

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPİK ENDOMETRİYOMA
EKSİZYONU SONRASI OVARYEN REZERV
BELİRTEÇLERİNDEKİ ERKEN DÖNEM
DEĞİŞİMLER**

DR. Hale GÖKSEVER ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**LAPAROSKOPİK ENDOMETRİYOMA
EKSİZYONU SONRASI OVARYEN REZERV
BELİRTEÇLERİNDEKİ ERKEN DÖNEM
DEĞİŞİMLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale GÖKSEVER ÇELİK

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Ö. Erbil DOĞAN

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından
2009.KB.SAG.043 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. ENDOMETRİYOZİS	7
2.1.1. Patogenez	7
2.1.1.1. Genetik.....	8
2.1.1.2. İmmunobiyoloji	9
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.1.3. Tanı.....	10
2.1.3.1. Klinik Tanı	10
2.1.3.2. CA 125	11
2.1.3.3. Görüntüleme	11
2.1.3.4. Terapötik Denemeler	11
2.1.3.5. Cerrahi Tanı.....	12
2.1.3.6. Klasifikasyon Sistemi	12
2.1.4. Tedavi	15
2.1.4.1. Bekleme tedavisi.....	15
2.1.4.2. Medikal Tedavi.....	15
2.1.4.2.1. Danazol	15
2.1.4.2.2. Progestojen Ajanlar (Progestinler)	16
2.1.4.2.3. Oral Kontraseptifler	16

2.1.4.2.4. Gonadotropin Releasing Hormon Analogları.....	16
2.1.4.2.5. Gestrinone	17
2.1.4.2.6. Deneysel Medikal Tedavi Modaliteleri.....	17
2.1.4.3. Cerrahi Tedavi	17
2.1.4.3.1. Laparotomi	17
2.1.4.3.2. Laparoskopi.....	17
2.2. OVER REZERV BELİRTEÇLERİ.....	19
2.2.1. Statik Testler	19
2.2.1.1. Yaş	19
2.2.1.2. Bazal Serum Hormon Seviyeleri	20
2.2.1.2.1. Bazal Serum FSH	20
2.2.1.2.2. Bazal Serum Östradiol	21
2.2.1.2.3. Bazal FSH/LH Oranı.....	21
2.2.1.2.4. Bazal Serum AMH.....	21
2.2.1.2.5. Bazal Serum İnhibin B	22
2.2.2. Dinamik Testler	23
2.2.2.1. Klomifen Sitrata Challenge Test (CCCT)	23
2.2.2.2. GnRha Stimülasyon Testi (GAST)	23
2.2.2.3. Eksojen FSH Over Rezerv Testi (EFORT)	24
2.2.3. Ultrasonografi.....	24
2.2.3.1. Bazal Antral Folikül Sayısı (BAF)	24
2.2.3.2. Bazal Over Volümü	25
2.2.3.3. Over Stromal Kan Akımı	25
2.2.4. Over Biyopsisi	26
2.2.5. Over Rezerv Belirteçlerinin Kombine Kullanımı	26
2.2.6. Folikülogenez	26

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	30
3.1. Hastaların Seçimi	30
3.2. Hormon Ölçümleri ve Ultrason Değerlendirmesi	31
3.3. Operasyon Tekniği	31
3.4. Patolojik Spesmenlerin İncelenmesi.....	32
3.5. Postoperatif Takip	32
3.6. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
7.KAYNAKLAR	55

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma; Prof. Dr. Oktay ERTEN'e, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL'a, Prof. Dr. Berrin ACAR'a, Prof. Dr. Namık DEMİR'e, Prof. Dr. Turhan USLU'ya, Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ'ye, Prof. Dr. Cemal POSACI'ya, Prof. Dr. Yakup ERATA'ya, Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU'na, Prof. Dr. Uğur SAYGILI'ya, Doç. Dr. Sabahattin ALTUNYURT'a, Doç. Dr. Serkan GÜÇLÜ'ye, Doç. Dr. Ö. Erbil DOĞAN'a, Uzm. Dr. Bahadır SAATLI'ya, Uzm.Dr.R.Emre OKYAY'a; fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgilerini her an yanımda hissettiğim bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama ve ağabeyime; hayatın her anını birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşim Dr. Engin ÇELİK'e; tezimin hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı acı tatlı günleri beraber göğüslediğimiz değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Ö. Erbil DOĞAN'a; Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Meral KOYUNCUOĞLU'na ve Doç. Dr. Çağnur ULUKUŞ'a; Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Sezer UYSAL'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Bülent KILIÇ'a ve Dr. Hatice ŞİMŞEK'e teşekkür ederim.

Dr. Hale GÖKSEVER ÇELİK

TABLO LİSTESİ

Tablo.1. Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti'ne göre gözden geçirilmiş endometriyozis sınıflandırılması

Tablo 2. Demografik Özellikler

Tablo 3. Hastaların preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF

Tablo 4. Endometriyoma boyutuna göre preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF

Tablo 5. Unilateral ve bilateral endometriyoma eksizyonu yapılan hastalarda preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF açısından farklılıklar

Tablo 6. Unilateral ve bilateral endometriyoma eksizyonu yapılan hastalarda ortalama hormon değerlerindeki ve BAF'daki değişimler

Tablo 7. Patolojik skorlamaya göre 2 grup arasında preoperatif hormon değerleri ve BAF açısından farklılıklar

Tablo 8. Patolojik skorlamaya göre 2 grup arasında postoperatif hormon değerleri ve BAF açısından farklılıklar

Tablo 9. Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1. Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti' ne göre endometriyozis klasifikasyonu

Şekil.2. Over rezervi ile yaş arasındaki ilişki

Şekil.3. Antral folikül sayısı

Şekil.4. Folikülogenez

Şekil.5. Folikülogenez ve ovulasyon

Şekil 6. (A) Skor 4 kapsamında değerlendirilen patolojik spesmen (H&E, x40). B ve C A'nın magnifiye edilmiş görüntüleri. **Oklar:** siyah; endometriyotik fokustaki siyah, pigmente histiositi; kırmızı; primer folikül; yeşil; primordiyal folikül; mavi; sekonder folikül

Şekil 7. Çalışma dizaynı

Şekil 8. Bilateralite durumuna göre hastaların dağılımı

Şekil 9. Endometriyoma boyutuna göre hastaların dağılımı

Şekil 10. Patolojik skorlamaya göre hastaların dağılımı

Şekil 11. Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta postoperatif AMH değerlerindeki değişim

Şekil 12. Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta postoperatif FSH değerlerindeki değişim

Şekil 13. Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta postoperatif FSH/LH oranındaki değişim

KISALTMALAR

AMH	antimüllerian hormon
FSH	folikül stimüle edici hormon
LH	lüteinleyici hormon
USG	ultrasonografi
BAF	bazal antral folikül sayısı
rAFS	gözden geçirilmiş Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti sınıflaması
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CA 125	cancer antijen 125
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
COX-2	siklooksijenaz tip 2
PGE2	prostoglandin E2
IL-1	interlökin-1
IL-6	interlökin-6
IL-10	interlökin-10
P40	protein40
TNF-alfa	tümör nekrozis faktör-alfa
TGF-beta	transforming büyüme faktörü-beta
GnRHa	gonadotropin salgılayıcı hormon agonisti
MPA	medroksiprogesteron asetat
LNG	levonorgestrel
RIA	rahim içi araç
KOK	kombine oral kontraseptifler
GnRH	gonadotropin salgılayıcı hormon
SERM	selektif östrojen reseptör modülatörü
SPRM	selektif progesteron reseptör modülatörü
MMP	matriks metalloproteinaz

LUNA	laparoskopik uterin sinir ablasyonu
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
OK	oral kontraseptif
NSAİİ	non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar
İVF	in vitro fertilizasyon
YÜT	yardımcı üreme tekniği
MİS	müllerian inhibiting substance
CCCT	klomifen sitrat challenge test
GAST	gonadotropin salgılayıcı hormon agonisti stimülasyon testi
EFORT	eksojen FSH over rezerv testi
TSH	tepe sistolik hızı
PSV	peak systolic velocity
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
hCG	human koryonik gonadotropin
İCSİ	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

ÖZET

LAPAROSKOPIK ENDOMETRİYOMA EKSIZYONU SONRASI OVARYEN REZERV BELİRTEÇLERİNDEKİ ERKEN DÖNEM DEĞİŞİMLER

AMAÇ: İnaktif ve büyümekte olan folikül havuzunu işaret eden Antimüllerian hormonun (AMH), aynı zamanda menstrüel siklus boyunca serum konsantrasyonunun minimal değişimi nedeniyle günümüzde over rezerv belirteci olarak kullanımı yaygınlaşmaktadır. Biz de bu çalışma ile endometriyoma nedeniyle laparoskopik kistektomi yapılan hastalarda over rezervi belirteçlerini AMH'yi da kapsayacak şekilde kombine kullanarak rezervin nasıl değiştiğini tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca laparoskopik kistektomi esnasında oluşan over dokusunun kaybını histopatolojik olarak inceleyerek over rezervindeki değişimi tespit etmeyi amaçladık.

YÖNTEM: 18-45 yaş arası endometriyoma nedeniyle laparoskopik cerrahi geçiren 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Preoperatif dönemde menstrüel siklusun 3. günü kanda folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinleyici hormon (LH), östradiol ve AMH ölçümü yapıldı ve FSH/LH oranı hesaplandı; transvajinal veya transabdominal ultrasonografi (USG) ile her iki overdeki toplam bazal antral folikül sayısı (BAF) ve endometriyomanın boyutları bakıldı. Laparoskopi ile endometriyoma eksizyonu uygulanan bu hastalarda operasyon esnasında endometriyoma boyutları tekrar değerlendirildi ve Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti sınıflaması (Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis, rAFS) skorlaması yapıldı. Postoperatif 6. haftada kontrole çağrılan hastalarda menstrüel siklusun 3. günü FSH, LH, östradiol ve AMH tekrar kanda bakıldı ve FSH/LH oranı hesaplandı; transvajinal veya transabdominal USG ile de BAF tekrar değerlendirildi. Alınan her doku örneği histopatolojik olarak incelenmek üzere Patoloji Bölümü'ne gönderildi. Patolog kist duvarına yakın over dokusu olup olmadığını değerlendirdi ve semikantitatif bir skalayla bu dokuları 0'dan 4'e kadar derecelendirdi. (0= folikül yokluğu; 1= sadece primordial folikül; 2= primordial ve primer foliküller; 3= birkaç adet sekonder folikül; 4= normal over dokusundaki gibi primer ve sekonder foliküller). Ayrıca kesitte hesaplanan folikül sayısının FSH, FSH/LH ve AMH ile olan ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Folikül stimüle edici hormonun ortalama postoperatif değeri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Antimüllerian hormonun ise ortalama postoperatif değeri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.028$). Preoperatif ve postoperatif değerler göz önüne alınarak hormon paneli ve BAF'deki değişim

hesaplandığında skor 4 kapsamında değerlendirilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FSH değerinde artma ($p=0.012$), FSH/LH oranında artma ($p=0.006$) ve AMH değerinde azalma ($p=0.017$) tespit edildi.

SONUÇ: Endometriyoma ile birlikte eksize edilen normal over dokusu ve bu dokunun içerdiği folikül sayısı arttıkça AMH'nın o derece düştüğü gösterilmiştir. Dolayısıyla endometriyomanın eksizyonu esnasında over dokusuna zarar verilmesi ve buna bağlı olarak over rezervinin azalması kaçınılmaz bir durumdur.

Anahtar Kelimeler: antimüllerian hormon, endometriyoma, over rezervi, laparoskopik kistektomi

SUMMARY

EARLY CHANGES OF OVARIAN RESERVE MARKERS AFTER LAPAROSCOPIC EXCISION OF ENDOMETRIOMA

OBJECTIVE: Antimullerian hormone that designates inactive and growing follicular pool is being used commonly as an ovarian reserve marker at present. Its serum concentration changes minimally during menstrual cycle. In this study, we aimed to show changes of ovarian reserve by using all markers in combination that includes AMH in patients who have undergone laparoscopic cystectomy of endometrioma. At the same time, we aimed to state change in ovarian reserve with histopathologic examination of loss of ovarian tissue during laparoscopic cystectomy.

METHODS: 65 patients, 18 to 45 years of age, were enrolled who have undergone laparoscopic operation for endometrioma. Preoperatively on the 3rd day of menstruation FSH, LH, estradiol and AMH were measured and FSH/LH ratio was calculated; also basal antral follicle (BAF) in both ovaries and dimensions of endometrioma were assessed with transvaginal or transabdominal ultrasonography. In these patients, during operation dimensions of endometrioma was assessed again and scoring was done according to revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis. Postoperatively on the 6th week, patients were called for control; hormone profile that includes FSH, LH, estradiol and AMH were measured and FSH/LH ratio was calculated and BAF were counted by transvaginal or transabdominal ultrasonography on the 3rd day of menstruation. The pathologist evaluated the presence or absence of the ovarian tissue adjacent to the cyst wall and graded the morphological characteristics of this tissue on a semiquantitative scale of 0 to 4 as previously published elsewhere (0= complete absence of follicles; 1= primordial follicles only; 2= primordial and primary follicles; 3= some secondary follicles; 4= pattern of primary and secondary follicles as seen in the normal ovary). Also association between FSH, FSH/LH ratio, AMH and histologic analysis of excised specimens was evaluated.

RESULTS: Mean level of postoperative serum FSH was higher than its preoperative level as statistically significant ($p < 0.001$). Mean postoperative value of AMH was lower than its preoperative value as statistically significant ($p = 0.028$). When hormone profile and changes in BAF were evaluated depending on preoperative and postoperative values, increasing of

FSH level ($p=0.012$) and FSH/LH ratio ($p=0.006$), decreasing of AMH level ($p=0.017$) in score 4 was significant statistically.

CONCLUSIONS: As follicular count increases in histopathologic examination, AMH level decreases concomitantly. So damage to ovarian tissue and decreasing of ovarian reserve is unavoidable during excision of endometriomas.

Key Words: antimullerian hormone, endometrioma, ovarian reserve, laparoscopic cystectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyozis, glandüler epitel ve stroma içeren endometrial dokunun uterin kavite dışında bulunmasıyla karakterize yaygın bir jinekolojik hastalıktır. Genel populasyonda kadınların %7-10'unda görülürken kronik ağrısı olan kadınların yaklaşık %71-87'sinde, infertilite sorunu yaşayan kadınların yaklaşık %2-50'sinde endometriyozis tespit edilmiştir (1).

Endometriyozis dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üreme açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen yaygın kronik bir jinekolojik hastalıktır. En sık başvuru nedeni, dismenoredir (2). Tanı için yeni laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri araştırılmasına rağmen halen kolay uygulanabilen, noninvazif tanı testi bulunamamıştır. Yüksek riskli populasyonda "cancer antigen 125 (CA125)" bakılması ve görüntüleme yöntemlerinden transvajinal veya transabdominal USG ve abdominal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılması ile desteklenen iyi bir klinik değerlendirme, hastalığın tanınmasına yardımcı olmaktadır (3). Ancak vakaların çoğunda tanı ancak laparoskopik olarak eksize edilen şüpheli lezyonların histolojik incelenmesine dayanır.

Endometriyozis en sık pelvik organlarda sırasıyla overlerde, anterior ve posterior cul-de-sacta, uterosakral ligamanda, posteriyor uterusu ve posteriyor broad ligamanda görülmektedir (4). Nadiren de olsa jinekolojik organlar dışında endometriyozisin izlendiği bölgeler gastrointestinal sistem, toraks, nazolakrimal bölge ve karın ön duvarıdır (5,6,7,8).

Endometriyozis ilişkili ağrı, cerrahi veya medikal tedaviye iyi yanıt verebilmektedir (9). Uygulanan cerrahi yaklaşım genelde konservatif olmakla birlikte, fertilitelerini tamamlamış kadınlarda histerektomi bir tedavi seçeneğidir (10).

Endometriyozisli kadınların %17-44'ünde endometriyoma adı verilen kistler izlenmektedir (11). Ultrason konusunda deneyimli bir doktor tarafından endometriyomalar diğer over kistlerinden karakteristik ekojenik görünümüleriyle kolaylıkla ayırt edilebilirler.

Endometriyomaların tedavisi, tartışmalı bir konudur. Tek başına medikal tedavinin endometriyoma tedavisinde yeri çok kısıtlıdır; çünkü lezyonun regresyonundan çok, boyut olarak küçülmesine yol açmaktadır. Diğer tedavi seçenekleri; izlem, aspirasyon, kistektomi, fenestrasyon ve kist duvarının ablasyonu (12). Tüm tartışmalara rağmen operatif laparoskopinin endometriyomalarda ilk sıra tedavi seçeneği olması yönünde genel bir görüş birliği mevcuttur. Ancak laparoskopik prosedürün tipi hakkında halen tartışmalar devam etmektedir (13). Asıl tartışılan nokta; kist kapsülünün eksizyonu veya ablasyonu.

Over rezervinin değerlendirilmesi halen reproduktif tıbbın araştırma konularından biridir. Serum belirteçlerinden FSH, LH, inhibin B, AMH ve/veya ultrason değişkenlerinden over volümü, BAF, ovaryen stromal kan akımı da bize over rezervi hakkında yol gösterici olmaktadır.

Antimüllerian hormon, granuloza hücreleri tarafından FSH'a duyarlı olana dek üretilen bir hormondur. Antimüllerian hormonun ilerleyen yaşla birlikte kanda azalması onun over rezervini gösteren bir belirteç olarak araştırılmasına yol açmıştır (14). Ayrıca AMH hem folliküler hem luteal fazda bakılabilen tek over rezervi belirteçidir (15).

İnhibin B, büyüyen folikülerin granuloza hücreleri tarafından üretilir. 3. günde beklenen FSH düzeyindeki artıştan önce inhibin B düzeyindeki azalma, over rezervinin zayıf olduğunu göstermektedir (16).

Çalışmalarda over rezervindeki azalmanın sadece over volümündeki azalma ile açıklanamadığı, aynı zamanda operasyonda kullanılan elektrokoagülasyonun over vasküler sistemini bozarak over rezervini azalttığı gösterilmiştir (17). Diğer bir çalışmada ise over kistlerinin laparoskopik eksizyonu sonrası izlenen over rezervindeki azalmanın overin kan akımına olan hasarla ilişkilendirilemeyeceği açıklanmıştır (18).

Biz prospektif kohort şeklinde yaptığımız bu çalışmada; endometriyoma nedeniyle laparoskopik kistektomi yapılan hastalarda yukarıda bahsedilen ovaryen rezerv belirteçlerini kombine kullanarak rezervin nasıl değiştiğini tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca laparoskopik kistektomi esnasında oluşan over dokusunun kaybı ile over rezervinin değişimi arasındaki ilişkiyi tespit etmeyi amaçladık. Yapılan çalışmaların çoğu küçük populasyonlar üzerinde retrospektif yapılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yaptığımız prospektif kohort çalışma, bu konunun daha objektif olarak değerlendirilmesine yardımcı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİYOZİS

Endometriyozis, endometriyal stroma ve bez yapılarının uterin kavite dışında bulunması ile karakterize jinekolojik bir patolojidir. Dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üretkenlik açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir jinekolojik hastalıktır (19). Genel popülasyonda kadınların %7-10'unda görülürken kronik ağrısı olan kadınların yaklaşık %71-87'sinde, infertilite sorunu yaşayan kadınların yaklaşık %2-50'sinde endometriyozis tespit edilmiştir (1).

