

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OVARIAN BASİT KİSTLERDE LAPAROSKOPİK SÜTÜR VE
BİPOLAR ELEKTROKOAGÜLASYONUN OVER REZERVİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan ÖZGÖNEN

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Evrim ERDEMOĞLU

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi tarafından
1736-TU-08 proje no.su ile desteklenmiştir.**

ISPARTA – 2010

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması yanı sıra, her zaman bilgi ve desteğiyle yanımda olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Evrim Erdemoğlu'na ve uzmanlık eğitimim süresince deneyimlerinden faydalandığım ve yetişmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Asistan kardeşlerim ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma,

Gönülleri daima benimle olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

Tüm zor zamanları beraber atlattığımız biricik eşim Özlem Özgönen'e ve kızıma

Sonsuz saygı ve sevgilerimle...

Dr. Hakan ÖZGÖNEN
Isparta-2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
GRAFİKLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi	3
2.2. Folikulogenezis	3
2.2.1. Folikül ve Ovum Gelişimi	3
2.2.2. Foliküler Faz	4
2.2.2.1. Primordial Folikül	4
2.2.2.2. Preantral Folikül	5
2.2.2.3. Antral Folikül	5
2.2.2.4. Dominant Folikül	6
2.2.2.5. Preovulatuvar Folikül	6
2.2.3. Ovulasyon	7
2.2.4. Luteal Faz	7
2.3. Over Kitlelerinin Sınıflaması	8
2.3.1. Folikül Kistleri	9
2.3.2. Korpus Luteum Kisti	9
2.3.3. Teka Lutein Kistleri	10
2.3.4. Germinal İnklüzyon Kisti	10
2.3.5. Luteoma	11
2.3.6. Polikistik Overler	11
2.3.7. Endometriotik Kistler	11
2.3.8. Seröz Kistadenom	11
2.3.9. Müsinöz Kistadenom	12
2.3.10. Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümör	12
2.3.11. Endometroid Tümör	12

2.3.12. Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) Tümör.....	12
2.3.13. Fibroma.....	12
2.3.14. Tekoma	12
2.3.15. Matür Kistik Teratom (Dermoid kist).....	13
2.4. Over Rezervinin Değerlendirilmesi.....	13
2.4.1. Yaş	15
2.4.2. FSH	15
2.4.3. E ₂	16
2.4.4. Klomifen Sitrat Testi	16
2.4.5. Gonadotropin Stimülasyonuna Cevap Testi (EFORT).....	17
2.4.6. GnRH Analogu Stimülasyon Testi (GAST).....	17
2.4.7. Over Volümü ve Antral Folikül Sayısı.....	17
2.4.8. Antimüllerian Hormon (MIF).....	18
2.5. İnhibin	18
2.5.1. Moleküler Yapısı	18
2.5.2. İnhibinin Etki Mekanizması	20
2.5.3. Menstruel Siklus Boyunca İnhibin	20
2.5.4. Foliküler Fazda İnhibin.....	21
2.5.5. Midsiklusta İnhibin.....	21
2.5.6. Luteal Fazda İnhibin	21
2.5.7. Gebelikte İnhibin	22
2.6. Laparoskopinin Tarihçe ve Tanımı	24
3. MATERYAL ve METOD	28
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
ÖZET.....	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

AMH	: Antimüllerian Hormon
CCCT	: Klomifen Sitrat Testi
CL	: Korpus Luteum
E₂	: Östradiol
EFORT	: Gonadotropin stimülasyonuna cevap testi
EGF	: Epidermal Growth Faktör
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
GAST	: GnRH analogu stimülasyon testi
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HCG	: Human Korionik Gonadotropin
im	: Intramusküler
IU	: International Unit
kDa	: Kilo Dalton
LH	: Luteinize Edici Hormon
n	: Olgu Sayısı.
NPD	: Negatif Prediktif Değer.
mg	: Miligram
MIF	: Antimüllerian Hormon
Ort	: Ortalama.
PID	: Pelvik Enflamatuvar Hastalık.
PKOS	: Polikistik Over Sendromu.
PPD	: Pozitif Prediktif Değer.
TAH BSO	: Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingooferektomi
sc	: Subkutan
SD	: Standart Sapma.
TVUSG	: Transvaginal Ultrasonografi.
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler epitelyal Growth Faktör
YÜT	: Yardımcı Üreme Teknikleri

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Adneksiyel kitlelerin kaynaklandığı dokulara göre sınıflandırılması (28).	10
Tablo 2. Kötü over rezervi belirteçleri(8, 33, 34, 35, 37, 38, 42, 45).....	23
Tablo 3. Gruplara göre yaş değerlendirmesi	31
Tablo 4. Preoperatif dönemde tespit edilen parametrelere göre grupların değerlendirilmesi.....	32
Tablo 5. Elektrokoagulasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hasta grubunun preoperatif dönem ve postoperatif 1. ve 3. aydaki over rezervi belirteçlerinin ortalama değerleri	33
Tablo 6. Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hasta grubunun preoperatif dönemdeki ve postoperatif 1. ve 3. aydaki over rezervi belirteçlerinin ortalama değerleri	34
Tablo 7. Postoperatif 1. ayda tespit edilen parametrelere göre grupların değerlendirilmesi.....	35
Tablo 8. Postoperatif 3. ayda tespit edilen parametrelere göre grupların değerlendirilmesi.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnhibinler.....	19
---------------------------------	----

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Gruplara göre preoperatif ve postoperatif FSH değişimleri.	35
Grafik 2. Gruplara göre postoperatif 1. ayda tespit edilen total bazal over hacmi dağılımı	36
Grafik 3. Gruplara göre postoperatif 1. ayda tespit edilen antral folikül sayısı dağılımı	37

1. GİRİŞ ve AMAÇ

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

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

Laparoskopi terimi ilk defa 1910’da Jacobeus tarafından kullanılmış ve günümüze kadar büyük gelişmeler ve ilerlemeler sağlanmıştır. Gerek hastanede kalış süresinin, gerekse maliyetin azalması nedeniyle her geçen gün popülaritesi artmaktadır. Son yıllarda diagnostik ve cerrahi laparoskopi jinekologlar tarafından sıklıkla kullanılan modern bir yöntem haline gelmiştir (2).

Over kistlerine yönelik uygulanan laparoskopik cerrahi işlem sonrasında oluşan kanamanın kontrolü sıklıkla bipolar elektrokoagülasyon ya da sütür teknikleri ile yapılır. Bipolar elektrokoagülasyon bipolar forsepsin bir ağzından (birinci elektrod) diğer ağzına (ikinci elektrod) dokudan geçen elektrik akımıdır, oluşan termokoagülasyon etkisiyle doku nekrozu aracılığı ile kanama kontrolü olur. Sütür

ile yapılan kanama kontrolünde iki teknik kullanılır; intracorporeal ve extracorporeal. Extracorporeal teknikte doku sutureasyonu sonrasında iğne trokardan çıkartılıp suture dışarıda bağlandıktan sonra itici yardımıyla dokuya oturtulur.

Bu çalışmanın amacı, 18-42 yaşları arasında basit over kistlerine yönelik laparoskopik cerrahi uygulanan hastalarda, preoperatif dönemde bakılan over rezervi indekslerinin postoperatif 1. ve 3. aydaki değerleri ile karşılaştırarak bipolar elektrokoagülasyon ile intracorporeal suture tekniğinin over rezervine etkisini belirlemek ve bu iki yöntemin birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Overler, bilateral fossa ovarikada yerleşmiş ve klasik olarak 3 cm uzunluğunda, 1.5 cm genişliğinde ve 1 cm kalınlıkta, yaklaşık hacmi 6 cm³ olan bir organdır. Overin üst ucu ligamentum infundibulopelvikum (lig. suspansoryum overi) ile pelvik duvara bağlanır. Bu ligamentin içinden overin damarları ve sinirleri geçer. Alt ucundan utero-ovarian ligament ile uterusu bağlanır.

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

2.2. Folikulogenezis

2.2.1. Folikül ve Ovum Gelişimi

Primordial germ hücreleri, gebeliğin 6. haftasında yolk sac endoderminin allantoise yakın kısmından ameboid hareketlerle genital kabartı şeklindeki primitif gonadlara göç ederler (3). Primordial germ hücreleri mitoz ile hızla çoğalarak oogonium adını alır ve gebeliğin 20. haftasında 6-7 milyona ulaşır (4). 20. gebelik haftasından itibaren oogoniumlar atreziye uğrar ve doğumda 2 milyona, pubertede ise 300.000 seviyesine kadar düşer (5).

Foliküler gelişim birkaç aylık dönemi kapsar, bu dönemde overlerde primordial folikül grubu büyümeye ve gelişmeye başlar. Bu aşamada gelişim gonadotropik hormonlardan bağımsızdır. Bu folikül grubunun %90 kadarı dejenere olurken kalan grup siklusun başlangıcında antral folikül aşamasında FSH etkisine hazır olur. Bunlardan da bir tanesi dominant folikül olacak, diğerleri atreziye uğrayacaktır (6). Primer oosit ovulasyon tetikleninceye kadar mayoz bölünmenin profazında diploten aşamasında bekler. FSH etkisi altındaki folikül gelişimini sürdürdükçe artan E₂ düzeyi LH salgısını tetikler. LH uyarısı ile 1. mayoz bölünme tamamlanır ve ovulasyon gerçekleşir. Sekonder oosit artık 2. mayozun metafaz aşamasında beklemektedir. Folikül içeriği 1-45 dakikada tamamen boşalır. Ovulasyondan 2-3 dakika sonra

ovumun tubaya geçtiği gösterilmiştir. Yaklaşık 30 saat içinde ampullaya ulaşmakta, 30 saat kadar da burada kalmaktadır. Fertilizasyon gerçekleşirse oosit 2. mayoz bölünmesini de tamamlar. Fertilizasyonu takiben yaklaşık 3. günde gelişen embriyo tubadan uterus içine girer. Uterin kavitede 72 saat kadar kalan embriyo zona pellusidasından kurtularak endometriuma implante olur (7).

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

2.2.2. Foliküler Faz

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

2.2.2.1. Primordial Folikül

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

Her ay seçilen spesifik bir folikül grubunun gelişimi başlangıçta birkaç menstruel siklus gonadotropinlerinden bağımsız meydana gelir daha sonra folikül büyüme ve farklılaşması FSH kontrolüne girer. Ovulatar folikül gelişimi için gerekli süre 85 gündür (5). Her ay spesifik bir folikül grubunun seçilmesindeki uyarının ne olduğu bilinmemektedir. Luteal fazda kaybolmakta olan korpus luteumdan salgılanan progesteron ve inhibin azalması foliküler büyümeyi sağlayan FSH'nın artması için uyarı vermektedir.

2.2.2.2. Preantral Folikül

Bu safhada oosit büyür ve zona pellucida denilen oositi çevreleyen ve oosit tarafından salgılananan glikoprotein bir tabaka oluşmuştur. Granüloza hücreleri proliferasyon olarak çok katlı yapı meydana getirir. Teka tabakası çevresinde ki stromadan farklılaşmaya devam eder. Bu büyüme glikoproteinlere bağımlı ve artan östrojen yapımıyla uyumludur (9).

Bu dönemde FSH granüloza hücrelerinin büyümesi ve hücre içindeki steroid sentezini başlatır (10). FSH granüloza hücrelerindeki FSH reseptör sayılarını arttırırken aynı zamanda aromataz aktivitesinin artmasına ve östradiol (E₂) sentezinin başlamasına yol açar. E₂ ve FSH sinerjistik olarak foliküler fazın sonuna doğru granüloza hücrelerinin LH reseptör oluşumunu indükler. FSH, hücre proliferasyonu farklılaşması ve fonksiyonundan sorumlu proteinleri kodlamaktadır.

Folikül gelişiminin devamı FSH'nın yüksek, LH'nın düşük olması ve androjenik yerine östrojenik mikroçevreye dönüşmesine bağlıdır (11). Androjenik ortamda foliküllerin çoğu atreziye gider ve aromataz aktivitesi inhibe edilir.

2.2.2.3. Antral Folikül

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

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

Küçük antral foliküllerde granüloza hücreleri androjeni daha potent olan 5α redüktaz formuna dönüşürken, geniş antral foliküllerin granüloza hücreleri androjenleri östrojene dönüştürür (12). Periferik östrojen düzeyleri yükseldikçe, hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif feedback etki yaparak dolaşımdaki FSH düzeylerini düşürmektedir (13). Overde inhibin üretiminin artması FSH üretimini daha da azaltmaktadır (14). FSH düzeyindeki azalma en fazla FSH reseptörü içeren folikül dışındaki foliküllerin büyümesini, olumsuz hale getirir. Dominant folikül, zengin östrojenik mikroçevre ve en fazla FSH reseptörüne sahip folikül şeklinde tanımlanır.

2.2.2.4. Dominant Folikül

Menstruel siklusta gelişmeye başlayan foliküllerden bir tanesi dominant hale geçip ovulasyona uğrar. Bu seçim siklusun 5 ve 7. günlerinde olur ve bunun göstergesi olarak siklusun 5. gününde overin venöz kanında asimetrik östrojen yapımı tespit edilir. Normal menstrual siklusta istisnalar dışında tek bir folikül ovulasyona uğrar (15). Giderek artan östrojen düzeyleri negatif feedback etkisiyle midfoliküler fazdan itibaren FSH düzeyini aşamalı olarak azaltır. Azalan FSH düzeyi çapı giderek artan dominant folikül dışındaki foliküllerin gelişimini inhibe ederek atreziye uğramalarına neden olur. Daha sonra ortam ovulasyon için hazırlanır.

2.2.2.5. Preovulatuvar Folikül

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

Geç foliküler faz boyunca östrojen önce ağır ağır daha sonra hızlı bir artış gösterir ve ovulasyondan yaklaşık 24-36 saat önce en üst düzeye ulaşır (16). LH'nin ani artışının başlangıcı, östrojen pik seviyelerine ulaştığında görülür (17). Östrojenler düşük konsantrasyonlarda LH sekresyonunu inhibe ederken, yüksek düzeylerde LH salgısını arttırmaktadır. Bu uyarı için östrojen düzeyinin 48 saattten uzun bir süreyle 200 pg/ml üzerinde olması gerekmektedir (18). Östrojen pik yaptığında pozitif feedback etkiyle LH seviyesinde ani artış olur. Dominant folikülde lokal

östrojen/FSH etkileşimleri granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini uyarmaktadır. Böylece yüksek düzeyde LH'ya maruz kalan dominant folikülde spesifik cevap oluşmakta, granüloza hücreleri luteinize olmakta, progesteron üretimi ve ovulasyon için gerekli olaylar zinciri başlamaktadır. Genellikle ovulasyon tek bir dominant folikülde LH en üst düzeye eriştikten sonra 10-12 saat ve östrojen en üst düzeye eriştikten 24-36 saat sonra olur (19).

