

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

**SALPENJEKTOMİ OPERASYONUNUN OVER
REZERVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ANTI-
MÜLLERİAN HORMON(AMH) VE OVER
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DERYA ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2022

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

**SALPENJEKTOMİ OPERASYONUNUN OVER
REZERVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ANTİ-
MÜLLERİAN HORMON (AMH) VE OVER
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DERYA ÖZTÜRK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: DOÇ. DR. HASAN BAHADIR SAATLI

İZMİR - 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ:	v
GRAFİK LİSTESİ:.....	v
KISALTMALAR:	vi
ÖZET	viii
SUMMARY	x
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Uterus, Over ve Tuba Uterinaların Anatomisi ve Vaskülarizasyonu	2
2.2. Over Kanseri	5
2.2.1 Over Kanserinin Histopatogenezi	5
2.2.2 Over Kanseri Epidemiyolojisi.....	5
2.2.3. Over Kanserinde Risk Faktörleri.....	6
2.2.4. Over Kanserinde Belirti ve Bulgular.....	7
2.2.5. Over Kanserinde Tanı	8
2.2.6. Over Kanserinde Tarama ve Prognoz	8
2.3. Salpenjektomi	9
2.3.1. Tanım	9
2.3.2. Proflaktik (Opurtunistik) Bilateral Salpenjektomi (PBS)	10
2.3.3. Histerektomiye Eş Salpenjektomi	12
2.3.4. Hidrosalpinkste Salpenjektomi	14
2.3.5. Ektopik Gebelikte Salpenjektomi.....	14
2.3.6. Sterilizasyon Nedeniyle Salpenjektomi	15
2.4. Doppler Ultrasonografi ile Uterin ve Ovarian arter kan akımlarının değerlendirilmesi	15
2.4.1. Doppler Akımı Ölçümü.....	16
2.5. Over Rezerv Testleri	20
2.5.1. Bazal serum FSH ve Estradiol (E2) düzeyi.....	21
2.5.2. Anti-Müllerian Hormon	22
2.5.3. İnhibin B.....	26
2.5.4. Kломifen Sitrat Challenge Testi (CCCT)	27

2.5.5. GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST).....	27
2.5.6. Antral Folikül Sayısı ve Over Volümü	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	29
3.2. Çalışma düzeni.....	30
3.4. Doppler ölçümleri	30
3.5. Yapılan Cerrahi İşlem.....	32
3.6. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7. KAYNAKLAR.....	46

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında asistan hekim olarak göreve başladığım ilk günden bugüne seçtiğim uzmanlık dalında yetişmeme büyük katkıları olan saygıdeğer öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ, Prof. Dr. Cemal POSACI, Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU, Prof. Dr. Uğur SAYGILI, Prof. Dr. Sabahattin ALTUNYURT, Prof. Dr. Ömer Erbil DOĞAN, Prof. Dr. Mehmet GÜNEY Doç. Dr. Hasan Bahadır SAATLİ, Doç. Dr. Recep Emre OKYAY, Doç. Dr. Sefa KURT, Dr. Öğr. Üyesi Erkan ÇAĞLIYAN'a, teorik ve pratik eğitimimde büyük katkıları olan Uzm. Dr. Mehmet İrfan KÜLAHÇIOĞLU, Uzm. Dr. Selim KANDEMİR, Uzm. Dr. Süreyya Sarıdaş DEMİR Uzm. Dr. Orkun İLGEN, Uzm. Dr. Aslı AKDÖNER, Uzm. Dr. Onur YAVUZ, Uzm. Dr. Ezgi BİLİCEN, Uzm. Dr. Hatice YETKİNER ve birlikte çalıştığım uzmanlık eğitimimde her zaman yanımda olan, karşılaştığım her türlü sorunu çözmemde desteklerini esirgemeyen başta Dr. Günce BABACAN ve Dr. Ceren AYDIN ile Dr. Hikmet Tunç TİMUR, Dr. Anıl İNCEDERE, Dr. Samican ÖZMEN, Dr. Begüm ERTAN, Dr. Gökçe AYKANAT, Dr. Emre BAYRAM Dr. Egehan BİLEN, Dr. Onur ADA olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Tezin hazırlanmasında katkılarından dolayı başta danışman hocam Doç. Dr. Hasan Bahadır SAATLİ olmak üzere: Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özlem GÜRSOY DORUK'a; Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a, Laboratuvarında çalışmam için vakit ayıran Selim HAKİ ve Arif SULUKAN'a, Tez hazırlık sürecini benim kadar yakın takip eden ve yardımcı olan Şehriban BAHAR'a, bu süreçte tezime destek olan tüm asistan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Son olarak her zaman en büyük destekçilerim olan yetişmem için verdikleri emek ve sonsuz sevgi için sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürler.

Dr. Derya ÖZTÜRK

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Menstrüel Siklus boyunca Ovaryan ve Uterin Arterlerde Doppler İndekslerinin Değişimi

Tablo 2: Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 3: Araştırmada değerlendirilen hastaların cerrahi özellikleri

Tablo 4: Araştırmada değerlendirilen hastaların komorbid hastalıkları

Tablo 5: Araştırmada değerlendirilen hastaların cerrahi endikasyonları

Tablo 6: Araştırmada değerlendirilen hastaların AFS ve Over Volüm değerlerinin değişimi

Tablo 7: Araştırmada değerlendirilen hastalarda Sağ OVA PI değerlerinde değişim

Tablo 8: Araştırmada değerlendirilen hastalarda Sol OVA PI değerlerinde değişim

Tablo 9: Araştırmada değerlendirilen hastalarda AMH değerlerinde değişim

Tablo 10: Sağ OVA PI değerlerindeki değişimde yaş ve serum AMH düzeyi değişimin etkisi

Tablo 11: Sol OVA PI değerlerindeki değişimde Yaş ve AMH değerlerindeki değişimin etkisi

Tablo 12: Serum AMH düzeyleri ile Yaş, VKİ, OVA PI değerleri arasındaki ilişki

Tablo 13: Yaş ve sigara kullanım durumuna göre serum AMH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. Genitoüriner sistem organları ile uterin ve ovaryen arterlerin anatomisi

Şekil 2. Uterin arterin assendan ve dessendan dalları

Şekil 3. Utero-ovarian ve tuba-ovarian anastomozların görünümü

Şekil 4. Laparoskopik Bilateral Salpenjektomi Operasyonu

Şekil 5. Over ve çevresindeki damarların doppler akımı ile gösterilmesi

Şekil 6. Menstrüel Siklusta Endometrial Değişikliklerin Ultrasonografik görünümü

Şekil 7: Menstrüel siklus boyunca serum AMH ölçümlerindeki değişiklik

Şekil 8. Menstrüel Siklusta Ovaryan Döngünün Renkli Doppler Ultrasonografi ile görünümü

Şekil 9: Serum AMH düzeyinin PKOM (Polikistik Over Morfolojisi) olanlarda artışının şematik gösterimi.

Şekil 10: Ovaryen arter PI ölçümü

Şekil 11: Uterin arter PI ölçümü

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1. 2001-2015 yılları arasında oportunistik salpenjektomi ve over kanseri insidansının değişimi

Grafik 2: Sağ OVA PI değerlerindeki değişim

Grafik 3: Sol OVA PI değerlerindeki değişim

KISALTMALAR:

AMH: Anti-Müllerian Hormon

TGF- β : Transforming Growth Faktör β

TV USG: Transvajinal Ultrasonografi

UtA PI: Uterin Arter Pulsatite İndeksi

OVA PI: Ovaryen Arter Pulsatite İndeksi

RI: Rezistans İndeks

EOK: Epitelyal Over Kanseri

HGSOK: High-Grade Seröz Over Kanseri

STİK: Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom

CA 125: Cancer Antigen 125

SEER: Amerika Birleşik Devletleri Kanseri Veri tabanı Epidemiyoloji ve Sonuçları

HNPCC: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanseri- Lynch Sendromu

BPS: Bilateral Proflaktik Salpenjektomi

BSO: Bilateral Salpingo-ooferektomi

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

IVF: İn-Vitro Fertilizasyon

BRCA: Breast Cancer Susceptibility

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

ACOG: American College of Obstetrics and Gynecology

ESHRE: European Society of Human Reproduction

WHO: World Health Organization

DOR: Diminished Ovarian Reserve

FOR: Fonksiyonel Over Rezervi

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

LH: Lüteinizan Hormon

E2: Östradiol

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

CCCT: Klomifen Sitrat Challenge Test

GAST: GnRH Agonist Stimulan Test

AFS: Antral Folikül Sayısı

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HT: Hipertansiyon

DM: Diyabetes Mellitus

TAH: Total Abdominal Histerektomi

TLH: Total Laparoskopik Histerektomi

ÖZET

SALPENJEKTOMİ OPERASYONUNUN OVER REZERVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ANTI-MÜLLERİAN HORMON (AMH) VE OVER DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Over kanseri dünyada jinekolojik kanserler içerisinde en sık ölüme neden olan malignitedir. Erken evre hastalığı olanlarda 5 yıllık sağ kalım % 89 civarında ve %80’inde nüks izlenmemektedir. Evre ilerledikçe sağ kalım %20’ ye kadar düşmektedir. Bugüne kadar over kanseri mortalitesini azaltan bir tarama yöntemi bulunmamaktadır. Over kanserleri içerisinde en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan High-Grade Seröz Over karsinomlarıdır (HGSOK). BRCA1/2 mutasyonu taşıyıcılarına yapılan risk azaltıcı bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) sonrası tuba uterinaların patolojik incelemesinde insidental olarak tespit edilen Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom (STİK) lezyonlarından kaynaklandığına dair veriler elde edilmiştir. 2010 yılından sonra yapılan çalışmalarda salpenjektomi ve tüp ligasyonu operasyonunun over kanseri riskinde % 24-65 arası değişen bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle fertilitatesini tamamlamış benign jinekolojik nedenlerde cerrahi planlanan hastalara bilateral salpenjektomi seçeneğinin sunulması tavsiye edilmiştir. Salpenjektomi operasyonları hidrosalpinks, ektopik gebelik, sterilizasyon isteği nedeniyle de yapılmaktadır. Menopoz öncesi ve genç yaşlarda yapılan salpenjektomi operasyonunun over rezervi üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Bu çalışma ile salpenjektomi operasyonunun over rezervi üzerine etkisinin, serum AMH düzeyi ve Ovarian Arter Pulsatite İndeksi (OVA PI) ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ARAÇ VE YÖNTEM: Bu prospektif çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan alınan izin sonrası başlanmıştır. Kasım 2020-Ocak 2022 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde bilateral salpenjektomi operasyonu yapılmış 37-45 yaş arası 31 olgu dahil edildi. Literatürdeki veriler doğrultusunda aradaki fark ve ortalamalardan yararlanılarak GPower 3.1.9.2 programında t-test istatistiksel analizi yapıldı. %95 güçte hesaplanan örnek büyüklüğü ile en az 30 hastaya ihtiyaç duyulmuştur. Olgulardan operasyon öncesi ve operasyondan 6 hafta sonra alınan serum örneklerinden Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri ELİSA yöntemi ile ölçülerek over rezervi değerlendirildi. Salpenjektomi sonrası overyan kan akımında ortaya çıkabilecek değişim ise preoperatif, postoperatif 2. Gün ve 6. Haftada

Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG) ile renkli doppler akımlarından Ovaryen Arter Pulsatite İndeksi (OVA PI) ölçülerek değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $40,97 \pm 2,24$ /yıl idi. 28 hastaya (% 90,4) histerektomi ile birlikte bilateral salpenjektomi yapılırken 3 (%9,6) hastaya yalnızca bilateral salpenjektomi yapılmıştır. Preoperatif ve postoperatif 6. Haftada ölçülen serum AMH düzeylerinde anlamlı azalma saptandı. ($z = -2,33$, $p=0,020$). 37-39 yaş aralığında preoperatif ve postoperatif 6. Hafta arasında serum AMH düzeyleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0,314$) 40-45 yaş aralığında postoperatif 6. Haftada bakılan serum AMH düzeyinde preoperatif döneme göre anlamlı bir azalma ($p=0,036$) olduğu bulundu. Sol OVA PI ortalama değerlerindeki değişime ($p<0,047$) bakıldığında postoperatif 6. Haftada ölçülen Sol OVA PI değerinin preoperatif döneme göre azalmış olduğu bulundu. ($p=0,018$) Sağ OVA PI değerleri arasında tek faktörlü ANOVA analizine göre üç ölçüm arasında fark bulunmadı ($p=0,067$) Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi.

SONUÇ: Salpenjektomi operasyonları sonrası akut dönemde over fonksiyonlarının negatif yönde etkilendiği izlenmiştir. Bu durumun nedeni, mevcut çalışmamıza göre overin vaskülaritesindeki hasarlanmaya bağlı kan akımında meydana gelebilecek bir azalma gibi görülmemektedir. Over fonksiyonunu etkileyebilecek diğer nedenler, kronik dönemde overde meydana gelebilecek değişiklikler ve olası erken menopoza semptomları açısından daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELEER: Salpenjektomi, Over Rezervi, AMH, OVA PI, Bilateral Proflaktik Salpenjektomi, Doppler Ultrasonografi

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE SALPENJECTOMY OPERATION ON THE OVARIAN RESERVE WITH ANTI-MÜLLERIAN HORMONE (AMH) AND DOPPLER ULTRASONOGRAPHY FOR OVARIAN BLOOD FLOW

OBJECTIVE: Ovarian cancer is the most common cause of death from gynecologic cancers in the world. 5-year survival in patients with the early-stage disease is around 89%, and recurrence is not observed in 80% of these patients. In advanced stages, the survival rate decreases up to 20%. Currently, no screening method reduces ovarian cancer mortality. High-Grade Serous Ovarian carcinomas (HGSOC) are the most common ovarian cancers and have the highest mortality. After risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) performed on BRCA1/2 mutation carriers, data have been obtained showing that it is caused by Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) lesions detected incidentally in the pathological examination of the tuba uterine. Studies since 2010 have shown that salpingectomy and tubal ligation operation cause a 24-65% reduction in the risk of ovarian cancer. For this reason, it is recommended to offer the option of bilateral salpingectomy to patients who have completed their fertility and are planning for surgery for benign gynecological reasons. Salpingectomy is also performed due to hydrosalpinx, ectopic pregnancy, sterilization requests. The effect of salpingectomy performed before menopause and at younger ages on the ovarian reserve is not known. This study aimed to evaluate the effect of salpingectomy operation on ovarian reserve with serum AMH level and Ovarian Artery Pulsatility Index (OVA PI).

MATERIALS AND METHOD: This prospective study was conducted after the ethical approval was obtained from the Non-Invasive Studies Ethics Boards of Dokuz Eylul University. 31 patients aged 37-45 years, who underwent bilateral salpingectomy at Dokuz Eylul University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology between November 2020 and January 2022, were included in the study. After the review of literature, t-test statistical analysis was performed in the GPower 3.1.9.2 program by making use of the differences and averages. At least 30 patients were required with the sample size calculated at 95% power. Ovarian reserve was evaluated by measuring Anti-Müllerian Hormone (AMH) levels from the serum samples taken from the patients before the operation and 6 weeks after the operation, using the ELISA method. Changes that may occur in ovarian blood flow after salpingectomy were evaluated preoperatively, on the postoperative second day and at the 6th

week, by Transvaginal Ultrasonography (TVUSG) and by measuring the Ovarian Artery Pulsatility Index (OVA PI) from color Doppler flows.

RESULTS: The mean age of the patients participating in the study was 40.97 ± 2.24 years. In 28 patients (90.4%), hysterectomy and salpingectomy were performed, 3 (9.6%) patients underwent only bilateral salpingectomy. There was a significant decrease in serum AMH levels measured at preoperative and postoperative 6th weeks. ($z = -2.33$, $p=0.020$). While the change in serum AMH levels between the preoperative and postoperative 6 weeks in the 37-39 age group was not statistically significant ($p=0.314$), there was a significant decrease in the serum AMH level at the postoperative 6th week in the 40-45 age group compared to the preoperative period ($p=0.036$) found to be. Considering the change in the mean values of Left OVA PI ($p<0.047$), it was found that the Left OVA PI value measured at postoperative 6th week decreased compared to the preoperative period. ($p=0.018$) According to the single-factor ANOVA analysis, there was no difference between the right OVA PI values between the three measurements ($p=0.067$) The level of significance was determined as $p<0.05$ for all analyzes.

CONCLUSION: It was observed that ovarian functions were negatively affected in the acute period after salpingectomy operations. According to our current study, the reason for this situation is not seen as a decrease in blood flow due to damage to the vascularity of the ovary. Further research is needed in terms of other causes that may affect ovarian function, changes that may occur in the ovary in the chronic period, and possible early menopause symptoms.

KEYWORDS: Salpingectomy, Ovarian Reserve, AMH, OVA PI, Bilateral Prophylactic Salpingectomy, Doppler Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Salpenjektomi, günümüzde birçok nedenle yapılabilmektedir. Bunlardan en önemlisi overleri korumak istediğimiz, aynı zamanda da over kanseri riskinin azaltılması amaçlanan histerektomiye eş yapılan opurtunistik (fırsatçı) salpenjektomi gelmektedir.¹ Over kanseri, kadınlarda en sık ölüme neden olan kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır. Multifaktoriyel etyolojiye sahiptir.² Gizli semptomları olan ve hızlı progresyon gösteren, genellikle ileri evrede teşhis edilmesi nedeniyle kötü prognoz gösterir. Bazı çalışmalar yüksek dereceli seröz over kanserinin distal fallopian tüplerinden kaynaklandığını ileri sürmüştür.³⁻⁵ Bu nedenle histerektomi sırasında proflaktik bilateral salpenjektomi (PBS) yapılması yüksek dereceli over kanserleri riskini azaltmak için bir yöntem olarak kabul edilmiştir.⁶⁻⁸

Bunun dışında hidrosalpinks ve gebelik istemi olup yardımcı üreme teknikleri ile gebelik planı olanlarda, sterilizasyon amacıyla, ektopik gebeliğin tedavisi olarak da salpenjektomi operasyonu yapılmaktadır. Salpenjektomi gittikçe daha genç yaşlarda ve menopoza öncesinde yapılmakta ve over rezervi üzerine etkisinin olup olmadığı ise net olarak tanımlanmamıştır. Yapılan çalışmalar bilateral salpenjektominin over rezervi üzerinde etkisinin kesin olmadığını bildirirse de bazı çalışmalarda over rezervini azalttığı gösterilmiştir.¹⁹ Fallopian tüplere ve overlere giden vasküler ve sinir yapıları arasında anatomik olarak yakın ilişki bulunmaktadır. Teorik olarak cerrahi sonrası bozulmuş kan akımı over rezervi için risk oluşturmaktadır. Over rezervi, overde kalan oositlerin sayısı ve kalitesi olarak tanımlanır.⁹ Çeşitli çalışmalarda over rezervi, gonadotropin stimülasyon süresi, kullanılan gonadotropin miktarı, folikül sayısı, kurtarılmış oosit sayısı, fertilizasyon oranı, implantasyon oranı, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyi ile değerlendirmeye çalışılmıştır.¹

Günümüzde over rezervini değerlendirmek için ideal bir test bulunmamaktadır. Serum AMH düzeyi, antral folikül sayısı,¹⁰ ovaryen stimülasyon sonuçları,¹¹ ve menopoza başlangıcı¹² ile korelasyon göstermesi nedeniyle over rezervini değerlendirmek için kullanılabilecek iyi bir belirteçdir. Küçük antral folikül ve pre-antral foliküllerin granüloza hücreleri tarafından sekrete edilen *Transforming Growth Factor - β* (*TGF- β*) ailesine ait homodimerik yapıda bir glikoproteindir. Böylece primordial folikül havuzunun boyutunu temsil etmektedir.⁹

Doppler ultrasonografi ile over folikülleri, korpus luteum, uterus, plasenta ve embriyo

kan akımı ile vaskülarizasyonu arasındaki bağlantı hakkında bilgi edilebilir¹³ Ryu ve ark yaptığı bir çalışmada Uterin arter embolizasyonu öncesi ve sonrasında bakılan over doppler ultrasonografide ovarian vasküler empedansın arttığı, over kan akımının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.¹⁴ Yüksek PI ve RI'lar vasküler yataktaki yüksek direnci, düşük PI ve RI' lar ise vasküler yataktaki düşük direnci yansıtmaktadır.¹⁵ Çalışmamızda salpenjektomi sonrası overyan kan akımındaki değişimi ve bunun over rezervi üzerine etkisini, over rezerv testlerinden serum AMH düzeyi ile değerlendirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus, Over ve Tuba Uterinaların Anatomisi ve Vaskülarizasyonu

Kadın genital sistemi eksternal ve internal anatomik yapılardan oluşmaktadır. Eksternal genital organları; mons pubis, labium major, labium minor, bartholin glandları ve klitoris oluştururken internal genital organları; vajina, serviks, uterus, tuba uterinalar ve overler oluşturmaktadır. Kadın genital sistemi yapılarının çoğu müllerian kanaldan gelişmektedir. Ovaryumlar ise, periton boşluğunun posterior duvarındaki mezotelyumda oluşan genital sırttan gelişir ve 3. Ayda gubernakulum aracılığıyla pelviste fossa ovaricaya yerleşirler.