Endometriyozisin beyazlarda siyahlara göre daha sık izlendiği, en sık olarak da Asyalılarda izlendiği tespit edilmiştir (20). Nullipar, kısa ve yoğun menstrüel siklusları olan kadınlar endometriyozis açısından risk altındadırlar. Dolayısıyla hastalık sıklıkla üreme yaş grubunda olan kadınlarda teşhis edilmektedir (21).

Hastalığın geniş bir yelpazede klinik tanımlaması yapılabilir. Hastalık progresyona ve rekürensse yatkın bir seyir gösterir. Endometriyozis hastalığın şiddetine dayalı "American Fertility Society" tarafından tanımlanmış dört evrede değerlendirilebilir (Evre 1: minimal hastalık, Evre 2: hafif, Evre 3: orta, Evre 4: şiddetli hastalık) (22). Evreleme semptomların şiddeti ve derecesiyle değil, laparoskopide görülen hastalık yaygınlığı ile ilişkilidir.

Endometriyozis; kariyer, günlük aktivite, cinsel ilişkiler ve fertilitate açısından bir kadının yaşam kalitesini de önemli ölçüde etkilemektedir. Kadınların %10'u çalışma saatlerini azaltmak zorunda kalırken, %30'u işlerine devam edememektedirler (23).

2.1.1. PATOGENEZ

Endometriyozis yaklaşık bir yüzyıl önce tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Tek mekanizma tüm endometriyozis vakalarını açıklayamamasına rağmen, endometriyal dokuların implantasyonu teorisi ya da Sampson teorisi olarak da bilinen retrograd menstrüasyon teorisi endometriyozis patogenezinde birincil mekanizma olarak kabul edilmektedir. Bu teori, tubalar yoluyla reflüye uğrayan endometriyal hücrelerin canlı olmasına ve bu hücrelerin peritona yapışabilme ve invazyon, implantasyon ve proliferasyon süreçlerini gerçekleştiriyor olmasına dayanmaktadır. Laparoskopiler mens döneminde yapıldığı zaman, patent fallopian tüpleri olan kadınların yaklaşık %75-90'ında peritoneal sıvıda kan tespit edilmektedir (24). Endometriyozisin görülme sıklığının arttığı yaş grubunun üreme çağındaki kadınlar olması da bu teoriyi desteklemektedir.

Çölemik metaplazi teorisi ve bunun bir alt formu olan indüksiyon teorisi çölemik epitelden köken alan mezotelyal hücrelerin kendiliğinden veya enfeksiyöz, hormonal veya diğer bir tetikleyici uyarandan tarafından metaplaziye uğramasıyla karakterizedir. Menstrüel siklusları seyrek olan, hiç adet görmeyen veya premenarşal kızlarda görülen endometriyozis bu teoriyle açıklanabilir. Atipik yerleşimli (örn. plevral kavite) veya erkeklerde görülen endometriyozis olguları da bu teoriyi desteklemektedir (19).

Pelvis dışında olan atipik yerleşimli (torasik kavite, üriner sistem, gastrointestinal sistem, inguinal kanal ve umbilikus) endometriyozis olgularının, endometriyal hücrelerin vasküler veya lenfatik yolla yayılmasıyla oluştuğu ileri sürülmektedir. Perine ve cerrahi skaralarda izlenen endometriyozis olgularının da sezaryen, pelvik cerrahi veya epizyotomi onarımında endometriyal dokuların direkt transplantasyonu olduğu düşünülmektedir (4).

2.1.1.1. GENETİK

Endometriyozisin insanlarda ve insan dışı primatlarda bazı ailelerde görülme sıklığının arttığı, etkilenmiş kızkardeşlerde hastalığın başlangıç yaşının benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da, hastalığın kompleks bir genetik yolla aktarılabilmesi teorisinin öne sürülmesine yol açmıştır (25). Endometriyozis gelişimine yol açabilecek genlerin dökülen endometriyal hücrelerin büyümesini, peritoneal yüzeylere yapışıp invaze olmasını, proliferasyonu, neovaskularizasyonu veya inflamatuvar yanıtı kontrol eden moleküler süreçleri yönettiği ileri sürülmüştür. Patogeneizde en çok desteklenen retrograd menstrüasyon teorisi kadınların çoğunluğunda gerçekleşmesine rağmen, endometriyozis prevalansının daha düşük olmasının nedeni genetik nedenleri akla getirmektedir. Östrojen üretimi ve metabolizmasındaki moleküler değişimler endometriyozisin gelişimi için gerekli östrojenden zengin ortamı oluşturmaktadır. Östrojenin indüklemesiyle aktivitesi artan lokal siklooksijenaz tip 2 (COX-2) enzim aktivitesi prostaglandin E2 (PGE2)'nin artmasına yol açar. Prostaglandin E2 ise androjenlerin östrojene dönüşümünü gerçekleştiren aromataz enzimi için potent bir uyarıcıdır (26). Ayrıca östronun östradiola dönüşümünü indükleyen tip 1 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesinin normal olduğu, ancak östradiolu östrona çeviren tip 2 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesinin ise anormal derecede azaldığı izlenmiştir. Bu durumun da tip 2 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesini arttıran progesteron B tipi reseptörlerinin endometriyotik dokularda bulunmamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (27).

2.1.1.2. İMMUNOBİYOLOJİ

Bu teoriye göre retrograd menstruasyon ile peritoneal yüzeye dökülen endometriyal hücrelerin yetersiz immün cevap nedeniyle elimine edilememesi, endometriyozisin gelişimine yol açmaktadır. İmmün sistemin önemli bir elemanı olan makrofajların endometriyozis hastalarında peritoneal sıvıda sayı ve aktivite olarak arttığı gösterilmiştir (24). Ancak aktive peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler endometriyozis hastalarında ektopik endometriyal hücreleri elimine etmek yerine ektopik endometriyal hücrelerin proliferasyonunu arttıran interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), protein 40 (p40), tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF-alfa) ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF-beta) bazı sitokin ve büyüme faktörleri salgulamaktadır (28). Başka bir görüşe göre de endometriyozisli hastaların peritoneal sıvı örneklerinde makrofaj ve natural killer cell aktivitesinin azalmış olduğu; IL-1, IL-6, IL-10, p40, TNF-alfa ve TGF-beta gibi bazı sitokinlerin artarak immün cevabı modüle ettikleri öne sürülmüştür (29, 30). Bu sitokinler, kemotaksis, mitoz, anjiyogenez ve diferansiyasyonu düzenleyerek immün cevabı modüle etmektedir. Bu yönüyle endometriyozis otoimmün bir hastalık olarak kabul edilebilir (31).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Genel populasyonda kadınların %7-10'unda görülürken kronik ağrısı olan kadınların yaklaşık %71-87'sinde, infertilite sorunu yaşayan kadınların yaklaşık %2-50'sinde endometriyozis tespit edilmiştir (1).

Risk faktörlerine bakıldığında araştırılan ilk parametre yaş olmuştur. Menarş öncesi ve menopoz döneminde görülme sıklığı azalırken, hastalık üreme çağında pik yapmaktadır. Ancak tanı konma yaşı ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır (1). Sıklıkla hastalık sosyoekonomik seviyesi yüksek olan beyaz ırkta görülmektedir. Bu durum, kronik pelvik ağrıya ve infertiliteye daha çok önem verilip araştırılması ve endometriyozis tanısı konulmasıyla açıklanabilir. Endometriyozis ile parite arasında ters ilişki olduğu anlaşılırken, ilk gebelik yaşı ve spontan abortus ile arasındaki ilişki bulunamamıştır. Halen veya yakın zamanda oral kontraseptif ilaç kullanımı olan kadınlarda endometriyozisin prevalansının azaldığı tespit edilmiştir. Önceden de bahsedildiği gibi birinci derece yakınlarında özellikle anne ve kızkardeşinde endometriyozis öyküsü olanların risk altında olduğu bulunmuştur. Çalışmalar arasında bazı çelişkiler olsa da, sigaranın antiöstrojenik özelliğinden dolayı endometriyozis oluşumunu engellediği tespit edilmiştir (22). Araştırmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunsa da, endometriyozis gelişiminin bazı dioksin benzeri çevresel etkenlere maruziyetle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (32). Endometriyozis bulunan hastaların dioksin

detoksifikasyon enzimlerini kodlayan genler arasında polimorfizm bulunduğu izlenmiştir (33). Özellikle menstrüel siklusun 28 günden kısa olması başta olmak üzere menarşın 12 yaşından önce gerçekleşmesi ve mens kanamasının beş günden uzun sürmesi artan endometriyozis sıklığı ile ilişkilendirilmiştir (21).

2.1.3. TANI

Endometriyozis tanısında yüksek sensitif ve spesifik değeri olan bulgu ve belirtiler veya tanısal testler bulunmamaktadır. Öykü ve fizik muayenenin tanısal değeri düşük olsa da, endometriyozisin diğer kronik pelvik ağrı nedenlerinden (pelvik inflamatuvar hastalık, ovaryen kistler, fibroid tümörler) ayırıcı tanısını yapmada faydalı olmaktadır. CA-125 ölçümü hastalığın monitörizasyonunda faydalı olurken, görüntüleme yöntemlerinden transvajinal veya transabdominal USG endometriyomanın tanısında kullanılmaktadır. Tanı koymada non-invazif test bulunmamakta, bu nedenle kesin tanı operasyon esnasında edinilen görsel inspeksiyon ve alınan örneklerin histopatolojik incelenmesiyle konulmaktadır (3).

2.1.3.1. KLİNİK TANI

Hastalık kliniğe üç farklı şekilde yansiyabilir: peritoneal endometriyozis, ovaryen endometriyozis ve derin invazif endometriyozis (34). Sıklık sırasına göre endometriyozis sırayla en sık overlerde, anterior ve posterior cul-de-sacta, uterosakral ligamanlarda, posterior uterusta ve posterior broad ligamanda bulunmaktadır (4). Pelvik ağrı, endometriyoziste en sık karşılaşılan semptomdur. Diğer semptomlar arasında dismenore, disparoni, defekasyon esnasında ağrı ve miktürisyon esnasında ağrı sayılabilir (35). Ayrıca endometriyozis tuboperitoneal faktörlerle fertilizasyon ve implantasyonu etkilediği için infertiliteyle yakından ilişkilidir. Endometriyozis pelvik anatomiye değiştiren, oosit salınımı ve tutulumunu bozan adezyonlara yol açtığı için infertiliteyle ilişkilendirilmektedir. Ancak infertilitenin tek nedeni tubal distorsiyon olmamakta, düşük oosit ve embryo kalitesiyle zayıf over rezervi de buna katkıda bulunmaktadır (3, 36). Ancak endometriyoziste karşılaşılan bu semptomların şiddeti ve yayılımı, hastalığın evresi ve lokalizasyonu ile ilişkili olmamaktadır.

Fizik muayenede ise bulguların en belirgin olduğu dönem mens dönemidir. Tanı koymada sensitivite, spesifite ve öngörme değeri düşük olsa da, posterior vajinal fornikte sert nodüllerin palpe edilmesi, uterin hareketlerde hassasiyet olması, endometriyomalardan kaynaklanan sert adneksiyal kitlelerin bulunması endometriyozisi düşündürmektedir (3).

2.1.3.2. CA-125

Çölemik epitelyum derivatifleri tarafından eksprese edilen hücre yüzeyi antijeni CA-125 sıklıkla epitelyal over kanserinde tanı veya monitörizasyon amaçlı kullanılan bir belirteçtir. Ayrıca endometriyozis monitörizasyonu ve tedavi takibi açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür. Tanı koymada duyarlılığı oldukça düşük olan CA-125 erken gebelik haftalarında, leiomyomu veya pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda veya normal menstruasyon döneminde de yükselebilmektedir. Endometriyozis tanısında sensitivitesi %20-50, spesifitesi %85 olarak belirlenen CA-125'in tanısal değeri kısıtlı olsa da, bu belirteç evre 3 ve 4 endometriyozisin tanısında yararlıdır (37).

2.1.3.3. GÖRÜNTÜLEME

Endometriyozisin non-invazif şekilde tanı alması için transvajinal USG, transrektal USG, transabdominal USG ve MRG gibi çeşitli görüntüleme yöntemleri denenmiştir. Transvajinal USG, pelvik endometriyozis tanısında, endometriyomaların diğer over kistlerinden ayrımının yapılmasında ve tanısının konulmasında en geçerli görüntüleme yöntemidir. Endometriyomalar transvajinal veya transabdominal USG ile diffüz düşük seviyeli internal ekolar içeren, ekojenik kapsülü olan kistik yapılar şeklinde izlenmektedir (38, 39). Manyetik rezonans görüntülemenin endometriyozis tanısında kullanılmaya başlaması önemli bir kilometre taşıdır. Ancak görüntüleme yöntemlerinin hiçbiri pelvik adezyonlar veya yüzeysel peritoneal endometriyozis odaklarının tanısında faydalı olmamaktadır. Her iki yöntem de tanıda yol gösterici olmakla birlikte kullanılabilirliği, yapan kişinin deneyimine bağlıdır. Transvajinal USG 2 cm'in üzerindeki endometriyomaların tanısında faydalı iken, yağ baskılı MRG 5 mm'in altındaki hemorajik lezyonların %50'sini tespit etmektedir (40).

2.1.3.4. TERAPÖTİK DENEMELER

Endometriyozis tedavisinde kullanılan tedavi modalitelerinin özellikle gonadotropin salgılayıcı hormon agonistlerinin (GnRHa) tanı koyma aşamasında kullanılması yararlı olmaktadır. Menstrüel kanamayla ilişkisiz orta veya şiddetli kronik pelvik ağrısı olan ve nonsteroidal antiinflamatuvar veya antibiyotik gibi ampirik tedaviye yanıt vermeyen olgularda tanısal laparoskopi öncesinde 3 ay süreyle GnRHa verilmiş; bu tedavi ile semptomatik iyileşme gösteren hastaların %82'sinde laparoskopi ile endometriyozisin kesin tanısı konulmuştur (41).

2.1.3.5. CERRAHİ TANI

Endometriyozis tanısında tercih edilen ve altın standart değere sahip olan yöntem, genellikle laparoskopik olarak ektopik endometriyal lezyonların direkt görüntülenmesi ve bu lezyonlardan alınan örneklerin histopatolojik olarak incelenmesidir. Histopatolojik incelemede hemosiderin yüklü makrofajlar veya endometriyal epitelyum, bez veya stroma yapısı tanı koydurucudur. Laparoskopide klasik peritoneal implantlar olarak mavi-siyah “barut yanığı” lezyonlar veya atipik beyaz ve opak, kırmızı veya veziküler lezyonlar izlenmektedir. Pigmente lezyonlar aktif olan ve ileri evre bir hastalığı göstermektedir. Ancak asemptomatik infertil hastalarda visibl hastalığı olmadan normal görünümlü peritondan alınan örneklerde endometriyozisin mikroskopik tanısı konulabilmektedir. GörSELLİĞİN endometriyozis tanısındaki sensitivitesi, spesifitesi ve doğruluk oranı sırasıyla %97, %95 ve %96’dır (42). Endometriyomalar, adezyonlarla ilişkili yoğun kahverengi çikolata kıvamlı içeriği mevcut olan over kistleridir ve laparoskopide içeriğinin aspire edilmesiyle diğer over kistlerinden rahatlıkla ayırt edilebilirler.

2.1.3.6. KLASİFİKASYON SİSTEMİ

1996 yılında kabul edilen rAFS günümüzde en sık kullanılan endometriyozis evreleme sistemidir (Tablo 1). Bu sınıflama endometriyal implantların boyut, konum ve invazyon derinliği ile over ve fallop tüplerindeki adezyonların miktarını temel alır. Over tutulumu kendisini endometriyoma ile gösterir. Endometriyomalar bazı durumlarda izole olmalarına rağmen genellikle peritoneal lezyonlar ile beraber görülürler. Endometriyomanın çapı 3 cm'nin üzerinde ise hastalık rAFS sınıflamasına göre Evre III veya üzerindedir. Şiddetli endometriyoziste nadir olmayarak overler orta hatta birbirlerine yapışırlar (kissing ovaries-öpüşen overler). Genellikle rektum orta hatta uterus arkasına yapışır ve cul de sak oblitere olur. Cul de sak'ın tam obliterasyonu hastalığın Evre IV'de olduğunu gösterir (şekil 1). Endometriyozise bağlı ağrı ile rAFS skorunun bir ilişkisi yoktur. rAFS sistemine göre endometriyozis minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört evreye ayrılır. Hastalığın şiddeti bulguların puanlaması sonucu elde edilen toplam skora göre verilir (43).

Tablo 1: Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti'ne göre gözden geçirilmiş endometriyozis sınıflandırılması (43)




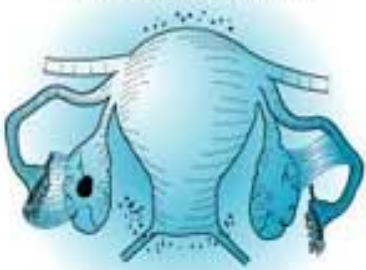
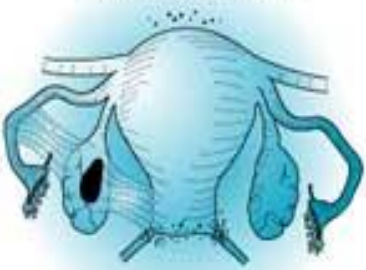

Periton	Endometriyozis	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Yüzeyel	1	2	4
	Derin	2	4	6
Over	R Yüzeyel	1	2	4
	Derin	4	16	20
	L Yüzeyel	1	2	4
	Derin	4	16	20
	Posteriyor Cul-de-sac Obliterasyonu	Kısmi 4		Tam 40
	Adezyonlar	< 1/3 Tıkanıklık	1/3-2/3 Tıkanıklık	> 2/3 Tıkanıklık
Over	R İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16
	L İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16
Tuba	R İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16
	L İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16

Evre I (minimal): 1-5

Evre II (hafif): 6-15

Evre III (orta): 16-40

Evre IV (ciddi): >40

STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - 1-3cm -2 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm -1 Filmy Adhesions - < 1/3 -1 TOTAL POINTS 4	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm -6 R. OVARY Superficial Endo - < 1cm -1 Filmy Adhesions - < 1/3 -1 L. OVARY Superficial Endo - < 1cm -1 TOTAL POINTS 9	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm -6 CULDESAC Partial Obliteration -4 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm -16 TOTAL POINTS 26
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm -4 R. TUBE Filmy Adhesions - < 1/3 -1 R. OVARY Filmy Adhesions - < 1/3 -1 L. Tube Dense Adhesions - < 1/3 -16* L. OVARY Deep Endo - < 1cm -4 Dense Adhesions - < 1/3 -4 TOTAL POINTS 30	PERITONEUM Superficial Endo - > 3cm -4 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm -32** Dense Adhesions - < 1/3 -8** L. Tube Dense Adhesions - < 1/3 -8** TOTAL POINTS 52 *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	PERITONEUM Deep Endo - > 3cm -6 CULDESAC Complete Obliteration -40 R. OVARY Deep Endo - 1-3cm -16 Dense Adhesions - < 1/3 -4 L. Tube Dense Adhesions - > 2/3 -16 L. OVARY Deep Endo - 1-3cm -16 Dense Adhesions - > 2/3 -16 TOTAL POINTS 114

Şekil 1: Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti'ne göre endometriyozis klasifikasyonu (43)

2.1.4. TEDAVİ

Endometriyozisin tedavisi, hastalığın patogenezinde en çok sorumlu tutulan retrograd menstruasyon teorisine yöneliktir. Hedef; siklik menstruasyonu azaltmak veya elimine etmek ve endometriyumun gelişmesi ve aktivitesini engellemektir. Tedavide amaç; normal pelvik anatomiye sağlamak, overde veya peritonda bulunan endometriyal implantları eksizyon veya ablasyon yöntemiyle yok etmek, rekürensini önlemek ve dolayısıyla ağrıyı azaltmak, fekunditeyi ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Halen evrensel olarak kabul edilen standart tedavi rejimi bulunmamaktadır, tedavi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Tedavi alternatifleri; bekleme tedavisi, medikal tedavi, cerrahi tedavi veya bu seçeneklerin kombinasyonudur.