2.2.3. Ovulasyon

LH'nın ani artışı sonucu; ositteki 1. mayoz bölünmenin profaz döneminde kalmış bölünme yeniden başlar, granüloza hücrelerinde luteinizasyon ve folikül rüptürü için gerekli olan prostoglandin sentezi uyarılır. LH, oosit maturasyon inhibitörü (OMI) ve luteinizasyon inhibitörünün (LI) lokal inhibitor etkisini ortadan kaldırır (20). LH'nın ani artışı ile foliküldeki progesteron düzeyleri, ovulasyon zamanına kadar artmaya devam eder.

Yüksek konsantrasyonlardaki negatif feedback etki göstererek LH'nın ani artışı sonlanır. LH'nın düşüşü östrojenin pozitif stimule edici etkisinin kaybına ve progesteronun artan negatif feedback etkisine bağlıdır. Folikül hızla gelişerek over korteksi yüzeyine çıkıntı yapar ve folikülün tepe noktası açılarak sekonder oosit, çevre kümulus kompleksi ile birlikte atılır. FSH, LH ve progesteron proteolitik enzimleri uyarır, folikül duvarındaki kollajen parçalanır. Stigma denen folikül apeksinin, proteolitik enzimler ile parçalanması sonucu ovulasyon olur (21). Granüloza ve teka hücrelerince salgılanan PGE ve PGF_{2α} ve diğer eikozanoidler, kollajenaz oluşumunu aktive eden plazminojen aktivatörleri ile anjiyogenez ve inflamasyon oluşumuna ve overde bulunan düz kas liflerinin kasılarak ovumun dışarı atılmasıyla sonuçlanan folikül duvarının parçalanmasında rol oynayan faktörler arasında sayılabilir (22).

2.2.4. Luteal Faz

Ovulasyondan önce LH etkisiyle büyümeye başlayan granüloza hücrelerinde lutein adı verilen sarı pigment birikimi olur. Ovulasyon sonrası oluşan bu yapıya korpus luteum denir. Korpus luteum başta progesteron olmak üzere önemli oranda östrojen ve inhibin üretiminde bulunur (14). Bunlar luteal faz ile yeni folikül

gelişiminin olmasını gonadotropinler üzerine negatif feedback etkide bulunarak engeller (23).

Normal sıklısta LH'nın midsıklıstaki ani artışından menstruasyona kadar geçen süre genellikle sabit olup 14 gündür. LH üretiminin kesilmesi sonucu CL 12-16 günde gerileyerek nedbe benzeri corpus albicans halini almaktadır (24). Gebelik oluşursa hCG, LH etkisini taklit ederek CL'un progesteron üretimini sağlayarak sekretuar endometriumu destekler ve böylece gebelik gelişmeye devam etmektedir. Plasenta 7. haftadan itibaren yeterli progesteron salgılayabilmektedir (25).

2.3. Over Kitlelerinin Sınıflaması

Over kistleri, büyük çoğunluğu benign karakterde olan ve kadınlarda sıklıkla reproduktif dönemde görülen kistlerdir. Overin basit kistleri ve benign tümörleri için ideal bir sınıflama yoktur. Bunun en büyük nedeni over fizyolojisi ve lezyonlarındaki değişiklikler ve karışıklıkların çok olması ve bir çok lezyon arasındaki ayrımın ancak patolojik olarak yapılabilmesidir (26,27).

Basit over kistleri ve overin benign neoplasmları aşağıdaki gibi sınıflandırılır. Pelvik bölgede izlenen tüm kitleler over kaynaklı olmayabilir. Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflanması Tablo 1'de izlenmektedir (28).

I. NONNEOPLASTİK KİTLELER

- FONKSİYONEL KİSTLER
 - Folikül kisti
 - Korpus luteum kisti
 - Teka lutein kisti
- HİPERPLASTİK KİSTLER
 - Germinal inklüzyon kisti
 - Luteoma
 - Polikistik overler
- ENDOMETRİAL KİSTLER

II. NEOPLASTİK TÜMÖRLER

- Yüzey epitelyum tümörleri
 - Seröz kistadenoma

- Müsinöz kistadenoma
- Brenner tümörü
- Endometroid tümör
- Berrak hücreli tümör
- Gonadal stromal tümörler
 - Fibroma
 - Tekoma
 - Hilus hücreli tümör
- Germ hücreli tümörler
 - Benign kistik teratom
 - Struma ovarii
 - Gonadoblastoma

2.3.1. Folikül Kistleri

Overlerin kistik büyümesinin en sık sebebidir. Bunlar rüptüre olmayan matür dominant folikülün büyümesi veya immatür folikülün atreziye uğramaması sonucu gelişir (28). Ortalama 1-4 cm ebatlarındadır, nadir olarak daha büyük olabilirler. Gonadotropinlerin artmış sekresyonu veya eksojen kullanımı ile oluşabilirler. Kist içine kanama olursa korpus hemorajikum adını alırlar. Kanama genellikle antikoagülan tedavi alanlarda yada koagülasyon bozukluğu olanlarda izlenir. Nonkomplike kistler genelde 6-8 hafta içinde geriler. Bu süre sonunda gerilemeyen kistler için laparoskopi yapılabilir.

2.3.2. Korpus Luteum Kisti

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

Tablo 1. Adneksiyel kitlelerin kaynaklandığı dokulara göre sınıflandırılması (28).

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

2.3.3. Teka Lutein Kistleri

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

2.3.4. Germinal İnküzyon Kisti

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

2.3.5. Luteoma

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

2.3.6. Polikistik Overler

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

2.3.7. Endometriotik Kistler

Endometrial dokunun uterus dışındaki varlığı olarak tanımlanır. Endometriyal doku, ovaryan siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içleri eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler oluşur. En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak birkaç minimal lezyon dışında intakt pelvik organlardan, tubo-ovaryan anatomiyi bozan endometriyotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların %10-25'inde endometriyozis bulunmaktadır.

2.3.8. Seröz Kistadenom

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar. %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama çapları 5-15 cm arasında değişmektedir. %10-30 olguda kistin iç yada dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir. Bazen stromada tümöre karşı oluşan immün yanıt sonucu dejenerasyon ve sonrasında kalsifikasyon gelişebilir (psammoma body). Tümörde fibrotik alanların olması halinde seröz kistadenofibrom adını alır (%2). Klinikte solid kitle olarak saptanır. Tedavide konservatif yol tercih edilir. ancak bilateralite, tümör içine kanama, papiller yapılar içermesi maligniteyi düşündürür.

2.3.9. Müsinöz Kistadenom

Benign ovarian neoplazmların %20-30'unu oluşturur. Seröz tümörlere nazaran daha az çift taraflı görülürler, ancak daha büyük boyutlara ulaşabilirler. Ortalama çapları 15-30 cm'dir, ancak daha büyük çaplarında ulaşabilirler.

2.3.10. Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümör

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

2.3.11. Endometroid Tümör

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

2.3.12. Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) Tümör

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

2.3.13. Fibroma

Overdeki stromal hücrelerin ayrılaşması kollajen üreten fibroblastlar yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. %2-10 oranında çift taraflı olarak izlenir. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları genellikle küçüktür, ancak 15-20 cm çapında ulaşabilirler.

2.3.14. Tekoma

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

2.3.15. Matür Kistik Teratom (Dermoid kist)

En sık izlenen germ hücreli tümörolan matür kistik teratom, tüm benign ovarian neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır (29). Genellikle reproduktif çağda ortalama 30 yaşlarında görülür. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign yada malign olarak sınıflandırılır.

Kadınlarda saptanan over kitlelerinin tedavisinde hastanın yaşı önemli bir parametredir. Genç kadınlarda tanı alan ve tek taraflı olan kitlelerin birçoğu benign karakterdedir ve hastanın fertilitate kaygısından dolayı konservatif yaklaşım gerektirmektedir.

Fonksiyonel kistler yapılarından dolayı ultrason ile kolaylıkla tanınır. Morfolojik kriterler kullanılarak kitlenin benign – malign ayrımı %85-90 oranında yapılabilir (30). Tümör belirteçlerinde kitlenin benign-malign ayrımında yararı vardır ancak sensitivitesi ve spesifitesi azdır. Tüm bunlara rağmen kitlenin operasyon öncesi ve operasyon sırasında benign-malign ayrımı yapılamıyabilir. Böyle durumlarda frozen section ile kitlenin natürü intraoperatif ayrılmalıdır. Benign olgularda genç ve fertilizasyon istemi olan kadınlarda mümkünse over korunarak kistik kitlenin eksizyonu önerilmektedir. Ancak çok büyük tümörlerde ve teknik olarak kitlenin izole olarak çıkarmanın imkansız olduğu durumlarda oofektomide yapılabilir. Yaşlı kadınlarda total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi (TAH BSO) uygun bir yaklaşımdır.

2.4. Over Rezervinin Değerlendirilmesi

Günümüzde evliliklerin geç yaşlarda yapılması ve çeşitli sosyal nedenlerden ileri yaşlarda gebeliğin planmasından dolayı over rezervinin tespiti ve doğru değerlendirilmesi daha da önem kazanmıştır. Over rezervinin azalması azalan fertilitate ile ilişkili olduğu gibi menopoza girme yaşını değerlendirmede de önemli ipuçları vermektedir. Yetersiz folikül gelişimi, oosit kalitesinin kötü olması olarak da adlandırılan over rezervi azalması, başlangıç yaşı açısından değişkenlikler gösterebilmektedir. Bazı kadınlar 30 yaşına doğru over rezervleri azalarak reproduktif potansiyellerini kaybederken, bazıları 50'li yıllarda bile gebe kalıp çocuk doğurabilmektedirler. Bu kadınların hiçbirinde de menstruel sikluslarında bir sapma

olmayabilir. Artan yaşla beraber over rezervinin azaldığı aşıkardır ancak sadece yaşa bakılarak over rezervi hakkında yorum yapmak tamamen yanlış bir yaklaşımdır.

Over rezervinin azaldığı durumlarda gonadotropinlerle stimulyasyonda follikül kümelerinin aktivitelerinin düşük olacağı bilinmektedir. Fakat bu prognostik bilgilenme, tedavi sonrası retrospektif olarak elde edilebilmekte ayrıca invazif, pahalı ve olası yan etkilerinden dolayı riskli bir yöntem olduğundan tarama amaçlı kullanımı mümkün olmamaktadır. Daha basit, güvenli, non-invazif bir tarama yöntemi daha fazla klinik değere sahip olacaktır.

Oosit fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin regülasyonu ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH'dır. Bunlar sitokinler (İnterlökin A), inhibin, aktivin, büyüme faktörleri, oosit maturasyon inhibitörü gibi lokal faktörlerin oluşumunda içeren çeşitli mekanizmalarla etki gösterirler. Oositler üzerinde gonadotropin reseptörlerinin varlığı gösterilememiştir, oositler üzerinde gonadotropinlerin etkisi büyük olasılıkla granülosa ve teka hücrelerinden kaynaklanan mediyatörlerle sağlanmaktadır. EGF, VEGF, IGF₂ bu mediyatörlerden bazılarıdır. Over fonksiyonları steroidojenik ortamda ileri derecede etkilenir. İntrafoliküler östrojen ve androjen oranları özellikle önem taşır. Örneğin androjen/östrojen oranları düşükse germinal vezikül yıkımı olur, bu oran yüksek ise folikül dejenerasyonu meydana gelir. Yüksek E₂ düzeyleri oosit gelişimini, fertilizasyon ve gebelik oranlarını olumsuz etkilemektedir. LH hipersekresyonu, artmış androjen üretimini ve sonucunda oosit fonksiyonlarını negatif yönde etkilemektedir (31).

Over rezervi bilindiği üzere doğumdan itibaren yaşla birlikte azalmakta ve 35 yaşından sonra oosit kalitesinde bozulmaktadır. Rezerv azalmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fakat çevresel faktörlerin etkisiyle oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Zarar gören yaşlı oositin hücre siklüsü bozulur, mayotik ayrılmama, anöploid oositler, mozaisizm, gebelik kayıpları meydana gelmektedir. Preimplantasyon genetiği çalışmalarında 35-45 yaş arasında embriyolarda %40 oranında kromozomal anomili izlenmiş, bunların %76 sında anöploidi bulunmuştur (7).

Özet olarak over rezervini etkileyen başlıca parametreler şunlardır;

1. Yaş
2. Geçirilmiş over cerrahisi
3. Şiddetli endometriozis
4. Obesite
5. Sigara içimi
6. Anatomik bozukluklar (Adezyon gibi)
7. Latent veya prematür over yetmezliği
8. Daha önce yardımcı üreme tekniklerine kötü yanıt

Over fonksiyonlarını göstermek için birçok test ve birçok çalışma yapılmıştır, bunlar arasında;

- Bazal FSH, LH, E2, İnhibin B
- Vucut kitle indeksi
- Klomifen sitrat testi
- GnRH analogu stimülasyon testi
- Gonadotropin stimülasyonuna cevap
- Ultrasonografik olarak saptanan over volümü ve antral folikül sayısı,

2.4.1. Yaş

Over rezervi yaşla direkt ilişkili olmasına rağmen çeşitli varyasyonlar olabilmektedir. Çalışmalar göstermiştir ki <25 yaşta gebe kalamayan hastaların oranı %6 iken 36-40 yaşında bu oran %43 e çıkmaktadır. 40 lı yaşlara yaklaşıldığında 12 inseminasyon siklusu ile gebe kalabilme şansı %50 dir. Yaş ile reproduktif potansiyel azalmasına rağmen sınırlı bir prediktif değeri vardır (8).

2.4.2. FSH

FSH, over foliküllerinin gelişimini uyaran gonadotropik bir hormondur. Over rezervinin azalması sonucu foliküler gelişim bozulur ve buna yanıt olarak kan FSH düzeyi yükselir. İlk kez 1970'li yıllarda fertilitenin değerlendirilmesinde kullanılmış, daha sonra da İVF sikluslarında yaştan daha önemli bir belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır (32). Toner ve arkadaşları 1478 IVF siklusunda yaptıkları çalışmada gebelik

ve siklus iptal oranlarını belirlemede bazal FSH değerlerinin yaştan daha değerli bir prediktör olduğunu bulmuşlardır (33). Siklüsün 2 veya 3. günü bakılan FSH değeri 12 mIU/ml ve üzerinde ise overin ovulasyon induksiyonu veya kontrollü ovaryan hipertimülasyona cavabı zayıf olacaktır. Bu üst sınır merkezlere göre değişebilmekle beraber en yüksek değer 25 mIU/ml kabul edilebilir. FSH değeri sikluslar arasında dalgalanmaktadır, bununla beraber en az bir kez yüksek bulunması zayıf over rezervi yönünden anlamlıdır ve sikluslar arası farklarla over cevabında değişiklik olmamaktadır (34). Tedavi öncesi değerlendirmede 3. gün FSH düzeyi 15 mIU/ml den az olanlarda %13.6, 25 mIU/ml veya daha yüksek olduğunda %10 dur. Son grupta devam eden gebelik oranı sadece %3.6 dır (8).

