

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

SALPENJEKTOMİ OPERASYONLARININ
OVER REZERVİ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGE ÖZER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RİFAT HAKKI GÜRSOY

ANKARA

ARALIK 2018

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

SALPENJEKTOMİ OPERASYONLARININ
OVER REZERVİ ÜZERİNE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGE ÖZER

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RİFAT HAKKI GÜRSOY

ANKARA

ARALIK 2018

KABUL VE ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Özge ÖZER
Baba Adı	Nedim
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara / 02.07.1988
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2013 - 2013/037
Mezun Olduğu Fakülte	Baskent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kadın Hastalıkları ve Doğum
İhtisas Süresi	Yıl: 4 (Dört) Ay: 6 (Altı)
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Salpingektomi Operasyonlarının Over
Rezervi Üzerine Etkileri

JÜRİ KARARI:

BAŞARILI BULUNMUŞTUR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. R. Ö. KARABACAK
T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Hast.
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı
Dip. No: 2898 Dip. Tes. No: 31521

ÜYE

Prof. Dr. Recep ÖZGÜR KARABACAK
T.C. Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Hast.
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı
Dip. No: 2898 Dip. Tes. No: 31521

ÜYE

Doç. Dr. Emre Gökhan PABUÇCU
Ufuk Üniversitesi
Dr. Ridvan Ege Hastanesi
Doç. Dr. Emre G. PABUÇCU
Kadın Hast. ve Doğum A.D. Başkanı
Dip. No: 982728 Dip. Tes. No: 28957

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı' ndaki asistanlık eğitimim süresince beni yetiştiren tüm hocalarıma, ilk günüm ile son günüm arasında büyük değişime vesile olan tez hocam Prof. Dr. Rıfat Hakkı Gürsoy'a, başta Dr. Burcu Özata ve Uzm. Dr. Gizem Işık olmak üzere acısıyla tatlısıyla hayatıma çok şey katan sevgili asistan arkadaşlarıma ve aileme; ihtisas hayatımın ilk yıllarındaki büyük emekleri için anneannem Necmiye Yağcı'ya, Ankara' daki en büyük desteğim dayım Savaş Yağcı' ya, uzakta olsalar da desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen kardeşim Simge Özer'e, babam Nedim Özer'e ve annem Mehtap Özer'e teşekkür ederim.

Dr. Özge ÖZER

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Over Anatomisi ve Vaskülarizasyonu	3
2.2. Over Kanseri Etyopatogenezindeki Değişiklikler.....	5
2.3. Salpenjektomi	9
2.3.1 Tanım.....	9
2.3.2. Hidrosalpenkste Salpenjektomi	11
2.3.3. Ektopik Gebelikte Salpenjektomi	11
2.3.4. Profilaktik (Risk Azaltıcı) Salpenjektomi.....	12
2.4 Over Rezerv Testleri.....	17
2.4.1. Dinamik Testler	19
2.4.2. Bazal Biyokimyasal Testler	21
2.4.3. Ultrasonografik Ölçümler	29
2.4.4. Diğer	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	33
3.2. Çalışma Düzeni.....	33
3.3. Hormon Ölçümleri.....	34

3.4. İstatistiksel Değerlendirme	35
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	61
7. ÖZET	62
8. SUMMARY	63
9. KAYNAKLAR	64
10. EKLER.....	72
11. ÖZGEÇMİŞ	74

KISALTMALAR

AFS	:	Antral follikül sayısı
AMH	:	Anti-Müllerian Hormon
E2	:	Östradiol
FSH	:	Follikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	:	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HGSK	:	High-grade Seröz Karsinom
IGF-2	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü - 2
IVF	:	İn Vitro Fertilizasyon
KOK	:	Kombine Oral Kontraseptif
LH	:	Lüteinizan Hormon
PBS	:	Profilaktik Bilateral Salpenjektomi
STİK	:	Seröz Tubal Intraepitelyal Karsinom
TAH	:	Total Abdominal Histerektomi
TLH	:	Total Laparoskopik Histerektomi
TOA	:	Tuba-Ovaryen Apse
TGF-β	:	Transforming Büyüme Faktörü-Beta
TLH	:	Total Laparoskopik Histerektomi
TV-USG	:	Trans Vajinal Ultrasonografi
VAH	:	Vajinal Histerektomi
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
YÜT	:	Yardımcı Üreme Teknikleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Arteria uterina ve arteria ovarica arasındaki anastomozlar.....	4
Şekil 2. Distal tubadaki fimbrial hücrelerin transformasyonu.....	8
Şekil 3. Over seröz karsinomunda tubal orijin tarihçesi.....	9
Şekil 4. Salpenjektominin şematik gösterimi [30]	10
Şekil 5. Laparoskopik salpenjektomi[31]	10
Şekil 6. 2008-2011 yıllarından değişen salpenjektomi oranları [1]	15
Şekil 7. Follikül sayısının yaş ve üreme kapasitesine göre şematik gösterimi [50]....	17
Şekil 8. AMH'nın folikülogenezdeki yeri	24
Şekil 9. Reprodüktif dönem boyunca AMH (Menopozdan sonra saptanmayan AMH seviyeleri bildirilmiştir) [76]	25
Şekil 10. AMH'nın sağlıklı kadınlarda menstruel siklus boyunca salgılanım paterni [76].....	27
Şekil 11. Histerektomi Tiplerinin Dağılımı	39
Şekil 12. Tüm olgularda operasyon öncesi ve sonrası AMH değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 13. AMH ve FSH değerlerindeki yüzdesel değişim ilişkisi	41
Şekil 14. Olguların yaşa göre ortalama AMH düzeyleri	42
Şekil 15. PBS ve diğer endikasyonlarla salpenjektomi yapılan hastaların operasyon öncesi ve sonrası AMH değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 16. Diğer grup içerisindeki unilateral ve bilateral salpenjektomi alt grubunun operasyon öncesi ve sonrası AMH düzeylerinin karşılaştırılması	47

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri	37
Tablo 2. Salpenjektomi endikasyonlarına göre frekans dağılımı	38
Tablo 3. Histerektomi endikasyonlarına göre frekans dağılımı	38
Tablo 4. Abdominal ve laparoskopik histerektomilerin karşılaştırılması	39
Tablo 5. Tüm olguların operasyon öncesi ve sonrası AMH, FSH, LH, E2 değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 6. Tüm olgularda biyokimyasal ölçümlerde meydana gelen yüzdesel değişim miktarlarının birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	41
Tablo 7. PBS ve diğer grubun yaş dağılımları	42
Tablo 8. Endikasyonlara göre olguların operasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümleri.....	44
Tablo 9. Endikasyonlara göre biyokimyasal ölçümlerde operasyon sonucu meydana gelen yüzdesel değişim miktarlarının birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	45
Tablo 10. Diğer grup içerisinde alınan tüp sayısına göre operasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırılması	46
Tablo 11. Operasyon sonucunda AMH düzeyinde meydana gelen yüzdesel değişim ile yaş, vücut kitle indeksi ve operasyon öncesi AMH arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	48
Tablo 12. Bilateral ve unilateral salpenjektomi grubundan AMH düşüş oranının karşılaştırılması.....	49
Tablo 13. Tuba uterina spesmenlerinin patoloji sonuçlarına göre frekans dağılımı ...	50
Tablo 14. İntraoperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar	52

1. GİRİŞ

Salpenjektomi, son yıllarda tüm dünya genelinde giderek artan bir hızla yapılan bir operasyondur. Kanada’da 2008 yılında benign uterus hastalıklarından dolayı sadece histerektomi yapılma oranı %55’lerdeyken, histerektomi ile beraber bilateral salpenjektomi oranı %5 olarak saptanmıştır. 2011 yılına gelindiğinde ise sadece histerektomi oranı %21’lere düşerken histerektomi ve bilateral salpenjektomi oranı %35’e çıkmıştır. Ayrıca fertilitatesini tamamlamış sterilizasyon istemi olan hastalarda da artık tubal ligasyon yerine bilateral salpenjektomi önerilmektedir. 2008 yılında sterilizasyon yöntemi olarak salpenjektomi % 0,4’lerde iken 2011 yılında bu oran %33’lere çıkmıştır [1]. Tüm bu durumların nedeni over kanserinin en sık görülen tipi olan epitelyal over kanserinin, tubanın distal fimbrial uçlarından köken aldığıının ortaya konulmasıdır [2-4]. Bu yapılan “profilaktik salpenjektomi” ile hastaların önündeki 20 yılda over kanserine yakalanma riskinin %20-40 oranında azalttığı öne sürülmektedir [5]. Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği resmi internet sitesinde de; “Benign nedenlerle abdominal, vajinal, laparoskopik veya robotik teknikle yapılan histerektomi sırasında; overlerin korunması düşünülen vakalarda profilaktik bilateral salpenjektominin(PBS) operasyona eklenmesi önerilmektedir. Salpenjektomi, over kanseri riskini azaltmak için uygun ve yararlı bir stratejidir.” ibaresi yer almaktadır [6]. Kliniğimizde de bu yaklaşım uygun olan hasta gruplarına rutin olarak uygulamaktadır.

Over kanlanması; ovaryen ve internal iliak arterlerce olmaktadır. A.iliaka interna’dan ayrılan a.uterina’nın ramus ovaricus dalı, tubaların hemen yakın

komşuluğundaki ligamentum ovarii proprium boyunca seyredip aorta abdominalis'ten ayrılan a.ovarica ile anastomoz yapar. A.uterina ile a.ovarica'nın oluşturduğu bu anastomoz tüm genital organların beslenmesinde önemli rol oynamaktadır [7]. Pelvik organlar arasındaki bu sıkı damar anastomozları, histerektomi sırasında operasyona eklenecek salpenjektomi ile etkilenip over kanlanmasını bozabileceği belirtilmektedir. Özellikle yardımcı üreme teknikleri (YÜT) çalışmalarında yer alan, salpenjektominin over rezervine olumsuz etki edebileceğinin belirtilmesi, bu düşüncüyü kuvvetlendirmektedir [8]. Salpenjektomi yapılarak ovaryen vaskülaritenin bozulması sonucu ovaryen rezervde hasar oluşması potansiyel bir durum mu sorusunu akla getirmektedir. Sonuç olarak over kanserinden koruyalım derken over rezervini ve hormonal dengeyi bozup; hipoöstrojeneminin bir sonucu olarak psikososyal problemler, inme, kognitif bozukluklar, osteoporoz, kardiyovasküler problemler gibi nedenlerle morbidite ve mortaliteyi artırıyor muyuz sorusunu da beraberinde getirmektedir. Diğer salpenjektomi endikasyonlarına bakacak olursak; hidrosalpenks ve ektopik gebelikte tedavi şekli olarak da salpenjektomi uygulanmaktadır. Yine bu cerrahi tedavilerin over rezervine etkisi tartışmalıdır [9, 10]. Over rezervini değerlendiren ve rutinde de kullandığımız ultrasonografik ölçümler ve bazal biyokimyasal testler vardır. Biz çalışmamızda biyokimyasal testlerden olan FSH, LH, E2 ve AMH'daki değişimlerden salpenjektominin over rezervine etkilerini literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Anatomisi ve Vaskülarizasyonu

Overlerin anatomik tanımlanması ilk olarak milattan sonra 98-138 yılları arasında yaşayan eski çağın en büyük jinekoloğu olarak bilinen Soranus tarafından yapılmıştır [11]. 16. yüzyılda Fabricius tarafından verilen ismi ile over; pelviste yer alan bir çift üreme organıdır. Badem şekilli, beyaz gri renkli, üreme çağındaki kadınlarda ortalama 3cm x 2cm x 1,5cm boyutlarında, 4-6 gr ağırlığında hareketli bir organdır. Puberteye kadar yüzeyi pürüzsüzdür ancak ovulasyon ile birlikte yüzeyi düzensizleşir. Medial kısmı tuba uterina ile komşuluk içerisinde. Utero-ovarian ligament ile uterin kornuya, infundibulopelvik ligament ile de pelvis yan duvarına bağlanır.

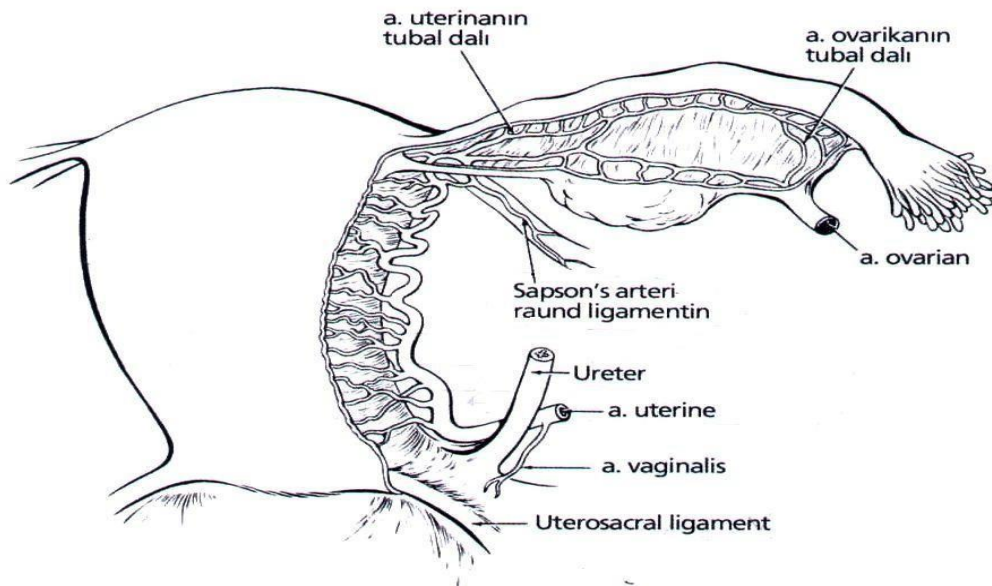
İki temel görev olarak reproduktif çağındaki kadınlarda oosit oluşumunu ve steroid hormonlarının(östrojen, progesteron ve androjenler) salınımını sağlamaktadır. Endokrin ve parakrin etkiler sonucunda da sekonder seks karakterlerinin gelişmesi, gebeliğin oluşması, devamı ve yaşam boyu pek çok farklı sistemle etkileşim gibi görevleri vardır [12].

Genital organların kanlanması ovaryen arterler ve internal iliak arterlerce olmaktadır. Aorta abdominalis'ten 2. lomber vertebra hizasında, a.renalis' ten hemen sonra ayrılan arteria ovarica karın arka duvarında parietal peritona yapışık olarak üreterlerin ön tarafında uzanır. Pelvis minor girişinde a. ve v. iliaka eksterna'yı çaprazlayan a.ovarica, ligamentum suspensorium ovarii içerisinde hilum ovarii'den overe giriş yapar.

Overin kanlandığı ikinci damar olan arteria uterina ise a.iliaca interna'nın medial yüzünden çıkar. Serviks uteri hizasında üreteri üstten çaprazladıktan sonra ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasında uterus yan kenarlarına kadar gelir. Burada ikiye ayrılan a.uterina'nın uterusun corpus ve fundusunu besleyen assendan dalı uterus kenarını takip ederek yukarıya doğru çıkar. Arteria uterina'nın ramus ovaricus dalı, tubaların hemen yakın komşuluğundaki ligamentum ovarii proprium aracılığı ile a.ovarica ile anastomoz yapar [7]. (Şekil 1.)

A.uterina ile a.ovarica'nın oluşturduğu bu anastomoz tüm genital organların beslenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu anastomoz sayesinde a.uterina veya a.ovarica'da oluşabilecek bir tıkanıklık genital organlarda nekroza yol açamaz. Farklı nedenlerle cerrahi olan her iki uterin arterin ligasyonunda dahi uterusun beslenmesi sağlanabilir. Aynı şekilde bilateral a.ovarica'ların okluzyonunda bu anastomoz sayesinde overler beslenebilmektedir.

Şekil 1. Arteria uterina ve arteria ovarica arasındaki anastomozlar



Anatomi atlaslarına bakıldığında 1925 yılındaki bir piyeste bu anastomozlar 5 tip olduğu, 1938'deki bir piyeste ise 4 tipi olduğu belirtilmiştir [13, 14]. Uterin arter embolizasyonu başarısızlıklarının bir nedeni de uterin arter ile ovaryen arter arasındaki bu anastomozlardır. Yapılan çalışmalarda uterus ile over arasındaki anastomozlar anjiyografik görüntüler yardımıyla değerlendirilmiştir [15, 16]. Güncel bilgiler ışığında uterus, over ve tuba arasındaki anastomozların varlığı bir gerçektir. Operasyonlar sonrasında organların bu işlemde nasıl etkileneceği hakkında önceden bilgi sahibi olmak mümkün değildir. Bu yüzden operasyon öncesi ve sonrası over rezerv testleri sonuçlarına göre yapılacak değerlendirmeler daha yararlı olacaktır.

2.2. Over Kanseri Etyopatogenezindeki Değişiklikler

Over karsinomlarından tüm dünyada her yıl yaklaşık 240.000 kadın etkilenmektedir ve 140.000'i fatal seyretmektedir [17]. Patogenezinin tam olarak anlaşılmaması, ileri evreye ulaşana kadar asemptomatik kalması, erken evrede spesifik belirtecinin bulunmaması nedeniyle en yüksek mortalite oranına sahip jinekolojik malignitedir [18-20]. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde over kanseri 5. Sıradadır [21]. Bir kadının yaşam boyunca over kanserine yakalanma riski 70'te 1 olarak belirtilmektedir [22].

Over karsinomlarının köken aldığı hücre tipi uzun süredir tartışmalıdır. Birçok teori ortaya atılmıştır. Tarihsel gelişime bakacak olursak;

1949 yılında Amerikan patoloğ Biskind ratların bir overini eksize edip, diğerini ise dalak kapsülünün içerisine yerleştirmiştir. Yaklaşık 160 gün sonra hayvanları sakrifiye etmiş ve incelediğinde over kanseri (granulosa hücreli ve luteoma) tespit etmiştir. Bu durumu östrojenin karaciğer tarafından elimine edilmesi nedeniyle hipofiz üzerine negatif geri bildirimin olmaması sonucu yüksek gonadotropinlere bağlamıştır. Ancak bu teori epitelyal over kanserlerini izah etmede ve düşük gonadotropin seviyelerinde ortaya çıkan over kanserini açıklamakta yeterli değildir [23].

1971 yılında Fathalla sürekli ovulasyon teorisini ortaya atmıştır [24]. Ovulasyon sonrasında oluşan epitelyal hasar ve onarım sürecinde, stromaya invajinasyon gösteren over epitelinde maligniteye transformasyon olabileceğini bildirmiştir. Ancak bu teori histerektomi geçiren hastalarda azalmış insidansı izah etmekte ve epitelyal kökenli olmayan over kanserlerini açıklamakta yetersiz kalmıştır.