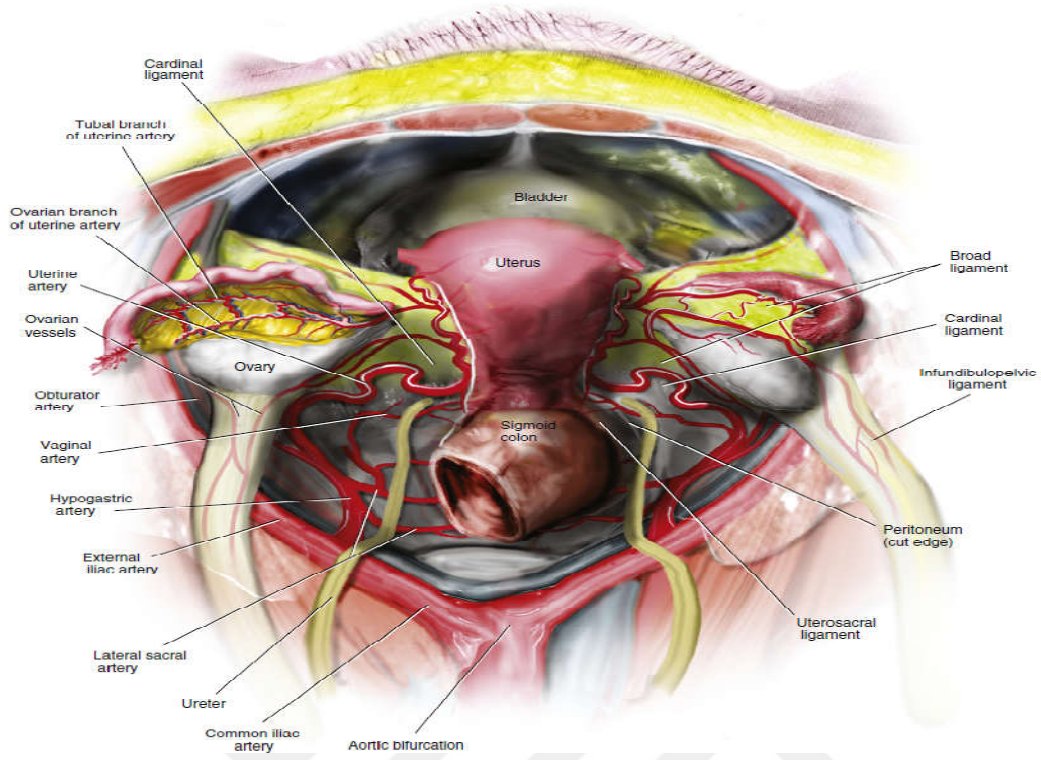
Overler uterusun her iki yanında ve posteriora doğru sağ ve sol fossa ovaricaya yerleşmiş ortalama 3x2x1,5 çapında 2 adet oval, pürüzsüz veya tırtıklı yüzeyli retroperitoneal organlardır. Uteroovarian ligaman ile uterusu, infundibulopelvik ligaman ile de pelvik yan duvara bağlanmaktadır. Tuba uterinalar uterus korpus posterior ve superior hizasında round ligamanların komşuluğunda uterustan çıkmaktadır. Overler, tuba uterina ile birlikte broad ligamanı aracılığıyla yoğunlaşmış bir bağ dokusundan oluşan mezoovariuma tutunur.

Overin beslenmesi abdominal aortadan 2. Vertebra düzeyinde direkt dallanan ovarian arterler tarafından sağlanmaktadır. Ovarian damarlar pelvis giriminde eksternal iliak arteri çaprazlayarak infundibulopelvik ligaman içerisinde yol alarak over hilusundan overe dağılmaktadır. Ayrıca uterin arterin uterusu girerken dallanmasıyla oluşan vasküler anastomozlar, over ve tubanın kanlanmasına da katkıda bulunmaktadır. Ovarian venler hilustan çıktıktan sonra, sağ ovarian ven direkt inferior vena kavaya, sol ovarian ven ise önce sol renal vene drene olarak inferior vena kava dökülür.

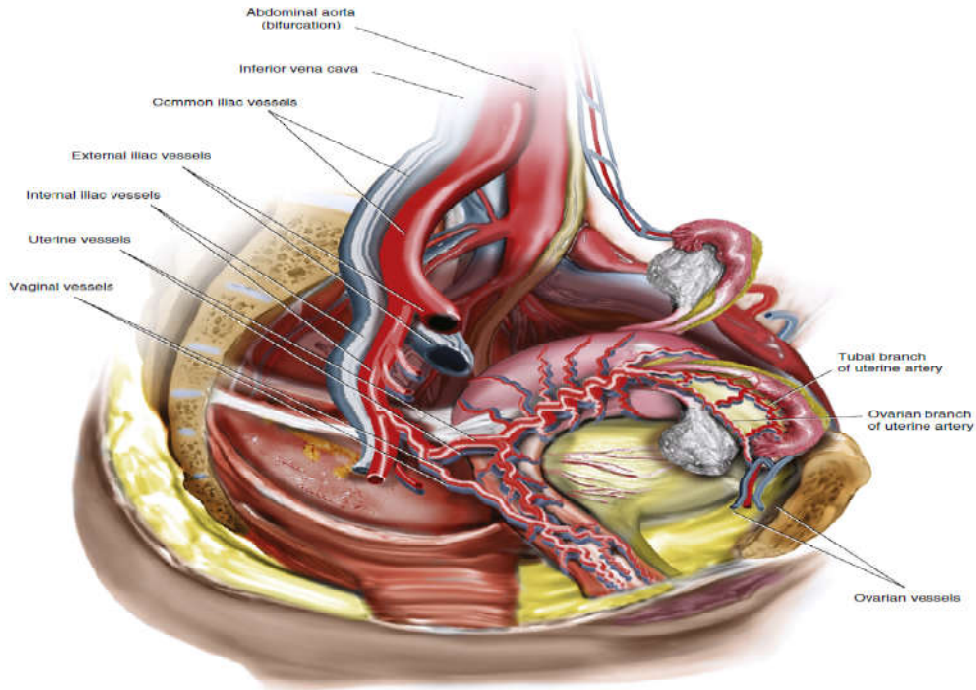
Uterin arter, hipogastrik arterin ön dallarının en büyüğüdür. Serviks ve korpusun birleşim yerinde isthmus seviyesinde asendan ve desendan dallarına ayrılır. İlki arkuat arter olup uterusun yanından raund ligaman, tuba uterina ve utero-ovarian ligamanın korpus üst kısmı ile olan birleşim yerine kadar uzanır. Bu noktada utero-ovarian arter anastomozların oluşmasını sağlar. Vajinal arter hipogastrik arterden çıkmadan önce uterin arterle ortak bir gövde ile ya da direkt vajinal arter olarak ayrılabilir. Hipogastrik arter bilateral bağlansa bile pelvik organların kanlanması anastomozlar sayesinde devam etmektedir. Bu anastomozlara örnek olarak; ovarian arter ile inferior mezenterik arter, orta ve inferior hemoroidal arter kollateralleri ve uterin arter dalları ile ovarian arterin dalları arasındaki utero-ovaryan anastomozlar verilebilir. Bu anastomozlar sayesinde organ beslenmesi korunmaya devam etmektedir. Bu anastomozları ortadan kaldıran cerrahi işlemler sonrasında organ fonksiyonunu devam ettirmekte over dokusunun hormon üretimi ve oosit rezervi açısından etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir.

Over, oosit ve foliküllerin yerleştiği korteks ile kan damarları ve bağ dokusunu içeren fibromusküler bir yapı olan medulladan oluşmaktadır. Ovulasyon ve hormon üretiminden sorumlu bir organdır. Over birkaç farklı doku tipi içermektedir. En yaygın neoplazmları ise epitelyaldir. Bunlar, tipik olarak follapian tüp epitelinin (çoğunlukla high grade seröz over karsinomu-HGSOK) veya over yüzey epiteli ve inklüzyonlarını oluşturan kök hücrelerden oluşmaktadır. Ovaryen germ hücre tümörleri; overin primordial germ hücrelerinden, overyan seks kord-stromal tümörler; normalde epitelyal hücreleri destekleyen overyan stroma (fibroma) ve foliküllerin (granüloza hücreli tümör, Sertoli-Leyding hücreli tümörler) kök hücrelerinden gelişmektedir.

Fallopian tüplerinin dış kısmı longitudinal düz kas lifleri ve iç tabakası sirküler kas liflerinden oluşmaktadır. Mukozası üç hücre tipinden oluşan çok sayıda hassas papiller kıvrımdan (plika) oluşur. Bunlar silyalı kolumnar hücreler, silyasız kolumnar sekretuar hücreler ve inaktif sekretuar hücre olarak adlandırılan interkalat hücrelerdir.



Şekil 2. Uterin arterin assendan ve dessendan dalları ¹⁶



Şekil 3. Utero-ovarian ve tuba-ovarian anastomozların görünümü ¹⁶

2.2. Over Kanseri

2.2.1 Over Kanserinin Histopatogenezi

Primer over kanserlerinin çoğu epitelyaldir. (%95) Geri kalanı germ hücreli ve seks kord-stromal tümörlerdir. Epitelyal over kanserleri (EOK); high-grade seröz, low-grade seröz, endometrioid, berrak hücreli, müsinöz ve transisyonel hücreli kanserleri içermektedir. Bunların da %75' ini seröz epitelyal over kanserleri oluşturmaktadır. Seröz, berrak hücreli ve endometrioid over kanserleri genellikle fallopian tüpü, müllerian inklüzyon kistleri, endometriozis ve endosalpingiozis gibi normalde overde bulunmayan dokulardan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Müsinöz over karsinomlarının ise kaynağı net bilinmemektedir.

Ovaryen seks kord-stromal tümörler, granüloza, teka, Sertoli-Leyding hücreleri ve fibroblastlar dahil olmak üzere oositleri çevreleyen özelleşmiş gonadal stroma hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Overin germ hücreli tümörleri ise histolojik olarak farklı yapıda olsa da ortak bir primitif germ hücresinden köken alırlar.¹⁷

2.2.2 Over Kanseri Epidemiyolojisi

Dünyada, yaklaşık her yıl 314 000 kadın over kanseri tanısı almakta ve 207 000 kişi bu hastalık nedeniyle hayatını kaybetmektedir.¹⁸ Servikal ve uterin kanselerden sonra en sık görülen 3. Jinekolojik kanserlerdendir (serviks, endometrium ve over kanseri insidansı sırasıyla 100 000 kadında 13.3, 8.7, ve 6.6' dır). Amerika Birleşik Devletleri' nde kadınlarda en sık görülen 2. Jinekolojik kanser ve (en yaygın endometrium kanseri) en sık ölüme neden olan jinekolojik kanserdir. Ölüme neden olan tüm kanserler arasında da 5. Sırada yer almaktadır (Sırasıyla; akciğer, meme, kolon ve pankreas kanseri).¹⁹ Amerika Birleşik Devletleri Kanser Veri Tabanı Epidemiyoloji ve Sonuçları (SEER) verilerine göre Amerika'da yaşayan kadınların yaklaşık %1,3' ünün hayatlarının bir döneminde over kanseri tanısı alacağı belirtilmektedir.²⁰ Türkiye Cumhuriyeti (T.C) Sağlık Bakanlığı 2017 verilerine göre kadınlarda görülen kanserler içerisinde %6,3 ile 7. Sırada yer almaktadır.²¹

2.2.3. Over Kanserinde Risk Faktörleri

-İleri Yaş

Epitelyal over kanserleri insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 50 yaşından önce her yıl yaklaşık %2 oranında, 50 yaşından sonra ise %11 oranında risk artışı bulunmuş.²² 20 yaşından genç hastalarda, germ hücreli tümörler, 30-40 yaş arasında borderline tümörler ve 50 yaşından sonra ise epitelyal over kanserleri (EOK) daha fazla görülmektedir.²³ En sık görüldüğü tanı yaşı ise 60-64 yaş grubundandır. Düşük gelirli ülkelerde ise ortalama yaş 10 yıl daha erkendir.²³

-Erken Menarş veya Geç Menopoz

Bazı çalışmalarda erken menarşın (12 yaşından önce) ve geç yaşta menopozun (52 yaşından sonra) EOK riskini arttırdığını belirtilmiş. Bu durumun erken menarş veya geç menopoz öyküsü olan bir hastanın tüm yaşamı boyunca total ovulasyon sayısındaki artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.²⁴⁻²⁷ Tekrarlayan ovulasyon sonucunda over epitelindeki minor travmaların malign transformasyona neden olduğu ileri sürülmektedir.²⁸ Ovulasyonun baskılandığı oral kontraseptif kullanımı, gebelik veya laktasyon gibi EOK insidansının düşük olduğu durumlar bu hipotezi desteklemektedir.

-Genetik Faktörler

Birinci derece akrabalarında over kanseri öyküsü olması over kanseri riskini yaklaşık %5, ikinci derece akrabaların olması %3,5, ve etkilenmiş 2 akrabanın olması %7 oranında arttırmaktadır.²⁹ Bu risk artışı özellikle BRCA'daki ve daha az ölçüde diğer over kanseri ile (RAD51C, RAD51D, BRCA1- ilişkili protein 1 [BRIP1] ve Lynch Sendromu ile ilişkili *mismatch repair genleri*) patojenik varyantlardan kaynaklanmaktadır. Over kanserlerinin ¼ 'ünden genetik mutasyonların sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.³⁰

-BRCA varyantları

Genetik mutasyonlardan BRCA 1 ve BRCA 2 'nin patolojik varyantları over ve meme kanserinde büyük oranda risk artışına neden olmaktadır. BRCA1 taşıyıcılarında 70 yaşa kadar over kanseri riski yaklaşık %40 oranında BRCA 2 taşıyıcılarında ise yaklaşık %15 kadardır.

-Lynch Sendromu

Lynch Sendromu (HNPCC), kolon kanseri yanı sıra, endometrium, over, ürogenital ve diğer gastrointestinal kaynaklı kanserlerle ilişkilidir. Kolorektal kanserler Lynch sendromu

için birincil hastalık olup endometrium kanseri ikinci en yaygın malignitedir(yaklaşık %71 oranında eşlik eder). Lynch Sendromu olan hastalarda over kanser riski de artmaktadır ve tüm yaşam boyu yaklaşık %38 kadardır. Genel popülasyonda ise yaklaşık %1,5 oranında artış bulunmaktadır. Over kanseri hastalarının yaklaşık %1'ini Lynch Sendrom olan hastalar oluşturmakta ve bu kişilerde over kanseri daha genç yaşta görülmektedir. (43-48 yaş / 60 yaş)^{31,32}

-Endometriozis

Endometriozinin EOK'nin bazı tipleri ile ilişkili olduğu görülmüş (Endometrioid ve Clear Cell) fakat genel risk düşük görülmektedir.

-Diğer Risk Faktörleri

-İnfertilite, Pelvik Radyasyon, Nulliparite, Asbestozis, Sigara, Obezite

-Koruyucu Faktörler

-Bilateral Salpingo-Ooforektomi, Oral Kontraseptif kullanımı, Tuba Ligasyonu, Salpenjektomi, İntrauterin araç kullanımı, Histerektomi, Emzirme (12 aydan uzun süreli), erken yaşta gebelik over kanseri riskini azaltıcı faktörlerdendir.¹⁷

2.2.4. Over Kanseri Belirti ve Bulgular

Epitelyal over kanserleri klinikte akut, subakut ve bazı durumlarda muayene, görüntüleme veya cerrahi sırasında insidental olarak karşımıza çıkmaktadır. Akut durumda, acil değerlendirme ve tedavi gerektiren batın için yaygın asit, plevral efüzyon, barsak obstrüksiyonu ve venöz tromboembolizm^{33,34} gibi bir durumla başvuran ileri evre hastalığa sahip hastalardır.

Hastalar daha yaygın olarak subakut dönemde başvurmaktadır. Semptomların türü ve şiddeti hastalığın evresini güvenilir şekilde yansıtmayabilir. Şişkinlik veya batında distansiyon, ağrı, idrar kaçırma veya sıklığında artış, yemek yemede zorluk, mide bulantısı, anoreksi veya erken doyma gibi pelvik ve abdominal semptomlar en sık başvuru nedenleri arasındadır. İlerlemiş hastalığı olanlarda bu semptomlar asit ve omentum veya barsak metastazlarının varlığı ile ilişkilidir. Daha nadir olarak vajinal kanama, rektal kanama ve

lenfadenopati görülebilir.

Bunun dışında hiçbir klinik bulgu vermeyen hastalarda muayene ve görüntülemelerde adneksiyal kitle varlığı, servikal sitolojide atipik glandüler hücreler ve farklı bir endikasyon nedeniyle yapılan cerrahi sırasında veya salpingo-ooferektomi yapılmış hastaların çıkarılan patolojik spesmenlerinin incelenmesiyle insidental olarak over kanseri saptanabilmektedir.

2.2.5. Over Kanserinde Tanı

Tam bir fizik muayeneyi içeren, görüntüleme (tipik olarak pelvik ultrasonografi) ve laboratuvar tetkikleri sonrasında adneksiyal kitle veya tümör markerlarında artış saptanması halinde ileri değerlendirme ve cerrahi gerekmektedir. Pelvik USG’de hiperekoik olmayan, sıklıkla nodüler veya papiller yapıda solid komponent içeren Doppler ile kan akımının görüntülendiği, düzensiz, kalın septasyonları olan adneksiyal kitle ve asit varlığı over kanseri açısından değerlendirilmesi amacıyla bir jinekolojik onkoloğa refere edilmelidir. EOK ‘inin %80 inde *serum cancer antigen 125* (CA 125) düzeyi yükselmektedir. CA125 yüksekliği tanının yanı sıra tedavi sonrası tedaviye yanıtı ve rekürrensi değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır.³⁵

Over kanserinin kesin tanısı histolojiktir olarak koyulur. Over veya fallopian tüplerin cerrahi olarak çıkarılması, asit sıvı sitolojisi, periton veya omentum biyopsilerinin patolojik incelemesi sonucu tanı koyulabilir. Sitolojik inceleme ile malignite tanısı koyulabilir ancak sensitivitesi değişkendir. Birkaç kez örnekleme gerekebilir. Omental, plevral veya peritoneal biyopsiler metastatik hastalık şüphesi durumunda tanı koymada yardımcı olabilir.^{36,37} Over doku biyopsisi ise kitlenin rüptürüne veya tümör dokusunun ekilmesine neden olup evrelemeyi değiştirme ihtimalinden dolayı önerilmemektedir.³⁸ Tanı doğrulandığında evreleme ve sitoredüksiyon yapılabilir.