2.4.3. E₂

Siklusun 2 veya 3. günü bakılan E₂ değerlerinin 80 pg/ml nin üzerinde olması siklus iptali riskinin yüksek olduğunu gösterir (33). E₂ düzeyi FSH ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. <45 pg/ml değeri idealdir. Sadece bazal E₂ düzeyi ile tedavi sonuçları arasında anlamlı korelasyon yoktur. Yüksek E₂, FSH üzerinde negatif feedback etkili olduğundan FSH'nın yanlış olarak düşük saptanmasına neden olur. Önceki siklustan kalan persiste kistik oluşum E₂ nin yüksek ölçülmesine neden olabilir. Kontrollü ovaryan hipertimülasyonda hCG günü E₂ değerinin 500 pg/ml nin altında olması zayıf cevap olarak değerlendirilir (8).

2.4.4. Klomifen Sitrat Testi

Bu test için siklusun 3. günü FSH ve E₂ ölçümü yapılır. 5-9 günlerde 100 mg/gün klomifen sitrat uygulanır, 10. günde bakılan FSH değerinin bazal değerlere göre artmış olması, E₂ değerlerinde ise anlamlı bir yükselme olmaması over rezervlerinin kötü olduğu gösterir. 10. gün FSH değeri ≥ 26 mIU/ml ise gebelik oranı %0 olmaktadır (8). Tanbo ve arkadaşları anormal test sonuçlarının over cevabını değerlendirmede bazal FSH düzeyinden daha iyi korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (35).

2.4.5. Gonadotropin Stimülasyonuna Cevap Testi (EFORT)

Siklusun 3. günü 300 IU FSH im uygulanır. Önce ve 24 saat sonra E₂, FSH değerlerine bakılır. İyi cevap olarak değerlendirmek için artış oranları sırasıyla > 25-30 pg/ml, <9 mIU/ml olmalıdır (34).

2.4.6. GnRH Analogu Stimülasyon Testi (GAST)

GnRH analogu uygulanması ilk 4-6. günü içinde FSH, LH ve bunlara bağlı olarak E₂ artışı olur. Siklusun 2. günü 1 mg leuprolide asetat SC uygulanarak 3. gün E₂ düzeyine bakılır (37). Buna flare etki denir. Uygulama zorluğu ve pahalı bir test olması nedeniyle pratik olarak kullanılmamaktadır. Dört farklı E₂ pateni izlenebilir. Hızlı E₂ yükselmesi ve 4. günü azalma, gecikmiş E₂ yükselmesi ve 6. gün azalma, devamlı E₂ yükselmesi, E₂ yükselmesinin olmaması (7). Bu gruplarda klinik gebelik oranları oldukça farklıdır, sırasıyla % 46, % 38, %16 ve % 6 (38).

2.4.7. Over Volümü ve Antral Folikül Sayısı

Halen over rezervinin belirlenmesinde güvenilirliği yüksek testler bulunmaya çalışılmaktadır. Bu konu araştırılırken overlerin ultrasonografik görünümü ile induksiyona verdikleri cevap arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Over hacmi ve antral folikül sayısı arttıkça over rezervinin de arttığı öne sürülmektedir. Antral folikül sayısı <6 olan hastalarda cevap kötüdür (7). Lass ve arkadaşlarının 140 IVF hastasında yaptıkları çalışmada ortalama over hacmi <3 ml olan hastalarda, ≥ 3 ml olanlara göre yaş, bazal FSH düzeyleri siklus toplam oranı, kullanılan ilaç dozu anlamlı olarak artmış, toplanan oosit sayısı ise azalmış olarak bulunmuştur. İki grup arasında fertilizasyon ve gebelik oranları açısından fark bulunmamaktadır (39). Chang ve arkadaşları 130 hastayla 149 tedavi siklusunda yaptıkları çalışmada antral folikül sayısına göre (≤3, 4-10, ve ≥ 11) hastaları 3 gruba ayırmışlar ve çalışmanın sonucunda antral folikül sayısının yaş, 3. gün FSH düzeyi, kullanılan gonadotropin dozu serum E₂ konsantrasyonu, toplanan oosit sayısı ve transfer edilen embriyo sayısı ile önemli ölçüde korelasyon gösterdiğini belirmişlerdir (40).

2.4.8. Antimüllerian Hormon (MIF)

Antimüllerian Hormon (Müllerian İnhibing Faktör), dimerik bir glikoproteindir. 72 kDa ağırlığında, disülfid bağlarıyla bağlanmış iki monomerdendir (41). AMH, inhibin, aktivin glikoproteinlerinin dahil olduğu Transforming Growth Faktör-B ailesindedir (42). Bu hormonlar dimerik glikoprotein yapısındadır, doku büyümesi ve farklılaşmasında etkilidirler (43). AMH erkekte testiste Sertoli hücrelerinde, kadında overde granuloza hücrelerinde yapılır. Sertoli hücrelerinde embriyogenezle başlayan AMH sekresyonu yaşam boyu devam eder (42). Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Normal kan değerleri 2-5 ng/ml arasındadır. Puberta sonrası, menstrüel siklus başladığında, sirkülasyondaki AMH düzeyi giderek azalır ve menopoza tesbit edilemez (42).

AMH, over rezervinin değerlendirilmesinde, granuloza hücreli tümörlerin saptanması ve takibinde, puberta prekoks ve gecikmiş pubertanın tanınmasında, kriptoorşit ve anorşit tanısında, her yaşta erkek gonad fonksiyonunun değerlendirilmesinde klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (42, 44).

2.5. Inhibin

Foliküler gelişimin overe ait düzenleyicilerin sadece gonadotropinler olmadığı belirlenmiştir. Hipofizer feedback üzerinde birbirine ters etkili olan granuloza hücresi kökenli peptidler bulunmuştur (45). İlk kez 1976 yılında sığırların folikül sıvısında glikoprotein yapısında inhibin adı verilen hipofizden FSH salınımını baskılayan nonsteroidal madde tespit edildi. (45)

Gonadotropin salınımının kontrolünde hipotalamustan salgılanan GnRH, gonadlardan salgılanan seks hormonları ve inhibin, aktivin, follistatin vb. peptidlerin otokrin, parakrin modülasyonla etkileşimi rol oynar. (46) Aktivin FSH salınımını arttırıcı etkide bulunurken, inhibin FSH salınımını baskılar. İnhibin ile yapısal bağı olmayan follistatin, aktivine bağlanıp FSH salınımını inhibe eder (47).

2.5.1. Moleküler Yapısı

Granuloza hücreleri FSH'a yanıt olarak birçok peptid sentezi yapmakta, bunu foliküler sıvı ve overin venöz kan akımına salgılamaktadır (48). Bu peptidler

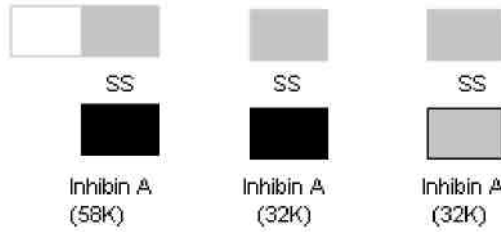
vucudun birçok dokusunda bulunmaktadır. İnhibin; overin granüloza hücrelerinde, testisin sertoli hücrelerinde, beyin, hipofiz, kemik iliği, plasenta, adrenaller, böbrekte az miktarlarda yapılır

Moleküler düzeyde birbirinden farklı alfa ve beta subunitlerinin disülfid bağları ile birleşmesinden oluşan inhibinin iki farklı formu bulunur. Bunlardan alfa subuniti aynı, ancak iki farklı beta subuniti bulunmaktadır. İnhibinlerin böylece üç subuniti bulunur. Her subunit farklı messenger RNA'nın ürünü olup ayrı prekürsör moleküllerinden oluşmaktadır.

Inhibin A : alfa ve betaA İnhibin B : alfa ve betaB

Menstruel siklusun belirli dönemlerinde İnhibin A veya İnhibin B yüksek düzeylere ulaşır ve FSH'yı inhibe ederler. İki adet beta subuniti disulfid bağı ile birleşerek FSH'nın salınımını aktive eden aktivin meydana gelir (49). Serbest alfa unitlerinin herhangi biyolojik aktivitesi yoktur.

INHIBINS



Şekil 1. İnhibinler

Beta subunitinin gen ailesi transforme eden büyüme faktörü (TGF) ve antimülleryen hormon ailesinin üyelerindendir (50). İnhibin ve aktivin overlerde hücrel büyüme baskılayarak tümör supresör proteinler sınıfında yer alabilir. Yapılan çalışmada inhibin üretmeyen farelerde normal seksüel farklılaşma ve gelişim olduktan sonra yüksek oranda gonadal stromal tümör gelişimine duyarlı olduğu gözlenmiştir. Tümörün gelişiminde inhibin yetmezliğine bağlı FSH'nın yüksek olmasına sebep olabileceği söylenmiştir (51).

Alfa subuniti 18kDa ve beta subunitlerinin herbiri 14kDa ağırlığında olup inhibin 32kDa sahip glikoproteindir. Alfa subuniti 134, beta 116 ve beta B 115 aminoasitten oluşur. Plazmada alfa-2 makroglobulin tarafından taşınır (52).

2.5.2. İnhibinin Etki Mekanizması

İnhibin, foliküler faz süresince yavaş ve devamlı yükselme ile midsiklusta pik yapar. Folikülde CL oluşmasıyla da LH'nın kontrolüne girer. Midsiklustan sonraki hafif düşüşüne midluteal fazda iki katına çıkacak şekilde artarak sürdürür. FSH granüloza hücrelerinde inhibin salgısını artırır ve sonra sentezi ve sekresyonu dominant folikülden ve CL dan üretilen inhibin A tarafından baskılanır (53). FSH uyarımı ile granüloza hücrelerinde inhibin yapım ve sekresyonuna cAMP aracılık eder. İnhibin etkisini intraselluler Ca mobilizasyonu ile gösterir (54).

FSH'nın yanında IGF-1 ve vazoaktif intestinal peptidler overlerden inhibin salgısını artırır. Fosfodiesteraz inhibitörleri ve adenilat siklaz aktivatorleri cAMP düzeyini arttırarak inhibin üretimini arttırırlar. İnhibinin FSH salgısını etkilemesi için birkaç saatlik latent periyoda gereksinimi vardır. İnhibin salgısından 8-24 saat sonra maksimum supresyon meydana gelir. İnhibin FSH in midsiklus düzeyini 72 saatte ölçülemeyecek düzeye indirir (55). FSH'nın aktive ettiği aromataz enzimide baskılanır. Beta subunitinin luteal fazdan foliküler faza geçerken antral folliküllerin granüloza hücrelerinde maksimum düzeylerde bulunur. Alfa subunitinin mRNA'sı antral dönemden sonraki foliküler gelişim boyunca sabittir.

2.5.3. Menstruel Siklus Boyunca İnhibin

Erken foliküler fazda inhibin düzeyi düşük, FSH konsantrasyonu ise yüksek seyreder. Midsiklus ve midluteal fazda iki pik yapar Midluteal fazdaki pik değerinin iki katıdır. Bu pikler genellikle CL daki hücrelerin aktivasyonu sonucu inhibin A düzeyinde olmaktadır (52). 1989 ve 1992 yılında Buckler ve Robertson, gonadotropinle ovulasyon induksiyonu yapılan PCOS'lu olgularda inhibin düzeylerinin, normal kadınlardaki menstrual siklus boyunca inhibinde olan değişimlere benzediğini vurgulamışlardır (53,56).

2.5.4. Foliküler Fazda İnhibin

Granüloza hücrelerinden salgılanan esas olarak inhibin B dir ve miktarı E_2 ile bağlantılıdır. Ancak E_2 den farklı olarak yaş ilede ilgilidir. İleri yaşta düzenli adet gören hastalarda yapılan ovulasyon induksiyonunda inhibin B düzeyinde yaşa bağlı düşüş gözlenirken, E_2 'de aynı durum gözlenmemiştir (57). Bu fark E_2 in overin diğer tip hücrelerinde salgılanmasından kaynaklanmıştır. İnhibin B düzeyinde yaşa bağlı azalma, overin folikül havuzunda azalma olduğunu gösterir (58).

İnhibin B erken ve midfolikuler fazda yüksek iken ovulasyondan önceki geç foliküler fazda düşer. İnhibin B'nin erken foliküler fazdaki yükselmesi ile FSH arasındaki pozitif ilişki, küçük foliküllerden de FSH uyarımıyla İnhibin B salındığını gösterir.

Siklusun 3. günündeki inhibin B düzeyinin düşük olması zayıf ovulasyon induksiyonu yanıtını, yüksek olması ise klinik gebelik oranlarının düşük olacağını gösterir (59). Klein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siklusun 3. günü İnhibin A düzeyinde anlamlı fark bulunamamıştır (60). Fakat yapılan başka çalışmalarda FSH düzeyi yüksek hastalarda İnhibin A üretiminde azalmalar bulunmuştur (61). İnhibin B düzeyinin mevcut foliküllerin sayısını gösterdiği, İnhibin A nın ise olgun folikülün kalitesinin göstergesi olduğu belirtilmiştir.

2.5.5. Midsiklusta İnhibin

İnhibin A, LH düzeyinin en yüksek olduğu midsiklusta ilk pikini yapar. İnhibin B ise LH pikinden 2 gün sonra, ovulasyon sonucu folikulden bozulma sonrası küçük pik yapar. Preovulatuvar periodda FSH düşüşü, LH yükselişi ile inhibin ve E_2 konsantrasyonları belirgin şekilde yükselir (23). İnhibinin dolaşıma verilmesiyle FSH'nın diğer foliküllerden çekilmesi arttırılır. Böylece gelişen folikül kendi dominansını garantiler (56).

2.5.6. Luteal Fazda İnhibin

İnhibin A genelde luteal dönemin inhibini olmakta bu dönemde İnhibin A ve FSH düzeyleri arasında ters ilişki gözlenmektedir. İnhibin A, Östradiol, progesteron

arasında benzer yükseliş gözlenir (23). Bu dönemde İnhibin B düşüktür. İnhibin A'nın yüksek düzeyleri FSH salınımını engeller.

Luteal fazın geç döneminde İnhibin A da luteoliz sonucu FSH düzeyinde luetal dönemden folikuler döneme geçiş sırasında yükselme gözlenir ve folikuler gelişimin başlaması mümkün olur (61). FSH artınca inhibin B sentezi uyarılır, CL gerilemesiyle E₂ .Prgesteron, İnhibin A en alt düzeye iner. GnRH pulsatilitesi ve FSH artışıyla yeni siklus başlar (63).

Folikulun CL'a dönüşmesiyle İnhibin A salgılanması LH kontrolüne geçer. Dolaşımdaki İnhibin A düzeyi midsiklustaki pik değerinden düşüş gösterdikten kısa süre sonra, midluteal fazda ilk pikinden iki kat yüksek ikinci pikini yapmaktadır.

2.5.7. Gebelikte İnhibin

Gebelik oluştuğunda inhibin konsantrasyonu yükselir. 8- 10. haftalarda pik yapar. İkinci trimesterde azalır sonra yeniden yükselir. Sitotrofoblast tarafından sentez edilen İnhibinin HCG sekresyonunu inhibe edici etkisi vardır. Çoğul gebelikte miktarı daha da yükselir (64).