2.1.4.1. BEKLEME TEDAVİSİ

Evre I (minimal) ve II (hafif) endometriyozis ilişkili infertilitenin tedavisi beklemedir. Bu hastaların büyük bir kısmında beklenecek %55-75 oranında konsepsiyon elde edilebilir (35). Ancak şiddetli ağrı veya infertilite şikayeti olup Evre III ve Evre IV hastalığı mevcut olan hastalar bu yöntemden fayda görmeyecektir (44).

2.1.4.2. MEDİKAL TEDAVİ

Steroid hormonlar ektopik endometriyal dokuların büyümesi ve devamı için birincil uyarı olarak kabul edilmesi temel alınarak medikal tedavi şemaları oluşturulmuştur. Kronik anovulasyon, yalancı gebelik veya yalancı menopoza ortamları sağlanarak endometriyozisin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Ancak bu tedavi modaliteleri semptomların azalmasında oldukça etkin olmalarına rağmen, kütatif etkiden çok supresif etki göstermektedir. Dolayısıyla medikal tedavi kesildiğinde tekrar edebilme olasılığı vardır ve tüm medikal tedavi seçenekleri ağrı palyasyonu ve nüks oranları açısından eşit derecede etkin olup endometriyozise bağlı infertilite tedavisinde etkili olmamaktadır.

2.1.4.2.1. DANAZOL

Danazol midsiklus LH pikini inhibe edip steroidogenezi azaltan ve serbest testosteronu arttıran, dolayısıyla anovulasyonu sağlayan 17-alfa etinil testosteronun bir isoksazol türevidir. Endometriyozis ilişkili ağrıyı 6 aylık tedavi sonrasında %90'a varan oranda azaltmaktadır. Ancak pelvik adezyonlar ve buna bağlı anatomik distorsiyona faydası olmadığı için bu nedenlerle oluşacak ağrı ve infertilite sorununu gidermemektedir. Önerilen doz oral yolla günlük 600-800 mg'dır. Yan etki profili androjenik ve hipoöstrojenik etkisine dayalı kilo

alma, sıvı retansiyonu, yorgunluk, akne, yağlı cilt, hirsütizm, atrofik vajinit, sıcak basmaları, kas krampları, duygusal labilite ve lipid profilinde değişimlerdir (45).

2.1.4.2.2. PROGESTAJEN AJANLAR (PROGESTİNLER)

Medroksiprogesteron asetat (MPA) ve noretindronun prototipi olduğu 19-nortestosteron türevleri endometriyal dokuda desidualizasyona yol açarak endometriyal atrofi oluşturmaktadır. Medroksiprogesteron asetatın oral alımda günlük dozu 20-100 mg iken, 3 aylık intramuskuler dozu 150 mg'dır. Kırılma kanamaları, kilo alma, sıvı retansiyonu, meme hassasiyeti ve depresyon yan etkiler arasında sayılabilir (4,46). Endometriyal bezlerde atrofi, stromada yaygın desidualizasyon ve apoptotik aktivitede artış sağladığı için immunmodulator ve antienflamatuvar etkileri olan levonorgestrel (LNG) salımlı rahim içi araç (RIA) semptomatik endometriyozis tedavisinde MPA'nın yerini almıştır (47). Ancak danazol gibi fertilitte üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı bu progestajen ajanlar gebelik isteği olan kadınlara önerilmemektedir.

2.1.4.2.3. ORAL KONTRASEPTİFLER

Halen endometriyozis hastalarına en sık önerilen kombine oral kontraseptifler (KOK) siklik veya devamlı kullanımda endometriyal atrofi ve desidualizasyon yaparak yalancı gebelik ortamı oluşturmaktadırlar. 6-12 aylık tedavide hastaların %75-89'unda ağrı palyasyonu sağlanmaktadır. Yan etki profili anormal kanamalar, kilo alma, sıvı retansiyonu, bulantı ve trombozu içermektedir (45).

2.1.4.2.4. GnRH_a

Pitüiter bezde yerleşmiş gonadotropin üzerindeki gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) reseptörlerine bağlanan GnRH'in modifiye formları GnRH_a, hipofiz bezini devamlı uyarıya maruz bırakarak reseptör konsantrasyonunda azalmaya yol açmaktadır. Böylece dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri düşmekte, "medikal oofektomi" de denilen geçici menopoz ortamı oluşturulmaktadır. Aslında geçici bir hipogonadotropik hipogonadizm durum elde edilmektedir. İntranazal, intramuskuler veya subkutanöz kullanılabilen GnRH_a, günlük 2 dozdan 3 ayda bir kullanıma kadar geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Yan etkileri arasında vajinal kanama, sıcak basmaları, vajinal kuruluk, azalmış libido, meme hassasiyeti, uykusuzluk, osteoporoz ve depresyon sayılabilir. Yan etkileri azaltmak adına kombine östrojen-progestin, düşük doz östrojen, tibolon, bifosfonat veya selektif östrojen reseptör modulatorü (SERM) gibi geri ekleme tedaviler uygulanmaktadır (4, 48).

2.1.4.2.5. GESTRİNON

19-nortestosteron türevi olan gestrinon antiprogestinik, antiöstrojenik ve androjenik etkilere sahiptir. Günlük oral alımda 5-10 mg veya haftada 2-3 kez kullanılarak ovaryen steroidogenez inhibe edilmektedir. Yan etkileri danazolle ilişkili yan etkilere benzemektedir (48).

2.1.4.2.6. DENEYSEL MEDİKAL TEDAVİ MODALİTELERİ

Mifepriston (RU-486), SERM, selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM), GnRH antagonistleri, aromataz inhibitörleri, TNF-alfa inhibitörleri, matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri ve pentoksifilin gibi fosfodisteraz inhibitörleri endometriyozis tedavisinde hala üzerinde araştırmalar devam eden tedavi seçenekleridir (49).

2.1.4.3. CERRAHİ TEDAVİ

Endometriyozisin cerrahi tedavisinde amaç; görülebilir tüm lezyonları olabildiğince eksize etmek, normal anatomik yapıyı sağlamak, adezyonları açmak ve hastalığın nüksünü önlemektir. Fertilite üzerine etkisi bulunmayan medikal tedavinin aksine, cerrahi tedavi hem ağrı palyasyonu, hem de fertilitayı iyileştirme konusunda başarılıdır (50).

2.1.4.3.1. LAPAROTOMİ

Laparotomi, laparoskopinin daha iyi vizualizasyon sağlaması, daha az doku travması ve adezyona yol açması, daha kısa hospitalizasyon ve iyileşme süresi sağlaması, daha fazla hasta konforu sağlaması gibi avantajları nedeniyle günümüzde başka bir endikasyon yoksa pek tercih edilmemektedir. Ancak rekürens oranı ve ağrı palyasyonu açısından laparotomi ve laparoskopi arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca laparoskopiyeye alınan her hasta laparotomiye geçme konusunda bilgilendirilmelidir (51).

2.1.4.3.2. LAPAROSKOPİ

Laparoskopinin önceden bahsedilen laparotomiye üstünlüklerinin yanında doku palpasyonu eksikliği ve pahalı aletlerle çalışılması gibi istenmeyen yönleri de bulunmaktadır.

Konservatif laparoskopik modaliteler arasında kist drenajı günümüzde pek tercih edilmemektedir. Çünkü, ultrason eşliğinde yapılan aspirasyon işleminde olduğu kadar (%80-100) hastalığın tekrar etme olasılığı vardır (52).

Laparoskopik kistektomi endometriyotik kistlerin konservatif tedavisinde ilk tercih olarak yerini korumaktadır. Kist kapsülünün ablasyonunun ardından kistin açılması, kist

duvarının tanımlanması ve traksiyonla kapsülün over korteksinden uzaklaştırılması gerçekleştirilmektedir. Eğer kistektomi teknik olarak zor olacaksa, drenaj ve laser vaporizasyonla veya bipolar koagulasyonla kist duvarının tahrip edilmesi kabul edilebilir bir alternatif olmaktadır. Ancak stripping yöntemi ile kistektominin aspirasyon ve koagulasyona üstünlüğü histopatolojik inceleme yapılabilmesidir. Aksi takdirde postoperatif adezyon oluşma riski, ortalama operasyon süresi, kan kaybı, hospitalizasyon süresi, komplikasyon ve laparotomiye geçme riski yöntemler arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (12).

Tedaviye yanıtız pelvik ağrı durumlarında ağrı ileten nöral yolların kesilmesi, endometriyozis hastalarında diğeri bir seçenektir. Laparoskopik uterin sinir ablasyonu (LUNA), uterustan çıkan uterosakral ligaman içindeki eferent duyu liflerine ve onların sekonder gangliyonlarına hasar vermektir ve konservatif cerrahiye ek fayda sağlamamaktadır. Presakral nörektomi ise, süperiyor hipogastrik pleksus seviyesinde uterus ve santral pelvisin sempatik innervasyonunun bozulmasıdır. Bu işlem sakral ağrıyı gidermektedir, ancak komşu venöz pleksuslardan kanama veya üreteral hasar, bu işlemin komplikasyonları arasında sayılmaktadır (45).

Fertilitesini tamamlamış ve konservatif tedaviden fayda görmemiş hastalara uterus ve/veya overlerin alınması şeklinde definitif cerrahi uygulanmalıdır. Histerektomi ile aynı seansta ooferektomi de yapılması daha düşük rekürens ve reoperasyon riski nedeniyle tercih edilmelidir (48).

Medikal tedavi, preoperatif ve postoperatif dönemde cerrahi ile birleştirilebilir. Preoperatif medikal tedavi; enflamasyonu, vaskularizasyonu ve implantın büyüklüğünü azaltıp cerrahiye bağlı daha az travma ve hastalığın tam eradikasyonunu sağlamaktadır. Postoperatif medikal tedavi ise cerrahi ile eksize edilememiş rezidüel lezyonların eradikasyonunu sağlamakta ve nüksü önlediği düşünülmektedir (53).

Endometriyozis tanı ve tedavisine yönelik 2005'te yayınlanmış "European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)" yönergelerine göre yan etki profili ve fiyatı farklı olsa da; danazol, gestrinone, MPA, GnRHa ve oral kontraseptifler (OK) 6 aylık tedavi sonrası endometriyozise bağlı ağrı tedavisinde eşit etkinliğe sahiptir (54). Ayrıca endometriyozis ilişkili ağrının tedavisinde LNG içeren RİA'nın faydalı olduğu bildirilmiştir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) sadece ağrının tedavisinde kullanılır, fakat yan etki insidansı oldukça yüksektir. ESHRE yönergelerinde asıl önerilen laparoskopi ile aynı seansta tanı ve tedaviyi sağlamaktır. Cerrahide kist eksizyonu, önerilen yöntemdir. Postoperatif LNG içeren RİA kullanılması veya 6 aylık medikal tedavi eklenmesi hastalığın

nüksetmesini önlemektedir. ESHRE yönergelerinde vurgulanan diğer nokta, infertilite sorunu yaşayan endometriyozis hastalarında medikal tedavi seçeneklerinin önerilmeyeceğidir. Hastalığa bağlı bozulmuş pelvik anatominin düzeltilmesi, adezyolizis, endometriyoma eksizyonu ve endometriyotik implantların yok edilmesi endometriyozis ilişkili infertilite sorununa tedavi olanağı getirmektedir. Fekunditeyi arttırmaya yönelik postoperatif dönemde danazol veya GnRHa gibi medikal tedavi uygulamak hiçbir yarar sağlamayacaktır (54).

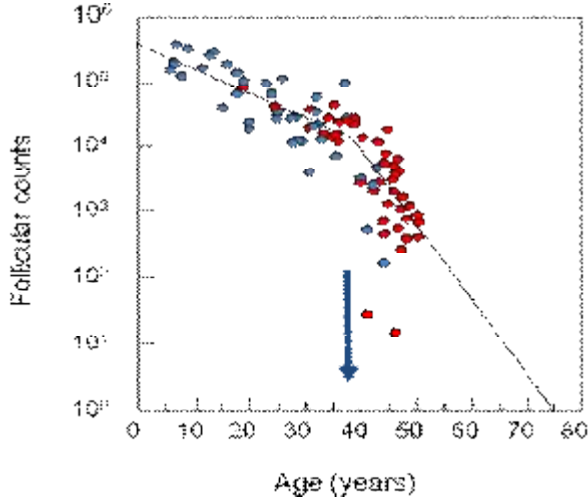
2.2. OVER REZERV BELİRTEÇLERİ

Over rezervi, over dokusunda folikulogenez ve steroidogenezi gerçekleştirecek oositlerin sayı ve kalitesini yansıtarak overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamaktadır. Over rezervini gösteren iyi bir test tedavi alan ya da almayan bir kadında konsepsiyon olasılığının belirteci olmasının yanında, infertil popülasyonda tedavi dozlarının ayarlanmasında klinisyene yol göstericidir. Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılacak ideal yöntem; noninvazif, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir olmalıdır. Over rezervinin araştırılması; ileri yaş, geçirilmiş over cerrahisi, frozen pelvis, yaştan bağımsız açıklanamayan infertilite, eksojen gonadotropin uyarısına yetersiz yanıt, sigara ve alkol kullanımı, prematür menopoza açısından aile öyküsünün bulunması, otoimmün hastalık, kemoterapi ve radyoterapi kullanımı ve sistemik hastalık durumlarında gerekmektedir (4,19).

2.2.1. STATİK TESTLER

2.2.1.1. YAŞ

Over rezervi, yaşla birlikte özellikle geç 30'lu yaşlarda primordiyal foliküllerin apoptozisine bağlı olarak azalmaktadır (Şekil 2). Ancak rezervdeki bu azalma aynı popülasyon içinde kişisel farklılıklar gösterebilmektedir. Over rezervinin azalmasında en önemli etken ovaryen yaşlanmadır. Bu iyi kalite oositlerin ve primordiyal foliküllerin sayı olarak azalması, implantasyon oranının düşmesi ve kromozomal anomali riskinin ve dolayısıyla düşük riskinin artması anlamına gelmektedir (55). Bazı yayınlar over rezervini gösteren en iyi belirtecin yaş olduğunu belirtirken, diğerleri yaşın adet 3. günü bakılan FSH değerinden sonra ikinci önemli belirteç olduğunu göstermektedir (56, 57).



Şekil 2: Over rezervi ile yaş arasındaki ilişki (58)

2.2.1.2. BAZAL SERUM HORMON SEVİYELERİ

2.2.1.2.1. BAZAL SERUM FSH

Over rezerv testleri arasında geniş çaplı kullanılan endokrin belirteç erken folliküler fazda (siklusun 3. günü) bakılan serum FSH değeridir. Folikül kohortunun büyüklüğünün indirekt bir ölçümü olan FSH; inhibin, aktivin, östradiol ve follistatin gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir (15). Üçüncü gün bakılan FSH değeri 10 mIU/ml ve üzerinde saptanan olgularda overin indüksiyon ve kontrollü ovaryen hiperstimülasyona verdiği cevabın zayıf olduğu bilinmektedir (59). Ancak bu üst sınır, laboratuarlara ve kullanılan kitlelere göre değişim gösterebilir. Bu değişimden dolayı anormal bazal FSH değeri geniş bir yelpazede (4-25 mIU/ml) değerlendirilmektedir (60). Bazal FSH ölçümünün dezavantajları; bazal FSH oosit kalitesini yaş kadar iyi göstermemesi ve kötü ovaryen yanıt gösteren olguların bir kısmında testin normal sınırlar içinde olmasıdır (61).

Folikül stimüle edici hormon değerinde siklustan siklusa dalgalanmalar izlendiği için over rezervini değerlendirmede yaş ve antral folikül sayısı ile birleştirilmelidir. Yaş daha çok yumurta kalitesini gösterirken, bazal FSH değeri yumurta sayısını göstermektedir (62).

Folikül stimüle edici hormon ile ilgili yapılan çalışmaların toplu olarak değerlendirildiği meta-analizin sonuçlarına göre FSH'nın kötü over yanıtını göstermede orta derecede, gebelik hızlarını göstermede düşük derecede etkin olduğu bulunmuş ve in vitro fertilizasyon (İVF) tedavilerinde sonucu ön görmeye rutin olarak kullanılması önerilmemiştir (60). Sikluslar arası değişkenliğinin fazla olması, laboratuvarlar arasında kullanılan antikor

testleri arasındaki farklılıklar ve belirgin olarak prediktif bir eşik değerinin olmaması bazal FSH ölçümünün klinik değerini azalmaktadır (63,64).

2.2.1.2.2. BAZAL SERUM ÖSTRADIOL

Adetin 3. günü bakılan serum östradiol değerinin yüksek olması over rezervinin kısıtlı olması yönünde uyarıcı olmaktadır. Ancak FSH'dan daha iyi bir belirteç olarak kabul edilmeyen östradiolun FSH düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Smotric ve arkadaşları tarafından FSH düzeyinden bağımsız olarak bazal estradiol seviyeleri ve İVF sonuçlarını karşılaştıran bir çalışmada 80 pg/ml eşik değeri olarak alındığında; bu değer altı ve üstündeki gruplarda gebelik oranları sırasıyla %37.0 ve %14.8 olarak bulunmuştur (65).

