



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**MYOMEKTOMİ OPERASYONU GEÇİREN KADINLARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SERUM
ANTİ-MÜLLERYEN HORMON SEVİYELERİ İLE
OVER FONKSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gözde YILDIRIM TİMUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ GAZİOSMANPAŞA
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**MYOMEKTOMİ OPERASYONU GEÇİREN KADINLARDA
PREOPERATİF VE POSTOPERATİF SERUM
ANTİ-MÜLLERYEN HORMON SEVİYELERİ İLE
OVER FONKSİYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gözde YILDIRIM TİMUR

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Süleyman SALMAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

ÖNSÖZ

Öncelikle özgür yaşayabilen, ayakları yere basan, çalışan, üreten, bilimle uğraşan bir hekim olma yolunda yaptıklarının ve söylediklerinin kıymetini her geçen gün daha çok anlayabildiğim Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e;

Engin klinik ve cerrahi tecrübeleri, derin bilgi birikimi ve hayata bakış açısı ile hekimlik nosyonu kazanmamda yoluma ışık tutan; asistanı olmaktan onur duyduğum ve duyacağım; asistan eğitimi için ne kadar emek harcadığına yakinen şahit olduğum; cerrah olma yolunda kendimi mesleki anlamda geliştirmem için hoşgörü, sabır ve sevgisini hiç esirgemeyen; bizlere kattığı ahlaki ve etik değerler için hep müteşekkireceğim değerli hocam, klinik şefim ve tez danışmanım sayın Doç.Dr.Süleyman SALMAN'a;

Asistanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve bilgilerinden faydalandığım; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum; bizlere ablalık ve ağabeylik yapan değerli uzman doktorlarımıza;

Meşakkatli asistanlık yıllarında sıcak ve samimi bir ortamda birlikte çalıştığım ve bir aile olduğumuz tüm asistan hekim arkadaşlarıma; özellikle ilk sezeryan, ilk makat sezeryan ve ilk histerektomi gibi ilklerimde imzası olan ve birçok şeyi kendisinden öğrendiğim Elif'e; beraber çalışmanın ve onlardan bir şey öğrenmenin hep çok keyifli olduğu Binnur ve Betül'e; çalışkanlığını hep örnek aldığım Dilruba'ya; can sıkıcı olaylardan sonra destek olup yüzümü güldüren Neslihan'a; iyi niyetli tavırları, yol göstericilikleri, tatlı kıdemlilik ve arkadaşlıkları için Ayşe ve Oğuzhan'a; dört yıldır omuz omuza yürüdüğümüz, beni benden çok düşünen, güzel kalpli bitanecik eşkıdemim Özlemciğim'e; bu zorlu yılları varlıkları ve dostluklarıyla güzelleştiren canım Zeynep ve canım Hatice'ye;

Beni sevgileriyle saran, kararlarımı her koşulda destekleyen, tüm seçimlerime saygı duyan ve beni her daim cesaretlendiren; ailenin en büyük servet olduğunu öğreten; erdemli ve hoşgörülü bir insan olmam için uğraşan canım Annem ve canım Babam'a; üç kız kardeş olmanın ne harika bir şey olduğunu hep hissettiren biricik Ablam ve biricik Kardeşim'e;

Hayattaki en büyük şansım; her anımı sevgisi, anlayışı ve şefkati ile güzelleştiren ve anlamlı kılan; hayatıma girdiği andan itibaren tüm zorluklarda bana yol ve hayat arkadaşlığı yapan sevgili eşim Furkan'a varlıkları için sonsuz teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Terminoloji ve Lokasyon.....	2
2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.1. Prevelans	4
2.2.2. Risk Faktörleri	4
2.3. Klinik Özellikler.....	7
2.3.1. Ağır veya Uzamış Menstrüel Kanama	7
2.3.2. Kitle İlişkili Semptomlar.....	8
2.3.3. Diğer Semptom ve Bulgular	9
2.4. Tanısal Değerlendirme	10
2.4.1. Anamnez	10
2.4.2. Fizik Muayene Bulguları	11
2.4.3. Laboratuvar Analiz ve Görüntüleme	12
2.5. Tedavi.....	13
2.5.1. Fertilite İsteği Olmayan Hastalarda Tedavi	13
2.5.2. Fertilite İsteği Olan Hastalarda Tedavi	16
2.6. Anti-Mülleryen Hormon	18
2.6.1. Yapısı ve Fonksiyonu	19
2.6.2. Kan Düzeyleri ve Referans Aralığı.....	20
2.6.3. Klinik Kullanımları.....	21

3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	27
6. KAYNAKÇA	30



ÖZET

Amaç: Myomektomi kolay, güvenli, mortalite ve morbiditesi abdominal histerektomiden daha az olan bir operasyondur. Myomektominin over fonksiyonu üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu çalışmamızda amacımız, myomektomi operasyonu yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif serum Anti-Mülleryen Hormon, antral folikül sayısı ve over çapını karşılaştırarak yapılan operasyonun over fonksiyonuna etkisinin sonuçlarını görmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 1/6/21 ile 1/12/21 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında leiomyom tanısı alan ve ameliyatı yapılmış 34 olgunun prospektif olarak preoperatif ve postoperatif klinik takibi, antral folikül sayısı, AMH değerleri ve over hacimlerinin istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı.

Bulgular: Hastaların yaşları 24-44 arasında ortalama 36.4 ± 5.5 idi. Myomektomi cerrahi işlemi uygulanan hastaların operasyon öncesi bakılan ortalama myomauteri boyutları 7.46 ± 2.68 idi. Tüm myom tipleri intramural myom idi. AMH değeri 1.95 ± 0.78 ng/ml, sağ over antral folikül sayısı; $5,09 \pm 2,09$ ve sol over AFS; 4.9 ± 1.87 idi. Sağ over hacmi: $7,89 \pm 4,12$ Sol over hacmi: $8,80 \pm 4,25$ idi. Operasyon sonrası 3. ayda bakılan ortalama AMH değeri $1,87 \pm 0.87$ ng/ml, sağ over AFS $4,98 \pm 1,08$ ve sol over AFS $4,12 \pm 0,92$ idi. Sağ over hacmi: $7,88 \pm 5,86$ Sol over hacmi: $7,95 \pm 4,19$ idi. Ameliyat sonrası AMH değerlerinde ($p:0,98$) ve antral folikül sayılarında ve over hacimlerinde anlamlı derecede azalma saptanmadı ($p0.13$)

Sonuç: Çalışmamızda myomektomi nedeni ile over hacmi, antral folikül sayısı ve AMH değerlerinde pre-postoperatif bir farklılık olmadığını gösterdik. Çalışmamızın kısıtlı yönü az sayıda hasta ve tek tip (abdominal) myom cerrahisi ile yapılmış olması. Güçlü yönü ise diğer çalışmalardan farklı olarak over çapının incelenmesidir. Önerimiz ileride yapılacak çalışmalarda laparoskopik ve abdominal myom cerrahisinin over rezervi açısından fark yaratıp yaratmadığının araştırılmasıdır.

Anahtar Sözcük: Anti-Mülleryen Hormon, Antral Folikül Sayısı, Myomektomi, Over fonksiyonu

ABSTRACT

Objective: Myomectomy is an easy, non-invasive operation with less mortality and morbidity than abdominal hysterectomy. It is in the effect of myomectomy on the ovarian fund. In this study, our aim is to compare the perioperative and postoperative serum Anti-Müllerian Hormone, antral follicle count and ovarian diameter of patients who underwent myomectomy, to see the results of the operation's effect on ovarian function.

Materials and Methods: In the study, statistical comparisons of preoperative and postoperative clinical follow-up of antral follicle number, AMH values and ovarian diameters of 34 cases who were diagnosed with leiomyoma and underwent surgery in Istanbul Health Sciences University Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between the dates of 1/6/21 - 1/12/21.