2.2.6. Over Kanserinde Tarama ve Prognoz

Erken evre hastalığı olan hastaların yaklaşık %80’ inde 5 yıllık dönemde nüks görülmemektedir. İleri evre over kanseri olan hastaların çoğu nüks etmektedir. Nüks görülen hastalarda mortalite yüksektir. Over ve tuba kanserleri için evreye göre 5 yıllık sağ kalım süreleri sırasıyla Evre 1 : %89, Evre 2: % 71, Evre 3: % 41, ve Evre 4 : %20 kadardır.³⁹

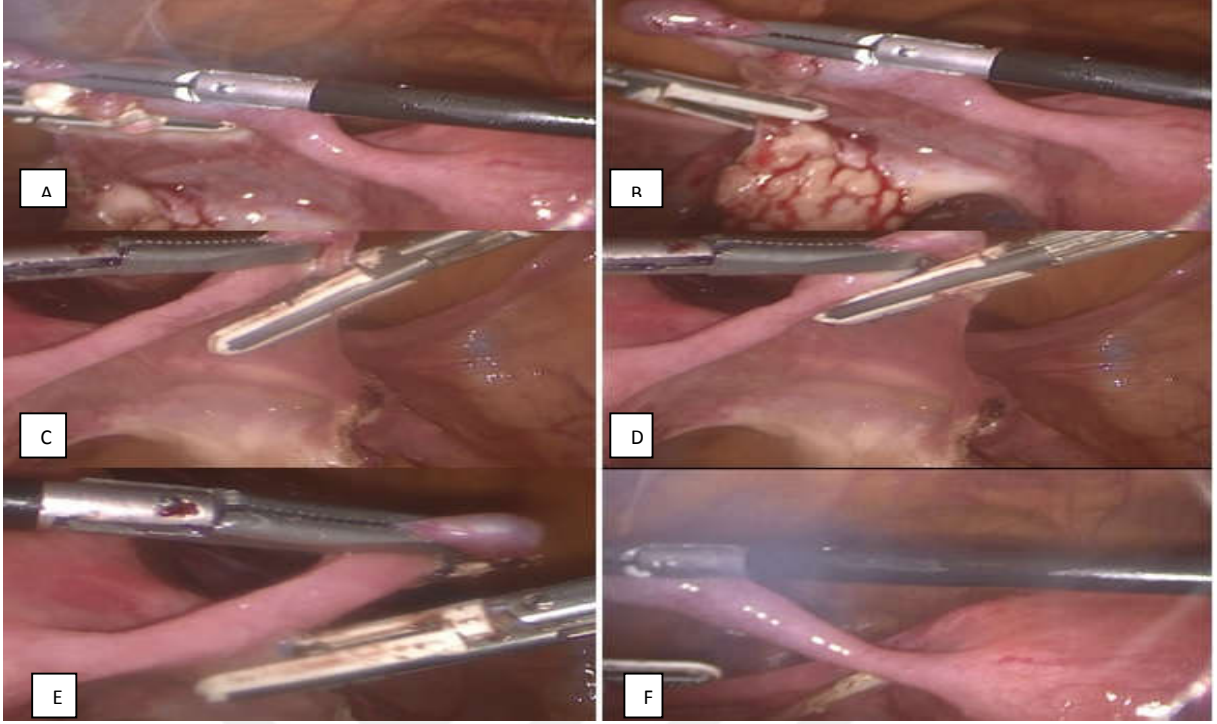
Bugüne kadar over, tuba veya periton kanserlerinin mortalitesini azaltan etkili bir

tarama yöntemi bulunmamaktadır. CA 125, pelvis ultrasonografisi ve pelvik muayene ile ilgili çalışmalar, genel popülasyonda ve yüksek riskli popülasyondaki kadınlarda yapılan çalışmalara dayanarak kabul edilebilir bir sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Yüksek over ve tuba kanseri riski taşıyanlarda risk azaltıcı salpingo-oofektomi halen tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir.⁴⁰ Bu popülasyonda mortaliteyi azaltmanın en etkili yolu budur.^{41,42} American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) topluluğunun 2015 yılında yayınladığı bir bildiride klinik olarak endikasyon dahilinde bir histerektomi sırasında genetik riski olmayan ve HGSOE gelişme riskini azaltmanın bir yolu olarak overlerini korumak isteyen kadınlara bilateral salpenjektomi önerilmesini tavsiye etmektedir.⁴³

2.3. Salpenjektomi

2.3.1. Tanım

Tuba uterinanın distal fimbrial uçtan başlanarak uterus kornual kısma kadar over dokusuna zarar vermeden mezosalpiks kısmından aralıklı koagüle edilip, kesilerek çıkartılması işlemidir.⁴⁴ Salpenjektomi, histerektomi ile eş zamanlı (proflaktik), tubal sterilizasyon, ektopik gebelik ve hidrosalpinks nedeniyle çıkartılabilir. Tüp ligasyonu ve histerektomi ile karşılaştırıldığında, kan transfüzyonu, enfeksiyon, ateş ve operasyon süresini uzatma gibi komplikasyon risklerinde artışa neden olmayan güvenli bir yöntemdir.⁴⁵ Abdominal, laparoskopik ve vajinal yolla yapılabilir.



Şekil 4: Laparoskopik Bilateral Salpenjektomi Operasyonu

2.3.2. Profilaktik (Opurtunistik) Bilateral Salpenjektomi (PBS)

Over kanseri tüm jinekolojik kanserler içerisinde mortalitesi en yüksek olandır. 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde over kanseri nedeniyle 13,940 kişi hayatını kaybetmiştir.⁴⁶ 10 yıllık sağ kalım %30' dan daha azdır.⁴⁷ Son 30 yıl içerisinde de çeşitli taramalar ve tedavi stratejileri de sağ kalımda çok fazla bir iyileşme sağlamamıştır.^{42,48} Over kanserinin tanı ve tedavisinin önündeki en büyük engel, hastalığın doğal seyrinin sınırlı bir şekilde anlaşılması olmuştur. Over kansinomu, genellikle Tip 1 ve Tip 2 tümörler olarak sınıflandırılan farklı patolojik ve moleküler genetik özelliklere sahip farklı histolojik alt tipleri içeren oldukça heterojen bir hastalık grubudur.⁴⁹ Bunlar içerisinde en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan histolojik tip High-Grade Seröz Over Kanseleridir. (HGSOK-Majör Tip 2 Tümör). Over karsinomunun dörtte üçünden sorumludur. Vakaların %70' i ileri evrede teşhis edilir ve erken evre hastalığa göre daha kötü sonuçları oluşmaktadır.⁵⁰ HGSOK'nin genetik incelemesinde TP53, BRCA1, BRCA2, PTEN gibi genetik değişiklikler tespit edilmiş.

High-Grade Seröz Over Kanserlerinin yakın zamana kadar over yüzey epitelden kaynaklandığı düşünülmekteydi ancak over yüzey epitelden kaynaklanan ve invaziv kansere ilerleyen erken in-situ lezyonlar hiçbir zaman tekrarlanabilir olarak saptanmamıştır.⁵ BRCA1 /BRCA2 ve diğer yüksek riskli germ hücre mutasyonları saptananlarda 4.-5. dekatta önerilen risk azaltıcı salpingo-oofektomi yapılması sonrasında HGSOK patogenezinde yeni keşiflere yol açmıştır. 2001 yılında BRCA taşıyıcısı olanlarda yapılan tubal spesmenlerin incelenmesi sonucunda fimbriada insidental olarak Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom (STİK) lezyonları tespit edilmiştir.⁵¹ TP53 mutasyonlu tek katlı epitel (p53) ve STİK içeren bazı lezyonlar, over, tuba ve peritonda ileri evre sporadik HGSOK olanlarda tespit edilmiştir.⁵ HGSOK'larındaki gen ekspresyonu, over yüzey epitelden ziyade fallop tüp morfolojisi ile daha yakın ilişkilidir. Bu karsinomlar bir mezotelyal marker (kalretinin) ile değil bir müllerian marker (PAX8) ile tanımlanır.⁵² Takip eden yıllarda yapılan birçok çalışmada bu lezyonların HGSOK 'deki rolüne ilişkin patolojik veriler artmış ve epidemiyolojik veriler tüp ligasyonunun over kanseri riski üzerindeki koruyucu etkisini öne çıkarmıştır.⁵³⁻⁵⁸ Sterilizasyon nedeniyle yapılan salpenjektominin, salpenjektomi yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında over kanseri insidansını azalttığı gösterilmiştir.⁵⁹ 2010'dan beri yapılan çalışmalar salpenjektomi ve tüp ligasyonunun over kanseri riskinde %24 ile %65 arasında değişen bir azalma olduğunu göstermiştir.⁴⁶

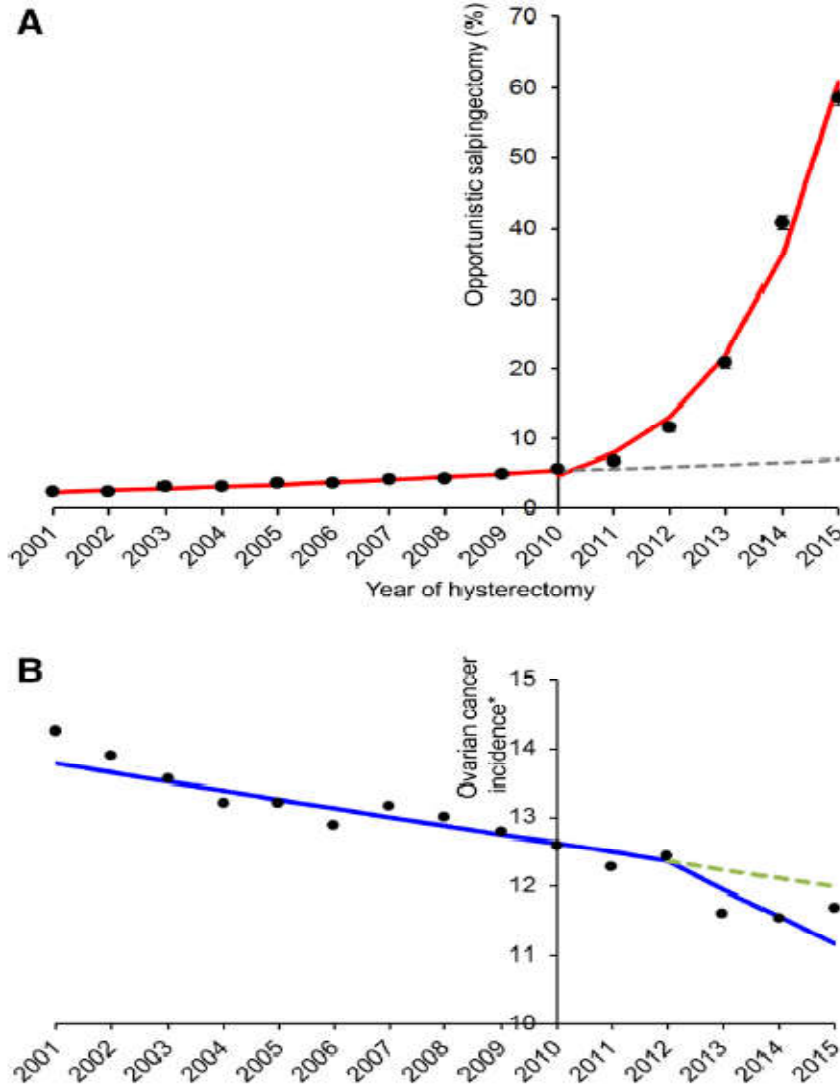
Over kanserini önleyici cerrahiler bu nedenle büyük ilgi görmeye başlamıştır. Klinisyenler tarafından fertilitatesini tamamlamış ve benign jinekolojik nedenlerle cerrahi planlanan kadınlara salpenjektomi seçeneğinin de sunulması önerilmektedir.⁶⁰ Tuba ligasyonunun ise özellikle overin endometrioid ve berrak hücreli kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Endometrioid hücrelerin retrograd olarak overe geçişinin önlenmesiyle bunun sağlandığı düşünülmektedir. Epitelyal over karsinogenezis gelişim teorilerinde seröz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomun direkt overden değil, tuba uterinalar ve endometriumdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Seröz tubal intraepitelyal lezyonlar ve tubal intraepitelyal lezyonların geçişi genellikle fimbrial uçtan kaynaklanırken, sekretuar hücreler tüm tuba boyunca yayılmıştır. Bu nedenle profilaktik salpenjektomide fimbrianın tamamen çıkarılması ve over üzerinde herhangi bir fimbrial dokunun bırakılmaması önerilmektedir.⁶¹ Tüpün çıkarılması sırasında, tubal mezosalpinksten gelen kollaterallerin kesilmesi nedeniyle overin kanlanması bozulmaması için infundibulopelvik ligamanı aracılığıyla overe kan akımının bozulmamasına dikkat edilmelidir. Histerektomi yapılmayanlarda utero-ovaryen ligaman korunmalıdır.⁶¹ Yapılan çalışmalarda over rezervi üzerine olumsuz etkisi olmadığı ve cerrahi komplikasyonları arttırmadığı gösterilse de daha geniş kapsamlı ve uzun süreli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.⁶²

2.3.3. Histerektomiye Eş Salpenjektomi

Histerektomi, Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık uygulanan cerrahilerden biridir. En sık histerektomi endikasyonları arasında, semptomatik uterin leiomyomlar (%51.4), anormal uterin kanama (%41.7), endometriozis (%30) ve uterin prolapsus (%18,2) bulunmaktadır. Histerektomilerde vajinal, laparoskopik (robotik veya robotik olmayan total laparoskopik histerektomi veya laparoskopik asiste vajinal histerektomi) ve abdominal yaklaşımlar tercih edilebilir. Salpenjektominin over kanseri riskini azalttığı gösterilmesinin ardından histerektomi ile birlikte proflaktik salpenjektomi operasyonları da artmıştır.^{46 50}. Opurtunistik salpenjektomi genellikle vajinal histerektomi sırasında da güvenle yapılabilir. 2015 yılında yapılan bir araştırmada, vajinal histerektomi sırasında planlanan opurtunistik salpenjektominin vakaların %88'inde başarılı olduğu gösterilmiştir.⁶³⁶⁴

Ooferektomi olmaksızın tek başına yapılan histerektomi de over fonksiyonunun bozulmasına⁶⁵ neden olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kanser riskini etkileme potansiyeline sahip olabilir. Bazı çalışmalar BSO olmaksızın histerektomi yapılmış kadınlarda, cerrahi yapılmayanlara göre KVH riskinde artış tespit etmiş^{66,67} olsa da bazı çalışmalarda KVH⁶⁸, kanser^{67,68} veya diğer mortalite nedenleri⁶⁷⁻⁶⁹ ile ilgili risk artışı bulunmamış. Karen MK ve ark. 2020 yılında yaptığı nüfusa dayalı kohort incelemesinde 35 yaşından önce ooferektomisiz ve 45 yaşından önce BSO ile birlikte yapılmış histerektomilerde KVH, kanser ve diğer nedenlere bağlı ölüm oranlarında artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.⁷⁰ 35 yaşından itibaren herhangi bir yaşta ooferektomi olmadan yapılmış histerektominin, tüm nedenlere bağlı ölüm oranları, KVH ve kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuş.⁷⁰ Genç yaş grubunda görülen histerektomi ile mortalite artışı arasındaki ilişkinin, östrojen eksikliğinin etkilerine bağlı olabileceği belirtilmiştir.^{69,71}

Grafik 1: 2001-2015 yılları arasında opurtunistik salpenjektomi ve over kanseri insidansının değişim grafiği



A: 2010 yılına kadar opurtunistik salpenjektomi de ciddi bir artış olmadığı , 2010 yılından sonra seröz epitelyal over kanser patogenezinde fallopian tüplerinin etkisinin gösterilmesi ardından salpenjektomideki artış dikkat çekmektedir. CI: %95

B: 2001 den sonra mavi çizgi ile over kanseri insidansında azalma görülmektedir. 2012 den sonra yeşil çizgi ile gösterildiği gibi bir azalma beklenirken y ekseninde % 10-15 sapma ile daha fazla bir azalma görülmüştür. Noktalar gerçek değerleri göstermektedir.⁴⁶

Rachel S. Mandelbaum ve ark. 2020 yılında ACOG' ta yayınladığı retrospektif gözlemsel çalışmanın sonucunda 2010-2015 arasında benign nedenlerle histerektomi yapılan kadınların yaklaşık %60 'ına proflaktik salpenjektomi yapılmış olup salpenjektomideki bu artışın over kanseri insidansında hızlanmış bir azalmaya katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ancak ileriye dönük araştırmaların eksikliği nedeniyle bu durumun algı yanılması olabileceği ve opurtunistik salpenjektominin over karsinomu üzerinde proflaktik etkisi açısından ileriye dönük verilere ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.⁴⁶

2.3.4. Hidrosalpinks Salpenjektomi

In-vitro fertilizasyon (IVF) yapılan kadınlarda, hidrosalpinks varlığı implantasyon oranını, klinik gebelik oranını ve canlı doğum oranını %50 oranında azaltmaktadır.⁷² Bu olumsuz etki, direkt embriyotoksisite, bozulmuş endometrial reseptivite ve mekanik yayılıma neden olan hidrosalpinks sıvısı ile oluşmaktadır.⁷³ IVF öncesi hidrosalpinks nedeniyle yapılacak salpenjektomi klinik gebelik oranlarını arttırmaktadır. Salpenjektomi hidrosalpinksin altın standart tedavisi olarak kabul edilmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda proksimal tubal oklüzyonunun da IVF sonuçlarının salpenjektomi ile benzer olduğu gösterilmiştir.⁷⁴ Hidrosalpinks sıvılarının aspirasyonu ve skleroterapi salpenjektomiye alternatif yöntemler olarak düşünülse de ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*) topluluğu IVF yapılacak ve hidrosalpinks olan kadınlara proksimal tubal oklüzyon veya salpenjektomi önermektedir.⁷⁵

2.3.5. Ektopik Gebelikte Salpenjektomi

Medikal tedaviye uygun olmayan ya da medikal tedavinin başarısız olduğu ektopik gebelik tanısı koyulmuş hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. İnfertilite için herhangi bir risk faktörü yoksa ektopik gebelik cerrahisi için salpenjektominin tercih edilmesi önerilmektedir. Kontralateral tuba uterina hasarı olması durumunda salpenjektomiye alternatif olarak salpingostomi tercih edilebilir. Salpingostomi yapılan hastalardan 5 kadından 1 inde salpenjektomi veya metoreksat gibi ek tedaviye gerek duyulabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Salpenjektomi yapılan kadınlara 3 hafta sonra idrarda gebelik testi yaptırmaları ve pozitif olması halinde yeniden başvurmaları konusunda bilgilendirilmedir.⁷⁶

2.3.6. Sterilizasyon Nedeniyle Salpenjektomi

Ocak 2015 yılında yayınlanan ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*) görüşüne göre sterilizasyon amacıyla salpenjektomi nadiren yapılmaktadır.^{77,78} Birçok uzmana göre bilateral tubaların tamamen çıkarılmasından çok kesintiye uğratılmasının yeterli olduğu düşünülmektedir.^{78,79} Histerektomiye eş overlerin alınması sırasında rutin olarak yapılmasına rağmen, onkolojik ve başarısız tüp ligasyonu prosedürlerinin kesin olarak düzeltilmesi dışında, nadiren yapılmaktaydı.⁸⁰ Bilateral tuba uterinallerin çıkarılmasının over kanseri riskini azalttığı ‘opurtunistik-fırsatçı salpenjektomi’ görüşünün ön plana çıkmasının ardından tüp ligasyonu yerini salpenjektomiye bırakmaya başlamıştır.^{81,82} Ancak salpenjektominin, sterilizasyon için evrensel bir yöntem olarak kabul edilmemesinin nedenleri arasında, daha ileri bir cerrahi prosedür olması, ameliyat süresinin uzaması, sigorta kapsamında olmaması, daha yüksek peroperatif ve postoperatif komplikasyon riskinin olması sayılabilir.^{64,83}

Sezaryen sırasında veya doğumdan sonraki ilk haftalarda yapılacak salpenjektomi, gebelik nedeniyle artan kan akımı ve uterus boyutları nedeniyle komplike olabilir.⁸⁴ Salpenjektomi genellikle laparoskopik ve sezaryen sırasında açık bir insizyondan yapılır. Tüp ligasyonu da benzer yöntemle yapılmaktadır. Ancak vajinal doğum sonrası mini laparotomi ile tüp ligasyonu da yaygın kullanılan bir yöntemdir.⁸⁵ Salpenjektomi ise bu şekilde nadiren yapılmaktadır. Vajinal ve histeroskopik teknikler nadir kullanılmaktadır.⁸⁶ 2020 ‘de ACOG da yayınlanan bir sistematik derleme ve metaanalizde, salpenjektominin tüp ligasyonu kadar güvenli olduğu ve kalıcı sterilizasyon sağlamada önemli ölçüde daha etkili olabileceği düşünülmektedir.⁸⁷ Over kanserini önlemedeki başarısı göz önüne alındığında, gelecekte gönüllü sterilizasyon için tercih edilebilir bir yöntem haline gelmesi yönünde kanıtlar olsa da daha kaliteli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.⁸⁸

