



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**SEZARYEN SIRASINDA TÜP LİGASYONU VE BİLATERAL
SALPENJEKTOMİNİN OVER FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yağmur ÖZTOPRAK BARUTÇU
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ**

HATAY – 2020

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**SEZARYEN SIRASINDA TÜP LİGASYONU VE BİLATERAL
SALPENJEKTOMİNİN OVER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yağmur ÖZTOPRAK BARUTÇU
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 19.U.015 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

SEZARYEN SIRASINDA TÜP LİGASYONU VE BİLATERAL SALPENJEKTOMİNİN OVER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yağmur ÖZTOPRAK BARUTÇU

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ
2. Prof. Dr. Kenan Serdar DOLAPÇIOĞLU
3. Prof. Dr. İrfan KUTLAR

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	V
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
VI. KISALTMALAR LİSTESİ.....	vii
VII. TEŞEKKÜR	viii
VIII. ÖZET.....	X
IX. ABSTRACT.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Doğum	3
2.1.1 Sezaryen	3
2.2 Kontrasepsiyon.....	7
2.2.1 Kontrasepsiyonun Önemi	7
2.2.2 Dünya’da ve Türkiye’de Kontrasepsiyonun Tarihçesi.....	8
2.2.3 Kontraseptif Yöntem Seçimi	9
2.3 Tubal Sterilizasyon	10
2.3.1 Tubal Sterilizasyon Tarihçesi	11
2.3.2 Tubal Sterilizasyonda Zamanlama ve Cerrahi Yaklaşım	11
2.3.3 Tubal Sterilizasyonda Teknik Seçimi.....	13
2.4 SEZARYEN SIRASINDA TUBAL STERİLİZASYON	15
2.4.1 Preoperatif Yönetim ve Hasta Hazırlığı	15
2.4.2 Sezaryen Tekniği	17
2.4.3 Sezaryan Sırasında Tubal Sterilizasyon Yöntemleri	18
2.4.4 Tubal Sterilizasyonda Diğer Yöntemler	24
2.4.5 Tubal Sterilizasyon Komplikasyonları	27
2.5 Over ve Over Fonksiyonları.....	28
2.5.1 Overin Anatomisi ve Kanlanması	28
2.5.2 Over Fonksiyonları.....	30
2.5.3 Folikülogenez	31
2.5.4 Ovulasyon.....	36
2.5.5 Korpus Luteum.....	37
2.5.6 Luteal Yetmezlik	38
2.6 Over Rezervinin Değerlendirilmesi.....	42
2.6.1 Statik Testler.....	43
2.6.2 Dinamik Testler	47
2.6.3 Ultrasonografik testler	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
4. BULGULAR.....	54

5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZGEÇMİŞ	94
9. EKLER	95



IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sezaryen Endikasyonları	6
Tablo 2. Sezaryen Endikasyon Oranları	7
Tablo 3. Çeşitli Kontraseptif Yöntemlerin Başarısızlık Oranları.....	10
Tablo 4. Sterilizasyon Sonrası Gebelik Oranları.....	13
Tablo 5. Tubal Sterilizasyon Başarısızlığı Oranları	27
Tablo 6. Over Rezerv Testleri.....	42
Tablo 7: Grupların Gravidite, Parite, Abortus, Yaşayan ve Sezaryen Sayısına Göre Değerlendirilmesi.....	54
Tablo 8: Grupların Yaş ve Gebelik Haftasına Göre Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 9. Grupların Eğitim Durumlarına Göre Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 10. Grupların Sigara İçme Durumlarına Göre Değerlendirilmesi	56
Tablo 11. Grupların kendi içlerinde AMH bağımlı değerlendirilmesi	57
Tablo 12. Grupların kendi içlerinde İnhibin B bağımlı değerlendirilmesi.....	57
Tablo 13. Grupların Kendi İçlerinde Ultrasonografik Muayene Bulgularına Bağımlı Değerlendirilmesi.....	58
Tablo 14. AMH, İnhibin B Ortalama Değişimlerinin Gruplar Arası Kıyaslaması ...	59
Tablo 15. Ultrasonografik Muayene Bulgularının Ortalama Değişimlerinin Gruplar Arası Kıyaslaması	60
Tablo 16. Grupların Laktasyon Durumlarına Göre Değerlendirilmesi.....	61

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Tubanın Tutulması.....	19
Şekil 2. Tubanın Bağlanması	20
Şekil 3. Parkland Yöntemi	20
Şekil 4. Irving Yöntemi	21
Şekil 5. Seroza Hidrodiseksiyonu	22
Şekil 6. Uchida Tekniği	22
Şekil 7. Bipolar Elektrokoagülasyon	25
Şekil 8. Silikon Halka Uygulaması.....	26
Şekil 9. Overin Anatomisi Ve Kanlanması.....	30
Şekil 10. Folikülogenez	32
Şekil 11. İki Hücre İki Gonadotropin Teorisi	34
Şekil 12. Olgun Folikül Tabakaları.....	36
Şekil 13. Salpenjektomi	41
Şekil 14. Gebelik Dönemi ve Postpartum Ortalama İnhibin B Düzeyleri.....	45
Şekil 15. Gebelik Dönemi ve Postpartum Ortalama AMH Değerleri	47

VI. KISALTMALAR LİSTESİ

AMH	:Anti müllerian hormon
AFS	: Antral folikül sayısı
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
RIA	: Rahim içi araç
Ark	: Arkadaşları
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
CREST	: Collaborative Review of Sterilization Study
LH	: Lüteinizan hormon
E2	: Östradiol
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HCG	: İnsan karyonik gonadotropin hormonu
CCCT	: Klomifen sitrat uyarı testi
EFORT	: Ekzojen FSH over rezerve testi
GAST	: GnRH ile stimülasyon testi
SS	: Standart sapma

VII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimde ve tez yazım süreci boyunca yanımda olan, kıymetli zamanını bana ayırarak her zaman yol göstericim olan, bilgisini asla esirgemeyen, her zaman en doğrusunu yapmamı isteyen ve beni bunun için teşvik eden değerli anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi'ye saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta hayatının her şeyden üstün olduğunu benimsemiş ve benimsetmiş, cerrahi gelişimimde en büyük katkıya sahip, zor vakalarla başa çıkabilmeyi öğreten, her zaman yanımda olup bana güvenen ve kendime güvenmemi sağlayan, sabrı ve özverisiyle her zaman örnek alacağım değerli Prof. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu'na teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlık süreci boyunca her zorlukta yanımda hissettiğim, güleryüzü ve güncel tıbbi bilgileri araştırmacı özelliği ile örnek aldığım, perinatoloji başta olmak üzere her konuda bilgisini daima aktaran ve her zaman da yanımda olacağını bildiğim değerli Doç. Dr. Arif Güngören'e teşekkürlerimi sunuyorum.

İlk laparoskopik girişimimde bana yol gösteren, hasta takibinin ve mesleki disiplinin önemini öğreten değerli Doç.Dr. Ayşe Güler Okyay'a, bana vajinal operasyonları sevdiren ve zor vakalarda daima yanımda olan değerli Doç. Dr. Oya Soylu Karapınar'a, histeroskopinin inceliklerini gösteren değerli Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan Özçil'e ve tıp fakültesine geldiğim ilk günden asistanlık sürecimin sonuna dek yanımda olan tüm hocalarıma özverileri ve katkıları için saygılarımı sunar ve çok teşekkür ederim.

Asistanlıktan uzmanlığa uzanan bu zorlu süreci kolaylaştıran, dayanışmanın ve iyi bir ekip olmanın değerini anlamamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlıkta bulunan ve bana güvenen sevgili annem Selve Öztoprak'a, sevgili babam Vedi Öztoprak'a, sevgili kardeşlerime çok teşekkür ederim.

Beni iyi bir hekim olma yolunda daima cesaretlendiren, tıp fakültesinin ve asistanlığımın en zor zamanlarında sabırla yanımda olan, yaşadığım tüm zorlukları aşmamı sağlayan, hayatımı kolaylaştırmak için elinden gelen her şeyi yapıp tüm yükleri omuzlarımdan alan çok sevdiğim eşim Koray Barutçu'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Yağmur ÖZTOPRAK BARUTÇU



VIII. ÖZET

SEZARYEN SIRASINDA TÜP LİGASYONU VE BİLATERAL SALPENJEKTOMİNİN OVER FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada, sezaryen sırasında tüp ligasyonu ve bilateral salpenjektominin over fonksiyonları ve rezervi üzerine etkisini ultrasonografik ve biyokimyasal olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışmaya, sezaryen uygulanan 90 hasta prospektif olarak dahil edildi. Hastalar; bilateral tüp ligasyonu (pomeroy yöntemi), bilateral salpenjektomi ve kontrol grubu olmak üzere üç eşit gruba ayrıldı. Hastaların dermografik özellikleri, gebelik haftaları kaydedildi. Cerrahi işlem den önce ve 10-12 hafta sonra ultrasonografik muayene ile over volümleri ve antral folikül sayıları (AFS) kaydedildi, venöz kan numuneleri alınarak anti müllerian hormon (AMH) ve inhibin B düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Grup 1'in yaş ortalaması 31 ± 4.202 , Grup 2'nin 35.47 ± 3.481 , Grup 3'ün 26.3 ± 3.861 olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Tüm parametreler, preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki değişimlerine göre değerlendirildi. AMH ortalama değerlerinde Grup 1'de 0.138 ± 0.119 artma, Grup 2'de 0.230 ± 0.094 artma, Grup 3'te 0.025 ± 1.9830 azalma izlenmiş olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. İnhibin B ortalama değerlerinde Grup 1'de 2.241 ± 4.538 azalma, Grup 2'de 0.545 ± 3.981 azalma, Grup 3'te 5.907 ± 6.00 azalma izlenmiş olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Over volümü ortalama değerlerinde Grup 1'de 0.032 ± 0.292 azalma, Grup 2'de 0.310 ± 0.417 azalma, Grup 3'te 0.327 ± 0.488 azalma izlenmiş olup gruplar arası farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda araştırdığımız parametrelerdeki değişimlerin, gebelik ve laktasyon dönemindeki hormonal durum nedeniyle mi yoksa tubal sterilizasyondan mı kaynaklandığı net değildir. Yine de sezaryen sırasında tubal sterilizasyon, pratik ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Sezaryen, tüp ligasyonu, salpenjektomi, antimüllerian hormon, inhibin b.

IX. ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFECTS OF TUBE LIGATION AND BILATERAL SALPINGECTOMY ON OVARIAN FUNCTIONS DURING CAESAREAN SECTION

Objective: In this study, we aimed to evaluate the effects of tube ligation and bilateral salpingectomy performed during cesarean section, on ovarian functions and reserves ultrasonographically and biochemically.

Materials and methods: 90 patients who underwent caesarean section were included prospectively in this study. Patients were divided into three equal groups: bilateral tube ligation (pomeroy method), bilateral salpingectomy and control group. The patients demographic characteristics, pregnancy weeks were recorded. Before and 10-12 weeks after the surgical procedure, with ultrasound examination ovarian volumes and antral follicle numbers (AFS) were recorded, venous blood samples were taken and anti müllerian hormone (AMH) and inhibin B levels were examined.

Results: The mean age of Group 1 was 31 ± 4.202 , Group 2 was 35.47 ± 3.481 , Group 3 was 26.3 ± 3.861 and the differences between groups were statistically significant. All parameters were evaluated according to their changes in preoperative and postoperative periods. The mean values of AMH increased 0.138 ± 0.119 in Group 1, 0.230 ± 0.094 increased in Group 2, 0.025 ± 1.9830 decreased in Group 3 and the differences between the groups were statistically significant. The mean values of inhibin B decreased 2.241 ± 4.538 in Group 1, 0.545 ± 3.981 in Group 2, 5.907 ± 6.00 in Group 3 and the differences between the groups were statistically significant. The mean ovarian volume values of decreased 0.032 ± 0.292 in Group 1, 0.310 ± 0.417 in Group 2, 0.327 ± 0.488 in Group 3 and differences between groups were statistically significant.

Conclusion: As a result of our study it was not clear whether the changes in the parameters we investigated, were caused by hormonal conditions during pregnancy and lactation period or by tubal sterilization. Nevertheless, tubal sterilization during caesarean section can be considered a practical, safely method.

Keywords: Caesarean, tubal ligation, salpinjectomy, antimüllerian hormone, inhibin B.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kontrasepsiyon; çiftlerin istedikleri sayıda ve zamanda çocuk sahibi olması ve gebelik planlamadıklarında da bu gebeliklerin önlenmesi şeklinde tanımlanabilir. Kontrasepsiyonun amaçları; riskli gebelikleri önlemek, aşırı doğurganlığa bağlı oluşabilecek rahatsızlıkları azaltmak ve doğum yaşını ayarlamaktır. Bu sebeplerle kontraseptif bir yöntem olan ihtiyaç da artmaktadır. Kontraseptif yöntemlerin önemi, dünyada 1995-2000 yılları arasında istenmeyen gebelikler nedeniyle 700 000 kadının öldüğü gerçeğinin ortaya çıkmasıyla daha iyi anlaşılabilir (1). Bunun çözümü de etkili kontraseptif yöntemlerin uygulanmasıdır. Dünyada her yıl kontraseptif yöntemler ile yaklaşık 2.7 milyon infant ölümü ve 215 000 gebelik ile ilişkili ölüm engellenmektedir (2).

Kontrasepsiyon kullanım oranları; istenilen çocuk sayısı, eğitim seviyesi, inanç ve hizmet alımı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Sık kullanılan kontraseptif yöntemler; geri çekme yöntemi, rahim içi araçlar (RİA), kondom, hormonal kontraseptifler ve sterilizasyon yöntemleri sayılabilir.

Dünya çapında en sık kullanılan kontraseptif yöntem tubal sterilizasyondur (3). Kadın sterilizasyonu, doğum sonrası (postpartum) veya gebelik ile ilişkisiz herhangi bir zamanda (interval) uygulanabilir. Postpartum sterilizasyon sezaryen ile doğumda aynı operasyon sırasında veya vajinal doğum sonrası ilk 24-48 saat içinde minilaparotomi ile uygulanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 yılı itibariyle doğum sonrası sterilizasyon, tüm hastane doğumlarının %10'undan sonra gerçekleştirilmektedir (4).

Tubal sterilizasyon işleminin belli hastalarda salpenjektomi şeklinde uygulanmasının epitelyal over kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (5). Over kanserleri, tüm jinekolojik malignitelerde, en yüksek ölüm oranına sahiptir. Mevcut araştırmalar, over kanserleri için tubal bir köken olduğuna işaret etmektedir ve salpenjektominin, yüksek riskli popülasyonlarda, over kanseri oranlarını düşürdüğü uzun zaman önce kanıtlanmıştır. Yakın zamanda yapılan geniş

çaplı araştırmalarda ise, salpenjektominin, genel popülasyonda da over kanseri riskini azalttığı kanıtlanmıştır (6).

Tubal sterilizasyon işlemi yapılırken, overin kanlanmasını sağlayan infundibulopelvik ligament hasarlanmasından kaçınılmalıdır. Özellikle elektrokoagulasyon yöntemi kullanıldığında komşu dokularda nekroz oluşabilir. Bu durumun over rezervine olumsuz etkisinin olabileceği bilinmeli ve minimal invazif yöntemler tercih edilmelidir (3). Literatürde bu ameliyat çeşidinin genel olarak over fonksiyonu üzerine olumsuz etkisi anlamlı bulunmamıştır (7,8).

Over rezervi, overin fonksiyonel potansiyelini, oositlerin sayı ve kalitesini tanımlayabilmek için kullanılan bir terimdir. Over rezervini değerlendirmede; over volümü, AFS, folikül uyarıcı hormon (FSH), inhibin B ve AMH dahil çeşitli bilinen parametreler vardır. Erken foliküllerin granüloza hücreleri tarafından üretilen serum AMH konsantrasyonları, gonadotropinden bağımsızdır ve bu nedenle, hem genç kadınlarda hem de infertil kadınlarda, her dönemde tutarlı kalır (9). AMH; over rezervinin en güvenilir öngörüsü olarak kabul edilmektedir ayrıca AMH düzeylerinin hamilelik süresince herhangi bir değeriklik bildirilmeyen çalışmalar vardır (10,11).

AMH birincil olarak primer, preantral ve antral foliküller tarafından salgılanırken, inhibin b esasen preantral foliküller tarafından salgılanır. İnhibin B gelişmekte olan foliküllerden salgılanır ve bu foliküllerin sayı ve kalitesiyle ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Over rezervinin ultrasonografik ölçümleri arasında AFS ve over volümü bulunur. AFS, ultrasonografik tarama sırasında gözlenen çapı 2-10 milimetre olan toplam folikül sayısını tanımlar. AFS, kalan foliküler havuzun büyüklüğü ve oosit sayısı ile ilişkilidir. Over volümü ise, over rezervinin bir başka potansiyel göstergesidir (12).

Bu çalışmanın amacı; 18-45 yaş arasında sezaryen sırasında yapılan tüp ligasyonu ve bilateral salpenjektominin, kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak, over fonksiyonları ve rezervi üzerine etkisinin ultrasonografik ve biyokimyasal olarak değerlendirmek, karşılaştırmak ve güncel bilgilerle birlikte bir öngörüde bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Doğum

Doğum; baş topuk mesafesi 25 cm ve üzerinde olan veya ağırlığı 500 gramın üzerindeki fetüsün doğumu olarak tanımlanabilir. Doğum zamanı, fetusun anne karnından çıktığı andır (13). Doğum; vajinal ya da abdominal yolla olabilir.

Sezaryen doğum; vajinal doğumun uygun olmadığı veya vajinal doğum sonucu maternal veya fetal morbidite ve mortalitede artış riskinin olduğu durumlardaki doğum biçimidir (14).

2.1.1 Sezaryen

2.1.1.1 Sezaryen Nedir?

Sezaryen doğum; canlı fetüs, plasenta ve membranlarının laparotomik hysterotomi ile abdominal yoldan doğumu olarak tanımlanmaktadır (15). Ölü fetüs için aynı işlem hysterotomi olarak adlandırılır. Uterus rüptürü sonrası karın boşluğunda bulunan fetüsün doğurtulması, bu tanımlamanın dışındadır (16). Primer; ilk kez hysterotomi yapılmasını, sekonder ise; hysterotomi insizyonu öyküsü olan uterus bulunmasını tanımlar (17).

2.1.1.2 Sezaryen Tarihçesi

Sezaryen teriminin kökeni hala tartışmalıdır ve bununla ilgili baskın üç görüş vardır:

- Tarihi veriler ile doğrulanmamakla birlikte, Julius Caesar'ın sezaryen ile doğduğuna dair görüşler mevcuttur.
- Latince bir fiil olan caedere, kesmek anlamına gelir ve sezaryen kelimesinin keserek açmak kökünden geldiği kabul edilmektedir.

- Roma yasalarında, gebeliğinin son zamanlarında ölen kadınların bebeğini kurtarma umuduyla yapılan işleme, “lex caesarea” adının verildiği şeklindedir (18).

Tarihte, batın duvarı kesisi yapılan ilk operasyon sezaryendir. Sezaryen ile canlı bir bebeğin doğurtulduğu ilk onaylanmış olgu ise, milattan önce 508’de Sicilya’dadır (19).

Sezaryen uygulamasının 1500’lü yıllardan beri kullanıldığına dair öyküler bulunmasına karşın; obstetrik uygulamanın bir parçası olması 19. yüzyılı bulmuştur. Bu dönemde, hem sütür materyallerinin enfeksiyon riskini arttırmasına dair korkular, hem de uterusun kendi kendine iyileşeceğine dair olan inanışlar sebebiyle, uterusu kapatmadan operasyonlar tamamlanmıştır. Bu durum hem kanama, hem de enfeksiyondan pek çok hastanın hayatının riske edilmesine sebep olmuştur. İngiltere ve İrlanda’da, 1865 yılında, maternal mortalite % 85 iken, Paris’te 1876 yılına kadar sezaryen sonrası sağ kalan olmamıştır (18). Operasyonun mortalitesi yüksek seyrederken, 1876 yılında Porro, sezaryende subtotal histerektomi prosedürünü uygulamaya başlamıştır. Bu sayede kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonların azalmış ve maternal mortalite %30’a inmiştir (15).

Sezaryende dönüm noktası,1882’de Max Sanger’in, üniversite kliniğinde uterus duvarının dikilmesini ortaya atmasıyla yaşanmıştır. Sanger operasyonu, günümüzde klasik, korporeal sezaryen olarak da bilinir (20). Bu tarihten itibaren hem sezaryen teknikleri, hem sterilizasyon, hem de sütür tekniklerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. 1926’da Kerr alt segment transvers uterus insizyonu tanımlamıştır. 1935’te yine Kerr, kesinin aşağı ilerleyerek mesaneye zarar vermesini önlemek amacıyla kesinin uçlarının yukarı bakacak şekilde yapılmasını önermiştir ve günümüzde bu Kerr tekniği, en sık uygulanan sezaryen tekniğidir (16).

1940 yılında, penisilinin kullanılmaya başlanması ile doğumdan kaynaklanan enfeksiyon riski de azalmıştır (21). Günümüzde, sezaryen güvenilir ve en sık yapılan major operasyonlardan biridir (16).

Ülkemizde ise; 1902 yılında anne ve bebeğin hayatta kaldığı ilk başarılı sezaryen operasyonu, Cemil Topuzlu tarafından gerçekleştirilmiştir (22).

2.1.1.3 Dünyada Ve Türkiye'de Sezaryen Doğum Sıklığı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılındaki sonuçlarına göre, sezaryen hızının %10-15 olması ideal olarak kabul etmektedir (23). DSÖ'nün 2002 yılında belirlediği sezaryen oranı %10-15'tir. Bu oran Amerika'da %27.3, Hindistan'da %41, Türkiye de ise %37'dir (24). Sezaryen sıklığı, ülkeden ülkeye değişiklik gösterse de ortak olan nokta, düzenli olarak artış göstermesidir (25).

Uluslararası sezaryen oranları karşılaştırıldığında tüm doğumlar içinde sezaryen oranları; 2014 yılında dünyada %17, Avrupa da %25, Türkiye de %53 oranındadır. En yüksek sezaryen oranı olan ülkeler ise sırasıyla; Çin, Brezilya ve Türkiye olarak sayılmıştır (26). 2016 yılında, artan sezaryen oranları ile ilgili bir derlemede; dünyada ortalama beş kadından birinin sezaryen yaptığı görülmüştür (25).

Ülkemizde de sezaryen oranları, dünya geneline paralel bir artış göstermektedir. 2008 Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri verilerine göre; 2002 yılında sezaryenlerin, canlı doğumlar içinde oranı %21.2 iken, 2012 yılında bu oran %53.1'e yükselmiştir. 2012 yılı primer sezaryen oranı ise %24.6 iken, 2016 yılındaki %26.4 olarak saptanmıştır (27).

Dünya genelinde artan sezaryen oranlarına dikkat çekmek adına, 1980 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü sezaryen doğumla ilgili bir bildiri yayınlamıştır. Sezaryen oranlarındaki artışların çoğunun; artmış tekrarlayan operasyonlara, distosi ve fetal distres endikasyonlarıyla yapılan primer sezaryen operasyonlarına bağlı olduğuna vurgu yapılmıştır (28). 2015 DSÖ'nün yayınladığı güncel raporda ise, %10'un üzerinde olan sezaryen oranlarının, anne ve bebek ölüm hızında azalmayla ilişkili olmadığını gösterilmiştir. Böylece, sezaryen doğumun sadece endikasyon durumunda uygulanması gerektiği sonucuna varmıştır (23).

Sezaryen oranlarındaki artış; endikasyonlar ve artışa sebep olduğu düşünülen faktörler üzerindeki ilgiyi arttırmıştır. Sezaryen oranlarında artışa hem maternal, hem fetal, hem de hekimlerle ilişkili sebeplerin katkıda bulunduğu gözlenmiştir.

Gerçek sezaryen endikasyonları dışında, dünyada ve Türkiye’de sezaryen oranlarındaki artışın nedenleri olarak; çoğul gebeliklerin ve anne yaşının artışı, üremeye yardımcı tekniklerin ve fetal monitorizasyon kullanımında artış, vajinal doğumlarla ilgili hekime açılan davaların artması ve özel hastane hizmetinin giderek artması gösterilmektedir (15,29).

2.1.1.4 Sezaryen Endikasyonları

Sezaryen ile doğum endikasyonları kesin değildir. Bu endikasyonlara, mevcut koşullara göre karar verilmelidir. Sezaryen endikasyonları; anneye bağlı maternal, bebeğe bağlı olarak fetal ve maternal-fetal endikasyonlar olarak incelenebilir (Tablo 1) (30,31).

Tablo 1. Sezaryen Endikasyonları

Fetal Endikasyonlar	Maternal Endikasyonlar	Travay ve Doğuma Ait Endikasyonlar	Umbilikal Kord ve Plasentaya Ait Endikasyonlar
Fetal distres	Geçirilmiş uterin cerrahi	Baş pelvis uyumsuzluğu	Plasenta previa
Fetal anomali	Sistemik maternal hastalık	Uzamış eylem	Ablasyo plasenta
Prezentasyon, situs anomalileri	Ağır preeklampsi veya eklampsi	Fetal makrozomi	Vasa previa
Çoğul gebelikler	Vertikal geçişli maternal enfeksiyonlar (HPV,HSV-2,HIV)		Kordon sarkması
Prematurite	Doğum yolunun neoplastik hastalığı		
	Uterus kontraksiyonları yetersizliği		
	Anne İsteği		

Anne isteğine bağı olan sezaryen; sezaryen oranlarındaki artışın temel nedenlerindedir. Yapılan çalışmalarda, hekimler % 62-81 oranında isteğe bağı sezaryeni uygun bulmaktadır (32,33). Distosi, fetal sağığın tehdit altında olma şüphesi, prezentasyon anomalileri ve önceki sezaryen doğum; yaklaşık % 75 sezaryen endikasyonunu oluşturmaktadırlar (Tablo 2) (34).