2.2.1.2.3. FSH/LH ORANI

Özellikle yardımcı üreme tekniği (YÜT) sikluslarının sonuçlarına yönelik yapılmakta olan araştırmalarda 3. gün bakılan FSH ve östradiol değerleri gibi FSH/LH oranı arttıkça; pik östradiol seviyeleri, elde edilen oosit sayısı, gebelik ve canlı doğum oranları düşmektedir (66). Mukherjee ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif çalışmada 41 yaş altında FSH <15 olan olgularda, FSH/LH oranı 3.6 'nın üzerine çıktığında ovaryen yanıtın daha kötü olduğu gösterilmiştir (67).

2.2.1.2.4. BAZAL SERUM AMH

Granüloza hücreleri tarafından üretilen “müllerian inhibiting substance (MİS)” olarak da bilinen AMH, TGF-beta süperalesinin bir üyesidir. Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinden, kadınlarda ise daha az miktarlarda granuloza hücrelerinden doğumdan menapoza kadar sentezlenmektedir. Etkisini sadece üreme organları üzerinde gösteren AMH'nın en önemli ve belirgin etkisi mülleryan kanalın regresyonunu sağlamaktır Yokluğunda müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajen'in üst 1/3'ü gelişmektedir (68).

Antimüllerian hormon düzeyi hayatları boyunca kadınlarda erkeklerden daha düşük düzeydedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tespit edilemeyecek kadar düşüktür; 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, sonrasında puberteye kadar stabil seyrederek (69). Hipotalamus-pitüiter-ovaryen aksın aktive olmasıyla birlikte folikül çapları 6 mm'ye ulaşmaya kadar AMH'nın ekspresyonu devam etmektedir. Sadece gelişmekte olan preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinde sentezlendiği için over rezervi hakkında bilgi verebileceği düşünülmüştür. Antimüllerian hormon konsantrasyonu yaş ve antral folikül sayısı ile koreledir. Yaş ilerledikçe foliküler rezervin azalmasına bağlı olarak serum AMH düzeyleri

düşmekte, menapozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeylere gerilemektedir. Dolayısıyla ovaryen yaşlanmanın duyarlı bir belirteçidir (70).

Antimüllerian hormonun kadınlarda biyolojik rolü net bilinmemesine rağmen folikül kurtarılmasında (recruitment) ve ovaryen steroidogeneizde düzenleyici olabileceği düşünülmektedir (71). Antimüllerian hormonun, kurtarılabılır foliküler ünitelerin sayısının sınırlanması için pre-granulosa hücrelere etki göstererek primordiyal foliküller üzerinde inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (72). Dolayısıyla AMH tarafından FSH'a olan sensitivitenin inhibisyonunun foliküler seleksiyonda önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür.

Antimüllerian hormon ölçümünün over rezervini göstermesi açısından klinik kullanımda yaygınlığı artmaktadır; çünkü AMH inaktif ve büyümekte olan folikül havuzunu işaret etmektedir. Ayrıca inhibin-B, FSH ve östradiol ile kıyaslandığında menstrüel siklus boyunca serum konsantrasyonlarındaki değişimin minimal olması nedeniyle avantajlı konumdadır. Tsepelidis ve arkadaşları ovulatuvar fonksiyonları normal olan kadınlarda menstrüel siklus boyunca ortalama AMH değerini 2.4 ± 1.1 ng/mL olarak hesaplamışlardır (73).

Gonadal rezervin iyi bir belirteci olan AMH seviyesi, postmenopozal dönemde USG'de izlenen BAF'deki düşüşe paralel olarak azalmaktadır. İki belirteç arasındaki sıkı korelasyon de Vet ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (74). İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (75).

Ancak Broekmans ve arkadaşları tarafından düzenlenen sistematik derlemede over rezervinin tayininde AMH'nın diğer testlere üstün olmadığı belirtilmiştir (76). Dolayısıyla over rezervini göstermede AMH'nın gerçek önemi henüz belirlenememiştir. Fakat BAF ve aspire edilen oositlerin kalitesi ile anlamlı korelasyonu bu belirtecin gelecek vadettiğini göstermektedir.

2.2.1.2.5. BAZAL SERUM İNHİBİN B

Transforming büyüme faktörü-beta süperalesinin glikoprotein içerikli bir üyesi olan inhibinler, granuloza ve teka hücrelerinden salgılanarak pitüiter bezin FSH sekresyonunu inhibe etmektedirler. Gelişmekte olan foliküller üzerinde parakrin etkiyle bu görevi gerçekleştiren inhibin B'dir. İnhibin A daha çok luteal fazda, inhibin B ise foliküler fazda salgılanmaktadır (77).

Normal ovulatuvar sikluslarda serum inhibin B konsantrasyonu FSH konsantrasyonu ile ters ilişkilidir. Foliküler fazın ortasına kadar artmakta, ardından progresif bir düşüş sergilemekte, LH pikinden sonraki kısa bir artış hariç luteal faz boyunca bu düşük konsantrasyonlarda devam etmektedir (78). İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile paralel olarak inhibin B seviyesi azalmaktadır. Seifer ve arkadaşları serum inhibin B seviyelerinin 45 pg/mL üzerine çıkmasıyla daha iyi östrojen cevabı alındığını ve stimülasyon sonrası daha fazla oosit elde edildiğini göstermişlerdir (79). Muttukrishna ve arkadaşları ise yaptıkları benzer bir çalışmada 40 pg/ml eşik değeri olarak alındığında inhibin B'nin over rezervini göstermede sensitivitesini ve spesifitesini %87 ve %49 olarak tespit etmişlerdir (80).

2.2.2. DİNAMİK TESTLER

Over rezervini değerlendirmeye yönelik dinamik testler; bazal serum değeri alındıktan sonra overlerin bir uyarana (klomifen, FSH, GnRHa) uyarılması, ardından aynı belirteç için tekrar serum değerinin ölçülmesini gerektirir. Tüm dinamik testler pahalıdır, invaziftir ve uygulanan uyarana bağlı yan etkiler mevcuttur.

2.2.2.1. KLOMİFEN SİTRAT CHALLENGE TEST (CCCT)

Bu test kapsamında menstruasyonun 3. günü FSH ölçümü yapılır. Takiben 5. ve 9. günleri arasında 100 mg/gün klomifen sitrat uygulanır. FSH ölçümü 10. günde tekrarlanıp ilk değerlerle kıyaslanır. 10. günde FSH'nin bazal değerlere göre artmış olması over rezervi açısından olumsuz bir sonuç olarak değerlendirilir. Klomifen sitrat uyarısı ile folikül gelişiminin artması, foliküllerden salgılanacak östradiolun ve inhibin B'nin ise FSH'yi baskılaması beklenmektedir. Klomifen sitrat testinin pozitifliği yaşla birlikte artmaktadır. Yanushpolsky ve arkadaşları 40 yaş altındaki İVF hastalara CCCT yapmış ve sonucunda CCCT değerleri ile gebelik oranları arasında ters orantı bulmuşlar, ancak 3. veya 10. gün FSH değerleri >20 IU/l olan olgularda bile gebelik oluşabildiğinden, gebeliği öngörmeye herhangi bir eşik değeri tespit edememişlerdir (81). Yapılan bir metaanalizde CCCT'nin klinik gebeliğin öngörüsünde bazal FSH değerine göre daha iyi olmadığı tespit edilmiştir (82). Gülekli ve arkadaşları ise yaptıkları ROC analizinde CCCT'nin bazal serum FSH ve GAST'ye göre prediktif değerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (eğri altında kalan alan=0.73) (83).

2.2.2.2. GnRH ANALOĞU STİMULASYON TESTİ (GAST)

Suprafizyolojik dozda GnRHa verildikten sonra siklusun 2. ve 3. günleri arasında serum östradiol konsantrasyonlarındaki değişimi değerlendiren bir testtir. Uygulanan GnRHa

sonrası 24 saat içinde “flare-up” adı verilen bir etkiyle FSH ve LH konsantrasyonunun ardından da östradiol konsantrasyonunun artması beklenir. İn vitro fertilizasyon sikluslarında prospektif olarak yapılan bir çalışmada; GnRHa uygulanması sonrasında FSH, estradiol, FSH/LH oranları değerlendirilmiş ve sadece estradiol artış düzeyinin ovaryen stimülasyona verilen yanıt ile korele olduğu gösterilmiştir (84). Over rezervini belirlemek ve klinik gebeliği öngörmek açısından GAST’ın diğer testlere oranla üstünlüğü saptanmamıştır (85).

2.2.2.3. EKSOJEN FSH OVER REZERV TESTİ (EFORT)

Bazal FSH ve östradiol seviyelerinin ölçümü ardından menstrüel siklusun 3. günü 300 IU FSH enjeksiyonundan 24 saat sonra östradiol cevabının değerlendirilmesidir. Bazal FSH düzeyleri ve estradiol düzeyindeki artış hastanın kontrollü ovaryen stimülasyona verdiği yanıtla orantılı bulunmuştur (86). Yardımcı üreme tekniği uygulanan popülasyonda gebeliğin öngörüsü açısından, genel subfertil popülasyonda da over rezerv testi açısından bu testle ilgili ileri araştırmalar henüz yapılmamıştır.

2.2.3. USG

Overin USG’deki görünümü over rezervini FSH, östradiol ve inhibin B değerlerinden daha iyi göstermektedir.

2.2.3.1. BAZAL ANTRAL FOLİKÜL SAYISI (BAF)

Erken foliküler fazda ultrasonografik olarak ölçülen <10 mm olan folikül sayısının toplanan oosit sayısı ve siklus iptal oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (87). İlk kez YÜT’ne başvuran 120 kadın hastayı kapsayan bir çalışmada BAF’ın kötü over cevabını öngörmeye ve over rezervini göstermeye en duyarlı parametre olduğu tespit edilmiştir (59). Antral folikül sayılarının yaşla beraber azaldığı bilinmektedir. Bu azalma 37 yaşından önce yılda % 4.8, sonrasında ise %11.7 olarak ortaya çıkmaktadır (88). Over volümü, FSH, östradiol, inhibin B gibi biyokimyasal belirteçlerle karşılaştırıldığında çapları 2-10 mm arasında değişen antral foliküllerin sayısının over rezervini göstermede daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (89). Son yayınlar FSH, LH, östradiol ve AMH gibi serum belirteçleri ile BAF arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu göstermektedir (72,90).

Haadsma ve arkadaşları, dikkati toplam BAF’dan 2-6 mm boyutlu küçük antral foliküllerin sayısına çekmişler; çünkü 45 yaşına kadar yaşla birlikte geniş foliküllerin sayısında herhangi bir azalma olmadığını, küçük antral foliküllerin sayısında ise azalma olduğunu göstermişlerdir (90).

Sonuç olarak 6 mm'ye kadar en az 5 antral folikül sayılması gonadal rezervin iyi olduğunun göstergesidir. Ancak BAF gonadotropin stimülasyonuna verilen yanıtı ön görmede iyi bir parametre olsa da, yapılan çalışmalarda gerek antral foliküllerin ultrasonografik olarak tanımında, gerekse de BAF'ın çeşitli çalışmalardaki eşik değeri arasında farklılıklar bulunmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3: Antral folikül sayısı

2.2.3.2. BAZAL OVER VOLÜMÜ

Antral folikül sayısında olduğu gibi, USG ile tespit edilen over hacminin gonadların fonksiyonuyla ve başarılı YÜT sikluslarıyla ilişkilendirilmesine yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bazı çalışmalarda artan yaş ve FSH değerleriyle over hacminin azalmasının (3.7 cm^3) anlamlı korelasyon gösterdiği sonucu çıkarılırken, diğer çalışmalarda anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (91,92). Over volümündeki progresif küçülme daha çok menapoz sonrası ortaya çıkmakta; reproduktif dönemde ise belirgin bir değişiklik olmamaktadır (93).

2.2.3.3. OVER STROMAL KAN AKIMI

Transvajinal pulse Doppler USG ile ovaryen stromal tepe sistolik hızının (TSH) (PSV= peak systolic velocity) ölçülmesidir. Ovaryen stromal kan akım hızı genel popülasyonda yaşla birlikte azalmaktadır (94). Pituitier supresyon sonrasında transvajinal olarak ölçülen tepe ovaryen stromal akım hızının, FSH düzeyleri normal sınırlarda bulunan olgularda kontrollü over hiperstimülasyona verilen yanıtı ön görmede yaş, bazal estradiol ve FSH/LH oranına göre daha üstün olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmada 10 cm/sn üstünde her

1cm/sn' lik kan akım hızı artışına karşılık toplanan oosit sayısında %7'lik artış saptanmıştır (95).

2.2.4. OVER BIYOPSİSİ

Birim hacimdeki over korteksinde bulunan folikül sayısı, folikül yoğunluğunu göstermektedir. Over biyopsisi invazif olması, bilinmeyen yan etkiler oluşturma potansiyeli taşınması, over dokusu içinde folikül dağılımının homojen olmaması ve işlemin kendisinin fertilitiyi ve rezervi olumsuz etkilemesi nedeniyle over rezervini değerlendirmek için kullanılan rutin bir test değildir (96).

2.2.5. OVER REZERV BELİRTEÇLERİNİN KOMBİNE KULLANIMI

Hiçbir çalışma tek başına yüksek sensitivite ve spesifitesi olan over rezerv belirteci tanımlayamadığı için, fonksiyonel gonadal kapasiteyi göstermek için belirteçlerin kombine kullanımı öne sürülmüştür. Ancak 11 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde belirteçlerin kombine kullanımının AFS'nın tek başına kullanımına ek fayda sağlamadığı tespit edilmiştir (97).

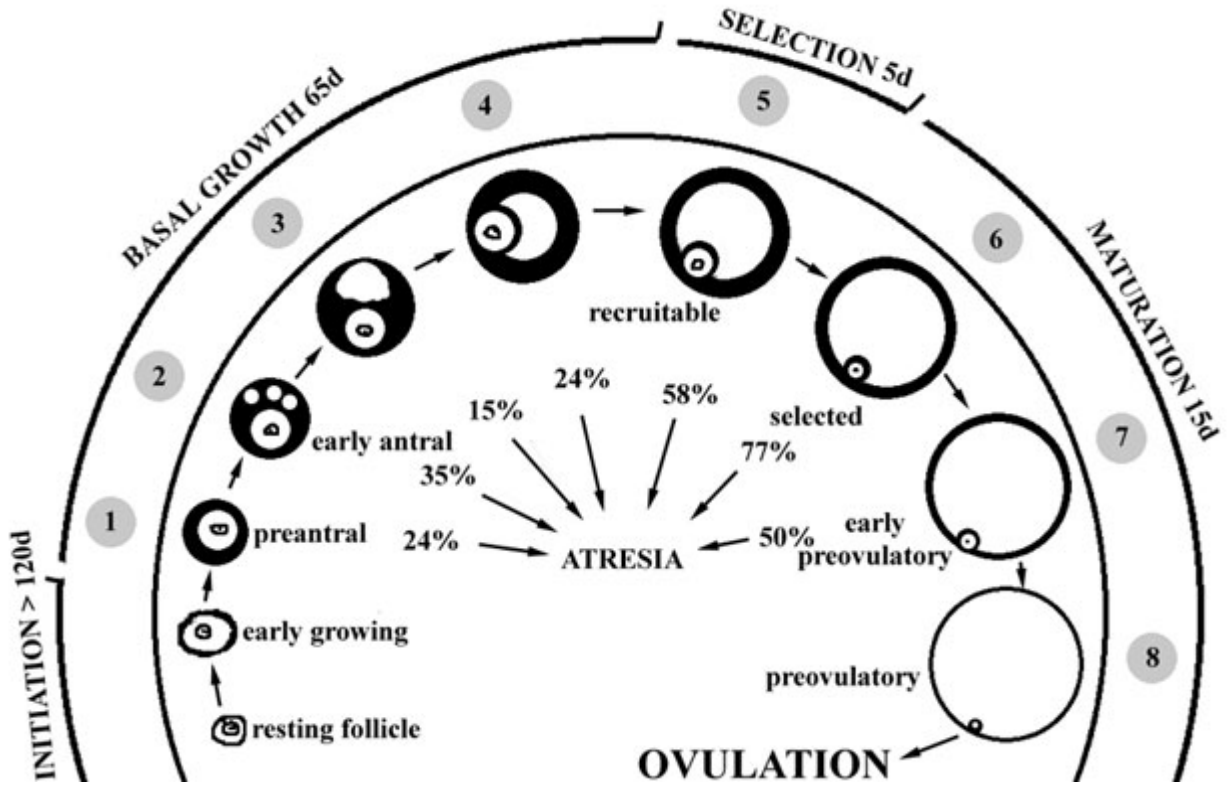
2.2.6. FOLİKÜLOGENEZ

Over farklı biyolojik özelliklerde kompartmanlar içeren, sürekli değişim halinde olan bir yapıdır. Fetal dönemde milyonlarca germ hücre içeren overler, maksimum sayıya gebeliğin 5. ayında ulaşmaktadır. Bu dönemde germ hücrelerinin 2/3'ü intramayotik primer oositken, geri kalan 1/3'ü hala oogoniadır. Germ hücre dejenerasyonu, ovaryen folikül oluşumundan önce gerçekleşmekte, böylece overde bulunacak primordiyal foliküllerin sayısı belirlenmektedir. 7. gebelik ayında mitoz artık iyice gerilerken, 5. gebelik ayından itibaren başlayan atrezi iyice hızlanır ve yaşam boyu sürer. Oogoniyal atrezi 7. ayda son bulurken, foliküler atrezi devam etmektedir. Doğuma kadar germ hücrelerin sayısı giderek azalır ve germ hücre sayısı maksimum sayının yaklaşık %20'sine düşer. Doğumda folikül sayısı 1-2 milyon civarındadır ve bu foliküllerin %99.9'dan fazlası ovulasyona ulaşmamaktadır. Foliküllerin çoğu, apoptozis denilen çok iyi organize edilmiş hücre ölümüyle atreziye gitmektedir. Dişi infant üreme yeteneğini tekrar kazanana kadar germ hücrelerinin %80'i daha atreziye gitmektedir. Pubertede sayıları yaklaşık 300.000-500.000 kadardır. Reprodüktif yaşamda bu hücrelerin sadece 400-500'ü ovulasyona ulaşmaktadır (98).

Oogoniyaların bir kısmı gebeliğin ilk haftalarında 1. mayoz bölünmenin profaz safhasına girmektedir. Bu mayoz bölünmeyle oogoniyalar primer oosit haline gelip geçici olarak atreziden korunmakta, mayoz bölünme geçirmeyen oogoniyalar ise atreziye

gitmektedirler. Primer oositler ovulasyona kadar mayozun 1. safhasında kalırlar. Ovulasyondan hemen önce mayozun 1. safhası tamamlanır, 1. polar cisim oluşur, primer oosit sekonder oosit halini alır. Ovulasyonla tubaya atılan sekonder oosit spermin penetrasyonu ile 2. mayoz bölünmeye girer ve 2. polar cisim oluşur (99).