2.4. Doppler Ultrasonografi ile Uterin ve Ovarian arter kan akımlarının değerlendirilmesi

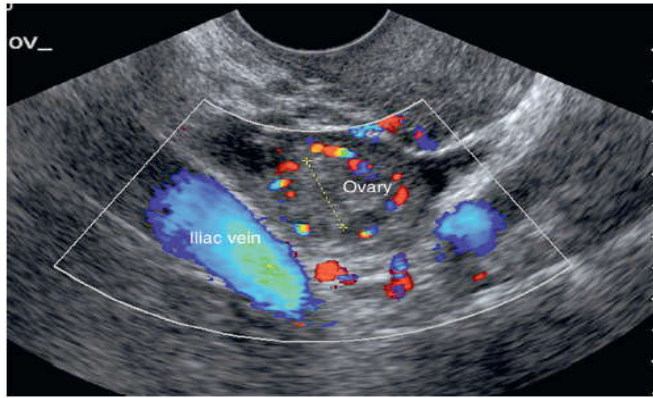
Ultrason, 1956 yılında Ian Donald tarafından, tek boyutlu A –modu (genlik modu) kullanarak fetal başın pariyetal çapını ölçmek için kullanılmış. Ian Donald ve Tom Brown 2 yıl sonrada kadın genital tümörünü ultrasonografik görüntüsünü yayınlamış. Böylece tıpta tanıda ‘‘ iki boyutlu birleşik tarayıcı ‘‘ olarak kullanılmaya başlanmış.⁸⁹ Ultrason cihazlarının

ticari kullanımı, iki boyutlu görüntü sağlayan B modu (“parlaklık modu”) cihazlarının yapıldığı 1963 yılına kadar uzanır. 1970 yılının ortalarında, gerçek zamanlı ultrason tarayıcısı olan “gri skala” tanıtılmış (Kossoff, Garrett). On yıl sonra da, kan akımının görüntülendiği doppler etkisi oluşturularak, renkli akım doppler ultrasonu geliştirilmiştir.⁸⁹

Gri-skale ultrasonografi ile overde, ovulasyon için seçilmiş preovulatuvar folikül, korpus luteum normal gelişim morfolojisi ve luteolizis sonrası oluşan yapısı hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. Ancak bu yapıların kan akımı ve vaskülarizasyonu değerlendirilememektedir. Doppler ultrasonografi ile birlikte farklı fizyolojik dönemlerde, reproduktif sistemin hemodinamik yapısını daha ayrıntılı değerlendirme şansı elde edilmiştir.¹³

2.4.1. Doppler Akımı Ölçümü

Doppler ölçüm ve değerlendirme yapılabilmesi için pelvik damarların doğru şekilde tanımlanması gerekmektedir. Jinekolojik uygulamalar genellikle uterin ve ovaryen arter üzerine olsa da iliak arter ve iliak ven ile ilgili anevrizma, adneksiyal kitlelerin basısına bağlı etkiler de değerlendirilebilir.

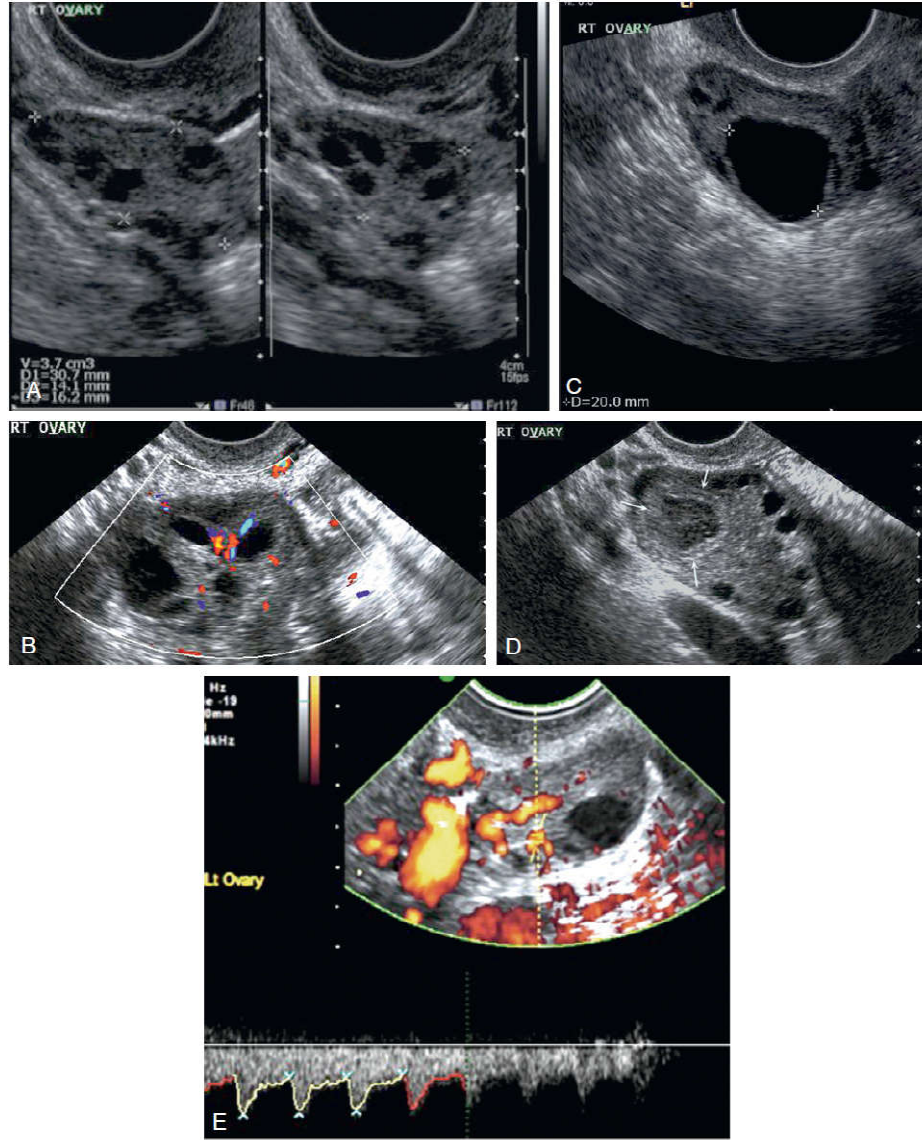


Şekil 5: Over ve çevresindeki damarların doppler akımı ile gösterilmesi⁹⁰

2.4.2. Doppler ultrasonografi ile menstrüel siklusun değerlendirilmesi

Normal menstrüel siklus endometriumun dökülmesiyle oluşan kanama ile başlar. Ultrasonografi ile endometriumun dökülmesi sırasında oluşan kanama, pıhtı ve sonrasında da endometriumun incelendiği gözlenebilir. Ardından trilaminar görünümün oluşacağı proliferatif faza geçiş değerlendirilebilir. Ovulasyonun yaklaşmasıyla bazal endometrium daha ekojenik hale gelir. Sekretuar fazda ise bu ekojenite yayılarak tüm endometrium ekojenitesi eşitlenmiş olur.

Proliferatif fazda overde birkaç antral folikülün dominant folikül oluşana kadar büyüdüğü gösterilir. Bu süreç siklusun yaklaşık 14. gününde 2,5 cm çapında oluşan folikülün rüptüre olmasıyla oluşan ovulasyon ile sonlanır. Sekretuar fazda korpus luteum olarak adlandırılır. Normal siklus sırasında vasküler akım indeks ölçümü için 3D Power Doppler kullanılabilir. Proliferatif fazda dominant overdeki dominant folikül veya korpus luteumun vasküler indekslerinin bazal duruma göre 1,7 kat artmaktadır. Ovulasyondan sonraki 7 gün süre ile vasküler indeks artmaya devam ederek bazal durumun yaklaşık 3 katına kadar çıkabilir. Bu durumda karşı overdeki kan akımında değişiklik ortaya çıkmaz.⁹¹ Hormonal olarak baskılanmış overde siklus boyunca düşük vasküler akım indeksleri gösterilmiştir.⁹² Transvajinal renkli ve spektral Doppler ile korpus luteumun rezistans indeksi (RI) gösterilebilir. Pre-ovulatuar foliküller yüksek bir RI'a sahipken, ovulasyon sonrası oluşan korpus luteumda azalır. Korpus luteum çevresinde artan vaskülarite ile birlikte ' *ring of fire* ' olarak adlandırılan ateş halkası görünümü oluşmaktadır. RI erken luteal fazda azalmaya devam ederken geç luteal fazda yeniden artar. Eğer gebelik olursa bu artış olmaz ve gebeliğin 7. Haftasına kadar düşük mid-luteal seviyede kalır.⁹³ Fertilite uzmanları intrauterin inseminasyon tekniklerinde başarılı gebelik belirteci olarak periovulatuar foliküler volümü ve subfoliküler vaskülarizasyonu kullanabilir. Çok büyük foliküller anovulatuar olabilir.⁹⁴ Oosit toplama tekniklerinde, yüksek vaskülariteye sahip folikülü içeren en az bir embriyo transferi yapılmış kohort çalışmalarında gebelik oranlarının daha yüksek olduğu ileri sürülmüş.⁹⁵



Şekil 6: Normal ovaryan siklus A: İmmatür antral foliküllerin olduğu erken foliküler faz; B: Büyüyen bir folikül ve kan akımının artışı; C: 2 cm çapında dominant folikülün olduğu mid-siklus; D: Ovulasyon sonrası korpus luteum; E: Düşük dirençli akıma sahip ‘aktif’ ovaryan akımın spektral trasesi.⁹⁰

Ovarian ve uterin arter akımları siklik varyasyon gösterebilir. Proliferatif fazla karşılaştırıldığında luteal fazda RI azalır ve kan akımı artar. Bu değişimler fertilité ile ilişkilidir. Puberte öncesi uterin arterler diastolik akımın olmadığı yüksek empedans paternine sahiptir. Menarş ile birlikte diastolik akımların gelişimiyle düşük empedans paterni oluşmaktadır. Yüksek PI ve RI’lar vasküler yataktaki yüksek direnci, düşük PI ve RI lar vasküler yataktaki düşük direnci yansıtmaktadır.

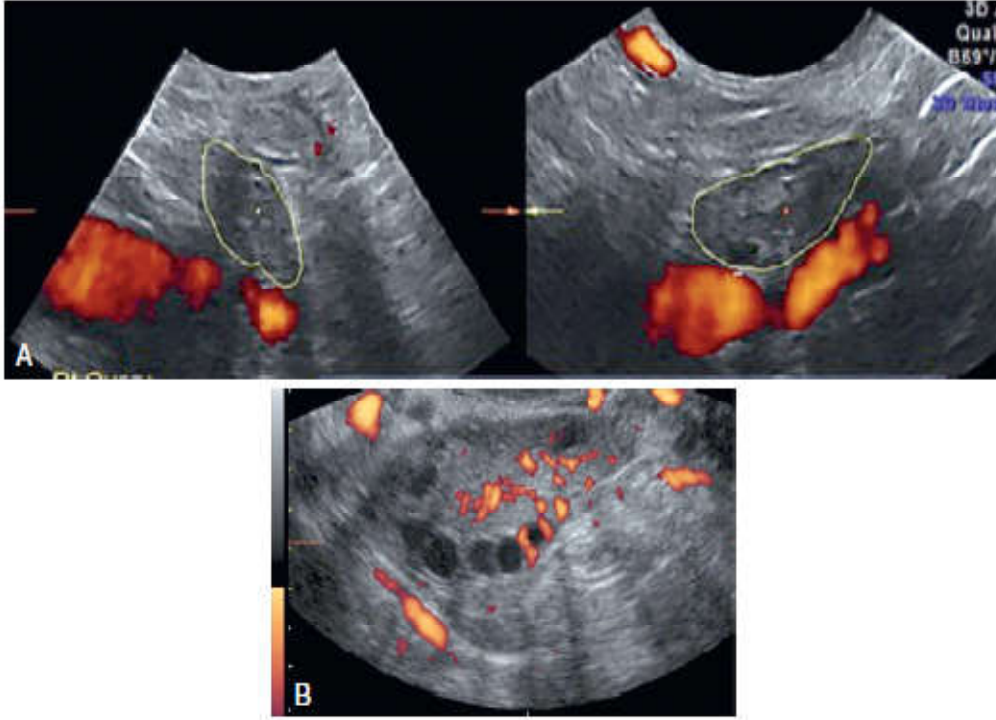
Düşük over rezervi; genellikle menstrüel siklusun ilk birkaç gününde ölçülen antral folikül sayısının 4 den az veya over volümünün 3 cc den az olması, gebeliğin oluşmaması veya IVF siklusunun iptali ile ilişkilidir.⁹⁶ Son zamanlarda bazal over stromal kan akımındaki azalmanın da yalnızca teknik bir sorun değil daha büyük olasılıkla düşük over rezervi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.⁹⁷

Postmenopozal dönemde overlerde tipik olarak saptanabilir bir akım yoktur. Ovarian arterlerde diastolik kan akımının olmadığı yalnızca yüksek empedans akımı vardır ve benzer şekilde uterin arterlerde de diastolik akımın olmamasına bağlı benzer durum görülmektedir.⁹⁰

Tablo 1: Menstrüel Siklus boyunca Ovaryan ve Uterin Arterlerde Doppler İndekslerinin Değişimi

	OVA RI	OVA PI	VEL OVA (cm/s)	UTA PI
Erken Foliküler	0.65-0.7	1.8-2.2	20	1.67 ± 0.22
Geç Foliküler /Ovulasyon	0.55-0.6	1.0-1.3	40	1.89 ± 0.4
Luteal	0.6-0.65	1.3-1.8		2.23 ± 0.67
Gebelik olmaması	0.6-0.7	1.8-2.2		3.85 ± 1.1
Postmenopozal	0.6-1.0	1.3-4.0		1.8-3.8

RI: Rezistans İndeks	PI: Pulsatite İndeks	OVA: Ovarian arter	VEL:
Velosite	UTA: Uterin arter		



Şekil 7: A: Postmenopozal overde olmayan veya çok az miktarda olan stromal akım; B: Premenopozal overin gösterilmesi. ⁹⁰

2.5. Over Rezerv Testleri

Over rezervi, bir kadının kalan oositlerinin kalitesi ve sayısını içeren overin fonksiyonel kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. ⁹⁸ Bir kadın yaklaşık 2 milyon primordial folikül ile doğar, ancak menarş döneminde doğal foliküler atreziden dolayı sadece 400.000 folikül kalmaktadır. 30' lu yaşlardan sonra oositlerin tükenme hızı artmaya başlar ve 30'lu yaşların sonlarına gelindiğinde, folikül sayısı yaklaşık olarak 25 000'e düşer. Azalmış over rezervi, "*Diminished ovarian reserve- DOR*" aynı yaştaki kadınlarla karşılaştırıldığında düzenli adet gören ancak doğurganlığı azalmış veya overyan stimülasyona azalmış cevabı gösteren üreme çağındaki bir kadını ifade eder. Evrensel bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Tanıda Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH), Anti-Müllerian Hormon, Antral Folikül Sayısı, İnhibin B, Klomifen Sitrat Challenge Testi gibi statik ve dinamik ovaryen rezerv testleri kullanılabilir. ⁹⁹ *The National Assisted Reproductive Technology Surveillance System*

(NASS) tanımında 40 yaşın üzerinde olmak ve medikal, cerrahi, konjenital ve diğer nedenlerle ilişkili azalmış over volümü de bulunmaktadır.¹⁰⁰ Bu markerler azalmış over rezervi hakkında bilgi verebilir ancak gebelik ve canlı doğum ile ilgili bir öngöründe bulunmaz.

‘European Society of Human Reproduction and Embryology’(ESHRE) ye göre azalmış over rezervi;

1. Yaş (40 yaş ve üzerinde olmak) veya herhangi bir risk faktörü
 2. Overyan stimülasyonuna kötü cevap (IVF ile 3 veya daha az oosit toplanması)
 3. Anormal overyan rezerv testi (AMH< 1.1 veya Antral folikül sayısının < 5 olması)
- kriterlerinden en az 2 tanesinin olması olarak tanımlanmaktadır.¹⁰¹

2.5.1. Bazal serum FSH ve Estradiol (E2) düzeyi

Azalmış over rezervi olan kadınlarda menstrüel siklusun 2, 3 ve 4. Günlerinde serum FSH konsantrasyonu yükselmektedir. Azalmış over rezervi için, bazal serum FSH düzeyinin yükselmesi spesifik ancak sensitif değildir. Serum FSH düzeyi sikluslar arası ve siklus içerisinde değişkenlik göstermektedir. Bu testin başka bir sınırlılığı ise bazal serum FSH testinin duyarlılığının artırılması için östradiol seviyeleri ile kombine etmek daha anlamlıdır. Çünkü düşük FSH seviyelerinde bile yüksek bazal östradiol seviyeleri DOR anlamına gelebilir.

World Health Organization (WHO) ‘ün International Reference Preparation (IRP)-hMG) ve second international standart (IRP 78/549) birimine göre FSH referans değerleri aşağıdaki gibidir.