İnhibin A'nın gebelikte dolaşımdaki tek matür inhibin türü olduğu bilinmektedir (25). İnhibin A'nın plasentadan üretildiğinden ve sito ve sinsityotrofoblastlarda mRNA si bulunduğundan, preeklampsideki gibi plasentanın büyük oranda istirak ettiği çeşitli hastalıklarda inhibin seviyelerinin değisebileceği düşünülmektedir (55).

İnhibin A plasentada üretildiğinden, preeklampside yetersiz plasantasyonu göstermede kullanılabileceği düşünülmektedir (64). Preeklampsi semptomlarının gelişmesi genellikle geç ikinci trimester ve 3. trimester olduğundan preklamsi teşhisi genellikle 20-22. gebelik haftasından sonraya kalmaktadır.

Molar gebeliklerde de inhibin seviyelerinde belirgin yükseklik mevcuttur. İnhibin klirens hızı hCG den yüksek olduğu için tedavi edilmiş molar gebelikleri takipte kullanılabilir.

İnhibinin Down sendromlu gebeliklerde arttığının tespit edilmesinden sonra Down Sendromunun gösterilmesinde yeni bir markır olabileceği öne sürülmüştür.

Pituiter FSH salınımını kontrol eden klasik endokrin etkilerinin yanısıra, inhibin ve aktivin plasentada HCG salınımını düzenlemektedir. İnhibinin plasental hücrelerde GnRH salınımı üzerine direk etkisi yoktur ancak inhibin aktivinin uyardığı GnRH salınımına aksi etki yapmaktadır.

Tablo 2. Kötü over rezervi belirteçleri(8, 33, 34, 35, 37, 38, 42, 45).

FSH	Over Cevabı azaldıkça FSH'nın kan düzeyi artar. FSH'nın 12 mIU/ml üzerinde olduğu olgularda konvansiyonel ovulasyon indüksiyonu ve YÜT uygulamalarında overlerin verdiği cevap azalmaktadır.
E ₂	Yüksek östrojen düzeyleri over rezervinin kısıtlı olduğuna dair uyarıcıdır.
İnhibin B	Siklüsün 3. günü 45 pg/ml ve altında saptanan olgularda kötü over rezervini gösterir.
CCCT	5-9 günlerinde 100 mg CC sonrası bazal değere göre artmış FSH oranları yada FSH'nın 10 mIU/ml üzerinde olması kötü over rezervini gösterir.
GAST	Siklusun 2. günü 1 mg leuprolide asetat sc uygulanması sonrasında E ₂ nin hiç yükselmemesi kötü over rezervi belirteçidir.
MIF	Serum seviyelerinin azalması kötü over rezervlerinin göstergesidir.

Inhibin - aktivin subünütleri ve GnRH'nın mRNA'ları genellikle plasentada villuslarında lokalizedir. Plasental hücrelerde GnRH, inhibin ve aktivinin birarada bulunmaları, inhibin ve aktivinin hücrelerde GnRH üretiminin yönetiminde parakrin ve otokrin fonksiyonel etkileşimini yansıtabilir ki bu da söz konusu peptidlerin embriyo fetal büyüme ve farklılaşma gibi plasental fonksiyonların regülasyonundaki önemlerini düşündürmektedir.

2.6. Laparoskopinin Tarihçe ve Tanımı

Laparoskopi terimi ilk defa 1910'da Jacobeus tarafından kullanılmıştır.

1920'de pyramidal uçlu trokar aracılığıyla pneumoperitoneum uygulanarak laparoskopi uygulanmıştır. 1924'te CO₂ gazı laparoskopi uygulamalarında kullanılmaya başlandı. Laparoskopide diagnostik ve operatif alanda ciddi aşama sağlayan KALK olmuştur. (1929 Almanya). 1939'da Telinde ve 1940'ta Palmer özellikle infertilite olgularında kullanmaya başladılar. 1967'de Almanya'da Frangenheim ve İngiltere'den Steptoe'nun katkılarıyla laparoskopi tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (2, 65, 66, 67)

Gerek hastanede kalış süresinin, gerekse maliyetin azalması nedeniyle her geçen yıl popülaritesi artmaktadır.

Laparoskopik operasyonlar da kullanılan bazı enstrümanlar şunlardır (67):

1. Verres İğnesi; Pneumoperitoneum oluşturmak amacıyla kullanılan disposable veya reusable iğnedir.
2. CO₂ İnsuflatör; İntraabdominal basıncı emniyet sınırı olan 12-16 mmHg'yı aşmaksızın sabit tutan ve dakikada 15-30 lt. CO₂ insufle edebilen cihazdır.
3. Trokar; Teleskobun içinden geçeceği periumbilikal yerleştirilen 10 mm'lik ve diğer enstrümanların geçebileceği 5 mm'lik çapta olabilen araçlardır.
4. Teleskop; Farklı çaplarda olabilir. En ideal görüş 10 mm'lik sıfır derece optiklerle sağlanır. Ayrıca 1,2 mm'lik, 5-7 mm'lik optikler de vardır.
5. Işık kaynağı; En ideali Xenon ışık kaynağıdır. Rutin müdahalelerde 175 watt yeterlidir. Mini teleskop kullanılıyorsa 300 watt önerilir. Daha güçlü kaynaklar ısıyı çok arttırır.
6. Kamera sistemi; Çok çeşitli kameralar vardır. Görüntü kalitesi pixel sayısı ile alakalı olup günümüzde kullanılan 3 CCD kameralar çok yüksek rezolüsyon ve resim kalitesine sahiptir.
7. Forseps ve makaslar; atravmatik ve grasping forsepsler cerrahi sırasında dokuyu stabilize etmede kullanılır. Çapları 3-10 mm'dir. Makas laparoskopik cerrahinin temel aletlerindedir. Monopolar elektrocerrahi için de kullanılabilirler.

8. Bipolar ve Unipolar Elektrokoterler; Bipolar sistemde forsepsin bir ağzından diğer ağzına dokudan geçen elektrik akımı vardır. Bu sistemde elektronların yolu daima bilinir. Burada elektriğe bağlı yanık riski yoktur. Ancak koagülasyon dokuda ısı artışı ile sağlandığından dolayı enerji kısa aralıklarla uygulanmazsa yanığa neden olabilir. Unipolar sistemde elektronlar elektrocerrahi üniteden aktif elektroda ve bu elektrottan dokuya geçen akım tekrar elektroda ve elektrocerrahi üniteye dönmektedir. Elektronların seyrettiği yollar bilinmediğinden elektrottan uzakta elektriksel yanık riski vardır (2, 67).

Unipolar koagulasyonda koter cihazından gelen akım, forsepsin ucundan hedef dokuya geçip, hastanın genellikle kalçası veya bacağına konulan dönüş plakası vasıtası ile tekrar koter cihazına dönmektedir. Forsepsin dokuya temas noktasında ısı açığa çıkmakta ve lokalize doku hasarına neden olmaktadır. Akım dokudan plakaya dönerken periton ve bağırsakların serozası gibi düşük rezistanslı dokulardan geçmektedir (67).

Unipolar koagulasyona sekonder oluşabilecek termal yaralanmalar en ciddi cerrahi komplikasyonları oluştururlar. Unipolar probdan geçen akım elektromanyetik bir alan oluşturarak, temas olmaksızın komşu dokularda elektrik akımı transferine neden olabilir. Kapasitif coupling adı verilen bu olayın görülme riski, kullanılan akımın voltajı yükseldikçe artmaktadır. Metal trokar kullanıldığında forseps ile trokar arasında kapasitasyon oluşumu engellenir, böylece trokara ilerleyen akım hastanın karın duvarına yayılmış olur. Unipolar koagulasyona sekonder komşu organlarda oluşan termal yaralanmalar, geç dönemde gelişebilecek peritonitis açısından yakından takibi gerektirirler. Bu hastalar 5-7 gün boyunca hospitalize edilmeli, peritonitis geliştiği hallerde laparotomi uygulanmalıdır (2, 67).

Bipolar koagulasyonda, unipolar koagulasyona bağlı komplikasyonların görülmesi üzerine 70'li yılların başında Almanya'da Frangenheim ve Kanada'da Rioux tarafından geliştirildi. Bipolar koagulasyonda akım grasperin bir yaprağından diğerine atlamaktadır. Böylece uzaktaki bir taban plakasına ihtiyacı kaldırmaktadır. Akım vücuttaki çok küçük bir doku parçasından geçtiği için unipolar koagulasyona göre çok daha emniyetlidir. Ayrıca iki kaşık arasında eşit ama ters yönde gidip gelen akımlar birbirini etkisizleştirdiği için kapasitif coupling de oluşmamaktadır. Bipolar

koagulasyon ile tubadaki termal hasar 1,5-3 santimetre olmaktadır (2, 67).

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

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

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

Laparoskopi uygulamalarında genel anestezi supin pozisyonda ve 0 derece açıda iken verilmelidir. Hasta entübe edilmesinin ardından litotomik pozisyona alınmalıdır. Zor entübasyon durumunda mutlaka nasogastrik sonda ile mide dekomprese edilmelidir. Özellikle unipolar koagulasyon uygulanacak vakalarda plaka konulması ihmal edilmemelidir. Litotomi pozisyonunda hastanın gluteal bölgesi masadan 4-5 santimetre taşacak şekilde ayarlanmalıdır. Bu uterin manüplatörün kullanımında kolaylık sağlayacaktır. Uyluklar kalçadan maksimum 15-20 derece kadar fleksiyona getirilmeli, dizler ise hafif fleksiyonda olmalıdır. Hastanın üstü örtülürken her iki kolunun vücuduna bitişik olması, cerrahların hareket alanlarını arttıracak, konfor sağlayacaktır (2, 67).

Verress uygulaması mutlaka nötral açıda uygulanmalıdır. Aksi takdirde major damarların yaralanma riskleri trendelenburg pozisyonu ile yükselmeleri nedeniyle artacaktır. Verress iğnesi zayıf hastalarda 45 derece, şişman hastalarda ise 90 derece ile girilmelidir. Giriş sonrası mutlaka peritoneal kontrol yapılmalı, ardından insuflasyona başlanmalıdır (2, 67).

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

Gerekli cerrahi prosedür uygulandıktan sonra öncelikle yardımcı trokarlar izlenerek çekilirler. Abdomen içindeki gaz 10'luk trokar çekilmeden boşaltılır. Ardından 10'luk trokar da çekilir. Karın ön duvarında 7 milimetreyi aşan tüm fascial defektlerin onarımı, postop dönemde gelişebilecek herni komplikasyonu riskini azaltmaktadır (2, 67).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma Ağustos 2007 - Eylül 2009 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylandı ve tüm hastalar bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Hasta grupları 18-42 yaşları arasında olan, poliklinik takipleri sırasında en az 3 aydır persiste eden over kisti saptanan ve operasyon önerilen hastalardan oluşturuldu. Hastalara çalışma öncesi laparoskopik kist eksizyonu işlemi hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Cerrahi prosedürün ayrıntıları, intraoperatif ve postoperatif karşılaşılabilecek tüm komplikasyonlar hastalar ile tek tek tartışıldı. Cerrahi işlemden vazgeçen ya da over kist eksizyonunu kabul ettiği halde çalışmaya dahil olmak istemediğini belirten hastalar çalışma grubundan çıkarıldı.

Hastaların ilk preoperatif görüşmede yaş, obstetrik ve jinekolojik öykü, aile anamnezleri yönünden ayrıntılı sorgulaması yapıldı. Perimenopozal semptomları olan, beden-kitle indeks değeri normal sınırlar içinde olmayan, herhangi bir endokrin patolojisi saptanan, ailesinde prematür over yetmezliği hikayesi olan hastalar, bu bulguların hormon profillerini etkileyebileceği düşüncesi ile çalışmadan çıkarıldı. Yine son bir yıl içinde herhangi bir nedenle pelvik cerrahi geçiren hastalar da aynı düşünce ile çalışmaya katılmadılar. Hastaların seçimi yapılırken over rezervi normal sınırlarda olan, menstruel siklusları düzenli seyreden, erken ovaryan yetmezlik için anamnezinde ve aile öyküsünde bir riski bulunmayan hastalar tercih edildi. Bu sayede çalışma sonunda over rezerv belirteçlerindeki olası etkilenmenin, sadece yapılan cerrahi prosedure bağlanabilmesi sağlanmaya çalışıldı.

Hastalar preoperatif dönemde sikluslarının üçüncü günü çağrılarak serum bazal FSH, LH, östradiol, inhibin B seviyeleri için antekubital venöz kan örnekleri alındı. Inhibin B seviyeleri için alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra ependorff içerisinde daha sonra çalışılmak üzere -80 C derecede saklandı. Over volumü ve antral folikül sayısını saptamak amacıyla tüm ultrasonografik ölçümler Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde tek bir araştırmacı tarafından Sonoscape SSI 2000 BW cihazı aracılığı ile gerçekleştirildi.

FSH, LH ve E₂ kemiluminesans yöntemiyle cihaza spesifik kitte çalışıldı, inhibin B ELİSA yöntemiyle kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı ve ELİSA optik okuyucusunda hesaplandı.

Hastalar, preoperatif yapılan tüm bu tetkikleri kayıt altına geçirilerek anestezi kliniği ile konsülte edildiler. Operasyon öncesi bağırsak temizliği uygulanan hastalara proflaktik antibiyotik uygulaması yapıldı. Hastaların yaşının genç olması, operasyon süresinin kısa tutulması ve postoperatif dönemde erken mobilizasyon planlanması nedeniyle preop rutin derin ven tromboz proflaksisine gerek görülmedi.

Tüm laparoskopik kist eksizyonu operasyonları genel anestezi altında gerçekleştirildi. Hastalara uygun pozisyon verilerek nötral pozisyonda iken verres iğnesi girildi. Peritoneal girişin teyit edilmesinin ardından, batin 15mmHg basınca kadar karbondioksit gazı ile şişirildi. Trokar insersiyonundan sonra hasta trendelenburg pozisyonuna getirilerek operasyona başlandı. Eksplorasyonda overler izlenerek, serbestlikleri kontrol edildi. Kist duvarı ile birlikte iki adet atravmatik forceps yardımıyla basit traksiyon ve karşı traksiyon uygulanarak soyuldu. Gerekli olduğu durumlarda ovarian korteks mikromakas kullanılarak medial olarak kesildi. Bipolar elektrkoagulasyon kullanılacak hasta grubunda, dikkatli bir diseksiyon sonrasında over yatağındaki kanama alanları bipolar koter ile koterize edildi. Sütür uygulanacak hasta grubunda ise kist eksizyonunu takiben kanama kontrolü amacıyla iki ile dört adet 2/0 yuvarlak iğneli vicryl ile kanamanın durmasını sağlayacak şekilde sütüre edildi. Tüm hastalarda material patolojik tanı için gerek duyulduğunda frozen sectiona gönderildi. Over kistinin başarı ile eksize edildiği, frozen section benign olarak rapor edildiği ve kanama kontrolü sağlanan vakalarda abdominal eksplorasyon tamamlanarak operasyona son verildi.