Tablo 2. Sezaryen Endikasyon Oranları

Geçirilmiş Sezaryen	% 26.1
Distosi	% 23
Prezentasyon anomalileri	% 11.7
Şüpheli Fetal Distres	% 10.7
Diğerleri	% 28.5

2.2 Kontrasepsiyon

2.2.1 Kontrasepsiyonun Önemi

Kontrasepsiyon; ailenin gebelik zamanını, gebelik sayısını belirleyebilmesini ve istenmeyen gebeliklerin önlenmesini sağılar. İstenmeyen gebelikler; depresyon, annenin şiddet görmesi, geç prenatal bakım ve emzirme oranlarında düşüş ile ilişkili bulunmuştur (35). Bu gebeliklerin sonucunda infantlarda, doğumsal defekt, düşük doğum ağırlığı ve erken çocukluk döneminde, düşük mental ve fiziksel kapasite saptanması olasılığının artmış olduğu gösterilmiştir (36).

DSÖ 2016 yılı raporuna göre, dünyada her gün yaklaşık 830 kadın gebeliğe bağı bir sebepten ötürü kaybedilmekte ve bunun %99'u gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık %75'i; aşırı kanama, enfeksiyon, gebeliğe bağı hipertansiyon, doğuma bağı durumlar ve güvenli olmayan düşükler sonucu gerçekleşmektedir. Bu ölümlerin engellenmesi için, istenmeyen gebelikleri

önlemenin önemi vurgulanmaktadır. İstenmeyen gebeliklerden korunarak, anne ölümlerinin %25-40'ının önlenebileceği tahmin edilmektedir (37).

2.2.2 Dünya’da ve Türkiye’de Kontrasepsiyonun Tarihçesi

Belgelenmiş kontrasepsiyon tarihi; milattan önce 3000 yılında Antik Mısır’da, kondom kullanılması ile başlar. Milattan önce 1800’lü yıllarda ise, timsah dışkısı ve bal içeriği olan vajinal tıkaçlar kullanılmıştır. 1600’lü yıllarda Avrupa’da, hayvan barsaklarından üretilen kondomların cinsel ilişki ile bulaşan hastalıkları engellemek amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Wilde, 1838’de servikal başlığı, Mesigna, 1880’de diyaframı bulmuştur. İlk plastik kondom, Charles Goodyear tarafından 1844’te üretilmiştir. 1919’da ise, Frederick Killian tarafından lateks geliştirilmesi ile kondom yaygınlığı artmıştır. 1960 yılında, Amerika’da ilk oral kontraseptif kullanılmaya başlanmıştır. 2000’li yıllarda ise, uzun süre etkili hormon enjeksiyonları, progesteron içerikli RİA, vajinal halka ve sürekli kullanılan oral kontraseptifler geliştirilmiştir (38).

Türkiye Cumhuriyeti’nde, 1923’teki koşullardan dolayı, bu dönemde pronatalist bir politika izlenmiştir. 1950’lerde doğum hızı artmaya başlamış ve bu durum sorunlara sebep olmuştur. Türkiye Büyük Millet Meclisi, 1965 senesinde, antinatalist politikayı benimsemiş ve 557 sayılı ilk nüfus planlama yasası onaylanmıştır. Bu yasa ile gebeliği önleyici ilaç, araç ve gerecin satışı, kullanımı ve eğitimi serbest bırakılmıştır. Bu yasa ile kontraseptif yöntem kullanımı artmıştır ancak yasal olmadığı halde isteyerek düşüklerin arttığı görülmüştür. 1983 yılında, 2827 sayılı kanun ile gönüllü cerrahi kısırlaştırma ve on haftaya kadar olan gebeliklerin isteğe bağlı sona erdirilmesine izin verilmiştir. Günümüzde de bu yasa hala geçerlidir (39,40).

2.2.3 Kontraseptif Yöntem Seçimi

Tüm kadınların gebe kalıp kalmayacağına ve gebeliğin zamanlamasını belirlemeye hakkı vardır. Kadın ve erkeklerin, üreme dönemi boyunca, geniş bir kontrasepsiyon seçeneği vardır. Kontraseptif yöntem seçimini etkileyen en önemli faktörler; yöntemin güvenilirliği ve etkinliğidir. Kontraseptif kullanımını ve başarısını etkileyen diğer faktörler; uygulama sıklığı, yan etkilerin kabul edilebilirliği, yöntemi kullanmaya isteklilik ve yetenek, yöntemin maliyeti, sosyal etkenler, dini inanış ve kültürel faktörlerdir (41). Dünyada en çok kullanılan kontrasepsiyon yöntemi 2003 verilerine göre, %20.2 oranı ile kadın sterilizasyondur. Diğer yöntemler sırasıyla; RİA %13.9, oral kontraseptifler %7.2, kondom %4.8, erkek sterilizasyonu %3.5, enjeksiyonlar-implantlar %2.6, vajinal bariyerler %0.5, geri çekme %2.4, takvim %3.9'dur (42). İlk tercih edilen kontraseptif yöntem, daha sonraki tercihlerde belirleyici özellik taşımaktadır (43).

Türkiye'de kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili bilgi düzeyleri incelendiğinde, RİA %94, oral kontraseptifler %94.4, kondom ise %79.9, geri çekme %77.4, takvim yöntemi ise %43.6 oranında bilinmektedir (44). Kontrasepsiyon oranları, sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgelerde, gelişmiş bölgelerden düşük olarak bulunmuştur (45). Coğrafi bölgelere bakıldığında ise, özellikle Güneydoğu Anadolu'da gebelik istenilenin 2 katıdır. İstenmeyen son gebelik miktarı, genele bakıldığında % 18.8 iken, bu bölgede % 43.1 olarak izlenmiştir (46). 2008 yılında yapılan bir çalışmada, eğitim düzeyi yüksek kadınların, geleneksel yöntemlerden coitus interruptus uygulama oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Eğitim seviyesi arttıkça kondom ve oral kontraseptif kullanımı da artmaktadır (31). Yapılan bir çalışmada, 418 kadının yarısının oral kontraseptiflerin kilo artışına ve kıllanmaya neden olduğunu düşündüğü ayrıca yaklaşık %10 hastanın infertiliteye, kansere veya libido azalmasına sebep olduğunu düşündüğü saptanmıştır (47).

Genel olarak kullanılan yöntemlerin etkinlikleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır (Tablo 3) (48,49).

Tablo 3. Çeşitli Kontraseptif Yöntemlerin Başarısızlık Oranları

Kontraseptif Yöntem	Kullanımın İlk Yılında Planlanmamış Gebelik Oranı (%)		Yönteme Devam Etme Oranı (%)
	Tipik Kullanım	İdeal Kullanım	
Yöntem yok	85	85	
Spermisid	28	18	42
Coitus Interruptus	22	4	46
Periyodik Sakınma	25	1-9	51
Diyafraam	12	6	57
Erkek kondomu	5	2	53
Oral Kontraseptif	8	0.3	68
Enjeksiyonlar	3	0.3	56
RİA	0.6	0.1	81
İmplant	0.05	0.05	84
Sterilizasyon	0.5	0.5	100

2.3 Tubal Sterilizasyon

Tubal sterilizasyon güvenli, etkin ve kalıcı bir kontrasepsiyon yöntemidir. Fertilize olmuş oositin, tubadan geçişini engellemek amacıyla uygulanan cerrahi girişimlerdir. Tubal sterilizasyon; diğer kontraseptiflerden çok daha etkilidir ve başarısızlık oranı %0.1 kadardır (50). Tubal sterilizasyon; tubanın rezeksiyon veya ligasyon tipine ve cerrahinin şekline göre sınıflandırılmaktadır. Postpartum dönemde, abortus sonrası veya gebelikten sonra herhangi bir zamanda yapılabilir. Cerrahi girişimin kararı; hastanın tercihine, son gebeliğine, cerrahi geçmişine ve medikal komorbiditesine göre alınmalıdır.

2.3.1 Tubal Sterilizasyon Tarihçesi

Tubal sterilizasyon, ilk kez 19. yüzyılda James Blundell tarafından yapılmış ve bu uygulamalar ile ilgili ilk rapor, 1881 yılında Lungren tarafından bildirilmiştir. Sterilizasyon amacıyla hastanın overlerinin çıkarılması planlanmış; tubaların, ipek sütür ile bağlanmasının daha az komplikasyon yaratacağına karar verilmiştir (51,52).

20. Yüzyıla dek cerrahi risklerden dolayı, yalnızca tubal sterilizasyon amacıyla laparotomi uygulanmamıştır. Bu dönemde cerrahi teknikler ilerlemiş, komplikasyonlar azalmaya başlamıştır. Bu yıllarda, postpartum Pomeroy yöntemi ile gerçekleştirilen 1022 olguda, üç ölüm vakası meydana gelmiştir (53). Minilaparotomi ilk olarak 1961 yılında, Japonya'da Uschida ve ark tarafından yapılmıştır. İlk laparoskopik sterilizasyon ise, 1937 yılında Anderson ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (54).

Ülkemizde ise, 1983 yılında kabul edilen 2827 sayılı kanuna göre, gönüllü cerrahi sterilizasyon işlemi, reşit olan ve tıbbi bir sakınca olmayan kişinin isteği üzerine evli olsun veya olmasın uygulanabilmektedir. Ancak evlilik durumunda eşinden imzalı onay alınmalıdır (55).

2.3.2 Tubal Sterilizasyonda Zamanlama ve Cerrahi Yaklaşım

Kadın sterilizasyonu için cerrahi planlama; cerrahi girişimin zamanlamasını, cerrahi yaklaşımı ve tubal oklüzyon yönteminin seçilmesini içerir (56). Tubal sterilizasyonun zamanlaması, interval ve postpartum sterilizasyon şeklinde iki tipe ayrılabilir. İnterval sterilizasyon doğumla ilişkisiz ya da doğumdan altı hafta sonra yapılan sterilizasyon olarak tanımlanabilir. İnterval sterilizasyon çeşitleri; laparoskopi, histeroskopi, minilaparotomi ve nadiren kullanılan, vajinal yolla yapılan kolpotomi ve kuldoskopi yöntemlerini içermektedir (57). Postpartum tubal sterilizasyon ise, sezaryen doğum sırasında, vajinal doğum veya abortus sonrası olabilir. Vajinal doğum sonrası yapılacak tubal sterilizasyon, ilk 24-48 saat içinde ve minilaparotomi yoluyla yapılır. Operasyonun zamanlaması, kesinin konumu için önemlidir. Sezaryen sırasında yapılan sterilizasyonda fazladan bir kesi gerekli

değilken, vajinal doğumdan sonra uterin fundus umblikus seviyesinde olacağı için infraumblikal minilaparotomi yapılmalıdır. Erken gebelik kaybı veya istenmeyen gebelik durumlarında, küretaj sırasında sterilizasyon uygulanabilir.

Postpartum veya interval sterilizasyon kararı hastanın tercihinine bağlıdır. Postpartum sterilizasyonun uygun ve uygulanabilir olduğu yerde, tercih edilmelidir. Postpartum ve interval sterilizasyonun etkinliği ve güvenilirliği açısından kabul edilebilir düzeyde istatistiksel farklar mevcuttur. Etkinliği kıyaslandığında, kullanılan tüm sterilizasyon yöntemlerinin beş ile on yıl arası sterilizasyon sonrası gebelik oranları %1 in altındadır (58). Altı randomize kontrollü çalışmanın karşılaştırılmasına baktığımızda, parsiyel salpenjektomi yoluyla yapılan postpartum sterilizasyonun etkinliği, interval laparoskopik sterilizasyondan biraz yüksek, histeroskopik sterilizasyondan ise biraz düşük bulunmuştur (TABLO 4) (58,59,60,61). Sterilizasyonda karşılaşılabilecek major morbidite oranları, laparoskopide ve minilaparotomide benzer izlenmiştir ancak minör morbidite oranlarının minilaparotomide daha fazla olduğu gözlenmiştir (62).

Minilaparotomi ve kuldoskopinin karşılaştırıldığı çalışmada; majör morbidite oranları, kuldoskopide daha fazla izlenmiş olup ameliyat süresinin kısaldığı gözlenmiştir (62). Major morbidite oranları ile ilişkili olan kuldoskopi artık rutin uygulanan bir metod sayılmamaktadır. Postpartum minilaparotomi ve interval laparoskopik sterilizasyonun karşılaştırıldığı çalışmada; interval laparoskopinin minilaparotomiden daha güvenli olduğu izlenmiştir. Postpartum minilaparotomide, komplikasyon oranlarının artmış olduğu gözlenmiştir (63) .

Açık tekniklerle karşılaştırıldığında laparoskopi tekniği; daha çok cerrahi ekipman, alıştırma ve cerrahi yetenek gerektirmektedir. Laparoskopik sterilizasyondaki ilk denemede vakaların %99'unda başarı sağlanırken, histeroskopik sterilizasyonun yaklaşık %6'lık bir kısmında başarısızlık olmaktadır (64). Histeroskopik sterilizasyonda başarısızlık oranı, %0.1-2.4 arasında gerçekleşmektedir (65,66). Postpartum salpenjektomi, tüm sterilizasyon teknikleri arasında en düşük başarısızlık oranına sahiptir (58).

Tablo 4. Sterilizasyon Sonrası Gebelik Oranları

Kontraseptif Yöntem	Her 1000 işlemde gebelik oranı (Yıllar içinde takip eden aralıklarda)		
	1-2. yıllar arası (yıl)	3-5. yıllar arası (yıl)	7-12. yıllar arası (yıl)
Postpartum Sterilizasyon			
Parsiyel salpenjektomi	1.2 (1)	6.3 (5)	7.5 (10)
Titanyum klips	17 (2)	-	-
İnterval Sterilizasyon			
Parsiyel salpenjektomi	7.3 (1)	15.1 (5)	20.1 (10)
Titanyum klips	4 (2)	-	-
Silikon lastik band	3 (1-2)	10 (5)	17.7 (10)
Elektrocerrahi ¹	-	3.2 (5)	-
Histeroskopik sterilizasyon	-	2.5 (5)	-
Vazektomi	1.5 (1)	-	-

¹: Fallopi tüpü boyunca 3 bölgeden bitişik fulgurasyon işlemi ile yapılan (fulgurasyonun toplam uzunluğu yaklaşık 3cm).

2.3.3 Tubal Sterilizasyonda Teknik Seçimi

Günümüzde en sık kullanılan teknikler; minilaparotomi ve laparoskopidir. Diğer yöntemler ise, vajinal tubal sterilizasyon ve son zamanlarda kullanımı artmaya başlayan histeroskopik tubal sterilizasyondur.

2.3.3.1 Minilaparotomik Tubal Sterilizasyon

Minilaparotomi, interval veya postpartum uygulanabilen bir tekniktir. Postpartum ilk 48 saat içinde subumbilikal insizyonla uygulanır. Uterusun büyük olması nedeniyle, uterin elevatöre gerek duyulmaz.

İnterval dönemde ise; batın ön duvarına suprapubik bölgede 2–3 santimetrelık kesi yapılır ve tubalara ulaşılır. Tuba karın dışına çekilir ve tubal sterilizasyon uygulanır. Tubalara ulaşıldığında fimbriaların görülmesi ve bu sayede tubaların teyit edilmesi gerekmektedir. Tubal ligasyon round ligament ve broad ligament katlantısı gibi yanlış bir yapının kesilmesiyle başarısızlığa uğrayabilir (67). Daha sonra insizyondan Babcock klemp ile tutulan tuba, batın dışına çıkarılır. Tubanın orta segmentinin çıkarılmasına dikkat edilmelidir çünkü fimbriaya doğru olan distal segmentleri çıkarılırsa tubal rekanalizasyon riski meydana gelebilir (68).

Bu yöntemde cerrahi eğitim süresi kısadır ve teknik olarak kolay bir yöntemdir. Daha kötü kozmetik sonuçlar, postoperatif ağrı miktarının yüksek olması, adezyon riskinin olması, iyileşme süresinin uzun olması dezavantajlarıdır. Yine de en sık yapılan tekniktir.

2.3.3.2 Laparoskopik Tubal Sterilizasyon

Tubal sterilizasyon işlemi, ideal olarak preovulatuvar dönemde uygulanmalı ve ameliyat öncesi olası gebeliği dışlamak için kan testi istenmelidir. Bu işlem öncesi antibiyotik profilaksisine ihtiyaç yoktur (69). Preoperatif dönemde hastalara bağırsak temizliği yapılmalıdır. Laparoskopi son dönemlerde güvenilirliğinin artması ile sık tercih edilmeye başlanmıştır. Avantajları, iyi kozmetik sonuçlar, kısa yatış süresi ve düşük adezyon riski sayılabilir. Ancak uzun cerrahi eğitim ve pahalı ekipman, önemli dezavantajlarıdır.

2.3.3.3 Vajinal Tubal Sterilizasyon

Vajinal bir cerrahi işlem planlanan hastalara, vajinal tubal sterilizasyon aynı anda eklenebilir. Vajen arka forniksinde iki santimetrelik transvers kesi yapılır ve viseral peritona ulaşılır. Tubalar vajene çekilir, klempenir ve tubal oklüzyon sağlanır.

Tekniğin güçlüğü, barsak ve rektum yaralanma riski ve enfeksiyon riskinin yüksekliği başlıca dezavantajlarıdır. Batında kesi olmadığı için postoperatif ağrı azdır ve bu durum kozmetik başarı sağlar.

2.3.3.4 Histeroskopik Tubal Sterilizasyon

İlk olarak 1934 yılında Schroeder ve arkadaşları (ark) tarafından histeroskopik tubal sterilizasyon, elektrokoagülasyon yöntemi ile uygulamıştır (70). Histeroskopik sterilizasyon transservikal yoldan geçildikten sonra, tubaya alet yerleştirilerek yapılır. Yerleştirilen alet lümeni uyararak oklüzyonu sağlar.

Histeroskopi tekniklerinde paraservikal blokaj tercih edilebilmektedir. Vajinal tubal sterilizasyona benzer şekilde, batında kesi olmadığı için postoperatif ağrı azdır ve bu durum kozmetik başarı sağlar. Farklı olarak histeroskopide peritona müdahale edilmez. Pahalı ekipman gerektirmesi ve uzun cerrahi eğitim ve pahalı ekipman dezavantajlarındandır. Ayrıca histeroskopik sterilizasyon sonrası, kadınların en az üç ay tubal oklüzyon için beklemesi ve bunun görüntüleme yöntemi ile doğrulanması gerekir (71).

2.4 SEZARYEN SIRASINDA TUBAL STERİLİZASYON

2.4.1 Preoperatif Yönetim ve Hasta Hazırlığı

Preoperatif değerlendirme sırasında, en çok ilgiye ve bilgiye ihtiyacı olan, sezaryen doğuma girecek olan gebelerdir. Operasyon öncesi hastanın durum hakkında bilgilendirilmesi, tedavi alternatifleri, işlemin amaçları, sınırlamaları ve

cerrahi riskler hakkında bilgilendirmesi sağlanmalı ve onamı alınmalıdır. Tubal sterilizasyon istemi olan hasta ve eşi; uygulanacak sterilizasyon yöntemi hakkında, sterilizasyon çeşitleri hakkında, sterilizasyonun etkisi ve performansı hakkında ve geriye yönelik pişmanlık hakkında bilgilendirilmeli ve onamı alınmalıdır (72).

Planlı sezaryen doğumu olan hastalar genellikle operasyon günü hastaneye yatırılır. Oral alım ameliyattan sekiz saat önce kesilir. Operasyondan önce tüm laboratuvar test sonuçları hazır olmalıdır. Aktif kanama, anemi, koagülopati, oksitosin stimülasyonu ve atoni riski olan durumlarda, en az iki ünite eritrosit süspansiyonu operasyona başlamadan önce hazır olmalıdır. Suprapubik alandaki kılların temizliği, hastalar tarafından operasyon öncesi çoğunlukla uygulanmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda, enfeksiyonu önlemek amacıyla yapılan bu işlemin yapıp yapılmaması, jilet kullanılması veya tüy dökücü krem kullanılması arasında fark saptanmamıştır (73). Operasyon öncesi fetal kalp seslerinin dinlenmesi önerilmektedir. Preoperatif hastanın sol yana eğilmesi ile vena cava kompresyonunun azaltılması, hipotansiyon ve plasental perfüzyonu minimize etmektedir. Ayrıca ameliyat öncesi mesane katateri takılmalıdır.

Operasyon öncesi cerrahi alanın antiseptik ile boyanması, postoperatif yara yeri enfeksiyonunun azaltılmasında katkıda bulunmaktadır (74). Cildin antiseptikle temizlenmesi esnasında yapılacak vajinal temizliğin de, postoperatif endometrit riskini %45'e kadar azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Erken membran rüptürü olan vakalarda bu risk %85'e kadar azalmaktadır. Bu sebeple, vajinal temizliğin de rutinde yapılması önerilmektedir (75). Yapılan çalışmalarda sezaryen sırasında verilen tek doz antimikrobiyal ajanın, enfeksiyon oluşma olasılığını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, cilt insizyonundan önce antibiyotik profilaksi yapılabileceği gösterilmiştir (76).

Tromboemboli riski gebelikte artar, bu risk sezaryen ile doğum yapan hastalarda iki katına kadar artar. Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (ACOG), tromboproflaksi için bilinen bir risk faktörü olmayan ve tromboproflaksi almayan tüm gebelerde preoperatif pnömatik kompresyon çorapları giydirilmesini önermektedir. Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği ise, sezaryen sonrası ek risk faktörü olmadığı zamanlarda, erken mobilizasyonu önermektedir (77).

2.4.2 Sezaryen Tekniği

Sezaryen doğumda standart bir teknik yoktur. İnsizyon için en sık kullanılan yöntem, alt transvers insizyon olan pfannenstiel insizyonudur. Kesi, simfisis pubisin yaklaşık iki cm üzerinden yatay olarak lateral uçları yukarı bakacak şekilde hafif eğim verilerek uygulanmaktadır. Transvers insizyon; daha iyi kozmetik sonuçları olması, postoperatif daha az ağrı ile ilişkili olması ve daha az insizyonel herni riski nedeniyle tercih sebebidir. Joel- Cohen insizyonu da, alternatif bir diğer yöntem olup simfisis pubisin yaklaşık üç cm üzerinden yatay olarak, künt diseksiyonun daha çok tercih edildiği durumlarda kullanılır. Pfannenstiel insizyona göre batına daha hızlı bir girişe olanak sağlar. Yapılan bir çalışmada, ameliyat süresi, postoperatif komplikasyonlar ve hastanede kalış süresi olarak pfannenstiel insizyondan daha iyi sonuçlar vermiştir (78). Batın duvarı insizyonunun genişliği kolaylıkla fetusun çıkabileceği genişlikte olmalıdır. Sezaryen doğumda vertikal insizyon da kullanılabilir. Vertikal orta hat cilt insizyonları; insizyondan doğuma kadar geçen sürenin kritik olacağı olgularda, transvers insizyonun yeterli görüş alanı sağlayamayacağı olgularda, kanama diatezi olan ve subkutan hematom oluşumu riski taşıyan olgularda tercih edilmektedir (79).

Histerotomi insizyonunun seçimini etkileyen pek çok faktör vardır. Bu faktörlerden bazıları; fetal pozisyon, fetusun boyutu, plasental lokasyon, leiomyom varlığı, ileride tekrar gebelik istemi olarak sayılabilir. Histerotomilerin %90'ında, alt segment transvers kesi kullanılmaktadır ve bu kesi Kerr insizyonu olarak adlandırılmaktadır. Bu insizyonun kullanım sebebi; kolay tamir edilebilmesi, adezyon oluşumunun az olması, kan kaybının az olması ve sonraki gebelikte uterus rüptürü riskinin daha az olmasıdır. Alt vertikal insizyon da sezaryenlerde uygulanabilen bir yöntemdir. Alt segmentin oluşmadığı ve transvers insizyonun uygun olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

Fetusun histerotomi insizyonu sonrası süratle ve atravmatik bir şekilde çıkartılması amaçlanır. Baş geliş olan fetuslarda, parmaklarla fetüs başı kavranır, kesi içine doğru yükseltilir ve hafifçe fundal basınç uygulanarak fetus doğurtulur. Kordonun ideal olarak klemplenme zamanı, fetusun solunumunun başlangıcını

takiben, 30-60 saniye sonrası olarak önerilmektedir. Plasentanın manuel olarak çıkartılması yerine, oksitosin ile oluşturulan uterus kontraksiyonundan destek alınarak ve kordona hafif traksiyon uygulanarak spontan plasental ayrılmanın sağlanması önerilmektedir. Plasentanın tamamının ayrıldığından emin olmak için kavitenin içi gazlı bez ile silinerek kontrol edilmelidir.

Uterus ekstraabdominal veya intraabdominal onarılabilir. Randomize kontrollü bir çalışmada, uterusu dışarıda kapatmanın daha az kanama, daha az postoperatif ağrı ve kısa yatış süresi sağladığı ortaya konulmuştur (80). Uterus onarımında; tek kat kilitlemeli veya kilitlemesiz kontinü, çift kat kilitlemeli veya kilitlemesiz kontinü sütür teknikleri olarak uygulanabilir. Uterin insizyonun her iki tarafına köşe sütürleri atılır. Tek kat kapatmanın süre olarak kısa olması dışında fark tespit edilmemiştir (81). Ancak tek kat kapatmanın, postpartum ultrasonda incelenmiş myometrial kalınlıkla ilişkili olduğu saptanmıştır (82). İnsizyonun sütürasyonunda arteriyel kanama göstergesi bir bulgu yoksa, kilitli sütürasyonun bir üstünlüğü gösterilememiştir. Sezaryen sırasında rutin servikal dilatasyon ve kavitenin antibiyotik ile irrigasyonu önerilmemektedir (83).

2.4.3 Sezaryen Sırasında Tubal Sterilizasyon Yöntemleri

Sezaryen sırasında yapılan sterilizasyonda ek bir cerrahi insizyona gerek olmayıp, işlem birkaç dakika sürmektedir. İşlem bebeğin doğumu ve Kerr insizyonun kapatılmasını takiben yapılmaktadır. Sezaryen sırasında yapılan tüp ligasyonlarında kesinin daha geniş olması, mezosalpenksin ve avasküler alanların daha rahat değerlendirilmesine imkan tanır. Tubal oklüzyon ya da tubal eksizyon için çok sayıda yöntem vardır. Modifiye Pomeroy veya Parkland teknikleriyle parsiyel salpenjektomi; Amerika Birleşik Devletleri'nde, doğum sonrası sterilizasyonda kullanılan iki yaygın yöntemdir (57). Parsiyel salpenjektomi basit ve güvenli bir prosedürdür ancak obez, yoğun adezyonları olan bir hastada zor olabilir.