Yüksek FSH; >25 mIU/mL (IRP- hMG) =16,7 (IRP 78/549),

Orta yüksek FSH; 17 mIU/mL (IRP- hMG) = 11,4 (IRP 78/549),

Normal FSH; < 15 mIU/mL (IRP- hMG) = <10 (IRP78/549)

Bazal E2 düzeyleri tek başına azalmış over rezervi tanısı için kullanılmamaktadır. Normal bazal serum FSH ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlıdır. Menstrüel siklusun erken döneminde yükselmiş E2 düzeyi, normalde yüksek olan bazal serum FSH düzeyini

normalmiş gibi gösterebilir. Bazal serum FSH düzeyi normal ancak E2 düzeyinin (>60-80 pg/ml) yüksek olması over rezervi düşüklüğünün bir belirtisi olabilir.¹⁰²

2.5.2. Anti-Müllerian Hormon

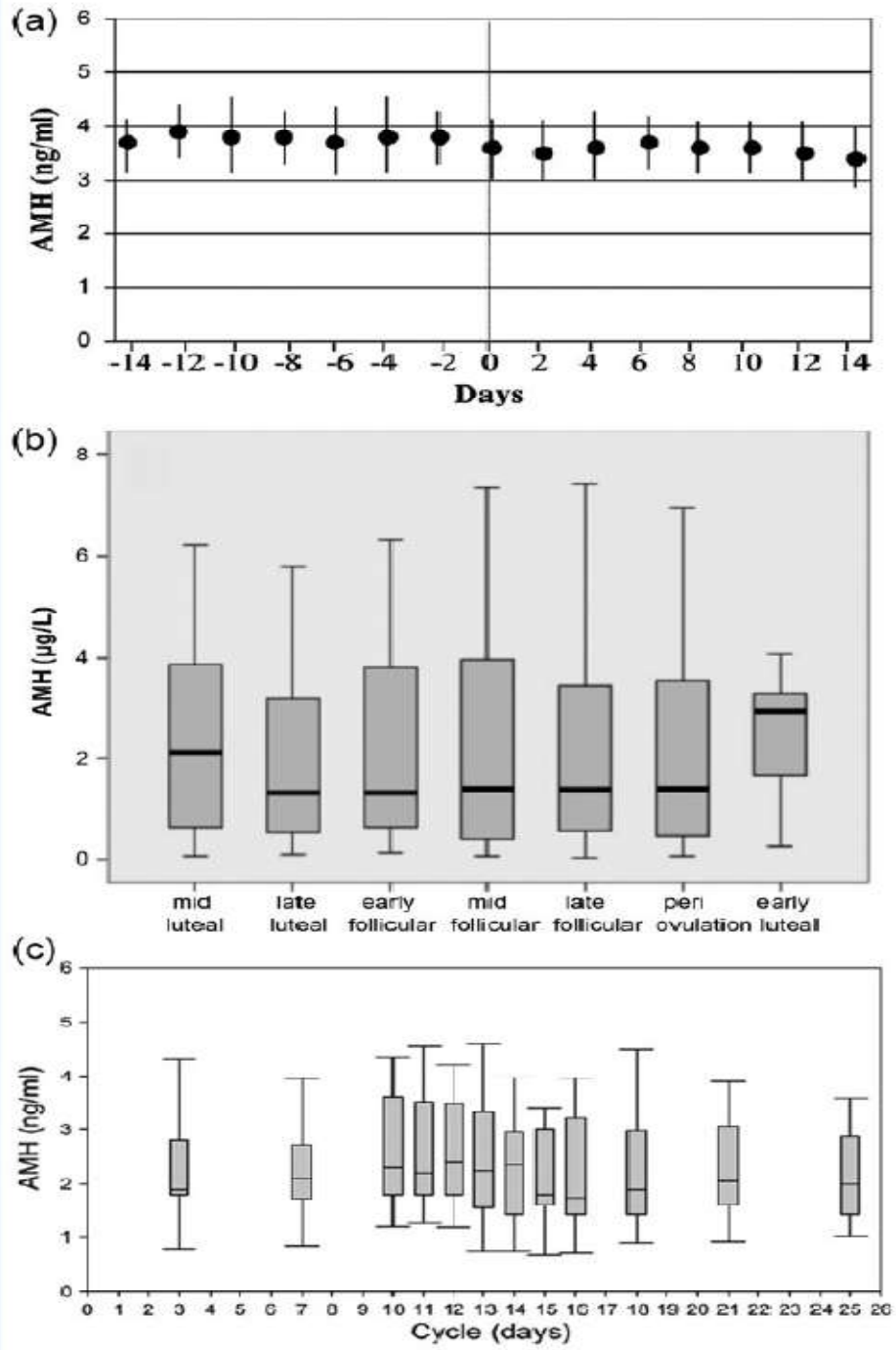
i. Anti Müllerian Hormon Fizyolojisi

Anti Müllerian hormon (AMH), Ttransforming Growth Faktör B (TGF B) ailesine ait homodimerik bir glikoproteindir.¹⁰³ AMH geni 19. Kromozomun kısa kolunda bulunmaktadır. AMHR1 ve AMHR2 olmak üzere 2 reseptörü vardır. AMH tarafından sinyal iletiminde SMAD proteinleri görev alır. Genellikle AMH, C terminal uçtaki yüksek afiniteli AMH tip 2 reseptörüne bağlanır (AMHR2).¹⁰⁴ SMAD proteinleri ile nükleer ve fizyolojik etkiler oluşturmak üzere hücre içi sinyal iletimi sağlanır.^{104,105}

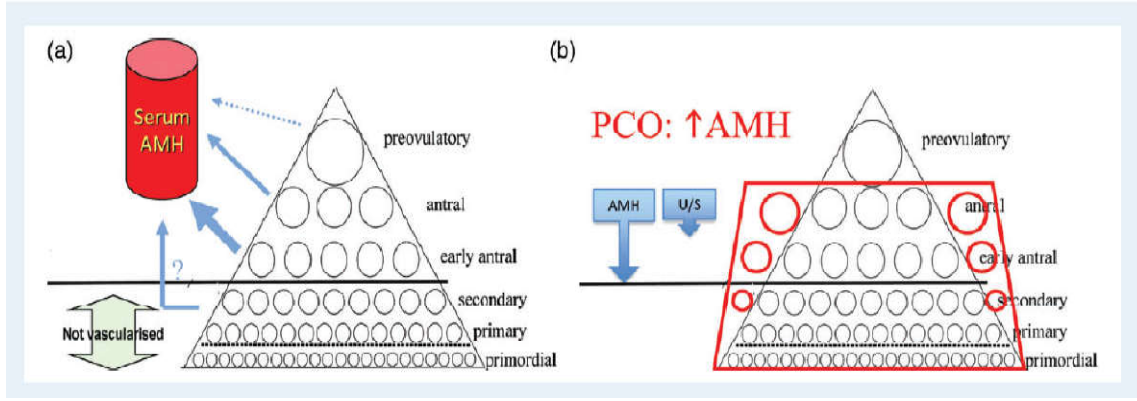
AMH, erkeklerde testislerde sertoli hücrelerinden salgılanmaktadır. Erkeklerde prenatal dönemde müllerian kanalın gelişiminin baskılanmasında rol oynar.¹⁰⁴ Kadınlarda gebelik oluşumundan sonra 36. haftada overin granüloza hücrelerinde üretilmeye başlar. Adölesan dönemine kadar yükselerek plato oluşturur. Sonrasında yeniden artmaya başlayarak 25 yaşında en yüksek seviyeye ulaşır ve sonra azalmaya başlar. Menopoz öncesi folikül havuzunun tükenmesiyle serumda ölçülemeyecek seviyelere düşer.¹⁰⁵

Anti-Müllerian Hormon, hipotalamo-pitüiter-gonadal aksı etkileyerek ovaryen foliküllerin gelişimini sağlar.¹⁰⁶ AMH üretimi, oositlerden salgılanan Growth Differentiation Faktör 9 (GDF9) ve Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP15) ile uyarılmaktadır. FSH ise GDF9 ve BMP15 etkilerini baskılayarak AMH overekspresyonunu önlemektedir.¹⁰⁴ AMH 8 mm'e kadar büyüyen foliküller tarafından eksprese edilir.¹⁰³ FSH bağımlı dominant folikülün seçiminden önce AMH salgılanır ve etkisi FSH'dan bağımsızdır. Folikülogenezinin iki basamağında düzenleyici rol oynamaktadır. Primordial foliküllerin gerilimini inhibe ederek büyüyen folikülleri prematür maturasyondan korur ve küçük antral foliküllerin FSH' a duyarlılığını azaltır.¹⁰⁷ AMH, düşük seviyelerde olsa da primordial foliküllerin granüloza ve teka hücreleri tarafından da üretilmektedir. AMH ekspresyonu daha fazla miktarda preantral ve 2-4 mm çapında küçük antral foliküllerden sağlanır.¹⁰⁸ Büyük antral foliküllerde görülmez. Preovulatuvar foliküllerde çok az eksprese olur ancak kanda ölçülemez.^{106,108-110}

Serum AMH düzeyi menstrüel siklusun erken foliküler fazındaki antral folikül sayısı ile ilişkilidir. Düşük antral folikül sayısı olanlarda serum AMH düzeyinin düşük olması beklenir.¹¹¹ Gonadotropilerden bağımsız olması nedeniyle hem normal, genç, ovulatuvar kadınlarda hem de infertil kadınlarda menstrüel sikluslar arasında salınımı değişmediği belirtilir.¹¹² Bazı çalışmalar ise bir menstrüel siklus içerisinde önemli dalgalanmalar olduğunu ifade etmektedir.¹¹³⁻¹¹⁶ Bu konu tartışmalı olsa da serum AMH seviyelerindeki anlamlı dalgalanmaların genç kadınlarda ve serum AMH seviyesi yüksek kadınlarda olduğu görülmüştür. Düşük over rezervine sahip kadınlarda AMH seviyelerinde anlamlı dalgalanmalar saptanmamış.^{113-115,117} Ayrıca serum AMH düzeyindeki rastgele ve siklik olmayan dalgalanmalar, menstrüel döngünün sabit bir gününde hormonun ölçülmesinin rastgele değerlendirmeye göre hiçbir avantaj getirmediğini göstermektedir.¹¹⁵ Dolayısıyla kan örnekleri siklusun herhangi bir gününde alınabilir.^{106,110} Ovaryen rezervi göstermede serum FSH düzeyi ölçümünden daha sensitiftir. FSH kanda yükselmeden önce bir miktar azalabilir. AMH, over rezervinin bir biyolojik belirteci olarak bazal FSH ve E2 ölçümünün yerini büyük ölçüde almıştır. Bazal serum FSH ve E2 seviyeleri, serum AMH seviyeleri çok düşük olan kadınlarda ek bilgi sağlayabilir.¹⁰²



Şekil 8: Menstrüel siklus boyunca serum AMH ölçümlerindeki değişiklik. Serum AMH düzeyinin stabil olduğu görülmektedir.¹¹⁸



Şekil 9: Serum AMH düzeyinin PKOM (Polikistik Over Morfolojisi) olanlarda artışının şematik gösterimi. ¹¹⁸

Serum AMH düzeyi ile büyüyen folikül sayısı arasında bir korelasyon bulunmaktadır. Yaş alan kadınlarda hem folikül sayısı hem de serum AMH düzeyi azalmaktadır.^{106,110,119} AMH over rezervinin indirekt bir belirtecidir. AMH yalnızca büyüyen foliküller tarafından eksprese edilmesinden dolayı genç kadınlarda serum konsantrasyonu primordial folikül sayısı ile korelasyon göstermez. Bu nedenle serum AMH düzeyinin fonksiyonel over rezervini (FOR) gösterdiğini ifade edebiliriz. FOR, ovulasyon için FSH tarafından dominant folikülün seçileceği 2-5 mm arasındaki büyüyen foliküllerden oluşmaktadır.^{120,121} Yaş alan kadınlarda ise bu durum değişmektedir. Geç reproduktif dönemdeki kadınlarda, serum AMH düzeyi, FOR'dan ayrı olarak, primordial folikül yoğunluğunu değerlendirmede yardımcı olur.¹²²⁻¹²⁶

Over rezervi aynı yaştaki kadınlar arasında antral folikül sayısındaki farklılık nedeniyle değişiklik göstermesi dışında etnik varyasyon da gösterebilir. Afro-amerikan ve İspanyol kadınlarda, Asyalı kadınlara göre daha düşük seviyelerde ölçülmektedir.¹¹⁸ Vücut kitle indeksinin(VKİ) serum AMH düzeyini etkilediğini belirtmiştir. N. Moslehi ve ark'larının 26 çalışmaya dayanan bir incelemesinde VKİ ile serum AMH düzeyleri arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir.¹²⁷ Sigara içenlerde genel olarak serum AMH seviyelerinin azaldığını bildiren çalışmalar mevcut olup bazı sonuçlar çelişkili olarak bildirilmiş.¹²⁸⁻¹³⁰ Hormonal kontrasepsiyon kullanan kadınlarda AMH serum düzeyinde %14 ile %55 arasında olan bir azalma gösterilmiş.¹³¹ S. Landersoe ve ark'ları tarafından yapılan bir çalışmada AMH seviyesindeki varyasyon kullanılan hormonal yöntemle göre değişmektedir. Örneğin oral kontraseptifler veya yalnızca progesteron içeren preparatlar kullanıldığında serum AMH düzeyi %30-%40 oranında azalırken, intrauterin araç kullananlarda %17 oranında azalma tespit edilmiş.¹³² Psikolojik, farmakolojik, cerrahi, enfeksiyon, gebelik gibi over fonksiyonunu

baskılayan durumlar, pelvik ışınlama, kemoterapi, uterin arter embolizasyonu, over cerrahisi gibi iatrojenik nedenler serum AMH düzeyinde azalmaya neden olabilmektedir.¹¹⁸ Serum AMH düzeyleri PKOS olan hastalarda daha yüksek olarak tespit edilmiş. PKOS'u olan infertil, oligo-anovulatuvar kadınlarda ovulasyon indüksiyon yöntemini belirlemek için tedavi protokollerinde kullanılabilir. Ayrıca IVF yapılacak hastalarda ovaryen hiperstimülasyon riskinin gösterilmesinde kullanılabilmesi açısından değerlidir.¹¹⁸

ii. AMH ölçümü

Serum AMH konsantrasyonunun ölçülmesinde birçok teknik problemler ve sorunlar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi dünyada farklı ELİSA immunassay yöntemleri ile ölçüm sağlanmasıdır. *GEN 2 (Beckam Coulter, Pasadena, CA, USA), EIA AMH/MHS kitleri (IOTor, Immunotech Becman Coulter)* ve *AL-105-I (Anshlabs, San Francisco, CA USA)* gibi farklı monoklonal antikorlar ve farklı standartlarla ölçümler yapılabilmektedir.¹²² AMH ölçümünün klinik kullanımını geliştirmek için yeni yöntemler geliştirilmiş. Ultrasensitif testler (*pico AMH kit, Anshlabs, San Francisco, CA, USA*) ve immuno-analizatör otomasyonları (*Acces DXİ automatic analyzer, Beckman Coulter, Cobas-e instrument, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland*) ile hemen hemen benzer değerler elde edilmektedir.¹³³ AMH testiyle ilgili diğer problemler, bölünmemiş olarak bulunan aktif ve inaktif biyolojik formunun AMH' ın dolaşımdaki düzeyinin moleküler heterojinitesi, saklama sırasında AMH örneklerinin stabilitesinin iyi bilinmemesi ve immünolojik testlerin C1q ve C3 komplemanları tarafından etkileşiminin farklı duyarlılığıdır. Serum AMH düzeyi bazı durumlarda değişkendir. Yenidoğan erkek bebeklerde en yüksek (749-1930 pmol/L) ve erişkinlerde ise çok düşüktür (10,7-98pmol/l). Bu nedenle ölçüm için farklı hassasiyetlere sahip farklı testler gerekebilir.¹¹¹ AMH seviyesinin -20°C ve daha düşük ısılarda uzun süreli saklanması sonrasında serumda kararlı seviyelerde kaldığı tespit edilmiştir.¹¹⁸

2.5.3. İnhibin B

Over rezervinin değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre değildir. Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) ve FSH uyarısı ile İnhibin B seviyeleri artmaktadır. Bu nedenle menstrüel siklus içerisinde ve menstrüel sikluslar arasında değişkenlik göstermektedir.¹³⁴ IVF yapılanlarda ovaryen stimülasyona zayıf yanıt verenlerde, normal yanıt verenlere göre İnhibin

B daha düşük saptanmış.¹³⁵ Yapılan çalışmalarda İnhibin B düzeyi 40-141 pg/mL aralığında değişim göstermektedir. Düşük İnhibin B 40-45 pg/mL aralığında olup spesifitesi %64-94, sensitivitesi ise %40-80 aralığındadır. IVF yapılanlarda pozitif prediktif değer (PPD) düşük (%19-22), negatif prediktif değer (NPD) yüksek (%95-97) olarak belirtilmiştir.¹³⁵ DOR için yüksek riskli gruplarda PPD %83' e kadar yükselebilir.¹³⁴ Yapılan çalışmaların çoğunda İnbinin B düzeyinin gebelik oluşması ya da oluşmaması arasında ayırım yapan bir belirteç olmadığı gösterilmiştir.^{134,136-138} Bu nedenle over rezerv ölçümü için kullanılması önerilmemektedir.⁹⁸

2.5.4. Klomifen Sitrat Challenge Testi (CCCT)

Klomifen Sitrat Challenge testi, siklusun 3. Günü bakılan FSH ölçümü ile 10.gün bakılan FSH ölçümleri karşılaştırılarak yapılır. Hastaya da siklusun 5-9. Günlerinde günlük 100 mg klomifen sitrat oral olarak verilir. Over rezervi iyi olan kişilerde folikülden salgılanan İnhibin B ve E2 seviyeleri yüksek olacağından FSH üretimi baskılanacaktır. Ancak DOR olan kişilerde yeterli miktarda İnhibin B ve E2 salgılanmaması nedeniyle FSH inhibisyonu sağlanamayacak ve serum FSH konsantrasyonu artacaktır. Bu nedenle klomifen sitrat kullanılması sonrasında ölçülen artmış serum FSH düzeyi over yetmezliğini düşündürür.¹³⁹ Ancak yapılan çalışmalar, overyan yetmezliğini öngörmeye bazal FSH düzeyi ve ultrasonografideki AFS'na üstün olmadığını göstermektedir.¹⁰²

2.5.5. GnRH Agonist Stimülasyon Testi (GAST)

Gonadotropin Salgılayıcı hormonun (GnRH) hipofizdeki flare-up etkisine bağlı olarak FSH ve LH artışı ve buna bağlı olarak serum östradiol düzeyindeki artışa bakılır. Menstrüasyonun 2. Günü 1 mg GnRH agonisti hastaya verilir. 2. Ve 3. Gün östradiol seviyeleri ölçülür. Östradiol seviyesi bazale göre ≥ 2 kat artan ve artışın devam ettiği hastada over rezervi yeterlidir.

2.5.6. Antral Folikül Sayısı ve Over Volümü

Antral Folikül Sayısı (AFS) ve over volumü, over rezervini gösteren ultrasonografik parametrelerdir. Over volümü yaşla birlikte azalır. Bu nedenle over rezervi için potansiyel bir

belirteçtir. Ancak klinik pratikte siklus içerisinde ve sikluslar arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle sensitivitesi düşüktür.¹⁴⁰ AFS, transvajinal ultrasonografi ile erken foliküler fazda her iki overdeki 2-10 mm arasındaki toplam folikül sayısıdır. Deneyimli merkezlerde AFS sikluslar arası değişkenliği düşük, gözlemciler arası güvenilirliği yüksektir.¹⁰²

Serum AMH konsantrasyonu erken foliküler faz hormonlarına göre over rezervini değerlendirmede daha sensitif bir belirteç olarak görülmektedir.¹⁴¹ Yüksek FSH yetersiz over rezervi için spesifik bir belirteçtir. Ancak over rezervindeki daha küçük bir kaybı göstermede yetersiz kalabilir.¹⁴² AMH testini uygulaması daha kolaydır. AFS ise deneyimli bir merkezde yapıldığında AMH testine alternatif bir yöntemdir.¹⁰²



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Araştırma popülasyonu Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi kliniğinde benign uterin patolojiler, sterilizasyon, hidrosalpinks gibi sebeplerle Kasım 2020 ve Şubat 2022 tarihleri arasında başvurmuş salpenjektomi ve histerektomiye eş salpenjektomi yapılmış 37-45 yaş arasındaki hastalardan oluşmaktadır. Salpenjektominin over rezervine etkisinin AMH, Ovarian Arter PI ve Uterin Arter PI ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu prospektif çalışmaya Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra başlanmıştır.(26.10.2020 tarih ve 5709-GOA protokol numaralı 2020/26-73 karar numarası ile). Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Belirlenen süre içerisinde salpenjektomi yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dahil olma kriterleri :

1. 25-45 yaş arasındaki menstrüel siklusu devam kadınlar (25 ve 45 dahil)
2. Benign nedenlerle uterin cerrahi geçirecek ya da hidrosalpinks ,ektopik gebelik, pyosalpinks nedeniyle sadece salpenjektomi yapılacak hastalar
3. Daha önce over cerrahisi geçirmemiş hastalar
4. Menopoz ve Prematür Over Yetmezliği olmayanlar
5. Çalışmayı kabul eden hastalar

Dışlama kriterleri :

1. 25'den küçük ya da 45'den büyük yaş
2. Çalışmadan çıkmak isteyenler
3. Kontrol muayeneye gelmeyenler
4. Over rezervini etkileyek ilaç kullanımı
5. Operasyon sırasında overlere herhangi bir cerrahi işlemde bulunulması
6. Son 1 yıl içinde menstrüel kanama olmaması
7. Cerrahi öncesi 3 ay içinde radyoterapi (RT) ve hormonal terapi alan hastalar

3.2. Çalışma düzeni

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların yaş, gravida, parite, özgeçmiş özellikleri, vücut kitle indeksleri, cerrahi endikasyonları, yapılan cerrahi, preoperatif ve postoperatif 6. Haftadaki serum AMH, preoperatif, postoperatif 2. Gün ve 6. Haftada rutin ultrasonografik muayenesi sırasında ovarian arter PI ölçümleri ile ultrasonografik patolojik bulgular veri kayıt formuna kaydedilmiştir. Ayrıca preoperatif ve postoperatif 6. Haftada her iki over volümü ve total AFS da ölçülmüştür. Histerektomi yapılan hastaların kontrol uterin arter PI değerleri ölçülememiştir.