Result: The mean age of the patients was between 24-44 and was 36.4 ± 5.5 . Inpatients who underwent myomectomy operations, the mean myoma uteri examined before the operation was 7.46 ± 2.68 . It was intramural myoma in all myoma types. AMH value 1.95 ± 0.78 ng/ml, right ovarian antral follicle count; 5.09 ± 2.09 and left ovary AFS; It was 4.9 ± 1.87 . Right volume: 7.89 ± 4.12 Total volume: 8.80 ± 4.25 . The mean AMH value measured at 3 months after the operation was 1.87 ± 0.87 ng/ml, 4.98 ± 1.08 on the right AFS and 4.12 ± 0.92 on the left. Right volume: 7.88 ± 5.86 Total volume: 7.95 ± 4.19 . It was not easy in postoperative AMH values ($p:0.98$) and antral follicle numbers and excessive volumes $p0.13$

Conclusion: Due to myomectomy, egg diameter, antral follicle number and AMH value appear in a pre-post operative review. This small number of patients in our study and its uniformity. It is the examination of our broad scope, generally different from the strengths. It is the goal of not making a difference in these recommendations and there serve to be made from the abdomen.

Keywords: Anti-Müllerian Hormone, Antral Follicle Count, Myomectomy, Ovarian function

SİMGE VE KISALTMALAR

ACOG	Amerikan jinekolog ve obstetrisyenler derneği
AMH	Anti Mülleryen Hormon
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFS/AF	AntralFolikül Sayısı
Ark.	Arkadaşları
AUK	Anormal Uterin Kanama
BSO	Bilateralsalpingoooforektomi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diabetusmellitus
HCG	HumanChorionicGonadotropin
GnRH	GonadotropinReleasing Hormon
FSH	Folikülstimüle edici hormon
HMG	Histonkromozomal yüksek hareketlilik grubu
VKI	Vücut Kitle İndeksi
MR	Manyetik Rezonans
HSG	Histerosalpingografi
L/S	Laparoskopi
L/T	Laparotomi
Postop	Postoperatif
Preop	Preoperatif

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Kadınlarda referans AMH değerleri(131).....	21
Tablo 2. Erkeklerde referans AMH değerleri(131).....	21
Tablo 3. Hastaların demografikve klinik özellikleri	26
Tablo 4. Hastaların preoperatif ve postoperatif AMH, AFS,over hacmi karşılaştırmaları	26



ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** Myomlokasyon ve tipleri. Bir kişide bir veya daha fazla myom tipi aynı anda bulunabilir..... 3
- Şekil 2.** FIGO leiomyom alt sınıflama sistemi (PALM-COEIN: Polip, Adenomyozis, Leiomyom, Malignite, Coagulopathy, Ovülasyondisfonksiyonu, Endometrial, İatrojenik, No otherwiseclassified) (8). 3



1. GİRİŞ

Myomlar kadınlarda en sık saptanan benign kitlelerdir ve üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %70-80'inde saptanabilmektedir (1). Yoğun menstrüel kanama, infertilite ve kitle etkisine bağlı bazı semptomları nedeniyle hastaların yaklaşık olarak %25'lik kesiminde tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (2). Kesin tedavisi histerektomi ile mümkündür ama fertilitenin korunmasını tercih eden kişilerde myomektomi tercih edilmektedir. Uterin cerrahi sonrası over rezervinde değişiklik olup olmaması araştırılmaya devam eden bir durumdur (3).

Anti-mülleryan hormon (AMH), TGF-beta (Transforming growth faktör) ailesinin bir üyesidir, küçük preantral (<8mm) ve erken antralfoliküller tarafından salgılanır. AMH düzeyi primordialfolikül havuzunun büyüklüğünü gösterir ve pek çok farklı klinik durumda ovaryan fonksiyonları gösterebilen en iyi biyokimyasal belirteçlerden biridir (4). Erişkin bir kadında, primordialfolikül havuzu yaşla birlikte azaldıkça AMH seviyeleri azalır (5). AMH menopozda tespit edilemeyecek seviyelere geriler (6).

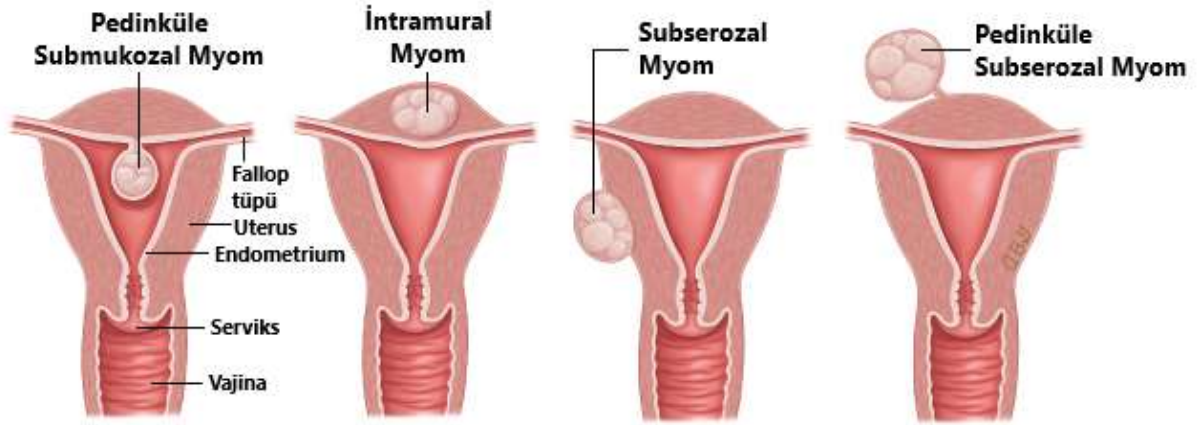
Bu çalışmanın amacı myomektomi önce ve sonrası AntiMüllerian Hormon (AMH) seviyesinde değişim olup olmadığını araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Terminoloji ve Lokasyon

Uterinmyomlar, pek çoğu birden fazla istasyonu tutsa bile, uterustakilokasyonlarına göre tanımlanmaktadırlar (Şekil 1). Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonunun (FIGO) sınıflama sistemine göre myomlar şu şekilde tanımlanmıştır (Şekil 2) (7);

- İntramuralmyomlar (FIGO tip 3,4,5) – Bu leiomyomlar uterus duvarı içinde yerleşir. Bunlar uterinkavite veya serozal yüzeyi bozacak kadar büyüyebilir. Bazı myomlar transmural olabilir ve serozal yüzeyden mukozal kesime uzanabilir.
- Submukozalmyomlar (FIGO tip 0,1,2) – Bu leiomyomlar endometriumun hemen altındaki myometrial hücrelerden köken alır. Bunlar uterinkaviteye protrüzyon gösterirler. Protrüzyon miktarı FIGO/Avrupa Histeroskopi Topluluğu sınıflama sisteminde tanımlanmıştır ve histeroskopik myomektomi sonlanımlarını tahmin etmede klinik olarak anlam taşırlar. Buna göre:
 - Tip 0 – Tamamen endometrialkavite içerisinde
 - Tip 1 – %50'den azı myometrium içerisine uzanır
 - Tip 2 – %50'den fazlası myometrium içerisine uzanır
- Subserozalmyomlar (FIGO tip 6,7) – Bu leiomyomlar uterusun serozal yüzeyinde myometriumdan köken alırlar. Bunların geniş veya pedinküle bir tabanı vardır ve intraligamenter yerleşebilirler.
- Servikalmyomlar (FIGO tip 8) – Bu leiomyomlar uterus korpustan ziyade servikste lokalizedir.



Şekil 1. Myomlokasyon ve tipleri. Bir kişide bir veya daha fazla myom tipi aynı anda bulunabilir.