2.4.3.1 Pomeroy Yöntemi

Tuba, gözlemlendikten sonra distal ve proksimal ucunun ortaları orta istmik bölgeden tutup kaldırılır (Şekil 1). Mezosalpenksin avasküler kısmından geçilerek bir veya iki rapid eriyen suturele tuba bağlanır (Şekil 2). Pomeroy orijinal olarak kromik ip kullanımını tanımlamasına rağmen, günümüzde modifiye pomeroy tekniği ile kısa sürede emilebilen suture materyalleri kullanılmaktadır (84). Geç eriyen veya hiç erimeyen materyalinin kullanımını fistül oluşuma neden olabilir.

Tubanın bağlanan kısmının üzerinde kalan kısım makas ile kesilir. Kesilen kısmın hemostazı sağlanır. Aynı işlem diğer tuba için de uygulanır.



Şekil 1. Tubanın Tutulması



Şekil 2. Tubanın Bağlanması

2.4.3.2 Parkland Yöntemi

Parkland yönteminde temel prensip, tubanın orta kısmının parsiyel rezeksiyonudur. Mezosalpinksten avasküler alanda pencere açılır. Pencerenin iki tarafı, hızlı emilebilen suture ile proximal ve distal uçlardan bağlanır. Ortada kalan tubal segment rezeke edilir (Şekil 3).



Şekil 3. Parkland Yöntemi

2.4.3.3 Irving ve Uchida Teknikleri

Irving ve Uchida tekniklerinde amaç, tuboperitoneal fistülün engellenmesidir. Bu sebeple tubanın uçları birbirinden uzaklaştırılır. Daha geniş disseksiyon ve operasyon zamanı gerektirir, kanama riski daha yüksektir ve sıklıkla kullanılmaz (57). Irving ve Uchida teknikleri sezaryen sırasında uygulanabilirken, minilaparotomi ile bu tekniği uygulamak daha zordur. Tekniklerin her ikisi de tubal stumpların yakılmasını içerir. Bu yöntemler, tubal ligasyonu takiben gebelik riskini minimize etmek için geliştirilmiştir. Bu tekniklerin Pomeroy ve Parkland tekniklerinden daha etkili olduğuna inanılmaktadır. Çin’de Uchida tekniği laparotomi yoluyla interval sterilizasyonda kullanılmakta olup, klipslerle karşılaştırıldığında daha etkin olduğu gözlenmiştir (85).

Irving tekniği; proksimal tubal stumpun myometriuma yapılan insizyonla birleştirilmesiyle uygulanır (Şekil 4).

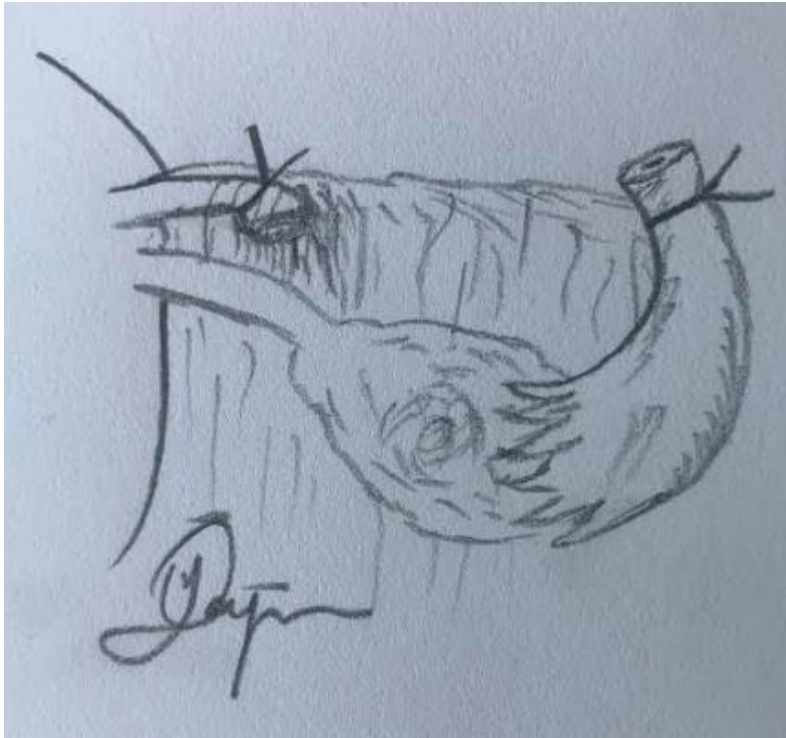


Şekil 4. Irving Yöntemi

Uchida tekniğinde ise; uterotubal serozaya hidrodiseksiyon yapılır (Şekil 5). Proksimal tubal stump mezosalpinksin içine çekilir ve periton tüpün kesilen ucunun üzerine kapatılır (Şekil 6).



Şekil 5. Seroza Hidrodiseksiyonu



Şekil 6. Uchida Tekniği

2.4.3.4 Distal Fimbriektomi

Distal fimbriektomi amacıyla fimbria bulunur, tutulur ve kesilir. Yüksek başarısızlık oranları olduğu için tek başına önerilmez. Hastanın kalan tuba lümeni ile ilişkili olarak, en önemli komplikasyonları kanama ve enfeksiyondur.

2.4.3.5 Total Salpenjektomi

Tubanın total olarak çıkarılması işlemidir. Postpartum sterilizasyonda kullanılabilen seçeneklerden biridir. Retrospektif bir çalışmada; parsiyel ve total salpenjektomi yapılan hastalarda, operasyon süresi ve kısa dönem komplikasyon oranında bir fark olmadığı gösterilmiştir (86). 14 886 hastayı içeren geniş bir gözlemsel çalışmada ise; diğer sterilizasyon yöntemleriyle total salpenjektomi karşılaştırılmış ve komplikasyon oranlarında herhangi bir artış bulunmamış ve sadece 10 dakikalık bir operatif süre artışı saptanmıştır (87).

Salpenjektomi; pelvik adezyon, endometriozis, anormal anatomiye sahip olunması durumlarında, kadınlarda komplikasyon riskini arttırabilir. Tubaların bilateral olarak çıkarılması sterilizasyonun etkinliğini arttırır ve ektopik gebelik ile hidrosalpinks olasılığını ortadan kaldırır (88).

Sterilizasyon amaçlı yapılan salpenjektomi 2008 yılında % 0.4'lerdeyken, bu oran 2011 yılında %33'lere ulaşmıştır (87). Bunun nedeni, over kanserinin en sık görülen tipi olan epitelyal over kanserinin, tubanın distal fimbrial uçlarından köken aldığı gösterilmiş olmasıdır (5,87). Yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, tubal sterilizasyonun seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli over kanserlerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. En güçlü koruyucu etkinin ise, tubal geçiş olduğu düşünülen endometrioid ve berrak hücreli kanserlerde olduğu izlenmiştir (89). Günümüzde sezaryen operasyonu sırasında yapılan salpenjektomiye ilgi artmaktadır.

2.4.4 Tubal Sterilizasyonda Diğer Yöntemler

Tubal sterilizasyon birçok yöntemle uygulanabilir. Ancak tüm yöntemlerin bazı prensipleri ortaktır. Tubal oklüzyon uygulanırken proksimal tuba segmentinden iki santimetrelik bir segmentin korunması, daha sonra oluşabilecek tuboperitoneal fistül gelişimini azaltmaktadır. Tubanın distal kısmının cerrahisi diğer organlarla yakın komşuluk gösterdiğinden yaralanma riskini artırmaktadır (90).

2.4.4.1 Elektrokoagülasyon

Günümüzde laparoskopik tubal sterilizasyonda en sık elektrokoagülasyon yöntemi kullanılır.

Unipolar koagülasyon sırasında tubaların serbest olması önemlidir. Adezyon durumlarında unipolar koagülasyon ile bağırsak ve üreter yaralanmaları oluşabilir. Unipolar koagülasyonda en önemli cerrahi komplikasyon, termal yaralanmalardır.

Bipolar koagülasyonda akım vücuttaki çok küçük bir doku parçasından geçer, bu sayede unipolar koagülasyona göre çok daha güvenlidir. Bipolar koagülasyon ile tubadaki termal hasar yaklaşık üç santimetre olmaktadır. Bu yüzden bitişik segmentleri de içerecek şekilde birkaç defa tekrar edilmelidir (Şekil 7). İşlem bu şekilde yapıldığında, başarısızlık oranının en düşük olarak raporlandığı görülmüştür. Üç alandan daha az elektrocerrahi uygulandığında, başarısızlık oranı %1.29 olarak bulunmuştur (64). Tubal dokunun beyazlaşması ve şişmesi endosalpinksin harabiyetinin kanıtı değildir (59) İşlem sonrası tuba lümeni makas ile ayrılmalıdır.



Şekil 7. Bipolar Elektrokoagülasyon

2.4.4.2 Termokoagülasyon

Termokoagülasyon tekniğinde, forceps yapraklarındaki rezistanslarla ısı oluşturulur. Diğer koagülasyon tiplerine göre daha güvenlidir. Koagülasyon tamamlandığında tuba lümeni koagüle edilen yerden makasla kesilir.

2.4.4.3 Titanyum (Filshie) Klips ve Spring (Yaylı) Klips

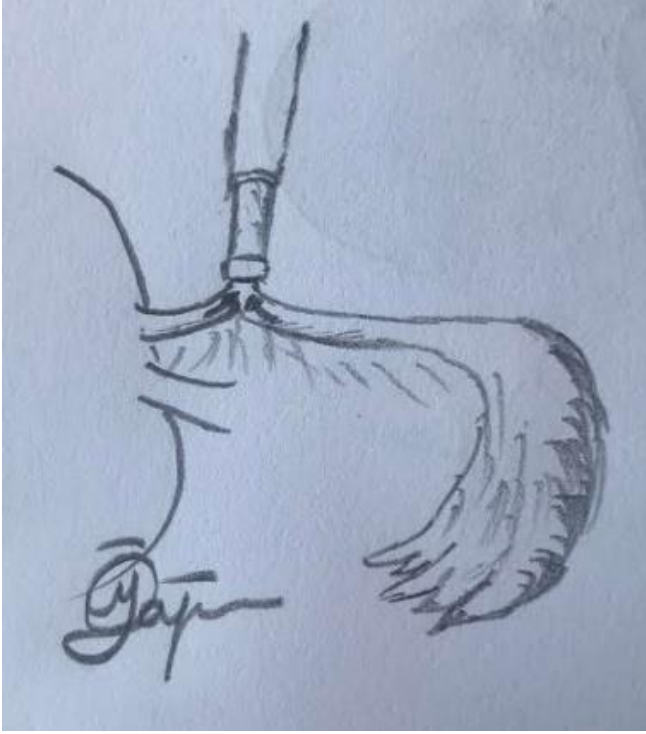
Filshie klips, silikon lastik ile kaplı titanyumdan yapılmıştır. Tuba, istmik bölgeden tutulur. Klips ağzı açık bir şekilde tubayı tam kat içine alır ve klips doğru açı sağlandığında kilitlenir. Filshie klipsler son derece güvenlidir ve bu klipslerin birden fazla uygulanması gereksiz bulunmuştur (91). Filshie klips, tubanın kısa bir segmentini hasara uğratar. Bu sayede reanostomoz isteği durumunda başarı oranı yüksek olacaktır. İşlemin başarısızlık oranı ise beklenenden daha yüksektir. İşlemin

uygulanmasının kolay olması ve ameliyat süresinin kısa olması bu yöntemin ilgi odağıdır.

Postpartum dönemde uygulandığında, parsiyel salpenjektomi kadar etkin bulunmamıştır. Postpartum pomeyoy yöntemi ile karşılaştırıldığında, klipste 24 aylık başarısızlık oranı belirgin olarak daha yüksektir (92). Postpartum sterilizasyonda çok önerilmeyen bir yöntemdir.

2.4.4.4 Silikon Halka

Silikon halkalar, tek bir yardımcı trokar girişi ile uygulanabilir. Tuba istmik bölgeden tutulur, kaldırılır ve silikon halka yerleştirilir (Şekil 8).



Şekil 8. Silikon Halka Uygulaması

2.4.5 Tubal Sterilizasyon Komplikeasyonları

Tubal sterilizasyon güvenilirdir. Yine de belirli bir oranda başarısızlık oranı vardır ve bu oran sterilizasyon sonrası meydana gelebilecek gebelik riskini gösterir. Cerrahi teknik, hastanın yaşı ve cerrahın tecrübesi, başarısızlık oranını etkileyen faktörlerdir. Collaborative Review of Sterilization Study (CREST), postpartum parsiyel salpenjektominin, tüm sterilizasyon yöntemleri içinde en düşük başarısızlık oranına sahip olduğunu bildirmiştir (Tablo 5). CREST sonuçlarına göre 10 yılda, tüm okluzyon teknikleri için kümülatif gebelik hız oranı 18,5/1000'dir. Tüm yöntemler için başarısızlık oranları, genç yaşta sterilizasyon yapılan hastalarda en yüksek bulundu (58,93). Tubal sterilizasyon sonrası gebeliğin görüldüğü durumlar içinde; işlem sırasında var olan luteal faz gebelikleri, okluzyon tekniklerinin yanlış kullanılması, tuba yerine round ligament gibi yanlış bir dokunun oklüze edilmesi, tuboperitoneal fistül oluşması ve tubal sterilizasyon sonrası spontan rekanalizasyon gibi nedenler yer almaktadır.

Tablo 5. Tubal Sterilizasyon Başarısızlığı Oranları

Yöntem	10 Yıllık Gebelik Oranı (%)
Postpartum Salpenjektomi	0.75
Parsiyel Salpenjektomi	2.0
Unipolar koterizasyon	0.75
Bipolar koterizasyon	2.48
Spring Klips	3.65
Silikon Halka	1.77
Titanyum Klips	0.9-1.2

Tubal sterilizasyona, kişinin isteği doğrultusunda endikasyon verilir. Bu sebeple tubal sterilizasyon cerrahisine sonucu ölüm gelişmesi kabul edilemez bir durum sayılır. Peterson ve ark (94), 100 000 vakada 3–19 ölüm olgusu bildirmiştir. Postpartum tubal sterilizasyonda meydana gelen ölüm miktarı; interval tubal sterilizasyona göre yaklaşık üç kat daha fazladır (95).

Minilaparotomi sonrası izlenen komplikasyonlar; kanama, yara yeri enfeksiyonu, operasyon süresinde ve postoperatif ağrıda artma olarak sayılabilir.

Laparoskopik komplikasyonlar ise; kanama, organ perforasyonları ve termal yaralanmalar şeklindedir.

Tubal sterilizasyon uygulanmasından sonra ektopik gebelik gelişme oranı, tüm gebelik oranlarının üçte biri kadardır. Tubal sterilizasyon sonrası ektopik gebelik insidansı zamanla artmaktadır. Onuncu yıldan sonra gelişen gebeliklerin hepsi ektopik olarak tespit edilmiştir (95). On yıllık ektopik gebelik riski, interval parsiyel salpenjektomide %3.19, postpartum parsiyel salpenjektomide %0,15 olarak bulunmuştur (58,95).

Tubal sterilizasyon komplikasyonlarından önemli bir sorun da, pişmanlıktır. Yaşı ve operasyonun zamanlaması en önemli risk faktörleridir. 30 yaş altında tubal sterilizasyon uygulanan hastalarda pişmanlık hissi oranı artmaktadır. Ayrıca postpartum tubal sterilizasyon uygulanan hastalarda, pişmanlık hissi oranı yüksek izlenmektedir. CREST sonuçlarına göre; işlemiden 14 yıl sonrası döneme bakıldığında, sezaryen sonrası pişmanlık oranı %16, vajinal doğum sonrası %18 olarak belirlenmiştir (95).

Tubal sterilizasyon işlemi sonrasında disfonksiyonel uterin kanamaların görülme sıklığında artma olup olmadığı tartışmalıdır. Literatüre bakıldığında, bazı çalışmalar (96,97) tubal sterilizasyonun menstrüel bozukluklara neden olduğunu savunurken, bazıları ise menstrüel düzende değişiklik olmadığını savunmaktadır (98,99). Uterin arter overyan dalının, sterilizasyon sırasında bağlanması sonucunda overin kanlanması bozulabilir ve buna bağlı gelişebilecek luteal yetmezlik sonucu, over fonksiyonları etkilebilir (3).

Disparoni, her yaşta kadında, sürekli tekrarlayan veya kronik ürogenital ağrı şeklinde tanımlanabilir (100). Bir çalışmada, sezaryen sonrası %29 oranında disparoni geliştiği belirlenmiştir (101).

2.5 Over ve Over Fonksiyonları

2.5.1 Overin Anatomisi ve Kanlanması

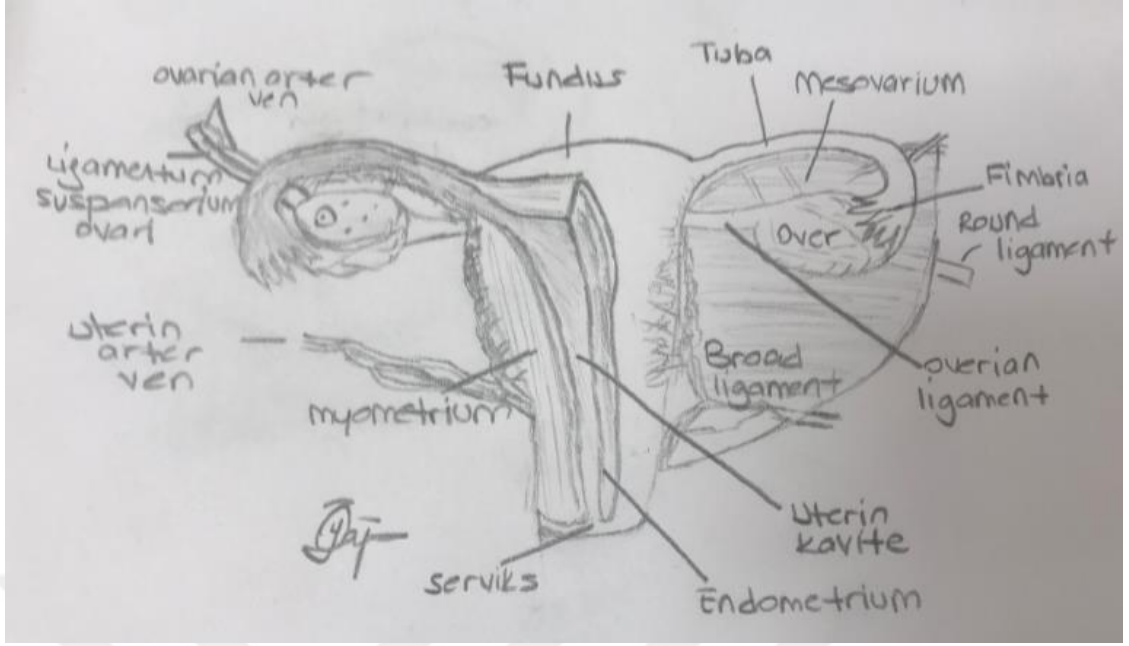
Overler; pelvisin iki yanında birer adet bulunan, beyaz, basık oval cisimlerdir. Erişkinde; yaklaşık 3-5 x 1.5-3 x 0.7-1.5 cm ve 5-8 gr ağırlıktadır. Overler anterior

(hiler) yüzlerinden, mezoovarium isimli bağ dokusuyla ligamentum latum'a asılır. Hilus, organa damar ve sinirlerin girip çıktığı alandır. Overler, medialde utero-overyan ligament (ligamentum ovarii proprium) aracılığıyla uterus ile birleşmiştir. Lateralde ise, overin damar ve sinirlerini içeren, infundibulopelvik ligament (ligamentum suspensorium ovarii) ile pelvik yan duvara bağlanmaktadır (Şekil 9) (102).

Over histolojik olarak incelendiğinde; overin dış kısmını folikülleri içeren korteks, merkezi kısmını ise stromal hücrelerin, kan damarlarının ve sinirlerin bulunduğu medulla oluşturur. Bu iki bölüm arasında net bir sınır yoktur. Korteks küboidal hücrelerden oluşan germinal epitel ile örtülüdür. Epitelin altında bulunan kollajen ipliklerden zengin sıkı bağdoku tabakasına tunika albuginea adı verilir. Foliküller, korteksin bağ dokusu (stroma) içinde gömülürler.

Hilusta mozaik şeklinde yerleşmiş, oval ya da çok kenarlı hücreler, hilus hücreleridir. Hilus hücreleri, testisin leydig hücreleri ile morfolojik olarak aynı kabul edilmektedir. Bu hücreler fetal hayatta da mevcuttur ancak çocukluk çağında görülmezler. Pubertede tekrar izlenirler. Stromal proliferasyon ve luteinizasyona paralel olarak gebelikte ve postmenapozal dönemde sayıları artar (103).

Abdominal aortanın bir dalı olan ovaryen arter, infundibulopelvik ligament üzerinden mezoovaryum sınırında uterin arterin ovaryen dalı ile anastomoz yapar ve over hilusundan medullaya girer. Overin venleri, arterleri takip ederek hilusta plexus oluşturur ve ovaryen venlere drene olurlar. Sağ ovaryen ven inferior kaval vene, sol ovaryen ven ise renal vene drene olur (102).



Şekil 9. Overin Anatomisi Ve Kanlanması

2.5.2 Over Fonksiyonları

Over fonksiyonlarını iki hücre grubu yürütür. Bunlar; granüloza hücreleri ve somatik hücrelerdir.

2.5.2.1 Granüloza Hücre Fonksiyonları

Granüloza hücreleri, oosite yalnızca fiziki olarak desteklemekle kalmaz, aynı zamanda oositin regülasyonunda ve beslenmesinde de önemli rol oynar. Granüloza hücre fonksiyonları;

- Oosit olgunlaşması inhibitörü sentezi
- Yüksek affiniteli östrojen bağlayan protein sentezi
- İnhibin sentezi
- AMH sentezi
- Aktivin sentezi
- Lüteinize hormon (LH) reseptör sentezi
- Mukopolisakkarid sentezi;

- Foliküler sıvı
- Bazal membran
- Zona pellucida
- Progesteron sentezi
- Androstenodion'dan aromatzasyonla östrojen sentezidir (104).

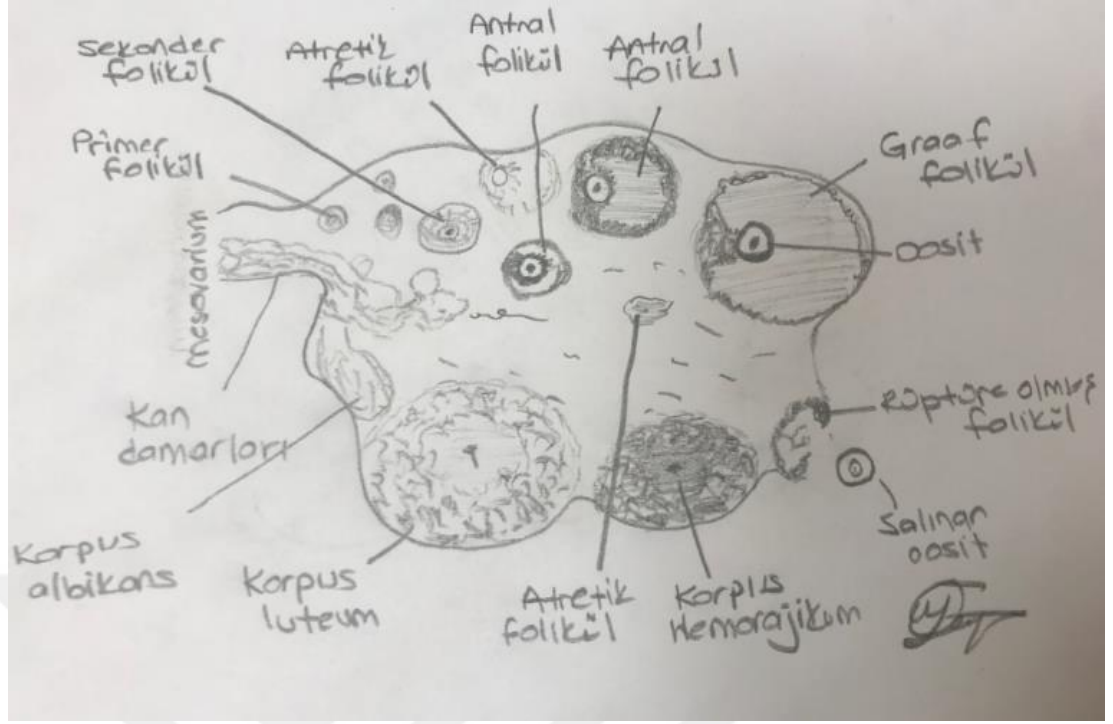
2.5.2.2 Somatik Hücreler

- Teka Hücreleri: Diferansiye olmuş stroma hücreleridir. Teka interna, kolesterolü kullanarak androstenodion sentezi ve sekresyonundan sorumludur.
- Hilus Hücreleri: Androjenik madde, özellikle testesteron, salgılayan epiteloïd hücrelerdir (103).
- Damarlar: Prostaglandin F_{2α} yapımında rol oynarlar.

2.5.3 Folikülogenez

Foliküllerin primordial foliküllerden ayrılıp gelişmesi ve differensiyasyonu folikülogenez olarak isimlendirilir (Şekil 10). Folikülogenez; somatik hücrelerin proliferasyonu, steroidojenik kapasite elde etmesi ve oositin büyümesi ile karakterizedir. Foliküller over korteksinde bulunur ve folikül gelişimi de burada gerçekleşir. Fetal dönemde (gebeliğin 18-20.haftalarında) başlar ve menopoza son bulur (105) .

Foliküllerin maturasyonu; havuzdaki primordiyal foliküllerin büyümesinin başlaması, foliküllerin büyümesi, dominant folikülün seçilmesi, ovulasyon ve luteinizasyon gibi birkaç ardışık basamağı içerir. Foliküler gelişim döneminde, overlerde primordial folikül grubu büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsız olarak ilerler. Bu foliküllerin %90 kadarı dejenere olur ve kalan grup siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında FSH etkisine hazır olur. Fakat bunlardan bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır (106).



Şekil 10. Folikülogenez

2.5.3.1 Primordial Folikül

Tek katlı yassı folikül hücreleri primer oositi çevreler ve primordiyal folikülü oluşturur. Fetal gelişimin üçüncü ayında ortaya çıkar. Bu aşamadaki gelişim gonadotropik hormon uyarımından etkilenmez. Over stromasında tunika albugineanın altında bulunur.