Polikliniğe başvuran ve endikasyon dahilinde salpenjektomi yapılacak ve tedavi amacıyla Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' ne yatışı olan hastalardan cerrahi öncesi hazırlık sırasında alınan ve cerrahi sonrası 6. haftada alınan rutin kanlardan hasta onamı alındıktan sonra 1 tüp serum örneği ayrıldı. Bu serum örneği eppendorf tüpüne alınıp -40°C de daha sonra AMH çalışılmak üzere bekletildi. Hedeflenen sürenin sonunda hastaların -40°C de saklanan serumları Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi – Merkez Laboratuvarı'nda oda ısısına getirildikten sonra AMH düzeyleri Beckman-Coulter üretimi olan DXI analizatörde çalışıldı. Kemilüminens immünotest yöntemi ile Beckman-Coulter Access AMH testi kullanıldı. Kullanılan kit, Beckman Coulter İzmir Şubesi tarafından çalışmaya destek amacıyla karşılıksız sağlanmıştır. Sonrasında ise preoperatif ve postoperatif serum AMH düzeyleri karşılaştırılarak overyan arter ve uterin arter PI değerleri ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

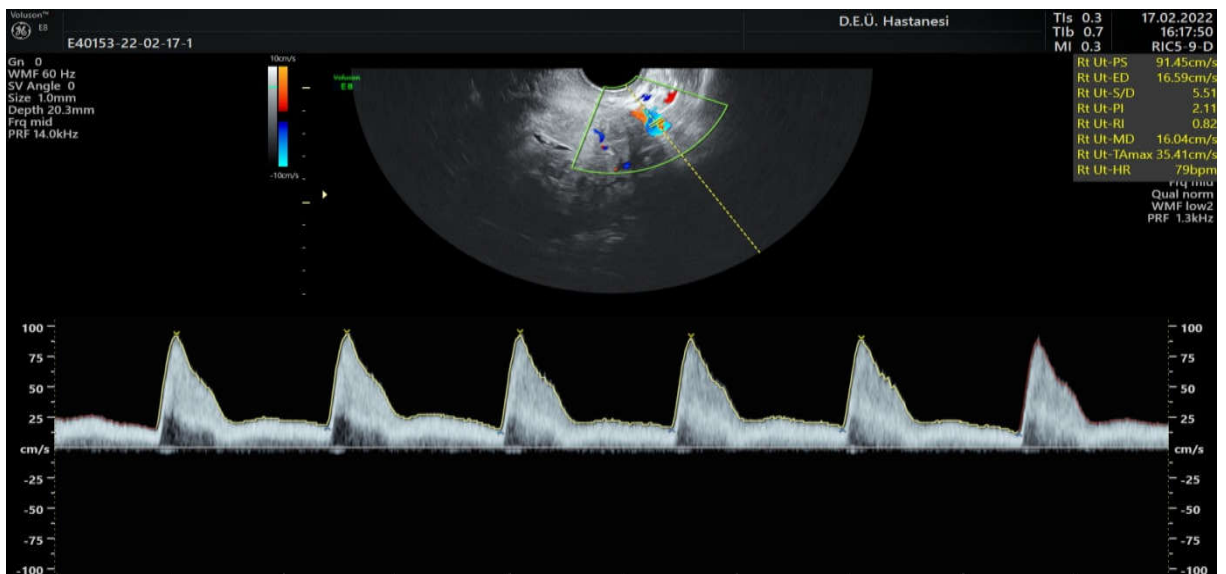
3.4. Doppler ölçümleri

Doppler ölçümleri Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğindeki General Electric® Voluson™ E8 Ultrason cihazında RIC 5-9 MHz (H48651MS GE Healthcare Ultrasound, Zipf, Austria) 3D ve 4D doppler özellikli endovajinal prop kullanılarak elde edilmiştir. Muayene litotomi pozisyonunda mesane boş olacak şekilde yapılmıştır. Vajinal ultrason probu steril kondom ile örtülmüştür. Her iki uterin arter PI (UtA PI) ve ovarian arter PI(OVA PI) değerleri ile over volümü, AFS ve uterus kaynaklı ultrasonografik bulgular kaydedilmiştir. Transvers ve sagittal planlarda uterus ve overler endovajinal prop ile değerlendirilmiştir. Serviks uterinin internal servikal os düzeyinde desendan uterin arterden uterin arter PI ölçümü yapılmıştır. Overyan arter PI ise overin hilus

düzeyindeki geniş overyan arterler değerlendirilerek ölçülmüştür. Değerlendirme tüm hastalar için aynı kişi tarafından yapılmıştır.



Şekil 10 : Ovaryen arter PI ölçümü



Şekil 11: Uterin arter PI ölçümü

3.5. Yapılan Cerrahi İşlem

Salpenjektomi işlemi, tuba uterinanın distal fimrial ucundan başlanarak uterus kornual kısma kadar over dokusuna zarar vermeden mezosalpiksin tuba uterinaya en yakın kısmından aralıklı koagüle edilip, kesilerek çıkarılmıştır. Abdominal cerrahide koagülasyon ve kesme işlemi ETHİCON™ marka makas uzunluğu 20cm olan *ENSEAL®XI Large Jaw Tissue Sealer* ile laparoskopik cerrahilerde ise COVİDİEN™ marka makas uzunluğu 5 mm 37 cm uzunlukta *LigaSure™ Blunt Tip Laparoskopik Sealer/Divider* ile yapılmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

“Yuan Z, Cao D, Bi X, Yu M, Yang J, Shen K. The effects of hysterectomy with bilateral salpingectomy on ovarian reserve. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(2):233–8 ‘’çalışmasındaki verilere bakılarak aradaki fark ve ortalamalardan yararlanılarak GPower 3.1.9.2 programında t-test istatistiksel analizi yapılarak %95 power ile en az 30 hastaya ihtiyaç duyulmuştur. ¹⁴³

Araştırmada değerlendirilen kadınların demografik ve klinik özellikleri sayı, yüzde, ortalama, standart sapma gibi betimleyici istatistiksel analizlerle sunuldu. Preoperatif ve postoperatif 6. hafta kontrolünde bakılan AFS, her iki over völüm değerlerindeki değişim tekrarlı ölçümler için t testi kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif 6. Hafta kontrolü dönemleri arasında AMH değerlerindeki değişim ise Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile incelendi. Araştırmada sağ OVA PI ortalamalarının preoperatif, postoperatif ve 6. hafta kontrolü arasındaki değişimi Friedman Testi ile incelendi. Buna ek olarak bu ölçümler arasındaki ikili karşılaştırmalar Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi ile yapıldı. Araştırmada sol OVA PI ortalamalarının preoperatif, postoperatif ve 6. hafta kontrolü arasındaki değişimi tekrarlı ölçümler için Tek Faktörlü ANOVA Analizi ile incelendi. Buna ek olarak bu ölçümler arasındaki ikili karşılaştırmalar Bonferroni Testi ile yapıldı. Vakaların AMH değerleri ile yaş, VKİ, OVA PI değerleri arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Analizi ile incelendi. Yaş ve sigara kullanma durumuna göre AMH ortalamalarının karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Tekrarlı Ölçümler için t testi ve Tek Faktörlü ANOVA Analizi ile normal dağılım hipotezi (Basıklık/Çarpıklık $\leq$, $\pm 1,5$) karşılandı. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS 22.0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada toplamda 31 hastanın sonuçları değerlendirildi. Hastaların yaş ortalamasının $40,97 \pm 2,24$ yılıdır. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ortalamaları $28,73 \pm 4,80 \text{ kg/m}^2$ ve 9 (%29,0) hasta sigara kullanmaktaydı. En sık geçirilen cerrahi operasyon sezaryen' idi (15/%48,3) 10 (%32,3) hastanın geçirilmiş cerrahi öyküsü bulunmamaktaydı.

Tablo 2: Araştırmada değerlendirilen hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Ort. $\pm$ SS./n	Median (Min.-Maks)/yüzde (%)	
Yaş (yıl)		40,97 $\pm$ 2,24	42 (37,00-45,00)	
VKİ (kg/m ²)		28,73 $\pm$ 4,80	28(22,00-40,00)	
Sigara	Var	9	%29,0	
	Yok	22	%71,0	
Alkol	Var	1	%3,2	
	Yok	30	% 96,8	
Gravida		2,55 $\pm$ 1,36	2(0-5)	
Parite		1,81 $\pm$ 0,83	2(0-4)	
			n	Yüzde (%)
Geçirilmiş Cerrahi operasyonlar	Sezaryen		15	48,3
	Apendektomi		2	6,4
	L/S ile kolesistektomi		1	3,2
	Lomber disk herni onarımı		1	3,2
	Tiroidektomi		1	3,2
	Tonsillektomi		1	3,2
	Yok		10	32,3

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma

Min.= Minimum, Maks.=Maksimum

Tablo 3: Araştırmada değerlendirilen hastaların cerrahi özellikleri

		Sayı(n)	Yüzde (%)
Yapılan Cerrahi	Total Abdominal Histerektomi+PBS	22	68,8
	Total Laparoskopik Histerektomi+PBS	6	18,8
	Laparoskopik Bilateral Salpenjektomi	3	9,7

Araştırmada değerlendirilen hastaların 22'sine (%71) Total Abdominal Histerektomi (TAH) ve PBS (Proflaktik Bilateral Salpenjektomi), 6'sına (%19,4) Total Laparoskopik Histerektomi+PBS, 3'üne (%9,6) Laparoskopik Bilateral Salpenjektomi uygulandı.

Tablo 4: Araştırmada değerlendirilen hastaların komorbid hastalıkları

Komorbid Hastalıklar	Sayın (n)	Yüzde (%)
Kalp Hastalığı	2	6,4
Astım	2	6,4
Hipertansiyon(HT)	3	9,6
Hipotiroidi	8	25,8
Diyabetes Mellitus(DM)	3	9,6
Migren	3	9,6
Psöriazis	1	3,2
Panik atak	1	3,2
Fibromyalji	1	3,2
Talasemi trait	1	3,2
Hiperlipidemi	1	3,2
Yok	15	48,4

Araştırmada değerlendirilen hastaların 15'inin (%48,4) komorbiditesinin yoktu. En sık olarak 8 (%25,8) hastada hipotiroidi, 3 (%9,6) hastada HT, 3(%9,6) hastada DM ve 3 (%9,6) hastada migren komorbid hastalıkları vardı. Hastaların komorbid hastalıkları ayrıntılı olarak Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 5: Araştırmada değerlendirilen hastaların cerrahi endikasyonları

Cerrahi Endikasyonlar	Sayı (n)	%
Anormal Uterin Kanama	10	%32,4
Leiyomyom	14	%45,2
Basit Atipisiz Hiperplazi	2	%6,4
Servikal displazi	2	%6,4
Hidrosalpinks	1	%3,2
Sterilizasyon istemi	2	%6,4

Araştırmada değerlendirilen hastaların 10'una (%32,4) anormal uterin kanama, 14 'üne (%45,2) leiomyom nedeniyle cerrahi planlanmıştır. Hastaların cerrahi endikasyonları ayrıntılı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 6: Araştırmada değerlendirilen hastaların Total Antral Folikül Sayısı (AFS) ve Over Volüm Hacmi değerlerinin değişimi

		Ort.	SS.	Analiz	P
Total Antral	Preop	5,19	2,56	t=1,70	0,100
Folikül Sayısı(n)	6.hafta kontrol	4,74	2,52		
Sağ Over	Preop	6,92	2,81	t=1,29	0,206
Volümü (cm³)	6.hafta kontrol	6,37	3,05		
Sol Over	Preop	6,96	3,03	t=0,08	0,939
Volümü (cm³)	6.hafta kontrol	6,93	3,46		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Tekrarlı Ölçümler için t testi

Araştırmada değerlendirilen hastaların preoperatif dönemde total AFS ortalamalarının $5,19 \pm 2,56$, kontrol döneminde ise total AFS ortalamalarının $4,74 \pm 2,52$ olduğu bulundu. ($p=0,100$) Preoperatif bakılan sağ over volümü ortalamalarının $6,92 \pm 2,81$ cm³, kontrol döneminde ise sağ ovarian volume ortalamalarının $6,37 \pm 3,05$ cm³ olduğu bulundu. ($p=0,206$) Preoperatif dönemde sol over volümü ortalamalarının $6,96 \pm 3,03$ cm³, kontrol döneminde ise sağ over volümü ortalamalarının $6,93 \pm 3,46$ cm³ olduğu bulundu. ($p=0,939$)

Tablo 7: Araştırmada değerlendirilen hastalarda Sağ OVA PI değerlerinde değişim

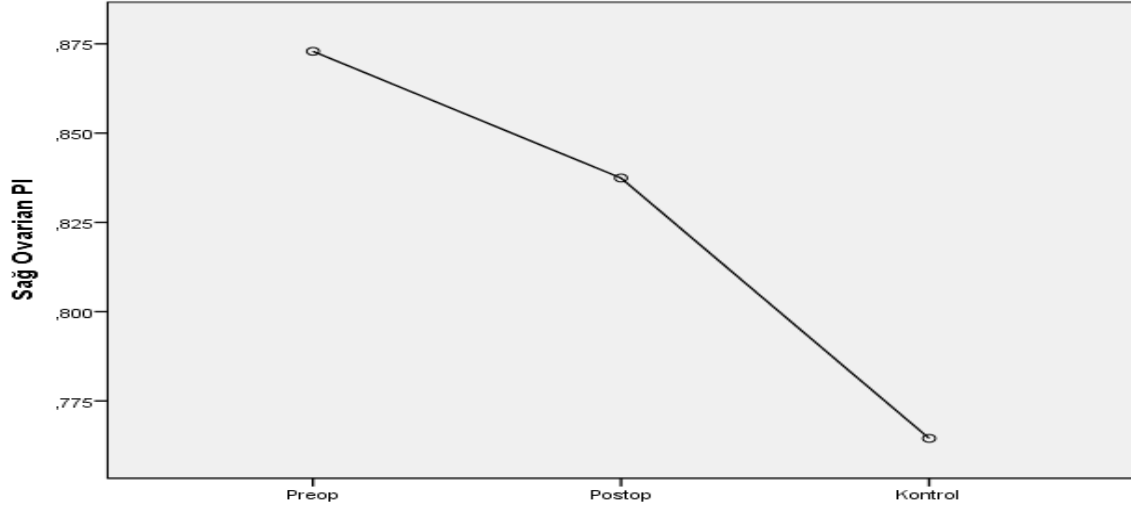
		Ort.	SS.	Analiz	P
Sağ OVA PI	Preop	,87	,30	X ² =6,12	0,047*
	Postop	,84	,30		
	Kontrol (6.Hafta)	,76	,28		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, X²=Friedman Testi

PI: Pulsatite İndeksi

Araştırmada değerlendirilen hastaları preoperatif dönemde Sağ OVA PI ortalamalarının 0,87±0,30, postoperatif dönemde Sağ OVA PI ortalamalarının 0,84±0,30 ve 6. Hafta kontrol dönemde Sağ OVA PI ortalamalarının 0,76±0,28 olduğu bulundu. 3 ölçüm arasında Sağ OVA PI değerlerindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı olduğu (x²=6,12, p<0,047) bulundu.

Grafik 1: Sağ OVA PI değerlerindeki değişim



Preop-Postop p=0,146, **Preop-Kontrol p=0,018**, Postop-Kontrol p=0,161 (**Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi**)

Preoperatif dönemde Sağ OVA PI ortalamalarının kontrol dönemdeki Sağ OVA PI ortalamalarından istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (p=0,018) bulundu.

Tablo 8: Araştırmada değerlendirilen hastalarda Sol OVA PI değerlerinde değişim

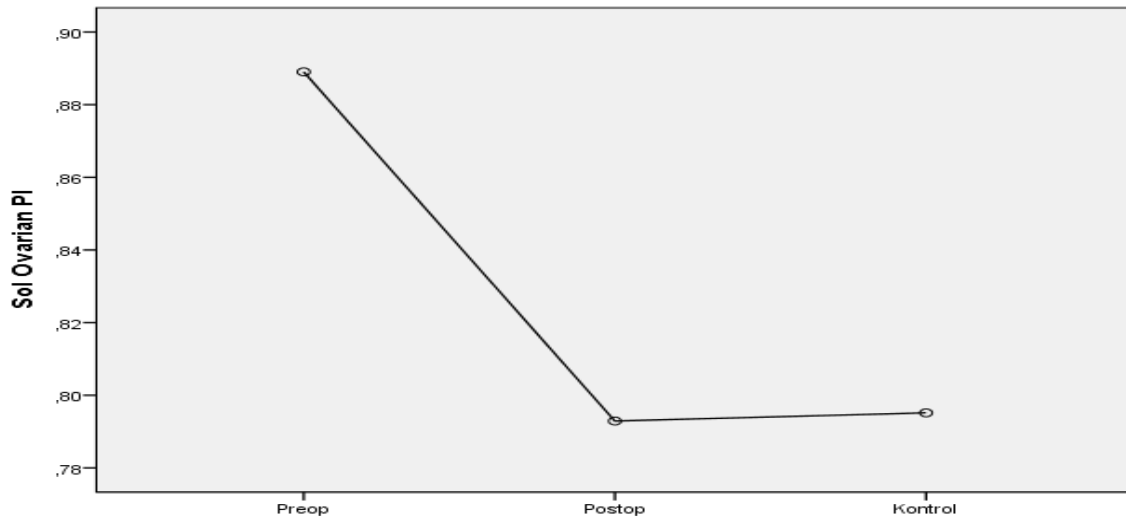
		Ort.	SS.	Analiz	P
Sol OVA PI	Preop	,89	,28	F=2,82	0,067
	Postop	,79	,25		
	Kontrol (6.Hafta)	,80	,26		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, F=Tekrarlı Ölçümler İçin Tek Faktörlü ANOVA Analizi

PI: Pulsatite İndeksi

Araştırmada değerlendirilen hastaların preoperatif dönemde Sol OVA PI ortalamalarının $0,89 \pm 0,28$, postoperatif dönemde Sol OVA PI ortalamalarının $0,79 \pm 0,25$ ve 6. Hafta kontrol döneminde Sol OVA PI ortalamalarının $0,80 \pm 0,26$ olduğu bulundu. 3 ölçüm arasında Sol OVA PI değerlerindeki değişimin istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($F=2,82$, $p=0,067$) .

Grafik 2: Sol OVA PI değerlerindeki değişim



Preop- Postop $p=0,099$, Preop-Kontrol $p=0,265$, Postop-Kontrol $p=0,999$ (**Bonferroni**)

Preoperatif, postoperatif ve 6. Hafta kontrol döneminde Sol OVA PI ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede farklılık göstermediği ($p>0,05$) bulundu.

Tablo 9: Araştırmada değerlendirilen hastalarda serum AMH düzeyi değişimi

		Ort.	SS.	Analiz	P
Serum AMH düzeyi değişimi (ng/mL)	Preoperatif	1,00	1,12	Z=-2,33	0,020*
	6.Hafta Kontrol	0,79	,94		

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, t=Tekrarlı Ölçümler için t testi, Z= Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Araştırmada hastaların preoperatif dönemde serum AMH düzeyi ortalamalarının $1,00 \pm 1,12$, 6. Hafta kontrol döneminde serum AMH düzeyi ortalamalarının $0,79 \pm 0,94$ olduğu ve serum AMH düzeyi ortalamalarının istatistiksel açıdan anlamlı seviyede azaldığı ($z=-2,33$, $p=0,020$) bulundu.

Tablo 10: Sağ OVA PI değerlerindeki değişimde Yaş ve serum AMH düzeyi değerlerindeki değişimin etkisi

	Ortalama Kare	F	P
Yaş (yıl)	0,012	0,312	0,733
Serum AMH düzeyi değişimi (ng/mL)	0,027	0,680	0,511

Tekrarlı Ölçümler İçin Tek Faktörlü ANOVA Analizinde Yaş ($F=0,312$, $p=0,733$) ve serum AMH düzeyi değişim ($F=0,680$, $p=0,511$) değerlerinin Sağ ovarian PI değerlerindeki değişimi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu.

Tablo 11: Sol OVA PI değerlerindeki değişimde Yaş ve AMH değerlerindeki değişimin etkisi

	Ortalama Kare	F	P
Yaş (yıl)	0,025	0,716	0,493
Serum AMH düzeyi değişimi (ng/mL)	0,007	0,203	0,817

Tekrarlı Ölçümler İçin Tek Faktörlü ANOVA Analizinde Yaş ($F=0,716$, $p=0,493$) ve AMH değişim ($F=0,203$, $p=0,817$) değerlerinin Sol OVA PI değerlerindeki değişimi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığı bulundu.