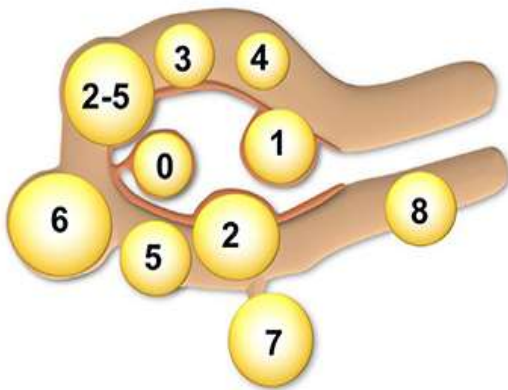


Polip
Adenomyozis
Leiomyom
Malignite ve hiperplazi

Submuköz
Diğer

Koagülopati
Ovülasyon Disfonksiyon
Endometrial
İatrojenik
Diğer türlü sınıflanamayan

FIGO Leiomyom Altı Sınıflama Sistemi



Submuköz	0	Pedinküle intrakaviter
	1	<%50 intramural
	2	≥%50 intramural
/		
Diğer	3	%100 intramural; endometrium ile temas
	4	İntramural
	5	Subseröz ≥%50 intramural
	6	Subseröz <%50 intramural
	7	Subseröz pedinküle
	8	Diğer (servikal, parazitik gibi)

Hibrit (hem endometrium hem de serozal tabakaya temas)	Bir "-" işaretiyle ayrı biçimde ifade edilen iki rakam şeklinde gösterilir. Bu rakamlardan ilki endometrium ile ilişkiyi gösterirken ikincisi seroza ile ilişkiyi ifade eder. Örnek olarak;	
	2-5	Submuköz ve subseröz: Her biri sırasıyla endometrial ve peritoneal kavitelere yarıdan fazla yakındır.

Şekil 2. FIGO leiomyom alt sınıflama sistemi (PALM-COEIN: Polip, Adenomyozis, Leiomyom, Malignite, Coagulopathy, Ovülasyondisfonksiyonu, Endometrial, İatrojenik, No otherwise classified) (8).

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. Prevelans

Uterin leiomyomlar kadınlarda görülen en sık pelvik tümörlerdir (9; 10; 11). Az sayıda uzamsal çalışma bulunduğundan insidansı tespit etmek güçtür (12). Ek olarak, yapılmış olan çalışmalar histerektomi sonrası semptomatik hastalarda gerçekleştirildiğinden gerçek prevelans da bilinmemektedir. Nurses' HealthStudy II çalışmasında ABD'de leiomyom insidans oranı 1000 kadında 9.2 olarak bildirilmiştir (13). Avrupada yapılan bir çalışmada ise fibroid ilişkili semptomları olan kadınların %12-24'ünde myom tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada üreme çağındaki kadınların %12-25'inde klinik olarak belirgin myom olduğu ve cerrahi olarak çıkarılmış uterusların yaklaşık %80'inde patoloji raporunda myom varlığı bildirilmiştir (14).

Leiomyom prevelansı reproduktif çağda yaşla birlikte artış göstermektedir (9; 13). Prepubertal kız çocuklarında leiomyom bildirilmemiştir ancak adolesanlarda nadiren görülmektedir. Leiomyomların menopoz sonrasında büyük bir kısmının küçüldüğü bilinmektedir.

2.2.2. Risk Faktörleri

Reproduktif ve endokrin faktörler: Leiomyomların epidemiyolojisi reproduktif hormonlar olan östrojen ve progesteronun yaşam boyu döngüsü ile paralellik gösterir. Myomların büyümesi gonadalsteroidlere cevap verse de bu hormonlar tümörögenezden tam olarak sorumlu değildir (15).

Parite: Parite (20 hafta gestasyonu aşan bir veya daha fazla gebelik) myom gelişimi ihtimalini azaltmaktadır (16; 17). Ek gebeliklerin riski daha da azalttığına inanılmaktadır (17; 18). Bazı kohort çalışmalarda, ilk doğumda yaşın ileri olmasının genç olmaya kıyasla daha düşük risk ile ilişkilendirilmiştir (18).

Erken menarş: Erken menarş (<10 yaş) myom gelişim riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum siyahi hastalarda hastalığın erken başlangıcını açıklayabilir. Bu hasta grubunda menarş genellikle beyaz hastalardan daha erken olmaktadır (18; 19).Beyaz popülasyonda, HMGA2(Histonkromozomal yüksek hareketlilik grubu) transkripsiyon faktöründeki spesifik bir polimorfizmleiomylardaki anahtar mutasyonlardan birini oluşturmaktadır. Bu

polimorfizmin hem uterinleiomyomlarla hem de kısa erişkin boyu ile ilişkili olduğu görülmüş olup bu hasta grubunda erken menarşın anahtar etki yarattığı düşünülmüştür (20). Menarş östradiolün postpubertal seviyelere çıkması ile ilişkilidir, bu nedenle hem myom gelişimini hızlandırmaya hem de uzun kemiklerde epifiz hatlarının kapanarak boyun kısa kalmasına neden olmaktadır.

Hormonalkontrasepsiyon: Standart veya düşük doz oral kontraseptifler myom büyümesine neden olmaz; bu nedenle bu ilaçların kullanımı myomu olan hastalarda kontrendike değildir (16; 18; 21; 22). Olası tek bir istisna Nurses' HealthStudy çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada oral kontraseptif kullanımının bu ilaçlara 13-16 yaş gibi erken maruziyeti olan hastalarda risk artışı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (17).

Uzun etkili yalnız progestin içeren kontraseptiflerin leiomyom gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (18; 22; 23). Ancak, postpartummyom regresyonu ile ilgili çalışmalarda bu ajanların özellikle postpartum dönemde kullanıldığında myom regresyonunu inhibe ettiği ortaya atılmıştır (24). Kanamanın semptomatik kontrolünde progestin içerikli rahim içi araç kullanımına ilişkin çalışmalarda ise myom boyutları veya uterusun genel hacminde hafif azalma bildirilmiştir (25; 26).

Diğer endokrin faktörler: Dietilstilbestrol prenatal maruziyetimyom gelişim riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum patogeneizde erken hormon maruziyeti rolünü destekler (27).

Ovülasyon indüksiyonu ile uterus büyümesi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (28; 29). İn vitrofertilizasyon tedavisi alan hastalarda yürütülen bir kohort çalışmasında ovaryanstimülasyona yüksek cevap veren kadınlarda normal cevap verenlere kıyasla myom gelişim riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (30).

Fitalatlar, poliklorinebifenil ve bisfenol A gibi çevresel etkenlere maruziyetler muhtemelen endokrin bozulmalar yoluyla myom gelişim risk artışı ile ilişkilendirilmektedir (31).

Obezite: Pek çok farklı çalışmada myomlar ile artmış vücut kitle endeksi (VKI) arasında bir ilişki gösterilmiştir, ancak artmış VKI, bir erişkin olarak kilo alımı veya vücut yağ oranındaki artış ile ilişki çalışmaları arası farklılık göstermektedir (15).

Diyet, alkol ve sigara:

- **Diyet** – Myom gelişiminde diyet etkisini inceleyen önemli çalışmalar şunlardır:
 - Sığır eti ve diğer kırmızı et (1,7 kat) veya jambon (1,3 kat) tüketimi myom gelişiminde rölatif riski artırırken, yeşil sebze (0,5 kat) ve meyve (özellikle narenciye) tüketimi bu riski azaltmaktadır (32; 33).
 - Yapılan bir çalışmada soya ürünleri haricinde günlük ürün tüketiminin siyahi hastalarda myom gelişim riski ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (34).
 - Diyetteki glisemik indeksin veya yükün yükselmesi bazı hastalarda myom riskini az miktarda artırmaktadır (35).
 - Genel olarak yağ tüketimi tam olarak ilişkili bulunmasa da, marine edilmiş omega 3 yağ asitlerinin diyetsetel tüketimi bazı hastalarda myom riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (36; 37).
 - Vitamin D yetmezliği veya eksikliğinin myom riski ile ilişkili (siyahi hastalarda daha sık olmakla birlikte) olduğuna dair kanıtlar artış göstermektedir (38; 39). Vitamin D'nin ana kaynağı güneş ışığı ile aktive olan deride bulunan prohormonlardır. Bu hormonlar koyu ciltlerdeki yüksek melanin düzeyleri ile inhibe olabilmektedir. Bu nedenle D vitamini eksikliği, siyahi hastalarda myom gelişim risk artışı arasındaki ilişki araştırılmaya değer bulunmuştur.
- **Alkol** – Alkol tüketiminin myom gelişim riskinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (40).
- **Sigara** – Ön çalışmalar sigara kullanan kişilerde myom riskinin daha düşük olduğu yönündedir, bu etkinin aromatazinhibisyonu yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir ancak böyle bir ilişki gösteremeyen çalışmalar da mevcuttur (15).