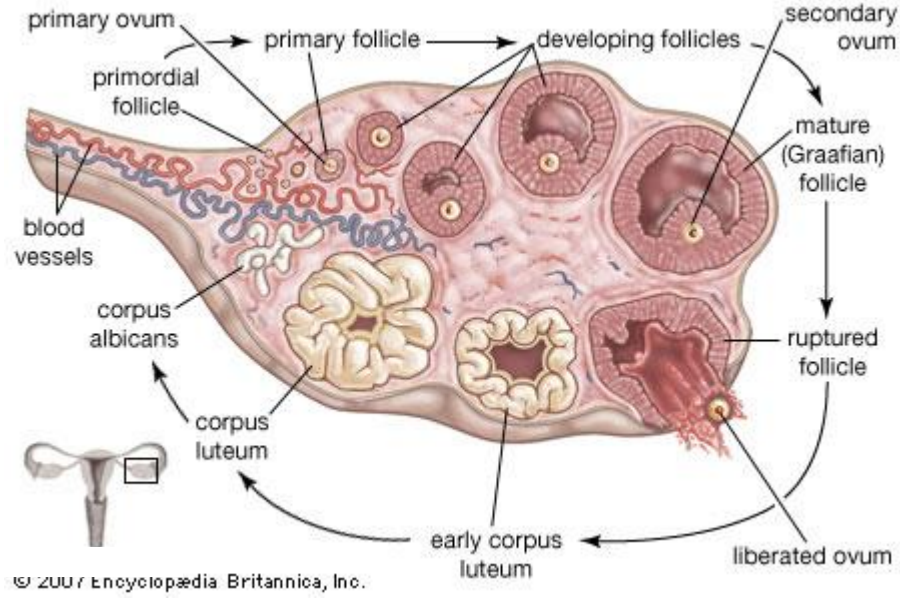
Folikül, merkezde bulunan bir oosit ve bunu çevreleyen granuloza hücreleri ve daha dışta yer alan teka hücrelerinden oluşmaktadır. Ovaryen foliküllerin maturasyonu havuzdaki primordiyal foliküllerin büyümesinin başlaması, foliküllerin büyümesi, dominant folikülün seçilmesi, ovulasyon ve luteinizasyon gibi birkaç adet ardışık basamağı içermektedir. Antral kavite oluştuğu zaman folikül FSH'ya bağımlı hale gelmektedir. Her siklusta artan FSH konsantrasyonları büyümekte olan antral foliküllerin kurtarılmasını sağlamaktadır. Foliküler gelişimin en son aşamasında endojen LH piki ovulasyonu ve korpus luteum oluşumunu indüklemektedir. Bu son basamak hariç foliküler gelişimin her basamağında atrezi gerçekleşmektedir. Son aşamada korpus luteum sayısı LH pikine yanıt veren folikül sayısına eşittir (100) (Şekil 4).



Şekil 4: Folikülogenez (101)

Foliküller devamlı FSH'ya cevap vermek için hazır bulunmaktadırlar. FSH değerindeki anlamlı artış, folikül kohortu için çoğu folikülün kaderi olan atreziden kurtulmanın yoludur. Foliküler gelişimin görülebilen ilk belirtileri oositin büyüklüğünde artış olması ve granuloza hücrelerinin yassıdan küboidal hale gelmesidir. Foliküllerin çok erken gelişimleri gonadotropinlerden bağımsız ve devamlı olmaktadır. Bu sırada besin, iyon ve düzenleyici moleküllerin geçişi için oosit ile granuloza hücreleri arasında geçiş kavşakları (gap junctions) oluşmaktadır. Küboidal granuloza hücrelerinin artmasıyla primordiyal foliküller primer folikül halini almaktadır. Teka hücreleri sonradan ortaya çıkan ve androjenlerin yapımından sorumlu olan hücrelerdir. Teka hücreleri artarak iki tabaka halinde dizilmeye başlarlar. Teka hücreleri LH hormonuna duyarlıdır ve kolesterol teka hücreleri arasındaki damarlardan geçerek androjenlere dönüştürülmektedir. Teka hücrelerinde üretilen androjen komşu granuloza hücrelerinde östrojene çevrilmektedir. Granuloza tabakası stromal hücrelerden bazal lamina adı verilen bir membranla ayrılmaktadır. Büyüme bir kez hızlandıktan sonra oosit genişlerken ve zona pellusida denilen bir zarla çevrilirken granuloza hücreleri ile oosit arasındaki yollardan sıvı geçişi olmakta, antrum denilen boşluklar

oluşmakta ve folikül preantral evreye ilerlemektedir. Bu büyüme gonadotropin bağımlıdır ve artan östrojen üretimiyle ilişkilidir. Granuloza hücrelerinin proliferasyonu, folikülün antral ve preovulatar evreye geçişi başarabilmesi ortamdaki FSH ve östrojen konsantrasyonuna bağlıdır. Sonuçta gerek folikül gelişmesi gerekse oosit gelişmesi ve olgunlaşması çeşitli lokal faktörler ve hormonların salınımı ve etkileriyle oluşan dinamik bir süreçtir (102) (Şekil 5).



Şekil 5: Folikülogenez ve ovulasyon

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma Ocak 2009 ile Mart 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü tarafından endometriyoma nedeniyle takip edilen ve bu nedenle opere edilen hastalardan seçildi. Çalışmaya Üniversite Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalardan etik kurul tarafından kabul edilen, çalışmaya kendi rızalarıyla katıldıklarını gösterir onam formuna imza alındı. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından desteklendi.

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya yaş aralığı 18-45 olan, USG ile 5 cm ve/veya üzerinde, unilateral veya bilateral endometriyoma tanısı almış, önceden bu tanıyla veya başka bir endikasyonla over cerrahisi geçirmemiş, son üç ay içinde hormon tedavisi almamış, FSH değeri 20'nin altında olan 65 kadın hasta dahil edildi. Preoperatif incelemelerde endometriyoma düşünülen ancak operasyon esnasında ya da patolojik incelemede endometriyoma dışı patolojiler (basit kist, disgerminom, paratubal kist, endometrioid adenokarsinom, peritoneal inklüzyon kisti, benign seröz adenofibrom, dermoid kist) saptanan 14 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Tanı kliniğe pelvik ağrı, dismenore, disparoni, defekasyon esnasında ağrı ve miktürisyon esnasında ağrı ile veya gebelik isteği nedeniyle başvuran ya da asemptomatik olup rutin kontroller sırasında endometriyoması olduğu düşünülen hastaların ileri incelenmesiyle konuldu. Hastalar bulguların en belirgin olduğu mens döneminde muayene edildi. Virgin olmayan hastalara jinekolojik muayene, virgin olanlara ise rektal muayene yapıp posteriyor vajinal fornikte nodül olup olmadığına, uterin hareketlerdeki hassasiyete, sert adneksiyal kitlelerin bulunup bulunmadığına dikkat edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida ve parite bilgileri, sigara kullanımı, adet düzeni, ilaç kullanımı ve operasyon öyküsü kayıt edildi.

Tüm hastalardan CA-125 testi istendi. Tüm hastalara Medison SonoAceX6 marka USG ile görüntüleme yapıldı, tanıda şüpheye düşülen hastalardan ise abdominopelvik MRG istendi. Tek bir kişi tarafından yapılan ve bir araştırmacı tarafından incelenen transvajinal veya transabdominal USG ile BAF sayımı için erken foliküler fazdaki 2-8 mm çaplı antral foliküller sayıldı ve endometriyomanın boyutları ölçüldü.

Ancak kesin tanı laparoskopide endometriyotik odakların görülmesi ve alınan örneklerin histopatolojik incelenmesi ile konuldu. Mavi-siyah “barut yanığı” veya atipik beyaz ve opak, kırmızı veya veziküler lezyonlar olarak izlenen endometriyozis odakları direkt

görüntülenip bu lezyonlardan alınan örnekler ve yoğun kahverengi çikolata kıvamlı içeriği olan endometriyomalar eksize edilerek histopatolojik olarak incelendi.

Hastalar laparoskopi sırasında 1996 yılında kabul edilen rAFS sınıflamasına göre puanlandı ve minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere evrelendirildi.

3.2. HORMON ÖLÇÜMLERİ VE ULTRASON DEĞERLENDİRMESİ

Endometriyoma nedeniyle opere olacak bu hastalardan transvajinal veya transabdominal USG ile BAF ve endometriyomanın boyutlarının bakılmasının yanında over rezervini göstermek amaçlı preoperatif menstrüel siklusun 2.-3. günü serumda FSH, LH, östradiol ve AMH ölçümü için antekübital venden kan alındı; FSH/LH oranı hesaplandı. Tüm ultrasonografik değerlendirmeler, tek bir kişi tarafından yapıldı ve bir araştırmacı tarafından incelendi.

Ultrason değerlendirmesinin yapıldığı gün hastalardan yaklaşık 8 cc kan alındı. Alınan kan örneğinin, soğuk bir ortamda muhafaza edilmesinin ardından 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Elde edilen serumlar -80 °C' de dondurularak saklandı. FSH, LH ve östradiol kemilüminesans yöntemi ile Abbott Architect C 16000 analizöründe orjinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, USA). Saklanan serum örneklerinde ise AMH ELİSA yöntemi ile ölçüldü (Dsl Laboratories Inc.Texas, USA). AMH için deteksiyon limiti 0,006 ng/mL; gün-içi CV değerleri %4.57 bulundu. Hastalar yaş, menstrüel düzen ve hormon profili gibi özellikler açısından eşleştirildi.

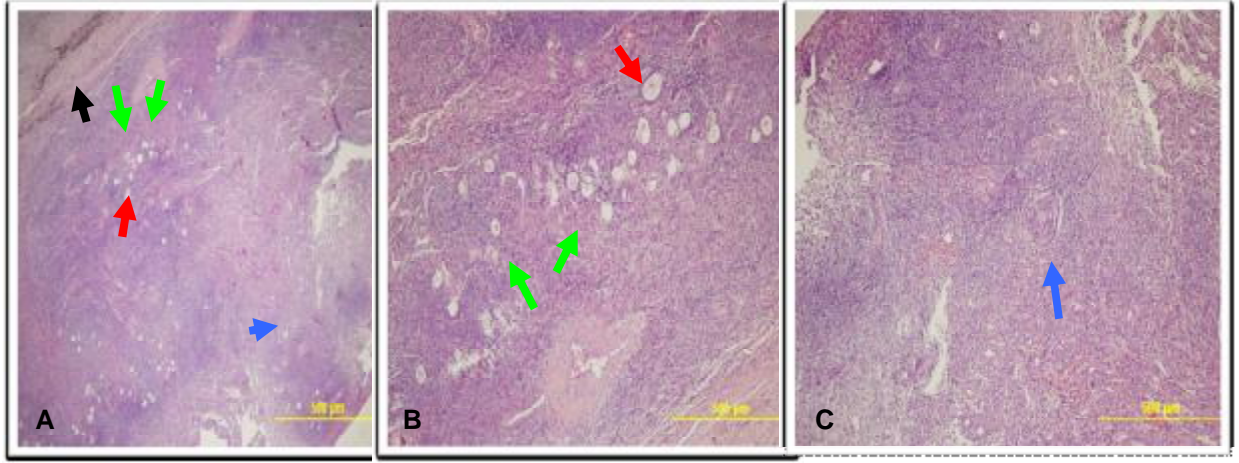
3.3. OPERASYON TEKNİĞİ

Tüm hastalara stripping yöntemi ile laparoskopik kistektomi uygulandı. Özetle operasyon şu şekilde gerçekleştirildi: kist yüzeyinde küçük bir delik açılıp içeriği aspire edildi. Kistin iç duvarı olası vejetasyonlar açısından incelendi. Kist ile over dokusu arasındaki ayrılma planı tanımlandı ve kist duvarı iki adet atravmatik tutucu forseps kullanılarak traksiyon ve karşı traksiyonla over dokusundan uzaklaştırıldı. Kist kapsülünün çevre over dokusuna yapışık olduğu durumlarda makas yardımıyla keskin diseksiyon yapıldı. Gerekli olduğu durumlarda over parenkimi üzerinde hemostazı sağlamak amaçlı over hilusu ve vaskularitesine dikkat edilerek bipolar elektrokoagulasyon uygulandı. Kist duvarı endobag yardımıyla abdomenden çıkarıldı. Böylece stripping yöntemi ile alınan kist kapsülü histopatolojik inceleme yapılarak tanı konulması ve folikül sayımı için Patoloji Bölümü'ne gönderildi. Hiçbir hastada teknik zorluklar veya başka bir nedenle laparoskopiden laparotomiye geçiş olmadı. Adezyonlar ve endometriyomanın büyüklüğü nedeniyle

ooforektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların hiçbirinde intraoperatif ve/veya postoperatif majör komplikasyon gelişmedi. Tüm hastalar postoperatif 1. veya 2. gün taburcu edildiler.

3.4. PATOLOJİK SPESMENLERİN İNCELENMESİ

Alınan her doku örneği histopatolojik incelenmek üzere Patoloji Bölümü'ne gönderildi. Patolog kist duvarına yakın over dokusu olup olmadığını değerlendirdi ve semikantitatif bir skalayla bu dokuları 0'dan 4'e kadar derecelendirdi. (0= folikül yokluğu; 1= sadece primordiyal folikül; 2= primordiyal ve primer foliküller; 3= birkaç adet sekonder folikül; 4= normal over dokusundaki gibi primer ve sekonder foliküller) (şekil 6) (103). Endometriyomannın patolojik kesitlerinde folikül sayısı incelenip over rezerv testleri ile olan ilişkisi değerlendirildi.



Şekil 6: (A) Skor 4 kapsamında değerlendirilen patolojik spesmen (H&E, x40). B ve C A'nın magnifiye edilmiş görüntüleridir.

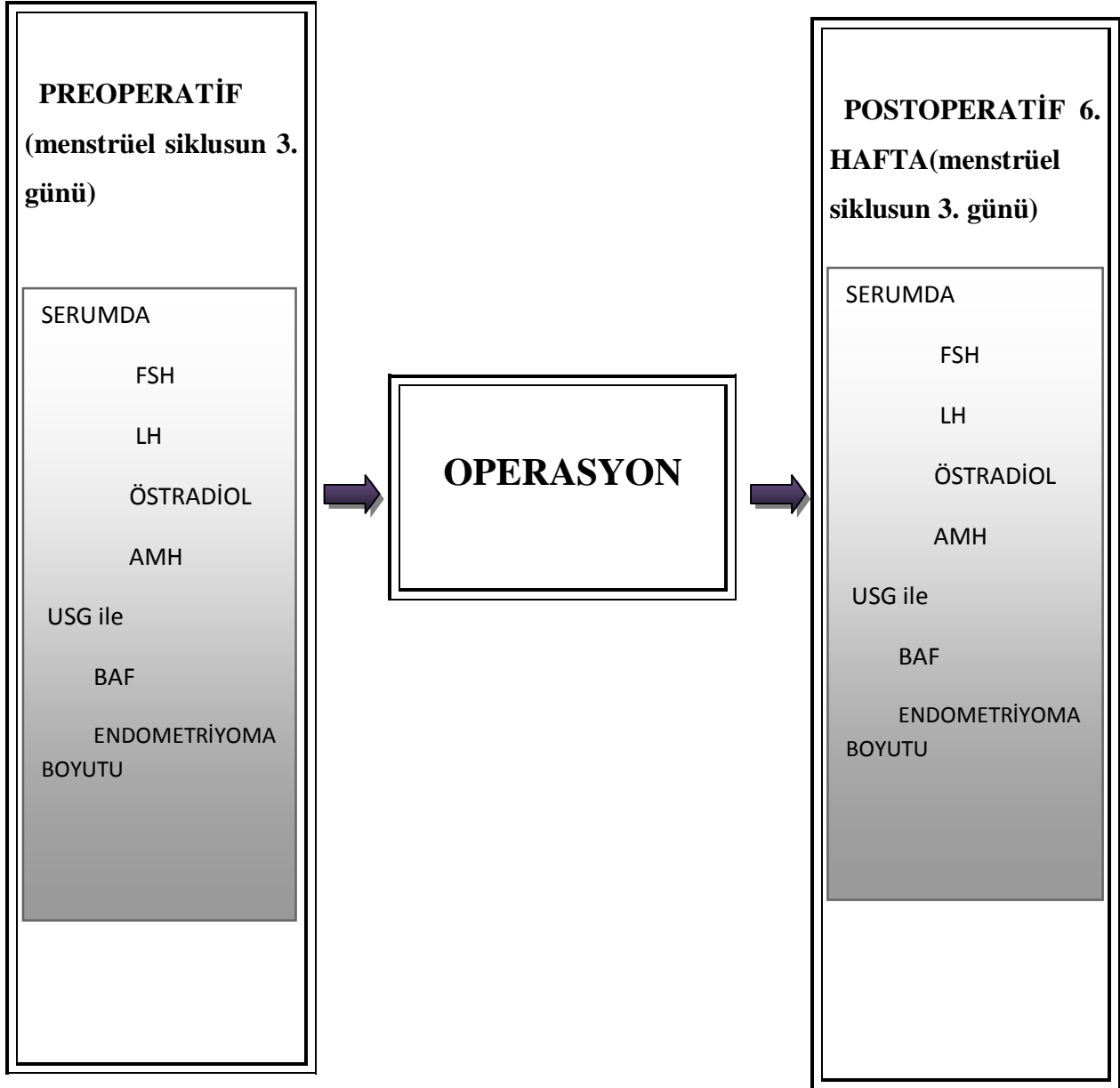
Oklar; siyah: endometriyotik fokustaki siyah, pigmente histiositi; kırmızı: primer folikül; yeşil: primordiyal folikül; mavi: sekonder folikül.

