile patients. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2012; 13: 196- 203
88. 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– 3844
89. 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– 4962
90. 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– 4899
91. 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
92. 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: 481-485
93. 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: 911-914
94. 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: 711-713
95. Josso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 179: 25– 32
96. 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- 471
97. 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.
98. Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients. *BJOG* 2004; 111 (11): 1248- 1253
99. 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- 163
100. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2009; 91: 2616
101. 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
102. 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
103. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et. al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2297– 2301
104. 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- 1543
105. 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 syndrom assisted reproduction technology cycles. *Hum*

Reprod 2008; 23: 160- 167

106. 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- 818
107. 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- 169
108. 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
109. 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- 1756
110. 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- 197
111. 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- 789
112. 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- 211
113. 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
114. 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- 143
115. Tomas C, Nuojuua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 220- 223
116. 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- 1390
117. 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- 814
118. 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– 336
119. <http://acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/>
120. 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- 365
121. 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
122. 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
123. 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– 1059
124. 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
125. 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
126. 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- 95
127. 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- 346
128. Faber B, Mayer J, Cox B, et. al. Cessation of gonadotrophin-releasing hormoneagonist therapy combined with high-dose gonadotrophin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69: 826- 830
129. 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- 921
130. 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- 204
131. 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- 97
132. 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- 1624
 133. Mencaglia L, Waittiaz A: *Manuel of Gynecological Laparoscopic Surgery*, Endo-Press, Tuttlingen, 2002; 92-103
 134. Kadayıfçı Oktay, Arıdoğan N, Çetin MT: *Laparoskopi Histeroskopi ve Tüp Bebek*. Güven Bilimsel Kitapevi, Adana 2004; 125-146
 135. Beksaç M. S. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Jinekolojik Onkoloji*. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.2006; 1114- 1123
 136. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod*. 1996; 11:1484- 1486
 137. 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- 564.
 138. 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.
 139. 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- 636.
 140. 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- 1346
 141. 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

142. 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
143. 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- 710
144. 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- 214.
145. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179: 804- 812.
146. Barnhart K, Osheroff J. We are overinterpreting the predictive value of serum follicle- stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1999; 72: 8-9
147. 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- 1524
148. Faddy MJ, Gosden RG. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary. *Hum Reprod* 1995; 10: 770- 5
149. 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
150. 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
151. 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

152. Van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJM, et. al. Hormones and reproductive aging. *Maturitas* 2001; 38: 83- 94
153. Sharara FI, McClamrock D. The effect of aging on ovarian volume measurement in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 57- 60
154. 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
155. Jones KD, Sutton CJG. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(4): 309-315.
156. 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.
157. 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.
158. 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- 349.
159. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bergamini V, Berlanda N. Bipolar electrocoagulation versus suture of solitary ovary after laparoscopic excision of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004; 11(3): 344-347.
160. 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]
161. Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P ve ark. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18(9): 499- 505.
162. 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- 389

163. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Castaing N, Allart JP. Is tubal and uterine surgery deleterious to ovarian reserve? *Gynecol Obstet Fertil.* 2006; 34: 1111-1117.
164. 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- 180
165. 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- 336.