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

Hastaların tamamı postoperatif 1. ve 3. ayda kontrol amacı ile çağrıldı. Ayrıntılı anamnezde çalışma süresince herhangi bir pelvik cerrahi veya pelvik enfeksiyon geçiren olgular, pelvik cerrahinin ve enfeksiyonun hormon profiline etkisi

olabileceği düşüncesi ile çalışmadan çıkarıldılar. Kalan tüm hastaların siklusun üçüncü gününde bazal FSH, LH, östradiol, inhibin-B tetkikleri tekrarlandı, transvaginal ultrasonografi ile total bazal over hacmi ölçümü ve antral follikul sayımı yapıldı. Over hacmi, her iki overin en geniş longitudinal (D1), anteroposterior (D2) ve transvers (D3) çapları ölçülüp, prolate elipsoid formülü ($Vol = D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$) kullanılarak hesaplandı. Overlerin içerisinde gözlenen, yuvarlak veya oval anekoik yapılar antral follikul olarak kabul edildi. Her iki overde izlenen 2-10 milimetre arasındaki tüm follikuller sayılarak antral follikul sayısı olarak kaydedildi. Tüm bu bulgular kayıt edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t test ve paired t testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Araştırma sürecinin başlangıcında perimenopozal semptomları olan, beden-kitle indeksi değeri normal sınırlar içinde olmayan, herhangi bir endokrin patolojisi saptanan, ailesinde prematür over yetmezliği hikayesi olan, frozen section yada patoloji sonucu malign olan, araştırma sürecinin bir yıl öncesinde ve araştırma süresince herhangi bir pelvik cerrahi ve pelvik enfeksiyon geçiren hastalar çalışma harici bırakılarak, laparoskopik ovarian kist eksizyonunu ve araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, yaşları 18-42 arasında olan 60 hasta dahil edildi. Hastalar bipolar elektrokoagülasyon ile kanama kontrolü yapılan 30 hasta ve sütür ile kanama kontrolü yapılan 30 hasta olarak iki gruba ayrıldı.

Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastaların ortalama yaşı $30,13 \pm 7,52$ yıl olarak saptandı. Bu değer ile, sütür uygulanıp kanama kontrolü yapılan hastaların ortalama yaşı olan $30,03 \pm 4,61$ yıl arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3. Gruplara göre yaş değerlendirmesi

	yaş (yıl)
Elektrokoagülasyon kullanılan grup	$30,13 \pm 7,52$
Sütür kullanıla grup	$30,03 \pm 4,61$
P	<i>0,951</i>

Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastaların frozen section yada patoloji sonuçları; 15'i endometrioma, 2 hasta dermoid kist ve 13 hastada diğer nedenler olarak rapor edilirken, bu hastalardan 4'ü bilateraldi, Sütür kullanılarak kanama kontrolü yapılan hastaların 12'si endometrioma, 3 hastada dermoid kist, 15 hastada diğer sebebler etyolojide yer aldı, bu hasta grubunda 5 hastada patoloji bilateral olarak izlendi. Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastaların preoperatif kist çapları ortalaması $4,6 \text{ cm} \pm 1,34$, sütür kullanılarak kanama kontrolü yapılan hastaların ise $4,9 \text{ cm} \pm 1,52$ 'idi.

Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastalarda preoperatif olarak siklusun üçüncü günü ölçülen serum bazal FSH ortalama değeri $5,72 \pm 1,78 \text{ mIU/ml}$, bazal LH ortalama değeri $4,70 \pm 2,42 \text{ mIU/ml}$ ve bazal östradiol

ortalama değeri $68,56 \pm 28,95$ pg/ml olarak tespit edildi. Bazal inhibin B ortalama değerleri $72,22 \pm 60,02$ ng/ml olarak saptandı

Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların, preoperatif olarak siklusun üçüncü günü değerlendirilen bazal FSH değerlerinin ortalaması $5,90 \pm 2,03$ mIU/ml, bazal LH değerinin ortalaması $4,09 \pm 1,73$ mIU/ml ve bazal östradiol değerinin ortalaması $67,93 \pm 25,38$ pg/ml olarak tespit edildi. Bazal inhibin B ortalama değerleri $59,37 \pm 45,59$ ng/ml olarak saptandı

Her iki grubun preoperatif dönemde tespit edilen serum bazal FSH, LH, östradiol ve inhibin B hormon düzeyleri arasında istatistiki bir farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 4. Preoperatif dönemde tespit edilen parametrelere göre grupların değerlendirilmesi

Preoperatif dönem	Elektro koagulasyon yöntemi ile	Sütür yöntemi ile	P
	Ort \pm SD	Ort \pm SD	
Bazal follikul stimüle edici hormon(mIU/ml)	$5,72 \pm 1,78$	$5,90 \pm 2,03$	0,718
Bazal luteinize edici hormon (mIU/ml)	$4,70 \pm 2,42$	$4,09 \pm 1,73$	0,263
Bazal östradiol (pg/ml)	$68,56 \pm 28,95$	$67,93 \pm 25,38$	0,929
Bazal inhibin-B (ng/ml)	$72,22 \pm 60,02$	$59,37 \pm 45,59$	0,354

Student t test uygulandı.

Elektrokoagulasyon yöntemi ile laparoskopik kist eksizyonu ve kanama kontrolü uygulanan hasta grubunda operasyondan 1 ay sonra yapılan kontrolde, bazal FSH ortalama değeri $6,63 \pm 2,29$ mIU/ml saptandı. Bu değer ile preoperatif izlenen $5,72 \pm 1,78$ mIU/ml bazal FSH ortalama değeri arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$). Aynı şekilde 3. ayda yapılan kontrolde serum bazal FSH ortalama değeri $6,96 \pm 1,86$ mIU/ml ile preoperatif bazal FSH ortalama değeri arasında istatistikî olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0.05$).

Postoperatif 1. ayda izlenen $4,68 \pm 1,46$ mIU/ml seviyesindeki bazal LH ortalama değerinin, preoperatif $4,70 \pm 2,42$ mIU/ml olan bazal LH ortalama değerinden istatistikî bir fark taşımadığı tespit edildi ($p>0,05$). Aynı şekilde 3. ayda

yapılan kontrolde serum bazal LH ortalama değeri $4,98 \pm 1,56$ mIU/ml ile preoperatif bazal LH ortalama değeri arasında istatistikî olarak fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Preoperatif dönemde görülen $68,56 \pm 28,95$ pg/ml olan bazal östradiol ortalama değeri ile postoperatif 1. ayda izlenen $70,50 \pm 16,44$ pg/ml ortalama değerleri ve postoperatif 3. ayda izlenen $71,26 \pm 19,12$ pg/ml ortalama değerleri arasında istatistikî bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Bazal inhibin B ortalama değerleri postoperatif 3. ayda $59,76 \pm 32,73$ ng/ml olarak saptandı. Bu değer, $72,22 \pm 60,02$ ng/ml olan preoperatif bazal inhibin-B ortalama değerinden istatistikî olarak farklı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 5. Elektrokoagulasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hasta grubunun preoperatif dönem ve postoperatif 1. ve 3. aydaki over rezervi belirteçlerinin ortalama değerleri

	Preoperatif değerler	Postoperatif 1. ay değerleri	P	Postoperatif 3. ay değerleri	P
Bazal follikul stimüle edici hormon (mIU/ml)	$5,72 \pm 1,78$	$6,63 \pm 2,29^*$	0,011	$6,96 \pm 1,86^*$	0,001
Bazal luteinize edici hormon (mIU/ml)	$4,70 \pm 2,42$	$4,68 \pm 1,46$	0,963	$4,98 \pm 1,56$	0,565
Bazal östradiol (pg/ml)	$68,56 \pm 28,95$	$70,50 \pm 16,44$	0,702	$71,26 \pm 19,12$	0,610
Bazal inhibin-B (ng/ml)	$72,22 \pm 60,02$	-	-	$59,76 \pm 32,73$	0,228
Bazal over hacmi (cm ³)	-	$2,66 \pm 1,35$	-	$3,10 \pm 1,62^*$	0,006
Antral follikul sayısı	-	$3,43 \pm 1,04$	-	$3,63 \pm 1,21$	0,227

Paired t test uygulandı

** p<0,05*

Postoperatif dönemde 1. ayda siklusun üçüncü günü uygulanan ultrasonografide bazal over hacmi ortalaması $2,66 \pm 1,35$ cm³ saptanırken, postoperatif 3. ayda yapılan ultrasonografide bazal over hacmi ortalaması $3,10 \pm 1,62$ cm³ olarak tespit edildi. Bu iki sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Postoperatif 1. ayda saptanan ortalama $3,43 \pm 1,04$ olan ortalama antral follikul sayısı ile postoperatif 3. ayda saptanan $3,63 \pm 1,21$ ortalama değerleri arasında da istatistikî bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

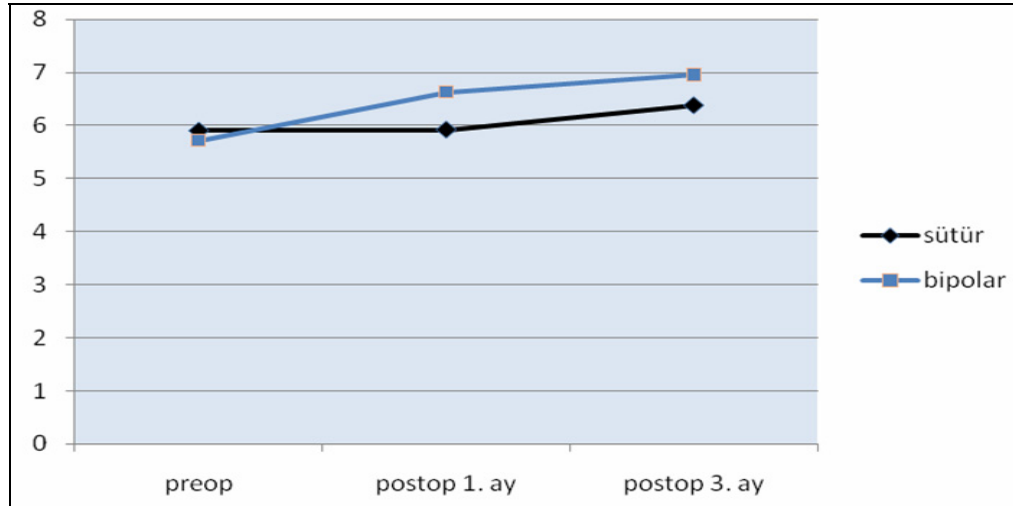
Sütür kullanılarak laparoskopik kist eksizyonu ve kanama kontrolü uygulanan hasta grubunda operasyon sonrası 1 ay sonra yapılan kontrolde, serum bazal FSH ortalama değeri $5,92 \pm 1,49$ mIU/ml saptandı. Bu değer ile preoperatif izlenen $5,90 \pm 2,03$ mIU/ml bazal FSH ortalama değeri arasında istatistikî olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Aynı şekilde 3. ayda yapılan kontrolde serum bazal FSH ortalama değeri $6,38 \pm 1,92$ mIU/ml bazal FSH ortalama değeri ile preoperatif değer arasında istatistikî olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Postoperatif 1. ayda izlenen $4,36 \pm 1,69$ mIU/ml seviyesindeki bazal LH ortalama değerinin, preoperatif $4,09 \pm 1,73$ mIU/ml olan bazal LH ortalama değerinden istatistikî bir fark taşımadığı tespit edildi ($p>0,05$). Aynı şekilde 3. ayda yapılan kontrolde serum bazal LH ortalama değeri $4,32 \pm 1,24$ mIU/ml ile preoperatif bazal LH ortalama değeri arasında istatistikî olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 6. Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hasta grubunun preoperatif dönemdeki ve postoperatif 1. ve 3. aydaki over rezervi belirteçlerinin ortalama değerleri

	Preoperatif değerler	Postoperatif 1. ay değerleri	P	Postoperatif 3. ay değerleri	P
Bazal follikul stimüle edici hormon (<i>mIU/ml</i>)	$5,90 \pm 2,03$	$5,92 \pm 1,49$	0,934	$6,38 \pm 1,92$	0,096
Bazal luteinize edici hormon (<i>mIU/ml</i>)	$4,09 \pm 1,73$	$4,36 \pm 1,69$	0,574	$4,32 \pm 1,24$	0,459
Bazal östradiol (<i>pg/ml</i>)	$67,93 \pm 25,38$	$67,80 \pm 9,37$	0,979	$64,30 \pm 17,21$	0,491
Bazal inhibin-B (<i>ng/ml</i>)	$59,37 \pm 45,59$	-	-	$57,24 \pm 32,26$	0,711
Bazal over hacmi (<i>cm³</i>)	-	$3,97 \pm 1,77$	-	$3,91 \pm 1,82$	0,661
Antral follikul sayısı	-	$4,23 \pm 1,38$	-	$4,60 \pm 1,24$	0,141

Paired t tes uygulandı.

Preoperatif dönemde görülen $67,93 \pm 25,38$ pg/ml olan bazal östradiol ortalama değeri ile postoperatif 1. ayda izlenen $67,80 \pm 19,37$ pg/ml değeri arasında istatistikî bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Aynı şekilde 3. ayda yapılan kontrolde serum bazal östradiol ortalama değeri ile $64,30 \pm 17,21$ pg/ml ile preoperatif bazal östradiol ortalama değeri arasında istatistikî olarak fark tespit edilmedi ($p>0.05$).



Grafik 1. Gruplara göre preoperatif ve postoperatif FSH değişimleri.

Bazal inhibin-B ortalama değeri postoperatif 3. ayda $57,24 \pm 32,26$ ng/ml olarak saptandı. Bu değer, $59,37 \pm 45,59$ ng/ml olan preoperatif bazal inhibin-B ortalama değerinden istatistikî olarak farklı olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

Postoperatif dönemde 1. ayda, siklusun üçüncü günü uygulanan ultrasonografide bazal over hacmi ortalaması $3,97 \pm 1,77$ cm³ saptanırken, postoperatif 3. ayda yapılan ultrasonografide bazal over hacmi ortalaması $3,91 \pm 1,82$ cm³ olarak tespit edildi. Bu iki sonuç arasında istatistikî bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Yine postoperatif 1. ayda saptanan ortalama $4,23 \pm 1,38$ olan antral follikul sayısı ile postoperatif 3. ayda saptanan $4,60 \pm 1,24$ ortalama değeri arasında da istatistikî bir fark tespit edilmedi ($p > 0,05$).