2.5.3.2 Primer Folikül

Pubertede, FSH uyarısıyla, folikül hücreleri çok katlı kübik hücreler şeklini alır (107). Folikül hücreleri artık granüloza hücreleri olarak adlandırılmakta ve oluşan yapı primer oosit adını almaktadır. Primer folikülde gözlenen gelişmeler; FSH reseptörü ekspresyonu, oosit büyümesi ve farklılaşması olarak sayılabilir (108).

Primer oosit büyümeye başlar ve oosit ile granüloza hücreleri arasında zona pellüsida denilen tabaka şekillenmeye başlar. Granüloza hücreleri çok katlı bir yapı

oluşturur. Bu büyüme glikoproteinlere bağımlıdır ve artan östrojen yapımıyla orantılıdır (109). Granüloza hücrelerinin dışında bazal lamina bulunur. Bu bazal laminadaki stromal hücrelerden; teka interna ve teka eksterna tabakaları oluşur.

Teka interna; folikülü dıştan kuşatan, hücre ve damardan zengin olan iç tabakadır ve çok sayıda LH reseptörüne sahiptir. Teka internadaki hücrelerden androstenodion hormonu salgılanır ve granüloza hücrelerinde aromataz enzimiyle östradiole (E2) çevrilir. FSH, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesinin artmasını sağlar ve bu sayede E2 sentezi başlar. Folikül gelişiminin devamının sağlanması; FSH'nın yüksek, LH'nin düşük olması ve östrojenik mikroçevrenin oluşmasına bağlıdır (110).

Teka eksterna ise; dış kısımdaki tabakadır ve bağ doku yapısında olup, gelişen folikülün kapsülü görevini görmektedir. Ayrıca teka gelişimi, anjiogenezis ile çok sayıda küçük damar yapılarının gelişimine de olanak tanır. Bu sayede folikül çevresindeki kan dolaşımı; gonadotropinlerin ve besinlerin ulaşmasını sağlar (109).

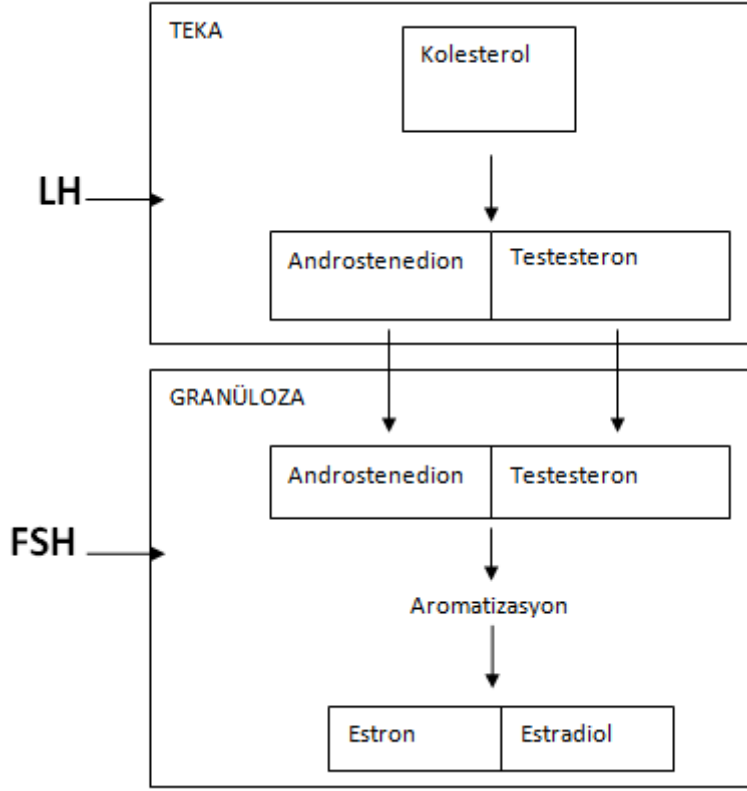
2.5.3.3 Sekonder (Antral) Folikül

Oosit ve granüloza hücreleri, FSH etkisiyle büyümeye devam eder. Granüloza hücreleri arasında boşluklar meydana gelir ve bu boşluklar birleşerek tek bir boşluk olan antrumunu oluşturur. Bu aşamada, granüloza hücre sayılarının arttığı ve oositin tam olarak geliştiği gözlenir (111). Bu evredeki foliküle, antral folikül denilmektedir.

Antral foliküller; üreme çağındaki kadında overyan östrojenlerin ana kaynağıdır (112). Büyük foliküllerde östrojen konsantrasyonu yüksekken, androjen konsantrasyonu düşüktür.

Foliküldeki steroid sentezi, iki hücre iki gonadotropin teorisi ile açıklanabilir. Bu teori, foliküldeki steroid hormonunun sentezinin kompartmanlar arasında bölüşüldüğünü ileri sürer (113). Granüloza hücre membranında FSH reseptörleri bulunur. Teka hücre membranında ise LH reseptörleri bulunur. LH uyarısı sonucu kolesterol damarlardan geçer ve teka hücreleri androjen üretir. FSH uyarımlı

aromatizasyonla ile bu adrojen granüloza hücrelerinde östrojenlere dönüşmektedir. Lokal olarak sentez edilen östrojenler, folikül içerisinde beslenme ve büyümenin devamı için elverişli bir mikro çevre oluşturur (Şekil 11) (114).



Şekil 11. İki Hücre İki Gonadotropin Teorisi

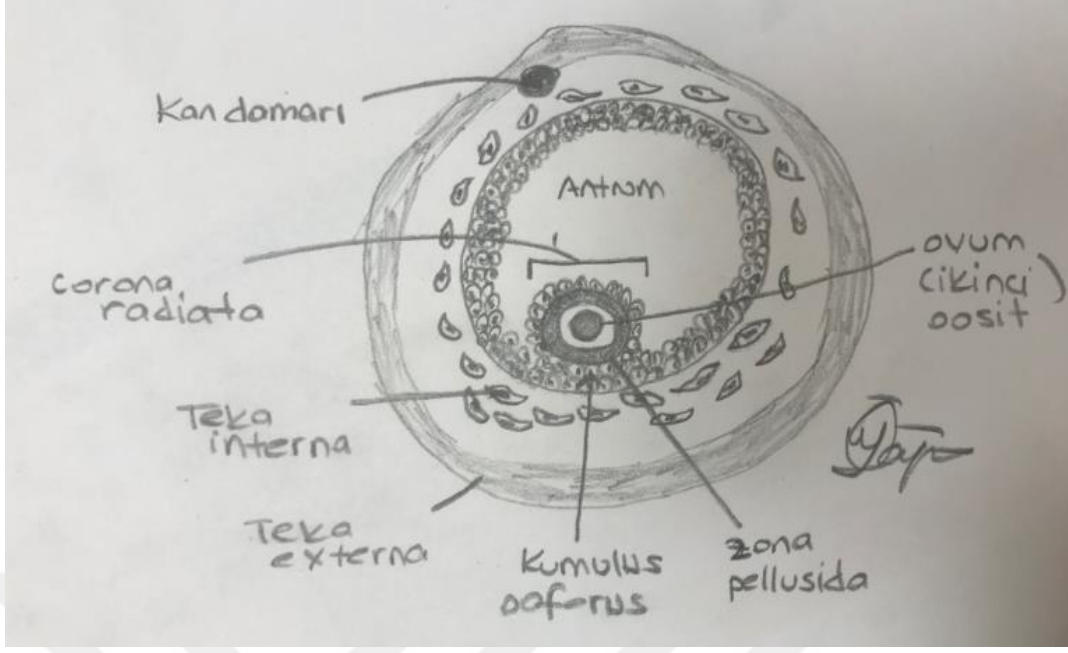
Folikül gelişiminde, hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofizden salgılanan FSH ve LH, ayrıca overde sentezlenen otokrin ve parakrin etkili lokal büyüme faktörleri ve AMH rol oynar. AMH, diğer foliküllerin gelişimini inhibe eder ve bu sayede dominant folikülün belirlenmesini sağlar (115).

Granüloza hücrelerinde sentezlenen iki peptidin hipofiz üzerine negatif feedback etki yaptığı gösterilmiştir (116). Bunlardan ilki olan inhibin; inhibin A ve inhibin B olmak üzere iki formda salgılanır. İnhibin B, FSH tarafından uyarılarak foliküler fazda salgılanır. İnhibin A ise, luteal fazda aktif hale gelir. Her iki form da FSH sentezini ve salgılanmasını azaltmaktadır. İkinci peptid ise aktivindir ve hipofizden FSH salgılanmasını arttırmaktadır.

Overde inhibin üretiminin artması, FSH üretimini azaltır. Aynı zamanda periferik E2 yükseldikçe, hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif feedback etki yapar ve dolaşımdaki FSH miktarını azaltır (117). FSH'daki bu azalma; en fazla FSH reseptörü içeren folikül dışındaki foliküllerin büyümesini engeller. Dominant folikül; zengin östrojenik mikro çevre ve en çok FSH reseptörüne sahip folikül şeklinde tanımlanabilir.

2.5.3.4 Dominant (Olgun) Folikül

Gelişmeye başlayan foliküllerden her ay bir folikül, FSH etkisiyle, dominant folikül aşamasına ilerler. Folikül büyümeyi ve antrum genişlemeyi sürdürür. Antrumda primer oosit vardır ve primer oositi zona pellüsida ve granüloza hücreleri tarafından oluşturulmuş korona radyata hücreleri çevreler. Oosite yakın olan hücreler kümülüs ooforus, diğer dış kısımda kalan hücreler ise mural granüloza hücreleri adını alır. Mural granüloza hücreleri, antral folikülde yüksek 3- β hidroksisteroid dehidrogenaz ve aromataz aktivitesi yaparak en büyük steroidojenik aktiviteyi gösterirler. Antruma yaklaştıkça steroidojenik aktivite azalır, mitotik aktivite ise artar (118). Oosit, korona radyata ile birlikte kümülüs ooforustan ayrılıp folikül sıvısı içinde yüzer ve folikülün bir köşesine çekilir. Bu yapıya kümülüs ooforus kompleksi denilir. Bu yapı antruma doğru uzanır ve oosit büyümesi sonlanır (119). Antrumun çevresinde membrana granüloza tabakası vardır. Teka interna ve eksterna ise en dışta bulunur (Şekil 12).



Şekil 12. Olgun Folikül Tabakaları

2.5.4 Ovulasyon

Olgunlaşan dominant folikül, LH reseptörü bakımından zengindir. Granüloza hücrelerinden salgılanan östradiol ve FSH en yüksek seviyeye ulaşır. Östrojen düzeyindeki bu yükseliş, hipotalamustan GnRH'nin salınım ritmini değiştirir ve 12-24 saat sonra hipofiz bezinden LH ekspresyonunu tetiklenir. Östrojen, LH için pozitif feedback oluşturur ve bu sayede folikül gelişiminin 14-16. günde meydana gelen LH ekspresyonunu bir anda zirveye ulaştırır ve ovulasyon oluşur. LH'nin ani artışı sonucu; granüloza hücrelerinde prostaglandin üretimi tetiklenir ve bu da ancak overin vasküler-stromal işbirliğiyle mümkün olmaktadır. Prostaglandin E ve prostaglandin F_{2α}, anjiyogenez ve inflamasyon oluşumunda rol oynar (120). Foliküldeki progesteron düzeyleri ovulasyona dek artmaya devam eder. Yüksek konsantrasyonlar sonucu oluşan negatif feedback ile LH'nin ani artışı sonlanır.

Over medullasındaki gevşek stromal dizilim ve spiral arterler, folikülün büyümesine ve gelişmesine izin vermektedir. Folikül hızla gelişir ve bu büyüme bölgedeki korteksi gerer ve düz arteriollere baskı yaparak lokal iskemiye neden olur. Bunun sonucunda ortaya çıkan progstaglandinlerin vazokonstrüksiyonu ile birlikte,

over korteksi yüzeyine çıkıntı yapar. FSH, LH ve progesteron, proteolitik enzimleri uyarır, folikül duvarındaki kollajen parçalanır. Stigma denilen damarsız folikül apeksinin, proteolitik enzimler ile parçalanması sonucu oosit, kümülüs kompleksi ve folikül sıvısıyla birlikte atılır. Bu olaya ovülasyon adı verilir (121). Ovüle olan oosit, fimbria epitelinin silyaları tarafından periton sıvısında oluşturulan silier akıntı ve tubanın hareketliliğiyle, tuba tarafından yakalanır ve 24 saat içinde sperm ile karşılaşırsa fertilize olabilir.

2.5.5 Korpus Luteum

Ovulasyon esnasında yırtılan folikül artığı, LH uyarısı sonucu, geçici bir salgı bezi olur. Yırtılan folikülün bazal membranındaki teka interna tabakasındaki damarlardan antrum içine kan sızar ve pıhtılaşır. Teka eksterna tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin etkisiyle de folikül büzülür (122). Bu yapı korpus hemorojikum olarak adlandırılır. Korpus hemorojikum içerisinde yeni kan damarları meydana gelir. Bu anjiogenik yanıt sonucu büyük miktarlarda LH sistemik dolaşıma girer. Granüloza hücreleri ve teka interna hücreleri farklılaşır ve yağ damlacıkları ve lutein pigmenti ile dolar. Bu hücrelere, granüloza lutein hücreleri ve teka lutein hücreleri denir. Genişleyen yapı sarı bir renk kazanır. Bu yapı korpus luteum olarak adlandırılır (123). Granüloza lutein hücreleri korpus luteumun %80'ini, teka lutein hücreleri ise korpus luteumun %20'lik bir kısmını oluşturur. Korpus luteum hücreleri, FSH ve LH salgınımına bağlı olarak, steroid (östrojen ve progesteron) salgılamaktadırlar. LH sekresyonu GnRH'a, korpus luteumun steroidojenik kapasitesi ve devamlılığı ise sürekli tonik LH sekresyonuna bağımlıdır (124).

Luteinizasyon olayının önemli bir özelliği olan anjiogenez, LH'a yanıt olarak, luteinize granüloza hücrelerinde üretilen büyüme faktörleri aracılığı ile oluşur (125). Ovulasyondan sonraki 8-9. günlerde vaskülarizasyon en üst düzeye ulaşır. Böylece korpus luteum vücudun dakika başına en yüksek kan akımına sahip ünitelerinden biri olur (126). Sonuç olarak kandaki östrojen ve progesteron da en yüksek seviyelerine yükselir. Korpus luteum tarafından maksimum steroid yapımı 28 günlük ideal bir siklusun 18-22. günleri arasında olur. Midluteal fazda, yaklaşık 40 mg/gün

progesteron salgılayarak normal bir endometriumun implantasyon için gerekli olan sekretuar transformasyonun oluşmasında esas rolü üstlenir (127). Progesteron ve östrojen, olası bir hamilelik için gebeliğin yaklaşık 10. haftasına kadar endometriyumun devamlılığını sağlamakla görevlidir (122).

Gebelik oluşmadığı durumda, ovulasyon sonrası 9-11. günlerde korpus luteum hücreleri apoptozis ile dejenere olur ve luteolizis gerçekleşir, ancak bunun mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Luteal hücrelerin yapısal regresyonu korpus luteumda östrojen üretimiyle tetiklenebilir (128). Luteolizis için en son sinyal ise, lokal olarak sentez edilen östrojenin aktive ettiği $PGF2\alpha$ 'dır (129).

Gebelik oluşursa, embriyonun trofoblastik hücrelerince sentezlenen insan karyonik gonadotropin hormonu (HCG), korpus luteumun fonksiyonlarının devam etmesini sağlar. HCG'nin etkisi LH'a eşdeğerdir. Böylece korpus luteumun dejenerasyonu önlenir. Gebeliğin ilk 6-8 haftası, korpus luteum tarafından üretilen progesteron gebeliğin sürmesi için önemlidir. Gebeliğin 7. haftasından önce korpus luteumun cerrahi olarak çıkartılmasının, hemen her zaman spontan düşüklere yol açtığı yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (130).

2.5.6 Luteal Yetmezlik

Normal luteal fonksiyon; yeterli foliküler gelişimi, granüloza ve teka hücrelerinin normal fonksiyonunu, devamlı tonik LH desteğini, korpus luteumun vaskülarizasyonunu ve östrojenin progesteron reseptörlerini indüklemesini gerektirir (131).

Progesteron ile oluşturulan endometriumdaki sekretuar maturasyon; embriyo implantasyonu ve erken fetal gelişim için gereklidir. Progesteron, östrojenler tarafından regüle edilen reseptörler yoluyla etki eder ve luteal faz sırasında endometriumu implantasyona hazırlayan protein sentezini ve bazı morfolojik değişiklikleri başlatır (132). Luteal defekt gelişmesi durumunda; progesteron salgılanması ve implantasyon için endometriumun sekretuar endometriuma

dönüşümü engellenir. Bu durum, azalmış implantasyon ve gebelik oranlarına neden olmaktadır.

Luteal yetmezlik; 11 günden daha kısa luteal faz, endometriyal histolojik gelişmelerde iki günden fazla gerilik olması ya da midluteal progesteron değerlerinin <10 ng/ml olması şeklinde tanımlanabilir (133). Endometriyal olgunlaşmada yetersizlikle karakterize luteal yetmezlik, yetersiz progesteron üretimi ve kısa luteal fazın bir sonucu olarak, infertilite ve habituel spontan abortuslarla ilişkilidir (134). Habituel abortusların %35'inde, luteal yetmezlik tespit edilmiştir. Primer veya sekonder infertiliteye sahip normo-ovulatuvar hastalarda ise; %8.1 oranında luteal yetmezlik saptanmıştır (135).

Luteal yetmezlik sonucu oluşan değişken hormonal etkiler sonucu, düzensiz veya anormal sikluslar ortaya çıkacaktır. Anovulasyon dışında başka bir organik patolojinin olmadığı bu tür kanamalar, disfonksiyonel uterin kanama olarak isimlendirilir. Luteal yetmezlik; premenstrüel sendrom, premenstrüel lekelenme, menoraji, hipermenore, oligomenoreden sorumlu tutulmaktadır.

Patofizyolojik olarak bakıldığında luteal yetmezlik heterojen bir durumdur. Olayın; korpus luteumun da ötesinde, over ve hipotalamo-hipofizer aksdaki bir veya birden fazla bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Luteal yetmezlikte; anormal gonadotropin salgılanması, LH yetmezliği, hiperprolaktinemi, yetersiz folikül gelişimi ve endometrial steroid reseptör yetmezliği gibi nedenler karşımıza çıkmaktadır. Bu patolojilerde, ortak olan yetersiz progesteron salgılanmasıdır. Ancak pek çok luteal yetmezlik durumunda korpus luteumda progesteron, östrojen ve inhibin gibi multihormonal eksikliklerin olduğu gözlenmiştir (136,137).

Foliküler fazda FSH'nın baskılanması; folikül maturasyonunda yetersizlik, düşük preovulatuvar E2 düzeyleri, düşük midluteal progesteron üretimi, azalmış luteal hücre kitlesi ve korpus luteumda yetersizlikle sonuçlanır (126). Deneysel çalışmalar; foliküler faz boyunca FSH'nın; LH reseptörlerinin birikiminin, luteinizasyonun ve korpus luteumun fonksiyonel kapasitesinin belirleyicisi olduğunu göstermektedir (138).

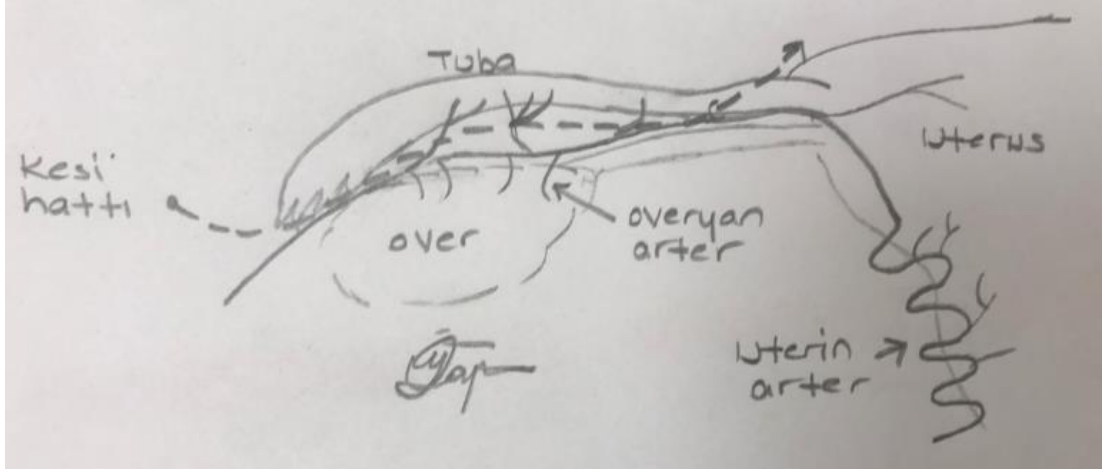
Ovulasyonun gerçekleşmesi için gerekli olan LH pikinde ve sonrasında bir yetmezlik olması, korpus luteumun steroidojenik kapasitesinde ve ömründe azalmaya neden olur. Hipofizektomize kadınlarda yapılan çalışmalar, normal korpus luteum fonksiyonu için sürekli bazal miktarda LH'nın gerekli olduğunu göstermiştir (139).

Luteal yetmezlik ile egzersiz ve menstrüel fonksiyon arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kadın atletlerde görülen amenore, yüksek luteal yetmezlik prevalansı ortaya koymaktadır. Egzersiz ve luteal yetmezlik ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu; kilo kaybı, stres, genç yaş ve yoğun spor yapmak diğer risk faktörleri olarak saptanmıştır (134).

Tubal ligasyon ve salpenjektomi gibi cerrahi bir operasyon sonrası utero-ovaryan pleksusta oluşabilecek bir hasar, luteal yetmezliğe sebep olabilir. Pelvik cerrahi işlemlerden olan tubal sterilizasyon ve salpenjektominin de teorik olarak over fonksiyonunu, adezyonlara bağlı ya da direk vasküler hasar sonucu, kanlanmada bozukluk yaratarak olumsuz etkileyebilme riski bilinmektedir.

2.5.6.1 Tubal Sterilizasyon ve Luteal Yetmezlik

Overin kanlanması; ovaryen ve internal iliak arterler tarafından sağlanmaktadır. Aorta abdominalis'ten ayrılan arteria ovarica karın arka duvarında üreterlerin ön tarafında uzanır. Pelvis minor girişinde arteria ve vena iliaca eksterna'yı çaprazlar ve hilum ovarii'den overe giriş yapar. Arteria uterina ise arteria iliaca interna'dan çıkar. Serviks uteri hizasında üreteri üstten çaprazlar ve ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasında uterus yan kenarlarına gelir. Arteria uterina'nın assendan dalı uterus kenarını takip ederek yukarıya doğru ilerler. Arteria uterina'nın ramus ovaricus dalı ise, tubalara çok yakın geçerek arteria ovarica ile anastomoz yapar. Bu anastomoz tüm genital organların beslenmesinde önemlidir (102,140). Arteria uterina'nın overe giden dalı, özellikle tubanın istmik bölgesine çok yakın seyretmektedir ve tubal ligasyon ya da salpenjektomi sırasında hemen her zaman bağlanır (Şekil 13).



Şekil 13. Salpenjektomi

Tubal sterilizasyonun overlere olan etkisi tartışılmalıdır. Yapılan çalışmaların bir kısmı uygulanan işlemin overlere herhangi bir zarar vermediğini ve işlemin over rezervine olumsuz etki göstermediğini savunurken, başka bir kısmı ise ameliyat esnasında overe giden kanlanmanın bozulması sebebi ile over kapasitesinin olumsuz yönde etkilenebileceğini söylemektedir (1,3,6-8,12,99,141-145).

Tubal ligasyon sonucunda arteria uterina'nın overe giden dalının bağlanması nedeniyle over, arteria overica'dan kanlanır. Bunun sonucunda arteria overica'nın distalinde bir basınç artışı meydana gelir. Overde lokalize meydana gelen hipertansiyonun bir sonucu olarak mikrodamarlarda zarar oluşur ve sonuçta doku nekrozu ortaya çıkar. Bu hipertansiyon sonucunda; östrojen/progesteron dengesinde bozukluk ve östrojen eksikliği meydana gelir (146). Yeterli miktarda kanlanmayan overden gelişen folikülde yeterli matürasyon oluşmayacak, folikül östrojen pikini gerçekleştiremeyecek ve sonuçta LH pikinde de bozukluklar olacaktır. Hastada klinik olarak; anovuluar siklus sonucu menoraji, hipermenore, polimenore ya da oligomenore gelişebilecek ve ovulasyon sonrası dönemde gelişen korpus luteumda da yetersizlik meydana gelebilecektir (3,146).

Luteal yetmezlik tanısı, siklusun 21. gününde progesteron düzeylerinin tespiti ile konabilse de en uygun yöntem endometrium biyopsisidir. Çünkü progesteron, endometriumun yapısından çok ovulasyonun olup olmadığını gösterir.

Operasyon sonrası, organların bu işlemde nasıl etkileneceği hakkında önceden bilgi sahibi olmak mümkün değildir. Bu yüzden operasyon öncesi ve sonrası over rezerv testleri sonuçlarına göre yapılacak değerlendirmeler yarar sağlayacaktır.

2.6 Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Over rezervi; overin fonksiyonel potansiyelini, oositlerin sayısını, kalitesini ve buna bağlı kadının reproduktif potansiyelini tanımlayabilmek için kullanılan bir terimdir. Kadınlarda fertilitenin yaş ile azalması, bugüne kadar kontraseptif yöntem kullanmayan toplumlarda yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (147). Yaşın artmasıyla over rezervi azalır ancak tek başına yaşın, over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılması doğru değildir.

Over rezerv testlerinde, over rezervi azalmış olma riski taşıyan ve tedaviye yanıtı düşük olacak bireylerin tespit edilebilmesi amaçlanmaktadır. Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılacak ideal yöntem; noninvazif, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir olmalıdır. Bologna Kriterine göre azalmış over rezervi; AFS < 5–7 folikül ya da AMH seviyesi < 0.5–1.1 ng/ml olarak tanımlanmaktadır (148).

Tüm yöntemlerin tek başlarına %100 sensitivite ve spesifitesinin olmaması, biyokimyasal ve görüntüleme testlerinin kombine edilmesini sağlamıştır. Sonuçları kombine etmenin test karakteristiklerini değiştirmedeği görülmüştür (149,150). Endokrinolojik değerlendirmede kullanılan testler statik ve dinamik testler olmak üzere iki ana grupta incelenebilir (Tablo 6).