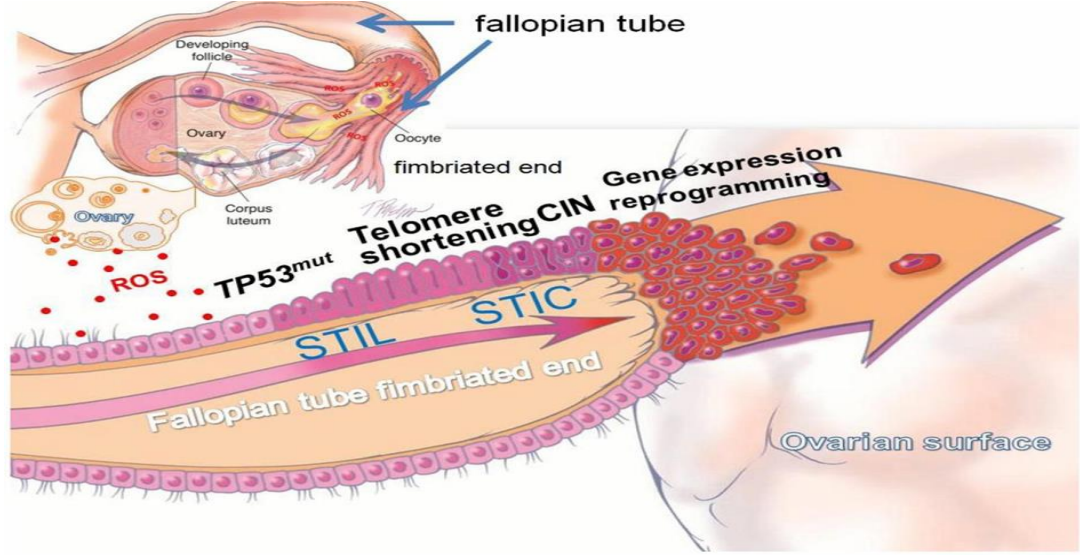
1999 yılında Dubeau sürekli ovulasyon teorisinin aksine; over mezotelinin malign transformasyonu sonucu over kanseri gelişmediği; sekonder müllerian sistem olarak adlandırılan rete ovarii, endometriozis, paratubal ve paraovarian kistleri çevreleyen epitel tarafından meydana gelebileceği görüşünü ortaya atmıştır. Teorisini sekonder müllerian sistemden over dokusuna göç eden bu hücreler malign transformasyona uğrayarak veya önceden malign transformasyona uğrayıp over dokusuna göç ederek maligniteye sebep olabileceği şeklinde açıklamıştır. Ancak bu teori de histerektomi sonrasında azalan over kanser insidansını izah edememektedir [25].

Son yıllarda moleküler biyolojideki ilerlemelerle saptanan genetik veriler, klinikopatolojik bulguların da desteklemesi ile over karsinogenezinde tuba odaklı yeni bir model ortaya konmaktadır.

2001 yılında Piek ve arkadaşları BRCA1/BRCA2 taşıyıcısı olan genetik yatkınlık nedeniyle profilaktik salpingo-ooforektomi yapılan hastaların spesmenleri incelendiğinde overlerin normal olmasına rağmen tuba epitelinde over seröz karsinomuna benzer silyalı epitelin kaybolduğu ve displastik lezyonlar oluştuğunu saptamışlardır. Bu lezyonlardaki güçlü p53 immünoreaktif alanlar izlenmiş olup, bu bölgelere p53 imzaları adını vermişlerdir [26].

2007 Crum ve ark.ları yaptığı çalışmada BRCA mutasyonuna sahip profilaktik salpingo-ooforektomi yapılan hastaların tubalarında % 5-10 oranında seröz tubal intraepitelyal karsinom(STIK) saptanmıştır. Bunların %80'nin fimbria yerleşimli olduğu görülmüştür. Sporadik over karsinomlarında da % 50-60 oranında tuba epitelinde “STIK” saptanmıştır [2]. Pelvik seröz karsinomlarda tubal mukoza lezyonu % 50'den fazla bulunmuş, over yüksek dereceli seröz karsinomlar ve STIK'lerde benzer p53 mutasyonu olduğu ortaya konmuştur [27]. (Şekil 2.)

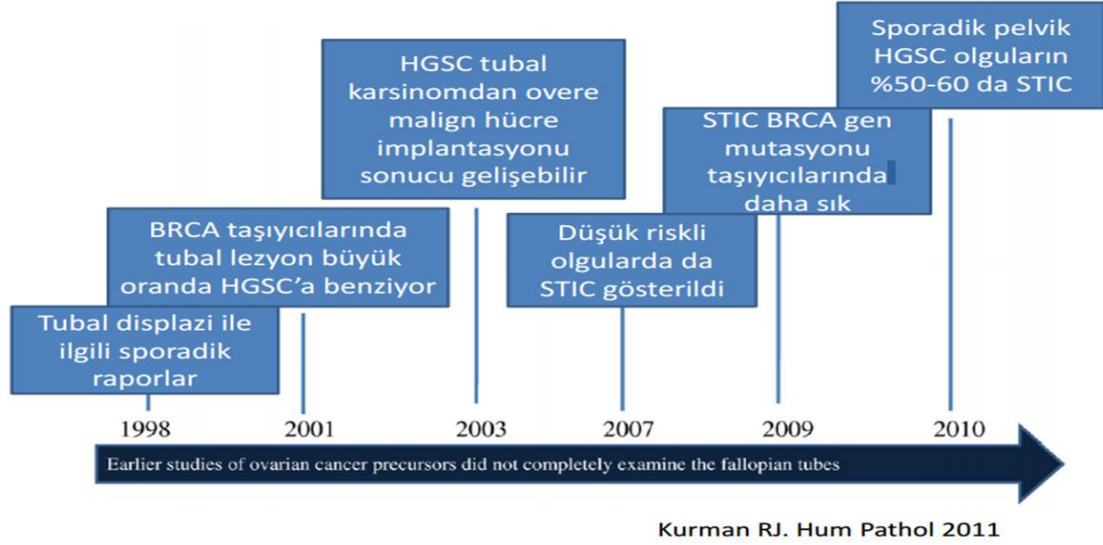
Şekil 2. Distal tubadaki fimbrial hücrelerin transformasyonu



2010 yılında Kurman ve ark. ları bu veriler ışığında yüksek dereceli over kanserlerinin tubal uçtaki STIK lezyonlarından kaynaklandığını, bu bölgeden over yüzeyine, peritona ve migrasyon ile başka organlara ulaşabileceği bildirilmiştir [28, 29].

Sonuç olarak Piek ve ark. teorisi tıp dünyasında geniş yankı bulmuş ve birçok yazar tarafından da savunulmuş yeni bilgiler ile teori kuvvetlendirilmiştir. (Şekil 3.)

Şekil 3. Over seröz karsinomunda tubal orijin tarihçesi



2.3.Salpenjektomi

2.3.1 Tanım

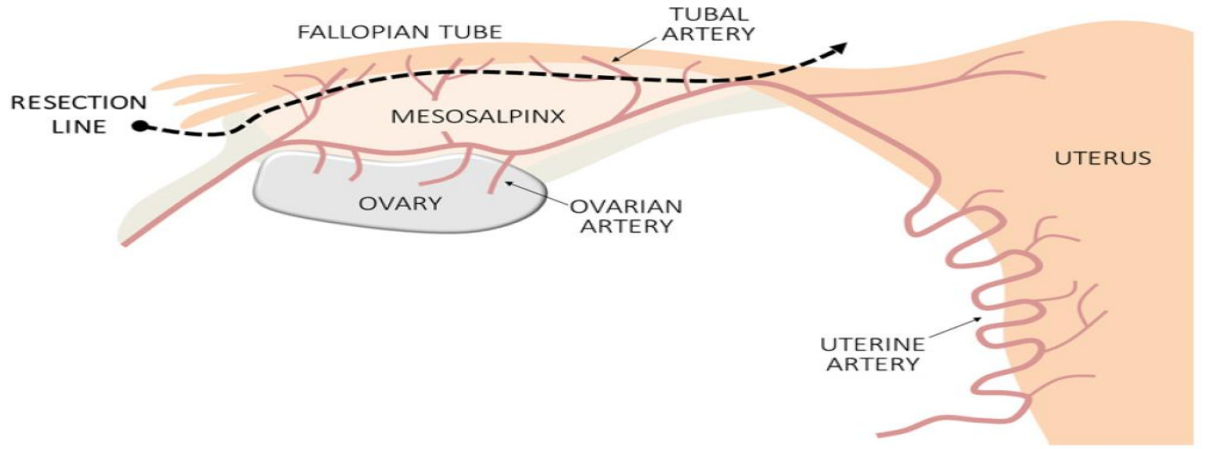
Tuba uterinanın çıkarılması işlemidir. Abdominal, vajinal veya laparoskopik yolla yapılabilir. Bening hastalıklar için salpenjektomi endikasyonları şu şekildedir:

- 1- Ektopik gebelik
- 2- Hidrosalpinks-pyosalpinks
- 3- Profilaktik (risk azaltıcı) salpenjektomi

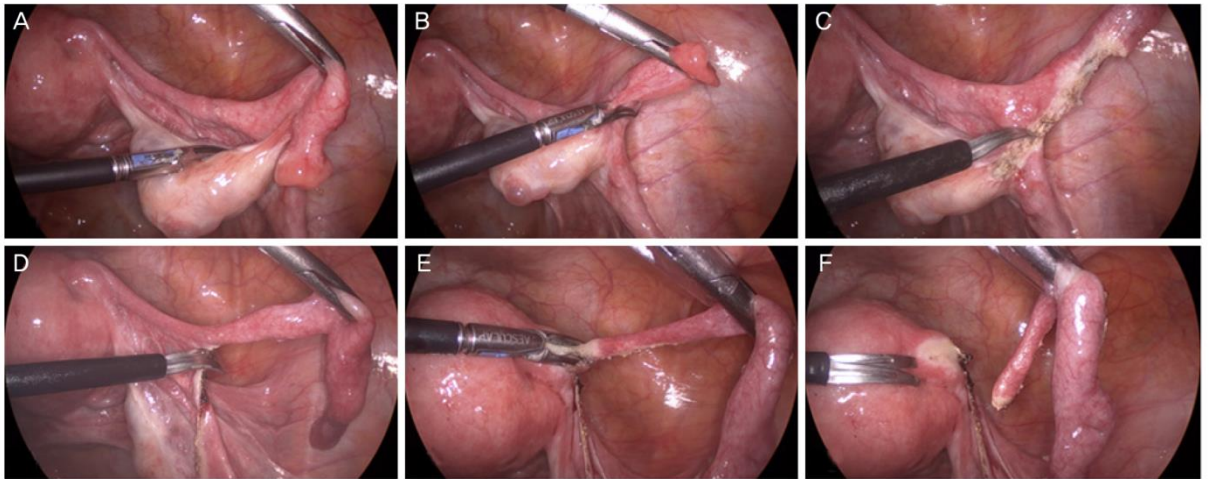
Cerrahi teknik olarak varsa adezyonlar diseksiyonla açılır ve tüp serbestleştirilir. Babcock klempisi ile tüp tutulur traksiyona alınır. Mezosalpinks distalden (fimbrial uca yakın kısımdan) başlanarak tüpün uzunluğuna göre değişecek sayıda klempe edilip kesilir ve 2,0 veya 3,0 emilebilir sütürlerle dikilir.

Klemp koymadan önce mezosalpinkse avasküler alanlardan pencere açılabilir. En son klemp kornuya mümkün olduğunca yakın olacak şekilde tüpün en proksimal kısmına konur, kesilir ve sütüre edilir (Şekil 4,5).

Şekil 4. Salpenjektominin şematik gösterimi [30]



Şekil 5. Laparoskopik salpenjektomi[31]



2.3.2. Hidrosalpenkste Salpenjektomi

Hidrosalpenks, tuba uterinanın distal tıkanıklığına ve içinde sıvı birikimine verilen isimdir. İmplantasyonu ve embriyo gelişimini engellediği ortaya konmuştur [32]. 14 çalışma ve 1004 hastayı kapsayan bir meta-analiz; hidrosalpenks varlığında İVF gebeliklerin anlamlı olarak başarısız olduğu sonucuna varmıştır [33].

İVF öncesi hidrosalpenksli olgulara salpenjektomi uygulandığında hem gebelik hem de canlı doğum oranının anlamlı olarak arttığı ortaya konmuştur [34, 35].

2.3.3. Ektopik Gebelikte Salpenjektomi

Günümüzde fertilitatesini tamamlamış olgularda; tamir olanağı olmayan tubal tam kat rüptürde, aşırı ve kontrol edilemeyen kanamalarda, aynı tubada tekrarlanmış dış gebelik olgularında salpenjektomi tercih edilmektedir [36]. Salpenjektomi, laparotomi veya laparoskopi ile yapılabilir.

Laparoskopi yapılan hastalarda tahmini kan kaybı az, hastanede kalış süresi kısa; rekkürren tubal gebelik oranları, gebelik ve persiste trofoblast oranları benzer bulunmuştur [37].

2.3.4. Profilaktik (Risk Azaltıcı) Salpenjektomi

Histerektomi, üreme çağındaki kadınlarda sezaryenden sonra en sık gerçekleştirilen ikinci operasyondur. Ülkemizde bir yılda yapılan histerektomi sayısı hakkında net veriler olmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 600.000 kadına histerektomi operasyonu yapılmaktadır. Whiteman ve ark. larının yapmış olduğu bir çalışmada 2000-2004 yıllarında ABD'de 3,1 milyon kadına histerektomi operasyonu gerçekleştirildiği belirtilmiştir. Histerektomi oranı bu zaman periyodunda binde 5,4 olmakla beraber, yaş aralıklı bakılacak olursa; 40-49 yaş aralığında bu oran yaklaşık olarak yüzde 2,4 olarak hesaplanmıştır. Ortalama yaşın ise 46,1 olduğu belirtilmiştir [38]. İtalya'da yapılan bir çalışmada histerektomi oranı binde 3,6 bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların sosyo-ekonomik durumlarına göre de değerlendirme yapılmıştır. Düşük sosyo-ekonomik durumu olanların üreme çağında olsa dahi daha yüksek oranda histerektomi geçirdiği saptanmıştır. Bu durum da yüksek sosyo-ekonomik kesimin daha az invazif yöntemlerle uterus koruyucu işlemlere ulaşabilmesi ile açıklanmıştır [39].

Histerektomi operasyonlarının yüksek oranlarının yanında bu operasyon sırasında eklenen bilateral ooforektominin kadınların hayatını ciddi anlamda etkileyebileceği belirtilmektedir. Bir çalışmada 35-44 yaş arasındaki histerektomi olan kadınların %37'sine, 50-54 yaş arasındaki kadınları ise %78'sinde operasyona bilateral ooforektomi eklenildiği saptanmıştır [38]. Over ve meme kanseri riskini azaltmak, gelecekteki over kaynaklı benign hastalıklardan korunmak ve menopozal döneme yakın olunması nedeniyle bu yaklaşımda

bulunulsa da yapılan son çalışmalarda bu operasyonun endikasyonunun sorgulanmasına neden olmuştur. Ooforektomi sonrası cerrahi menopoş gerçekleşmektedir. Seks hormonlarının ani dūřūřū, menopoş semptomlarının daha şiddetli ve ani ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Post-menopozal dōnemde dahi overlerden testosteron, androstenedion, dihidroepiandrostenodion ve eser miktarda őstrodiol ve őstron salgılanmaktadır. Bu hormonlar őzellikle cinsel uyarıda őnemli rol oynamaktadır [40]. Bilateral ooforektomi, over kanser riskini azaltmaktadır ancak tam olarak ortadan kaldırmamaktadır. Ooforektomi sonrası da, peritondan kōken alan over kanserine benzeyen tūmōral oluşumlar ortaya çıkabilmektedir. Ailesel kanser sendromlarına sahip hastalara (BRCA 1,2 ve Lynch Sendrom vb) histerektomi sırasında profilaktik ooforektomi yař grubuna gōre őnerilebilir ancak yūysek over kanseri risk faktōrlerine sahip olmayan hastalar için histerektomi sırasında ooforektomi için hastaya ayrıntılı bilgilendirme yapılması hastanın geri kalan hayatı için őnemli bir yaklaşım olacaktır [41, 42]. Over kanseri nedeniyle bir yılda yaklaşık 16.000 kiři yaşamını yitirmektedir. Ancak bir yılda yaklaşık 490.000 kadın kardiyovaskūler hastalık ve 48.000 kadın femur baři kırığı nedeniyle yaşamını yitirmektedir [43, 44]. Yapılan bir çalışmada bir over kanserini őnlemek için bilateral salpingo-ooferektomi yapılması gereken hasta sayısı (number need to treat) 323 olarak saptanmıştır [44]. Bu nedenlerden dolayı őzellikle menopozal dōnem őncesinde over kanserini őnlemek amacıyla profilaktik ooforektomi yapılması jinekoloji dūnyasında tartışmalıdır.

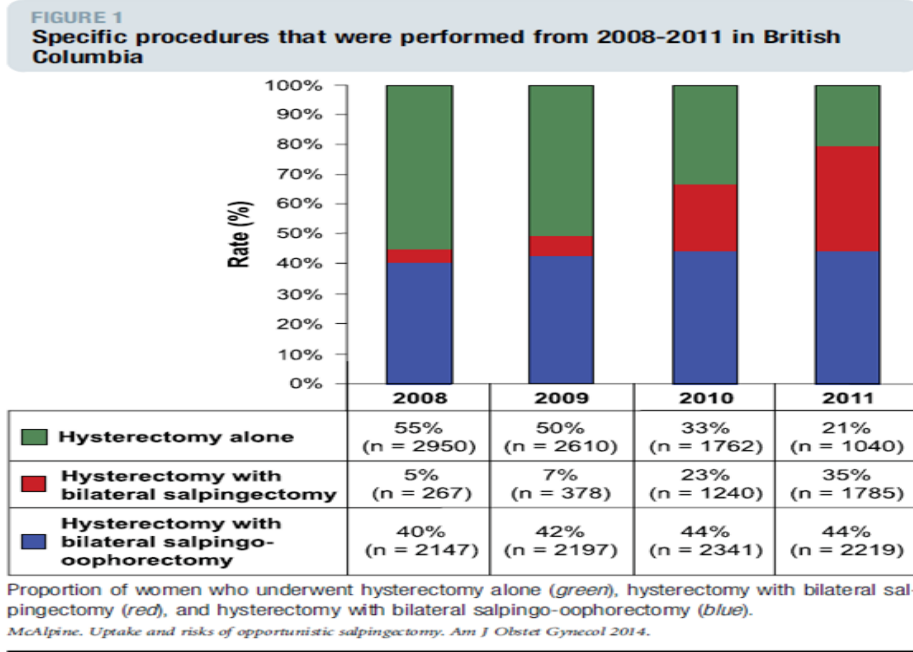
Profilaktik salpenjektomi ise over kanseri etiyopatogenezindeki son değişiklikler ışığında ortaya çıkan yeni bir kavramdır. Overin ve peritonun

epitelyal kanserinden korumak için bening nedenli pelvik bir cerrahi yaparken tubaların alınması anlamına gelmektedir.