Tablo 7. Postoperatif 1. ayda tespit edilen parametrelere göre grupların değerlendirilmesi

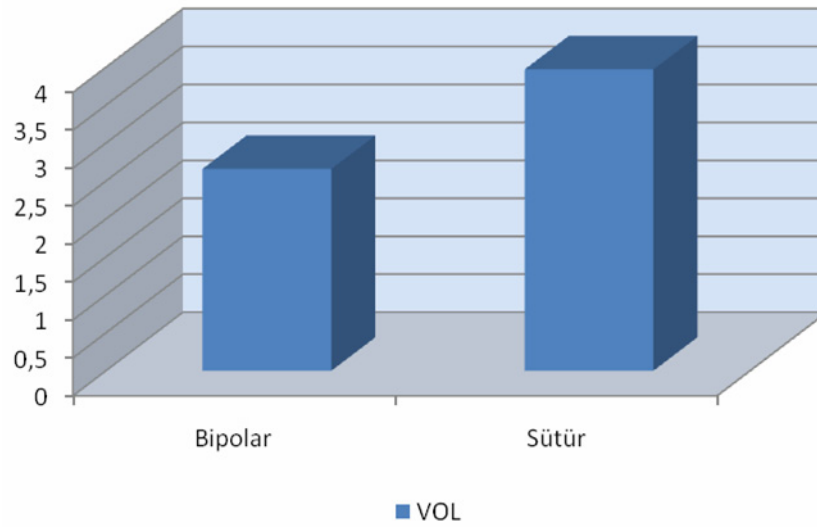
Postoperatif 1.ay	Bipolar	Sütün	P
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Bazal follikul stimüle edici hormone (mIU/ml)	6,63 ± 2,29	5,92 ± 1,49	0,163
Bazal luteinize edici hormon (mIU/ml)	4,68 ± 1,46	4,36 ± 1,69	0,778
Bazal östradiol (pg/ml)	70,50 ± 16,44	67,80 ± 19,37	0,570
Bazal over hacmi (cm ³)	2,66 ± 1,35	3,97 ± 1,77	0,002*
Antral follikul sayısı	3,43 ± 1,04	4,23 ± 1,38	0,014*

Student t test uygulandı.

* $p < 0,05$

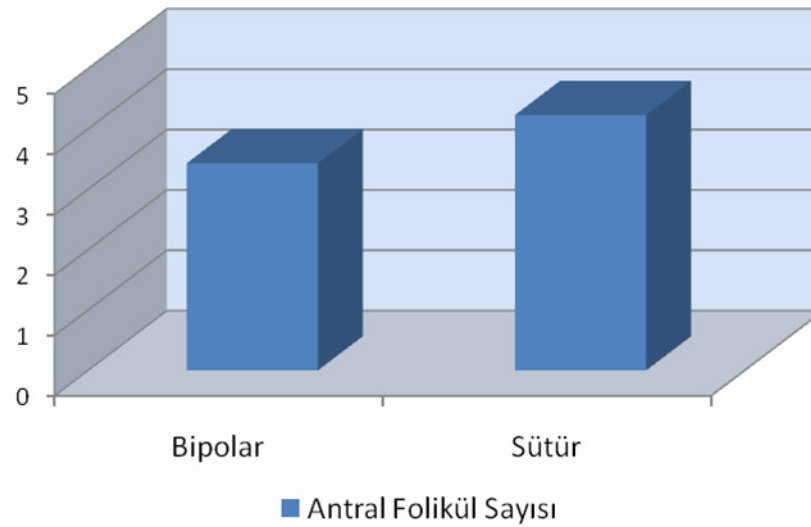
Postoperatif 1. ayda tespit edilen değerler karşılaştırıldığında, elektrokoagölasyon yöntemi ile kanama kontrolü yapılan hastalarla sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların serum bazal FSH, LH, östradiol, inhibin-B düzeyleri arasında istatistikî bir farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların postoperatif 1. ayda ultrasonografide tespit edilen bazal over hacmi ortalaması, elektrokoagölasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).



Grafik 2. Gruplara göre postoperatif 1. ayda tespit edilen total bazal over hacmi dağılımı

Aynı şekilde sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların antral follikül sayısı ortalaması, elektrokoagölasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).



Grafik 3. Gruplara göre postoperatif 1. ayda tespit edilen antral folikül sayısı dağılımı

Postoperatif 3. ayda tespit edilen değerler karşılaştırıldığında, elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü yapılan hastalarla sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların serum bazal FSH, LH, östradiol, inhibin-B düzeyleri arasında istatistikî bir farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$).

Tablo 8. Postoperatif 3. ayda tespit edilen parametrelere göre grupların değerlendirilmesi

Postoperatif 3.ay	Bipolar	Sütür	P
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Bazal follikul stimüle edici	6,96 ± 1,86	6,38 ± 1,92	0,241
Bazal luteinize edici hormon (mIU/ml)	4,98 ± 1,56	4,32 ± 1,24	0,079
Bazal östradiol (pg/ml)	71,26±19,12	64,30 ± 17,21	0,143
Bazal inhibin-B (ng/ml)	59,76 ± 32,73	57,24 ± 32,26	0,765
Bazal over hacmi (cm ³)	3,10 ± 1,62	3,91 ± 1,82	0,076
Antral follikul sayısı	3,63 ± 1,21	4,60 ± 1,24	0,004*

Student t test uygulandı. * $p<0,05$

Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların postoperatif 3. ayda ultrasonografide tespit edilen bazal over hacmi ortalaması, elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastalardan yüksek bulunmuştur ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların antral follikul sayısı ortalaması, elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Her kadın belli bir yumurta sayısı ve yumurtlama kapasitesi ile dünyaya gelir. Embriyolojik dönemin 8. haftasında gonadlarda ilk ovaryan değişimler başlamaktadır. Bu haftada overlerdeki primordial germ hücreleri mitotik çoğalma ile oogonialara dönüşmektedir. 8. gebelik haftasındaki 600 bin civarındaki oogonia sayısı 16-20. gebelik haftalarında 6-7 milyona ulaşmaktadır. Gebeliğin 11.-12. haftalarında aynı zamanda mayotik bölünmeye başlayan oogonialar, mayoz bölünmeyi diploten aşamasına kadar gerçekleştirip beklemeye geçerler. Bu aşamada primer oosit adını alan oogonialar ovulasyon öncesine kadar bu aşamada kalırlar. Mitozun yavaşlayıp durduğu 16. ile 20. gebelik haftaları arasında total germ hücrelerinin 2/3'ü intramayotik primer oosit halinde, 1/3'ü ise halen oogonia halindedir. Mitozun durması ile gebeliğin 20. haftasından itibaren en geniş hacimde olan over korteksindeki primordial follikul havuzu küçülmeye başlar. Doğumda 1-2 milyona düşen follikul sayısı puberteye ulaşıldığında 300-400 bin civarına iner. Puberte ile menopoza arasındaki reproduktif yıllarda folliküllerin ortalama 400 tanesi ovulasyona uğrarken, her ovule olan follikül için yaklaşık 1000 primordial follikul atreziye uğramaktadır. Folliküllerin kayıp hızı, over korteksinde yaklaşık 25 bin follikül kaldığında, diğer bir deyişle menopoza 10-12 yıl öncesinde (ortalama 37 yaş) artış gösterir (68). Bu konuda bazı hipotezlerde, menstruel siklusun son dekadı sırasında serum bazal FSH seviyelerindeki selektif artışın (69, 70, 71) daha büyük sayıda follikülün büyüme havuzuna dahil olmasını stimüle ettiği şeklindedir. Bu durum, primordial follikül rezervinin tükenmesini ve sonuçta da menopoza çıkışını hızlandırabilmektedir. Menstruel siklusların devamlılığının sağlanması için en az 1000 follikül gerekmektedir (72). Bu sayının altında follikül kaldığında menopoza denilen, menstrüel siklusların kesilmesi durumu ortaya çıkacaktır.

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

yakın olduğu saptanmıştır (73,74,75). Bu sonuçlar over rezerv değerlendirmesinin doğurganlık kapasitesinin yansıtmasındaki önemini daha da arttırmıştır.

Over içindeki yumurta hücrelerinin, intrauterin 20. haftada başlayan atrezisinin hiç durmadığını ve oosit sayısının hiçbir zaman artmayacağını göz önünde bulundurulduğunda, overdeki primordial follikül havuzunun araştırıldığı “over rezerv testleri”nin değerlendirilmesi, over kapasitesinin tamamen tükenip, doğurganlığın son bulunduğu menopoz dönemini öngörmeye önemli yer tutacağı kesindir. Over rezervinin belirlenmesi amacıyla kullanılan testlerle ilgili çalışmaların çokluğuna ve yayınlanan geniş incelemelere rağmen (76,77), literatürde testlerin kesinliği ve yorumlanmaları konusunda şüpheleri dile getiren yayınlar da mevcuttur (78).

Yaş fekunditenin tahmininde ilk değerlendirilen etkidir. Genellikle ileri kadın yaşı, over rezervi normal bulunan hasta gruplarında bile önemli bir olumsuz prognostik göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında genç yaşlarına rağmen ovulasyon indüksiyon protokollerine zayıf cevap veren ve over rezerv değerlendirmesinde “düşük rezervli” olarak saptanan hastaların varlığı aşıkardır. El-Toukhy ve arkadaşlarınınca gerçekleştirilen çalışmada, düşük over rezerv tanılı, erken folliküler faz FSH değerlerinde artış saptanan 762 olgu üç farklı yaş grubuna (30 yaş altı, 30-38 yaş arası, 38 yaş üstü) ayrıldığında, implantasyon, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenememiştir (79). Dolayısı ile over rezerv belirteçleri, hasta yaşının yanında over fonksiyonunu belirlemede son derece önemli bir rol oynamaktadırlar.

Çalışmamızdaki olguların ortalama yaşları, bipolar elektrokoagülasyon kullanılan grupta 30,13, sütür kullanılan grupta 30.03 olarak saptandı ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu.

Over rezervi tanımı, over dokusu içindeki primordial follikül sayısını yansıtır. Bu demektir ki, fonksiyonel bir over içindeki primordial follikül sayısını bilmemiz, hastanın fertilité kabiliyetini ve menopoza girmesine kalan zamanını belirleyebilmemizi sağlayacaktır. Ancak maalesef henüz primordial follikül deposunun boyutlarını tam olarak tanımlayan bir belirteç keşfedilmemiştir. Over içindeki inaktif primordial folliküllerin metabolik aktivitesi son derece düşüktür ve belirteç olarak kullanılabilir sekretuar ürünlerini periferik kanda saptamak

mümkün değildir. Günümüzde overin yaşlanmasıyla ilgili olarak kullandığımız belirteçler, primordial folliküllerin başlangıçtaki gelişimleri ile uzaktan ilişkilidir (80). Folliküller inaktif-dinlenme evresinden çıktıktan en az üç ay sonra 2 milimetre civarında bir çapa erişirler. Bu ebattaki ve daha büyük folliküller, ultrasonografik olarak da tanımlanabilirler. Bu antral folliküller, FSH seviyesindeki siklus içi artışa yanıt olarak inhibin-B ve östradiol (E_2) salgırlar (81).

Over rezervini hesaplamada ideal parametre, kolayca ölçülebilir, minimal invaziv, pahalı olmayan ve iyi prediktif değere sahip olmalıdır. Siklusun 3. günü ölçülen bazal FSH konsantrasyonunun, bazı araştırmacılar tarafından bu kriterleri karşıladığı tanımlanmıştır (82). Bununla birlikte, bazı yazarlar, sonraki zamanlarda, yalnızca FSH ölçümünün, over rezervinin indirekt bir değerlendirmesi olduğundan, daha yaşlı kadınlarda üreme potansiyelinin tahmininde güvenilir bir belirteç olabileceği üzerinde durmuşlardı (83,84).

Over rezervi azalmış, perimenopozal kadınlarda izlenen erken folliküler faz FSH yükselmesinden sorumlu faktörler tam olarak bilinmemektedir. Ancak genel kabul gören anlayışa göre, yükselmiş erken folliküler faz FSH değerleri, azalmış over fonksiyonlarının indirekt bir ölçüsüdür. Bu durum, follikül topluluğunca üretilen ve hipofiz üzerinde negatif feed-back etkileri olan inhibin ve östradiol (E_2) düzeylerindeki azalmanın dolaylı bir yansımasıdır.

FSH'ya ek olarak bazal östradiol ölçümü, fertilité potansiyelini önceden belirlemede bazal FSH veya kronolojik yaşın tek başına kullanılmasına kıyasla daha etkin olabilir (85). 38-42 yaş arasındaki, FSH düzeyleri normal olan kadınlarda siklusun 3. günü östradiol seviyesinin 80 pg/ml'den düşük olması, tedavide iyi bir prognoza işaret etmektedir (86). Smotrich ve arkadaşları, folliküler östradiol düzeylerinin erken dönemde artmasının, azalmış ovaryan cevapla ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). Over rezervi azalmış olan kadınlarda artan E_2 düzeylerinin, FSH'yı suprese edebilmesi nedeniyle yalancı negatif FSH test sonuçlarına sebep olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır (88).

Literatürde over rezerv belirteçlerinin birbirleriyle kıyaslandığı pek çok çalışma mevcuttur. Erdem ve arkadaşlarının (89), IVF hastalarında yürüttükleri bir çalışmada, bazal ve klomifen sitrat ile indüklenmiş FSH ve inhibin-B düzeyleri ile

ortalama over hacmi ve ortalama antral follikül sayısı arasında korelasyon bulunmuştur. Benzer şekilde Fanchin ve arkadaşlarınınca yürütülen, 75 infertil kadında siklusun 3. günü FSH, LH, inhibin-B, AMH ölçümü ve antral follikül sayımı yaptıkları çalışmada, antimüllerian hormon düzeylerinin erken folliküler faz antral follikül sayısı ile inhibin-B, FSH, LH ve östradiol seviyelerinden çok daha güçlü korele olduğunu ortaya konulmuştur (90).

Ultrasonografik olarak over rezerv değerlendirmesi hızlı, doğru ve fayda/maliyet oranı itibarıyla de uygun bir yöntemdir. Total bazal over hacim ölçümü ilerleyen yaşla paralel olarak azalmaktadır. Erken folliküler fazda uygulanan antral follikül sayısındaki azalma FSH konsantrasyonlarındaki artıştan daha önce ortaya çıkabilir. Scheffer ve arkadaşlarınınca yapılan bir çalışmada, fertilitesi ispat edilmiş kadınlarda, antral follikül sayısının üreme yaşıyla olan ilişkisi ortaya koyulmuştur (91). Çin’de yürütülen bir çalışmada ise, siklusun 2-4. günleri arası 119 kadında total bazal ovaryan hacim, antral follikül sayısı, ovaryan stromal kan akımının ortalama pik velositesi, serum bazal FSH ve inhibin-B düzeyleri karşılaştırıldığında, antral follikül sayısının kadınların yaşıyla en iyi korelasyonu gösterdiği ve her yıl için antral follikül sayısının %3,8 oranında doğrusal azaldığı belirtilmiştir (92).

Özellikle son on yılda üzerinde araştırılmalar yapılan bir diğer over rezerv belirteci ise ovaryan stromadaki kan akımının renkli doppler ultrasonografi ile ölçümüne dayanmaktadır. Zaidi ve arkadaşları tarafından (93), ovaryan folliküler yanıt ile ovaryan stromal kan akımı arasında bir ilişki bildirilmiştir. Engmann ve arkadaşlarınınca yayınlanmış bir çalışmada (94), IVF tedavisi gören serum bazal FSH seviyesi normal saptanmış hastalarda, ortalama ovaryan stromal pik sistolik hızın ovaryan cevaplılığı göstermede yaştan daha iyi bir belirleyici olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte literatürde, fertil popülasyonda yapılan başka bir çalışmada, ortalama ovaryan stromal peak sistolik hızının kadın yaşı ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır (92).