Tablo 6. Over Rezerv Testleri

STATİK TESTLER	DİNAMİK TESTLER	ULTRASONOGRAFİK BELİRTEÇLER
Yaş	Klomifen sitrat uyarı testi (CCCT)	Over volümü
Bazal Serum FSH düzeyi	GnRH ile stimülasyon testi (GAST)	Bazal AFS
FSH/ LH oranı	Ekzojen FSH over rezerve testi (EFORT)	Over stromal kan akımı
Bazal Serum E2 Düzeyi		Over biyopsisi
Bazal Serum İnhibin B Düzeyi		
AMH Düzeyi		

2.6.1 Statik Testler

2.6.1.1 Yaş

Bir kadının yaşı, hem nicelik hem de nitelik olarak over rezervi değerlendirilmesinde en basit ve hızlı bilgi alabilme yoludur. Bazı yayınlar over rezervini gösteren en iyi belirtecin yaş olduğunu belirtirken, diğerleri yaşı siklusun 3. günü bakılan FSH değerinden sonra ikinci önemli belirteç olduğunu söylemektedir. Birçok çalışmada ise, yaş ile beraber serum FSH seviyeleri, ortalama over volümü ve AFS arasında belirgin bir korelasyon olduğu söylenmektedir (147, 151-153).

2.6.1.2 Bazal Serum FSH Düzeyi

Sıklıkla bakılan endokrin belirteç; erken foliküler fazda (siklusun 2-4. günleri arasında) bakılan serum FSH değeridir. Bazal FSH ile gebelik oranlarını araştıran bir çalışmada, FSH düzeyinin belirlenmesinin stimülasyon kalitesini belirlemede iyi olduğu vurgulanmıştır (154). Over rezervi azaldığında folikül gelişim bozulacak ve cevap olarak FSH değerleri artacaktır.

Bazal FSH'nın kontrolü inhibin, aktivin, E2 gibi birçok faktör tarafından düzenlendiği için, over rezervin indirekt göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir (155). En önemli dezavantajları; siklus içinde ve sikluslar arasında değişiklik gösterebilmesi, sigara gibi dış etkenlerden etkilenebilmesi, laboratuvarlar arasında geniş ölçüm farklılıklarının bulunabilmesi ve kötü overyan yanıtı olan hastalarda bazen normal sınırlar içinde bulunabilmesidir (156). FSH folikül sayısını gösterirken, yaş folikül kalitesi ile ilgilidir. (157).

2.6.1.3 FSH/LH Oranı

Siklusun 3. gününde yapılan testlerle belirlenen FSH/LH oranı, over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (158). Menopoz döneminde, FSH yükselirken beraberinde LH de artar. Ancak LH'deki artış, FSH' tan birkaç yıl sonra meydana gelir. FSH değerleri normal olan olgularda, FSH/LH oranı >3.6 olarak bulunduğu, indüksiyona yanıt azalmış olarak izlenmiştir (158, 159).

2.6.1.4 Bazal Serum E2 Düzeyi

Siklusun 2-4. günleri arası bakılan bazal E2 ölçümü, over rezervini belirlemede tek başına kısıtlı değere sahiptir. Yükselen E2 düzeyi, FSH'nın baskılanmasını ve aslında yüksek olan seviyelerin normal olarak ölçülmesine neden olacaktır (147,160). E2 seviyesi, sıklıktan sıklusa değişmekle birlikte, siklusun 2-4. günleri arasında sıklıkla 50 pg/mL'nin altındadır. Bir çalışmada E2'nin 80 pg/ml'nin üzerinde olmasının, over rezervinin azaldığını belirlemede anlamlı olduğu görülmüştür (161). Bununla birlikte başka birçok çalışmada, bazal E2'nin over rezervini göstermesi açısından klinik olarak uygulanabilir olmadığı ve foliküler gelişme ile önemli bir korelasyon göstermediği söylenmiştir (162).

2.6.1.5 Bazal İnhibin B Düzeyi

İnhibinler; Transforming Growth Factor-Beta ailesine ait dimerik polipeptid yapıda hormonlardır. İnhibin A ve inhibin B; granüloza ve teka hücreleri tarafından salgınlmaktadırlar (116). İnhibin A dominant folikülden salgılanırken, inhibin B ise genelde gelişmekte olan foliküllerden salgılanır. İnhibin B; luteo-foliküler dönemde artar, midfoliküler dönemde en yüksek değerlere gelir ve luteal faz boyunca düşük konsantrasyonlarda izlenir. İnhibin A ise; E2 ile paralellik içindedir ve düzeyindeki artış folikülün matüritesini göstermektedir (163).

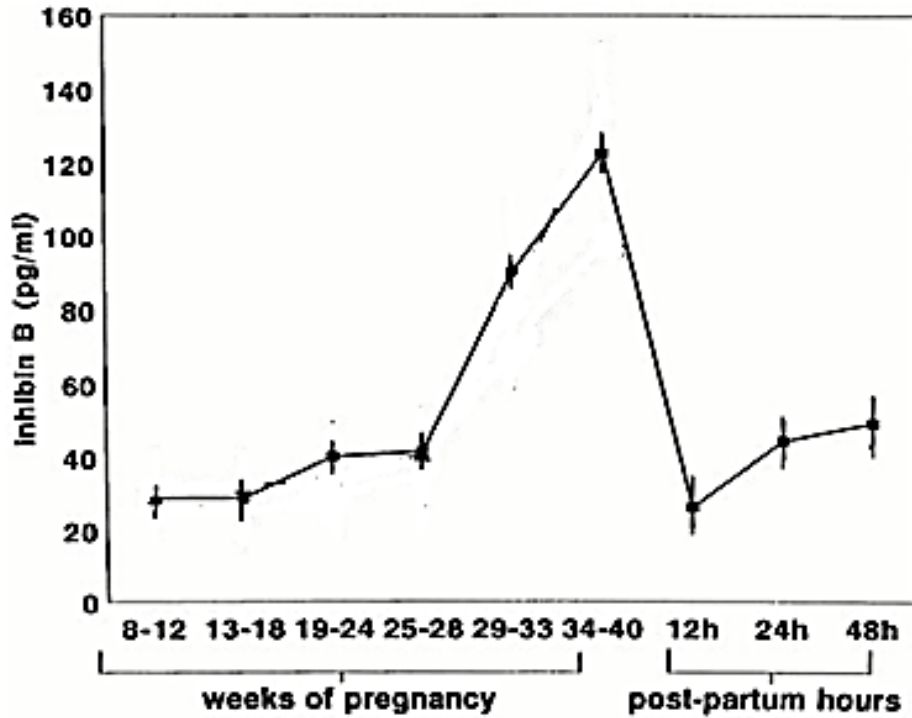
İnhibin B, LH piki öncesi 7 gün boyunca yüksek seyrederek. İnhibin B'nin yükselmesi, FSH artışını sınırlayıcı faktördür. 24-40 yaş arası infertil hastalarda

yapılan çalışmalarda, bazal inhibin B ile FSH arasında negatif, AFS arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur (164).

İnhibin B değerlerinin, yaş ve over rezervinin azalması ile orantı şekilde azaldığı belirlenmiştir. İnhibin B değerinin FSH ile beraber bakılması, over rezervi tahmininde daha etkili olabilir.

Normal bir inhibin B düzeyi; puberteye kadar düşük seyrederek, pubertede yükselir ve menopoza düşer. Siklusun 3.gününde bakılan inhibin B'nin 45 pg/ml veya daha az olması over rezervinin azalması şeklinde kabul edilir (165).

Yapılan bir çalışmada, gebelik boyunca inhibin B düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre, inhibin B seviyelerinin üçüncü trimesterde arttığı ve termde en yüksek seviyelere ulaştığı gözlenmiştir. Plasental doğum sonrası 12-48 saatte ise, inhibin B seviyelerinin normale geldiği izlenmiştir (Şekil 14) (166). Gebelikteki inhibin B değerleri sadece term dönemde, gebe olmayan kadınlardan yüksek değerlerde ölçülmüştür (167). Gebelikte inhibin B, asla çok yüksek değerlere ulaşmaz, yani termde oluşan pik değer, ovulasyon sonrası pik değerle aynı değer aralığındadır (163).



Şekil 14. Gebelik Dönemi ve Postpartum Ortalama İnhibin B Düzeyleri

2.6.1.6 AMH Düzeyi

AMH; antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanan, fetusta müllerian kanalların gerilemesine yol açan, glikoprotein yapıda bir hormondur.

AMH salınımı, gonadotropinlerden bağımsız olarak, foliküler büyüme aşamalarında izlenir. AMH, primordial folikül havuzunun tüketilme hızını yavaşlatmaktadır. FSH bağımlı folikül büyümesini inhibe eder ve dominant olmayan folikülün gelişmesini engeller (168). Atretik foliküller, teka hücreleri ve korpus luteum tarafından üretilmez (169). Salınımının gonadotropinlerden bağımsız olması, diğer over rezerv testleriyle karşılaştırıldığında büyük bir avantajdır.

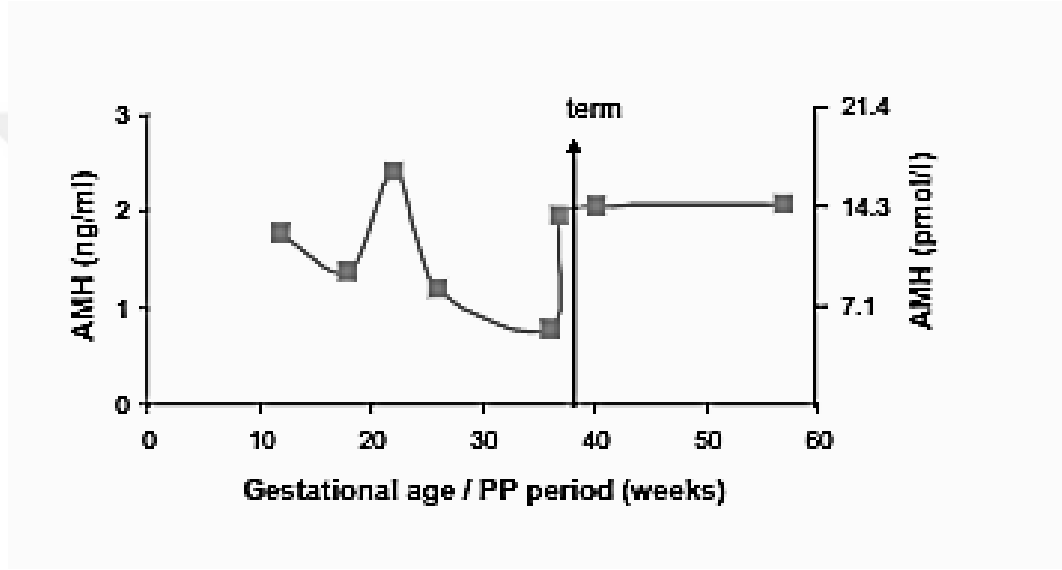
AMH seviyesi, puberteye dek çok düşüktür. Sonrasında AMH seviyesi, 25 yaşına dek yükselerek devam eder ve 25 yaşta pik yapar (170). Reprodüktif dönemde, 2–5 ng/ml aralığında izlenir. Yaşın ilerlemesi ile primordial folikül havuzu azalır ve AMH düzeyleri de düşer ve menapoz sonrası ölçülemeyen düzeylere ulaşır.

Normo-ovulatuvar ve infertil kadınlarda, siklus içinde veya sikluslar arasında, AMH değerlerinde farklılık izlenmez. Siklusta, herhangi bir günde düzeyi ölçülebilir. Bu durumda AMH, foliküler fazda da luteal fazda da değerlendirilebilir (171-,173).

Bir çalışmada, normo-ovulatuvar bir kadında ortalama AMH seviyesi 2.4 ± 1.1 ng/mL şeklinde hesaplanmıştır (174). AMH seviyesinin yaşla düşüş göstermesi, diğer over rezerv belirteçlerinden önce meydana gelmiştir (175-177). AMH için bir eşik değer üzerinde fikir birliğine varılmamıştır ancak alt sınır değer 0.7–1.3 ng/ml olarak önerilmiştir (11,178).

Erişkin kadınlarda over rezervi ve düşük over cevabını göstermede en etkili belirtecin AMH olduğuna dair birçok çalışma vardır (11,141,172,174-177). AFS ile AMH düzeyleri arasında mükemmel bir korelasyon gözlenmiştir. Menopoz sonrası veya ooferektomi sonrasında AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek seviyelere düşmesi, AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. İlerleyen yaş ile beraber AMH değerlerindeki düşmenin, menstrüel bozukluklar veya amenore sürecinden önce ortaya çıktığı tespit edilmiştir (174). Bu düşünceyle, güncel pratikte pelvik cerrahi öncesi ve sonrasında ölçülen serum AMH değerlerinin karşılaştırılması ile olgular, düşük over rezervine bağlı olarak semptomatik hale gelmeden önce, over fonksiyonu açısından araştırılabilir (179).

AMH'nin gebelik boyunca ve postpartum dönemde düzeylerinin değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (11,180,181). Ancak hamilelik sırasında AMH'de düşüş olduğunu ve AMH'nin postpartum hızla düzeldiğini de gösteren çok sayıda çalışma da vardır (10,182- 184). 97 makalenin değerlendirildiği bir derlemeye göre; AMH ilk trimesterde yükselmekte, takiben gebeliğin 20. haftasından 36. haftasına kadar düşüş göstermekte ve 38-39. haftalarına gelindiğinde gebelik öncesi dönemlerin biraz üzerine çıkarak, postpartum dönemde yaklaşık 160 gün kadar plato çizmektedir (Şekil 15) (184).



Şekil 15. Gebelik Dönemi ve Postpartum Ortalama AMH Değerleri

2.6.2 Dinamik Testler

2.6.2.1 Klomifen Sitrat Challenge Test (CCCT)

Siklusun 3. günü bazal FSH değeri ölçülür, ardından siklusun 5-9. günleri arası hastaya 100 mg/gün Klomifen sitrat başlanır. 10. gün FSH değeri tekrar ölçülerek, iki FSH değeri toplanır (185). Toplam FSH miktarı 26 mIU/mL veya daha fazla olduğunda over rezervi azalmış kabul edilir. Klomifen sitrat uyarısı sonucu folikül gelişiminin artması, E2'nin ve inhibin B'nin ise FSH'yı baskılaması beklenir. Bu testin pozitifliği yaşla birlikte artmaktadır. Siklusun 10. günü FSH değeri ile 3.

gün FSH değeri kıyaslandığında sensitivitesi daha yüksek, spesifitesi daha düşüktür (186).

2.6.2.2 GnRH Stimülasyon Testi (GAST):

Siklusun 2. ve 3. günleri arasında, bazal serum E2 ölçümünü takiben, suprafizyolojik dozda GnRH agonisti verildikten sonra serum E2 konsantrasyonlarındaki değişimi değerlendiren bir testtir. Ancak pahalıdır ve invaziv bir testtir. Bu durum testin yaygın kullanımını engellemektedir. Yapılan çalışmalarda, GAST'ın, overyan rezervi değerlendirmede yeterli olmadığı gözlenmiştir (187).

2.6.2.3 Ekzojen FSH Overyan Rezerv Testi (EFORT):

Siklusun 3. günü bazal FSH ve E2 seviyeleri ölçüldükten sonra, 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyondan 24 saat sonra, bazal E2 ve inhibin B düzeylerindeki değişikliklerin incelenir. Bazal FSH ve E2 düzeylerindeki artış, yardımcı üreme teknikleri uygulanan hastalarda siklus içinde over cevabını tahmin etmek için kullanılır. Spesifik olarak, FSH uygulamasına yanıt olarak E2 salgılanması, yumurtalık rezervi ve overyan stimülasyona cevap ile doğrudan ilişkilidir. Ekzojen FSH aldıktan 24 saat sonra E2 artışı >30 pg / ml olan kadınların, E2 artışı <30 pg / ml olan kadınlara göre daha iyi yanıt verdiği gözlenmiştir. FSH, granüloza hücrelerinden inhibin B salgılanmasını doğrudan uyarabilir. EFORT sonrası inhibin B seviyelerindeki artış derecesinin fazla olduğu hastalarda, overyan yanıtın daha iyi olduğu gözlenmiştir (188). Bu test de, tarama testi olmak için pahalı ve invaziv bir testtir.

Kwee ve ark (189) tarafından yapılan çalışmada, 56 olguya CCCT, 54 olguya EFORT uygulanmış ve olgularda FSH, LH, inhibin B ve E2 seviyeleri değerlendirilmiş. EFORT' un elde edilecek folikül sayısını belirlemede en iyi endokrin test olduğunu belirtmişlerdir.

2.6.3 Ultrasonografik testler

2.6.3.1 Over Volümü

Over volümü; 3 düzlemde overin çapları ölçülerek, elipsoidin volüm formülü kullanılarak hesaplanmaktadır ($D1 \times D2 \times D3 \times 0.523 =$ volüm). Yaş arttıkça folikül havuzunun azalmasına bağlı olarak over volümü de azalmaktadır. Overyan volüm, azalmış over rezervinin belirlenmesinde sınırlı değer taşımaktadır. Over boyutları; yaş ve menstrüel siklus evrelerine göre değişiklik gösterir. Her bir overin volümü; reproduktif dönemdeki bir kadında ortalama 6 cm^3 kabul edilmektedir (190,191). Benzer yaştaki fertil ve infertil olguların over volümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; infertil gruptaki kadınların over volümü daha düşük bulunmuştur (192).

Gebe ve gebe olmayanların over volümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; gebelerin over volümü daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca sağ ve sol over volümleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (190).

2.6.3.2 AFS

Over rezervinin değerlendirilmesinde AFS, AMH kadar değerlidir. AFS, erken foliküler fazda, ultrasonografi ile tespit edilen 10 mm'den küçük çapa sahip foliküllerin sayısı olarak tanımlanır ve her iki overde tespit edilen antral foliküllerin toplamına eşittir. AFS'nin, diğer over rezerv testlerine göre rezervi göstermede daha anlamlı olduğu izlenmiştir (193, 160). Normo-ovuluar bir kadında, siklusun 2-4. günleri arası 6 mm'ye dek, en az 5 antral folikülün gösterilmesi overyan rezervin kötü olmadığına işaret eder.

2.6.3.3 Overyan Stromal Kan Akımı

Doppler ultrasonografiyle overyan stromal sistolik kan akım hızının ölçülmesidir. Yapılan son çalışmalarda, overyan kan akımı siklus sırasında

incelenmiş ve yaş ile kan akımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (194). Ortalama sistolik kan akım hızının yüksek olduğu olgularda, over rezervinin azaldığını gösteren sonuçlar bildirilmiştir (195). Son dönemde yapılan bir metaanalizde, overyan kan akımının değerlendirilmesinde farklı kaynaklı akım parametreleri kullanıldığı için, over rezerv testi olarak klinik değeri net değildir (196).

2.6.3.4 Over Biyopsisi

Over biyopsisi, birim hacimdeki over korteksinde bulunan folikül sayısı ve folikül yoğunluğunu gösterebilir. Ancak over korteksinde foliküller homojen dağılmaz, işlem invazivdir ve işlemin fertilité üzerine olumsuz etkileri olabileceğinden, bu işlem önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Nisan 2019- Kasım 2019 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma için, Mustafa Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 03.04.2019 tarihinde, etik kurulu onayı alındı. Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi bilimsel araştırma projesi komisyonu tarafından desteklendi. Çalışmaya katılan tümü gönüllü kişilerden, etik kurul tarafından kabul edilen, çalışma başlangıcında bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Prospektif vaka- kontrollü çalışmaya, 18-45 yaş arası sezaryen planlanan 90 gebe dahil edildi. Gönüllü olarak tüp ligasyonu isteyen 30 gebe birinci çalışma grubunda, gönüllü olarak bilateral salpenjektomi isteyen 30 gebe ikinci çalışma grubunda, sterilizasyon işlemi yaptırmayan 30 gebe üçüncü grupta yer aldı.

Hastaların preoperatif görüşmede yaş, obstetrik ve jinekolojik öykü, aile anamnezleri yönünden detaylı sorgulaması yapıldı. Herhangi bir endokrin patolojisi saptanan, ailesinde prematür over yetmezliği hikayesi olan, overleri ilgilendiren cerrahi işlem öyküsü olan hastalar ile son bir yıl içinde pelvik cerrahi geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Olguların operasyon hazırlıkları yapıldı. Bu hazırlık sırasında alınan antekubital venöz kan numunelerine ek, jelli biyokimya tüplerine 8ml kadar çalışmada kullanılmak üzere kan örneği alındı. Operasyon öncesi gebelere transabdominal ultrasonografi uygulanarak AFS ve over volümlerinin ölçümü yapıldı.

Hastalar, preoperatif anestezi kliniği ile konsülte edildiler. Operasyon öncesi profilaktik antibiyotik uygulaması yapıldı. Tüp ligasyonu uygulanan hastalara Pomeroy yöntemi kullanıldı. Salpenjektomi uygulanan hastalarda ise, LigaSure elektrotermal bipolar damar kapatma sistemi kullanıldı. LigaSure kullanılarak tuba serbestleştirildi ve tubanın istmik bölgesinden çıkarıldı. Hastaların overlerine bir

müdahalede bulunulmadı. Operasyon sırasında, over volümleri eksplorasyonla teyit edildi.

Hastalar, postoperatif 10-12. haftalar arasında kontrol muayeneye çağrıldı. Hastaların operasyon sonrası jinekolojik anamnezleri alındı ve transvajinal ultrasonografi ile AFS ve over volümü ölçümü değerlendirildi. Hastalardan antekubital venöz 8ml kadar araştırmada kullanılmak üzere kan örneği alındı. Alınan tüm kan numuneleri, alındıkları gün, jelli biyokimya tüplerinde toplandı. Örneklerin pıhtılaşması için 20 dakika beklendi. Sonrasında 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası serum örnekleri porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı. Çalışma günü, serum AMH ve inhibin B düzeyleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELİSA Laboratuvarı’nda çalışıldı.

AMH ölçümü için, sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H0317,USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için, Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm’de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı, 93.75-6000 pg/ml ve hassasiyet 56.25 pg/ml’dir. Presizyon, intra-assay CV <6.79 % inter-assay CV<5.98 %’dir.

Inhibin B ölçümü için, sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H0313, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için, Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm’de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı, 7.81-500 pg/ml ve hassasiyet 4.69 pg/ml’dir. Presizyon, intra-assay CV <5.88 % inter-assay CV<5.41 %’dir.

Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde, Statistical Package for SocialSciences (SPSS) Mac-ios versiyon 21 yazılım programı kullanıldı. Verilerin kontrolleri ve analizleri aynı programda yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ve ortanca olarak sunuldu. Homojenite levene testine göre yapıldı ve $p>0.05$ homojen olarak değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın

dağılıp dağılmadığı, Kolmogorov Smirnov normalite $p>0.05$ veya skewness ve kurtosis testi ile değerlendirildi ve ± 1.5 aralığında normal dağılım olarak kabul edildi. Sayısal değişkenler için ikili bağımlı grup karşılaştırmalarında Paired-Samples T Testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için üçlü bağımsız grup karşılaştırmalarında ise normal dağılım varsayımı sağlandığı durumda One Way Anova Testi, sağlanmadığı durumda ise Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Anlamli farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için post-hoc testlerinden Bonferroni Testi uygulandı. Varyansların homojen dağılmasından dolayı bu test seçildi. Kategorik değişkenler için Ki-Kare koşulu sağlandığı durumda, çoklu ve ikili grup karşılaştırmalarında Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Ki-kare testi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda, 30 hastaya Pomeroy yöntemi ile tüp ligasyonu, 30 hastaya salpenjektomi yapıldı ve sterilizasyon işlemi yapılmayan 30 hasta da kontrol grubunu oluşturdu. Bu hastalardan, tüp ligasyonu yapılanlar Grup 1, bilateral salpenjektomi yapılanlar Grup 2 ve kontrol grubu ise Grup 3 olarak tanımlandı.

Grupların gebelik ve sezaryen durumları değerlendirildiğinde; tüm olguların graviditesi 1-9 arasında olup ortancası 4, paritesi 0-8 arasında olup ortancası 3, abortusu 0-5 arasında olup ortancası 0, yaşayanı 0-8 arasında olup ortancası 3 ve sezaryen sayısı 0-5 arasında olup ortancası 2 idi (Tablo 7).

Gravidite, parite, yaşayan ve sezaryen sayısı olarak, hem Grup 1 hem de Grup 2'nin ortanca gravidite ($p=0,0001$), parite ($p=0,0001$), yaşayan ($p=0,0001$) ve sezaryen sayısı ($p=0,0001$) Grup 3'ten daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$). Grup 1 ile Grup 2'nin ortanca gravidite ($p=1,00$), parite ($p=1,00$), yaşayan ($p=1,00$) ve sezaryen ($p=1,00$) sayısı açısından ve gruplar arasında ortanca abortus ($p=0,784$) sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların Gravidite, Parite, Abortus, Yaşayan ve Sezaryen Sayısına Göre Değerlendirilmesi

Parametreler	median (min-maks)				P1	P2	P3
	Genel	Grup 1	Grup 2	Grup 3			
Gravidite	4(1-9)	4(2-9)	5(2-8)	3(1-8)	1	0.0001*	0.0001*
Parite	3(0-8)	3(1-8)	3(1-7)	1(0-4)	1	0.0001*	0.0001*
Abortus	0(0-5)	0(0-5)	0(0-5)	0(0-3)	0,784	0.784	0.784
Yaşayan	3(0-8)	3(1-8)	3(1-7)	1(0-4)	1	0.0001*	0.0001*
Sezaryen Sayısı	2(0-5)	3(0-5)	3(0-5)	1(0-4)	1	0.0001*	0.0001*

Kruskal Wallis Testi; P1: Grup 1 ve Grup 2, P2: Grup 1 ve Grup 3, P3: Grup 2 ve Grup 3, * $p<0,001$
min:minimun maks:maksimum

Gruplardaki hastaların gebelik haftaları ve yaşlarını değerlendirdiğimizde; tüm olguların yaş ortalaması $30,92\pm 5,35$ ve gebelik haftası ortalaması $37,89\pm 1,18$

idi. Grup 1'in yaş ortalaması 31 ± 4.202 , Grup 2'nin 35.47 ± 3.481 , Grup 3'ün ise 26.3 ± 3.861 idi. Grup 1'in gebelik haftası ortalaması 37.87 ± 1.137 , Grup 2'nin 37.57 ± 1.104 , Grup 3'ün ise 38.23 ± 1.251 idi (Tablo 8).