Kanada’da 2010 yılında obstetrisyen ve jinekologlar, histerektomi esnasında salpenjektomi yapılmasını, tubal sterilizasyon isteyen hastalarda ligasyon yerine salpenjektominin tercih edilmesini ve seröz over kanseri tanısı almış hastaların aile üyelerine BRCA1 ve BRCA2 taranması açısından danışmanlık verilmesini önermiştir. Bazı yazarlar bu uygulamalar ile önümüzdeki 20 yıl içerisinde over kanseri insidansında yüzde 40’a yakın azalma olacağını iddia etmektedir [5].

Bu verilere histerektomi, histerektomi ve salpenjektomi, histerektomi ve salpingo-oofektomi, tubal ligasyon ve tek başına salpenjektomi yapılan 43.391 hastayı kapsayan çalışmalardan ulaşılmıştır [1]. 2008 yılında histerektomi yapılan hastalara bakıldığında; tek başına uterus alınma oranı % 55 iken, eşlik eden tubaların alınma oranı % 5, salpingo-oofektomi oranının % 35’lerde olduğu görülmektedir. 2011 yılına gelindiğinde sadece uterus alınma oranı % 21’lere düşerken, tüpler ile birlikte uterusun alınma oranı % 35’lere çıkmış, hem tüp hem de overlerin alınma oranı % 44 olmuştur. Görülmektedir ki tüplerin alınma oranında ciddi bir artış gerçekleşmiştir. (Şekil 6.)

Şekil 6. 2008-2011 yıllarından değişen salpenjektomi oranları [1]



2008 yılında tubal ligasyon %99.6 gibi çok yüksek bir oranla tubal sterilizasyon vakalarının çoğunluğunu oluştururken, 2011 yılında ise bilateral salpenjektomi sayısı sterilizasyon isteyen hastalarda gerçekleştirilen vakaların üçte birini kapsamaktadır. Görülmektedir ki sterilizasyon isteyen hastalarda da salpenjektomi oranında belirgin şekilde artış gerçekleşmiştir. Histerektomi ile beraber salpenjektomi yapıldığında ortalama ameliyat süresi 16 dakika daha uzun olmakta, salpingo-ooferektomi ile kombine edildiğinde bu süre 22 dakikayı bulmaktadır. Basit histerektomi yapılan grupta hastanede kalış süresi ortalama 0.15 gün daha uzun iken, histerektomi ile kombine salpingo-ooferektomi yapılan grupta hastaneye tekrar başvurma oranı diğer gruplardan %1.2 daha yüksektir [1].

Sterilizasyon yapılan hastalarda tubal ligasyon ile karşılaştırıldığında bilateral salpenjektominin operasyon süresi 10 dakika daha uzun bulunmuştur. Her iki prosedür arasında hastanede kalış süresi açısından fark

yoktur. Cerrahi komplikasyonların oranı açısından kendi içlerinde histerektomi ve sterilizasyon grupları arasında fark yoktur [1].

Yazarlar histerektomi veya tubal sterilizasyon esnasında tüplerin alınmasının cerrahi riski arttırmadığını ve jinekologlar tarafından rahatlıkla uygulanabileceğini belirtmişlerdir [45]. Türk Jinekolojik Onkoloji Dernek'inin de rutin olarak önerdiği bir uygulamadır [6].

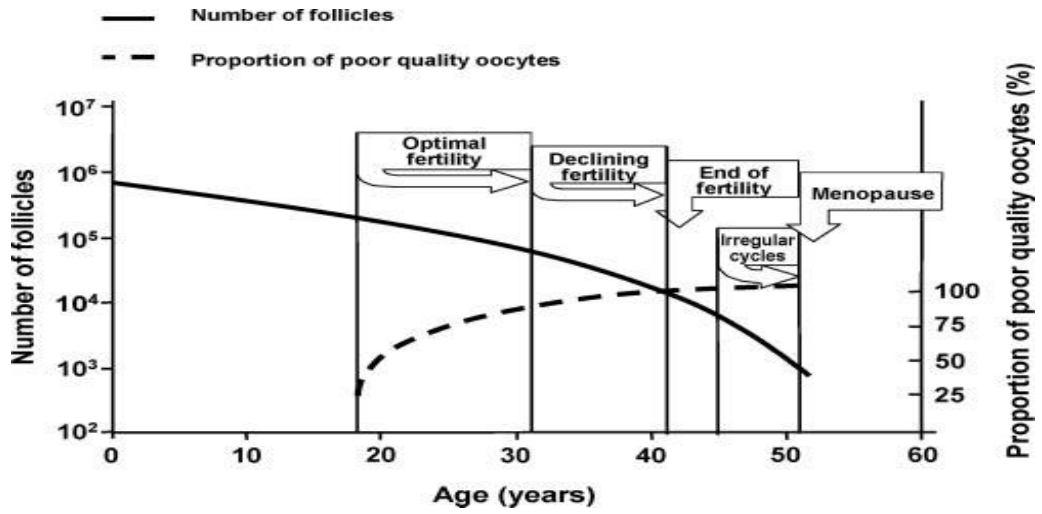
Sieh ve arkadaşlarının vaka-kontrol çalışmasında tubal ligasyonun seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli over kanserlerine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. En güçlü koruyucu etkinin ise tüp aracılığı ile geçiş olduğu düşünülen endometrioid ve berrak hücreli kanserlerde olduğu görülmüştür [46]. Lessard-Anderson ve arkadaşları eksizyonel tubal sterilizasyon sonrası seröz over kanseri ve primer peritoneal kanser riskinde % 64 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir [47].

Bunun yanında tüplerin alınması genel sağlık açısından da farklı problemler içermektedir. Salpenjektomi yapılması over kan akımını muhtemelen azalttığı için erken menopoza yol açabilir ve over fonksiyonlarını potansiyel olarak etkileyebilir. Bu nedenle erken menopoza bağlı hormonal değişikliklerin uzun dönem etkileri olabilmektedir. Elektif salpenjektomi yapılan hastaların muhtemel menopoz yaşının erkene çekilmiş olması ilerleyen dönemde önemli bir problem yaratacak gibi görünmektedir.

2.4 Over Rezerv Testleri

Over rezervi, kısaca over follikül havuzunun boyut ve kalitesidir. Over rezerv testleri (ORT) bir kadının sahip olduğu oosit sayısını, kalitesini ve potansiyel üreme kabiliyetini öngörmeyi amaçlayan testlerdir. İntrauterin hayatın 20. haftasında 6-7 milyon olan oosit sayısı; doğumda 1-2 milyona, prepubertal dönemde ise 250.000'e gerilemektedir [48]. Menopozal dönemde ise yaklaşık 1.000 adet oosit olduğu düşünülmektedir [49].(Şekil 7.)

Şekil 7. Follikül sayısının yaş ve üreme kapasitesine göre şematik gösterimi [50]



ORT 1980'lerin sonunda yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) yükselişe geçmesi ile süperovulasyon ilaçlarına cevabı, doz takibi ve tedavi ile gebelik ihtimalini tahmin edebilmek amacıyla kullanıma girmiştir [51]. 1988 yılında tanıtılan ilk test siklusun 3. günü bakılan Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) testi olup, sonrasında 1989 yılında Klomifen Sitrat Uyarı Testi (CCCT), Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonist testleri tanımlanmıştır. 1997

yılında İnhibin B ile Antral Follikül Sayısı (AFS), 2002 yılında ise Anti Müllerian Hormon (AMH) gündeme gelmiştir. Bu testler bazal biyokimyasal değerleri, provokatif testleri ve overlerin ultrasonografik olarak değerlendirilmesini içerir. İdeal bir testin non-invazif, güvenilir, tekrarlanabilir, ucuz, siklusa bağımsız, gebelik olasılığı ve fertilite tedavisine yanıt hakkında bilgi vermesi beklenilmektedir. Tüm kriterleri karşılayan tek bir test mevcut olmamakla beraber, testlerin kombinasyonu ile güvenilir verilere ulaşmak mümkündür. Yapılan testlerin hiçbirisi hastaların gebe kalıp kalamayacağı hakkında kesin bir sonuç vermez. Üreme durumu hakkında bilgi vermesi dışında over rezerv testleri, klinik uygulamada overlerin kapasitesi, hormon salgılama kapasitesi ve menopozal döneme olan yakınlık hakkında bilgi vermesi amacıyla kullanılmaktadır.

Over rezervi ile ilgili en önemli bulgu hastanın yaşıdır. İlerleyen yaş ile birlikte; oosit miktarı azalmakta, kalitesi düşmektedir. Over rezervini değerlendirilmesinde kullanılan testler ana başlıklar halinde şu şekildedir:

-Provokatif Testler – Dinamik Testler

- * Klomifen Sitrat Uyarı Testi (CCCT)
- * GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST)
- * Eksojen FSH Ovaryen Rezerv Testi (EFORT)

-USG Ölçümleri

- * Antral Follikül Sayısı
- * Over Volümü
- * Ovaryen Stromal Kan Akımı

-Bazal Biyokimyasal Testler

- * FSH
- * E2
- * İnhibin B
- * AMH
- * LH/FSH

-Diğer

- * Yaş
- * Ovaryen Biyopsi

Bu ölçümlerin çoğu over rezervinin indirekt göstergesi olmaları (FSH, CCCT, GAST) veya siklus içi ve sikluslar arası değişkenlik göstermeleri (FSH) sebebiyle düşük tahmin gücüne sahiptir [52]. Provokatif testler ise daha fazla hasta viziti gerektirmesi ve pahalı olmaları nedeniyle neredeyse terk edilmiş durumdadırlar. Günümüzde klinik pratikte en fazla kullanılan belirteçler AFS, bazal FSH ve AMH düzeyleridir [53].

2.4.1. Dinamik Testler

2.4.1.1. Klomifen Sitrat Uyarı Testi (CCCT)

Siklusun 3. günü serum FSH ölçülür, daha sonra siklusun 5-9. günleri arası hastaya 100 mg/gün klomifen sitrat verilir. 10. gün FSH değeri tekrar ölçülür. İleri yaştaki kadınlarda daha az sayıda follikül kohorta girecek, daha düşük E2 ve inhibin B üretilecek, klomifen aracılığıyla uyarılmış hipofiz FSH salınımı üzerine daha az negatif feedback etkisi olacaktır. Sonuç olarak over rezervi düşük olan hastada daha fazla FSH artışı saptanacaktır. Siklusun 10. günü FSH değerleri 3. gün FSH değerleri ile kıyaslandığında sensitivitesi daha yüksek, spesifitesi daha düşüktür [54]. Bazal serum FSH veya AFS ile kıyaslandığında klomifen

stimülasyonu sonrası 10. gün FSH değerleri azalmış ovaryen rezervi predikte etmede ek yararı ortaya konmamıştır [55].

2.4.1.2. GnRH Stimülasyon Testi (GAST)

GnRH stimülasyon testinde siklusun 2. veya 3. günü bazal estradiol ölçümünü takiben 1 mg leuprolid asetat (sc.) verilerek 24 saat sonra ölçülen E2, inhibin B, LH ve FSH’ daki değişiklikleri baz alan bir yöntemdir. E2 de oluşan artış folliküler kohortun büyüklüğü ile ilişkilidir. Over rezervi düşük olanlarda E2 artışı daha az olacaktır. Pahalı bir test oluşu yaygın olarak kullanımını engellemektedir [56]. Her ne kadar bu test over rezerv testi olarak anlamlı bulunsa da, testin bazal inhibin B’den ya da AFS’den daha iyi bir belirteç olduğu gösterilememiştir [57].

2.4.1.3. Eksojen FSH Ovaryen Rezerv Testi (EFORT)

Siklusun 3. günü serum bazal FSH ve estradiol seviyeleri ölçüldükten sonra 300 IU FSH enjeksiyonu yapılır. Enjeksiyondan 24 saat sonra serum bazal estradiol ve inhibin B düzeylerindeki değişiklik incelenerek değerlendirme yapılır. GnRH-a uyarı testinde olduğu gibi tarama testi olmak için pahalı ve invaziv bir test olan EFORT, sadece IVF uygulanacak hastalarda araştırma amacıyla kullanımla sınırlı kalmıştır. Kwee ve ark.ları IVF sikluslarında 18–39 yaşları arasındaki 110 kadınla yaptıkları çalışmada 56 hastaya CCCT, 54 hastaya EFORT uygulanmışlardır. Bazal FSH, LH, inhibin-B, estradiol düzeyleri çalışılmış; ovaryen hiperstimulasyon sonrası EFORT yapılan grupta total follikül sayısı ile inhibin-B artışı arasında en iyi korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. EFORT’un

ovaryen kapasiteyi belirlemede en iyi endokrin test olduğu yorumunu yapmışlardır[58].

2.4.2. Bazal Biyokimyasal Testler

2.4.2.1. Bazal Follikül Stimüle Edici Hormon (bFSH)

Yaklaşık 30 yıl önce in vitro fertilizasyona (IVF) yanıtı tahmin edebilmek amacıyla erken folliküler faz FSH düzeyinin over rezerv belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır [59]. Bu test ovaryen rezervin indirekt bir göstergesidir ve ovaryen faktörler ile hipofizer FSH salınımındaki negatif feedback mekanizmasının sonucudur. Menstruel siklusun başında E2 ve inhibin en düşük seviyelerine ulaşmaktadır. Bu hormonlar tekrar yükselip FSH'ı inhibe edene kadar FSH yükselmektedir. Normal ovaryen rezerve sahip kadınlarda bu hormonlar, erken menstrüel dönemde de FSH seviyesini normal sınırlarda tutabilecek düzeydedir. Buna karşın, FSH'daki artış ovaryen hormonların yetersiz üretimini ve azalmış over rezervini gösterir [60]. Cut-off değerine bakacak olursak; laboratuvarlar arası değişkenlik göstermekle beraber genellikle 12 IU/L ve üzeri değerlerde over rezervinin bozulmuş olduğu düşünülmektedir. Ancak bazal FSH değerinin güvenilirliğini azaltan başta sikluslar arası ve siklus içi değişkenlikler olmak üzere pek çok önemli kısıtlılıklar mevcuttur [51]. Sensitivitesinin artması için E2 ile kombine edilmesi gerekmektedir. Artmış bazal E2 düzeyi ile birlikte normal sınırlardaki FSH seviyesi de azalmış over rezervinin göstergesi olabilmektedir. Over rezervi azalmakta olan kadınlarda FSH'daki erken artışlar E2 seviyelerini artırmaktadır. Bu artış hipofizer FSH salınımı üzerinde negatif

feedback etkiye yol açıp anormal FSH artışının maskelenmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle 3. gün FSH ve E2 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi yanlış negatiflik oranını azaltmaktadır. Kısıtlılıklarına rağmen bazal FSH düzeyi over rezerv testi olarak yaygın kullanılmakta ve yüksek değerleri zayıf over cevabı, gebe kalmada başarısızlıkla ilişkili olarak görülmektedir [61]. FSH değeri sikluslar arasında dalgalanmaktadır. Bununla beraber en az bir kez yüksek bulunması zayıf over rezervi yönünden anlamlıdır [51].

2.4.2.2. Bazal Serum Estradiol

Foliküler fazda bakılan serum östradiol değerinin yüksek olması over rezervinin kısıtlı olması yönünde uyarıcı olmaktadır. Ancak FSH'dan daha iyi bir belirteç olarak kabul edilmeyen östradiolün FSH düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir [62]. Erken folliküler fazda yükselen E2 düzeyleri (> 60-80 pg/ml) reproduktif yaşlanmayı gösteren ileri folliküler gelişim ve dominant follikülün erken seçilimine işaret eder. Yükselen E2, FSH'nın baskılanmasını ve aslında yüksek olan seviyelerin normal olarak ölçülmesine neden olacaktır [63].

2.4.2.3. İnhibin B

İnhibinler, Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) ailesine ait glikoprotein yapıda, granüloza ve teka hücreleri tarafından salınan hormonlardır. İnhibin A ve B olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İnhibin A dominant follikülden, inhibin B ise daha çok gelişmekte olan folliküllerden salgılanmaktadır. İnhibin A

salgısı dominant follikülden salgılanan estradiol ile paralellik içinde olduğundan, inhibin A seviyesi artışı follikülün maturitesini göstermektedir. Inhibin B ise luteo-folliküler geçiş döneminde artmaya başlar ve midfollik ler dönemde en üst düzeye ulaşır. Sonuç olarak serum inhibin B düzeylerinin gelişmekte olan folliküllerin sayı ve kalitesiyle orantılı olduğu düşünülmektedir. Inhibin B selektif olarak hipofizer inhibisyon yaparak FSH salınımını inhibe eder [64].

24-40 yaş arası infertil popülasyonda yapılan çalışmalarda bazal inhibin B ile FSH arasında negatif korelasyon görülürken; antral follikül sayısı (AFS) ile anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur [65]. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile paralel olarak inhibin B seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Seifer ve arkadaşları bazal serum Inhibin B ≥ 45 pg/ml olan kadınlarda, stimülasyon sonrası daha yüksek östrojen cevapları ve daha fazla oosit toplandığı görülmüş ve daha alt değerlerde iptallerin üç kat fazla olduğu gösterilmiştir. Inhibin B seviyesinin 45 pg/ml ve altında olmasını düşük over rezervi bulgusu olarak açıklamışlardır [66]. FSH değerleriyle inhibin B değerlerinin kombine edilmesi halinde over rezervini daha güvenli tahmin etmek mümkündür.