Genetik: Bazı çalışmalarda leiomyomlara ailesel yatkınlık gösterilmiştir. Yine bazı özel genlerin myom gelişimi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (41; 42; 43).

2.3. Klinik Özellikler

Uterin leiomyomlar tipik olarak semptomatik olmaları sonrasında veya pelvik muayene sonrası insidental olarak tespit edilirler. Kadınların yaklaşık %1’inde yılda bir kez tıbbi merkeze başvuru ihtiyacı oluşturan bir myom bulunmaktadır (44).

Myomların büyük bir kısmı küçük ve asemptomatiktir, ancak myomu olan hastaların pek çoğunda hayatın farklı aşamalarını etkileyebilen ve tedavi ihtiyacı doğuran önemli sorunlar ortaya çıkabilmektedir (45). Bu semptomlar tümörlerin sayısı, boyutu ve lokasyonu ile ilişkilidir. Myomlar tek veya multiple sayıda olabilir ve boyutları mikroskobik düzeylerden onlarca santime kadar bir aralıkta değişkenlik gösterebilir. Myomatöz uterus boyutları graviduterusta olduğu gibi menstruel haftalarla tariflenir. Örnek olarak 20 hafta boyunca myomatöz uterus nadir görülen bir durum değildir ve genellikle şiddetli menslerle ilişkilidir, bu hastalarda karın çevresi artar ve hamileliğe benzer şekilde karında dolgunluk hissi gelişebilir.

Semptomlar üç kategoride incelenebilir (46):

- Şiddetli veya uzamış menstrüel kanama
- Pelvik basınç ve ağrı gibi kütle ilişkili semptomlar
- Reprodüktif disfonksiyon (örn, infertilite, düşük, obstetrik komplikasyonlar)

Uterin myomları olan semptomatik hastalarda anormal uterin kanamalar (AUK) ve menstrüel kramplar en sık görülen semptomlardır, tüm hastaların %26-29’unda görülür; siyahi hastalarda ise bu oran %37-42 düzeyine kadar çıkmaktadır (47). Karın ağrısı ve daralma hissi beyaz popülasyonda %19, siyah popülasyonda ise %34 oranında bildirilmektedir (15).

2.3.1. Ağır veya Uzamış Menstrüel Kanama

Ağır ve/veya uzamış mensle leiomyomlarda tipik kanama paternidir ve myoma bağlı en sık görülen semptomlardan biridir (48; 49). İntermenstrüel kanama ve postmenopozal kanama görülmesi halinde endometrial patolojilerin dışlanması için dikkatli bir inceleme gereklidir. Herhangi bir AUK paterninde endometrial hiperplazi veya karsinomdan şüpheleniliyorsa endometrial örnekleme yapılmalıdır. Myomlara eşlik edebilecek endometrial neoplaziler akılda bulundurulmalıdır.

Ağır endometrial kanama demir eksikliği anemisi, sosyal utangaçlık ve çalışma gücünde üretkenlik kaybı gibi ek problemlerle ilişkili olabilmektedir.

Uterin kanamanın varlığı ve derecesi büyük oranda myomunlokasyonu ile belirlenmektedir, burada boyut ikincil bir önemdedir:

- Uterin kaviteye protrüzyon gösteren submukozal myomlar (örn tip 0 ve 1) ağır menstrüel kanama ile en sık ilişkili olanlardır (50; 11; 51).
- İntramuralmyomlar da ağır veya uzamış menstrüel kanama ile ilişkilidirler ancak subseroza lmyomlar ağır menstrüel kanama için majör risk oluşturmazlar.

Leiomyomu olan hastalarda aşırı menslerin mekanizması net değildir ancak uterin damarlanmadaki hem mikroskobik hem de makroskobik anomalileri, endometrial hemostazdaki bozulmayı veya anjiojenik faktörlerdeki moleküler disregülasyonu içerebilir (52). Endometrial histoloji üzerine yapılan bir çalışmada myomun lokasyonundan bağımsız olarak bile belirgin endometrial değişiklikleri ortaya koymuştur, bu durum intramural yerleşen myomların da kanamaya etki edebileceğini göstermektedir (53). Ek olarak, uterin peristaltizm ile ilgili bir çalışmada submukozal myomlara yakın kesimlerde uterin kontraktilitenin bozulduğu gösterilmiştir; bir teoride bu durumun mensler esnasında uterin kasılma kabiliyetini inhibe ettiği düşünölmektedir (54).

2.3.2. Kitle İlişkili Semptomlar

Myomatöz uterus büyümüş, şekilsiz bir haldedir ve özel bazı bölgelerdeki myomlar nedeniyle oluşan basınca bağlı olarak belirli semptomlara neden olabilir. Bu semptom ve bulgular arasında pelvik ağrı veya basınç, idrar yolları veya mesane obstrüksiyonu veya venöz kompresyon sayılabilir.

Uterin myomlarda ağrı genellikle göz ardı edilen bir semptomdur. Burada ağrı, bel ağrısı, pelvik ağrı ve/veya menstrüel ağrı şeklinde görölebilir (55). Pelvik basınç, abdominal şişkinlik ve protrüzyon da görölebilmektedir.

İdrar yolları veya mesane, boyut ve lokasyonuna bağlı olarak, myomlar tarafından kompresyona uğrayabilir. Frekans artışı, mesane boşaltımında zorlanma veya nadiren de olsa üriner obstrüksiyon myomu olan hastaların %60 kadarında

görülebilmektedir (45). Anteriordaki bir myom doğrudan mesaneye bastığında veya posteriordaki bir myom tüm uterusu öne doğru ittirdiğinde mesane ile ilişkili semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Küçük bir kohort çalışmasında ultrasonda myomu görülmüş olan hastaların %14'ünde hidronefroz gösterilmiş, bunların sıklıkla sağ tarafta olduğu belirtilmiştir. Hidronefroza yol açammyomların boyut olarak daha büyük olduğu ve ortalama 6 cm olarak ölçüldüğü bildirilmiştir (56). Ek olarak rektum üzerinde basınca neden olan myomlarkonstipasyona yol açabilmektedir.

Uterus boyutlarının myomlara sekonder aşırı artması nedeniyle vena kava üzerinde bası oluşarak tromboemboli riski artabilmektedir (57). Yapılan bir çalışmada büyümüş myomlu uterusu olan hastaların yaklaşık %4'ünde tromboembolizmin başvuruya yol açan ana bulgu olduğu bildirilmiştir (57).

2.3.3. Diğer Semptom ve Bulgular

Myomu olan birçok hastada ağrılı mensler bildirilmektedir. Bu ağrının sıklıkla ağır menstrüal akım ve/veya dökülen pıhtılarla birlikte olduğu görülmüştür.

Myomlu hastalarda ağrılı cinsel ilişki sıklığının artışı tartışmalı olarak değerlendirilmektedir (58). Ancak, myomu olan hastalar arasında, anterior veya fundus yerleşimli myomların cinsel ilişki esnasında ağrı ile ilişkili olma ihtimali en yüksek olduğu düşünülmektedir. Myomların sayısı ve büyüklüğünün ağrılı cinsel ilişki insidansı veya yoğunluğunu etkilediğine dair veri bulunmamaktadır.

Nadiren de olsa, myomlar myomatöz doku yıkımına bağlı olarak (karneöz veya kırmızı dejenerasyon) veya pedinküle bir myomun torsiyonu gibi nedenlerle akut ağrıya neden olabilirler.