Grup 2 Grup 1 ve Grup 3'ten, Grup 1 ise Grup 3'ten yaş ortalaması olarak daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$). Gebelik haftası olarak ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.091$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların Yaş ve Gebelik Haftasına Göre Değerlendirilmesi

Parametreler	ort±ss				P1,P2,P3
	Genel	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Yaş	30.92 ± 5.35	31 ± 4.202	35.47 ± 3.481	26.3 ± 3.861	0.0001*
Gebelik Haftası	37.89 ± 1.18	37.87 ± 1.137	37.57 ± 1.104	38.23 ± 1.251	0.091

One Way Anova P1: Grup 1 ve Grup 2, P2: Grup 1 ve Grup 3, P3: Grup 2 ve Grup 3, * $p<0.001$
ort: ortalama ss: standart sapma

Çalışmamıza katılan hastalar eğitim durumlarına göre değerlendirildiğinde, hastaların %23.3 'ü okumamış, %47.8'i ilköğretim, %16.7 lise ve %12.2 üniversite mezunu idi. Grupların eğitim durumlarına göre değerlendirmesinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.096$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Eğitim Durumlarına Göre Değerlendirilmesi

Eğitim	% (n)				P
	Genel	Grup 2	Grup 3	Grup 1	
Okumamış	%23.3(21)	%23.3(7)	%30(9)	%16.7(5)	0.096
İlköğretim	%47.8(43)	%63.3(19)	%40(12)	%40(12)	
Lise	%16.7(15)	%6.7(2)	%23.3(7)	%20(6)	
Üniversite	%12.2(11)	%6.7(2)	%6.7(2)	%23.3(7)	

Ki-kare Testi %=yüzde n=sayı

Çalışmamıza katılan hastalar sigara içme durumlarına göre değerlendirildiğinde, hastaların %20'si sigara içiyor, %80'i içmiyordu. Sigara

içenlerin %23.3'ü Grup 3'te idi. Sigara içmeyenlerin ise %83.3'ü Grup 2 idi (Tablo 10).

Grupların sigara içme durumlarına göre değerlendirilmesinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.812$) (Tablo 10).

Tablo 10. Grupların Sigara İçme Durumlarına Göre Değerlendirilmesi

	% (n)				
Sigara	Genel	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
İçiyor	%20(18)	%16.7(5)	%20(6)	%23.3(7)	0.812
İçmiyor	%80(72)	%83.3(25)	%80(24)	%76.7(23)	

Ki-kare Testi %=yüzde n=sayı

Hasta gruplarının kendi içlerinde AMH bağımlı olarak değerlendirilmesinde, Grup 1'in AMH ortalama değerleri preoperatif dönemde 2.588 ± 0.454 ng/ml, postoperatif dönemde ise 2.736 ± 0.407 ng/ml olarak hesaplanmış olup, AMH ortalama değerleri karşılaştırıldığında postoperatif dönem, preoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.0001$). Grup 2'nin AMH ortalama değerleri preoperatif 2.496 ± 0.265 ng/ml, postoperatif ise 2.735 ± 0.247 ng/ml olup AMH ortalama değerleri karşılaştırıldığında postoperatif dönem, preoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.0001$). Grup 3'ün AMH ortalama değerleri preoperatif dönemde 2.498 ± 0.584 ng/ml, postoperatif dönemde ise 2.472 ± 0.506 olarak hesaplanmış olup, AMH ortalama değerlerinin preoperatif ve postoperatif dönem değişikliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.485$) (Tablo 11)

Tablo 11. Grupların kendi içlerinde AMH bağımlı değerlendirilmesi

	ort±ss		P
	Preoperatif(ng/ml)	Postoperatif(ng/ml)	
Grup 1	2.588±0.454	2.736±0.407	0.0001*
Grup 2	2.496±0.265	2.735±0.247	0.0001*
Grup 3	2.498±0.584	2.472±0.506	0.485

Paired-Samples T Testi *p<0.001. ort:ortalama ss:standart sapma

Hasta gruplarının kendi içlerinde İnhibin B bağımlı olarak değerlendirilmesinde, Grup 1'in İnhibin B ortalama değerleri preoperatif dönemde 59.237±25.872 pg/ml, postoperatif dönemde ise 56.996±25.421 pg/ml olarak hesaplanmış olup, İnhibin B ortalama değerleri açısından preoperatif dönem, postoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.014). Grup 2'nin İnhibin B ortalama değerleri preoperatif dönemde 55.757±24.965 pg/ml, postoperatif dönemde ise 55.212±24.640 pg/ml olarak hesaplanmış olup, İnhibin B ortalama değerleri açısından preoperatif ve postoperatif dönem değişikliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.456). Grup 3'ün İnhibin B ortalama değerleri preoperatif dönemde 62.835±29.162 pg/ml, postoperatif dönemde ise 56.928±30.618 pg/ml olarak hesaplanmış olup, İnhibin B ortalama değerleri açısından preoperatif dönem, postoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.0001) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların kendi içlerinde İnhibin B bağımlı değerlendirilmesi

Gruplar	ort±ss		p
	Preoperatif(pg/ml)	Postoperatif(pg/ml)	
Grup 1	59.237±25.872	56.996±25.421	0.014*
Grup 2	55.757±24.965	55.212±24.640	0.456
Grup 3	62.835±29.162	56.928±30.618	0.0001**

Paired-Samples T Testi *p<0.05 **p<0.001 ort:ortalama ss:standart sapma

Grupların kendi içlerinde bazal AFS bağımlı olarak değerlendirilmesinde, Grup 1'in AFS ortalama değerleri preoperatif dönemde 6.27±0.90, postoperatif

dönemde ise 7.10 ± 1.26 olarak ölçülmüş olup, postoperatif dönem, preoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.0001$). Grup 2'nin AFS ortalama değerleri preoperatif dönemde 5.43 ± 1.00 , postoperatif dönemde ise 6.27 ± 1.04 olarak ölçülmüş olup, postoperatif dönem, preoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.0001$). Grup 3'ün AFS ortalama değerleri preoperatif dönemde 5.90 ± 0.76 , postoperatif dönemde ise 7.03 ± 1.27 olarak ölçülmüş olup, postoperatif dönem, preoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.0001$) (Tablo 13).

Grupların kendi içlerinde total bazal over volümü bağımlı olarak değerlendirilmesinde, Grup 1'in over volümü ortalama değerleri preoperatif dönemde 12.390 ± 1.216 cm³, postoperatif dönemde ise 12.357 ± 1.209 cm³ olarak ölçülmüş olup, preoperatif ve postoperatif dönem değişikliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.546$). Grup 2'nin over volümü ortalama değerleri preoperatif dönemde 12.261 ± 1.260 cm³, postoperatif dönemde ise 11.951 ± 1.147 cm³ olarak ölçülmüş olup, preoperatif dönem, postoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.0001$). Grup 3'ün over volümü ortalama değerleri preoperatif dönemde 13.055 ± 1.723 cm³, postoperatif dönemde ise 12.728 ± 1.497 cm³ olarak ölçülmüş olup, preoperatif dönem, postoperatife kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Grupların Kendi İçlerinde Ultrasonografik Muayene Bulgularına Bağımlı Değerlendirilmesi

Gruplar	Parametreler	ort \pm ss		P
		Preoperatif	Postoperatif	
Grup 1	AFS	6.27 ± 0.90	7.10 ± 1.26	0.0001**
	Over volümü (cm ³)	12.390 ± 1.216	12.357 ± 1.209	0.546
Grup 2	AFS	5.43 ± 1.00	6.27 ± 1.04	0.0001**
	Over volümü (cm ³)	12.261 ± 1.260	11.951 ± 1.147	0.0001**
Grup 3	AFS	5.90 ± 0.76	7.03 ± 1.27	0.0001**
	Over volümü (cm ³)	13.055 ± 1.723	12.728 ± 1.497	0.001*

Paired-Samples T Testi * $p < 0.05$. ** $p < 0.001$ ort:ortalama ss:standart sapma

Gruplar arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle, grupların kendi içlerindeki preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki değişime göre, gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Gruplar arası preoperatif ve postoperatif dönemlerin kıyaslanmasında, grupların AMH ortalama değişimine göre değerlendirdiğimizde, Grup 1’de 0.138 ± 0.119 artma, Grup 2’de 0.230 ± 0.094 artma ve Grup 3’te 0.025 ± 1.9830 azalma izlendi. Grup 2’nin Grup 1 ve Grup 3’e göre ortalama AMH artışı daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.044$ ve $p=0.0001$). Grup 1’in de Grup 3’e göre ortalama AMH artışı daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.0001$) (Tablo 14).

Gruplar arası preoperatif ve postoperatif dönemlerin kıyaslanmasında, grupların İnhibin B ortalama değişimine göre değerlendirdiğimizde, Grup 1’de 2.241 ± 4.538 azalma, Grup 2’de 0.545 ± 3.981 azalma ve Grup 3’te 5.907 ± 6.00 azalma izlendi. Grup 3’te Grup 1 ve grup 2’e göre ortalama İnhibin B azalması daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.018$ ve $p=0.0001$). Grup 1 ve Grup 2 arasında ortalama inhibin B azalmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.577$) (Tablo 14).

Tablo 14. AMH, İnhibin B Ortalama Değişimlerinin Gruplar Arası Kıyaslaması

	ort±ss				P1	P2	P3
	Genel	Grup1	Grup2	Grup3			
AMH	0.114 ± 0.178	0.138 ± 0.119	0.230 ± 0.094	0.025 ± 1.9830	0.044*	0.0001**	0.0001*
İnhibin B	1.993 ± 5.786	2.241 ± 4.538	0.545 ± 3.981	5.907 ± 6.00	0.577	0.018*	0.0001*

One Way Anova P1:Grup1 ve Grup2, P2:Grup1 ve Grup3, P3:Grup2 ve Grup3, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$
ort: ortalama ss:standart sapma

Gruplar arası preoperatif ve postoperatif dönemlerin kıyaslanmasında, grupların bazal AFS ortalama değişimine göre değerlendirdiğimizde, Grup 1’de

0.833±0.949 artma, Grup 2’de 0.833±0.874 artma ve Grup 3’te de 1.133±0.937 artma izlendi. AFS değişim ortalamaları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=1.00 ve p=0,631) (Tablo 15).

Gruplar arası preoperatif ve postoperatif dönemlerin kıyaslanmasında, grupların total bazal over volümü ortalama değişimine göre değerlendirdiğimizde, Grup 1’de 0.032±0.292 azalma, Grup 2’de 0.310±0.417 0.310 azalma ve Grup 3’te de 0.327±0.488 azalma izlendi. Grup 2 ve Grup 3’te over volümünde azalma, Grup 1’den daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.030 ve p=0,019). Grup 2 ile Grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=1.00) (Tablo 15).

Tablo 15. Ultrasonografik Muayene Bulgularının Ortalama Değişimlerinin Gruplar Arası Kıyaslaması

	ort±ss				P1	P2	P3
	Genel	Grup1	Grup2	Grup3			
AFS	0.933±0.9 21	0.833±0.94 9	0.833±0.8 74	1.133±0.93 7	1	0.631	0.63 1
Over Volümü	0.223±0.4 25	0.032±0.29 2	0.310±0.4 17	0.327±0.48 8	0.030 *	0.019 *	1

One Way Anova P1:Grup1 ve Grup2, P2:Grup1 ve Grup3, P3:Grup2 ve Grup3, *p<0.05
ort:ortalama ss:standart sapma

Çalışmamıza katılan hastaların postpartum laktasyon durumlarına göre değerlendirildiğinde, hastaların %76.7’si emziriyor, %23.3’ü emzirmiyordu. Emzirenlerin %90’ı Grup 3’te idi. Emzirmeyenlerin ise %33.3’ü Grup 2 idi (Tablo 16).

Grupların postpartum laktasyon durumlarına göre değerlendirilmesinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0.089)(Tablo 16).

Tablo 16. Grupların Laktasyon Durumlarına Göre Değerlendirilmesi

Laktasyon	%(n)				P
	Genel	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Var	%76.7(69)	%73.3(22)	%66.7(20)	%90(27)	0.089
Yok	%23.3(21)	%26.7(8)	%33.3 (10)	%10(3)	

Ki-kare Testi %:yüzde. n:sayı

5. TARTIŞMA

Tubal sterilizasyon tüm dünyada en popüler kontrasepsiyon yöntemlerindedir. Ülkemizde, tubal sterilizasyonun tercih edilme sıklığı, 2003 verilerine göre %5.7'dir (197). Tubal sterilizasyon, birçok gelişmekte olan ülkede olduğu gibi Türkiye'de de sıklıkla postpartum dönemde yapılmaktadır (3,4).

Tüp ligasyonu ve salpenjektomi sonrası bazı hastalarda, ek cerrahi tedavi gereksinimi yaratabilen dismenore, disfonksiyonel uterin kanama ve cinsel davranışlarda ortaya çıkan değişiklikler; 1951 yılında Williams ve ark (145) tarafından post-tubal sterilizasyon sendromu olarak tanımlanmıştır. Bu durumun oluşmasına, uygulanan işlem sırasında mezosalpenksin hasar görmesi sonucu meydana gelen nekrozun, utero-overyan kanlanmayı bozması neden olarak gösterilmiştir.

Sezaryen sırasında uygulanan tubal sterilizasyon sonrası işleme bağlı olarak over kanlanmasının azalarak over rezervini olumsuz etkileyebileceği hipotezi, bu çalışmanın çatısını oluşturmuştur. Çalışmamızda, sterilizasyon istemi olan gebelere, sezaryen işlemi sırasında pomeroy yöntemi ile tüp ligasyonu veya bilateral salpenjektomi işlemi uyguladık. Over rezerv belirteçlerinden ultrasonografik muayene ile over volümü ve AFS'i ve biyokimyasal testlerden AMH ve İnhibin B parametrelerini preoperatif dönemde ve postoperatif 10-12. Haftalar arasında değerlendirdik.

Post-tubal sterilizasyon sendromu tanımlamasının yapıldığı 1951 yılından bugüne dek, tubal sterilizasyonun over rezervine olan etkisini kısa vadeli ve uzun vadeli olarak araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan ilk çalışmalar, menstrüel değişikliklerin araştırıldığı subjektif çalışmalardır. Neil ve ark (198) tarafından 1975 yılında, 563 hastada yapılan çalışmada, monopolar koter kullanılan tubal sterilizasyon işlemleri sonrasında dismenore ve menoraji görülme sıklığının arttığı gösterildi. Benzer şekilde Shain ve ark (199) 1989 yılında, 444 hastada yaptıkları çalışmada, monopolar ve pomeroy yöntemiyle yapılan tubal

sterilizasyon sonrası dismenore ve menorajinin arttığı ancak halka yöntemiyle bu artışın gözlenmediğini gösterildi. Vessey ve ark (98) ise 1983 yılında, kontraseptif yöntemlerin etkilerini araştırdıkları çalışmada, 2 243 hastaya tubal sterilizasyon uygulandı ve hastalar 12 ile 96 ay boyunca takip edildi. Çalışma sonucunda, menstrüel düzende bir değişiklik saptanmadı. Bu dönemde yapılan çoğu çalışmada takip süreleri göz önüne alındığında, 10 ile 15 yıla dek olguların takip edildiği ve menopoza girme sürecinin göz önüne alınmadığı görülmektedir. Ve bu çalışmalar incelendiğinde, tubal sterilizasyonun doğrudan menstrüel bir bozukluğa yol açtığı sonucuna ulaşılmamaktadır.

Amerikan sterilizasyon çalışma grubunun (U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group) 2000 yılında yaptığı çalışma, menstrüel düzen ile tubal sterilizasyon ilişkisini araştıran en kapsamlı araştırmadır. 9 514 tüp ligasyonu yapılmış olgu ile 573 partneri vazektomi yapılmış olgu, çok merkezli olarak 5 yıl boyunca adet düzenleri ile ilgili bir anket düzenlenerek takip edildi. Çalışma sonucunda olgular siklus süreleri ve ara kanama şikayetinin varlığı yönünden istatistiksel olarak benzer saptandı (99) .

Bernard ve ark (200) 2002 yılında yaptıkları çalışmada, tüp ligasyonu yapılmış 97 hasta ile tüp ligasyonu yapılmamış 879 olguyu, 5 yıl içinde veya 5 yıldan önce tüp ligasyonu yapılanlar olarak ikiye bölerek kontrol grubu ile karşılaştırdı. Tüp ligasyonu üzerinden 5 yıldan fazla zaman geçen olgularda, dismenore ve adet düzeninde anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca sezaryen öyküsü olup tüp ligasyonu yapılan kişilerin kanama miktarında azalma yönünden daha az riskli olduklarını saptadılar.

Overin kanlanması; ovaryen ve uterin arterlerce olmaktadır. Arteria uterina'nın ramus ovaricus dalı, tubalara çok yakın geçerek arteria ovarica ile anastomoz yapar. Bu anastomoz tüm genital organların beslenmesinde önemlidir (102,140). Arteria uterina'nın overe giden dalı, özellikle tubanın istmik bölgesine çok yakın seyretmektedir ve tubal ligasyon ya da salpenjektomi sırasında hemen her zaman bağlanır.

Tubal sterilizasyon sonrası, arteria ovarica'nın distalinde bir basınç meydana gelir ve kan akımında daha çok azalmaya sebep olur. Bu basınç artışı ve kan akımında azalmanın bir sonucu olarak, östrojen/progesteron dengesinde bozukluk ve östrojen eksikliği meydana gelir (146). Yeterli miktarda kanlanmayan overden gelişen folikülde yeterli matürasyon oluşmayacak, folikül östrojen pikini gerçekleştiremeyecek ve sonuçta LH pikinde de bozukluklar olacaktır. Hastada klinik olarak; anovuluar siklus sonucu menoraji, hipermenore, polimenore ya da oligomenore gelişebilecek ve ovulasyon sonrası dönemde gelişen korpus luteumda da yetersizlik meydana gelebilecektir (3,146).

Geber ve ark (201) 1996 yılında, pomeroiy yöntemi ile tüp ligasyonu yapılan hastalarda, preoperatif ve postoperatif over ve uterusun kan akımının doppler ile değişimini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışma yaptılar. Laparotomi ile tüp ligasyonu yapılan 20 olguda, uterin ve ovaryen arterlerde cerrahiden önce ve sonra belirgin istatistiksel değişiklik izlenmedi ve pomeroiy tekniğinin, uterin ve ovaryen kan akımında ani bir değişikliğine yol açmadığı sonucuna varıldı.

Donnez ve ark (202) 1981 yılında, 58 hastada tubal sterilizasyon sonrası luteal fonksiyonu değerlendirdi ve benzer yaştaki kontrol grubuyla karşılaştırdı. Midluteal fazda yapılan progesteron ölçümleri ve endometrial biyopsiler sonucunda, monopolar koter ve pomeroiy yöntemi kullanılan tubal sterilizasyonlar sonrası endometrial dokuda azalma tespit edildi. Hakverdi ve ark (3) 1994 yılında yaptıkları çalışmada, 17 olguya Pomeroiy yöntemi ile laparatomik tüp ligasyonu, 11 olguya sliken band ile laparoskopik tubal sterilizasyon ve 15 hastaya kolpotomi ile fibriektomi uygulandı. Preoperatif ve postoperatif 3. ,6. ve 12. Aylarda FSH, LH, E2, progesteron seviyelerine bakıldı ve endometrial örnekleme yapıldı. Sonuç olarak, tüp ligasyonunun, luteal faz yetmezliği ve anovulasyon riskinin arttığını gösterdiler. El-Mahgoub ve ark (203) 1984 yılında, 109 hastaya pomeroiy veya halka yöntemleriyle tüp ligasyonu uyguladı. Operasyon sonrası midluteal fazda endometrial biyopsilerle olgular takip edildi. İlk 24 ayda, kontrol grubuna kıyasla, endometrial dokuda azalma saptandı. Ancak 24 ile 58. Aylar arasında yapılan takiplerde endometrial doku örneklerinde anormallik saptanmadı. Hague ve ark (204) tarafından 1987 yılında yapılan çalışmada ise, tubal sterilizasyonu uygulanan hastalara ve kontrol grubuna

yapılan endometrial doku örneklerinde fark saptanmadı ve luteal yetmezlik gözlenmedi. Sumiala ve ark (205) 2000 yılında, 22 olguya laparoskopik Hulka klips ve 24 olguya laparoskopik Filshie klipsi uyguladı ve korpus luteum üzerine etkisini değerlendirdi. Her hastanın operasyon öncesi ve operasyon sonrası 3. ve 12. Aylarda progesteron düzeylerine bakıldı ve operasyondan bir yıl sonra endometrial örnekleme yapıldı. Luteal dönem progesteron düzeylerinde 3. ayda en düşük seviyede izlendi, 12. ayda ise yükselme ortaya çıktı ancak, bu değerler operasyon öncesi değerlerden daha düşük düzeylerde gözlemlendi. 3. ayda ortaya çıkan bu düşüşün akut iskemi nedeniyle ortaya çıktığı, iyileşme sürecinde oluşan vaskülarizasyon sonrası artan perfüzyon ile bu durumun bir miktar ortadan kalktığı yorumu yapıldı.

Yapılan çalışmalara bakıldığında, tubal sterilizasyonun luteal dönemde meydana getirdiği değişimler tartışmalıdır. Tubal sterilizasyonun luteal dönemi olumsuz yönde etkilediğine yönelik sonuçlar sunan çalışmalar yanında, olumsuz etkisinin olmadığını savunanlar ve ayrıca erken dönemde olumsuz etki yarattığını ve bu etkinin ancak 12 ay ve sonrasında normale döndüğü sonucuna ulaşan araştırmalar mevcuttur. Dolayısıyla bu durum, günümüzde hala tartışmalıdır.

Kadınlarda yaşın ilerlemesi ile birlikte fertilité azalmaktadır. İleri yaş, over rezervi normal izlenen hastalarda bile olumsuz prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Fertilitédeki azalmanın endometrial nedenler sonucunda mı yoksa over rezervinin azalmasından mı kaynaklandığı yapılan çalışmalarda değerlendirilmiştir. Genç kadınlardan alınan oositlerden oluşan embriyolar, yaşlı alıcılara transfer edildiğinde gebelik oranlarının, genç kadınlardakine benzer olarak gözlemlenmiştir (151,162,188,206) .

Yaş, önemli bir prognostik göstergedir. Ancak genç hastalarda da düşük rezerv saptanabilir. El-Toukhy ve ark (207) tarafından yapılan çalışmada, düşük over rezerv tanımlı ve FSH değerlerinde artış saptanan 762 olgu üç farklı yaş grubuna (30 yaş altı, 30–38 yaş arası, 38 yaş üstü) ayrıldı ve gruplar arasında implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Dolayısıyla yalnızca yaş göz önüne alınarak over rezervini değerlendirmek doğru bir yaklaşım olmayacaktır ve yaş ile birlikte over rezerv belirteçleri, over fonksiyonunu

belirlemede önemli bir rol oynamaktadırlar. Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılacak ideal yöntem; noninvazif, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir olmalıdır.

Bizim çalışmamızda gravidite, parite, yaşayan ve sezaryen sayısı olarak, hem Grup 3 hem de Grup 2'nin ortanca gravidite, parite, yaşayan, sezaryen sayısı Grup 1'den daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca gruplardaki hastaların yaşlarını değerlendirdiğimizde, Grup 3 Grup 1 ve Grup 2'den, Grup 2 ise Grup 1'den yaş ortalaması olarak daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bunun öncelikli nedenleri, fertilitatesini tamamlamış gebelerin daha ileri yaşta olması, tüp ligasyonu istemi olan gebelere salpenjektomi işleminin önerilmesi ve ileri yaşta olan gebelerin salpenjektomi işlemine onay vermeleriydi. Gruplarımız arasında yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı olması nedeniyle, grup içi preoperatif ve postoperatif değerler arasındaki değişime göre grupları karşılaştırdık ve değerlendirdik.

Tüp ligasyonu ve bilateral salpenjektominin overlere ve dolayısıyla over rezervine olan etkisini araştırmaya yönelik birçok çalışma literatürde mevcuttur (1,3,6-8,12,63,96,99,141-146). Ancak literatürde over rezerv testlerinin şüpheli olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (208).

Ultrasonografik muayene ile over rezervinin değerlendirmesinde hızlı ve doğru bir yöntemdir. Total bazal over volümünün, yaş ilerledikçe azaldığı ölçülmüştür. Over rezervindeki azalmayı AFS, FSH'dan önce gösterebilir. AFS'nin over rezervini göstermede, diğer over rezerv testlerinden daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (193, 160).

Bancsi ve ark (149) over rezerv belirteçlerini karşılaştırmak için in vitro fertilizasyon uygulanan 120 hastada, AFS, over hacmini ölçtüler ve FSH, E2 ve inhibin B seviyelerini incelediler. AFS, düşük over rezervini göstermede en iyi belirteç olarak kabul edildi. Ayrıca AFS ile birlikte serum FSH ve inhibin B'nin değerlendirilmesinin, kötü yanıt tahminindeki doğruluk payını arttırdığı vurgulandı.

Erişkin kadınlarda over rezervi ve düşük over cevabını göstermede en etkili belirtecin AMH olduğuna dair, özellikle son dönemde birçok çalışma yapılmıştır

(11,141,172,174-177). AFS ile AMH düzeyleri arasında mükemmel bir korelasyon gözlenmiştir. Tüp ligasyonu yapılan olgularda over rezervinin araştırılmasında AMH'nın kullanıldığı ilk çalışmalardan Goynumer ve ark (209) tarafından 2009 yılında yapılan çalışmada, bipolar koter ile tüp ligasyonu yapılan 44 olgu ve mekanik klips ile laparoskopik tüp ligasyonu yapılan 44 olgu incelendi. İşlem öncesi ve işlemden 10 ay sonra menstrüel siklusun 3.gününde FSH, LH, E2, inhibin b ve AMH değerleri ile karşılaştırıldı. Sonuç olarak; iki grupta da belirgin hormonal değişim saptanmamakla birlikte, bipolar koter kullanılan grupta operasyon sonrasında ortalama AFS ve over volümünde istatistiksel açıdan anlamlı olan azalma saptandı.