2.4.2.4. Anti Müllerian Hormon (AMH)

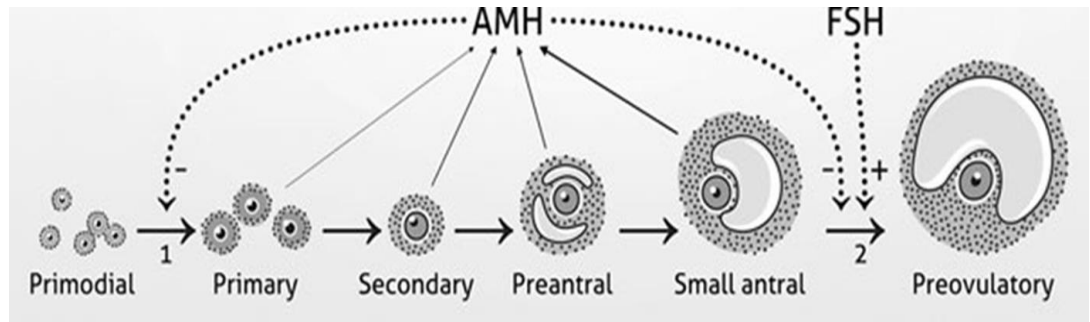
AMH transforming growth faktör-  ailesine ait bir glikoprotein hormondur. Sadece gonadlara sınırlıdır ve kodlayan gen 19. kromozomun kısa kolunda bulunur [68]. İnteruterin hayatta salınmaya başlar (36. Hafta) ve 10 yaşa kadar artışı devam eder [69].

Follik logenez sırasında AMH ekspresyonu primer follikül evresinde başlayıp en fazla miktarda salınımı FSH bağımlı preantral ve 2-6 mm çapındaki

antral folliküllerin granüloza hücrelerinde olmaktadır. AMH ayrıca sertoli hücrelerinde de bulunabilir ve üreme sisteminin embriyonik gelişiminde önemlidir. Bir büyüme faktörü olarak AMH hücre içindeki sinyal yollarında ve folliküler büyümede aktif rol almaktadır (Şekil 8.). AMH bir siklusta FSH uyarımı ile yüksek sayıda follikül seçiminin engelleyerek hızlı over yaşlanmasının önüne geçmektedir[70, 71]. Bu durumu gösteren hayvan çalışmaları vardır. AMH geni inhibe edilen farelerde, normal fareler oranla 3 kat daha fazla büyüyen follikül izlenmekle beraber daha az sayıda primordiyal follikül izlenmiştir. Bu farelerde düşük FSH seviyesine rağmen fazla sayıda büyüyen follikül izlenmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak, AMH overin koruyucu bir hormon olduğu ve FSH'a olan duyarlılığı azalttığı yorumuna ulaşılmaktadır [72]. Yapılan bir başka hayvan çalışmasında, AMH'ın primordiyal folliküllerin erken dönemde büyümesini engelleyen bir inhibitör büyüme faktörü rolü oynadığı belirtilmiştir [73].

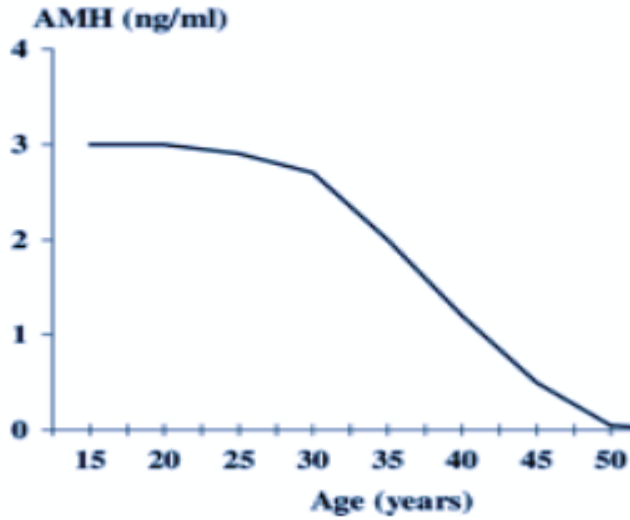
Bir diğer deyişle primordiyal oosit havuzunu gösterir [67]. AMH'nın eksikliğinde primordial folliküller daha hızlı seçilmekte ve bu da follikül havuzunun genç yaşlarda tükenmesine yol açmaktadır [72].

Şekil 8. AMH'nın folikülogenezdeki yeri



Birçok çalışmada 8 mm ve daha büyük folliküllerde AMH salınımı azalmaya başladığı ve bu durumunun dominant follikül seçiminde önem taşıdığı belirtilmektedir [74]. Konsepsiyondan menopoza kadar olan süreçte AMH düzeylerini araştıran bir çalışmada, doğumda AMH seviyeleri güçlükle ölçülebildiği, yaşamın ilk yılından 25 yaşına kadar yükselme eğiliminde olduğu, bu yaştan sonra azalmaya başladığı belirtilmiştir [75]. (Şekil 9.)

Şekil 9. Reprodüktif dönem boyunca AMH (Menopozdan sonra saptanmayan AMH seviyeleri bildirilmiştir) [76]



AMH infertilite hastalarını değerlendirmede günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Over fonksiyonunu, folliküler yanıtı, menopozal yaşı, yaş ve ovaryen rezerv ilişkisini göstermekte kullanılan önemli bir belirteçtir [69].

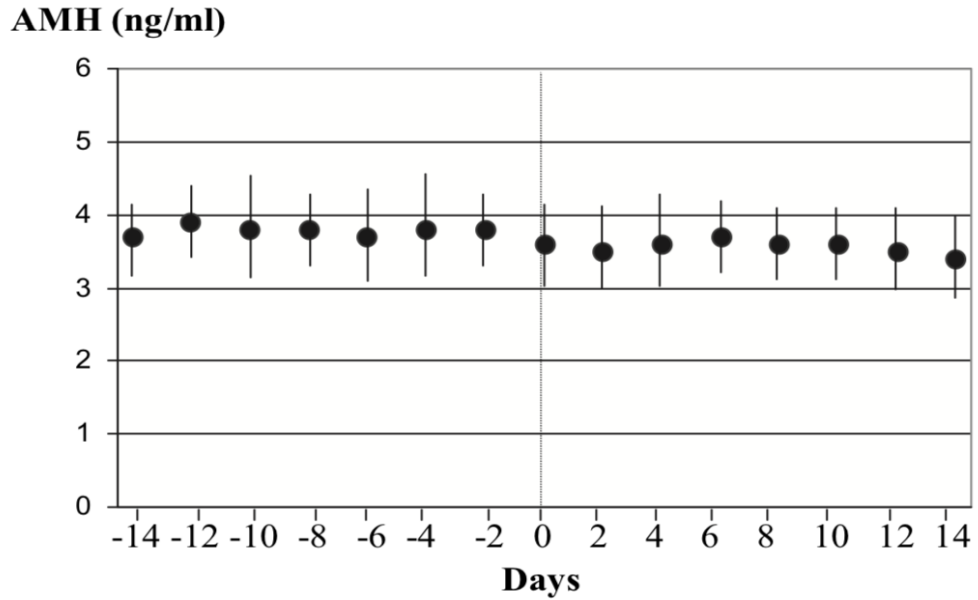
Duyarlı ölçümlerin gelişmesi ile granüloza hücrelerinden salınan AMH miktarı serumda ölçülmeye başlanmıştır ve bu değerler overlerde gelişen folliküllerle orantılı olarak görülmüştür. Bu nedenle AMH'nın over rezervinin belirlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmüştür [77, 78]. Bu amaçla 1990 yılında sığır AMH'sının saflaştırılması ile tek bir poliklonal antikor kullanılarak

rekombinant AMH ölçüm yöntemi geliştirilmiştir [79]. Daha sonra rekombinant AMH ile AMH'sı eksik farelerin immünizasyonu sayesinde yüksek spesifitede monoklonal antikorlar oluşturulmuş ve bu antikorlar kullanılarak farklı epitop özellikleri ile AMH'nın saptanma limiti 0,078 ng/ml'ye kadar düşürülmüştür [80]. Bu yöntemle toplam AMH düzeyinin ölçülmesi hedeflenmiş olup antikor Diagnostic Systems Laboratuvarlarında geliştirilmiştir [78]. Daha sonra bu laboratuvarın Beckman-Coulter tarafından satın alınmasıyla ve AMH Gen II ölçümü IOT AMH-ELISA'ya kalibre edilmiş ve sensitivite 0,08ng/ml'ye kadar çekilmiştir [81]. AMH'nın dilüe edilmesi, saklanması konusundaki belirsizlikler mevcut olmakla beraber Beckman-Coulter'in yayınladığı teknik güncellemeler bu konuya ışık tutmaktadır. Ancak bu güncellemelerin yayınlanıyor olması bu konudaki belirsizliklerin bir göstergesi olarak görülmektedir. AMH seviyesinin tam kanda stabil değilken serumda stabil olduğu, uzun dönem saklamada -20 C 'de stabil kaldığı gösterilmiştir [78, 81].

AMH antral folliküllere bağlı olarak aynı yaş grubundaki kadınlarda farklı değerlerde izlenmektedir [82]. Etnik gruplarda da değişkenlik izlenmekte olup Kafkaslara göre Afrika Amerikalı kadınlarda AMH değeri daha düşük izlenmiştir [83]. Bazı çalışmalar AMH düzeyinin sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile azaldığını gösterse de, bazı çalışmalar sigara içenlerle içmeyenlerde benzer olduğunu, vücut kitle indeksi ile olan negatif korelasyonunun da yaş bağımlı olduğunu savunmaktadır [84, 85]. AMH primordiyal hücrelerden ve erken antral folliküllerden salgılandığı, dominant folliküllerden ve atreziye uğrayan folliküllerden salgılanmadığı için siklus zamanından etkilenmemektedir [86]. Obezitenin AMH seviyelerine etkisi

olmadığını belirten çalışmalar mevcut olmakla beraber zayıf hastalarda daha düşük seviyelerin olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu durumun obez hastalarda daha sık polikistik over sendromu olması ve ovulasyon sorunlarının daha sık olması ile ilişkili olabilir. Gebelik ve kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımının da AMH değerleri üzerine etki etmemesi gerektiği düşünülse de yapılan çalışmalarda, gebelik sırasında AMH değerlerinin düştüğünü ancak gebelik sonrasında eski seviyelerine döndüğü görülmüştür. KOK kullanımının da AMH seviyelerini düşürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur [84, 87-90]. Çalışmaların çoğunda AMH düzeyleri menstrüel siklus boyunca stabil olarak gözlenmiştir. Dominant follikül ve korpus luteum AMH salgılamadığı için bu beklenen bir durumdur [91].(Şekil 10.)

Şekil 10. AMH'nın sağlıklı kadınlarda menstrüel siklus boyunca salgılanım paterni [76]



Tremellen ve ark. ları 30 yaşından sonra AMH' nın belirgin düşüş gösterdiğini, fakat FSH'nın aynı oranda artmadığını saptamış, dolayısıyla AMH' nın diğer over rezerv belirteçlerinden daha sensitif olduğunu savunmuşlardır [92]. Ancak 2006 yılında Broekmans ve ark. yaptığı sistematik derlemede AMH'nın diğer testlerden daha üstün olmadığı düşüncesi ortaya konmuştur.[93]

AMH değerleri klinik uygulamada over rezervini öngörmeye en iyi belirteç olarak düşünülmektedir. İleri yaş ile birlikte azalan AMH değerleri azalmış over rezervini göstermekle birlikte hastanın gebe kalamayacağı anlamına taşımaz. Düşük değerler fertilite tedavisine başlama dozları hakkında, tedavinin bireyselleştirilmesi konusunda hekime bilgi vermektedir [94]. Düşük, hatta saptanamayan AMH değerleri azalmış oosit sayısı hakkında bilgi vermekle beraber, oosit kalitesi hakkında net bir bilgi vermez [95]. AMH seviyelerinin düşüklüğünün yanında yüksek seviyeleri de klinikte önemli bir bulgudur. Özellikle PCOS'lu hastalarda ovulasyonun olamamasına bağlı olarak yükselen AMH seviyeleri, planlanan gonodotropinlerle ovulasyon indüksiyonu öncesinde ovaryen hiperstimulasyon sendromu yönünden bilgi verici olmaktadır. Kimi yazarlar PCOS'un tanısında AMH değerlerinin kullanılması gerektiğini ve tanı kriterlerinden birisinin AMH olması gerektiğini belirtmektedir [96]. Bu yüksek AMH seviyeleri, elde edilen fazla oosit sayısına neden olabileceği için, yapılan bir çalışmada yüksek AMH seviyelerinin canlı doğum ile ilişkili olduğu saptanmıştır [97].

Over rezerv belirteci olmasının yanında, AMH menopozal döneme geçiş zamanı hakkında da bilgi verebilmektedir. Yapılan bir çalışmada AMH seviyesi 0,39 ng/ml olan kişilerin 6 yıl içerisinde menopoz semptomların başlayabileceğini

belirtilmiştir. AMH değerleri temel alınarak menopozal döneme uzaklık öngörülebilmektedir [98]. Yapılan bir başka çalışmada AMH ile kombine edilen İnhibin B menopozal döneme geçişi tahmin etmede ümit verici bir marker olarak değerlendirilmiştir [99].

Over rezerv belirteci olarak klinikte sıklıkla kullanılan AMH'nın tümör belirteci ve tedavi amacıyla da kullanılması yakın gelecekte beklenilmektedir. Granüloza hücrelerinden salınan AMH, granüloza hücreli tümörlerde tümör belirteci olarak kullanılabilir. Ayrıca tümörün relapslarında AMH klinikte bulgu vermeden yükselebilmektedir [98].

Yeni veriler ışığında; daha önce bahsedildiği gibi, yüksek dereceli over kanserleri tubal kaynaklı olabileceği ve bu hücrelerin ikincil müllerian sisteminde kaynaklandığı belirtilmektedir. AMH, müllerian sistemi inhibe edici bir protein olduğu için yakın gelecekte epitelyal over kanseri tedavisinde kullanılması muhtemeldir [100].

2.4.3. Ultrasonografik Ölçümler

2.4.3.1. Antral Follikül Sayımı

Transvaginal ultrasonografi ile over rezervinin değerlendirilmesinde hızlı, güvenilir ve ekonomik bir yöntemdir. Siklusun erken folliküler evresinde her iki overde 2-10 mm arasındaki folliküllerin toplamı olarak tanımlanmaktadır. Antral folliküllerin ortalama çapı 2-10 mm, kimilerine göre ise 3-8mm olarak tanımlanır [93]. Histolojik olarak antral follikül sayısı primordial follikül ile orantılı olduğu

gösterilmiş olup, antral follikül sayısı over rezervi konusunda dolaylı olarak bilgi vermektedir [101].

Antral follikül sayımı yönünden eşik değer olarak, regüler adetleri olan bir kadında adet 2-4. günleri arası 4-10 adet antral follikülün görülmesi rezervin iyi olduğuna işaret eder. Merkezimizden Erdem ve arkadaşlarının yürütmüş olduğu bir çalışmada; ilerleyen yaşla birlikte bazal FSH seviyeleri artarken, ortalama over hacmi ve antral follikül sayısında azalma gösterilmiştir [102].

AFS'nin siklus içi değişkenliği nedeniyle siklusun başında yapılması gerekir. Ayrıca AFS'nin değişkenliği teknoloji ve değerlendiriciye bağlıdır. AFS'nin merkezler arasında veya aynı merkez içerisinde dahi belirgin değişkenlik gösterdiği saptanmıştır [60]. AFS'de kaçınılmaz olarak atretik folliküller de ölçüldüğü için bu yöntemin FSH duyarlı follikülleri ve toplanan oositleri beklenilenden fazla tahmin etmeye neden olabilir [103].

2.4.3.2. Over volümü

Üç düzlemde overin çapları ölçülerek elipsoidin volüm formülü kullanılarak hesaplanır ($D1 \times D2 \times D3 \times 0.523 = \text{volüm}$). Ortalama over volümü, her iki overin volümleri ortalaması alınarak bulunur. Yaşa bağlı follikül havuzunun azalmasına bağlı olarak over volümü de azalır. Erdem ve ark. 'nın 108 hastayı içeren bir çalışmada ovaryen hacimdeki değişiklik yaş ile istatistiksel olarak korele görülmemiştir. Bakılan diğer parametreler AFS ve FSH hem yaş ile hem de ovarian hacim ile korele izlenmiştir [102]. Diğer taraftan 10 çalışmayı içine alan

bir meta-analizde over rezerv tahmininde klinik kullanımının olmayacağı belirtilmiştir [93].

2.4.2.3. Ovaryen stromal kan akımı

Jinekoloji pratiğinde doppler ultrasonografi over stromal kan akımının değerlendirilmesi, pelvik kitlelerin malign/benign ayrımı, over torsiyon tanısı, endometrial kan akımının değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri tedavisinde folliküler yanıt ile overin kanlanmasını araştıran 105 hastayı kapsayan bir çalışmada; folliküler cevabı iyi olan hastaların, kötü olan hastalar ile kıyaslandığında, pik sistolik kan akım hızının, iyi yanıtli hastalarda daha iyi olduğu ve folliküler yanıt ile ilintili olduğu saptanmıştır. [104]

2.4.4. Diğer

2.4.4.1. Yaş

Her ne kadar AMH ve AFS'nin over cevabını iyi gösterdiği ortaya konulsa da canlı doğum tahmini için tek anlamlı bağımsız faktörün yaş olduğu belirtilmektedir [105]. En doğru over rezerv tahmini için over rezerv testleri ile yaşın kombine edilmesi gerekmektedir [106]. İleri kadın yaşı, over rezervi normal bulunan hasta gruplarında bile önemli bir olumsuz prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda fertilité 20-24 yaşlar arasında pik yaparken, 25-29 yaşları arası %4-8, 30-34 yaşları arası %15-19, 35-39 yaşları arası %26-46 ve 40-45 yaşları arası ise %95'ten fazla azalmaktadır [49].