Myom dejenerasyonu tipik olarak pelvik ağrıya yol açar ve beraberinde düşük düzeyde ateş, palpasyondauterin hassasiyet, beyaz kan hücre sayısında artış veya peritoneal bulgular görülebilir. Dejenere myom nedeniyle ortaya çıkan rahatsızlık kendini kısıtlayıcı özelliktedir; günler veya birkaç hafta sürebilir, genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara yanıt verir (15).

Myom dejenerasyon tanısı tipik semptomlara ek olarak myomun gösterilmesi ile konulur. Ultrasonda (US), myom üzerine prob basısı ile şiddetli ağrı gelişmesi dejenerasyonun potansiyel tanısını koydurur. Ağrı etiyojisinin belirsiz olduğu

durumlarda, gadolinyumlu pelvik manyetik rezonans (MR) inceleme dejenerasyon tanısını koymada kullanışlı olabilir. MR bulgusu olarak myom içerisindeki dejenerasyon alanları kontrastlanma göstermez (59). Akut ağrı uterus myom için tek cerrahi endikasyon ise endometriozis, renal kolik gibi diğer hastalık süreçleri veya pelvik tüberküloz gibi nadir tanılar dikkatlice dışlanmalıdır (60; 61).

Uterin kaviteyi bozan leiomyomların (submukozal veya intrakaviter komponentli intramural olanlar) gebe kalmayı güçleştirdiği ve düşük riskini artırdığı düşünülmektedir (62). Ancak geniş prospektif bir kohort çalışmasında gebeliğin ilk trimesterinde myom tespit edilenlere yönelik yapılan analizlerde, univaryant analiz olarak myomların düşük ile ilişkili olduğu gösterilse de multivaryant analizlerde yaş artışının bu ilişkide primer kontrol edici faktör olduğu ortaya çıkmıştır (63). Ek olarak leiomyomlar istenmeyen gebelik sonuçları ile de ilişkilendirilmektedir (örn, plasental ayrışma, fetal gelişim geriliği, malprezentasyon, preterm eylem ve doğum).

2.4. Tanısal Değerlendirme

Uterus leiomyomlarının klinik tanısı, pelvik muayene ve uterus leiomyomu ile uyumlu pelvik ultrason bulgularına dayanarak konur. Birçok hasta asemptomatik olmasına rağmen, karakteristik semptomlar klinik tanıyı destekler. Her vakada patoloji değerlendirmesi ile kesin tanı konulamaz ancak rahimdeki kitlenin myom değil de rahim kanseri öncüsü veya kanser olabileceğinden şüphelenmek için sebep varsa takip edilmelidir.

Pelvik muayene bulguları tipik olarak, bimanuel pelvik muayenede düzensiz konturlu genişlemiş, hareketli bir uterus; bununla birlikte, küçük submukozal veya intramural fibroidler, belirgin şekilde genişlemiş bir uterus veya düzensiz bir kontur oluşturmaz. En yaygın semptomlar ağır veya uzun süreli adet kanamasıdır ve myomların pelvik ağrı, kısırlık veya diğer semptomlarla ilişkili olabilir. Tipik olarak, klinik tanı bir pelvik ultrason ile doğrulanır.

2.4.1. Anamnez

Anamnezde myom ile ilişkili semptomlar olabilecek ağır menstrüel kanama, pelvik ağrı ve basınç hissi, infertilite sorgulanmalıdır. Tüm semptomların süresi, şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilmelidir. Gebelik şüphesi halinde gebelik

testi kesinlikle yapılmalıdır. Ek olarak anormal uterin kanama ile gelen hastalarda kanama paterni, risk faktörleri değerlendirilmeli; endometrial kanser veya hiperplazi ihtimaline karşın endometrial doku örnekleme yapılmalıdır. Ayrıca kitle etkisine sekonder gelişebilecek disparoni üriner retansiyon veya konstipasyon da sorgulanmalıdır.

2.4.2. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede abdominal ve pelvik muayene yapılmalıdır. Duruma göre vital bulgular alınır. Dejenere myomları olan bazı hastalar dışında myoma bağlı ateş genellikle görülmez. Şiddetli ağır menstrüel kanaması olan hastalarda anemi gelişebilir ancak reproduktif çağıdaki hastalarda kliniğin bir parçası olarak taşikardi veya tansiyon değişiklikleri nadirdir. Batın muayenesinde büyük myomlarpalpe edilebilir, uterusfundus seviyesi not edilmelidir. Kapsamlı bir pelvik muayenede ise bimanüel olarak uterus boyut kontur ve hareketliliği değerlendirilir. Uterusta boyut artışı, düzensiz kontura ek olarak hareketli olması leiomyomatöz bir uterus ile tutarlıdır. Bu bulgular, zaman içinde rahimdeki değişiklikleri takip etmeye ve cerrahi planlamaya (örneğin, enine veya dikey insizyon, vajinal cerrahi veya abdominal yaklaşım) yardımcı olur.

Boyut, gebe uterusu kıyasla üst-alt eksenindeki fundal yükseklik cinsinden tanımlanır: On iki hafta simfizisin hemen üstünde, 16 hafta simfisis ve umbilikusun ortasında ve 20 hafta umblikus seviyesindedir. Hastanın küçük intramural veya submukozal fibroidleri varsa boyutta bir artış veya düzensiz bir kontur görülmeyebilir. Fikse, büyümüş bir uterus, bir inflamatuvar süreç (örneğin, endometriozis) veya malignite şüphesini artırır. Nadiren, spekulum muayenesinde, eksternal servikal osa prolapsus submukozal myom görülebilir.

Servikal myomlar, spekulum muayenesi sırasında görülen veya bimanuel muayenede hissedilen servikste bir genişleme olarak ortaya çıkabilir. Saplı bir servikal myom, prolapsus myom gibi görünebilir. Servikal myomların genellikle bir görüntüleme çalışmasıyla doğrulanması gerekir.

2.4.3. Laboratuvar Analiz ve Görüntüleme

Laboratuvar analizinin uterus leiomyomlarının tanısında bir rolü yoktur; ancak gebelik, anemi, endometrial hiperplazi ve kanser dahil diğer ilişkili durumların değerlendirilmesinde önemlidir. Gebelik teşhisinde idrar veya serum beta-HCG, anemi tanısında ise hemoglobin, hematokrit ve ferritin değerleri ölçülebilir. Anemisi olan hastalarda eşlik eden etiyolojilere yönelik hasta gözden geçirilmeli ve gereğinde ek incelemeler yapılmalıdır.

Görüntüleme pelvik ultrason temel görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkar. Ultrason genital trakt yapılarını görüntüleyebilmektedir ve maliyet etkin bir yöntemdir. Tipik olarak tüm hastalarda ultrason incelemesi yapılmaktadır, klinik endikasyona bağlı olarak da salininfüzyonu ile sonografi, histeroskopi veya MR (Manyetik Rezonans) inceleme istenilebilir. Myomların endometrium veya myometriuma göre pozisyonunu belirlemede BT (Bilgisayarlı Tomografi)'nin klinik kullanımı kısıtlıdır (64).Histerosalfingogramlarda bazen endometrial kavitedeki distorsiyonları gösterebilmektedir, ancak bu tetkik fertilitte tetkikinde fallop tüplerinin açıklığını değerlendirmek için ihtiyacı olan hastalara saklanmalıdır.

Pelvik ultrason, uterus myomlarını değerlendirmede kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemidir. Transvajinal ultrason, 10 gebelik haftasından küçük myomları saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir (%95 ile 100). Miyomların kesin lokalizasyonunu saptamak, daha büyük rahimlerde veya çok sayıda tümör olduğunda zorlaşmaktadır. Myomlar ultrasonda genellikle hipoekoik veya hiperekoik, iyi sınırlı yuvarlak kitleler olarak görülür ve sıklıkla posterior gölgelenme eşlik eder; selülaritesi yüksek miyomlar daha izoekoik görünebilir, bu da normal myometriyumdan farklılaşmayı zorlaştırır. Adenomyomlar, yüksek selüler miyomları veya çoklu küçük miyomların görünümünü taklit edebilir. Görüntüleme sarkomları ayırt etmek de oldukça güçtür.