Ercan ve ark (210) tarafından 2013 yılında yapılan araştırmada, bipolar koter ile tüp ligasyonu yapılan 49 olgu preoperatif ve postoperatif üçüncü ayda, menstrüel siklusun 3.günü FSH, E2, AMH değerleri ve ultrasonografik muayene ile değerlendirildi. Sonuç olarak; AMH ve AFS preoperatif döneme kıyasla postoperatif dönemde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan düşüş izlendi. Ortalama AFS ve AMH değerlerinde meydana gelen düşüş, pozitif korelasyon göstermesi yönünden anlamlı olarak bulundu. Benzer olarak Fanchin ve ark (211) tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada, 75 infertil hastaya siklusun 3. günü FSH, LH, inhibin B, AMH ölçümü yapıldı ve AFS ölçüldü. AMH düzeylerinin AFS ile korelasyonunun çok güçlü olduğu bulundu. Findley ve ark (212) tarafından laparoskopik histerektomilerde yapılan bilateral salpenjektominin over rezervine kısa süreli etkisini araştıran çalışmada ise, 15 olguda laparoskopik histerektomi sırasında bilateral salpenjektomi işlemi yapıldı, 15 olguda ise salpenksler bırakıldı. Her iki grupta da AMH preoperatif, postoperatif 4-6. haftada ve postoperatif 3. ayda ölçüldü. Sonuç olarak, her iki grup arasında AMH seviyeleri arasında belirgin farklılık saptanmadı.

Histerektomi sırasında operasyona eklenen salpenjektomin salpenjektominin ovaryan rezervi ve ovaryan stromal kan akımı üzerine etkisini araştıran ilk çalışmalardan biri 2007 yılında Sezik ve ark tarafından yapıldı. Bu çalışmada, 12 olguya histerektomi ve bilateral salpenjektomi yapıldı, diğer 12 olguya ise parsiyel salpenjektomi yapıp paraovaryan dokunun arka komşuluğunda kalan doku bırakıldı. Olgulardan erken folliküler fazda preoperatif, postoperatif 1.ay ve postoperatif 6. ay serum FSH, LH, E2 seviyeleri, ultrasonografik muayene ile overyan volüm ölçümü

ve doppler ile overyan stromal kan akımı ölçümleri değerlendirildi. Her iki grup arasında biyokimyasal değerlerde anlamlı fark izlenmedi ancak over kanlanmasındaki azalmanın salpenjektomi yapılan grupta daha fazla olduğunu saptandı. Salpenjektomi yapılırken overyan kan dolaşımına dikkat edilmesi gerektiği vurgulandı (8).

Elektif salpenjektomi uygulaması, son yıllarda giderek artmaktadır. Nedenlerinden biri; Piek ve ark tarafından 2001 yılında ortaya konan ve sonraki çalışmalarla daha güçlü bir teori haline gelen epitelyal over kanserinin distal tubadan kaynaklanmasıdır (213,214,215). Venturella ve ark (216) profilaksi amacıyla yapılan salpenjektominin, over rezervine 3 ile 5 yıl sonraki etkilerini incelediler. Profilaktik bilateral salpenjektomi yapılan hastaların overyan yaşı OvAge yöntemi olan AMH, FSH, 3D AFS, vasküler indeks, akım indeksi ve vasküler akım indeksi değerleri kombine edilerek istatistiksel modelleme oluşturularak incelendi. Kontrol grubu OvAge modeli yapabilmek için öncesinde kaydedilen 652 sağlıklı kadını içeren geniş bir popülasyondan meydana getirildi. Sonuç olarak, total laparoskopik histerektomiye salpenjektominin eklenmesinin, ameliyattan yaklaşık 3 ile 5 yıl sonra geç reproduktif yıllarda overyan yaşı değiştirmedeği belirlendi. Yine Venturella ve ark (217) tarafından 2015 yılında yapılan çalışmada, profilaktik salpenjektomi yapılan olgularda, over ve tubaya yakın yumuşak dokuların çıkarılmasının over rezervini bozmadığı gösterildi. 186 hastanın 143 tanesine laparoskopik myoma uteri cerrahisi, 43 tanesine de laparoskopik cerrahi sterilizasyon işlemi uygulandı. Hastalar rastgele iki guba ayrıldı ve 91 olguya standart salpenjektomi gerçekleştirildi, 95 olguda ise tubalarla birlikte mezosalpinks de çıkarıldı. Preoperatif ve postoperatif 3. ayda AMH, FSH, 3D AFS, vasküler indeks, akım indeksi, vasküler akım indeksi ve OvAge değerleri değerlendirildi. Gruplar arasında ovaryan rezerv değişikliği açısından belirgin değişiklik izlenmedi ayrıca gruplar operasyon süreleri, hemoglobin seviyesi değişiklikleri, ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranı açısından benzer olarak izlendi. Sonuç olarak salpenjektomi sırasında mezosalpinksin çıkarılmasının overyan rezerve zarar vermediği gösterildi.

Salpenjektominin over kanseri profilaksisindeki rolünü anlamak için Ely ve ark (218) bilateral salpenjektomi, tüp ligasyonu ve oklüzyonunu içeren 2010 ve 2016

yılları arasında yayınlanmış çalışmaları derlediler. Bilateral salpenjektomi ve tüp ligasyonunun sterilizasyon açısından birbirine olan etkinliği, overyan kanseri önlemede olan etkinliği, operatif sonuçları ve overyan fonksiyonları incelediler. Tüp ligasyonunun overyan kanser riskinde %13-41 oranında, salpenjektominin ise %42-78 oranında azalma sağladığını buldular. Her iki prosedürde komplikasyon oranları ve overyan rezervlerde farklılık açısından fark izlenmedi. Çalışma sonucunda, tüp ligasyonu planlanan hastalara salpenjektominin önerilebileceği vurgulanmıştır.

Revel ve ark (219) 2003 yılında yaptıkları çalışmada, sezaryen sırasında Pomeroy yöntemi ile tüp ligasyonu yapılan 20 olgu ile benzer özellikleri olan ve sadece sezaryen olan 20 olgunun overyan morfoloji ve doppler ultrasonografi ile overyan ve uterin arter kan akımları karşılaştırıldı. Over volümleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Doppler bulguları açısından overyan pulsatilite indeksinin tüp ligasyonu yapılan olgularda istatistiksel açıdan anlamlı olarak arttığı, diğer doppler parametrelerinin her iki grupta benzerlik gösterdiği izlendi.

Özyer ve ark (1) 2012 yılında yaptıkları araştırmada; sezaryen sırasında tüp ligasyonu yapılan 24 olgu ile minilaparotomi ile tüp ligasyonu yapılan 26 olguyu, bariyer metodu kullanan 30 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırdı. Olgular menstrüel dönemin 3.gününde FSH, LH, E2, inhibin B ve AMH ve ultrasonografik muayene bulguları ile değerlendirildi. Sonuç olarak, sezaryen sırasında tüp ligasyonu uygulanan olguların AMH ve inhibin B değerleri minilaparotomi uygulanan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Minilaparotomi yapılan olguların ortalama AFS ve over volüm değerleri, kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulundu. Bu çalışma, hastaların preoperatif durumların değerlendirilmemiş olması yönünden kısıtlıdır.

Herman ve ark (6) 2017 yılında sezaryen sırasında yapılan tüp ligasyonu veya salpenjektominin over rezervine etkisini araştırdıkları çalışmada, preoperatif ve postoperatif 6-8. Haftalar arasında AMH değerleri incelendi. Çalışmada 22 olguya salpenjektomi, 24 olguya tüp ligasyonu yapıldı. Salpenjektomi grubundaki olguların yaş ortalaması 37.0±3.9 yıl iken tüp ligasyonu grubunun yaş ortalaması 34.3±4.1 yıldır. Gebelik ve sezaryen sonrası AMH değerlerinde gruplar arasında belirgin fark

izlenmedi. Ortalama AMH değerlerinde hafif artış izlendi ve sırasıyla salpenjektomi grubunda ve bilateral tubal ligasyon grubunda 0.58 ± 0.98 ng/ml ve 0.39 ± 0.41 ng/ml idi. Salpenjektomi yapılan olguların operasyon süresi ortalama 13 dk daha uzun idi. Her iki grup arasında cerrahi komplikasyonlarda ve postoperatif hemoglobin değerlerinin azalmasında fark izlenmedi. Shinar ve ark (86) tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada, sezaryen sırasında 99 olguya Pomeroy yöntemi ile tüp ligasyonu, 50 olguya ise total salpenjektomi uygulandı. Demografik, obstetrik ve cerrahi özellikler her iki grupta benzerdi. Ortalama sezaryen süresi tüp ligasyonu ve total salpenjektomi için benzerdi. Postpartum ateş, yara yeri enfeksiyonu, hastanede yatış süresi, tahmini kan kaybı ve doğum sonrası 1 ay içinde tekrar görülme oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak iki çalışmada da, salpenjektomi yöntemi ile yapılan tubal sterilizasyonun, tüp ligasyonu kadar güvenli olduğu gözlemlendi.

Kuijper ve ark (184) tarafından 2013 yılında hazırlanan derlemede, AMH ilk trimesterde yükselmekte, takiben gebeliğin 20. haftasından 36. haftasına kadar düşüş göstermekte ve 38-39. haftalarına gelindiğinde gebelik öncesi dönemlerin biraz üzerine çıkarak, postpartum dönemde yaklaşık 160 gün kadar plato çizmektedir. Köninger ve ark (10) tarafından 2013 yılında ve 554 sağlıklı gebede yapılan çalışmada ise, AMH seviyelerinin her trimesterde farklılık gösterdiği izlenmiştir. Özellikle üçüncü trimester ve postpartum ilk 4 gün düşük seyreden AMH'nın, 4. Günden sonra tekrar arttığını gözlenmiştir. Ayrıca özellikle 35 yaş üzeri gebelerde, trimesterlar arası düşüşün daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Moini ve ark (220) tarafından 2019 yılında 37 hafta ve üzeri primipar gebelerle yapılan çalışmada, preoperatif ve postoperatif 6.ayda AMH ve AFS değerleri ölçülerek vajinal doğum ve sezaryenin over fonksiyonları üzerine etkisi araştırıldı. Bu çalışmada, üçüncü trimester sonundaki serum AMH düzeyleri doğumdan altı ay sonrasına göre daha düşük bulundu. Doğum şekli ile over rezervi arasındaki ilişkinin, laktasyonel amenore ve fetal cinsiyetten etkilenmediği gösterildi.

Çalışmamızda, tüp ligasyonu ve salpenjektomi yapılan gebelerde, postoperatif dönemdeki AMH ortalama değerlerini, preoperatif döneme göre istatistiksel olarak daha yüksek bulduk. Bu durum, literatürde gebelik boyunca AMH değişimlerini

inceleyen çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir (10, 184,220). Term öncesine kadar devam eden AMH değerlerindeki düşüşe gebelikte ortaya çıkan hemodilüsyon neden olmuş olabilir. Ayrıca gebelikte folikülogenez inhibe olabilir ve AMH üretilemeyebilir. Buna bağlı olarak gebelik döneminde AMH düşüşü meydana gelmiş olabilir. AMH'deki bu baskılanma, doğum yapan kadınların nülliparlara göre neden daha geç menopoza girdiğini açıklayabilir. İleri yaş gebeliklerde özellikle son trimesterde daha fazla AMH baskılanması ve bizim çalışmamızda salpenjektomi grubunun yaş ortalamasının daha fazla olması, bu gruptaki hastaların postoperatif dönemde daha yüksek AMH ortalama değerlerinin bulunmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Bu noktada belirlenen AMH değerleri, over rezervinin ne kadar etkilendiğini söylemek için yeterli değildir. Diğer taraftan, gebelik sırasında damarların yanısıra pelvik yapıların hipertrofisi ve sezaryen sırasında kesinin daha büyük olması, damar hasarlanmasının daha az olmasını sağlayabilir. Sonuç olarak, tubal mezosalpinks içerisindeki damar yapıları mümkün olduğunca korunabilir.

Sigara içmek, artmış FSH seviyeleri ve erken menopoz ile ilişkilidir. Plante ve ark (221) 2010 yılında yaptıkları çalışmada, sigara içmenin AMH seviyelerini azalttığını belirttiler. Bu da sigaranın primordial foliküllerin tükenmesi üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda, grupların sigara içme durumlarına göre değerlendirilmesinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu nedenle sigaranın AMH üzerinde olası etkilerini göz ardı edebildik.

Velasquez ve ark (222) 2006 yılında yaptıkları çalışmada, laktasyonel amenore sırasında hipofiz over aksı değerlendirildi. Prolaktin seviyeleri ile inhibin B arasında ters korelasyon tespit edildi. Serum inhibin B değerleri, laktasyonel amenore döneminde ve erken foliküler fazda düşük saptandı ve midfoliküler fazda anlamlı olarak artış meydana geldi. Aynı zamanda folikül sayısında ve folikül büyüklüğünde artış olduğu gözlemlendi.

Burger ve ark (223) 2001 yılında yaptıkları çalışmada, postpartum erken dönem inhibin seviyelerini incelediler. 29-38 yaş arası hastalarda, postpartum FSH, inhibin A, inhibin B, E2 ve prolaktin seviyelerini ölçtüler. İnhibin B ve FSH

seviyelerinin bir süre sonra yükselmeye başladığını tespit ettiler. İnhibin B'deki bu artışın, FSH yükselmesiyle uyarılan foliküller sonucu olduğu varsayılmaktadır.

Çalışmamızda grupların inhibin B ortalama değerlerine göre değerlendirdiğimizde, kontrol grubundaki inhibin B azalmasının, tüp ligasyonu ve salpenjektomi grubuna göre istatistiksel olarak daha fazla olduğunu saptadık. Tüp ligasyonu ve salpenjektomi gruplarındaki azalmada ise, istatistiksel olarak bir fark izlenmedi. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, inhibin B seviyelerinin üçüncü trimesterde arttığı ve postpartum dönemde normal seviyelere geldiği gözlenmiştir (163,166,167,222). Bu durum, çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda grupların postpartum laktasyon durumlarına göre değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Ancak emzirmeyenlerin %10'u Grup 1, %26,7'si Grup 2, %33,3'ü Grup 3 idi. Prolaktin ile inhibin B arasında ters korelasyon olduğu gerçeği göz önüne alındığında, kontrol grubunun postpartum dönemde inhibin B değerindeki azalmanın, tüp ligasyonu ve salpenjektomi grubuna göre daha fazla olması, laktasyon oranlarının daha yüksek ya da diğer bir deyişle prolaktin seviyesinin daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Bu noktada belirlenen inhibin B değerleri, over rezervinin ne kadar etkilendiğini söylemek için yeterli değildir. Diğer taraftan, salpenjektomi ve tüp ligasyonu grubunda inhibin B seviyelerinin daha erken haftalarda yükselmiş olması, daha yüksek FSH değerlerine bağlı da olabilir. Ancak FSH, çalışmamızda over rezerv parametresi olarak kullanılmamıştır ve prolaktin seviyelerinin ölçümü yapılmamıştır.

Çalışmamızda, grupların bazal AFS ortalama değişimine göre değerlendirdiğimizde, Grup 1'de 1,133 artma, Grup 2'de 0,833 artma ve Grup 3'te de 0,833 artma izlendi. AFS değişim ortalamaları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Bu durum, literatürde postpartum dönemde AFS ölçümlerini inceleyen çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir (222).

Çalışmamızda, grupların total bazal over volümü ortalama değişimine göre değerlendirdiğimizde, Grup 1'de 0,327 azalma, Grup 2'de 0,032 azalma ve Grup 3'te de 0,310 azalma izlendi. Grup 1 ve Grup 3'te over volümünde azalma, Grup 2'den

daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Grup 1 ile Grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Literatürde, gebelik döneminde over volümünün daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (190). Bu durum, çalışmamızın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamızın kısıtlılığı, gebelerin preoperatif dönemde AFS ve over volümü ölçümlerinin transabdominal ultrasonografi ile yapılmış olmasıdır. Bunun yanında over volümü, operasyon sırasında eksplorasyon ile teyit edilmiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sezaryen sırasında tüp ligasyonu ve bilateral salpenjektominin over fonksiyonlarına etkisinin değerlendirilmesi adına yaptığımız bu çalışmada, AMH, inhibin B, AFS ve over volümü değerlerini preoperatif ve postoperatif 10-12. Haftalarda değerlendirerek karşılaştırdık. Çalışmamız sonucunda parametrelerdeki değişimlerin, gebelik ve laktasyon dönemindeki hormonal durum nedeniyle mi yoksa tüp ligasyonu veya bilateral salpenjektomiden mi kaynaklandığı net olarak ortaya koyulamamıştır. Araştırmamız ve mevcut literatür bilgilerinin ışığında, sezaryen sırasında tüp ligasyonu ve bilateral salpenjektominin over rezervine olan etkisi net değildir. Yine de sezaryen sırasında tubal sterilizasyon, pratik ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilebilir.

Literatüre baktığımızda, over rezervi ile sezaryen arasındaki ilişkinin yeterince irdelenmediğini görmekteyiz. Sezaryen operasyonu ve sezaryen sırasında uygulanan tüp ligasyonu ve salpenjektomi işlemleri ile oluşabilecek adezyonların sonuçlarını araştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız sonucunda parametrelerdeki değişimlerin, gebelik ve laktasyon dönemindeki hormonal durum nedeniyle mi yoksa tüp ligasyonu veya bilateral salpenjektomiden mi kaynaklandığı net olarak ortaya koyulamamıştır. Yine de sezaryen sırasında tüp ligasyonu ve salpenjektomi, pratik ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilebilir. Daha geniş popülasyonlarla uygulanacak araştırmalar, bu kısıtlılığı ortadan kaldırabilir. Çalışmaya, gebe olmayan elektif tubal sterilizasyon vakalarının eklenmesi ve hastaların uzun dönem takiplerinin yapılması ile daha net yorum yapabileceğimiz sonuçlar ortaya çıkabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Özyer, Şebnem, et al. "Tubal sterilization during cesarean section or as an elective procedure? Effect on the ovarian reserve." *Contraception* 86.5 (2012): 488-493.
2. Amy, Jean-Jacques, and Vrijesh Tripathi. "Contraception for women: an evidence based overview." *bmj* 339 (2009): b2895.
3. Hakverdi, A. U., et al. "Changes in ovarian function after tubal sterilization." *Advances in contraception* 10.1 (1994): 51-56.
4. Danis, Rachel B., Carl R. Della Badia, and Scott D. Richard. "Postpartum permanent sterilization: could bilateral salpingectomy replace bilateral tubal ligation?." *Journal of minimally invasive gynecology* 23.6 (2016): 928-932.
5. Salvador, Shannon, et al. "No. 344-opportunistic salpingectomy and other methods of risk reduction for ovarian/fallopian tube/peritoneal cancer in the general population." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 39.6 (2017): 480-493.
6. Herman, Hadas Ganer, et al. "Ovarian reserve following cesarean section with salpingectomy vs tubal ligation: a randomized trial." *American journal of obstetrics and gynecology* 217.4 (2017): 472-e1.
7. Qin, Feng, Dan-Feng Du, and Xue-Lian Li. "The effect of salpingectomy on ovarian reserve and ovarian function." *Obstetrical & gynecological survey* 71.6 (2016): 369-376.
8. Sezik, Mekin, et al. "Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 33.6 (2007): 863-869.
9. ASRM Obesity and reproduction: A committee opinion. "Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine." *Fertil Steril* 104 (2015): 1116-1126.
10. Köninger, Angela, et al. "Anti-Mullerian-hormone levels during pregnancy and postpartum." *Reproductive Biology and Endocrinology* 11.1 (2013): 60.
11. La Marca, Antonio, et al. "Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy." *Human reproduction* 20.6 (2005): 1569-1572.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion." *Fertility and sterility* 103.3 (2015): e9-e17.

13. World Health Organization. Public Health Papers. Vol. 42. Geneva: W.H.O; 1969. Prevention of perinatal morbidity and mortality.
14. Sağlık, Ana Çocuk, and Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. "Doğum ve Sezaryen Eylemi Yönetim Rehberi." Ankara: Damla Matbaacılık (2010).
15. Cunningham, F. Gary. "Cesarean section and postpartum hysterectomy." Williams obstetrics (2001).
16. Dikmen, Selin, et al. "Geçirilmiş sezaryeni olan hastalarda uterus insizyonunun transvers veya sefalokaudal genişletilmesinin sonuçları: Prospektif randomize kontrollü çalışma." Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi 25.1 (2017).
17. Cunningham FG, Leveno KJ. Cesarean section. In: Williams Obstetrics. 21st Ed 2015 p: 587– 621.
18. Sewell, Jane Eliot. "Cesarean section-a brief history." A brochure to accompany an exhibition on the history of cesarean section at the National Library of Medicine 30 (1993).
19. Boley, J. P. "The history of caesarean section. 1935." CMAJ: Canadian Medical Association Journal 145.4 (1991): 319.
20. Himmetoğlu, Özdemir. "Demirtürk F." Sezaryen güncel değerlendirme ve kabul edilebilir sezaryen oranlarının sağlanması yönünde öneriler. MN-Klinik Bilimler&Doktor 9 (2003): 516-23.
21. Eastman, Nicholson J. "The role of frontier America in the development of cesarean section." American Journal of Obstetrics and Gynecology 24.6 (1932): 919-929.
22. Ülman, Y. I. Osmanlı'dan Cumhuriyet'e geçiş sürecinde bir aydının portresi (1861-1940) Dr. Besim Ömer Akalın.
23. World, Health Organization Human Reproduction Programme. "WHO Statement on caesarean section rates." Reproductive health matters 23.45 (2015): 149.
24. Sayiner, F. Deniz, and Nebahat Özerdoğan. "Doğal Doğum."

25. Betrán, Ana Pilar, et al. "The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014." *PloS one* 11.2 (2016): e0148343.
26. Bakanlığı, Sağlık. "Sağlık İstatistik Yıllığı 2014." Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel MÜdürlüğü Yayını (2015).
27. OECD, Caesarean sections (indicator). doi: 10.1787/adc3c39f-en (Accessed on 13 December 2017).
28. US Department of Health and Human Services. Cesarean childbirth. Report of a consensus development conference sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development in conjunction with the National Center for Health Care Technology. No. 82-2067. September 22–24, 1980. NIH Publication, 1981.
29. Heffner, Linda J., Elena Elkin, and Ruth C. Fretts. "Impact of labor induction, gestational age, and maternal age on cesarean delivery rates." *Obstetrics & Gynecology* 102.2 (2003): 287-293.
30. Tita, Alan Thevenet N. "When is primary cesarean appropriate: maternal and obstetrical indications." *Seminars in perinatology*. Vol. 36. No. 5. WB Saunders, 2012.
31. Simpson, Lynn L. "When is primary cesarean appropriate: fetal indications." *Seminars in perinatology*. Vol. 36. No. 5. WB Saunders, 2012.
32. Al-Mufti, Raghad, Andrew McCarthy, and Nicholas M Fisk. "Obstetricians' personal choice and mode of delivery." *The Lancet* 347.9000 (1996): 544.
33. Cotzias, Christina S., Sara Paterson-Brown, and Nicholas M. Fisk. "Obstetricians say yes to maternal request for elective caesarean section: a survey of current opinion." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 97.1 (2001): 15-16.

34. Anderson, Geoffrey M., and Jonathan Lomas. "Determinants of the increasing cesarean birth rate: Ontario data 1979 to 1982." *New England journal of medicine* 311.14 (1984): 887-892.
35. Singh, Susheela, Gilda Sedgh, and Rubina Hussain. "Unintended pregnancy: worldwide levels, trends, and outcomes." *Studies in family planning* 41.4 (2010): 241-250.
36. Conde-Agudelo, Agustin, Anyeli Rosas-Bermúdez, and Ana C. Kafury-Goeta. "Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review." *American journal of obstetrics and gynecology* 196.4 (2007): 297-308.
37. World Health Organization. *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs sustainable development goals*. World Health Organization, 2016.
38. Potts, Malcolm, and Martha Campbell. "History of contraception." *Gynecology and Obstetrics* 6.8 (2002): 18-22.
39. R., D., Prof. Dr. Nusret Fişek'in kitaplaşmamış yazıları-2, Ana Çocuk Sağlığı, Nüfus Sorunları ve Aile Planlaması. 1998: p. 177-81.
40. Sağlığı, TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk, and Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. "Aile Planlaması Danışmanlığı Katılımcı Kitabı." Ankara: TC Sağlık Bakanlığı (2009): 1-15.
41. Gibbs, Ronald S., et al. *Danforth's obstetrics and gynecology*. Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
42. Koyuncuer, Ali. "Kontrasepsiyon ve Türkiye'de Durum." *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 13.12 (2004): 455-459.
43. Cindoglu, D., Sirkeci, I., & Sirkeci, R. F. (2008). Determinants of choosing withdrawal over modern contraceptive methods in Turkey. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 13(4), 412-421.
44. Araştırması, Nüfus Sağlık. "Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü." Measure, Macro international Inc., Ankara (1999).
45. Dinç, Gönül, et al. "Fertility preferences, contraceptive behaviors and unmet needs: a gap between urban and suburban parts of a city." *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 12.1 (2007): 86-94.
46. Ozcirpici, Birgul, et al. "Attitudes towards family planning in the Southeast Anatolian Project (SEAP) region of Turkey." *BMJ Sexual & Reproductive Health* 31.2 (2005): 121-122.