2.4.4.2. Over Biyopsisi

Çalışmalar infertil hastalarda yapılan diagnostik laparoskopi sırasında alınan yüzeysel over biyopsisinde küçük antral follikül sayıları ölçülerek yapılmıştır [107]. 35 yaş üstü kadınların, genç kadınlara oranla %30 daha az folliküler yoğunluğa sahip oldukları ortaya konulmuştur. Fakat biyopsi ile bakılan follikül yoğunluğu tüm overdeki follikül yoğunluğunu doğru olarak gösterememektedir. Ayrıca bu yöntemin invaziv olması ve cerrahi riskleri taşıması nedeniyle araştırma nedenleri dışında over rezervi belirlemede kullanılması önerilmemektedir [108].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ekim 2017 ile Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran; bening uterin nedenlerle histerektomi planı olup ek olarak profilaktik salpenjektomi uygulanacak hasta grubu ağırlıklı olmak üzere hidrosalpenks, ektopik gebelik ve tuba-ovaryen apse (TOA) nedeniyle salpenjektomi yapılacak 28-54 yaş aralığında hastalar dahil edilmiştir. Bu prospektif çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanmıştır. (EK-1)

3.2. Çalışma Düzeni

Hastalara çalışma ve operasyon hakkında detaylı bilgi verilerek onamları alındı. Her hastanın operasyon öncesi ve operasyondan 6 hafta sonraya kontrolü planlandı. Çalışmaya dahil olmayı kabul edip bu iki kontrole de gelen hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilme ve çıkarılma kriterleri aşağıda sıralanmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-55 yaş arasında olup menstrüel fonksiyonları devam eden
2. Bening nedenlerden uterin cerrahi geçirecek ya da hidrosalpenks, ektopik gebelik ve TOA nedeniyle sadece salpenjektomi yapılacak hastalar
3. Daha önce over cerrahisi geçirmemiş hastalar

4. Menopoz ve prematür ovaryen yetmezliği olmayan hastalar
5. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

1. Hastanın çalışmadan çıkma istemi
2. Hastanın operasyon sonrası kontrolüne gelmemesi
3. Over rezervini etkileyecek ilaç kullanımı öyküsü
4. Operasyon sırasında overlere herhangi bir cerrahi işlemde bulunulması
5. Hastanın son bir yıl içerisinde menstruel kanamasının olmaması

Hastalardan operasyon öncesi preoperatif hazırlığı sırasında alınan rutin kanlara ek 10 cc fazladan kan alınıp 2 tüpe bölüştürüldü. Bir tüp FSH, LH ve E2 çalışılmak üzere laboratuvara gönderildi. Diğer tüp ise AMH çalışılmak üzere oda ısısında 20 dakika dik pozisyonda bekletilip ardından 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen kan serum örneği eppendorf tüpüne alınıp -80 °C derin dondurucuya yerleştirildi. Ankara Denge Laboratuvarı'nda çalışılmak üzere saklandı.

3.3. Hormon Ölçümleri

FSH serum düzeyleri Beckman Coulter cihazı kullanılarak paramanyetik partiküllü kemilüminesans immünoanaliz yöntemiyle serumda kantitatif olarak gerçekleştirildi. Ölçülebilen FSH düzeyi 0.2-200 mIU/mL değerleri arasında bildirilmiştir.

Estradiol serum düzeyleri Beckman Coulter cihazı kullanılarak

paramanyetik partiküllü kemilüminesans immünoanaliz yöntemiyle serumda kantitatif olarak gerçekleştirildi. Ölçülebilir en düşük E2 değeri 5.00, en yüksek E2 değeri 3000 pg/ml olarak tespit edilmiştir.

LH serum düzeyleri Beckman Coulter cihazı kullanılarak paramanyetik partiküllü kemilüminesans immünoanaliz yöntemiyle serumda kantitatif olarak gerçekleştirildi. Ölçülebilen LH düzeyi 0.2-250 mIU/mL değerleri arasında bildirilmiştir.

AMH ölçümleri Denge Laboratuvarında siklus içi özel bir gün gözetilmeksizin yapıldı. Serum örnekleri çalışma öncesinde -80 °C derin dondurucudan çıkartılarak oda sıcaklığına getirildi, ardından santrüflendi. Serum örneklerindeki AMH düzeyleri AMH Gen II “Enzyme-linked immunosorbent assay”ELISA (Beckman Coulter) kiti ile ölçüldü. Ölçülebilir en düşük AMH değeri 0,01 ng/ml olarak tespit edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Biyokimyasal özellikler yönünden operasyon öncesi ve sonrası dönemler arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Bağımlı t-testi ile değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Wilcoxon İşaret testi ile incelendi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler açısından farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda belirli nedenlerle salpenjektomi yapılan 119 hasta prospektif olarak dahil edildi. Operasyon sonrası kontrolüne gelmeyen 4 hasta ile operasyon sırasında ek over cerrahisi uygulanan 7 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda olguların yaş ortalaması $42,4 \pm 5,5$ tir. Olguların %38,7' sinde vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 nin üzerindedir. Medyan gravida ve parite ise 2 dir. (Tablo 1.)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	Ortalama $\pm$ SD	Medyan (Minimum-Maximum)	Dağılım(%)		
			25	50	75
Yaş (yıl)	42,4 $\pm$ 5,5	44 (28-54)	39	44	47
VKİ (kg/m²)	29,4 $\pm$ 4,0	29 (20,3-42,3)	26,3	29	32,3
Gravide	2,4 $\pm$ 1,5	2 (0-7)	2	2	4
Parite	1,8 $\pm$ 1,1	2 (0-5)	1	2	3

Salpenjektomi endikasyonlarında %79,8 (n=95) ile histerektomi sırasında profilaktik bileteral salpenjektomi(PBS) ilk sıradadır. İkinci sırada hidrosalpenks (%15,1) yer almaktadır. Diğer salpenjektomi endikasyonları ise ektopik gebelik (n=2), TOA (n=3) ve sterilizasyon istemi (n=1) şeklindedir. (Tablo 2.)

Tablo 2. Salpenjektomi endikasyonlarına göre frekans dağılımı

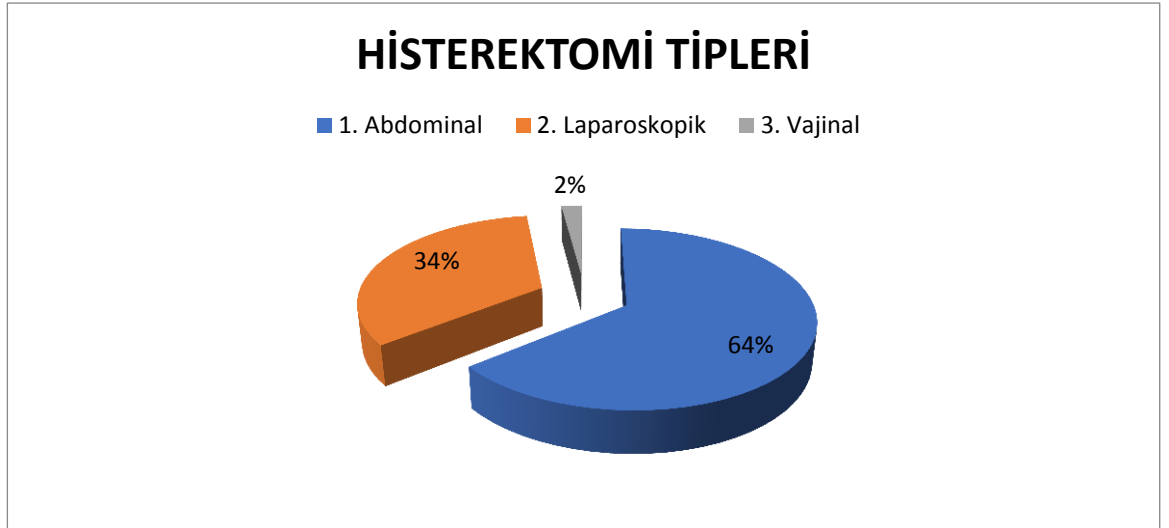
	Olgu sayısı	Yüzde (%)
PBS	95	79,83
Hidrosalpenks	18	15,13
Tuba-ovaryen Apse	3	2,52
Ektopik Gebelik	2	1,68
Sterilizasyon İstemi	1	0,84
Toplam	119	100,00

PBS grubunda (n=95) histerektomi endikasyonlarına bakıldığında; ilk sırada %78,9 (n=75) ile myoma uteri vardır. Bunu medikal tedaviye dirençli menoraji (%11,5) takip etmektedir. (Tablo 3.) Histerektomilerin % 64,2' si abdominal, %33,6' sı ise laparoskopik yolla gerçekleştirildi. (Şekil 11.)

Tablo 3. Histerektomi endikasyonlarına göre frekans dağılımı

	Olgu Sayısı	Yüzde(%)
	N=95	100
Myoma Uteri	75	78,9
Tedaviye Dirençli Menoraji	11	11,5
Atipili Kompleks Hiperplazi	5	5,2
Desensus Uteri	2	2,1
Servikal Displazi (CIN3)	1	1,05
Endometrium Kanseri	1	1,05

Şekil 11. Histerektomi Tiplerinin Dağılımı



Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda; laparoskopik histerektomi ile abdominal histerektomi karşılaştırıldığında operasyon süresi, hemoglobin değişikliği ve hospitalizasyon süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. (Tablo 4.)

Tablo 4. Abdominal ve laparoskopik histerektomilerin karşılaştırılması

	TAH Ortalama(min-max)	TLH Ortalama(min-max)	P
Hemoglobindeki değişiklik (%)	% 13.2	%13.8	0,755
Operasyon Süresi(dk)	83 (62-132)	86 (65-147)	0,557
Hospitalizasyon Süresi(gün)	2,2 (1-5)	2,6 (1-13)	0,316

Tüm olgular değerlendirildiğinde operasyon sonrası dönemde operasyon öncesine göre AMH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma (Şekil 12); FSH ve LH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0,001$). E2

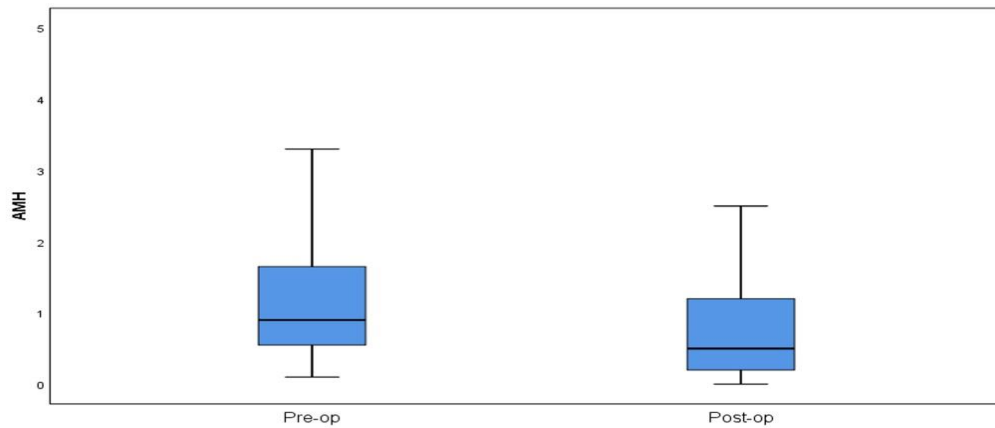
düzeylerinde ise operasyon öncesi ve sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,209$).

Tablo 5. Tüm olguların operasyon öncesi ve sonrası AMH, FSH, LH, E2 değerlerinin karşılaştırılması

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p-değeri †	Değişim (%)
AMH	0,9 (0,1-12,3)	0,5 (0,0-12,1)	<0,001	-36,8 (-100,0 – 0,0)
FSH	8,1 (3,5-38,2)	10,8 (4,2-103,7)	<0,001	32,2 (-27,0 – 550,0)
LH	5,2 (1,2-23,4)	7,5 (2,0-67,6)	<0,001	37,6 (-65,6 – 974,1)
E2	62,0 (8,0-593,0)	64,0 (5,8-904,0)	0,209	-8,9 (-86,3 – 1574,1)

Veriler; medyan (minimum - maksimum) biçiminde gösterildi, † Wilcoxon İşaret testi.

Şekil 12. Tüm olgularda operasyon öncesi ve sonrası AMH değerlerinin karşılaştırılması



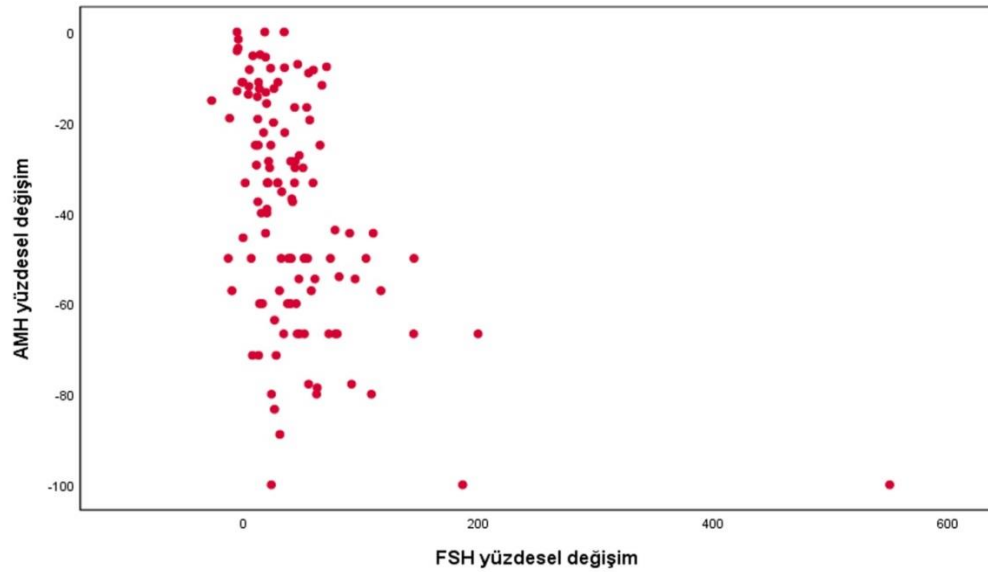
Biyokimyasal değerler arasındaki ilişkiyi inceleyecek olursak; tüm olgular içerisinde operasyon sonrası dönemde FSH ve LH düzeyi arttıkça AMH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı azalmıştı ($r=-0,449$, $r=-0,423$ ve $p<0,001$) (Şekil 13). E2 düzeyindeki değişim ile AMH, FSH ve LH düzeyindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Tüm olgularda biyokimyasal ölçümlerde meydana gelen yüzdesel değişim miktarlarının birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	AMH	FSH	LH
FSH			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,449		
<i>p-değeri</i> †	<0,001		
LH			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,423	0,436	
<i>p-değeri</i> †	<0,001	<0,001	
E2			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,002	-0,085	0,127
<i>p-değeri</i> †	0,980	0,356	0,168

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Şekil 13. AMH ve FSH değerlerindeki yüzdesel değişim ilişkisi



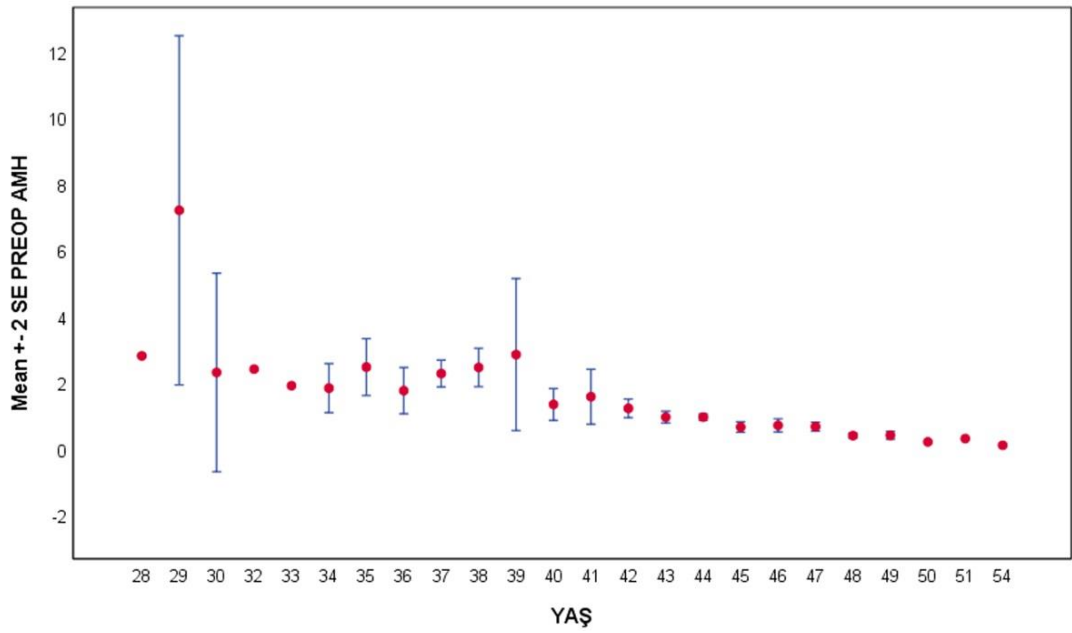
Profilaktik bilateral salpenjektomi(PBS) grubuna göre diğer grubun(sadece salpenjektomi yapılan; hidrosalpenks, ektopik gebelik, toa) operasyon öncesi AMH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). PBS grubunun yaş ortalaması $44,3 \pm 3,7$, ortancası 41,0 (32,0 – 54,0) dir. Diğer grubun yaş ortalaması $34,4 \pm 4,2$, ortancası 34,5(28,0 – 42,0) tir (Tablo 7.). Yaşa göre ortalama AMH düzeyi dağılımları Şekil 13’ te gösterildi. PBS grubuna göre diğer

grupta operasyon sonrası dönemdeki AMH düzeyi düşüşünün daha az olduğu saptandı ($p<0,001$) (Şekil 14).

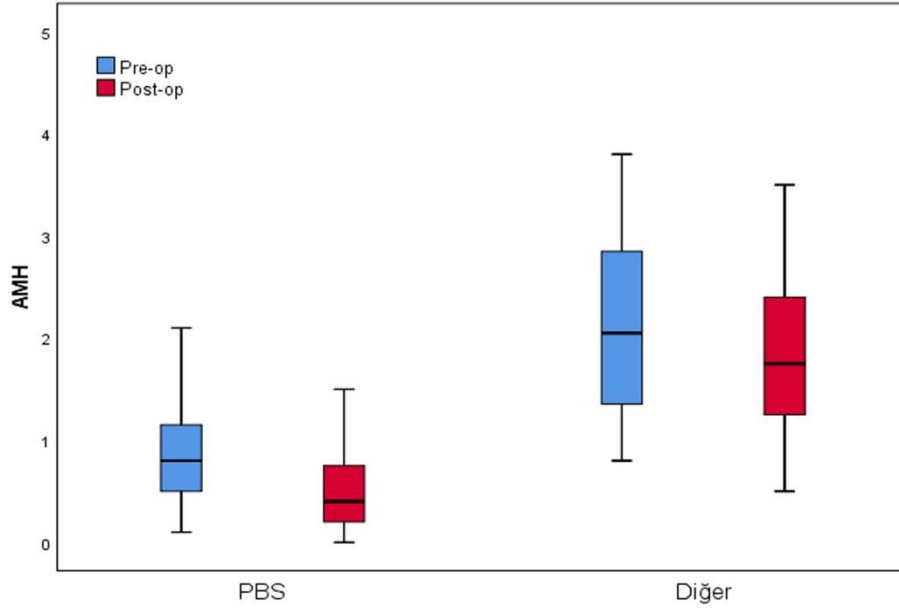
Tablo 7. PBS ve diğer grubun yaş dağılımları

Endikasyon	N	Ortalama $\pm$ SD	Medyan	Minimum-Maximum
PBS	95	44,3 $\pm$ 3,7	45	32-54
Diğer	24	34,4 $\pm$ 4,2	34,5	28-42

Şekil 14. Olguların yaşa göre ortalama AMH düzeyleri



Şekil 15. PBS ve diğer endikasyonlarla salpenjektomi yapılan hastaların operasyon öncesi ve sonrası AMH değerlerinin karşılaştırılması



PBS grubunun diğer gruba göre pre-operatif FSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ($p=0,004$). Operasyon sonrası FSH düzeyindeki artış da PBS grubunda daha fazlaydı ($p=0,003$).