Görüntüleme, bir myomdaki kalsifikasyon genellikle dejenerasyon göstergesidir. Bu kalsifikasyonlar düz grafi epelviste "patlamış mısır" kalsifikasyonları olarak görülebilir. Ultrasonda kalsifikasyonlar bir kitle içinde küme şeklinde veyecidarsal kalsifikasyonlar olarak görünebilir. Bazen, yumuşak doku bileşeni görülemeyip sadece kalsifikasyon görülür. Myomların üriner sistem obstrüksiyonuna

neden olduğu düşünülüyorsa, hidronefrozu değerlendirmek için renal ultrason yapılabilir.

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme uterin myomların boyut ve lokasyonunu göstermede en etkili yöntemdir ve adenomyozis ile adenomyomlardan leiomyomların ayrıştırılmasını sağlayabilir. Maliyeti nedeniyle komplike işlemlerin prosedürel planlaması için saklanmalıdır. MR ile ayrıca leiomyosarkoma dair özelliklerin tanımlanmasına yardımcı olunabilir (65; 66).

2.5. Tedavi

Myomlar zaman içerisinde büyüyebilir, stabil kalabilir ve/veya potansiyel olarak regrese olabilir (menapoz gibi hipoöstrojenik hallerde) (67; 68). Semptomu olmayan hastalar myomların varlığı ve potansiyel olarak ilişkili semptomlar yönünden eğitilmelidir. Ancak pek çok hastada anormal uterin kanama, bası veya kitle ilişkili semptomlar, fertilité sorunları ve/veya ağrı gibi tedavi ihtiyacı doğuran durumlar ortaya çıkar. Bu hastalarda çeşitli terapötik seçenekler mevcuttur.

2.5.1. Fertilité İsteği Olmayan Hastalarda Tedavi

Bu hasta grubunda tedavi semptomları azaltmaya veya ortadan kaldırmaya yöneliktir. Bu hasta grubunda uygulanabilecek tedavi seçenekleri hastaların tercihine, ortak karar mekanizmalarına bağlı olarak optimal yönetim stratejisi içerisinde seçilmektedir.

Birinci basamak yaklaşımlar:

Histeroskopiksubmukozalmyom rezeksiyonu: Özellikle ağır menstrüel kanaması olan hastalarda submukozalmyom bulunması halinde histeroskopikmyomektomi güvenli ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (46). Bu operasyonun uygulanabildiği myomlar FIGO tip 0,1 veya 2 alt sınıfındadır.

Bu işlem ayaktan hastalarda uygulanabilen, hızlı bir iyileşme süreci olan ve abdominal işlemlere kıyasla düşük komplikasyon riski olan bir operasyondur. Hayat kalitesinde hızlı bir iyileşme sağlar ve myomlar için tekrar girişim ihtiyacı oluşturma riski düşüktür (69; 70). Dahası, takip eden olası gebeliklerde uterinrüptür riski neredeyse yok kabul edilir (71).

Başlangıçta histeroskopik myomektom ipek çok hastada yaşam kalitesinde farkedilir bir iyileşme sağlar (72). Ancak klinisyenler, özellikle 5 cm'den büyük ve myometrium içerisine %50'den fazla uzanımı bulunan (FIGO tip 2) myomlarda; boyut arttıkça düşük düzeyde komplet rezeksiyon riski bulunmaktadır (50). Histeroskopikmyomektominin bir varyantı olarak transservikalradyofrekansablasyon tedavisi de uygulanmaktadır.

Medikal tedavi: Gebelik istemi olmayan ve tüm diğer alt tiplerde myomları olan hastalara ağır menstrüel kanamayı azaltmak için medikal tedavi önerilmektedir. Bu amaçla kullanılan birinci basamak ajanlar myom boyutunu azaltmazlar ancak kanama parametreleri üzerinde olumlu etki gösterirler. Kitle etkisi ve basıya bağlı şikayeti olan hastalarda ise myom boyutunu azaltıcı ikinci basamak ajanlar kullanılmaktadır.

Myoma bağlı gelişen ağır menstrüel kanaması olan hastalarda tercih edilebilecek ajanlar arasında östrojen-progestin içerikli kontraseptifler, progestin salınlı rahim içi araçlar, traneksamik asit, yalnız-progestin içerikli kontraseptifler bulunmaktadır. Östrojen-progestiniçerikli kontraseptifler, kontrasepsiyonun ötesinde çeşitli yararlar (demir eksikliği anemisi, rahim kanseri ve over kanserinin azaltılması; uzun bir klinik kullanım geçmişi; ucuz ve yaygın olarak bulunması gibi) sağladığından, birçok kılavuz hala birinci basamak tedavi olarak kombine östrojen-progestin içerikli kontraseptifleri önermektedir (72; 71).

İkinci ve üçüncü basamak yaklaşımlar:

Myom ilişkili şiddetli menstrüel kanama tedavisinde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist ve antagonistleri etkilidir (73). Uterin arter embolizasyonu ise hem kanama hem de kütle ilişkili semptomlarda minimal invazif bir tedavi yöntemidir (74).

Progesteron reseptör modülatörlerinden ulipristal asetat ve mifepristonun kullanımını destekleyici kanıtlara rağmen myom ilişkili kanamada günlük medikal kullanım için pek çok ülkede mevcut değildir (75; 76).

GnRH Agonist ve Antagonistleri: GnRH analogları şiddetli menstrüel kanamayı azaltabilmektedir (73). Agonistler ayrıca myom hacmini azaltabilse de potansiyel yan etkiler kullanımını kısıtlar. Oral GnRH antagonistleri görece yeni

jenerasyon medikal tedavilerdir. Agonistlere benzer şekilde bu ajanlar santral etki gösterirler ve hipoöstrojenik yan etkilere neden olurlar. Enjeksiyon şeklinde uygulamadan ziyade oral olarak kullanılırlar. Antagonistler sıklıkla düşük doz steroidlerle birlikte formüle edilmişlerdir ve bu şekilde hipoöstrojenik yan etkiler azaltılır, bu nedenle ek olarak steroid ekleme tedavisine gerek kalmaz. GnRHagonistleri primer olarak ya preoperatif tedavide ya da geç perimenopoz dönemindeki kadınlarda geçiş tedavisi olarak kullanılmaktadır. Myom ve anemisi olan ve cerrahi planlanan hastalarda demir tedavisine ek olarak kısa dönem preoperatif GnRHagonistleri verilebilmektedir. Bu ajanlar kullanılırken uterus ve myom hacimlerini azaltmaları, hemoglobin düzeylerini yükseltmeleri, perioperatif sonuçları iyileştirmeleri gibi faydalarının yanında kemik kaybı gibi ciddi hipoöstrojenik yan etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır (72; 73).

Uterin Arter Embolizasyonu: UAE, myom ilişkili semptomları olan hastalarda minimal invazif bir tedavi seçeneğidir (77). Hastaların %90'ına kadarında şiddetli menstrüel kanama semptomları tedavi sonrası geriler veya tamamen ortadan kalkar. Histerektomi veya myomektomi ile kıyaslandığında, UAE yapılan hastalarda transfüzyon riski oldukça azalır, hastane yatışı kısalır, daha az ağrı görülür ve iş hayatına dönüş daha hızlıdır. İşlem myom sayısı ile kısıtlanmaz ve intraabdominal adhezyonların varlığı işlemi etkilemez. Başlangıçta başarı oranlarının yüksek olmasına rağmen, devam eden süreçte yaklaşık %25 oranında histerektomi ihtiyacı gelişme riski bulunmaktadır (77). Eşlik eden adenomyozis ve endometriozis gibi hastalıklarda, uterus boyutları arttıkça ve myom sayısı arttıkça işlemin başarısızlık ihtimali artış göstermektedir (78; 79; 80). Tedavi esnasında yaşı 45 veya üzeri olan hastalarda nadiren menapozun tetiklenme ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır (81). Bu durum bazı hastalarda istenilen bir etki de olabilmektedir.