47. Küçük, Mert, Hilmiye Aksu, and Selda Demircan Sezer. "Misconceptions about the side effects of combined oral contraceptive pills." *Gynecological Endocrinology* 28.4 (2012): 282-285.
48. Demir, C., Tıraş, B., Gökmen, O., Dilbaz, B., & Yeniél, Ö. Prof. Dr. İsmail Mete İtil.
49. Trussell, James. "Contraceptive failure in the United States." *Contraception* 70.2 (2004): 89-96.
50. Aksu, H. "Kontraseptif yöntemler." *Kadın Sağlığı* 1 (2008): 288-330.
51. Speert, Harold. *Obstetric and gynecologic milestones*. Taylor & Francis, 1996.
52. Lungren, S. S. "A case of cesarean section twice successfully performed on the same patient." *The American Journal of Obstetrics and Diseases of Women and Children (1869-1919)* 14.1 (1881): 78.
53. Prystowsky, Harry, and N. J. Eastman. "Puerperal tubal sterilization: report of 1,830 cases." *Journal of the American Medical Association* 158.6 (1955): 463-467.
54. Murphy, Ana Alvarez. "Operative laparoscopy." *Fertil Steril* 47.1 (1987): 1-18.
55. Çam, M. Erdal, et al. "Bilgilendirme (Aydınlatma) ve Rıza (Onam) formu ve Genel Hukuk Boyutu." *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi* 1.2: 88-154.
56. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Practice bulletin no. 133: benefits and risks of sterilization." *Obstetrics and gynecology* 121.2 Pt 1 (2013): 392.
57. Peterson, Herbert B. "Sterilization." *Obstetrics & Gynecology* 111.1 (2008): 189-203.
58. Peterson, Herbert B., et al. "The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the US Collaborative Review of Sterilization." *American journal of obstetrics and gynecology* 174.4 (1996): 1161-1170.
59. Peterson, Herbert B., et al. "Pregnancy after tubal sterilization with bipolar electrocoagulation." *Obstetrics & Gynecology* 94.2 (1999): 163-167.
60. Rodriguez, Maria I., Alison B. Edelman, and Nathalie Kapp. "Postpartum sterilization with the titanium clip: a systematic review." *Obstetrics & Gynecology* 118.1 (2011): 143-147.
61. Ríos-Castillo, J. E., Velasco, E., Arjona-Berral, J. E., Monserrat Jordan, J. A., Povedano-Cañizares, B., & Castelo-Branco, C. (2013). Efficacy of Essure

- hysteroscopic sterilization—5 years follow up of 1200 women. *Gynecological Endocrinology*, 29(6), 580-582.
62. Kulier, Regina, et al. "Minilaparotomy and endoscopic techniques for tubal sterilisation." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2004).
 63. Huber, Alexander W., et al. "Tubal sterilization: complications of laparoscopy and minilaparotomy." *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology* 134.1 (2007): 105-109.
 64. Panel, Pierre, and Isabelle Grosdemouge. "Predictive factors of Essure implant placement failure: prospective, multicenter study of 495 patients." *Fertility and sterility* 93.1 (2010): 29-34.
 65. Perkins, Rebecca B., et al. "Gynecologic outcomes after hysteroscopic and laparoscopic sterilization procedures." *Obstetrics & Gynecology* 128.4 (2016): 843-852.
 66. Levy, Barbara, Mark D. Levie, and Meredith E. Childers. "A summary of reported pregnancies after hysteroscopic sterilization." *Journal of minimally invasive gynecology* 14.3 (2007): 271-274.
 67. Varma, Rajesh, and Janesh K. Gupta. "Failed sterilisation: evidence-based review and medico-legal ramifications." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 111.12 (2004): 1322-1332.
 68. Soderstrom, R. M. (1985). Sterilization failures and their causes. *American journal of obstetrics and gynecology*, 152(4), 395-403.
 69. American Collage of Obstetrics Gynecologists. *Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures*. Practise bulletin, No 23, Washington DC ACOG 2001.
 70. Chapman, Lynne, and Adam Magos. "Female sterilization." *Expert review of medical devices* 5.4 (2008): 525-537.
 71. Gariepy, A. M., Creinin, M. D., Smith, K. J., & Xu, X. (2014). Probability of pregnancy after sterilization: a comparison of hysteroscopic versus laparoscopic sterilization. *Contraception*, 90(2), 174-181.
 72. Alam, Pakeeza, and Cheryl B. Iglesia. "Informed consent for reconstructive pelvic surgery." *Obstetrics and Gynecology Clinics* 43.1 (2016): 131-139.
 73. Tanner, Judith, Peter Norrie, and Kate Melen. "Preoperative hair removal to reduce surgical site infection." *Cochrane database of systematic reviews* 11 (2011).

74. Dumville, Jo C., et al. "Preoperative skin antiseptics for preventing surgical wound infections after clean surgery." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2013).
75. Haas, David M., et al. "Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 7 (2018).
76. Owens, Stephanie M., et al. "Antimicrobial prophylaxis for cesarean delivery before skin incision." *Obstetrics & Gynecology* 114.3 (2009): 573-579.
77. Bates, Shannon M., et al. "VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." *Chest* 141.2 (2012): e691S-e736S.
78. Mathai, Matthews, G. Justus Hofmeyr, and Namratha E. Mathai. "Abdominal surgical incisions for caesarean section." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5 (2013).
79. Story, Lisa, and Sara Paterson-Brown. "Caesareandeliveries: indications, techniquesandcomplications." *Best Practice in Labour and Delivery*: 104.
80. Koifman A, Harlev A, Sheiner E, Press F, Wiznitzer A. Routine cervical dilatation during elective cesarean delivery - Is it really necessary? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Jul; 22 (7): 608-611.
81. Lal, K., and P. Tsomo. "Comparative study of single layer and conventional closure of uterine incision in cesarean section." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 27.3 (1988): 349-352.
82. Sardo, Attilio Di Spiezio, et al. "Risk of cesarean scar defect in single-versus double-layer uterine closure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials."
83. Nabhan, Ashraf F., Nahed E. Allam, and Mohamed Hamed Abdel-Aziz Salama. "Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6 (2016).
84. Jones, H.W. and J.A. Rock, *Te Linde's operative gynecology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
85. Qiu, H., Li, L., Wu, S., Liang, H., Yuan, W., & He, Y. (2011). A comparative study of female sterilization via modified Uchida and silver clip techniques in rural China. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 112(3), 190-194.

86. Shinar, Shiri, et al. "Total bilateral salpingectomy versus partial bilateral salpingectomy for permanent sterilization during cesarean delivery." *Archives of gynecology and obstetrics* 295.5 (2017): 1185-1189.
87. McAlpine, Jessica N., et al. "Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention." *American journal of obstetrics and gynecology* 210.5 (2014): 471-e1.
88. Creinin, Mitchell D., and Nikki Zite. "Female tubal sterilization: the time has come to routinely consider removal." *Obstetrics & Gynecology* 124.3 (2014): 596-599.
89. Sieh, Weiva, et al. "Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies." *International journal of epidemiology* 42.2 (2013): 579-589.
90. Oskowitz, Selwyn, Albert D. Haverkamp, and Walter L. Freedman. "Experience in a series of fimbriectomies." *Fertility and sterility* 34.4 (1980): 320-323.
91. Chi, I-Cheng. "Use of multiple clips for tubal occlusion in interval laparoscopic sterilization: Circumstances and consequences." *Contraception* 50.5 (1994): 409-416.
92. Rodriguez, M. I., A. Seuc, and D. C. Sokal. "Comparative efficacy of postpartum sterilisation with the titanium clip versus partial salpingectomy: a randomised controlled trial." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 120.1 (2013): 108-112.
93. Kovacs, Gabor T., and Anthony J. Krins. "Female sterilisations with Filshie clips: What is the risk failure? A retrospective survey of 30 000 applications." *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care* 28 (2002): 34-35.
94. Woolcott, R. "The efficacy and safety of different techniques for trocar insertion in laparoscopic surgery." *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* 10.1 (2001): 11-14.
95. Rochat, R. W., et al. "Mortality associated with sterilization: preliminary results of an international collaborative observational study." *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 24.4 (1986): 275-284.
96. DeStefano, Frank, et al. "Long-term risk of menstrual disturbances after tubal sterilization." *American journal of obstetrics and gynecology* 152.7 (1985): 835-841.
97. Pickersgill, A., et al. "Open laparoscopy: the way forward." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 106.11 (1999): 1116-1119.

98. Vessey, Martin, et al. "Tubal sterilization: findings in a large prospective study." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 90.3 (1983): 203-209.
99. Peterson, Herbert B., et al. "The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization." *New England Journal of Medicine* 343.23 (2000): 1681-1687.
100. Lahaie, Marie-Andrée, et al. "Can fear, pain, and muscle tension discriminate vaginismus from dyspareunia/provoked vestibulodynia? Implications for the new DSM-5 diagnosis of genito-pelvic pain/penetration disorder." *Archives of sexual behavior* 44.6 (2015): 1537-1550.
101. Stamp, Georgina, Gillian Kruzins, and Caroline Crowther. "Perineal massage in labour and prevention of perineal trauma: randomised controlled trial." *Bmj* 322.7297 (2001): 1277-1280.
102. Clement, P. B., et al. "Blaustein's pathology of the female genital tract." 5th ed. New (2002): Springer.
103. Merrill, James A. "Ovarian hilus cells." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 78.6 (1959): 1258-1271.
104. Matsuda, Fuko, et al. "Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells." *Journal of Reproduction and Development* 58.1 (2012): 44-50.
105. McGee, Elizabeth A., and Aaron JW Hsueh. "Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles." *Endocrine reviews* 21.2 (2000): 200-214.
106. Macklon, Nicholas S., and Bart CJM Fauser. "Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human." *Archives of medical research* 32.6 (2001): 595-600.
107. Miyano, Takashi. "In vitro growth of mammalian oocytes." *Journal of Reproduction and Development* 51.2 (2005): 169-176.
108. Oktay, Kutluk, David Briggs, and Roger G. Gosden. "Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82.11 (1997): 3748-3751.
109. Gougeon, Alain. "Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results." *Human reproduction* 1.2 (1986): 81-87.
110. Chabab, A., et al. "Follicular steroids in relation to oocyte development and human ovarian stimulation protocols." *Human Reproduction* 1.7 (1986): 449-454.

111. Erickson, Gregory F. "The graafian follicle: a functional definition." Ovulation. Springer, New York, NY, 2000. 31-48.
112. Arıcı, A., et al. "Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite." İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul (2006).
113. Kobayashi, M., R. Nakano, and A. Ooshima. "Immunohistochemical localization of pituitary gonadotrophins and gonadal steroids confirms the two-cell, two-gonadotrophin hypothesis of steroidogenesis in the human ovary." Journal of Endocrinology 126.3 (1990): 483-NP.
114. Ryan, K. J., and Z. Petro. "Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa and thecal cells." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 26.1 (1966): 46-52.
115. Picton, H. M., et al. "The in vitro growth and maturation of follicles." Reproduction (Cambridge, England) 136.6 (2008): 703-715.
116. Messinis, Ioannis E. "Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications." Human reproduction update 12.5 (2006): 557-571.
117. Speroff, L., R. Gloss, and N. Kase. "Reprod Endoc and Infertility 1996." Ch 13: 1457-1470.
118. Colonna, Rosella, et al. "Somatic cell-oocyte interactions in mouse oogenesis: stage-specific regulation of mouse oocyte protein phosphorylation by granulosa cells." Developmental biology 133.1 (1989): 305-308.
119. Fechner, R. E., S. E. Mills, and S. S. Sternberg. "Histology for pathologists." (1992).
120. Hayes, Frances J., et al. "Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 83.6 (1998): 1835-1841.
121. Dunaif, Andrea, et al. "Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome." Diabetes 38.9 (1989): 1165-1174.
122. Histoloji, Tekelioğlu M. Özel. "İnce yapı ve gelişme." Antıp AŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları. Ankara (2002): 263-76.
123. Ganong, William F. "Review of Medical physiology, large Medical Book, IMC Grow hill." (2003).
124. Fauser, Bart CJM, and Paul Devroey. "Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and luteal phase consequences." Trends in Endocrinology & Metabolism 14.5 (2003): 236-242.

125. Christenson, Lane K., and Richard L. Stouffer. "Follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone/chorionic gonadotropin stimulation of vascular endothelial growth factor production by macaque granulosa cells from pre- and periovulatory follicles." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82.7 (1997): 2135-2142.
126. Speroff, Leon, and Marc A. Fritz, eds. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. lippincott Williams & wilkins, 2005.
127. Bulun, Serdar E. "The physiology and pathology of the female reproductive axis." *Williams textbook of endocrinology* (2008): 541-614.
128. Gore, Bernard Z., Burton V. Caldwell, And Leon Speroff. "Estrogen-induced human luteolysis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 36.3 (1973): 615-617.
129. Auletta, Frederick J., and Anthony PF Flint. "Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates, and women especially in relation to the time of luteolysis." *Endocrine Reviews* 9.1 (1988): 88-105.
130. Csapo, A. I., M. O. Pulkkinen, and H. L. Kaihola. "The relationship between the timing of luteectomy and the incidence of complete abortions." *American journal of obstetrics and gynecology* 118.7 (1974): 985-989.
131. Jones, Georgeanna S. "Luteal phase defect: a review of pathophysiology." *Current opinion in obstetrics & gynecology* 3.5 (1991): 641-648.
132. Burton, Graham J., et al. "Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87.6 (2002): 2954-2959.
133. Allahbadia, Gautam N., and Rubina Merchant. *Intrauterine insemination*. JP Medical Ltd, 2013: 362-373.
134. De, MJ Souza. "Menstrual disturbances in athletes: a focus on luteal phase defects." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35.9 (2003): 1553-1563.
135. Smith, M. Leah, and Danny J. Schust. "Endocrinology and recurrent early pregnancy loss." *Seminars in reproductive medicine*. Vol. 29. No. 06. © Thieme Medical Publishers, 2011.
136. Soules, Michael R., et al. "Luteal phase deficiency: characterization of reproductive hormones over the menstrual cycle." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 69.4 (1989): 804-812.

137. Taner, C. E., Hakverdi, A. U., Erden, A. C., & Satici, O. (1995). Menstrual disorders and pelvic pain after sterilization. *Advances in contraception*, 11(4), 309-315.
138. Golos, Thaddeus G., et al. "Human chorionic gonadotropin and 8-bromo-adenosine 3'5'-monophosphate stimulate [125I] low density lipoprotein uptake and metabolism by luteinized human granulosa cells in culture." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 61.4 (1985): 633-638.
139. Wiele, Raymond L. Vande, Et al. "Mechanisms regulating the menstrual cycle in women." *Proceedings of the 1969 Laurentian Hormone Conference*. Academic Press, 1970.
140. Sladkevicius, Povilas, Lil Valentin, and K. Maršál. "Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle." *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 3.3 (1993): 199-208.
141. Ye, Xu-ping, Yue-zhou Yang, and Xiao-xi Sun. "A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve." *American journal of obstetrics and gynecology* 212.1 (2015): 53-e1.
142. Helm, G., and N-O. Sjöberg. "Corpus luteum function after tubal sterilization using endothermic coagulation." *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 65.7 (1986): 741-744.
143. Gentile, Gwen P., Steven C. Kaufman, and Donald W. Helbig. "Is there any evidence for a post-tubal sterilization syndrome?." *Fertility and sterility* 69.2 (1998): 179-186.
144. Johnson, Neil, et al. "Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (2010).
145. Williams, Edwin L., Harry E. Jones, and Robert E. Merrill. "The subsequent course of patients sterilized by tubal ligation: a consideration of hysterectomy for sterilization." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 61.2 (1951): 423-426.
146. Cattanach, John. "Oestrogen deficiency after tubal ligation." *The Lancet* 325.8433 (1985): 847-849.
147. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Age-related fertility decline: a committee opinion." *Fertility and sterility* 90.5 (2008): S154-S155.

148. Ferraretti, AP1, et al. "ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria." *Human reproduction* 26.7 (2011): 1616-1624.
149. Bancsi, Laszlo FJMM, et al. "Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve." *Fertility and sterility* 77.2 (2002): 328-336.
150. Hendriks, Dave J., et al. "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." *Fertility and sterility* 83.2 (2005): 291-301.
151. Galey-Fontaine, Julie, et al. "Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders." *Reproductive biomedicine online* 10.1 (2005): 94-99.
152. Templeton, Allan, Joan K. Morris, and William Parslow. "Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment." *The Lancet* 348.9039 (1996): 1402-1406.
153. Chuang, Chih-Chi, et al. "Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization." *Fertility and sterility* 79.1 (2003): 63-68.
154. Sherman, Barry M., Joanne H. West, And Stanley G. Korenman. "The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 42.4 (1976): 629-636.
155. Sudo, Satoko, et al. "Genetic and functional analyses of polymorphisms in the human FSH receptor gene." *Molecular human reproduction* 8.10 (2002): 893-899.
156. Creus, Montserrat, et al. "Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome." *Human Reproduction* 15.11 (2000): 2341-2346.
157. Lambalk, Cornelis B. "Value of elevated basal follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up." *Fertility and sterility* 79.3 (2003): 489-490.
158. Scott, Richard T., et al. "Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome." *Fertility and sterility* 51.4 (1989): 651-654.
159. Mukherjee, Tanmoy, et al. "An elevated day three follicle-stimulating hormone: luteinizing hormone ratio (FSH: LH) in the presence of a normal day

- 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation." *Fertility and sterility* 65.3 (1996): 588-593.
160. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion." *Fertility and sterility* 98.2 (2012): 302-307.
 161. Smotrich, David B., et al. "Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome." *Fertility and sterility* 64.6 (1995): 1136-1140.
 162. Lee, S. J., et al. "The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles." *Human reproduction* 3.7 (1988): 851-855.
 163. Groome, Nigel P., et al. "Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81.4 (1996): 1401-1405.
 164. Tinkanen, Helena, et al. "Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 94.1 (2001): 109-113.
 165. Seifer, David B., et al. "Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome." *Fertility and sterility* 67.1 (1997): 110-114.
 166. Petraglia, F., et al. "Changes of dimeric inhibin B levels in maternal serum throughout healthy gestation and in women with gestational diseases." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82.9 (1997): 2991-2995.
 167. Sakamoto, Yukihiro, et al. "Determination of free follistatin levels in sera of normal subjects and patients with various diseases." *European journal of endocrinology* 135.3 (1996): 345-351.
 168. Durlinger, Alexandra ALL, Jenny JA Visser, and Axel APN Themmen. "Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone." *Reproduction* (2002).
 169. Weenen, Christien, et al. "Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment." *MHR: Basic science of reproductive medicine* 10.2 (2004): 77-83.
 170. Lie Fong, Sharon, et al. "Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97.12 (2012): 4650-4655.

171. Maheshwari, Abha, Paul Fowler, and Siladitya Bhattacharya. "Assessment of ovarian reserve—should we perform tests of ovarian reserve routinely?." *Human Reproduction* 21.11 (2006): 2729-2735.
172. Visser, Jenny A., et al. "Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function." *Reproduction* 131.1 (2006): 1-9.
173. Josso, Nathalie, Nathalie di Clemente, and Lucile Gouédard. "Anti-Müllerian hormone and its receptors." *Molecular and cellular endocrinology* 179.1-2 (2001): 25-32.
174. Tsepelidis, Sophie, et al. "Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women." *Human reproduction* 22.7 (2007): 1837-1840.
175. La Marca, Antonio, et al. "Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation." *Human Reproduction* 19.12 (2004): 2738-2741.
176. de Vet, Annemarie, et al. "Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging." *Fertility and sterility* 77.2 (2002): 357-362.
177. van Rooij, Ilse AJ, et al. "Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition." *Menopause* 11.6 Part 1 of 2 (2004): 601-606.
178. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion." *Fertility and sterility* 98.6 (2012): 1407-1415.
179. Verhagen, Tamara EM, et al. "The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis." *Human Reproduction Update* 14.2 (2008): 95-100.
180. Richardson, Sandra J., and James F. Nelson. "Follicular depletion during the menopausal transition." *Annals of the New York Academy of Sciences* 592.1 (1990): 13-20.
181. Lutterodt, Melissa, et al. "Anti-Müllerian hormone in pregnant women in relation to other hormones, fetal sex and in circulation of second trimester fetuses." *Reproductive biomedicine online* 18.5 (2009): 694-699.
182. Pankhurst, Michael W., et al. "Changes in circulating proAMH and total AMH during healthy pregnancy and post-partum: a longitudinal study." *PloS one* 11.9 (2016): e0162509.

183. Nelson, Scott M., et al. "Longitudinal assessment of antimüllerian hormone during pregnancy—relationship with maternal adiposity, insulin, and adiponectin." *Fertility and sterility* 93.4 (2010): 1356-1358.
184. Kuijper, E. A. M., et al. "Reproductive hormone concentrations in pregnancy and neonates: a systematic review." *Reproductive biomedicine online* 27.1 (2013): 33-63.
185. Lass, Amir. "Assessment of ovarian reserve: is there still a role for ovarian biopsy in the light of new data?." *Human Reproduction* 19.3 (2004): 467-469.
186. Van Rooij, I. A. J., et al. "Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve." *Human Reproduction* 17.12 (2002): 3065-3071.
187. Hendriks, Dave J., et al. "The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review." *Fertility and sterility* 86.4 (2006): 807-818.
188. Ng, Ernest Hung Yu, et al. "Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility." *Human reproduction* 18.10 (2003): 2169-2174.
189. Kwee, J., et al. "Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study." *Human Reproduction* 18.7 (2003): 1422-1427.
190. Cohen, Harris L., Harold M. Tice, and Francine S. Mandel. "Ovarian volumes measured by US: bigger than we think." *Radiology* 177.1 (1990): 189-192.
191. Pavlik, E. J., et al. "Ovarian volume related to age." *Gynecologic oncology* 77.3 (2000): 410-412.
192. Erdem, M., et al. "Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal follicle stimulating hormone levels: comparison between fertile and infertile women." *Gynecological endocrinology* 17.3 (2003): 199-205.
193. Scheffer, G. J., et al. "The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age." *Human Reproduction* 18.4 (2003): 700-706.
194. Costello, Michael F., et al. "Power doppler ultrasound assessment of the relationship between age and ovarian perfollicular blood flow in women undergoing in vitro fertilization treatment." *Journal of assisted reproduction and genetics* 23.9-10 (2006): 359-365.

195. Zaidi, Jamal, et al. "Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program." *Obstetrics & Gynecology* 88.5 (1996): 779-784.
196. Shrestha, S. M., et al. "Power Doppler ultrasound assessment of follicular vascularity in the early follicular phase and its relationship with outcome of in vitro fertilization." *Journal of assisted reproduction and genetics* 23.4 (2006): 161-169.
197. Bakanlığı, TC Sağlık. "Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008." Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Ankara (2004).
198. Neil, J. R., et al. "Late complications of sterilisation by laparoscopy and tubal ligation: A controlled study." *The Lancet* 306.7937 (1975): 699-700.
199. Shain, Rochelle N., et al. "Menstrual pattern change 1 year after sterilization: results of a controlled, prospective study." *Fertility and sterility* 52.2 (1989): 192-203.
200. Harlow, Bernard L., et al. "Does tubal sterilization influence the subsequent risk of menorrhagia or dysmenorrhea?." *Fertility and sterility* 77.4 (2002): 754-760.
201. Geber, Selmo, and PJ Caetano Joao. "Doppler colour flow analysis of uterine and ovarian arteries prior to and after surgery for tubal sterilization: a prospective study." *Human reproduction* 11.6 (1996): 1195-1198.
202. Donnez, Jacques Michel Wauters, and Karl Thomas. "Luteal function after tubal sterilization." *Obstetrics and gynecology* 57.1 (1981): 65-68.
203. El Mahgoub, S., et al. "Long-term luteal changes after tubal sterilization." *Contraception* 30.2 (1984): 125-134.
204. Hague, Wendy E., et al. "An evaluation of late luteal phase endometrium in women requesting reversal of tubal ligation." *Obstetrics and gynecology* 69.6 (1987): 926-928.
205. Sumiala, Susanna, et al. "Luteal function declines after laparoscopic sterilization by Hulka or Filshie clips." *Contraception* 62.4 (2000): 177-180.
206. Stolwijk, Annette M., et al. "The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization." *Fertility and sterility* 67.4 (1997): 702-710.
207. El-Toukhy, Tarek, et al. "Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve—an eight year study." *Human Reproduction* 17.6 (2002): 1519-1524.

208. Barnhart, K., and J. Osheroﬀ. "We are overinterpreting the predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels." *Fertility and sterility* 72.1 (1999): 8.
209. Goynume, Gokhan, et al. "The eﬀect of tubal sterilization through electrocoagulation on the ovarian reserve." *Contraception* 80.1 (2009): 90-94.
210. Ercan, Cihangir Mutlu, et al. "Ovarian reserve testing before and after laparoscopic tubal bipolar electrodesiccation and transection." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 166.1 (2013): 56-60.
211. Fanchin, Renato, et al. "Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3." *Human Reproduction* 18.2 (2003): 323-327.
212. Findley, Austin D., et al. "Short-term eﬀects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial." *Fertility and sterility* 100.6 (2013): 1704-1708.
213. Kurman, Robert J., and Ie-Ming Shih. "The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer-a proposed unifying theory." *The American journal of surgical pathology* 34.3 (2010): 433.
214. Piek, Jurgen MJ, et al. "Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer." *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 195.4 (2001): 451-456.
215. Przybycin, Christopher G., et al. "Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin?." *The American journal of surgical pathology* 34.10 (2010): 1407-1416.
216. Venturella, Roberta, et al. "3 to 5 years later: long-term eﬀects of prophylactic bilateral salpingectomy on ovarian function." *Journal of minimally invasive gynecology* 24.1 (2017): 145-150.
217. Venturella, Roberta, et al. "Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial." *Fertility and sterility* 104.5 (2015): 1332-1339.
218. Ely, L. Kirsten, and Mireille Truong. "The role of opportunistic bilateral salpingectomy vs tubal occlusion or ligation for ovarian cancer prophylaxis." *Journal of minimally invasive gynecology* 24.3 (2017): 371-378.

219. Revel, Ariel, et al. "Utero-ovarian morphology and blood flow after tubal ligation by the Pomeroy technique." *Contraception* 69.2 (2004): 151-156.
220. Moini, Ashraf, et al. "Can delivery mode influence future ovarian reserve? Anti-Mullerian hormone levels and antral follicle count following cesarean section: a prospective cohort study." *Journal of ovarian research* 12.1 (2019): 83.
221. Plante, Beth J., et al. "The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years." *Menopause (New York, NY)* 17.3 (2010): 571.
222. Velasquez, E. V., et al. "Pituitary–ovarian axis during lactational amenorrhoea. I. Longitudinal assessment of follicular growth, gonadotrophins, sex steroids and inhibin levels before and after recovery of menstrual cyclicity." *Human Reproduction* 21.4 (2006): 909-915.
223. Burger, H. G., Pam Mamers, and N. Groome. "Inhibins A and B are regulated differentially in the early post-partum period." *Clinical endocrinology* 53.2 (2000): 149-153.

8. ÖZGEÇMİŞ

10 Kasım 1990 tarihinde Hatay iline bağlı Antakya ilçesinde dünyaya geldim. İlkokul, ortaokul eğitimimi Özel Ata Koleji'nde tamamladım. Lise eğitimimi 2004-2007 yıllarında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde aldım. 2007 yılında Başkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde tıp eğitimime başladım. 2011 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi'ne yatay geçiş yaptım ve tıp eğitimimi 2015 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nde tamamladım. 23 Şubat 2016 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ihtisasıma başladım. Hala bu klinikte araştırma görevlisi olarak görevime devam etmekteyim.

9. EKLER