Tablo 8. Endikasyonlara göre olguların operasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümleri

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p- değeri †	Değişim (%)
AMH				
<i>PBS</i>	0,8 (0,1-7,4)	0,4 (0,0-3,4)	<0,001	-50,0 (-100,0 – 0,0)
<i>Diğer</i>	2,0 (0,8-12,3)	1,7 (0,5-12,1)	<0,001	-11,1 (-39,1 – 0,0)
p-değeri ‡	<0,001	<0,001		<0,001
FSH				
<i>PBS</i>	8,3 (3,5-38,2)	11,8 (4,8-103,7)	<0,001	37,6 (-27,0 – 550,0)
<i>Diğer</i>	6,8 (4,3-12,3)	7,9 (4,2-17,0)	<0,001	15,9 (-5,4 – 66,8)
p-değeri ‡	0,004	<0,001		0,003
LH				
<i>PBS</i>	5,2 (1,2-23,4)	7,8 (2,0-67,6)	<0,001	47,9 (-65,6 – 974,1)
<i>Diğer</i>	5,6 (4,0-10,8)	6,0 (4,2-12,3)	0,016	18,8 (-29,1 – 135,8)
p-değeri ‡	0,525	0,128		0,035
E2				
<i>PBS</i>	61,0 (8,0-593,0)	71,6 (5,8-904,0)	0,749	-7,3 (-86,3 – 1574,1)
<i>Diğer</i>	69,3 (20,0-309,0)	52,5 (20,0-121,0)	0,024	-19,0 (-76,7 – 72,3)
p-değeri ‡	0,921	0,051		0,153

Veriler; medyan (minimum - maksimum) biçiminde gösterildi, † Etiyolojiler içerisinde pre- ve operasyon sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Etiyolojiler arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, pre- ve operasyon sonrası dönemler içerisinde etiyojiler arasında yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken operasyon öncesi'a göre operasyon sonrası dönemde biyokimyasal ölçümlerde meydana gelen yüzdesel değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalarda $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

PBS grubunda operasyon öncesine göre operasyon sonrası dönemde FSH ve LH düzeyi arttıkça AMH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak azaldığı görüldü ($r = -0,419$, $r = -0,424$ ve $p < 0,001$). Operasyon sonucu meydana gelen E2 düzeyindeki

değişim ile AMH, FSH ve LH düzeyindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Diğer (hidrosalpenks, ektopik gebelik, toa) grupta operasyon öncesine göre operasyon sonrası dönemde biyokimyasal değerlerde meydana gelen değişimlerin birbirleri arasında anlamlı istatistiksel korelasyonu saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 9.)

Tablo 9. Endikasyonlara göre biyokimyasal ölçümlerde operasyon sonucu meydana gelen yüzdesel değişim miktarlarının birbirleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	PBS			Diğer		
	AMH	FSH	LH	AMH	FSH	LH
FSH						
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,419			-0,333		
<i>p-değeri</i> †	<0,001			0,112		
LH						
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,424	0,409		-0,032	0,261	
<i>p-değeri</i> †	<0,001	<0,001		0,881	0,218	
E2						
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,094	-0,162	0,096	0,001	0,063	0,329
<i>p-değeri</i> †	0,363	0,117	0,356	0,998	0,771	0,117

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Diğer grup (n=24) içerisinde alınan tüp sayısına göre pre-operatif AMH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,303$). Gerek unilateral salpenjektomi n=11 (%48,5) gerek bilateral salpenjektomi n=13 (%54,2) grubu içerisinde operasyon öncesine göre operasyon sonrası dönemde AMH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,004$; $p<0,001$). Unilateral ile bilateral salpenjektomi grubunda operasyon sonrası AMH düzeyleri

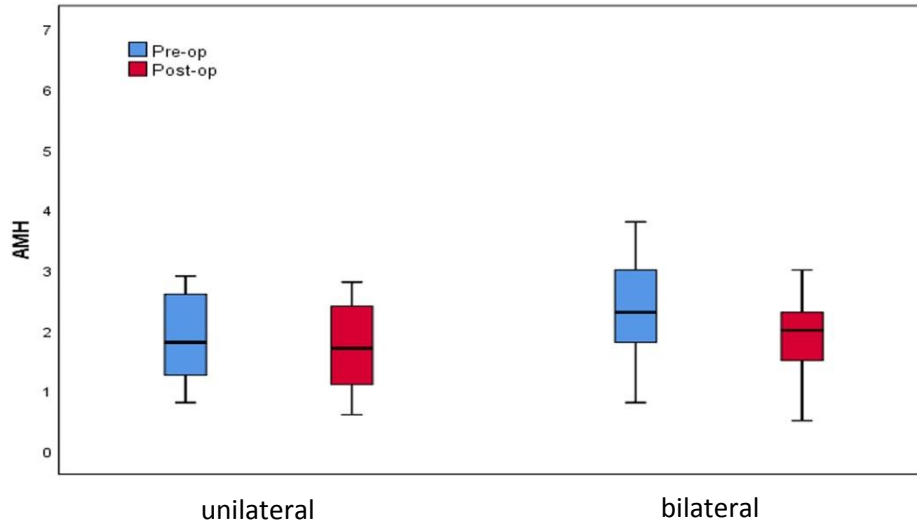
yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,608$). Gruplar arasında operasyon öncesine göre operasyon sonrası dönemde AMH düzeylerinde meydana gelen azalma miktarları da istatistiksel olarak benzerdi ($p=0,072$) (Şekil 5).

Tablo 10. Diğer grup içerisinde alınan tüp sayısına göre operasyon öncesi ve sonrası biyokimyasal ölçümlerin karşılaştırılması

	Operasyon öncesi	Operasyon sonrası	p-değeri †	Değişim (%)
AMH				
<i>Unilateral</i>	1,8 (0,8-12,3)	1,7 (0,6-12,1)	0,004	-7,1 (-25,0 – 0,0)
<i>Bilateral</i>	2,3 (0,8-11,2)	2,0 (0,5-10,8)	<0,001	-11,8 (-39,1 – -3,6)
p-değeri ‡	0,303	0,608		0,072
FSH				
<i>Unilateral</i>	6,8 (5,5-12,3)	7,6 (5,2-17,0)	0,023	18,9 (-5,4 – 65,2)
<i>Bilateral</i>	6,8 (4,3-10,7)	8,3 (4,2-12,9)	0,005	12,9 (-4,5 – 66,8)
p-değeri ‡	0,649	0,776		0,955
LH				
<i>Unilateral</i>	5,9 (4,1-10,8)	8,0 (4,4-12,3)	0,091	18,5 (-25,1 – 135,8)
<i>Bilateral</i>	4,8 (4,0-6,9)	5,9 (4,2-9,5)	0,075	19,0 (-29,1 – 48,9)
p-değeri ‡	0,392	0,119		0,865
E2				
<i>Unilateral</i>	42,0 (20,0-155,0)	49,0 (20,0-80,0)	0,285	-7,3 (-76,1 – 66,1)
<i>Bilateral</i>	69,7 (39,0-309,0)	56,0 (33,0-121,0)	0,064	-19,7 (-76,7 – 72,3)
p-değeri ‡	0,106	0,134		0,392

Veriler; medyan (minimum - maksimum) biçiminde gösterildi, † Tek ve çift tüp alınan olgular içerisinde pre- ve operasyon sonrası arasında yapılan karşılaştırmalar, Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ‡ Tek ve çift tüp alınan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalar, Mann Whitney U testi, pre- ve operasyon sonrası dönemler içerisinde gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken operasyon öncesi'a göre operasyon sonrası dönemde biyokimyasal ölçümlerde meydana gelen yüzdesel değişimler yönünden yapılan karşılaştırmalarda $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Şekil 16. Diğer grup içerisindeki unilateral ve bilateral salpenjektomi alt grubunun operasyon öncesi ve sonrası AMH düzeylerinin karşılaştırılması



PBS grubu içerisinde yaş ilerledikçe post-operatif AMH düzeyindeki azalmanın daha fazla olduğu saptandı ($r=-0,468$ ve $p<0,001$). VKİ ile AMH düzeyindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmedi ($r=-0,088$ ve $p=0,396$). Pre-operatif AMH düzeyi ne kadar düşük ise operasyon sonrası dönemdeki AMH düzeyindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı daha fazla olduğu tespit edildi ($r=0,480$ ve $p<0,001$).

Diğer grup içerisinde yaş ilerledikçe operasyon öncesine göre operasyon sonrası dönemdeki AMH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azalmaktaydı ($r=-0,480$ ve $p=0,017$). VKİ ve operasyon öncesi AMH düzeyi ile AMH düzeyinde meydana gelen değişim arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p>0,025$).

Tüm olgular içerisinde yaş ilerledikçe operasyon öncesine göre operasyon sonrası dönemdeki AMH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha fazla azaldığı saptandı ($r=-0,644$ ve $p<0,001$). Operasyon öncesi AMH düzeyi ne kadar düşük

ise operasyon sonrası dönemdeki AMH değişiminin istatistiksel olarak anlamlı daha fazla olduğu görüldü ($r=0,607$ ve $p<0,001$).

Tablo 11. Operasyon sonucunda AMH düzeyinde meydana gelen yüzdesel değişim ile yaş, vücut kitle indeksi ve operasyon öncesi AMH arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Yaş	VKİ	Operasyon öncesi AMH
PBS (n=95)			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,468	-0,088	0,480
<i>p-değeri †‡</i>	<0,001	0,396	<0,001
Diğer (n=24)			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,480	-0,002	0,340
<i>p-değeri †‡</i>	0,017	0,994	0,104
Unilateral (n=11)			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,630	-0,123	0,697
<i>p-değeri †‡</i>	0,038	0,719	0,017
Bilateral (n=13)			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,572	-0,026	0,341
<i>p-değeri †‡</i>	0,041	0,932	0,254
Toplam (n=119)			
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,644	-0,215	0,607
<i>p-değeri †¶</i>	<0,001	0,019	<0,001

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, ‡ Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶ $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hidrosalpenks nedeniyle 18 hastaya salpenjektomi yapıldı. Hastaların %94'üne (n=17) işlem laparoskopik olarak gerçekleştirildi. Sadece 1 hastada işlem laparotomi ile başlanıp yaygın adezyonlar nedeniyle laparotomik olarak tamamlandı. Hidrosalpenks tanılı hastaları %72,2' sinin (n=13) gravidası "0"

olarak saptanmış olup iki hastanın yaşayan çocuğu mevcuttu. 10 hastaya bilateral 8 hastaya unilateral salpenjektomi uygulandı.

Ektopik gebelik ve TOA nedeniyle unilateral salpenjektomi yapılan hastalar da dahil edilince toplam 11 hastaya unilateral salpenjektomi yapıldı. Bilateral salpenjetomi grubunda AMH düşüş oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük saptandı (%11,8; %7,1) (Tablo 9.)

Kliniğimizde ektopik gebelik için tercih edilen cerrahi yöntem uygun olan hastada salpingostomi şeklindedir. Salpenjektomi kontrol altına alınamayan kanamalarda, tam kat tuba hasarlarında tercih edilmektedir. Ektopik gebelik endikasyonu ile salpenjektomi yapılan hastalar acil, hemodinamik olarak unstabil olduğundan preoperatif veri eldesi yeterli olmamıştır. İki operasyon da bu acil durum nedeniyle laparotomik olarak gerçekleştirdi.

Tablo 12. Bilateral ve unilateral salpenjektomi grubundan AMH düşüş oranının karşılaştırılması

	Preop AMH	Postop AMH	AMH' daki düşüş oranı
<i>Unilateral Salpenjetomi*</i>	1,8 (0,8-12,3)	1,7 (0,6-12,1)	%7,1
<i>Bilateral Salpenjektomi n=13**</i>	2,3 (0,8-11,2)	2,0 (0,5-10,8)	%11,8
<i>p değeri</i>	0,004	0,001	0,072

Veriler medyan(minimum-maksimum) şeklinde gösterildi.

*8 hidrosalpenks, 1 TOA, 2 ektopik gebelik

**10 hidrosalpenks, 2 TOA, 1 sterilizasyon istemi

AMH düşüş oranı: (Preop AMH-Postop AMH)/Preop AMH _x 100

Toplam 11 hastaya unilateral salpenjektomi yapılmış olup bu grubu daha önce de belirtildiği gibi hidrosalpenks, ektopik gebelik ve TOA oluşturmaktadır. Geri kalan 108 hastaya bilateral salpenktomi uygulandı. Toplam 227 tuba uterina patolojiye gönderildi. Spesmenlerinin patoloji sonuçlarına bakacak olursak en fazla raporlanan sonuç %58,5 ile “spesifik patoloji izlenmedi” şeklindedir. Bu raporu; “Paratubal kist (Morgagni Hidatid kisti)” (%17,6) ve “Hidrosalpenks” (%9,3) takip etmektedir. Sadece bir tuba uterina spasmeni sonucu “Adenomatoid Tümör” şeklinde raporlanmıştır. 227 tubanın hiçbirinde seröz tubal intraepitelyal karsinom(STIK) saptanmamıştır.

Tablo 13. Tuba uterina spesmenlerinin patoloji sonuçlarına göre frekans dağılımı

PATOLOJİ SONUÇLARI	Olgu sayısı	Yüzde(%)
<i>“Spesifik Patoloji İzlenmedi”</i>	133	58,5
<i>“Paratubal Kist(Morgagni Hidatid Kisti)”</i>	40	17,6
<i>“Hidrosalpenks”</i>	21	9,3
<i>“Endometriosis Eksterna”</i>	11	4,8
<i>“Akut Salpenjit”</i>	7	3,0
<i>“Fokal Fibrosiz”</i>	5	2,2
<i>“Apse Formasyonu”</i>	3	1,3
<i>“Salpingitis İsthmica Nodosa”</i>	2	0,8
<i>“Tüberküloz Salpenjiti”</i>	2	0,8
<i>“Ektopik Gebelik”</i>	2	0,8
<i>“Adenomatoid Tümör”</i>	1	0,4
TOPLAM	227	100

İntraoperatif ve erken postoperatif dönemdeki saptanan komplikasyonlar tablo 11’ de belirtildi. Toplam komplikasyon oranı % 15,9 (n=19) olarak saptandı. Bunların büyük kısmını minör komplikasyon %13.4 (n=16) oluşturmaydı.

Dört (%3.3) hastada postoperatif ateş saptanıp bu durum atalekteziye bağlanmıştır. Antibiyotiğinin uzatılması ve peep (positive end expiratory pressure) ile tedavi edilmiştir. VKİ’ i 33(kg/ m²) ve üzeri olan 3 hastada kesi yeri enfeksiyonu gelişmiş olup aralıklı debridmanlı pansuman, alınan yara yeri kültürüne göre antibiyoterapi uygulanması ve ardından kültür üremesi olamaması üzerine sekonder sütürasyon ile tedavi edilmiştir. Sekiz hastaya intraoperatif ya da postoperatif dönemde kan transfüzyonu yapılmış olur bunlardan 2’ si rüptüre hemodinamik olarak unstabil olan ektopik gebelik vakasıdır. 1 hastada ise postoperatif 2. günde sol derin popliteal vende tromboz saptanmış olup antikoagülan ile taburcu edilmiştir.

Majör komplikasyonlara bakacak olursak; daha önce 1 kez İÜİ 1 kez İVF başarısızlığı olup bilateral hidrosalpenks endikasyonu ile operasyona alınan primer infertil hastada rektosigmoid kolon perforasyonu gerçekleşmiştir. Postop 3. günde genel cerrahi tarafından kolostomi açılmış ardından postop 6. ayda kolostomi kapatılmıştır. Bir diğer majör komplikasyon ise mesane hasarı olup, geçirilmiş 3 sezaryen öyküsü olan hastanın TLH operasyonu sırasında gerçekleşmiştir. Primer suture edilip operasyon sonrası sonda kateterizasyonu 10 gün boyunca devam edilmiştir. Son majör komplikasyon mitral kapak replasmanı nedeniyle Varfarin Sodyum kullanan hastada gerçekleşmiştir. Preoperatif hazırlıkları sırasında Varfarin Sodyum kesilip heparin infüzyonu başlanmıştır. Operasyon sonrası 14. saatte pulmoner trombo emboli geçirmiştir. 6 gün yoğun

bakım ardından 5 gün servis takibinden sonra şifa ile taburcu edilmiştir. (Tablo 14.)

Tablo 14. İntraoperatif ve erken postoperatif komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	N(%)	MÜDAHALE
Minör Komplikasyon	16 (%13.4)	
Postoperatif ateş	4 (%3.3)	Antibiyotik
Yara yeri enfeksiyonu	3 (%2,5)	Antibiyotik, debridmanlı pansuman, sekonder sütürasyon
Kan transfüzyonu	8 (%6.7)	
Derin ven trombozu	1 (%0,8)	Antikoagülan
Majör Komplikasyon	3 (%2,5)	
Mesane hasarı	1 (%0,8)	Primer sütürasyon
Bağırsak hasarı	1 (%0,8)	Kolostomi açılması
Pulmoner tromboemboli	1 (%0,8)	Göğüs Hastalıkları YBÜ devir

5. TARTIŞMA

Elektif salpenjektomi son yıllarda giderek artan bir uygulamadır. Nedenlerinden biri; Piek ve ark. larının 2001 yılında ortaya koyduğu ve sonraki çalışmalarla daha güçlü bir teori haline gelen epitelyal over kanserinin distal tubadan kaynaklandığı bilgisidir [3, 26, 27, 29]. Bu çalışmaların sonucunda benign nedenlerle yapılan pelvik operasyonlarda salpenjektomi eklenmesi jinekoloji camiasında tartışılmaya başlanmıştır. Salpenjektominin bir diğer sık endikasyonu ise hidrosalpenkstir. İVF öncesi hidrosalpenksli olgulara salpenjektomi uygulandığında hem gebelik hem de canlı doğum oranının anlamlı olarak arttığı ortaya konulduğundan beri üreme cerrahisinde de salpenjektomi yaygın olarak uygulanmaktadır [34, 35].