Literatürdeki tüm bu over rezerv belirteçleri hakkındaki yayınlar ışığında biz araştırmamızda over rezerv belirteci olarak serum bazal FSH, LH, östradiol, inhibin-B hormon seviyeleri ile ultrasonografik bazal over hacmi hesaplaması ve antral

follikül sayımını baz aldık. Klomifen sitrat challenge testi (CCST), GnRH agonist stimülasyon testi (GAST) ve Eksojen FSH ovaryan rezerv testi (EFORT) dinamik testler oldukları, invaziv ve pahalı testler oldukları için tercih edilmediler. Ovaryan stromadaki kan akımının renkli doppler ultrasonografi ise uygulamasının zorluğu ve standartizasyon problemleri nedeniyle tercih edilmedi.

Ovaryan kist eksizyonu sonrasında kanama kontrolü için kullanılan yöntemle ilgili olarak over dokusunun zedelenmesi ve kanlanması etkilenerek ovaryan rezervin olumsuz etkilenebileceği hipotezi bu çalışmanın çatısını oluşturdu. Kist eksizyonu sonrasında over dokusunda oluşan kanamanın kontrolü için uygulanan elektrokoagülasyon ve sütür teknikleri esnasında hem sağlam ovaryan parankiminin zedelenmesi hemde gelişebilecek over kan akımı bozulmasının etkileri her iki yöntem için ayrı ayrı incelendi. Her iki tekniğin over rezerv belirteçlerine etkileri tek tek irdelendi.

Literatürde over kist eksizyonu sonrasında kullanılan kanama kontrolü işlemlerinin over rezervine etkisini araştıran çalışmalardan biri, 2004 yılında Fedele ve arkadaşlarınca yapılan retrospektif bir çalışmadır (95). Daha önceden tek taraflı ooferektomi uygulanan 47 hastaya nüks endometrioma nedeniyle laparoskopik kist eksizyonu uygulandı, 21 kişide kanama bipolar elektrokoagülasyon ile, 26 kişide kanama sütür ile tedavi edildi. Çalışmada serum bazal FSH ve östradiol seviyeleri postoperatif 3., 6. ve 12. aylarda takip edildi. Çalışmanın sonucunda, bipolar elektrokoagülasyon uygulanan grupta over rezerv belirteçlerinde istatistikî olarak anlamlı bir artış tespit edildi. Bu çalışmanın olumsuz yanları az sayıdaki hastayla yapılmış olmasıdır, ancak bunun yanında hastaların tek overli oluşuna bağlı olarak, tedavi edilen overdeki fonksiyon kaybı diğer overin sonuçları kompanse etmemesinden dolayı açık bir şekilde ortaya konmuştur.

Çalışmamızda ovariyal kist eksizyonu sonrasında kanama kontrolü için bipolar elektrokoter kullanılan grupta preoperatif FSH değeri ile postoperatif 1. ve postoperatif 3. ayda bakılan FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış mevcuttu. Bununla birlikte artış düzeyi kötü over rezervi gösterecek düzeyde bulunmamıştır.

Laparoskopik kist eksizyonu uygulanan hastalarda bipolar elektrokoagülasyonun over rezervine etkilerinin araştırıldığı Li ve arkadaşlarınınca 2009 yılında yayınlanan bir prospektif çalışmaya 191 hasta dahil edildi (96). Hastaların preoperatif dönemde serum bazal FSH seviyeleri ve transvaginal ultrasonografi ile bakılan ovarian antral folikül sayısı, over hacmi ve ovarian stromal kan akımı tespit edildi. Postoperatif 1., 3., 6. ve 12. aylarda yapılan değerlendirmeler sonucu over rezerv belirteçlerinde bipolar elektrokoagülasyon kullanılan grupta sütür kullanılan gruba göre, bilateral kisti olan hastalarda postoperatif 1., 3., 6., ve 12. aylarda ve unilateral kisti olan hastalarda postoperatif 1. ay bakılan bazal FSH değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı. Aynı çalışmada 3., 6., ve 12. aylarda bakılan bazal antral folikül sayısı ve ovarian hacimde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Postoperatif tüm takiplerde hastaların pik sistolik akımlarında anlamlı bir azalma tespit edildi.

Çalışmamızda kist eksizyonu sonrasında bipolar elektrokoagülasyon kullanılan grup, sütür kullanılan gruba karşılaştırıldığında, 1. ayda bakılan bazal over hacmi ve antral folikül sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. 3. ayda bakılan bazal over hacmi istatistiki bir fark bulunmazken, antral folikül sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu.

Chiodo ve arkadaşları, 40 hastadan oluşturdukları laparoskopik kist eksizyonu yapılan hasta grubunda, işleme bağlı olarak gelişebilecek antiovarian otoimmün aktivite ve buna bağlı olarak oluşacak ovarian zedelenme açısından preoperatif ve postoperatif değerlendirdi (97). İşleme bağlı hiç bir hastada antiovarian otoimmün antikor gelişmedi.

Benign ovaryan kistlerin tedavisinde laparoskopik cerrahi jinekologlar arasında artan oranlarda kabul görmüş ve kullanılmakta olan bir yöntemdir (98, 99, 100, 101). Literatürde, ovaryan kistin laparoskopik eksizyonu sonrasında memnun edici gebelik oranları mevcuttur (99, 102, 103). Somigliana ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan bir çalışmasında, laparoskopik endometriotik kist eksizyonu uygulanan 32 hasta 46 İVF siklüsü boyunca takip edildi (104). Opere edilen over, sağlam overle karşılaştırıldığında 15 mm ve üzerinde folikül gelişme oranları değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmış olduğu izlendi.

Azalmış ovaryan rezervin nedenleri sadece hipotez halindedir. Şimdiki bilgilerin ışığında hasarın cerrahi prosedür veya önceki kist varlığına bağlı olup olmadığına dair belirgin veriler yoktur. Muzii ve arkadaşlarının 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada (105), endometriomadaki kist duvarını çevreleyen komşu ovaryan dokunun histolojik analizine dayanarak fonksiyon göstermeyen bir yapıda olduğunu saptadı. Maneschi ve arkadaşlarının 1993 yılında yayınlanan bir çalışmada (106), endometriomadaki histolojik değişikliklerin, matür kistik teratomlar ve kistadenomlar çalışıldığında kisti çevreleyen ovaryan kortekste gözlenmediğini bildirdi. Bununla birlikte cerrahi müdahalenin kısmende olsa hasardan sorumlu olduğuna dair bulgularda vardır.

Bizim çalışmamızda bipolar elektrokoagülasyon yöntemi ile tedavi edilen hastaların preoperatif ve post-operatif 1. ve 3. aydaki bazal LH, E₂ ve inhibin B seviyeleri arasında istatistikî bir farklılık tespit edilemedi. Bununla birlikte preoperatif FSH değeri ile postoperatif 1. ve 3. ayda bakılan FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Bunun yanında ultrasonografi ile değerlendirilen total bazal over hacmi ortalaması ve ortalama antral follikül sayısı açısından post-operatif sonuçlar sütür grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede düşük saptandı. Literatürde over rezerv belirteçleri hakkındaki yayınlara bakıldığında (107,108), ultrasonografik olarak değerlendirilen total bazal over hacmi ortalaması ve ortalama antral follikül sayısının premenopozal erken dönemde bozulan over primordial follikül havuzunun en iyi belirteçleri oldukları öne sürülmüştür. Bancsi ve arkadaşları günümüzde kullanılan birçok over rezerv belirtecini kıyaslamak üzere ilk defa IVF uygulanan 120 hastada, ultrasonografik olarak tanımlanan antral follikül sayısı ve total bazal over hacmi ile siklusun 3. günü serum bazal FSH, E₂ ve inhibin-B düzeylerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda antral follikül sayısı, kötü over rezervi için en iyi gösterge olarak belirtilmişken, antral follikül sayısına serum bazal FSH ve inhibin-B değerlerinin eklenmesiyle kötü cevabın tahminindeki doğruluk payının arttığı vurgulanmıştır (109). Bu literatur bilgileri ışığında çalışmamızda saptanan bulgular şu şekilde yorumlanabilir: Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastaların sadece ultrasonografik belirteçlerinin etkilenip hormonal over rezerv belirteçlerinin operasyondan etkilenmemesi, cerrahi prosedürün over rezervine olumsuz etkide bulunduğunun

erken dönem göstergesidir. Takibin sonlandırıldığı postoperatif 3. ayda erken over rezerv düşüklüğü bulgusu olan ultrasonografik belirteçler düşmüşken, hormonal belirteçler henüz etkilenmemiştir. Muhtemeldir ki ilerleyen dönemlerde hormonal belirteçler de olumsuz etkilenecektir. Ancak bu beklenen bulguların teyit edilebilmesi için daha uzun dönem takiplerin yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın sütür ile tedavi ve kanama kontrolü uygulanan hasta grubunun yaş ortalaması, bipolar elektrokoagülasyon yöntemi tercih edilen hasta grubu ile istatistiksel bir farklılık taşımamaktadır. Her iki grubun da yaş ortalamaları 30 yıl civarındadır. Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif 1. ve 3. ay over rezerv belirteçleri arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır. Dolayısı ile bu yöntemin over rezervi üzerine saptanan bir olumsuz etkisi olmamıştır. Literatür bilgileri ışığında çalışmamızda saptanan bulgular şu şekilde yorumlanabilir: Sütür ile kanama kontrolü uygulanması post-operatif dönemde over rezerv belirteçlerinde herhangi bir olumsuz etkiye neden olmamaktadır. Sütür çok sıkı olduğunda sadece ovaryan parankimin iskemisine bağlı olarak kanlanma bozukluğu izlenmekte, fakat bu termik hasar gibi geniş ve geri dönüşsüz olmamakla birlikte uzun dönemde bu etki over rezerv belirteçlerini olumsuz etkilememektedir.

Çalışmamızın sonucunda tüm bu bilgiler göz önüne alındığında,

1. Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif 1. ve 3. ayda serum bazal FSH seviyeleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmıştır, ancak bu kötü over rezervi bulgusu ile korele değildir. Preoperatif ve postoperatif dönem serum bazal LH, östradiol ve inhibin-B seviyeleri arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.
2. Elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü uygulanan hastaların sütür grubuyla karşılaştırıldığında postoperatif dönemdeki ultrasonografik belirteçler olarak kullanılan bazal over hacmi ortalamaları ve ortalama antral follikül sayıları arasında istatistikî bir fark saptanmıştır. Hormonal belirteçlerde izlenmeksizin tespit edilen bu fark, ultrasonografik

belirteçlerin over rezervindeki düşmenin erken bulgusu olmasından kaynaklanmaktadır.

3. Bu bilgiler ışığında elektrokoagülasyon yöntemi ile kist eksizyonu sonrasında kanama kontrolü over rezervine postoperatif uzun dönemde olumsuz etkisi olması muhtemel gözükmektedir. Ancak bunun aydınlatılması için hastaların postoperatif daha uzun dönemde takip edilmeleri gerekmektedir.
4. Sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif dönem serum bazal FSH, LH, östradiol ve inhibin-B seviyeleri ile ultrasonografik belirteç olarak kullanılan total bazal over hacmi ortalamaları ve ortalama antral follikul sayıları arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır.
5. Bu bulgular ışığında sütür ile kanama kontrolü uygulanan hastalarda operasyonunun over rezervine olumsuz etkisi olduğunu söylemek mümkün değildir. Ancak bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Ovarian Basit Kistlerde Laparoskopik Sütür ve Bipolar Elektrokoagülasyonun Over Rezervine Etkilerinin Karşılaştırılması

Ovarian kistlerin tedavisinde laparoskopik eksizyon kullanılması jinekolojik cerrahlar arasında gittikçe artan oranlarda kullanılan ve kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Kist duvarının laparoskopik olarak soyulması sırasında bipolar koagülasyon kullanılması güvenli bir yaklaşımdır. Aynı zamanda eksizyon sonrasında over dokusunda oluşacak kanamanın kontrolü için sıklıkla bipolar elektrokoagülasyon kullanılmaktadır. Bununla birlikte bu cerrahi prosedürün rezidüel ovarian parankim üzerine olan yan etkileri konusundaki veriler henüz yeterli değildir.

Bizim çalışmamızın amacı laparoskopik ovarial kist eksizyonu işlemlerinde en sık tercih edilen elektrokoagülasyon ve intracorporael sütür uygulamalarının, over rezerv belirteçleri üzerine etkisini araştırmaktır. Bu amaçla araştırmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden, menstruel siklusları düzenli seyreden, perimenopozal semptomları bulunmayan, beden-kitle indeksi değeri normal sınırlar içinde olan, perimenopozal semptomları olmayan, herhangi bir endokrin patolojisi saptanmamış, ailesinde prematür over yetmezliği hikayesi olmayan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş ortalaması eşit olacak şekilde iki gruba bölündü.

Hastalar preoperatif dönemde sikluslarının üçüncü günü çağrılarak serum bazal FSH, LH, östradiol ve inhibin B hormon seviyeleri tespit edildi. Operasyon sonrası 1. ve 3. ayda tüm hastalar kontrol amacı ile çağrıldı. Hastaların siklusun üçüncü gününde serum bazal FSH, LH, östradiol ve inhibin-B hormon tetkikleri tekrarlandı, transvaginal ultrasonografi ile bazal over hacmi ölçümü ve antral follikul sayımı yapıldı. Tüm ultrasonografik ölçümler tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirildi.

Yapılan değerlendirmede bipolar elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü yapılan hastaların hormonal over rezerv belirteçlerinde, postoperatif 1. ve 3. ay ve preoperatif dönemler arasında FSH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı. Diğer hormonal over rezerv belirteçlerinde, postoperatif ve preoperatif dönemler arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Ultrasonografi belirteçleri olan bazal over hacmi ve antral follikul sayısında postoperatif dönemde sütür grubuna kıyasla istatistiksel bir düşüş izlendi. Bu bulgular literatürdeki, over rezerv belirteçlerinden ultrasonografik bulguların daha erken dönemde etkilendiği bilgisi ışığında değerlendirilerek, bipolar elektrokoagülasyon yöntemi ile kanama kontrolü yönteminin over rezervine olumsuz etkisinin olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konuda daha uzun postoperatif dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sütür ile kanama kontrolü yapılan hastaların ise hormonal ve ultrasonografik over rezerv belirteçlerinde, postoperatif ve preoperatif dönemler arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Dolayısıyla bu tekniğin over rezervine olumsuz etkisi olduğu söylenilememektedir.

Anahtar Kelimeler: Laparoskopik ovarian kistektomi, over rezervi

SUMMARY

Comparison of the effects of laparoscopic bipolar electrocoagulation and suture application to ovarian reserve in benign ovarian cysts

Laparoscopic excision with stripping of the cyst wall is considered an adequate treatment for ovarian cysts. It is a safe approach to use bipolar coagulation while stripping the cyst wall with laparoscopic excision. Bipolar electrocoagulation is also used to control the bleeding at the ovarian tissue after the excision. However, there is no adequate data of the side effects of this surgical procedure on the residual ovarian parenchyma.