Tablo 12: Serum AMH düzeyleri ile Yaş, VKİ, OVA PI değerleri arasındaki ilişki

		Preoperatif serum AMH düzeyi (ng/mL)	6. hafta Kontrol serum AMH düzeyi (ng/mL)
Yaş (yaş)	p	-0,433	-0,552
	r	0,015	0,001
VKİ (kg/m²)	p	0,068	0,130
	r	0,717	0,485
Preop Sağ OVA PI	p	0,087	0,258
	r	0,641	0,161
PostopSağOVA PI	p	0,251	0,318
	r	0,173	0,081
Kontrol Sağ OVA PI	p	0,055	0,209
	r	0,770	0,258
Preop Sol OVA PI	p	0,306	0,321
	r	0,094	0,078
Postop Sol OVA PI	p	0,206	0,186
	r	0,266	0,315
Kontrol Sol OVA PI	p	0,251	0,299
	r	0,174	0,103

=Spearman Korelasyon Analizi

PI: Pulsatite İndeksi

Hastaların preoperatif serum AMH düzeyi değerleri ile yaş değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif ilişki olduğu ($r=-0,433$, $p=0,015$) bulundu. Hastaların kontrol serum AMH düzeyi değerleri ile yaş değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede negatif ilişki olduğu ($r=-0,552$, $p=0,001$) bulundu.

Tablo 13: Yaş ve sigara kullanım durumuna göre serum AMH düzeyi ortalamalarının karşılaştırılması

		Preop serum AMH düzeyi (ng/mL)		Kontrol serum AMH düzeyi (ng/mL)	
		Ort.	Med.	Ort	Med.
Yaş(yıl)	37-39	1,42	1,02	1,21	,86
	40-45	,83	,56	,62	,37
		Z=-1,20, p=0,236		Z=-2,24, p=0,023*	
Sigara	Var	,92	,55	,92	,49
	Yok	1,03	,74	,74	,59
		Z=-0,35, p=0,749		Z=-0,17, p=0,881	

Z=Mann Whitney U testi

Mann Whitney U testine göre 37-39 yaş aralığında bulunan hastaların kontrol serum AMH düzeyi değerlerinin 40-45 yaş aralığında bulunan hastaların kontrol serum AMH düzeyi değerlerinden istatistiksel açıdan anlamlı seviyede daha yüksek olduğu (Z=-2,24, p=0,023) bulundu. Ayrıca 37-39 yaş aralığında preoperatif ve kontrol dönemleri arasında serum AMH düzeyleri arasındaki anlamlı fark bulunmadı. (p=0,314) 40-45 yaş aralığında postoperatif 6. Haftadaki serum AMH düzeyi anlamlı daha düşük (p=0,036) olduğu bulundu.

5. TARTIŞMA

Salpenjektomi operasyonu özellikle distal fallopian tüplerinin HGSOX patogenezinde rolü ile ilgili kanıtların yayınlanmasının ardından klinisyenler tarafından hızla benimsenmeye başlamıştır. 2015 yılından itibaren benign nedenlerle histerektomi yapılan kadınların yaklaşık %60' ına profilaktik salpenjektomi yapılmış⁴⁶ olduğu görülmektedir ve bu oran giderek artmaktadır. Salpenjektominin 2. En sık nedeni ise hidrosalpikstir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT)'nin gelişmesi ve yaygınlaşması ile hidrosalpinks nedeniyle yapılan salpenjektomi ve tüp ligasyonu sonrası IVF ile embriyo transferinin gebelik ve canlı doğum oranlarını arttırdığı gösterilmiş⁴⁴¹. Overin kanlanması, aorta abdominalis'ten ayrılan ovarian arter ve internal iliak arter'den ayrılan uterin arterin kollateral dalları arasındaki anastomozlar ile sağlanmaktadır. Bu anastomozların kesintiye uğraması, over vaskülaritesinin nasıl etkilendiği ve bunun over rezervinde azalmaya neden olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Ayrıca ovaryen fonksiyonlardaki bir bozulma olası bir erken menopoza morbidite ve mortalite artışına neden olabilir.

Literatürde salpenjektomi operasyonunun over rezervi üzerine etkisi araştıran farklı çalışmalar mevcuttur. Shizhuo Wang ve Jiahui Gu 'nun 2021'de yayınlamış olduğu bir çalışmada Ocak 2016 ile Mart 2020 arasında benign uterin patolojiler nedeniyle laparoskopik histerektomi yapılan 373 premenopozal kadında over rezervini değerlendirmiş. 172 hastaya bilateral salpenjektomi operasyonu yapılırken, 202 hastaya ise salpenjektomi yapılmamıştır. Preoperatif, postoperatif 3. ve 9. Ayda serum AMH, FSH, LH, E2 düzeyleri ve AFS ile over rezervi değerlendirilmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması her iki grupta 41' idi. Over rezerv testlerinde gruplar arasında ve preoperatif ile postoperatif dönem arasında anlamlı bir fark bulunmamış.⁶ Yuan ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan, Ağustos 2015 ve Ocak 2017 yılları arasında histerektomi ve bilateral salpenjektomi yapılan 84 kadının dahil edildiği bir çalışmada over fonksiyonu preoperatif, postoperatif 1. Ve 6. Haftalarda serum AMH ve FSH düzeyi ile değerlendirilmiş. Hastaların ortalama yaşı 41 ve serum AMH düzeyi ile arasında negatif korelasyon olduğu belirtilmiş. Postoperatif dönemde bakılan serum AMH düzeyinde preoperatif dönem ile karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma olduğu saptanmış. Serum FSH düzeyi ise postoperatif dönemde anlamlı olarak artış gösterirken vücut kitle indeksi ile korelasyon saptanmamış.¹⁴³

Serum AMH düzeyleri 25 yaşından itibaren azalmaya başlamaktadır. Ortalama menopoza başlangıcının olduğu 50-51 yaş civarında ise serumda neredeyse saptanamaz hale gelmektedir. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif dönemde yaş ile AMH arasında

istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki mevcuttu. Bu sonuçlar Vuorento ve ark.ların yaptığı çalışmaya göre AMH'nin düşük eşik değerlerde over rezervini değerlendirmek için kullanılabilecek iyi bir spesifiteye sahip test ile uyumlu izlenmiştir.¹⁴⁴ Artan yaş ile birlikte serum AMH düzeyindeki azalma, over rezervini etkileyen yaşlanma ile ilgili diğer değişkenlerdeki değişimden önce ortaya çıkabilir. Bu da over rezervini değerlendirmek için iyi bir belirteç olabileceğini düşündürür. 2011 yılında David B. Seifer ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 24-50 yaş arası toplamda 17,210 üreme çağındaki kadının dahil edildiği çalışmada yaşa spesifik serum AMH düzeyleri değerlendirilmiştir. Hem medyan hem de ortalama serum AMH değerleri ilerleyen yaşla yüksek oranda korelasyon gösterecek şekilde azalmış. Ortalama serum AMH değerindeki ortalama yıllık düşüş 35 yaşına kadar 0,2 ng /mL/yıl iken, 35 yaşından sonra ise 0,1 ng/mL/yıl'a düşmüştü. 40 yaş ve sonrasında da yıllık 0,1 ng/mL/yıl kadar bir düşüş saptanmış.¹⁴⁵ 6 hafta arayla bakılan ortalama serum AMH düzeyinde 0,21 ng/mL kadar bir azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Veriler literatür ile karşılaştırıldığında bilateral salpenjektomi operasyonunun akut dönemde over rezervinde bir azalmaya neden olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalar ile benzer şekilde VKİ ve sigaranın da AMH değişimi üzerinde anlamlı etkisi bulunmadı.

Roberta Venturella ve ark. larının 2017 yılında yapmış olduğu bir çalışmada 79 hastaya yapılan total laparoskopik histerektomi (TLH) ile birlikte yapılan PBS operasyonunun over fonksiyonu üzerindeki uzun süreli etkilerini araştırmışlar. Over fonksiyonu; 18-55 yaş aralığında (uterus, bilateral tuba ve overler intakt) spontan gebelik öyküsü olan 21-35 gün aralığında düzenli menstrüel siklusları olan 652 sağlıklı kadının dahil edildiği OvAge modellenmesine göre değerlendirilmiş. OvAge, AMH, FSH, 3 boyutlu AFS, Flow İndeks (FI), Vasküler İndeks (VI) ve Vasküler Flow İndeks (VFI) parametrelerinin olduğu bir formül ile hesaplanmaktadır. Ortalama yaşları 45 olan hastalar 3-4 yıl takip edildikten sonra AMH ve OveAge sonuçlarındaki azalmanın yaşa bağlı fonksiyonel azalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Geç reproduktif dönemde yapılan bilateral salpenjektomi operasyonunun over rezervini etkilemeyeceği görüşü bildirilmiş.⁴⁴ Mevcut çalışmamızda ise 35-39 yaş aralığında preoperatif ve kontrol dönemleri arasında serum AMH düzeyleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. 40-45 yaş aralığında preoperatif serum AMH düzeyi kontrol dönemine göre anlamlı daha yüksek olduğu bulundu. Mevcut çalışmamızda salpenjektomi operasyonu ile ilişkili preoperatif ve postoperatif dönemde bakılan AFS ve Over Volümü ölçümleri arasında anlamlı bir değişim saptanmadı. FSH, LH ve E2 değerleri menstrüel siklus

içerisinde değişkenlik göstermesi ve çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğuna histerektomi yapılması nedeniyle değerlendirilememiştir.

Bilateral salpenjektomi operasyonlarının over rezervinde oluşturabileceği azalmanın nedeni tam olarak bilinmemektedir. Uterus-over arasındaki hormonal ortamın bozulması, cerrahiye bağlı travma, enflamasyon sonrası overyan tolerans, vasküler nedenler veya istatistiksel tesadüf olabilir. Bu çalışmamızda uterin arter ve overyan arter arasındaki vasküler anastomozların cerrahiye sekonder kesintiye uğraması nedeniyle overin arteriyal perfüzyonunda ortaya çıkabilecek değişiklikleri ele almayı amaçladık. 2001 yılında Robert K. Ryu ve ark. larının yapmış olduğu bir çalışmada 17 hastaya yapılan uterin arter embolizasyonu sonrası 1 saat içerisinde yapılan ultrasonografi sonrasında 9 hastada overyan arteriyal perfüzyonda kayıp izlenmiş. 17 hastanın 6'ında ovaryen arter PI ve RI artarken 2 hastada azalmış olarak ölçülmüş. 17 hastanın 15' inde vasküler empedansta artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş. Bu çalışmada pulsatite indeksi bakılamayan 9 hastanın overde izlenen perfüzyon kaybı vasküler empedansta artış olarak değerlendirilerek istatistiksel analize dahil edilmiş.¹⁴⁶

Dong-Yun Lee ve ark'larının 2019' yayınladığı prospektif bir çalışmada 38-49 yaş aralığında 32 kadın, histerektomi sonrası 1. Hafta, 1. Ay ve 3. Ayda doppler ultrasonografi ile overyan arter kan akım indeksleri (PI ve RI) ve serum AMH düzeyi ölçülerek over fonksiyonu açısından benzer yaş aralığında 21 kadının olduğu kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş. Preoperatif ve postoperatif overyan kan akımlarında değişiklik izlenmemiş. Serum AMH seviyeleri arasında da seri ölçümlerde (preop; $1,80 \pm 1,81$ ng/mL , postop [1. Hafta; $1,69 \pm 1,62$ ng/mL , 1. Ay ; $1,42 \pm 1,34$ ng/mL , 3. Ay ; $1,52 \pm 1,72$ ng/mL] p:0,805) fark saptanmamış. Bu çalışmaya göre over fonksiyonu over kan akımları ve serum AMH düzeyi ile değerlendirildiğinde postoperatif ilk 3 ayda etkilenmediği bildirilmiştir. Mevcut çalışmamızda Sol OVA PI ortalama değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı ve preoperatif dönemdeki ölçümlerin kontrol dönemindeki ölçümlere göre daha yüksek olduğu bulundu. F.Dede ve ark' larının 2006 yılında 90 hasta ile yapılmış bir prospektif çalışmada, bipolar koterizasyon ve Pomeroy yöntemi ile sterilizasyon yapılması sonrasında over fonksiyonunda bozulma ve menstrüel düzensizliklerin nedeni olarak tuba-ovarian vasküler akımın bozulması düşünülmesine rağmen hastalarda bakılan UtA PI ve OVA PI ölçümlerinde fark bulunmamış.¹⁴⁷ İncelenen çalışmalar sonucu salpenjektomi operasyonu sonrası overde kan akımının azalmasına bağlı vasküler empedansta artış ile uyumlu olabilecek PI artışı beklenirken ölçümlerimizde over kan akımında bozulmayı

gösterecek değişim izlenmedi. Sağ OVA PI seri ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Her iki overyan arter PI ölçümlerindeki değişim ile serum AMH düzeylerindeki değişim arasında ilişki yoktu.

Histerektomi, en sık yapılan jinekolojik cerrahidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avusturya’da her yıl 1000 kadından 5 ve daha fazlasına histerektomi yapılmaktadır. En sık cerrahi endikasyon ise anormal uterin kanama ve leiomyomlardır.⁷⁰¹⁴⁸ Mevcut çalışmamızda da en sık yapılan cerrahi prosedür histerektomidir. Hastaların çoğu leiomyom ve anormal uterin kanama nedeniyle opere edilmiştir. Minimal invaziv uygulamaların açık cerrahiye göre, daha az ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi, normal aktiviteye daha hızlı dönüş ve ateş ve enfeksiyon gibi daha az perioperatif komplikasyon gibi fayadaları bilinmektedir. Histerektomi için kullanılacak cerrahi uygulama açısından standartizasyon bulunmamaktadır. Altta yatan patoloji, uterus boyutları, geçirilmiş cerrahiler, tıbbi komorbiditeler, cerrahin deneyimi ve kaynakların mevcudiyeti gibi seçilecek cerrahi yaklaşımı etkilemektedir.¹⁴⁸¹⁴⁹

Menopoz, hipoöstrojenemi ve yüksek FSH konsantrasyonları ile sonuçlanan tam veya tama yakın over folikülerinin tükenmesinin bir yansımasıdır.¹⁵⁰ Menopozla birlikte uzun süreli östrojen eksikliğine bağlı olarak kadınlarda osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, demans gibi hastalıkların görülme sıklığı artmaktadır. 7459 kadın ile yapılmış ankete dayalı bir çalışmada, 49 yaşından önce menopozun kırık riskinde artış ile ilişkili olduğunu gösterilmiş¹⁵¹ ve Milyon Kadın Çalışmasında postmenopozal kadınlarda, 50-54 yaşları arasındaki premenopozal kadınlara göre kalça kırığı riski anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş.¹⁵² 40 yaşından önce bilateral salpingo-oofektorektomi yapılan kadınlarda sürekli olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu gösterilmiş.¹⁵³⁻¹⁵⁶ Yine Japonya’da yapılan prospektif bir çalışmada 40 yaşından önce menopoza giren kadınlarda serebral enfarktüs riskinin arttığı gösterilmiş.¹⁵⁷ Çalışmamızda salpenjektomi yapılanların ortalama yaşı 41’di ve olası bir erkem menopoz açısından yakın takip edilmelidir ve menopozal septomlar açısından hastalar bilgilendirilmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Salpenjektomi operasyonun over kanseri riskinde azalmaya neden olduğunun gösterilmesi sonrası profilaktik salpenjektomi oranları artmıştır. Salpenjektomi operasyonunda 6 hafta sonra ölçülen serum AMH düzeyinde azalma, salpenjektominin akut dönemde over fonksiyonunu negatif yönde etkilemiş gibi görünmektedir. Bu durumun kronik dönemde kalıcı olup olmadığı ve menopoz süresini nasıl etkilediği yönünde daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Serum AMH düzeylerindeki azalmanın, yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında geç reproduktif dönemde meydana gelen azalmadan kaynaklandığı görüldü. 40 yaş altında anlamlı düzeyde azalma görülmemesinin nedeni hasta sayısının yetersiz olması ya da AMH' in yalnızca büyüyen foliküller tarafından eksprese edilmesi nedeniyle genç kadınlarda serum AMH konsantrasyonunun primordial folikül sayısı ile korelasyon göstermemesi olabilir.

Salpenjektomi operasyonun over fonksiyonuna negatif yönde etki etmesinin nedeni utero-ovarian arter anastomozlarındaki bozulma sonucu over kan akımında olabilecek bir azalma olarak düşünülmektedir. Çalışmamızda ölçülen overyan kan akımlarını sonucunda over kanlanmasını bozabilecek bir direnç artışı ve serum AMH düzeyi değişimine etkisini saptamadık.

Çalışmaya katılan hastalarının 28 tanesine histerektomi ile birlikte salpenjektomi yapılmıştır. Yalnızca salpenjektomi yapılan 3 hasta bulunmaktadır. Bu hastalarda bakılan serum AMH düzeyleri cerrahi sonrasında azalmıştır. Ancak yalnızca salpenjektomi işleminin over rezervine etkisini değerlendirmek amacıyla daha fazla sayıda hastaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Salpenjektomi operasyonu masum bir cerrahi olmayabilir. Over kanseri riskinde meydana gelebilecek azalma ile mortalitenin azaltılması, aynı zamanda olası bir erken menopoz sonrası ortaya çıkabilecek kronik hastalıklara bağlı mortalite artışına neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Salpenjektomi operasyonu sonrası akut dönemde over fonksiyonlarındaki azalmanın nedeni olabilecek cerrahi teknik ve malzemeler, operasyon süresi, kanama miktarı, lokal travma, kullanılan anestezi ilaçları ve postoperatif stres gibi durumlar değerlendirilmeli ve cerrahi sırasında overe hasar verebilecek her türlü uygulamadan mümkün olduğunca

kaçınılmalıdır. Salpenjektomi yapılan hastalar, meydana gelebilecek olası bir erken menopoz semptomları açısından bilgilendirilmeli takip ve gereğinde tedavi edilmelidir.

Kronik dönemde salpenjektominin over fonksiyonlarını ve mortaliteyi nasıl etkilediği, daha büyük örneklem ve farklı yaş gruplarında araştırılmalıdır.