3.5. POSTOPERATİF TAKİP

Postoperatif 6. haftada kontrole çağırılan hastalarda FSH, LH, östradiol ve AMH'yı içeren hormon profili tekrar kanda bakıldı, FSH/LH oranı hesaplandı; transvajinal veya transabdominal USG ile de BAF tekrar değerlendirildi. Ayrıca eksize edilen endometriyomannın patolojik kesitlerinde folikül sayısı incelenip FSH, FSH/LH ve AMH ile olan ilişkisi değerlendirildi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

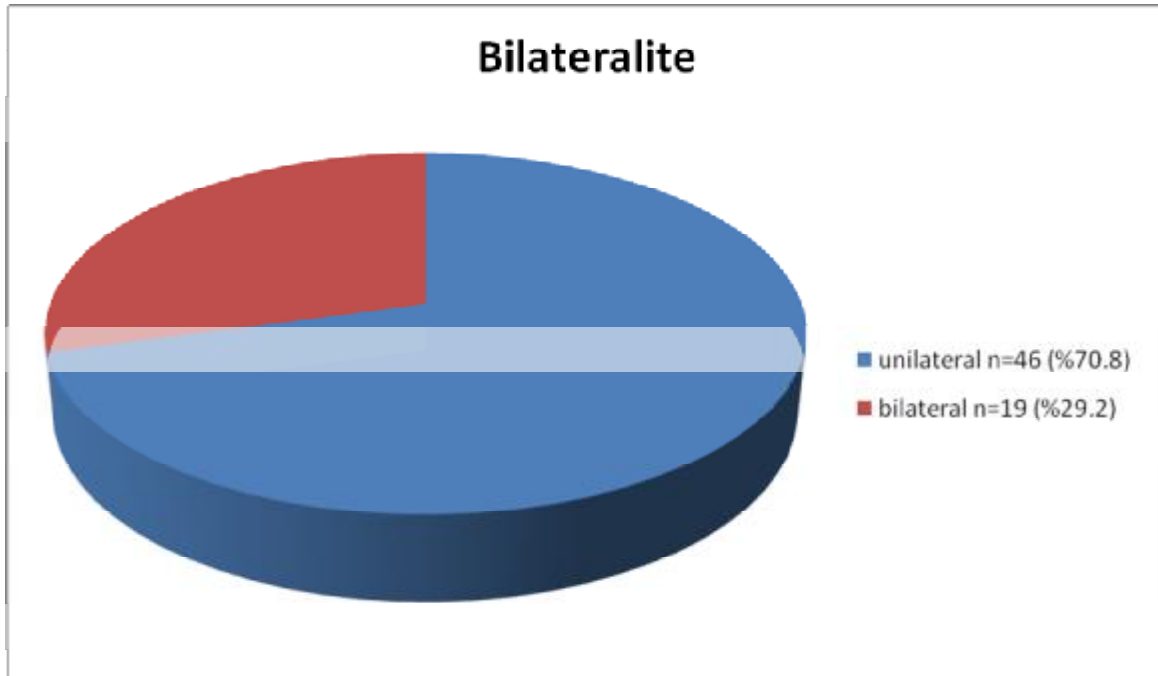
Elde edilen veriler “SPSS for Windows 15.0” (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edildi. Hormon profili olarak FSH, LH, östradiol, AMH ve FSH/LH’ya ilişkin değerler ölçüm değerleri olarak analiz edildi. Her bir grubun ölçülen hormon değerlerini preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırırken parametrik koşullarda bağımlı gruplarda t testi; parametrik olmayan koşullarda Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. İki ayrı grubun preoperatif değerleri ve iki ayrı grubun postoperatif değerleri karşılaştırılırken Mann Whitney U testi kullanıldı. Ortalamalar standart sapmaları (SD) ile birlikte sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çalışma dizaynı şekilde gösterilmiştir (şekil 7).



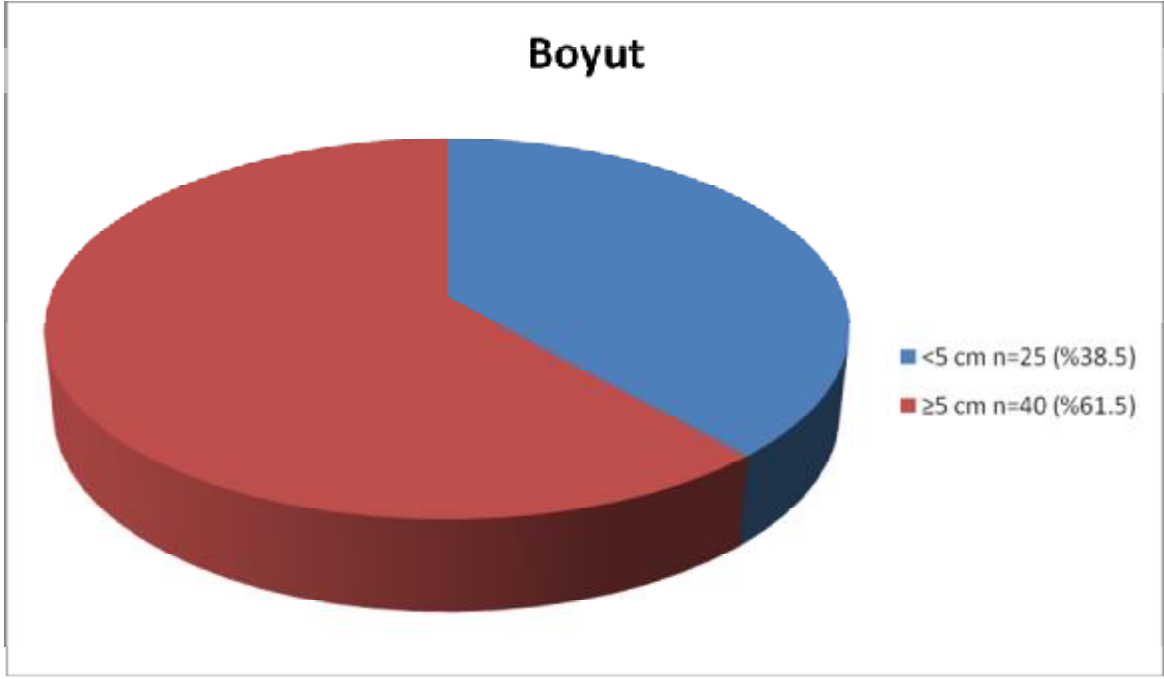
Şekil 7: Çalışma dizaynı

4. BULGULAR

Yapılan istatistiki değerlendirmede çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özelliklerine bakıldığında, hastaların yaş ortalaması 28.4 ± 5.7 olarak tespit edildi. Hastaların çoğunlukla adetlerinin düzenli olduğu (%89.2) ve nulligravid (%76.9) oldukları tespit edildi. Endometriyomaların %70,8'inin (46 hasta) unilateral ve % 61,5'inin (40 hasta) ise boyutunun 5 cm üzerinde olduğu izlendi (şekil 8 ve 9). Operasyon ncesi USG ile ölçülen ortalama endometriyoma boyutunun 5.87 ± 2.10 cm; patolojik spesmenlerde ölçülen ortalama endometriyoma boyutunun ise 6.36 ± 2.78 cm olduğu izlendi. Hastalar laparoskopi sırasında 1996 yılında kabul edilen rAFS sınıflamasına göre puanlanıp minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere evrelendirildiğinde hastaların tümü orta ve şiddetli evrede (Evre 3 ve 4) idi. Patolojik incelemede spesimenler primordial, primer ve sekonder foliküllerin dağılımı değerlendirilerek skorlamaya tabii tutuldu. Yapılan incelemede skor 0'da 10 hasta (%15.4), skor 1'de 4 hasta (%6.2), skor 2'de 15 hasta (%23.1) ve skor 4'te 36 hasta (%55.4) saptandı (şekil 10). Skor 3 kapsamında değerlendirilen hasta yoktu; skor 0,1 ve 2 kapsamında değerlendirilen hasta sayısı az olduğu için birleştirilip hastalar 2 skor grubunda incelendi (Tablo 2).



şekil 8: Bilateralite durumuna göre hastaların dağılımı



Şekil 9: Endometriyoma boyutuna göre hastaların dağılımı



Şekil 10: Patolojik skorlamaya göre hastaların dağılımı

Tablo 2: Demografik Özellikler

Özellik	Sayı	%
Adet düzeni		
Düzensiz	7	10.8
Düzenli	58	89.2
Gravida		
0	50	76.9
≥1	15	23.1
Operasyon öyküsü		
Yok	36	55.4
Var	29	44.6
Boyut		
<5 cm	25	38.5
≥5 cm	40	61.5
Bilateralite		
Unilateral	46	70.8
Bilateral	19	29.2
Patolojik skor		
0, 1, 2	29	44.6
4	36	55.4

Çalışma popülasyonunda operasyon öncesi adetın 3. günü bakılan ortalama FSH değeri 5.88 ± 3.12 Mıu/ml, LH değeri 7.76 ± 8.51 Mıu/ml, östradiol değeri 90.61 ± 63.32 pg/ml, AMH değeri 1.79 ± 1.64 ng/ml, FSH/LH oranı 1.42 ± 1.41 ve BAF 4.9 ± 2.2 idi. Yine adetın 3. günü ölçülen postoperatif 6. haftadaki kontrol ortalama değerlere bakıldığında FSH değeri 8.77 ± 5.82 Mıu/ml, LH değeri 6.70 ± 7.24 , östradiol değeri 102.08 ± 121.21 pg/ml, AMH değeri 1.38 ± 1.32 ng/ml, FSH/LH oranı 2.31 ± 3.50 ve BAF ise 5.2 ± 2.2 idi. Folikül stimüle edici hormonun ve FSH/LH oranının ortalama postoperatif değeri preoperatif değerlere göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.001$, $p = 0.005$). Antimüllerian hormonun ise ortalama postoperatif değeri preoperatif değerlere göre daha düşüktü ($p = 0.028$) (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF

	Preoperatif ortalama\pmSD	Postoperatif ortalama\pmSD	p**
FSH (Mıu/ml)	5.88 \pm 3.12	8.77 \pm 5.82	<0.001*
LH (Mıu/ml)	7.76 \pm 8.51	6.70 \pm 7.24	0.440
Östradiol (pg/ml)	90.61 \pm 63.32	102.08 \pm 121.21	0.452
AMH (ng/ml)	1.79 \pm 1.64	1.38 \pm 1.32	0.028*
FSH/LH	1.42 \pm 1.41	2.31 \pm 3.50	0.005*
BAF	4.9 \pm 2.2	5.2 \pm 2.2	0.333

* $p < 0.05$

** Bağımlı gruplarda t testi

Operasyon öncesinde, operasyon esnasında ve sonrasında yapılan USG değerlendirmesine göre endometriyomalar boyutuna bakılarak <5 cm ile ≥5 cm olmak üzere 2 gruba ayrıldı. <5 cm olan grupta preoperatif ortalama FSH/LH oranı 1.85 ± 2.02 , BAF 5.0 ± 2.2 ; postoperatif ortalama FSH/LH oranı 3.01 ± 5.44 , BAF 6.1 ± 2.7 idi ve bu artmalar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.045$, $p=0.045$). ≥5 cm olan grupta ise preoperatif ortalama FSH değeri 5.41 ± 2.50 mIU/ml, AMH değeri 2.24 ± 1.77 ng/ml, FSH/LH oranı ise 1.44 ± 0.73 ; postoperatif ortalama FSH değeri 9.10 ± 6.10 mIU/ml, AMH değeri 1.49 ± 1.38 ng/ml, FSH/LH oranı ise 1.86 ± 1.15 idi. FSH değeri, FSH/LH oranındaki artma ve AMH değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p<0.001$, $p=0.003$, $p<0.001$). (Tablo 4).

Tablo 4: Endometriyoma boyutuna göre preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF

	<5 cm (n=25)		≥5 cm (n=40)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p***
FSH (mIU/ml)				
Preoperatif	6.63±3.86		5.41±2.50	
Postoperatif	8.25±5.43	0.619	9.10±6.10	<0.001*
LH (mIU/ml)				
Preoperatif	8.48±11.14		7.32±6.49	
Postoperatif	5.68±5.92	0.231	7.33±7.97	0.992
Östradiol (pg/ml)				
Preoperatif	89.25±63.83		91.46±63.80	
Postoperatif	106.97±142.55	0.968	99.02±107.61	0.659
AMH (ng/ml)				
Preoperatif	1.09±1.11		2.24±1.77	
Postoperatif	1.20±1.22	0.313	1.49±1.38	0.003*
FSH/LH				
Preoperatif	1.85±2.02		1.44±0.73	
Postoperatif	3.01±5.44	0.045*	1.86±1.15	<0.001*
BAF				
Preoperatif	5.0±2.2		4.7±2.2	
Postoperatif	6.1±2.7	0.045*	4.6±1.5	0.718

* p<0.05

** Wilcoxon işaretli sıralar testi

***Bağımlı gruplarda t testi

Eksize edilen endometriyomalar unilateral ve bilateral olarak 2 grupta değerlendirildiğinde, 2 grup arasında preoperatif hormon değerleri ve BAF açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak postoperatif değerlere bakıldığında bilateral grupta BAF açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azalma tespit edildi (p=0.015) (Tablo 5).

Tablo 5: Unilateral ve bilateral endometriyoma eksizyonu yapılan hastalarda preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF açısından farklılıklar

	Preoperatif			Postoperatif		
	Unilateral (n=46) Ortalama±SD	Bilateral (n=19) Ortalama±SD	p**	Unilateral (n=46) Ortalama±SD	Bilateral (n=19) Ortalama±SD	p**
FSH (mIU/ml)	6.04±3.36	5.50±2.50	0.665	8.99±5.78	8.26±6.05	0.594
LH (mIU/ml)	7.53±8.72	8.34±8.20	0.466	6.77±6.25	6.53±9.43	0.264
Östradiol (pg/ml)	92.34±61.23	86.42±69.69	0.554	105.11±130.0	94.75±99.56	0.511
AMH (ng/ml)	1.51±1.31	2.49±2.14	0.160	1.42±1.23	1.28±1.56	0.535
FSH/LH	1.53±1.65	1.21±0.79	0.837	2.46±4.30	2.02±1.08	0.380
BAF	4.8±2.0	8.3±6.1	0.918	5.6±2.3	4.2±1.4	0.015*

* p<0.05

**Mann-Whitney U testi

Unilateral endometriyoması olan hastalarda ortalama preoperatif FSH değeri 6.04 ± 3.36 mIU/ml, postoperatif FSH değeri 8.99 ± 5.78 mIU/ml; ortalama preoperatif BAF 4.8 ± 2.0 , postoperatif BAF 5.6 ± 2.3 ; ortalama preoperatif FSH/LH oranı 1.53 ± 1.65 , postoperatif FSH/LH oranı 2.46 ± 4.29 olarak tespit edildi. FSH değeri, FSH/LH oranı ve BAF'deki bu artma istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.030$, $p=0.030$, $p=0.049$). Preoperatif ve postoperatif ortalama LH, östradiol ve AMH değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Bilateral endometriyoması olan hastalarda ise ortalama preoperatif AMH değeri 2.49 ± 2.14 ng/ml, postoperatif AMH değeri 1.28 ± 1.56 ng/ml idi. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde AMH'da azalma izlendi ($p=0.006$). Ortalama preoperatif FSH/LH oranı 1.21 ± 0.79 , postoperatif FSH/LH oranı 2.02 ± 1.08 idi. FSH/LH oranındaki bu artma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$). FSH, LH, östradiol değerleri ve BAF'deki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6).

Tablo 6: Unilateral ve bilateral endometriyoma eksizyonu yapılan hastalarda ortalama hormon değerlerindeki ve BAF'daki değişimler

	Unilateral (n=46)		Bilateral (n=19)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p***
FSH (mIU/ml)				
Preoperatif	6.04±3.36		5.50±2.50	
Postoperatif	8.99±5.78	0.030*	8.26±6.05	0.077
LH (mIU/ml)				
Preoperatif	7.53±8.72		8.34±8.20	
Postoperatif	6.77±6.25	0.616	6.53±9.43	0.147
Östradiol (pg/ml)				
Preoperatif	92.34±61.23		86.42±69.69	
Postoperatif	105.11±130.00	0.492	94.75±99.56	0.872
AMH (ng/ml)				
Preoperatif	1.51±1.31		2.49±2.14	
Postoperatif	1.42±1.23	0.648	1.28±1.56	0.006*
FSH/LH				
Preoperatif	1.53±1.65		1.21±0.79	
Postoperatif	2.46±4.29	0.049*	2.02±1.08	0.003*
BAF				
Preoperatif	4.8±2.0		8.3±6.1	
Postoperatif	5.6±2.3	0.030*	4.2±1.4	0.272

* p<0.05

**Bağımlı gruplarda t testi

***Wilcoxon işaretli sıralar testi

Operasyon esnasında alınan örneklerin patolojik incelemelerinde folikül dağılımına bakılarak yapılan skorlamada 2 grup arasında preoperatif ve postoperatif hormon paneli ve BAF açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklılık izlenmedi (Tablo 7, Tablo 8).

Tablo 7: Patolojik skorlamaya göre 2 grup arasında preoperatif hormon değerleri ve BAF açısından farklılıklar

	Preoperatif		
	Skor 0-1-2 (n=29)	Skor 4 (n=36)	p*
FSH (mIU/ml)	6.30±3.61	5.54±2.67	0.421
LH (mIU/ml)	6.94±6.32	8.43±9.98	0.639
Östradiol (pg/ml)	77.53±60.64	101.14±64.29	0.072
AMH (ng/ml)	1.46±1.20	2.06±1.90	0.332
FSH/LH	1.41±0.87	1.42±1.73	0.291
BAF	4.9±2.2	4.8±2.2	0.702

* Mann-Whitney U testi

Tablo 8: Patolojik skorlamaya göre 2 grup arasında postoperatif hormon değerleri ve BAF açısından farklılıklar

	Postoperatif		
	Skor 0-1-2 (n=29)	Skor 4 (n=36)	p*
FSH (mIU/ml)	9.33±5.28	8.33±6.27	0.158
LH (mIU/ml)	7.22±6.92	6.27±7.57	0.345
Östradiol (pg/ml)	96.19±135.16	106.83±110.45	0.398
AMH (ng/ml)	1.41±1.27	1.35±1.38	0.782
FSH/LH	2.05±1.31	2.52±4.57	0.526
BAF	5.4±2.6	5.0±1.8	0.826

* Mann-Whitney U testi

Preoperatif ve postoperatif değerler göz önüne alınarak hormon değerleri ve BAF'deki değişim hesaplandığıında; skor 0, 1 ve 2 kapsamında değerlendirilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FSH değeri ve FSH/LH oranında artma ($p=0.013$, $p=0.003$), skor 4 kapsamında değerlendirilen grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde FSH değeri ve FSH/LH oranında artma ($p=0.012$, $p=0.006$) ve AMH değerinde azalma ($p=0.017$) tespit edildi (Tablo 9) (Şekil 11,12,13).