Geleneksel Cerrahi Tedaviler: Fertilite isteği olmayan hastalarda, yukarıda bahsettiğimiz tedavi yöntemlerine rağmen myom ilişkili semptomların persiste olması halinde veya doğrudan cerrahi tedavi istemi olan hastalarda histerektomi veya myomektomi yapılabilmektedir. Histerektomide myomlarla birlikte uterus korpus çıkarılırken myomektomide uterus in-situ bırakılarak yalnızca myomlar çıkarılır.

Histerektomi veya myomatöz uterusun komplet olarak çıkarılması sonrasında kesin tedavi sağlanır; bu nedenle bu yaklaşım geçtiğimiz yüzyılda ana akım cerrahi tedavi yaklaşımı olmuştur.

Uterin arter embolizasyonu gibi daha az invazif alternatiflerin başarısı göz önüne alındığında myomektomiden sıklıkla kaçınılmaktadır. Uterusu koruyucu başka tedavi seçeneği olmayan hastalarda, sarkom şüphesi olan hastalarda myomektomi tercih edilebilmektedir.

2.5.2. Fertilite İsteği Olan Hastalarda Tedavi

Myomlar kendi başına bir takım reproduktif bozulmalara yol açabilmektedir; bunlar arasında infertilite ve rekürren gebelik kayıpları bulunmaktadır (82; 83; 84). Yine de yapılan çalışmalarda sonuçlar tartışmalı olarak değerlendirilmektedir ve infertilite, myom ve düşük riskindeki temel karıştırıcı faktörün yaş olduğu düşünülmektedir (84). Genel olarak FIGO tip 0-3 arası myomlar (uterinkaviteyi bozan alt tipler) fertilite üzerine daha çok etki gösterirler ve bunlarda cerrahi tedavi etkili olabilmektedir (82). Myomlar serozal yüzeye yaklaştıkça fertilite üzerine etki azalmaktadır. İnfertilite ve diğer reproduktif disfonksiyonlar genellikle multifaktöryeldir, bu nedenle myomlar için fertiliteye yönelik tedavi başlanmadan önce her iki partnerin infertilite açısından tam olarak değerlendirilmesinin yapılması gereklidir (85).

Uterin myomlar için çoğu medikal tedavi, konsepsiyonu engeller, uzun süreli kullanıldığında olumsuz etkilere neden olur ve kesildiğinde semptomların hızla geri dönmesine neden olur. Bu nedenle gebe kalmaya çalışan hastalarda myomların medikal tedavisi genellikle başarısız olur.

Fertilite istemi olan ve şiddetli menstrüel kanama şikayetiyle gelen hastalarda submukozal myom alt tipleri olması halinde (FIGO tip 0,1 ve 2) histeroskopik myomektomi önerilmektedir. Böylelikle hem minimal invazif bir tedavi seçeneği sunulmaktadır hem de fertilite açısından optimize bir yaklaşım sergilenmektedir.

Gebelik istemi olan ancak histeroskopik rezeksiyona uygun olmayan myomları olan hastalarda laparoskopik veya açık abdominal myomektomi önerilmektedir. Kütle miktarını azaltmada uterin arter embolizasyonu ve odaklanmış ultrason cerrahi gibi

yöntemler de dahil olmak üzere myomektomi tipik olarak birinci seçenektir. Laparoskopik veya açık teknik seçimi myomların sayı, boyut ve lokasyonuna bağlı olarak belirlenir. Canlı doğum oranı üzerine etkisi değerlendirildiğinde iki tekniğin birbirine anlamlı bir üstünlüğü yoktur (84). Myomektomi gibi uterus koruyucu girişimlerden sonra yeni myom formasyon oranı yüksek olduğundan bu işlemler mümkün olduğunca gebelik sürecine yakın bir zamanda gerçekleştirilmelidir. Ek olarak, term doğum yapma myom riskinde azalma ile ilişkili olduğundan gebeliğe yakın tedavi faydalı bulunmaktadır (12).

İntraoperatif şartlarda histerektomiye dönme riski yüksek hastalarda, rekürren myomlar nedeniyle myomektomi hikayesi olan hastalarda ve/veya gelecekte gebelik düşünülen ancak hızlandırılmış bir iyileşme aşaması karşılığında doğurganlığın bozulmasını kabul edecek olan hastalarda UAE(uterin arter embolizasyonu) ve MR(manyetik rezonans) eşliğinde odaklanmış ultrason cerrahi gibi diğer yöntemler uygun bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir.

Robotik yardımcı veya robotik yardımsız laparoskopik myomektomi, uterusu 17 haftadan küçük veya az sayıda (tipik olarak beşten az, ancak çoğu cerrah için yer ve boyut fizibiliteyi etkiler) subserozal veya intramural fibroidleri olan hastalar için bir seçenektir (86). Gelecekte çocuk sahibi olmak mümkündür; bununla birlikte, gebelik sırasında uterin insizyonun bütünlüğü yeterince araştırılmamıştır ve abdominal myomektomiden daha düşük olabilir. Bazı laparoskopik myomektomileri takiben gebelikte uterin rüptür raporları nedeniyle, cerrahlar, olası uterin rüptür riski de dahil olmak üzere her seçeneğin risklerini ve faydalarını hastalarla tartışmalı ve laparoskopik sütür ile ilgili deneyimleri hakkında bilgi vermelidir. Robotik yardım bu sorunları hafifletebilirken, destekleyici veriler asgari düzeydedir.

Daha fazla sayıda ve/veya daha büyük myomları olan hastalarda abdominal myomektomi için laparotomi gerekebilir. Uzman ellerde çok büyük rahimlerde dahi güvenle myomektomi yapılabilir; mutlak boyut parametreleri cerrahlar arasında farklılık gösterir (87; 88; 89; 90).

Hastalarda gebelik girişiminde bulunmadan önce asemptomatik veya minimal semptomatik myomların ampirik olarak çıkarılmasını destekleyen hiçbir veri yoktur. Yeni myom oluşumu riski yüksek olduğu için, bu yaklaşım, tekrarlayan myomları olan

hastalarda gebelik devam ederken ek müdahale gerektiren durumlara yol açabilir (9). Bununla birlikte, 16 gebelik haftası veya daha büyük rahmi olan hastalar için, tam bir doğurganlık değerlendirmesine başlamadan önce hamilelik deneme aralığının kısıtlanması ihtiyatlı görünmektedir.

2.6. Anti-Mülleryen Hormon

Müllerian-inhibe edici hormon (MIH) olarak da bilinen Anti-Müllerian hormon (AMH), temel rolleri büyüme farklılaşması ve folikülogenez olan, transforme büyüme faktörü beta süper ailesinden inhibin ve aktivin ile yapısal olarak ilişkili bir glikoprotein hormondur (91). İnsanlarda, AMH geni 19p13.3 kromozomunda AMHR1'dir (92), AMHR2 geni ise kromozom 12 üzerindeki reseptörünü kodlar (93).

AMH, erkek fetüsün sertoli hücrelerinde SOX9 tarafından aktive edilir (94). Ekspresyonu, erkek embriyoda kadın üreme sisteminin veya müllerian kanallarının (paramezonefrik kanallar) gelişimini engeller; böylece fallop tüplerinin, uterusun ve üst vajinanın gelişimini durdurur (95; 96; 94). AMH ekspresyonu, fetal gelişim sırasında belirli bir zamanda cinsiyet farklılaşması için kritik öneme sahiptir ve nükleer reseptör SF-1 (steroidojenik faktör), transkripsiyon GATA faktörleri, cinsiyet tersine çeviren gen DAX1 ve folikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından sıkı bir şekilde düzenleniyor gibi görünmektedir (97; 98; 99). Hem AMH genindeki hem de tip II AMH reseptöründeki mutasyonların, diğer türlü normal olarak maskülenleştirilmiş olan erkeklerde Müllerian türevlerinin kalıcılığına neden olduğu gösterilmiştir (100).