The aim of our study is to determine the effects of the most frequently utilized methods of bipolar electrocoagulation and intracorporeal suture application in laparoscopic ovarian cystectomy procedures on the ovarian reserve indicators. With this purpose, 60 patients, who volunteered to participate in the study; with regular menstrual periods and BMI's in the normal range; without premenopausal symptoms, any endocrinological pathologies, and family histories of premature ovarian failure were included in the study. The patients were placed into two groups with similar mean ages.

The basal serum levels of FSH, LH, estradiol and inhibin-B hormone were obtained on the third day of menstruation in the preoperative period. All patients were reexamined 1. and 3. months after their operation. Repeated FSH, LH, estradiol and inhibin B hormone basal serum levels and ultrasonographic measurements of total basal ovarian volume and antral follicle count were obtained from the same patients on the third day of menstruation. All ultrasonographic data were obtained by the same operator.

In patients in whom ovarian cystectomy was performed by means of electrocoagulation, at the hormonal ovarian reserve indicators between the postoperative first and third month and preoperative periods statistically significant differences of FSH levels were detected. There were no statistically significant differences detected between postoperative and preoperative other hormonal ovarian reserve indicators. A statistically significant reduction in the ultrasonographic indicators of ovarian reserve basal ovarian volume and antral follicle count - was detected in the postoperative period when compared with the suture group. Judging from the recent knowledge in literature that ultrasonographic indicators give earlier signs of changes in the ovarian reserve than hormonal indicators, use by electrocoagulation is thought to have adverse effects on the ovarian reserve. However, more long term studies on the subject are required.

In patients in whom ovarian cystectomy was performed by the application of suture, no statistically significant differences either in the hormonal or the ultrasonographic ovarian reserve indicators between the postoperative and preoperative periods were detected. Consequently, it can not be said that this technique has adverse effects on the ovarian reserve.

Key Words: Laparoscopic ovarian cystectomy, ovarian reserve

KAYNAKLAR

1. Alborzi S, Zarei A, Alborzi S, Alborzi M. Management of ovarian endometrioma. Clin Obstet Gynecol 2006;49:480-91.
2. Güner H. Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi. Güneş Kitabevi Ltd.Şti, Ankara, 2005.
3. Gougen A. Follikuler growth to ovulation . In Edward RG establishing a successful human pregnancy . Roven Press NY 1990; 11: 49-51.
4. Baker TG.A quantative and cytological study of germ cell in the human ovaries. Proc R soc lond B Biol Sci 1963; 158:417-420.
5. Gokyar D , Kokcu A, Yanik F , Cetinkaya MB, Alper T, Malatyalioglu E. Basal and day 12 inhibin concentration in the prediction of ovarian response to gonadotropins in women with PCOS. Human Reproduction 2001; 10:2079-2083.
6. Berek S.J. Novak Jinekoloji. Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Şti, İstanbul, 2004.
7. Kahraman S, Yakın K. Ovulasyon İndüksiyonu. 2000:24-32,101.
8. Speroff L, Glass N. H, Kase R. G. Clinical Gynaecologic Endocrinology and Infertility. 6 th edition. 1999; 84: 171,213,236,1013,1075,1097,1133.
9. Gougen A dynamics of follikuler growth in the human: as model from preliminary results. Human Reprod 1986;11: 84-85.
10. Chamlian DL Taylar HB. Endometrial hyperplasia in young women. Obstet. Gynecol 1980;36:659-1605.
11. Chabola A, Heden B,Arnol F, et al. Folliculer steroids in relation to oocyte development and human ovarian stimulation protocols. Human Reproduction 1980; 1: 449-452.
12. Espey LL, Tonoka N, Adams RF, et al. Ovarian hydroxyeicozotetroeonic acids compared with prostanoids and steroids ovulation in rats. Am J Phsiology 1991;260:163-165.
13. Speroff L , Gloss R, Kase N. Reprod Endoc and Infertility 1996; Ch 13:1457-1470.
14. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. Fertil and Steril 1982;38:281-300.
15. Kiddy DS, Hamilton–Fairley D, Seppola M. Diet induced changes in SHBG and free testosterone in women with normalpolcystic ovaries:correlation with serum insulin and insulin like growth factor. J Clin Endoc 1989;310:757-758.
16. Pascal P, Rachel D .Christine Cortet – Rudelli. Serum alfa- inhibins levels in polycystic ovary sydrome : Relationship to the serum Androstenedion Levels . J of Clin Endoc and Met 1997 ;1939-1943.
17. Genarelli G, Holte J, Wide L, Brene C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome?. Hum Reprod 1998;13:535-541.
18. Beutler HK, Dockerty MB, Randall LM. Precancerous lesions of the endometrium. N Engl J Med 1981; 305:1599-1605.
19. Hughes E, Robertson D, Handelsman D. Inhibition and estradiol responses ovarian hiperstimulation; effects of the age and predictive value for IVF . J Endocrinol 1990;70:358-364.
20. Brannon JD, Woodruff TK, Stauffee RL. Activin a inhibits progesterone production by macaque luteal cells in culture. J Clin Endocrinal Metab 1992;75:756-761.

21. Duniouf A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in PCOS. *Diabetes* 1989; 38:1165-1172.
22. Frances JH, Janet H, Paul B. Clinical review 96 differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:1835-1840.
23. Mc. Lachiran RI Plasma Inhibin levels during the gonadotropin induced ovarian hyperstimulation for IVF. *Lancet* 2000;118 1233-1234.
24. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwarks Z Day 3 oestradiol serum concentrations prognostic data of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil and Steril* 1995;64:991-994.
25. Scott RT, Taner JP, Muosher SJ; et al. FSH levels on cycle day 3 are predictive of IVF outcome. *Fertil and Steril* 1989 ;51:651-654.
26. Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiology of ovarian tumors. *Int. J Gynecol Pathol* 1982; 1:3-11.
27. DeFrias DV, Okongwo AM, Keh PC, Nayar R. Cytopathology of the ovary. *Cancer Treat Res* 2002;107:185-211.
28. Sanfilippo JS, Rock JA. Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). *Te Lindes's Operative Gynecology*, Eighth Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1997;28:625-56.
29. Russel DJ. The female pelvic mass: Diagnosis and management. *Med Clin North Am J Obstet and Gynecol* 1995; 79:1481.
30. Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the ovaries & oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;37.
31. Filicori M, Flamigni C. The Role of Luteinizing Hormon in Folliculogenesis and Ovulation Induction. *Fertil and Steril* 1999:37-49.
32. Tanbo T, Dale P. O, Lunde O, Norman N. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation: a comparison of basal and clomiphene citrate-stimulated follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1992;57(4):819-824.
33. Toner J. P, Philput C. B, Jones G. S, Muasher S. J. Basal FSH level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril*. 1991;55:784-791.
34. Scott R. T, Hofmann G. E, Oehninger S, Muasher S. J. Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1990;54:297-302.
35. Tanbo T, Dale P. O, Abyholm T, Stokke K. T. FSH as a prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal-stimulated cycles for in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1989;4:647-650.
36. Bongso A. *Handbook on Blastocyst Culture*. 1999:13,21.
37. Winslow K. L, Toner J. P, Brzyski R. G, Oehninger S. The gonadotropinreleasing hormone agonist stimulation test-a sensitive predictor of performance in the flare up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril*. 1991;56:711-717.
38. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993;59:587-95.

39. Lass A, Skull J, Mc Veigh E, Margara R. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod.* 1997;12(2):294-297.
40. Chang M. Y, Chiang C. H, Hsieh T. T, Soong Y. K. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1998;69(3):505-510.
41. Picard J.Y., Josso N. Purification of testicular anti-Müllerian hormone allowing direct visualization of the pure glycoprotein and determination of yield and purification factor. *Mol Cell Endocrinol.* 1984;34(1):23-29.
42. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr. Rev.* 2001;22(5):657-674.
43. Picard J.Y., Benarous R, Guerrier D, Josso N, Kahn A. Cloning and expression of cDNA for anti-müllerian hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986;83(15):5464-5468.
44. Gruijters M.J. Visser J.A., Durlinger A.L., Themmen A.P. Anti-Müllerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211(1-2):85-90.
45. Devroey P, Vol Steireghen A, Monnoerts B. Successful in vitro fertilization and embryo transfer after treatment with human FSH. *Lancet* 1992; 339: 1170-1171.
46. Franks S. Polycystic ovarian syndrome Review. *European Journal Medicine* 1995;333:853-861.
47. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In Kurman R. J. 1994-178-185.
48. Marshall JC: Christine AE: Neuroendocrine Aspects of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol and Metab Clin North America* 1999;28:295-323.
49. Mason AJ, Hayflick JS Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure. *Nature* 1985;18:659-663.
50. Matzuk MM, Finegold MJ, Bradley A. α -inhibin is a tumor suppressor gene with gonadal specificity in mice. *Nature* 1992;360:313-315.
51. Taylor AE . polycystic ovary syndrome . *Endocrinol and Metab Clin North America* 1998 ;27:877-902.
52. Blaustein, A Pathology of the female Genital Tract New York 2nd Verlag 1999-172.
53. Buckler HM, Heally DL, Burger HG. Purified FSH stimulates inhibin production from the human ovary. *J Endocrinol* 1989;122:279-285.
54. Hoff JA, Yen SCC. Hormonal dynamics in mid-cycle: a re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;792-796.
55. Guicida Lc Dsupin BA; Jin IH; Vu TH; Hofmann AR: Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1115-1119.
56. Buckler HM, Robertson WR, Sun JG Immuno-reactive inhibin levels during ovarian stimulation may predict granulosa cell maturity. *Clin Endocrinol* 1992; 37:552-557.
57. Hughston PE Morphology and the morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37:59-62.

58. Moler DE, Flier JS. Insulin resistance mechanism, syndromes and implications. *N Engl J Med* 1991;325:938-948.
59. Speroff L, Gloss R, Kase N. *Reprod Endoc and Infertility* 1996;Ch 13: 463-482.
60. Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, et al. Decreased inhibin secretion is associated with the monotrophic FSH rise in older ovulatory women. *J Clin Endoc and Metab* 1996;81:2742-2745.
61. Speroff L, Gloss R, Kase N. *Reprod Endoc and Infertility* 1996 ; Ch 30 :897-922.
62. Lenton EA, Landgren B, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 91:685-687.
63. Pauerstein CJ, Eddy CA . Temporal relationships of estrogen, progesterone to ovulation in women and infra human primates. *Am J Obstet and Gynecol* 1998;130 876-882.
64. Janne O, Kauppila A, Kontula K et al. Female sex steroid receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometrium. The relationship to serum steroid hormones and gonadotropins and changes during medroxyprogesterone acetate administration. *Int J Cancer* 1989;24:545-554.
65. Mencaglia L, Waittiaz A: *Manuel of Gynecological Laparoscopic Surgery*, 2002.
66. Kadayıfçı Oktay, Arıdoğan N, Çetin MT: *Laparoskopi Histeroskopi ve Tüp Bebek* 1994, Adana (El Kitabı).
67. Beksaç M. S. *Jinekoloji; Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Jinekolojik Onkoloji*. Medical Network. Ankara.
68. Faddy MJ, Gosden RG. A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod.* 1996;11:1484-6
69. Reyes FI, Winter JS, Faiman C. Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross-sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;129:557-64.
70. Metcalf MG, Livesey JH. Gonadotrophin excretion in fertile women: effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol.* 1985;105:357-62.
71. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42:629-36.
72. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7:1342-6
73. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott RT Jr, Garrisi GJ, Hofmann GE. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation. *Fertil Steril.* 1994;61:97-101
74. Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA.* 1992;268:1275-9. Erratum in: *JAMA* 1993;269:476
75. Stolwijk AM, Zielhuis GA, Sauer MV, Hamilton CJ, Paulson RJ. The impact of the woman's age on the success of standard and donor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1997;67:702-10

76. Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER. Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas*. 1998;30:205-14.
77. Sharara FI, Scott RT Jr, Seifer DB. The detection of diminished ovarian reserve in infertile women. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179:804-12.
78. Barnhart K, Osheroff J. We are overinterpreting the predictive value of serum follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 1999;72:8-9
79. El-Toukhy T, Khalaf Y, Hart R, Taylor A, Braude P. Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve--an eight year study. *Hum Reprod*. 2002;17:1519-24
80. De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002;77:357-62
81. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev*. 1996;17:121-55
82. Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 1995;63:1-11
83. Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril*. 1999;72:63-5
84. Cooper GS, Baird DD, Weinberg CR, Ephross SA, Sandler DP. Age at menopause and childbearing patterns in relation to mortality. *Am J Epidemiol*. 2000;151:620-3
85. Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1995;64:991-4
86. Buyalos RP, Ghosh K, Daneshmand ST. Infertile women of advanced reproductive age. Variability of day 3 FSH and E2 levels. *J Reprod Med*. 1998;43:1023-6
87. Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1995;64:1136-40
88. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2002;77:328-36
89. Erdem M, Erdem A, GURSOY R, Biberoglu K. Comparison of basal and clomiphene citrate induced FSH and inhibin B, ovarian volume and antral follicle counts as ovarian reserve tests and predictors of poor ovarian response in IVF. *J Assist Reprod Genet*. 2004;21:37-45
90. Fanchin R, Schonäuer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod*. 2003;18:323-7.
91. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril*. 1999;72:845-51
92. Ng EH, Chan CC, Yeung WS, Ho PC. Effect of age on ovarian stromal flow measured by three-dimensional ultrasound with power Doppler in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod*. 2004;19:2132-7

93. Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, Campbell S, Tan SL. Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program. *Obstet Gynecol.* 1996;88:779-84
94. Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* 1999;71:22-9
95. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bergamini V, Berlanda N. Bipolar electrocoagulation versus suture of solitary ovary after laparoscopic excision of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(3):344-347.
96. Li Chang-Zhong, Liu Bo, Wen Ze-Quing, Sun Quiang. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil and Steril.* 2009;92(4):1428-35.
97. Ilda Chiodo. Laparoscopic excision of ovarian cysts does not result in antiovarian humoral autoimmunity. *Fertil and Steril.* 2005;84:1772-4.
98. Daniell JF, Kurtz BR, Gurley LD. Laser laparoscopic management of large endometriomas. *Fertile Steril.* 1991;55:692-695.
99. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Human Reprod.* 1996;11:641-646.
100. Sutton CJ, Ewen SP, Jacobs SA, Whitelaw NL. Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 1997;4:319-323.
101. Canis M, Rabischong B, Houille C, Botchorishvili R, Jardon K, Safi A, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standart? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2002;14:423-428.
102. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatment of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertile. Steril.* 1998;70:1176-1180.
103. Hemmings R, Bissonette F, Bauzayen R. results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertile. Steril.* 1998;70:527-529.
104. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Human Reprod.* 2003;18:2450-2453.
105. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue sparing procedure?. *Fertil Steril.* 2002;78:876-878.
106. Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J. Obstet Gynecol.* 1993;169:388-393.
107. Belaisch-Allart J, Mayenga JM, Castaing N, Allart JP. Is tubal and uterine surgery deleterious to ovarian reserve? *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:1111-7.
108. Flaws JA, Langenberg P, Babus JK, Hirshfield AN, Sharara FI. Ovarian volume and antral follicle counts as indicators of menopausal status. *Menopause.* 2001;8:175-80.

109. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2002;77:328-36.