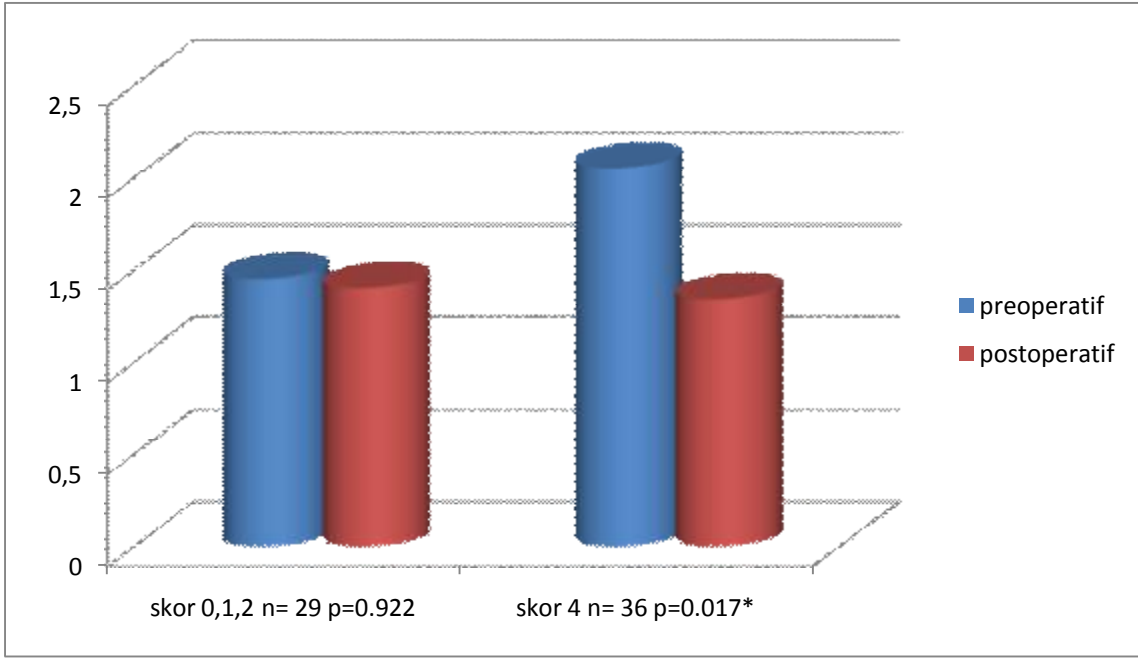
Tablo 9: Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri ve BAF

	Skor 0-1-2 (n=29)	Skor 4 (n=36)
	Ortalama±SD p**	Ortalama±SD p***
FSH (mIU/ml)		
Preoperatif	6.30±3.61	5.54±2.67
Postoperatif	9.33±5.28	8.33±6.27
	p=0.013*	p=0.012*
AMH (ng/ml)		
Preoperatif	1.46±1.20	2.06±1.90
Postoperatif	1.41±1.27	1.35±1.38
	p=0.922	p=0.017*
FSH/LH		
Preoperatif	1.41±0.87	1.42±1.73
Postoperatif	2.05±1.31	2.52±4.57
	p=0.003*	p=0.006*
BAF		
Preoperatif	4.9±2.2	4.8±2.2
Postoperatif	5.4±2.6	5.0±1.8
	p=0.653	p= 0.600

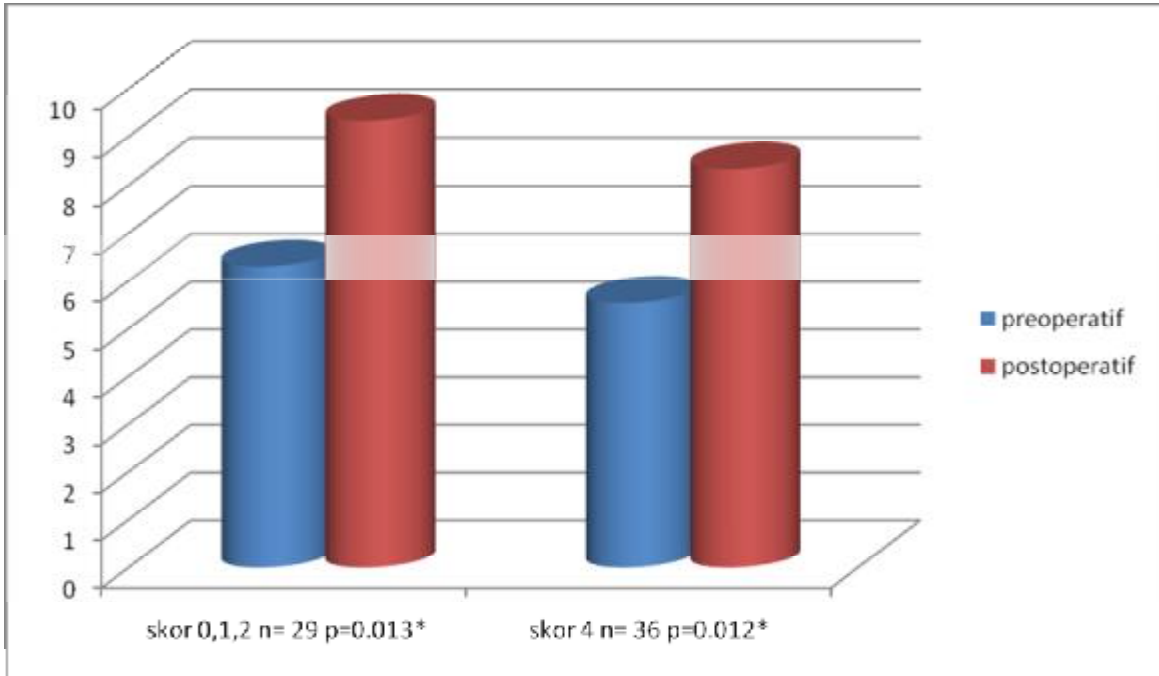
* $p<0.05$

** Wilcoxon işaretli sıralar testi

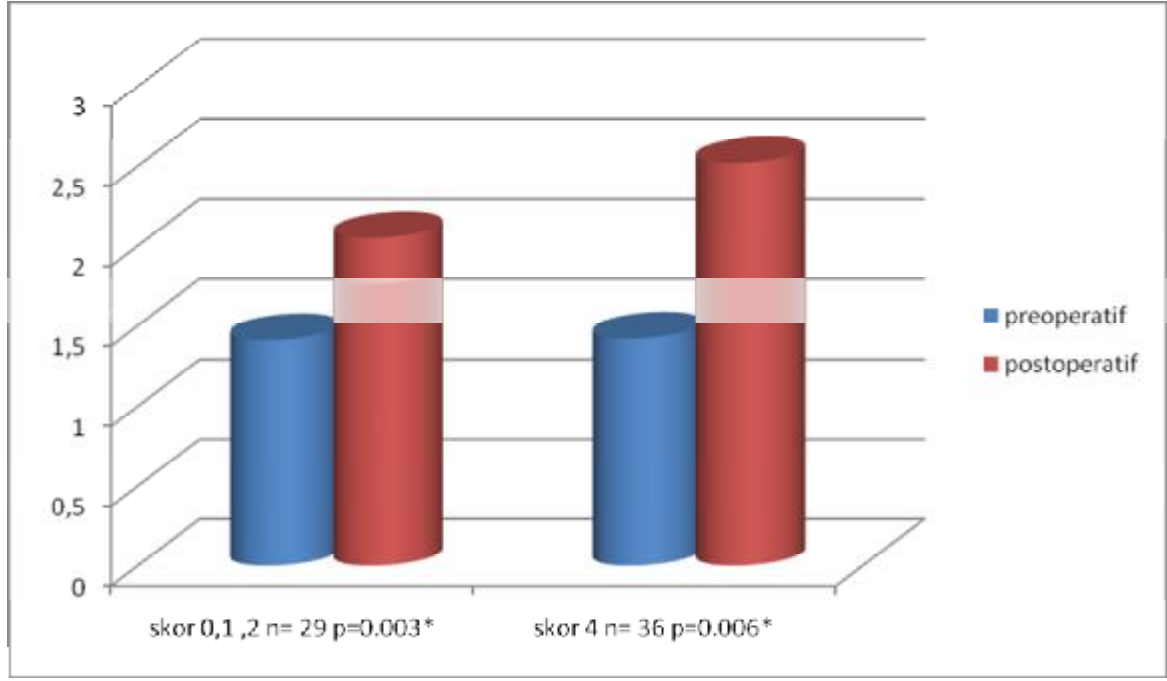
*** Bağımlı gruptalarda t testi



Şekil 11: Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta postoperatif AMH değerlerindeki değişim



Şekil 12: Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta postoperatif FSH değerlerindeki değişim



Şekil 13: Patolojik skorlamaya göre belirlenmiş 2 grupta postoperatif FSH/LH oranındaki değişim

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda overin fonksiyonel kaybını göstermek adına son günlerde kullanımı yaygınlaşan AMH'nın laparoskopik endometriyoma eksizyonu geçiren hastalardaki klinik yararlılığı gösterilmiştir. Antimülleryan hormon siklik değişkenlik göstermediği için overin rezervini göstermede güvenle kullanılabilir (73).

Çalışmamızda tüm populasyonda operasyon öncesine göre FSH ve FSH/LH oranında istatistiksel olarak anlamlı artma, AMH değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Folikül stimüle edici hormon değerindeki artma ve AMH değerindeki azalma endometriyoma çapı ≥ 5 cm olanlarda istatistiksel olarak daha anlamlıydı. Bilateral endometriyoması olanlarda ise tek taraflı olanlara göre AMH değerindeki azalma istatistiksel olarak daha anlamlıydı.

Laparoskopik cerrahi tedavi, endometriyozis tanısının konulmasında olduğu kadar tedavisinde de etkili bir yoldur. Gonadotropin salgılayıcı hormon agonisti, danazol, progestajen ajanlar gibi medikal tedavilerin tümü küratif etkiden ziyade supresif etki sağlamakta, dolayısıyla tedavi kesildiğinde hastalığın tekrar etme olasılığı doğmaktadır (104). Ancak cerrahi tedavi endometriyozisin etkin tedavisini ve ağrı palyasyonunu sağlamak ve gebelik oranlarını yükseltmektedir (105).

Çalışmamızda tüm hastalara laparoskopik stripping yöntemi ile endometriyoma kist ekstirpasyonu uygulanmıştır. Günümüzde tüm dünyada endometriyoma eksizyonunda tercih edilen en geçerli yol laparoskopik yöntemlerdir. Laparotomi ile karşılaştırıldığında laparoskopik cerrahide benzer iyilik hali, ağrı palyasyonu ve rekürens oluşmasına rağmen; kan kaybı daha az, iyileşme süreci ve hastanede kalma süresi daha kısa olmaktadır. Laparoskopik cerrahi olarak fenestrasyon, lazer ablasyon ve bipolar koagülasyona göre stripping yöntemi postoperatif hastalığın nüksetme riski daha düşük olduğu ve histopatolojik inceleme olasılığı sağladığı için en tercih edilen yöntemdir (106).

Beretta ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada 64 ileri evre endometriyozis hastasında semptomların rekürensi ve fertilitate oranları açısından laparoskopik endometriyoma eksizyonunda stripping yönteminin fenestrasyon ve kist duvarının bipolar koagülasyonuna göre çok daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir (107). Alborzi ve arkadaşları endometriyoması olan 100 hastada stripping yöntemi ile fenestrasyon ve koagülasyona göre daha düşük reoperasyon riski ve daha yüksek kümülatif gebelik oranları elde etmişlerdir (108). Canis ve arkadaşları 3 cm'nin üzerinde laparoskopik stripping yöntemi ile opere

ettikleri 239 endometriyoma hastasını retrospektif olarak incelediklerinde postoperatif dönemde İVF-embryo transferi sikluslarında elde edilen oosit ve embryo sayısının anlamlı olarak düşmediğini göstermişlerdir (109). Son zamanlarda stripping yöntemine göre over dokusuna daha az zarar verdiği düşünülen üç basamaklı prosedür olarak tarif edilen endometriyoma kist içeriğinin boşaltılması, 3 ay GnRHa tedavisinin verilmesi ve ardından laparoskopik laser ablasyon tedavisinin uygulanması ile karşılaştırılmasına yönelik çalışmalar yayınlanmakta; üç basamaklı prosedür ile over rezerv belirteci olan AMH'nin daha az azaldığı gösterilmektedir (110).

Hemostazı sağlamaya yönelik olarak bipolar koagulasyon, karbondioksit lazer veya sütür teknikleri kullanılmaktadır. Hemostaz, sütür atma tekniğinde daha hızlı sağlansa da bu fark anlamlı değildir. Postoperatif adezyon oluşma riski bipolar koagulasyonda daha yüksek tespit edilmesine rağmen genellikle laparoskopik endometriyoma eksizyonunda kanama alanlarının hemostazı bipolar koagulasyonla sağlanmaktadır (111). Çalışmamızda kanama alanlarının hemostazı bipolar koagulasyonla sağlanmış olup hemostazı sağlamaya yönelik sütür atma tekniği kullanılmamıştır. Son yıllarda stripping yöntemiyle CO2 laser ablasyonunun kombine kullanımı denenmiş; opere olan ile olmayan over arasında over volümü ve BAF'ye bakılarak over dokusunun hasara uğramadığı gösterilmiştir (112).

Muzii ve arkadaşlarının laparoskopik endometriyoma eksizyonu yapılan 48 hastanın histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmada özellikle over hilusuna yaklaştıkça endometriyomanın psödokapsülüyle birlikte ortalama 0.1-0.8 mm kalınlığında normal over dokusunun morfolojik özelliklerini yansıtan dokunun da eksize edildiği gösterilmiştir (113). Over rezervinin azalmasına yol açan bu durumun ektirpe edilen kistin çapıyla değil, over volümündeki azalmayla korele olduğu gösterilmiştir (114). Çalışmamızda over rezervindeki değişim, over volümündeki azalma ile değil; alınan patolojik spesimenin histopatolojik olarak incelenmesi, serum belirteçleri ve BAF ile anlaşılmıştır. Ayrıca çalışmamızda AMH ile ölçülen over rezervindeki azalma endometriyoma çapı ≥ 5 cm olan grupta istatistiksel olarak daha anlamlıydı.

Laparoskopik endometriyoma eksizyonu sonrası görülen ovaryen fonksiyon kaybı, yalnızca alınan normal over dokusuna bağlı olmamakta, aynı zamanda koterizasyonun oluşturduğu termal hasara ve operasyon öncesi endometriyomanın over dokusu üzerinde oluşturduğu hasara da bağlı gelişebileceği düşünülmüştür (17,115). Bu nedenle endometriyoma oluşumunu önleyen terapötik modalitelere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (116,117).

Endometriyoma eksizyonu yapılırken ekstirpe edilen psödokapsül aslında invajine olmuş over korteksinin kendisidir. Stripping yöntemiyle psödokapsül uzaklaştırılırken normal over dokusuna da zarar verilmesi kaçınılmaz olmaktadır. Hachisuga ve arkadaşları 73 hastada stripping yöntemiyle laparoskopik endometriyoma eksizyonunun nüks ve reoperasyon riski düşük olsa da, over dokusuna hasarı azaltmak adına fenestrasyon ve koagulasyon yöntemi denenebileceğini ileri sürmüşler ve kist kapsülünün kolaylıkla normal over dokusundan ayrılmasını folikül kaybı ve over stromasına hasarla ilişkilendirmişlerdir (118). Pabuçcu ve arkadaşlarının endometriyomalı 171 hastada yaptıkları çalışmada kontrollü over stimülasyonu öncesi kist aspirasyonu uygulanmasıyla uygulanmaması karşılaştırılmış; sonuç olarak gonadotropin dozu, 17 mm'nin üzerinde toplanan folikül sayısı, metafaz II oosit sayısı, implantasyon oranı ve klinik gebelik oranında anlamlı fark saptanmamıştır (119).

Laparoskopik endometriyoma eksizyonu sonrası over rezervindeki düşüşü değerlendirmek için değişik over rezerv belirteçleri kullanılmaktadır. Günümüzde oosit kalitesini direkt değerlendirmek henüz olası değildir. Özellikle YÜT uygulamalarında over rezerv testleri kullanılmakta, ancak bu testlerin hiçbiri gebelik veya canlı doğum oranlarını doğru tahmin etmemektedir (15).

153 endometriyozisi olan hastanın 306 kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada endometriyozisli grupta ortalama AMH değerlerinin hastalığın şiddetiyle doğru orantılı biçimde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada rAFS klasifikasyonuna göre evre 1 ve 2 kapsamında değerlendirilen hastalarda ortalama AMH değerinin kontrol grubuna benzer olduğu; evre 3 ve 4 kapsamında değerlendirilen hastalarda ise kontrol grubuna göre ortalama AMH değerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (120). Başka bir çalışmada da 17 endometriyozis, 17 tubal obstruksiyon olgusu karşılaştırılmış ve endometriyozis grubunda AMH'nın daha düşük seviyelerde olduğu tespit edilmiştir (121). Diğer biyokimyasal belirteçlerden farklı olarak AMH'nın serum konsantrasyonundaki değişimin henüz siklusta düzensizlikler başlamadan over rezervinin azalmaya başlamasıyla gerçekleşmesi AMH'yı diğer belirteçlerden üstün kılmaktadır (122). Sonuç olarak endometriyozis hastalarında AMH değeri opere olmasalar da daha düşük tespit edilmektedir.

Çalışmamızda preoperatif ortalama AMH değeri 1.79 ± 1.64 ng/ml, postoperatif ortalama AMH değeri 1.38 ± 1.32 ng/ml olarak saptanmış olup preoperatif ve postoperatif 6. haftada AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gösterildi ($p=0.028$).

Chang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada laparoskopik endometriyoma kist ekstirpasyonu yapılan 13 olgunun preoperatif AMH seviyesini postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 3. ay AMH seviyeleriyle karşılaştırmışlardır. Postoperatif 1. hafta, 1. ay ortalama AMH değerleri anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak postoperatif 3. ayda bakılan ortalama AMH değerleri ile preoperatif AMH değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bunun nedeni olarak over dokusunun reperfüzyonu, over hasarını kompanse etmek için granuloza hücrelerinin hiperaktif fonksiyon görmesi ve folikül havuzunun rejenerasyonu gösterilmiştir (123).

Ercan ve arkadaşları 47 endometriyomalı olgunun laparoskopik kist ekstirpasyonu ile tedavisinin pre ve postoperatif 1. ayda ölçülen AMH seviyeleriyle değerlendirdikleri çalışmada, bizim çalışmamızın sonuçlarının aksine AMH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamışlardır ($p>0.05$). Aynı operasyon tekniğini kullanmamıza rağmen AMH seviyelerinde anlamlı değişim olmamasını, uyguladıkları operasyon tekniklerine ve hasta seçimlerine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (124).

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan AMH'nın özellikle over rezervinin doğru değerlendirilmesinin daha da önemli olduğu ileri yaş kadınlarda FSH'ya göre over rezervini daha iyi gösterdiği ileri sürülmektedir (125). Aynı zamanda AMH'nın FSH'ya göre over stimülasyonuna yanıtı ve klinik gebeliği öngörmeye daha etkili olduğu düşünülmüştür. AMH'nın hem klinisyen hem hasta için diğer bir avantajı siklusa bağımsız olarak ölçülebilmesidir (126). Nardo ve arkadaşları YÜT uygulamalarında özellikle kötü ovaryen yanıtı olabilecek kadınlarda AMH'nın bazal FSH ve BAF'ye göre çok daha etkin olduğunu ileri sürmüşlerdir (127).

Çalışmamızda preoperatif ortalama FSH değeri 5.88 ± 3.12 Miu/ml, postoperatif ortalama FSH değeri 8.77 ± 5.82 Miu/ml olarak saptanmış olup preoperatif ve postoperatif 6. haftada FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artma olduğu gösterildi ($p<0.001$).

Iwase ve arkadaşları laparoskopik endometriyoma kist ekstirpasyonu yaptıkları 29 hastanın preoperatif AMH ve FSH seviyelerini postoperatif 2. hafta ve 1. ay AMH ve FSH seviyeleriyle karşılaştırmışlardır. Postoperatif 1. ay bakılan AMH değerlerinin bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ($p=0.001$), FSH seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır ($p=0.368$) (128).

Çalışmamızda 65 hastanın tümünde FSH/LH oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ($p=0.005$). Dolayısıyla over rezervini göstermede FSH/LH oranı

tek başına FSH'ya göre daha anlamlı olabilir. FSH/LH oranının endometriyoma cerrahisi sonrası over rezerv testi olarak kullanımına yönelik çalışma bulunmamakta, ancak YÜT uygulamalarında kullanımı araştırılmış olup yüksek FSH/LH oranının kötü over yanıtını göstermede bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir (66).