7. KAYNAKLAR

1. Ye X, Yang Y, Sun X, Genetics JA. A retrospective analysis of the effect of Müllerian salpingectomy on serum anti-Müllerian hormone level and ovarian reserve. 2015;(January):1-10. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.027
2. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet (London, England)*. 2019;393(10177):1240-1253. doi:10.1016/S0140-6736(18)32552-2
3. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013;24 Suppl 1:x16-21. doi:10.1093/annonc/mdt463
4. Atalay MA, Demir BC, Ozerkan K. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Change in the ovarian environment after hysterectomy with bilateral salpingectomy: is it the technique or surgery itself? *Eur J Obstet Gynecol*. 2016;204:57-61. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.483
5. Labidi-galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. in the fallopian tube. *Nat Commun*.:1-10. doi:10.1038/s41467-017-00962-1
6. Wang S, Gu J. The effect of prophylactic bilateral salpingectomy on ovarian reserve in patients who underwent laparoscopic hysterectomy. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):86. doi:10.1186/s13048-021-00825-w
7. Gaba F, Piek J, Menon U, Manchanda R. Risk-reducing early salpingectomy and delayed oophorectomy as a two-staged alternative for primary prevention of ovarian cancer in women at increased risk: a commentary. 2019:831-839. doi:10.1111/1471-0528.15651
8. Chao X, Wang X, Xiao Y, et al. Effects of hysterectomy with simultaneous bilateral salpingectomy on the subsequent pelvic mass. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):27. doi:10.1186/s13048-019-0504-6
9. Grynnerup AG, Lindhard A, Sørensen S. Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. 2013;92:1297-1303. doi:10.1111/aogs.12234
10. Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, Roberts SA, Fitzgerald CT, Laing I. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2007;23(8):486-493.

doi:10.1080/09513590701532815

11. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010;16(2):113-130. doi:10.1093/humupd/dmp036
12. Broer SL, Eijkemans MJC, Scheffer GJ, et al. Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2532-2539. doi:10.1210/jc.2010-2776
13. Abdelnaby EA, Abo El-Maaty AM, Ragab RSA, Seida AA. Dynamics of uterine and ovarian arteries flow velocity waveforms and their relation to follicular and luteal growth and blood flow vascularization during the estrous cycle in Friesian cows. *Theriogenology*. 2018;121:112-121. doi:10.1016/j.theriogenology.2018.08.003
14. Shi J, Ge YR, Ni J, Dong X. The Role of Transvaginal Two-Dimensional Ultrasound Combined With Color Doppler in the Evaluation of Ovarian Function and Fertility After Uterine Artery Embolization. *J Ultrasound Med*. 2021. doi:10.1002/jum.15844
15. Dubbins PA. *Doppler Ultrasound of the Female Pelvis*. 3rd ed. Elsevier Ltd; 2006. doi:10.1016/b978-0-443-10116-8.50017-8
16. Baggish MS. Basic Pelvic Anatomy - ClinicalKey. 2021:5-58.
17. Chen AL, Berek JS. Overview of epithelial carcinoma of the ovary , fallopian tube , and peritoneum. 2022:1-22.
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
19. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708
20. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Cancer.gov. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on September 24, 2019).
21. Türkiye kanser istatistikleri 2017. 2021.
22. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol*. 2010;171(1):45-53. doi:10.1093/aje/kwp314
23. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):61-85. doi:10.1002/ijgo.13878
24. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic

- Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(24):2888-2898. doi:10.1200/JCO.2016.66.8178
25. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1995;76(2):284-290. doi:10.1002/1097-0142(19950715)76:2<284::aid-cncr2820760219>3.0.co;2-5
 26. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2009;10(1-2):67-81. doi:10.1007/s11864-009-0108-2
 27. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1436-1442. doi:10.1038/bjc.2011.371
 28. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(3-4):301-321. doi:10.1080/10937400701876095
 29. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol*. 1992;80(4):700-707.
 30. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-2816. doi:10.1002/cncr.21536
 31. Watson P, Bützow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;82(2):223-228. doi:10.1006/gyno.2001.6279
 32. Crijnen TEM, Janssen-Heijnen MLG, Gelderblom H, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer*. 2005;4(4):301-305. doi:10.1007/s10689-005-6573-2
 33. White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med*. 2005;165(15):1782-1787. doi:10.1001/archinte.165.15.1782
 34. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343(25):1846-1850. doi:10.1056/NEJM200012213432504
 35. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5. doi:10.1016/j.ijgo.2013.10.001
 36. Hewitt MJ, Anderson K, Hall GD, et al. Women with peritoneal carcinomatosis of

- unknown origin: Efficacy of image-guided biopsy to determine site-specific diagnosis. *BJOG*. 2007;114(1):46-50. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01176.x
37. Diaz JP, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. Video-assisted thoracic surgery (VATS) evaluation of pleural effusions in patients with newly diagnosed advanced ovarian carcinoma can influence the primary management choice for these patients. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):483-488. doi:10.1016/j.ygyno.2009.09.047
 38. Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *J Cytol*. 2010;27(3):91-95. doi:10.4103/0970-9371.71872
 39. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284-296. doi:10.3322/caac.21456
 40. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(13):1411-1420. doi:10.1200/JCO.2016.69.9330
 41. Hermesen BBJ, Olivier RI, Verheijen RHM, et al. No efficacy of annual gynaecological screening in BRCA1/2 mutation carriers; an observational follow-up study. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1335-1342. doi:10.1038/sj.bjc.6603725
 42. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10022):945-956. doi:10.1016/S0140-6736(15)01224-6
 43. Ovarian E, Prevention C. Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. 2019;133(774):279-284.
 44. Venturella R, Lico D, Borelli M, et al. 3 to 5 Years Later : Long-term Effects of Prophylactic Bilateral Salpingectomy on Ovarian Function. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;24(1):145-150. doi:10.1016/j.jmig.2016.08.833
 45. Balsarkar G. Opportunistic Salpingectomy as an Ovarian Cancer Primary Prevention Strategy. *J Obstet Gynecol India*. 2017;67(4):243-246. doi:10.1007/s13224-017-0998-z
 46. Mandelbaum RS, Adams CL, Yoshihara K, et al. The rapid adoption of opportunistic salpingectomy at the time of hysterectomy for benign gynecologic disease in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;223(5):721.e1-721.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.04.028
 47. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-

- Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):491-497. doi:10.1097/AOG.0000000000000981
48. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening--current status, future directions. *Gynecol Oncol.* 2014;132(2):490-495. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.030
 49. Kurman RJ, Shih I-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-747. doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.011
 50. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433-443. doi:10.1097/PAS.0b013e3181cf3d79
 51. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol.* 2001;195(4):451-456. doi:10.1002/path.1000
 52. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol.* 2019;133(4):e279-e284. doi:10.1097/AOG.0000000000003164
 53. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet (London, England).* 2001;357(9267):1467-1470. doi:10.1016/s0140-6736(00)04642-0
 54. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161-169. doi:10.1097/01.pas.0000213335.40358.47
 55. Mahe E, Tang S, Deb P, Sur M, Lytwyn A, Daya D. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the "sectioning and extensively examining the FIMbriated end" (SEE-FIM) protocol? *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2013;32(4):353-357. doi:10.1097/PGP.0b013e318264ae09
 56. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih I-M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol.* 2010;34(10):1407-1416. doi:10.1097/PAS.0b013e3181ef7b16
 57. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):230-236. doi:10.1097/01.pas.0000180854.28831.77

58. Rabban JT, Krasik E, Chen L-M, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1878-1885. doi:10.1097/PAS.0b013e3181bc6059
59. Ganer Herman H, Gluck O, Keidar R, et al. Ovarian reserve following cesarean section with salpingectomy vs tubal ligation: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(4):472.e1-472.e6. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.028
60. Dietl J, Wischhusen J. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? 2011;26(11):2918-2924. doi:10.1093/humrep/der274
61. Prevention OC. Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. 2015;125(620):279-281.
62. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, et al. Hysterectomy on Ovarian. 2014;100(6):1-10. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1997.Short-Term
63. Butts SF. Committee opinion. 2017;129(701):155-159.
64. Robert M, Cenaiko D, Sepandj J, Iwanicki S. Success and Complications of Salpingectomy at the Time of Vaginal Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(5):864-869. doi:10.1016/j.jmig.2015.04.012
65. Xiangying H, Lili H, Yifu S. The effect of hysterectomy on ovarian blood supply and endocrine function. *Climacteric*. 2006;9(4):283-289. doi:10.1080/13697130600865774
66. Howard B V, Kuller L, Langer R, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2005;111(12):1462-1470. doi:10.1161/01.CIR.0000159344.21672.FD
67. Gierach GL, Pfeiffer RM, Patel DA, et al. Long-term overall and disease-specific mortality associated with benign gynecologic surgery performed at different ages. *Menopause*. 2014;21(6):592-601. doi:10.1097/GME.0000000000000118
68. Iversen L, Hannaford PC, Elliott AM, Lee AJ. Long term effects of hysterectomy on mortality: nested cohort study. *BMJ*. 2005;330(7506):1482. doi:10.1136/bmj.38483.669178.8F
69. Wilson LF, Pandeya N, Byles J, Mishra GD. Hysterectomy status and all-cause mortality in a 21-year Australian population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):83.e1-83.e11. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.002
70. Tuesley KM, Protani MM, Webb PM, et al. Hysterectomy with and without

- oophorectomy and all-cause and cause-specific mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;223(5):723.e1-723.e16. doi:10.1016/j.ajog.2020.04.037
71. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15-23. doi:10.1097/gme.0b013e31818888f7
 72. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, 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):1243-1249. doi:10.1093/humrep/14.5.1243
 73. Savaris RF, Pedrini JL, Flores R, Fabris G, Zettler CG. Expression of alpha 1 and beta 3 integrins subunits in the endometrium of patients with tubal phimosi or hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2006;85(1):188-192. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.06.039
 74. Kontoravdis A, Makrakis E, Pantos K, Botsis D, Deligeoroglou E, Creatsas G. Proximal tubal occlusion and salpingectomy result in similar improvement in in vitro fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1642-1649. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.032
 75. Franasiak JM, Alecsandru D, Ph D, Forman EJ. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. 2022;116(6).
 76. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. 2021;(April 2019).
 77. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):279-281. doi:10.1097/01.AOG.0000459871.88564.09
 78. Hatasaka HH, Sharp HT, Dowling DD, Teahon K, Peterson CM. Laparoscopic tubal ligation in a minimally invasive surgical unit under local anesthesia compared to a conventional operating room approach under general anesthesia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1997;7(5):295-299. doi:10.1089/lap.1997.7.295
 79. Rubinstein LM, Lebherz TB, Kleinkopf V. Laparoscopic tubal sterilization: long-term postoperative follow-up. *Contraception*. 1976;13(5):631-638. doi:10.1016/0010-7824(76)90018-4
 80. Kosary C, Trimble EL. Treatment and survival for women with Fallopian tube carcinoma: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2002;86(2):190-191. doi:10.1006/gyno.2002.6743
 81. Kwon JS, McAlpine JN, Hanley GE, et al. Costs and benefits of opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Obstet Gynecol*.

- 2015;125(2):338-345. doi:10.1097/AOG.0000000000000630
82. Dilley SE, Straughn MJ, Leath CA 3rd. The Evolution of and Evidence for Opportunistic Salpingectomy. *Obstet Gynecol.* 2017;130(4):814-824. doi:10.1097/AOG.0000000000002243
 83. Minig L, Chuang L, Patrono MG, Cárdenas-Rebollo JM, García-Donas J. Surgical outcomes and complications of prophylactic salpingectomy at the time of benign hysterectomy in premenopausal women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(4):653-657. doi:10.1016/j.jmig.2015.02.013
 84. Fatum M, Rojansky N. Laparoscopic surgery during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(1):50-59. doi:10.1097/00006254-200101000-00025
 85. Westberg J, Scott F, Creinin MD. Safety outcomes of female sterilization by salpingectomy and tubal occlusion. *Contraception.* 2017;95(5):505-508. doi:10.1016/j.contraception.2017.02.017
 86. Dhruva SS, Ross JS, Gariepy AM. Revisiting Essure--Toward Safe and Effective Sterilization. *N Engl J Med.* 2015;373(15):e17. doi:10.1056/NEJMp1510514
 87. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. doi:10.1136/bmj.b2700
 88. Mills K, Marchand G, Sainz K, et al. Jo ur l P re of. *Am J Obstet Gynecol.* 2020. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.011
 89. No TNadrljanski, M., Bell, D. History of ultrasound in medicine. Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 22 Dec 2021) <https://doi.org/10.53347/rID-8660itle>.
 90. Dubbins PA. Doppler ultrasound of the female pelvis. *Clin Doppler Ultrasound.* 2006;287-313. doi:10.1016/b978-0-443-10116-8.50017-8
 91. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L. Assessment of changes in volume and vascularity of the ovaries during the normal menstrual cycle using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2661-2668. doi:10.1093/humrep/del211
 92. Hope JM, Long K, Kudla M, et al. Three-dimensional power Doppler angiography of cyclic ovarian blood flow. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2009;28(8):1043-1052. doi:10.7863/jum.2009.28.8.1043
 93. Tamura H, Takasaki A, Taniguchi K, Matsuoka A, Shimamura K, Sugino N. Changes in blood-flow impedance of the human corpus luteum throughout the luteal phase and during early pregnancy. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2334-2339.

doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.056

94. Engels V, Sanfrutos L, Perez-Medina T, et al. Periovulatory follicular volume and vascularization determined by 3D and power Doppler sonography as pregnancy predictors in intrauterine insemination cycles. *J Clin Ultrasound*. 2011;39(5):243-247. doi:10.1002/jcu.20816
95. Robson SJ, Barry M, Norman RJ. Power Doppler assessment of follicle vascularity at the time of oocyte retrieval in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2179-2182. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.039
96. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP. Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Hum Fertil (Camb)*. 2009;12(2):95-106. doi:10.1080/14647270902896256
97. Younis JS, Haddad S, Matilsky M, Radin O, Ben-Ami M. Undetectable basal ovarian stromal blood flow in infertile women is related to low ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):284-289. doi:10.1080/09513590701331267
98. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;103(3):e9-e17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
99. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder--a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(12):1709-1712. doi:10.1007/s10815-015-0595-y
100. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. www.cdc.gov/art/reports/2014/fertility-clinic.html (Accessed on March 28, 2017).
101. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092
102. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1151-1157. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.09.134
103. Lv P-P, Jin M, Rao J-P, et al. Role of anti-Müllerian hormone and testosterone in follicular growth: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):101. doi:10.1186/s12902-020-00569-6
104. Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cell Mol Life*

- Sci.* 2021;78(1):1-16. doi:10.1007/s00018-020-03576-x
105. Skalba P, Cygal A, Dabkowska-Huć A. [The influence of anti-Mullerian hormone on folliculogenesis]. *Ginekol Pol.* 2008;79(2):137-140.
 106. Moolhuijsen LME, Visser JA. ScienceDirect AMH in PCOS : Controlling the ovary , placenta , or brain ? *Curr Opin Endocr Metab Res.* 12:91-97. doi:10.1016/j.coemr.2020.04.006
 107. Of C, Rate THE, Change OF, et al. ANTIMULLERIAN HORMONE IN ESTIMATING TIME TO. 2013;98(5):1254-1259. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.07.1139.CONTRIBUTION
 108. Kostrzewa M, Głowacka E, Stetkiewicz T, et al. Is serum anti-Müllerian hormone (AMH) assay a satisfactory measure for ovarian reserve estimation? A comparison of serum and peritoneal fluid AMH levels. *Adv Clin Exp Med Off organ Wroclaw Med Univ.* 2020;29(7):853-856. doi:10.17219/acem/121010
 109. Anderson RA, Su HI. The Clinical Value and Interpretation of Anti-Müllerian Hormone in Women With Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:574263. doi:10.3389/fendo.2020.574263
 110. Dumont A, Robin G, Dewailly D. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25(6):377-384. doi:10.1097/MED.0000000000000445
 111. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-ksepka A, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis , Diagnostic and Treatment of PCOS. 2021.
 112. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy C, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1837-1840. doi:10.1093/humrep/dem101
 113. Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, et al. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod.* 2014;29(8):1764-1772. doi:10.1093/humrep/deu142
 114. Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown SJ, Matson PL. Variation in antimüllerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1791-1797. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.01.132
 115. Sowers M, McConnell D, Gast K, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B

- variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1482-1486. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.07.1674
116. Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhäuser MH. Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril*. 2008;89(4):927-933. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.04.054
 117. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):664-669. doi:10.1016/j.rbmo.2012.02.023
 118. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of Müllerian hormone in women anti-Mu. 2014;20(3):370-385. doi:10.1093/humupd/dmt062
 119. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3123-3129. doi:10.1093/humrep/der297
 120. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:23. doi:10.1186/1477-7827-9-23
 121. Findlay JK, Hutt KJ, Hickey M, Anderson RA. What is the “ovarian reserve”? *Fertil Steril*. 2015;103(3):628-630. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.10.037
 122. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):240-245. doi:10.1210/jc.2006-1582
 123. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*. 2011;95(1):170-175. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.04.006
 124. von Wolff M, Roumet M, Stute P, Liebenthron J. Serum anti-Müllerian hormone (AMH) concentration has limited prognostic value for density of primordial and primary follicles, questioning it as an accurate parameter for the ovarian reserve. *Maturitas*. 2020;134:34-40. doi:10.1016/j.maturitas.2020.02.001
 125. Liebenthron J, Reinsberg J, van der Ven K, Saenger N, Kruessel J-S, von Wolff M. Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases-implications in fertility preservation. *Hum Reprod*. 2019;34(12):2513-2522. doi:10.1093/humrep/dez215
 126. Sermondade N, Sonigo C, Sifer C, et al. Serum antimüllerian hormone is associated

- with the number of oocytes matured in vitro and with primordial follicle density in candidates for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):357-362. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.018
127. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*. 2018;25(9):1046-1055. doi:10.1097/GME.0000000000001116
 128. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss JF 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2007;87(1):101-106. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.05.074
 129. Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause*. 2010;17(3):571-576. doi:10.1097/gme.0b013e3181c7deba
 130. Freour T, Masson D, Dessolle L, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(4):1177-1182. doi:10.1007/s00404-011-2172-7
 131. Amer SAKS, James C, Al-Hussaini TK, Mohamed AA. Assessment of Circulating Anti-Müllerian Hormone in Women Using Hormonal Contraception: A Systematic Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(1):100-110. doi:10.1089/jwh.2019.7733
 132. Landersoe SK, Forman JL, Birch Petersen K, et al. Ovarian reserve markers in women using various hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Heal care Off J Eur Soc Contracept*. 2020;25(1):65-71. doi:10.1080/13625187.2019.1702158
 133. van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Müllerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod*. 2015;30(8):1918-1926. doi:10.1093/humrep/dev127
 134. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Hum Reprod*. 2007;22(3):778-785. doi:10.1093/humrep/del435
 135. Rustamov O, Smith A, Roberts SA, et al. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3085-3091. doi:10.1093/humrep/des260
 136. Smeenk MJ, Sweep FCGJ, Zielhuis GA, Kremer JAM, Thomas CMG, Braat DDM. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*.

- 2007;87(1):223-226. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.019
137. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3178-3183. doi:10.1093/humrep/dei203
 138. Creus M, Peñarrubia J, Fábregues F, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod.* 2000;15(11):2341-2346. doi:10.1093/humrep/15.11.2341
 139. Hendriks DJ, Broekmans FJM, Bancsi LFJMM, de Jong FH, Looman CWN, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2005;20(1):163-169. doi:10.1093/humrep/deh553
 140. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N. Establishing the intercycle variability of three-dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2126-2132. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.028
 141. de Vet A, Laven JSE, de Jong FH, Themmen APN, Fauser BCJM. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;77(2):357-362. doi:10.1016/s0015-0282(01)02993-4
 142. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):124-140. doi:10.1093/humupd/dmt037
 143. Yuan Z, Cao D, Bi X, Yu M, Yang J, Shen K. The effects of hysterectomy with bilateral salpingectomy on ovarian reserve. *Int J Gynecol Obstet.* 2019;145(2):233-238. doi:10.1002/ijgo.12798
 144. Vuorento T, Mäenpää J, Huhtaniemi I. Follow-up of ovarian endocrine function in premenopausal women after hysterectomy by daily measurements of salivary progesterone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36(5):505-510. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02253.x
 145. Seifer DB, Baker VL, Leader B, Ph D. Müllerian hormone values for 17 , 120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril.* 2011;95(2):747-750. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.10.011
 146. Ryu RK, Chrisman HB, Omary RA, et al. The Vascular Impact of Uterine Artery Embolization : Prospective Sonographic Assessment of Ovarian Arterial Circulation.

:1071-1074.

147. Dede FS, Dilbaz B, Haberal A. Color Doppler Flow Analysis of Uterine and Ovarian Arteries before and after Tubal Sterilization : Electrocautery versus Pomeroy. 2006;45-48. doi:10.1159/000088524
148. Thurston J. No . 377-Hysterectomy for Benign Gynaecologic Indications. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2022;41(4):543-557. doi:10.1016/j.jogc.2018.12.006
149. Schmitt JJ, Carranza Leon DA, Occhino JA, et al. Determining Optimal Route of Hysterectomy for Benign Indications: Clinical Decision Tree Algorithm. *Obstet Gynecol*. 2017;129(1):130-138. doi:10.1097/AOG.0000000000001756
150. Casper ARF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. 2022:1-29.
151. Johansson C, Mellström D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. *Maturitas*. 1996;24(1-2):97-106. doi:10.1016/0378-5122(95)01024-6
152. Banks E, Reeves GK, Beral V, Balkwill A, Liu B, Roddam A. Hip fracture incidence in relation to age, menopausal status, and age at menopause: prospective analysis. *PLoS Med*. 2009;6(11):e1000181. doi:10.1371/journal.pmed.1000181
153. Barrett-Connor E. Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):186-191. doi:10.1016/j.coph.2013.01.005
154. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):821-828. doi:10.1016/S1470-2045(06)70869-5
155. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1027-1037. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a11c64
156. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas*. 2006;53(2):226-233. doi:10.1016/j.maturitas.2005.04.009
157. Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, Kayaba K, Gotoh T, Kajii E. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause*. 2010;17(3):506-510. doi:10.1097/gme.0b013e3181c7dd41