Over kanlanması ovaryen ve internal iliak arterlerce olmaktadır. Aorta abdominalis'ten ayrılan a.ovarica ile a.iliaka internadan ayrılan a. uterina tüm genital organların beslenmesinde önemli rol oynamaktadır [7]. Pelvik organlar arasındaki bu sıkı damar anastomozlarının salpenjektomi ile bozulabileceği öne sürülmektedir. Salpenjektomi yapılarak ovaryen vasküleritenin bozulması sonucu ovaryen rezervde hasar oluşması potansiyel bir durum mu sorusunu akla getirmektedir. Literatürde salpenjektominin over rezervine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur.

Histerektomi sırasında operasyona eklenen salpenjektomin over rezervine etkisini araştıran ilk çalışmalardan biri 2007 yılında ülkemizden gelmiştir. Sezik ve ark. ları 24 hastalık randomize kontrollü çalışmasında bu hipotezi FSH, LH, E2 gibi biyokimyasal markerlar ve ultrasonografik ölçümler ile araştırmayı

amaçlamışlardır. Çalışmada histerektomi sırasında salpenjektomi yapılan ile salpenjektomi yapılmayan 12 hastalık iki grup oluşturulmuştur. Her iki grup arasında biyokimyasal değerlerde anlamlı fark saptanmamasına rağmen over kanlanmasındaki azalmanın salpenjektomi yapılan grupta daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir [110]. Gerek hasta sayının az olması gerek AMH gibi daha spesifik bir markerın kullanılmaması bizim çalışmamızda daha değerli veriler elde etmemizi sağlamıştır.

Song ve ark. larının yaptığı randomize kontrollü çalışmada laparoskopik histerektomi yapılan hastalarda profilaktik salpenjektominin AMH üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya toplam 68 hasta dahil edilmiş; bunlardan 34'ü salpenjektomi yapılan, 34'ü ise salpenjektomi yapılmayan grubu oluşturmuştur. Çalışmada birincil sonuç değeri ameliyattan önce ve ameliyattan 3 ay sonra AMH değerlerine bakılarak ovaryen rezervinin değişikliğini yansıtmak amaçlanmıştır. İki grup arasında ameliyat süresi, ameliyat esnasında kanama ve komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır. Her iki grupta da AMH seviyeleri ameliyat öncesi değerlerinde göre düşük bulunmuştur. AMH da azalma oranı her iki grupta belirgin farklılık olmamakla birlikte salpenjektomi grubunda %12.5 iken salpenjektomi yapılmayan grupta %10.8 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda laparoskopik histerektomi yapılan hastalara salpenjektominin eklenmesinin over rezervi üzerinde negatif bir etkisinin olmadığı, histerektominin ovaryen rezervi azalttığı sonucuna varılmıştır [111]. Fakat bu çalışmada da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz gibi AMH' daki düşüş oranının salpenjektomi yapılan grupta daha belirgin olduğu ortadadır.

Başka bir çalışmada Paul ve ark.ları 13 yıllık salpenjektomi tecrübesini retrospektif olarak incelemiştir. Çalışmaya ortalama yaşları 43 olan total laparoskopik histerektomi ve bilateral salpenjektomi yapılan 1470 hasta dahil edilmiştir. Endikasyonların başında bizim çalışmamızda olduğu gibi myoma uteri (%67, n=985) gelmektedir. Tek bir spesmende paratubal borderline seröz malignite tespit edilmiştir. 6 aydan 13 yıla kadar olan takip sürelerinde 17(%1.1) hastada adneksiyel patoloji saptanmış ve bu hastalardan 8' i tekrar operasyon geçirmiştir. Ovaryen malignite hiçbir spesmende saptanmamıştır. Bu çalışmada over rezerv ya da menopozal durumla ilgili bir veri belirtilmemiştir [112].

Venturella ve ark. ları ise profilaktik bilateral salpenjektomi(PBS) yapılan hastalarda yapılan işlemin over rezervine 3 ile 5 yıl sonraki uzun dönem etkilerini incelemişlerdir. PBS yapılan hastaların ovaryen yaşı; 652 sağlıklı kadın (intakt uterus ve adneks) verileriyle istatistiksel modelleme oluşturularak elde edilen OvAge isimli yöntem ile değerlendirilmiştir. OvAge yönteminde; AMH, FSH, 3D antral follikül sayısı, vasküler indeks, akım indeksi ve vasküler akım indeksi değerleri kombine edilmektedir. Birincil sonuç ölçümü; PBS ve kontrol grubu arasındaki OvAge/yaş ilişkisidir. Sonuç olarak bu modele göre total laparoskopik histerektomiye(TLH) PBS'nin eklenmesinin ameliyattan yaklaşık 3-5 yıl sonra geç reproduktif yıllarda ovaryen yaşı değiştirmeyeceği sonucu çıkmıştır [113].

Yine, Venturella ve ark. larının yaptığı randomize kontrollü çalışmada profilaktik bilateral salpenjektomiye giden hastalarda over ve tuba uterinaya yakın yumuşak dokuların çıkarılmasının over rezervini bozmadığı savunulmuştur [114]. Laparoskopik cerrahi uygulanan 186 hastanın 143 tanesine laparoskopik myomektomi 43 tanesine de laparoskopik cerrahi sterilizasyon işlemi

uygulanmıştır. Hastalar rastgele iki gruba ayrılmış; grup 1 de (n=91) standart salpenjektomi gerçekleştirilmiş, grup 2 (n=95) tüplerle beraber mezosalpinks çıkarılmıştır. Cerrahiden önce ve cerrahiden 3 ay sonra AMH, FSH, 3D AFC, VI, FI, Vasküler Akım İndeksi (VFI) ve OvAge değerleri her hasta için kaydedilmiştir. Sonuçlara bakıldığında; gruplar arasında ovaryen rezerv değişikliği açısından AMH, FSH, 3D AFC, VI, FI, VFI ve OvAge değerlerinde değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat her iki grupta da AMH değerlerindeki düşüş vasküler kan akımında ve antral folikül sayısındaki azalma dikkati çekmektedir. Gruplar operasyon süreleri, hemoglobin seviye değişiklikleri, ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranı açısından benzer olarak bulunmuştur. Salpenjektomi sırasında mezosalpinksin de cerrahi olarak çıkarılmasının ovaryen rezerve ek bir zarar vermediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca mezosalpinksin çıkarılmasının da eşlik ettiği geniş salpenjektomi kan kaybı miktarını, hastanede kalış süresini veya normal aktiviteye dönüş süresini etkilememiştir [114].

Asgari ve ark.larının 2018’ de 30 hasta ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada sonuçlar çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Histerektomi ile histerektomi+bilateral salpenjektomi grupları karşılatırılmıştır. Operasyon öncesi ve operasyondan 3 ay sonra kan alınıp FSH ve AMH değişimlerine bakılmıştır. Postop 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı şekilde AMH değerleri düşük FSH değeri de yüksek saptanmıştır. Çalışma kısıtlılığının başında hasta sayısı gelmektedir. Bu çalışma ile salpenjektomi sanıldığı kadar masum bir uygulama olmadığı görüşü ortaya atılmıştır [115].

Collins ve ark. ları İsveç’ te retrospektif olarak 23,369 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada histerektomi sırasında bilateral salpenjektomi yapılan hastalar ile sadece histerektomi yapılan hastaların menopoiz semptomlarını görölme zamanını karşılaştırmıştır. Bilateral salpenjektomi grubunda semptomların 1 yıl daha erken göröndüğü tespit edilmiştir. Bu da bizim çalışmamızın sonuçlarını destekleyen, over rezervini etkilediğine dair kanıt olabilecek bir bilgidir [116].

Yardımcı üreme teknikleri öncesinde saptanan hidrosalpenksin tedavisinde salpenjektomi veya tubal okluzyon yapılması gerekliliği konusunda fikir birliği mevcut değildir. Salpenjektominin overin gonodotropinlere yanıtının değişmeyeceğini savunan makaleler olduğu kadar [117, 118], salpenjektominin over cevabını azalttığını belirten yayınlar da mevcuttur [10, 119].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Atilgan ve ark. ları hayvan deneyinde salpenjektomi yapılan farelerin over histolojisini, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) boyama yöntemiyle incelemişlerdir. Salpenjektomi yapılan taraftaki overde granuloza hücrelerinde PCNA boyamanın azaldığını, fibrozisin ve atretik foliküllerin arttığını dolayısıyla over rezervinin azaldığını bildirmişlerdir [120]. Bizim sonuçlarımızı destekler bir bulgu olduğu ortadadır.

Ye ve ark. ları çalışmasında IVF tedavisi için gelen hidrosalpenks veya ektopik gebelik nedeniyle unilateral veya bilateral salpenjektomi tedavisi uygulanmış hastalar ile tubal cerrahi geçirmemiş hastalarda AFS, AMH, FSH düzeylerini ve IVF sırasında toplanan oosit sayısını karşılaştırmıştır.

Salpenjektominin AFS'nı azalttığı, AMH' ı azalttığı, FSH' ı arttırdığı ancak toplanan oosit sayısında fark yaratmadığı bildirmişlerdir [9].

Nakagawa ve ark.larının IVF işlemi öncesi hidrosalpenks yönetiminde en uygun cerrahi yöntemi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada; proksimal tubayı ayırma ile salpenjektomiyi karşılaştırmıştır. Operasyon sonrası FSH değerinin operasyon öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde salpenjektomi grubunda arttığını tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda proksimal tubal ayırmanın over rezervi açısından daha emniyetli olduğu sonucuna varılmıştır [121].

Fan ve ark. larının salpenjektominin ivf siklüsleri üzerindeki etkisini araştıran 25 çalışmadan oluşan meta-analizinde; 40 yaşın altında toplam 4828 hasta (1935 salpenjektomi yapılmış/2893 salpenjektomi yapılmamış) dahil edilmiştir. Karşılaştırılan grupları; unilateral salpenjektomi, bilateral salpenjektomi ve salpenjektomi yapılmayanlar olarak belirlenmiştir. Total gonadotropin dozu, stimülasyon süresi, hCG günü E2 düzeylerinde fark olmadığı ancak elde edilen oosit sayısının belirgin olarak salpenjektomi yapılan tarafta daha az olduğu ortaya koyulmuştur. Ayrıca bilateral salpenjektomi yapılan grupta ise FSH seviyeleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır [122].

Çalışmamızdaki gibi AMH değerleri kullanılarak yapılan bir çalışmada; tubal faktör nedeniyle infertil hastaların bir grubuna tubalar korunarak IVF yapılırken, diğer grup salpenjektomi sonrası IVF'e alınmıştır. Salpenjektomi uygulanan kadınlarda daha düşük oosit sayısı ve daha düşük AMH değerleri elde edilmiştir [8]. Bu bulgular gebelik oranlarında belirgin fark olmasa da over

rezervini etkilemesi nedeniyle pelvik cerrahide dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Ülkemizden Şahin ve ark. larının 131 ektopik gebelik vakasıyla yaptıkları çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Sadece Metotreksat(Grup-1, n=55), sadece salpenjektomi(grup-2, n=61) ve Metotreksat sonrası salpenjektomi(Grup-3, n=15). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası AMH değerleri ölçülmüştür. Sonuçlarda operasyondan 1 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı olarak AMH' lar salpenjektomi gruplarında daha düşük tespit edilmiştir. Postoperatif 3 ayda da AMH bakılmış ve postoperatif 1. Aydaki kadar dramatik olmasa da AMH değerleri salpenjektomi grubunda daha düşük saptamışlardır. Bu durum oluşan vasküler hasarın daha sonra reanastomozlar ile geri dönmesi şeklinde yorumlanmıştır [123].

Çalışmamızda saptanan Adenomatoid tümör literatürde; uterus, tuba uterina, over, epididim, spermatik kord gibi genital organları tutan seyrek görülen benign bir tümördür. Kadınlarda genellikle asemptomatik olup rastlantısal olarak saptanırken, erkeklerde skrotal kitle ve ağrıya yol açmaktadır. Kadınlarda daha çok rastlantısal olarak saptansa da bu tümörlerin bazen tuba lümenini distorsiyona uğratacak şekilde büyüyebileceği ve luminal katlantıların stromasına doğru infiltratif gelişim gösterebileceği düşünülerek özellikle frozen kesitlerinde adenokarsinomla ayrımı açısından dikkatli olunmalıdır şeklinde ibareler yer almaktadır. Herhangi bir pre-kanseröz lezyon olduğu belirtilmemiştir [109].

Literatürdeki çalışmaların bir kısmında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da salpenjektomi sonrası AMH değerlerindeki düşüş ortadadır. Over kanseri

nedeniyle bir yılda yaklaşık 16.000 kişi yaşamını yitirmektedir. Ancak bir yılda yaklaşık 490.000 kadın kardiyovasküler hastalık ve 48.000 kadın femur başı kırığı nedeniyle yaşamını yitirmektedir [43]. Yapılan bir çalışmada bir over kanserini tedavi etmek için bilateral salpingo-ooferektomi yapılması gereken hasta sayısı (number need to treat) 323 olarak saptanmıştır [44]. Sadece salpenjektomi ile ilgili böyle bir veri literatürde henüz mevcut değildir. Pelvik cerrahi işlemlerden olan salpenjektominin teorik olarak over fonksiyonunu yapışıklıklara bağlı, ya da direk vasküler hasara bağlı kanlanmada bozukluk yaratarak over rezervini olumsuz etkileyebilme riski aşîkârdır.

Son olarak, histerektomi ve PBS yapılan hastalardaki over rezervindeki düşüş direkt olarak PBS ile ilgili değil, belki de histerektomi sonucu ovaryen kanlanmanın bozulması nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Bu duruma açıklık getirmek üzere, histerektomide PBS yapılan ve yapılmayan hasta grupları oluşturulup, prospektif bir çalışma yapmak gerekir.

Ancak çalışmamızda, çeşitli endikasyonlarla yalnız salpenjektomi yapılan 24 hastadaki sonuçlar da, ovaryen rezervin düştüğünü gösterdiğine göre, salpenjektominin (unilateral veya bilateral olsun) over rezerv kaybı ile ilgili ciddi bir faktör olduğunu söylemek çok da yanlış olmaz.

6. SONUÇLAR

* Genç hastalarda yapılan histerektomilerde mümkün olduğunca ovaryen kan akımı korunmalıdır.

* Salpenjektomi over kan akımına potansiyel bir hasar vererek over cevabını etkileyebilir.

* Elektif salpenjektomi planlanırken olası genel riskler ve faydalar göz önünde bulundurulmalıdır.

* Salpenjektomi sanıldığı kadar masum bir uygulama değildir.

* Geniş bir örneklem sayılı, farklı yaş gruplarının kendi aralarında değerlendirildiği, salpenjektominin kalıcı etkisini araştıran prospektif randomize çalışmalar, sonuçları daha da netleştirecektir.

7. ÖZET

Salpenjektomi Operasyonlarının Over Rezervi Üzerine Etkileri

Salpenjektomi, son yıllarda tüm dünya genelinde giderek artan bir hızla yapılan bir operasyondur. Gerek over kanseri etyopatogenezindeki değişiklikler sonucu önerilen profilaktik salpenjektomi gerek İVF tedavisi planlanan hidrosalpenks tanılı hastanın tedavi öncesi başarı şansının artırılması için uygulanan salpenjektomi bu durumun ana nedenleri arasındadır. Over, tuba ve uterusun yoğun damarsal anastomozları ortadadır. Yaptığımız bu işlem ile damarsal ağa verilen potansiyel hasar sonucunda ovaryen fonksiyonu nasıl bir etkide bulunduğumuz son yıllarda araştırmalara konu olmuştur. Biz de çalışmamızda salpenjektominin over rezervine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza çeşitli endikasyonlarla salpenjektomi operasyonu geçiren 28 ile 54 yaş arasında ($42,4 \pm 5,5$) toplam 119 hasta prospektif olarak dahil edildi. Preoperatif ve postoperatif 6. haftada ölçülen FSH, LH, E2 ve AMH değerleri karşılaştırıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile, normal dağılım göstermeyen operasyon öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması Wilcoxon İşaret testi ile incelendi. Analiz sonuçlarına bakıldığında; over rezervinin en önemli belirteçlerinden olan AMH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, FSH ve LH değerlerinde yükselme saptandı ($p < 0,001$). Endikasyonlara göre AMH düşüş oranına bakıldığında; yaş ortalaması $44,3 \pm 3,7$ olan histerektomi sırasında profilaktik salpenjektomi grubunda ($n=95$) AMH düşüş oranı %50 iken, yaş ortalaması $34,4 \pm 4,2$ ile daha düşük saptanan hidrosalpenks, tuba-ovaryen apse, ektopik gebelik nedeniyle sadece salpenjektomi yapılan diğer grupta ($n=24$) %11.1 olarak görüldü. Diğer grup alınan tüp sayısına göre değerlendirildiğinde; bilateral salpenjektomide %11.8, unilateral salpenjektomide %7,1' lik AMH değerinde düşüş saptandı. Sonuç olarak; salpenjektomi potansiyel vasküler hasar oluşturarak over rezervini olumsuz etkileyebilir. Salpenjektomi sanıldığı kadar masum bir uygulama olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Salpenjektomi, Over Rezervi, AMH

8. SUMMARY

The Effect of Salpingectomy Operations on Ovarian Reserve

Salpingectomy has been an ever increasing operation worldwide in recent years. It performed both prophylactically due to recommendations resulting from changes in ovarian cancer etiopathogenesis and, aiming to enhance the success rate of planned IVF in patients diagnosed with hydrosalpinx are among the main reasons of this situation. The great deal of vascular anastomoses among the ovary, tuba and uterus are well known. The effect of potential damage in vascular network on ovarian function resulting from this operation has been the subject of research in recent years. In our study, we aimed to investigate the effect of salpingectomy on ovarian reserve. A total of 119 patients aged 28 to 54 ($42,4 \pm 5,5$) years undergoing salpingectomy with various indications were included prospectively in our study. FSH, LH, E2 and AMH levels measured preoperatively and at postoperative 6th week were compared. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check normal distribution of continuous variables and, Wilcoxon Sign Test was used to compare the pre- and post-operative levels with the non-normal distribution. The results of the analysis showed a statistically significant decrease in the AMH levels, which is one of the most important markers of ovarian reserve; and statistically significant increase in FSH and LH levels ($p < 0.001$). The decrease in AMH levels were found 50 % in prophylactic salpingectomy group ($n=95$) with the mean age 44.3 ± 3.7 years while the other group ($n=24$) with the mean age 34.4 ± 4.2 years undergoing salpingectomy due to hydrosalpinx, tubo-ovarian abscess or ectopic pregnancy showed a lower decrease of 11.1 % in terms of salpingectomy indications. AMH levels decreased 11.8 % in bilateral salpingectomy group and 7.1 % in unilateral salpingectomy group when the other group was evaluated according to the number of tubes removed. As a result; salpingectomy may adversely affect ovarian reserve by potentially creating vascular damage. Salpingectomy may not be an innocent operation as it seems.