Çalışmamızda hastaları unilateral ve bilateral olarak iki gruba ayırdığımızda unilateral grupta FSH ($p=0.030$), FSH/LH oranı ($p=0.049$) ve BAF ($p=0.03$) istatistiksel olarak anlamlı artmış; bilateral grupta ise FSH/LH oranının ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı arttığı gösterilirken AMH değerinin ($p=0.006$) istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı.

Iwase ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın alt grup analizinde unilateral ve bilateral kist ektirasyonu yapılan hastaların pre ve postoperatif AMH seviyeleri değerlendirildiğinde bilateral endometriyoması olan olgularda bizim çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı derecede AMH seviyelerinin azaldığı ($p=0.021$) ancak unilateral olan olgularda AMH seviyelerinin anlamlı derecede azalmadığı ($p=0.051$) saptanmıştır (128).

Çalışmamızda endometriyoma çapı <5 cm olan hastalarda FSH/LH oranının ($p=0.045$) ve BAF'nin ($p=0.045$) istatistiksel olarak anlamlı arttığı izlendi. Çalışmamızda çapı <5 cm endometriyoması olan hastalarda BAF'nin postoperatif artmasının nedeni, operasyon öncesi endometriyoma varlığından dolayı BAF'nin güvenilir şekilde sayılamaması olarak düşünüldü. Li ve arkadaşları da laparoskopik ovaryen kistektomi uygulanmış 191 hastanın postoperatif 1., 3., 6. ve 12. aylardaki kontrollerinde over rezervinin azaldığını BAF'ye, over çapına ve ovaryen stromal kan akımına bakarak karar vermişlerdir. Ve bu rezerv tükenmesinin sadece kistektomi esnasında alınan normal over dokusuyla ilişkili olmadığı, aynı zamanda ovaryen vasküler sistemin de hasarıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (17). Bizim çalışmamızda ise endometriyoma çapı ≥ 5 cm olan grupta FSH değeri ($p<0.001$) ve FSH/LH ($p<0.001$) oranı istatistiksel olarak anlamlı artarken, AMH'nin ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı azaldığı tespit edildi.

Çalışmamızda yapılan histopatolojik skorlamaya göre skor 4 olan yani over dokusunun en çok saptandığı olgularda ($n=36$) postoperatif dönemde AMH değerlerinin ($p=0.017$) istatistiksel olarak anlamlı azaldığı, FSH değeri ($p=0.012$) ve FSH/LH oranının ($p=0.006$) istatistiksel olarak anlamlı arttığı tespit edildi. Normal over dokusunun tamamen izlenmediği skor 0, 1 ve 2'yi kapsayan diğer grupta ($n=29$) ise, FSH değeri ($p=0.013$) ve FSH/LH oranının ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı arttığı saptandı. Dolayısıyla 65 hastayı kapsayan bu çalışmada ilk defa histopatolojik skorlama ile over rezerv belirteçlerinden AMH

arasındaki ilişki prospektif olarak araştırıldı. Yapılan çalışmaların çoğu küçük populasyonlar üzerinde ve/veya retrospektif yapılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Maneschi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada selim over kist ekstirpasyonu yapılan 48 olgunun histopatolojik incelenmesi ile endometriyoması olan olguların %19'unda histolojik spesimende normal over korteksi saptamışlardır (129). Muzii ve arkadaşlarının 26 endometriyoma kist ekstirpasyonu sonrası histolojik olarak incelenen spesimenlerin değerlendirildiği çalışmada 14 (% 53,8) olguda kist duvarına komşu over korteksi saptanmıştır. Over dokusu histopatolojik olarak derecelendirildiğinde skor 0 olan 10 (%71.4) hasta, skor 2 olan 1 (%7) hasta ve skor 3 olan 1 (%7) hasta tespit edilmiştir (130). Dilek ve arkadaşlarının laparoskopik endometriyoma kist ekstirpasyonu yapılan 27 hastanın histopatolojik olarak derecelendirdikleri çalışmada skor 0 olan 4 (%14.8) hasta, skor 1 olan 13 (%48) hasta, skor 2 olan 8 (%29.6) hasta ve skor 4 olan 2 (%7,4) hasta saptamışlardır (115). Aynı yöntem ile opere edilen hastaların patolojik spesmenlerindeki histopatolojik skorlama dağılımının farklı olması, değerlendirme yapan patoloğa bağlı olarak da değişebilir.

Bir başka çalışmada ise Ho ve arkadaşları endometriyoma cerrahisi geçirmiş kadınlarda over rezervinin azaldığını opere olan overin kontrollü ovaryen hiperstimülasyona kötü yanıt vermesiyle tespit etmişlerdir (131). Yapılan bir diğer çalışmada da endometriyoma nedeniyle kistektomi geçirmiş kadınlarda human koryonik gonadotropin (hCG) uygulama gününde >15 mm folikül sayısındaki azalmaya bakılarak YÜT veya intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (İCSİ) uygulamalarında başarının düştüğü gösterilmiştir (132).

Endometriyomanın eksizyonu esnasında her durumda over dokusuna hasar verileceği için, Garcia-Velasco ve arkadaşları cerrahinin sadece medikal tedaviye yanıtız ağrı durumunda, benign-malign ayrımı yapılamayan durumlarda ve çok büyük endometriyoma varlığında (>8 cm) uygulanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (133).

Sonuç olarak çalışmamızda endometriyomanın çapı 5 cm ve üzerindeyse, endometriyoma bilateral ise ve endometriyoma ile birlikte eksize edilen normal over dokusu ve bu dokunun içerdiği folikül sayısı fazla ise AMH'nin o derece düştüğü gösterilmiştir. Bu durum da AMH'nin overin fonksiyonel kapasitesiyle doğru orantılı olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma endometriyomanın laparoskopik eksizyonu sonrası over rezervindeki azalmayı hormon paneli ve BAF'yi kombine kullanarak göstermiştir. Alınan over dokusunun folikül kaybı açısından histopatolojik incelenmesi ve bu kaybın AMH değerindeki azalmayla korele edilmesi ilk defa bu çalışmada gerçekleşmiştir.

Çalışmamızda endometriyoma ile birlikte eksize edilen normal over dokusu ve bu dokunun içerdiği folikül sayısı arttıkça AMH'nın o derece azaldığı gösterilmiştir. Bu durum da AMH'nın overin fonksiyonel kapasitesiyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda endometriyomanın çapı 5 cm ve üzerindeyse, endometriyoma bilateral ise ve endometriyoma ile birlikte eksize edilen normal over dokusu ve bu dokunun içerdiği folikül sayısı fazla ise AMH'nın o derece azaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle endometriyoma hastalarında daha konservatif tedaviler düşünülüp, definitif cerrahi tedavi fertilité arzusunu tamamlamış hastalarda gündeme getirilebilir. Ayrıca endometriyoma cerrahisi öncesi AMH düzeyleri ölçülüp düşük AMH düzeyi olan hastalarda da yine konservatif (over koruyucu) cerrahiler tercih edilebilir.

7. KAYNAKLAR

- 1- ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71(2): 183-96.
- 2- Hesla JS, Rock JA. Endometriosis. *TeLinde's Operative Gynecology*. Tenth edition 2008. p: 438-477.
- 3- Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and Management of Endometriosis. *Am Fam Physician* 2006; 74(4): 594-602.
- 4- Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition 2005. p: 1103-1133.
- 5- Ijaz S, Lidder S, Mohamid W, Carter M ve ark. Intussusception of the appendix secondary to endometriosis: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2(1): 12.
- 6- Nunes H, Bagan P, Kambouchner M, Martinod E. Thoracic Endometriosis. *Rev Mal Respir*. 2007; 24(10): 1329-40.
- 7- Türkçüoğlu I, Türkçüoğlu P, Kurt J, Yldrm H. Presumed Nasolacrimal Endometriosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008; 24(1): 47-48.
- 8- Kocakusak A, Arpinar E, Arikan S, Demirbag N ve ark. Abdominal wall endometriosis: a diagnostic dilemma for surgeons. *Med Princ Pract*. 2005; 14(6): 434-7.
- 9- Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 360-72.
- 10- Hansen KA, Eyster KM. A review of current management of endometriosis in 2006: an evidence-based approach. *S D Med* 2006; 59(4): 153-9.
- 11- Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15: 321– 6.
- 12- Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M ve ark. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 591-97.

- 13- Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002; 17: 782-85.
- 14- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guirbourdenche J ve ark. Serum AMH is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, oestradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-27.
- 15- Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assesment of ovarian reserve-should we perform tests of ovarian reserve routinely?. *Hum Reprod* 2006; 21(11): 2729-35.
- 16- Fried G, Remaeus K, Harlin J, Krog E ve ark. İnhibin B predicts oocyte number and the ratio IGF-I/IGFBP-I may indicate oocyte quality during ovarian hyperstimulation for IVF. *Asist Reprod Genet* 2003; 20: 167-176.
- 17- Li CZ, Liu B, Wen ZQ, Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril* 2008; 92(4): 1428-35.
- 18- Candiani M, Barbieri M, Bottani B, Bertulesi C ve ark. Ovarian recovery after laparoscopic enucleation of ovarian cysts: insights from echographic short-term postsurgical follow-up. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12(5): 409-14.
- 19- Arıcı A, Örnek T, Ulukuş M. Endometriyozis. *Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. Çolgar U. editör. 1. Baskı 2006. p: 109-129.
- 20- Arumugam K, Templeton AA. Endometriosis and race. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992 May; 32(2): 164-5.
- 21- Arumugam K, Lim JM. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104(8): 948-50.
- 22- Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 Apr;18(2):177-200.
- 23- Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review. *Am J of Obstet and Gynecol* 2002; 187(2): 501-11.

- 24- Halme J, Becker W, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148(1): 85-90.
- 25- Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(2): 403-12.
- 26- Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM ve ark. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis- derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 600-6.
- 27- Casey ML, MacDonald PC, Andersson S. 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2: chromosomal assignment and progestin regulation of gene expression in human endometrium. *J Clin Invest* 1994; 94(5): 2135-41.
- 28- Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 159-73.
- 29- Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Koninckx PR. Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994; 83(2): 287-292.
- 30- Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123(2): 217-26.
- 31- Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(2): 245-263.
- 32- Bruner-Tran KL, Osteen KG. Dioxin-like PCBs and endometriosis. *Syst Biol Reprod Med* 2010; 56(2): 132-46.

- 33- Guo SW. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124(2): 134-43.
- 34- García Manero M, Olartecoechea B, Royo Manero P, Aubá M ve ark. Endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009; 53(2): 4-7.
- 35- Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW ve ark. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 767-72.
- 36- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77(6): 1148-55.
- 37- Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA ve ark. The performance Of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta analysis. *Fertil Steril* 1998; 70(6): 1101-8.
- 38- Holland TK, Yazbek J, Cutner A, Saridogan E ve ark. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36(2): 241-8.
- 39- Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D ve ark. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(6): 630-4.
- 40- Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S ve ark. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(2): 285-303.
- 41- Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1): 51-58.

- 42- Murphy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC ve ark. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986; 46(3): 522-4.
- 43- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67(5): 817-22.
- 44- Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 229-39.
- 45- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 18-27.
- 46- Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis associated pain. *Hum Reprod* 2006; 21(1): 248-56.
- 47- Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin in Obstet and Gynecol* 2005, 17(4): 359–365.
- 48- Özkan S, Arıcı A. Advances in Treatment Options of Endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009; 67: 81–91.
- 49- Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18(2): 319-28.
- 50- Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 223-33.
- 51- Sawada T, Ohara S, Kawakami S. Laparoscopic surgery vs. laparotomy management for infertile patients with ovarian endometrioma. *Gynaecol Endosc* 1999; 8: 17-19.

- 52- Saleh A, Tulndi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72(2): 322-24.
- 53- Belaisch J. Progestins and medical treatment of endometriosis – Physiology, history and society. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(11): 751–756.
- 54- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T ve ark. ESHRE guidelines for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–2704.
- 55- Doğan Durdağ G, Berker B. Assessment Of Ovarian Reserve. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18: 254-265.
- 56- Chuang CC, Chen CD, Chao KH, Chen Su ve ark. Age is a better predictor of pregnancy potential than basal follicle-stimulating hormone levels in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79(1): 63-68.
- 57- Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ. Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55(4): 784-791.
- 58- Gougen A, Ecochard R, Thalabard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol Reprod* 1994; 50(3): 653-63.
- 59- Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijlmans MJ, de Jong FH ve ark. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 328-36.
- 60- Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD ve ark. Performance of basal-follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta analysis. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1091-1100.

- 61- Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E ve ark. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod* 2000; 15(11): 2341–6.
- 62- Lambalk CB. Value of elevated basal follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* 2003; 79(3): 489-90.
- 63- Scott RT Jr, Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63(1): 1-11.
- 64- Lambalk CB, de Koning CH. Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas* 1998; 30(2): 215–20.
- 65- Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ ve ark. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64(6): 1136-40.
- 66- Barroso G, Oehninger S, Monzo A, Kolm P ve ark. High FSH:LH ratio and low LH levels in basal cycle day 3: impact on follicular development and IVF outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18(9): 499-505.
- 67- Mukherjee T, Copperman AB, Lapinski R, Sandler B ve ark. An elevated day three follicle stimulating hormone:luteinizing hormone ratio (FSH:LH) in the presence of a normal day 3 FSH predicts a poor response to controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1996; 65: 588–93.
- 68- Behringer RR, Finegold, MJ, Cate RL. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994; 79(3): 415–25.
- 69- Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B ve ark. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2): 571–6.

- 70- Macklon NS, Fauser BC. Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med* 2005; 23(3): 248-56.
- 71- Durlinger AL, Kramer P, Karels B, de Jong FH ve ark. Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology* 1999; 140(12): 5789-96.
- 72- Visser JA, Themmen APN. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 234: 81-6.
- 73- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A ve ark. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1837-40.
- 74- De Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP ve ark. Anti-Mullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77(2): 357-62.
- 75- Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW ve ark. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11(6): 601–6.
- 76- Broekmans FJ, Kwee J, Hendricks DJ, Mol BW ve ark. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Updat* 2006; 12(6): 685-718.
- 77- Magoffin DA, Jakimiuk AJ. Inhibin A, inhibin B and activin A in the follicular fluid of regularly cycling women. *Hum Reprod* 1997; 128(8): 1714-9.
- 78- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R ve ark. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. *Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(4): 1401-5.
- 79- Seifer DB, Lambert MG, Hogan JW, Gardiner AC ve ark. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67(1): 110-4.

- 80- Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I ve ark. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *BJOG* 2005; 112(10): 1384–90.
- 81- Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh E. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle-stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for invitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 111–5.
- 82- Jain T, Soules MR, Collins J. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82(1): 180-85.
- 83- Gülekli B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoğlu K ve ark. Accuracy of ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2822-26.
- 84- Ranieri DM, Quinn F, Makhlof A, Khadum I ve ark. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70(2): 227–33.
- 85- Hendricks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, Looman CW ve ark. Single and repeated GnRH agonist stimulation tests compared basal markers of ovarian reserve in the prediction of outcome in IVF. *J Assist Reprod Genet* 2005; 22(2): 65-73.
- 86- Fanchin R, De Ziegler D, Olivennes F, Taieb J ve ark. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test(EFORT): a simple and reliable screening test for detecting“poor responders” in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9(9): 1607-11.
- 87- Tomas C, Nuojuu-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvajinal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12(2): 220–3.

88- Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD ve ark. Antral follicle counts by transvajinal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72(5): 845–51.

89- Scheffer GJ, Broekmans FJM, Loorman CWN, Blankenstein M ve ark. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 700-6.

90- Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EM ve ark. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1925-31.

91- Bowen S, Norian J, Santoro N, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR. *Fertil Steril* 2007; 88(2): 390-5.

92- Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril*. 2008; 89(6): 1670-6.

93- Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod* 2003;18(10): 2169–74.

94- Pan HA, Cheng YC, Li CH, Wu MH ve ark. Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 425–30.

95- Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS ve ark. 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(1): 22–9.

- 96- Lambalk CB, de Koning CH, Flett A, Van Kastaren Y ve ark. Assessment of ovarian reserve. Ovarian biopsy is not a valid method for the prediction of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004; 19(5): 1055-59.
- 97- Verhagen TEM, Hendricks DJ, Bancsi LF, Mol BW ve ark. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Updat* 2008; 14(2): 95-100.
- 98- Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 349-363.
- 99- Speroff L, Fritz MA. *The Ovary-Embryology and Development. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition* 2005. p: 97-111.
- 100- McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr Rev* 2000; 21(2): 200-14.
- 101- Gougeon A. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses. *Endocr Rev.* 1996; 17(2): 121-155.
- 102- Speroff L, Fritz MA. Regulation of the Menstrual Cycle. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition* 2005. p: 187-231.
- 103- Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 388-93.
- 104- Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Updat* 2006; 12(2): 179–189.
- 105- Catenacci M, Sastry S, Falcone T. Laparoscopic Surgery for Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52(3): 351–361.

106- Jones KD, Sutton CJG. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(4): 309-315.

107- Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M ve ark. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70(6): 1176-80.

108- Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S ve ark. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82(6): 1633-37.

109- Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G ve ark. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001; 16(12): 2583-86.

110- Tsolakidis D, Pados G, Vavilis D, Athanatos D ve ark. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010; 94(1): 71-7.

111- Pellicano M, Bramante S, Guida M, Bifulco M ve ark. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 2008; 89(4): 796-99.

112- Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O ve ark. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010; 94(1): 28-32.

- 113- Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I ve ark. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1987-92.
- 114- Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabolcs B ve ark. Laparoscopic removal of endometriomas: Sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(1): 68-72.
- 115- Dilek U, Pata O, Tataroglu C, Aban M ve ark. Excision of endometriotic cyst wall may cause loss of functional ovarian tissue. *Fertil Steril* 2006; 85(3): 758-60.
- 116- Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G ve ark. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2010; 25(3): 678-82.
- 117- Esinler İ, Bozdağ G, Aybar F, Bayar U ve ark. Outcome of in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1730-35.
- 118- Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathologically analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod* 2002; 17(2): 432-35.
- 119- Pabuçcu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T ve ark. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 82(3): 703-11.
- 120- Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A ve ark. Anti muellerian hormone serum levels in women with endometriosis: A case control study. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(11): 713-716.

121- Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E ve ark. Decreased anti-Mullerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 89(5): 1064-8.

122- Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131(1): 1–9.

123- Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC ve ark. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010; 94(1): 343-9.

124- Ercan CM, Sakıncı M, Duru NM, Alanbay İ ve ark. Antimullerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(6): 468-72.

125- Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril* 2009; 91(4): 1553-55.

126- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A ve ark. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008; 90(3): 737-43.

127- Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA ve ark. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2009; 92(5): 1586-93.

128- Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S ve ark. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010 Jul 13 [Epub ahead of print]

129- Maneschi F, Marasa L, Incandela S, Mazzaresi M ve ark. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 388-93.

130- Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N ve ark. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002; 77(3): 609- 14.

131- Ho H, Lee RK, Hwu Y, Lin MH ve ark. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19(11): 507-11.

132- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R ve ark. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2450-53.

133- Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24(3): 496-501.