Key Words: Salpingectomy, Ovarian Reserve, AMH

9. KAYNAKLAR

1. McAlpine, J.N., et al., *Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **210**(5): p. 471 e1-11.
2. Crum, C.P., et al., *The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. **19**(1): p. 3-9.
3. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory*. Am J Surg Pathol, 2010. **34**(3): p. 433-43.
4. Dietl, J., *Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(2): p. 241-6.
5. OVCARE. Preventing ovarina cancer 2015. ; Available from: www.ovcare.ca/prevention/educational_videos
6. ; Available from: <http://www.trsgo.org/1/haber/10/proflaktik-bilaretal-salpenjektomi>.
7. Sladkevicius, P., L. Valentin, and K. Marsal, *Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1993. **3**(3): p. 199-208.
8. Grynnerup, A.G., A. Lindhard, and S. Sorensen, *Anti-Mullerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2013. **92**(11): p. 1297-303.
9. Ye, X.P., Y.Z. Yang, and X.X. Sun, *A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMullerian hormone level and ovarian reserve*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(1): p. 53 e1-10.
10. Gelbaya, T.A., et al., *Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges*. Fertil Steril, 2006. **85**(5): p. 1464-8.
11. Soranus, *Soranus Gynecology*. Publications of the Institute of the History of Medicine, the Johns Hopkins University 2d ser : Texts and documents,. 1956, Baltimore,: Johns Hopkins Press. xlix, 258 p.
12. Hsueh, A.J., et al., *Hormonal regulation of early follicle development in the rat ovary*. Mol Cell Endocrinol, 2000. **163**(1-2): p. 95-100.
13. *Anastomoses Between Utero - Ovarian Arteries, Variations*. Ronald A. Bergman. Dubreuil-Chambardel, 1925. Available from: ; Available from: <http://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/Cardiovascular/Images0400/0475.shtml>
14. *Variations in Ovarian Arterial Supply*. Ronald A. Bergman J. Chir. (Paris) 51:161-176, 1938. Available from: 39 Available from: <http://www.anatomyatlases.org/AnatomicVariants/Cardiovascular/Images0300/0354.shtml>.
15. Ouyang, Z., et al., *Role of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses in uterine artery embolization: initial anatomic and radiologic studies*. Surg Radiol Anat, 2012. **34**(8): p. 737-41.

16. Razavi, M.K., et al., *Angiographic classification of ovarian artery-to-uterine artery anastomoses: initial observations in uterine fibroid embolization*. Radiology, 2002. **224**(3): p. 707-12.
17. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
18. Kobayashi, H., et al., *A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan*. Int J Gynecol Cancer, 2008. **18**(3): p. 414-20.
19. Menon, U., et al., *Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. Lancet Oncol, 2009. **10**(4): p. 327-40.
20. Woodward, E.R., et al., *Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective*. BJOG, 2007. **114**(12): p. 1500-9.
21. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 7-30.
22. Herbst, A.L., *The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(4): p. 1099-105; discussion 1105-7.
23. Biskind, G.R., B. Kordan, and M.S. Biskind, *Ovary transplanted to spleen in rats: the effect of unilateral castration, pregnancy, and subsequent castration*. Cancer Res, 1950. **10**(5): p. 309-18.
24. Fathalla, M.F., *Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia?* Lancet, 1971. **2**(7716): p. 163.
25. Dubeau, L., *The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes?* Gynecol Oncol, 1999. **72**(3): p. 437-42.
26. Piek, J.M., et al., *Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer*. J Pathol, 2001. **195**(4): p. 451-6.
27. Kindelberger, D.W., et al., *Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship*. Am J Surg Pathol, 2007. **31**(2): p. 161-9.
28. Kurman, R.J. and M. Shih Ie, *Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm*. Hum Pathol, 2011. **42**(7): p. 918-31.
29. Przybycin, C.G., et al., *Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin?* Am J Surg Pathol, 2010. **34**(10): p. 1407-16.
30. Obstet Gynecol Sci. 2018 Sep;61(5):542-552.<https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.542>.
31. Sep;61(5):542-552., O.G.S. and <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.542>.
32. Kodaman, P.H., A. Arici, and E. Seli, *Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2004. **16**(3): p. 221-9.

33. Camus, E., et al., *Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies*. Hum Reprod, 1999. **14**(5): p. 1243-9.
34. Strandell, A., et al., *Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial*. Hum Reprod, 2001. **16**(11): p. 2403-10.
35. Johnson, N., et al., *Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD002125.
36. Diamond, M.P. and A.H. DeCherney, *Surgical techniques in the management of ectopic pregnancy*. Clin Obstet Gynecol, 1987. **30**(1): p. 200-9.
37. Zhu, L., F. Wong, and J. Bai, *Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy*. Chin Med J (Engl), 2000. **113**(9): p. 810-2.
38. Whiteman, M.K., et al., *Inpatient hysterectomy surveillance in the United States, 2000-2004*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(1): p. 34 e1-7.
39. Materia, E., et al., *Hysterectomy and socioeconomic position in Rome, Italy*. J Epidemiol Community Health, 2002. **56**(6): p. 461-5.
40. Fogle, R.H., et al., *Ovarian androgen production in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8): p. 3040-3.
41. Benedet, J.L., et al., *FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology*. Int J Gynaecol Obstet, 2000. **70**(2): p. 209-62.
42. Parker, W.H., et al., *Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(4): p. 709-16.
43. Parker, W.H., *Ovarian conservation versus bilateral oophorectomy at the time of hysterectomy for benign disease*. Menopause, 2014. **21**(2): p. 192-4.
44. Jacoby, V.L., et al., *Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study*. Arch Intern Med, 2011. **171**(8): p. 760-8.
45. Miller, D.M., et al., *Opportunistic salpingectomy: the way forward-response to Steven Narod*. Curr Oncol, 2013. **20**(3): p. 143-4.
46. Sieh, W., et al., *Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies*. Int J Epidemiol, 2013. **42**(2): p. 579-89.
47. Lessard-Anderson, C.R., et al., *Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma*. Gynecol Oncol, 2014. **135**(3): p. 423-7.
48. Rao, G.D., et al., *Fertility preservation in women undergoing cancer treatment*. Lancet, 2004. **363**(9423): p. 1829-30.
49. Broekmans, F.J., M.R. Soules, and B.C. Fauser, *Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences*. Endocr Rev, 2009. **30**(5): p. 465-93.
50. Hansen, K.R., et al., *A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause*. Hum Reprod, 2008. **23**(3): p. 699-708.
51. Scott, R.T., Jr., et al., *Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization*. Fertil Steril, 1990. **54**(2): p. 297-302.

52. Jayaprakasan, K., et al., *The three-dimensional ultrasonographic ovarian vascularity of women developing poor ovarian response during assisted reproduction treatment and its predictive value*. Fertil Steril, 2009. **92**(6): p. 1862-9.
53. Tal, R. and D.B. Seifer, *Ovarian reserve testing: a user's guide*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **217**(2): p. 129-140.
54. van Rooij, I.A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve*. Hum Reprod, 2002. **17**(12): p. 3065-71.
55. Muttukrishna, S., et al., *Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients?* BJOG, 2004. **111**(11): p. 1248-53.
56. Hendriks, D.J., et al., *The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review*. Fertil Steril, 2006. **86**(4): p. 807-18.
57. Hendriks, D.J., et al., *Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve*. Hum Reprod, 2005. **20**(1): p. 163-9.
58. Kwee, J., et al., *Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study*. Hum Reprod, 2003. **18**(7): p. 1422-7.
59. Muasher, S.J., et al., *The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril, 1988. **50**(2): p. 298-307.
60. Scott, R.T., et al., *Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril, 1989. **51**(4): p. 651-4.
61. Esposito, M.A., C. Coutifaris, and K.T. Barnhart, *A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women*. Hum Reprod, 2002. **17**(1): p. 118-23.
62. Smotrich, D.B., et al., *Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome*. Fertil Steril, 1995. **64**(6): p. 1136-40.
63. Ignacio, F.S., et al., *Ovarian response to porcine FSH in association with ablation-induced or spontaneous follicular wave development during the estrous cycle in crossbred and Brazilian Warmblood mares*. Anim Reprod Sci, 2013. **137**(1-2): p. 82-7.
64. Welt, C.K., et al., *Differential regulation of inhibin A and inhibin B by luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and stage of follicle development*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(6): p. 2531-7.
65. Tinkanen, H., et al., *Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function*. European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, 2001. **94**(1): p. 109-113.
66. Seifer, D.B., et al., *Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome*. Fertil Steril, 1997. **67**(1): p. 110-4.
67. Nelson, S.M., *Biomarkers of ovarian response: current and future applications*. Fertil Steril, 2013. **99**(4): p. 963-9.
68. Cate, R.L., et al., *Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells*. Cell, 1986. **45**(5): p. 685-98.

69. Cui, L., et al., *Antimullerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause*. *Fertil Steril*, 2016. **105**(2): p. 481-5 e1.
70. Knight, P.G. and C. Glister, *TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development*. *Reproduction*, 2006. **132**(2): p. 191-206.
71. Nilsson, E., N. Rogers, and M.K. Skinner, *Actions of anti-Mullerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition*. *Reproduction*, 2007. **134**(2): p. 209-21.
72. Durlinger, A.L., et al., *Control of primordial follicle recruitment by anti-Mullerian hormone in the mouse ovary*. *Endocrinology*, 1999. **140**(12): p. 5789-96.
73. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary*. *Endocrinology*, 2002. **143**(3): p. 1076-84.
74. Andersen, C.Y., et al., *Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles*. *Hum Reprod*, 2010. **25**(5): p. 1282-7.
75. Kelsey, T.W., et al., *A validated model of serum anti-mullerian hormone from conception to menopause*. *PLoS One*, 2011. **6**(7): p. e22024.
76. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)*. *Hum Reprod Update*, 2010. **16**(2): p. 113-30.
77. Baker, M.L., S.A. Metcalfe, and J.M. Hutson, *Serum levels of mullerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immunoassay*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. **70**(1): p. 11-5.
78. Kevenaar, M.E., et al., *Serum anti-mullerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice*. *Endocrinology*, 2006. **147**(7): p. 3228-34.
79. Josso, N., et al., *An enzyme linked immunoassay for anti-mullerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. **70**(1): p. 23-7.
80. Al-Qahtani, A., et al., *Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Mullerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. **63**(3): p. 267-73.
81. Kumar, A., et al., *Development of a second generation anti-Mullerian hormone (AMH) ELISA*. *J Immunol Methods*, 2010. **362**(1-2): p. 51-9.
82. La Marca, A., et al., *Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction*. *Reprod Biomed Online*, 2011. **22**(4): p. 341-9.
83. Seifer, D.B., et al., *Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women*. *Fertil Steril*, 2009. **92**(5): p. 1674-8.
84. Freeman, E.W., et al., *Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women*. *Fertil Steril*, 2007. **87**(1): p. 101-6.
85. La Marca, A., et al., *Normal serum anti-Mullerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. **163**(2): p. 180-4.
86. Tsepidis, S., et al., *Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women*. *Hum Reprod*, 2007. **22**(7): p. 1837-40.

87. Kallio, S., et al., *Antimullerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route*. *Fertil Steril*, 2013. **99**(5): p. 1305-10.
88. Koninger, A., et al., *Anti-Mullerian-hormone levels during pregnancy and postpartum*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2013. **11**: p. 60.
89. Mes-Krowinkel, M.G., et al., *Influence of oral contraceptives on anthropomorphometric, endocrine, and metabolic profiles of anovulatory polycystic ovary syndrome patients*. *Fertil Steril*, 2014. **101**(6): p. 1757-65 e1.
90. Skalba, P., et al., *Is the plasma anti-Mullerian hormone (AMH) level associated with body weight and metabolic, and hormonal disturbances in women with and without polycystic ovary syndrome?* *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011. **158**(2): p. 254-9.
91. La Marca, A., et al., *Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle*. *Hum Reprod*, 2006. **21**(12): p. 3103-7.
92. Tremellen, K.P., et al., *Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve*. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2005. **45**(1): p. 20-4.
93. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. *Hum Reprod Update*, 2006. **12**(6): p. 685-718.
94. Nelson, S.M., R.W. Yates, and R. Fleming, *Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles--implications for individualization of therapy*. *Hum Reprod*, 2007. **22**(9): p. 2414-21.
95. Toner, J.P. and D.B. Seifer, *Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimullerian hormone*. *Fertil Steril*, 2013. **99**(7): p. 1825-30.
96. Nakhuda, G.S., et al., *Elevated serum mullerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization*. *Fertil Steril*, 2006. **85**(5): p. 1541-3.
97. Nelson, S.M., et al., *Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception*. *Hum Reprod*, 2009. **24**(4): p. 867-75.
98. Tehrani, F.R., M. Solaymani-Dodaran, and F. Azizi, *A single test of antimullerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause*. *Menopause*, 2009. **16**(4): p. 797-802.
99. van Rooij, I.A., et al., *Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition*. *Menopause*, 2004. **11**(6 Pt 1): p. 601-6.
100. Masiakos, P.T., et al., *Human ovarian cancer, cell lines, and primary ascites cells express the human Mullerian inhibiting substance (MIS) type II receptor, bind, and are responsive to MIS*. *Clin Cancer Res*, 1999. **5**(11): p. 3488-99.
101. Scheffer, G.J., et al., *Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility*. *Fertil Steril*, 1999. **72**(5): p. 845-51.
102. Erdem, A., et al., *Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health*. *J Reprod Med*, 2002. **47**(10): p. 835-9.

103. Broekmans, F.J., et al., *The antral follicle count: practical recommendations for better standardization*. Fertil Steril, 2010. **94**(3): p. 1044-51.
104. Zaidi, J., et al., *Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an in vitro fertilization program*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(5): p. 779-84.
105. Mutlu, M.F., et al., *Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Mullerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles*. J Assist Reprod Genet, 2013. **30**(5): p. 657-65.
106. Nelson, S.M., E.E. Telfer, and R.A. Anderson, *The ageing ovary and uterus: new biological insights*. Hum Reprod Update, 2013. **19**(1): p. 67-83.
107. Lass, A., et al., *Follicular density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve*. Hum Reprod, 1997. **12**(5): p. 1028-31.
108. Lass, A., *Assessment of ovarian reserve - is there a role for ovarian biopsy?* Hum Reprod, 2001. **16**(6): p. 1055-7.
109. Wachter, D.L., et al., *Adenomatoid tumors of the female and male genital tract. A comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 47 cases emphasizing their site-specific morphologic diversity*. Virchows Arch, 2011. **458**(5): p. 593-602.
110. Sezik, M., et al., *Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow*. J Obstet Gynaecol Res, 2007. **33**(6): p. 863-9.
111. Song, T., et al., *Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Mullerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomised controlled trial*. BJOG, 2017. **124**(2): p. 314-320.
112. Paul, P.G., et al., *Thirteen Years of Experience with Opportunistic Bilateral Salpingectomy During TLH in Low-Risk Premenopausal Women*. J Obstet Gynaecol India, 2018. **68**(4): p. 314-319.
113. Venturella, R., et al., *3 to 5 Years Later: Long-term Effects of Prophylactic Bilateral Salpingectomy on Ovarian Function*. J Minim Invasive Gynecol, 2017. **24**(1): p. 145-150.
114. Venturella, R., et al., *Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial*. Fertil Steril, 2015. **104**(5): p. 1332-9.
115. Asgari, Z., et al., *Comparing surgical outcome and ovarian reserve after laparoscopic hysterectomy between two methods of with and without prophylactic bilateral salpingectomy: A randomized controlled trial*. J Cancer Res Ther, 2018. **14**(3): p. 543-548.
116. Collins, E., et al., *Menopausal symptoms and surgical complications after opportunistic bilateral salpingectomy, a register-based cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 2018.
117. Lin, Y.J., et al., *Ovarian response to gonadotropins in patients with tubal factor infertility: salpingectomy versus nonsalpingectomy*. J Minim Invasive Gynecol, 2013. **20**(5): p. 637-41.

118. Surrey, E.S. and W.B. Schoolcraft, *Laparoscopic management of hydrosalpinges before in vitro fertilization-embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion*. Fertil Steril, 2001. **75**(3): p. 612-7.
119. Orvieto, R., et al., *Does salpingectomy affect the ipsilateral ovarian response to gonadotropin during in vitro fertilization-embryo transfer cycles?* Fertil Steril, 2011. **95**(5): p. 1842-4.
120. Atilgan, R., et al., *Investigation of the effects of unilateral total salpingectomy on ovarian proliferating cell nuclear antigen and follicular reserve: experimental study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015. **188**: p. 56-60.
121. Nakagawa, K., et al., *Laparoscopic proximal tubal division can preserve ovarian reserve for infertility patients with hydrosalpinges*. J Obstet Gynaecol Res, 2008. **34**(6): p. 1037-42.
122. Fan, M. and L. Ma, *Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2016. **106**(2): p. 322-329 e9.
123. Sahin, C., et al., *The impact of salpingectomy and single-dose systemic methotrexate treatments on ovarian reserve in ectopic pregnancy*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **205**: p. 150-2.

10. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Salpenjektominin Over Rezervine Etkileri
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Rifat Hakkı GÜRSOY
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hast. ve Doğum. AD. / G.Ü.T.F.
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer: Operasyon öncesi ve sonrası alınan kan tahlilleri salpenjektominin over rezervine etkisi araştırır prospektif çalışma-Uzmanlık Tezi
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.10.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	20.10.2017	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ		☒		
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU		☐		
	DİĞER		☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 533	Toplantı tarihi: 13.11.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Egt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD. Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* Araştırma ile İlişkili
** Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : **Özge**
Soyadı : **Özer**
Doğum Yeri ve Tarihi : **Ankara, 02.07.1988**

Eğitimi:

- 1- Babaeski Cumhuriyet İlköğretim Okulu, Kırklareli (1994-2002)
- 2- Süleyman Demirel Fen Lisesi, Edirne (2002-2006)
- 3- Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara (2007-2013)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):