AMH ayrıca kadınlarda preantral ve küçük antralfoliküllerin granüloza hücrelerinin bir ürünüdür. Bu nedenle AMH sadece menopoza kadar overlerde bulunur (101). AMH üretimi arttığında, baskın folikülü seçmek için dinlenme havuzundan foliküllerin seçilmesini engelleyerek folikülogenezi düzenler, ardından AMH üretimi azalır (101; 102). Her overi saran ve onlara enerji sağlayan granüloza hücrelerinin bir ürünü olarak AMH, ovaryan rezervin nispi büyüklüğü için moleküler bir biyobelirteç olarak da hizmet edebilir (103). İnsanlarda bu yararlıdır çünkü foliküler rezervdeki hücre sayısı menopozun zamanlamasını tahmin etmek için kullanılabilir (104). AMH ayrıca polikistikover sendromlu (PCOS) kadınlarda olduğu gibi ovaryandisfonksiyon için bir belirteç olarak da kullanılabilir.

2.6.1. Yapısı ve Fonksiyonu

AMH, molar kütlesi 140 kDa olan bir dimerik glikoproteindir.[21] Molekül, sülfür köprüleri ile bağlanan ve N-terminal dimer (ön-bölge) ve C-terminal dimer ile karakterize edilen iki özdeş alt birimden oluşur (91). AMH, TGF(transforming growth faktör) beta sinyal yolu altında tip I reseptörünü fosforile eden Tip 2 reseptörü AMHR2'ye bağlanır (91).

Embriyogenez - Erkek memelilerde AMH, Müllerian kanallarının uterusu ve diğer müllerian yapılarına doğru gelişmesini engeller (95). Etki ipsilateral, yani her testis Müllerian gelişimini sadece kendi tarafında baskılar (105). İnsanlarda bu eylem, gebeliğin ilk sekiz haftasında gerçekleşir. Gonadlardan hormon üretilmezse, Müllerian kanalları otomatik olarak gelişir; erkek üreme organlarından sorumlu olan Wolffian kanalları ise otomatik olarak regrese olur (106). Kanda ölçülebilen AMH miktarları yaşa ve cinsiyete göre değişir. AMH, hedef doku hücrelerinin (anti-Müllerian hormon reseptörleri) yüzeylerindeki spesifik reseptörlerle etkileşerek işlev gösterir. AMH tip II reseptörlerinin aracılık ettiği en iyi bilinen ve en spesifik etki, hedef dokunun (fetalMüllerian kanalları) programlanmış hücre ölümüdür (apoptoz).

Ovaryan - AMH, üreme yıllarında overlerin granüloza hücreleri tarafından eksprese edilir ve FSH tarafından aşırı folikül gelişimini engelleyerek birincil folikül oluşumunu sınırlar (103; 4). AMH ekspresyonu, preantral ve küçük antral foliküllerde folikülogenezin seçilim aşamasında en fazladır. Bu ekspresyon, foliküller geliştikçe ve FSH ekspresyonunun arttığı seçilim aşamasına girdikçe azalır (107). Bazı otoriteler bunun over fonksiyonunun belirli yönlerinin bir ölçüsü olduğunu (108), polikistikover sendromu ve erken ovaryan yetmezlik gibi durumları değerlendirmede faydalı olduğunu öne sürmektedir (109).

Diğer - Testislerin Sertoli hücrelerinin AMH üretimi, erkeklerde çocukluk boyunca yüksek kalır, ancak ergenlik ve yetişkinlik döneminde düşük seviyelere düşer. AMH'nin seks hormonlarının üretimini düzenlediği gösterilmiştir (110) ve değişen AMH seviyeleri (kadınlarda yükselme, erkeklerde düşme) her iki cinsiyette de ergenliğin başlangıcında rol oynayabilir. Fonksiyonel AMH reseptörlerinin de embriyonik farelerin beyinlerindeki nöronlarda eksprese edildiği bulunmuştur ve cinsel

olarak dismorfik beyin gelişiminde ve bunun sonucunda cinsiyete özgü davranışların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (111).

Erkeklerde, yetersiz embriyonal AMH aktivitesi, gelişmemiş bir uterusun bulunduğu ve testislerin genellikle inmemiş olduğu persistanMüllerian kanal sendromuna (PMKS) yol açabilir. AMH geni (AMH) veya reseptörü (AMH-RII) geni bu hastalarda genellikle anormaldir. AMH ölçümleri ayrıca interseks durumları, belirsiz cinsel organları ve kriptoorşidizmi olan bebeklerde testis varlığının ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Nature Medicine'de yayınlanan bir araştırmada, rahimdeki hormonal dengesizlik ile polikistikover sendromu (PKOS), özellikle doğum öncesi anti-Müllerian hormonuna maruz kalma arasında bir bağlantı gösterilmiştir (112). Araştırmada, araştırmacılar hamile farelere AMH enjekte etmiş, böylece hormon konsantrasyonu normalden daha yüksek hale getirilmiştir. Bu hayvanların daha sonra PKOS benzeri eğilimler geliştiren dişi yavruları olmuştur. Bu eğilimler doğurganlık, gecikmiş ergenlik ve düzensiz yumurtlama ile ilgili sorunları içermektedir. Bu deneyler polikistikover ile anti-Müllerian hormon arasındaki ilişkiyi anlamamıza yardımcı olmaktadır.

2.6.2. Kan Düzeyleri ve Referans Aralığı

Sağlıklı kadınlarda AMH doğumda kordon kanında ya sadece saptanabilecek kadar düşük düzeydedir ya da saptanamaz. Üç aylıkken belirgin bir artış gösterir; hala tespit edilebilir olmakla birlikte, dört yaşına kadar düşer ve sekiz yaşına kadar lineer olarak yükselir; orta çocukluktan erken yetişkinliğe kadar oldukça sabit kalır ve ergenlik döneminde önemli ölçüde değişmez (113). Çocukluk ve ergenlik dönemindeki artış, muhtemelen folikül gelişiminin farklı aşamalarını yansıtmaktadır (4). 25 yaşından itibaren düşmeye başlayan AMH, menopozda saptanamayacak seviyelere iner (113).

Zayıf kanıt düzeyindeki bulgulara göre, adet döngüsündeki değişkenlik nedeniyle AMH'nin yalnızca erken foliküler fazda ölçülmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, mevcut oral kontraseptif kullanımı ve mevcut tütün içimi halinde AMH seviyeleri düşer (114).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki referans gruplarından tahmin edildiği üzere anti-Müllerian hormon için referans aralıkları aşağıdaki gibidir (115):

Tablo 1. Kadınlarda referans AMH değerleri(131)

Yaş	Birim	Değer
<24ay	ng/mL	< 5
	pmol/l	< 35
24 ay -12 yıl	ng/mL	< 10
	pmol/l	< 70
13-45 yıl	ng/mL	1 -10
	pmol/l	7- 70
> 45 yıl	ng/mL	<1
	pmol/l	<7

Tablo 2. Erkeklerde referans AMH değerleri(131)

Yaş	Birim	Değer
< 24ay	ng/mL	15 - 500
	pmol/l	100 - 3500
24 ay - 12 yıl	ng/mL	7 - 240
	pmol/l	50 - 1700
> 12 yıl	ng/mL	0.7 - 20
	pmol/l	5-140

Ölçülen kişide D vitamini eksikliği varsa AMH ölçümlerinin doğruluğu etkilenebilir (116). Erkeklerin cinsel farklılaşmayı başlatmak için kadınlardan daha yüksek AMH seviyeleri ile doğduğunu ve kadınlarda doğurganlık azaldıkça AMH seviyelerinin zamanla azaldığını akılda bulundurmak gerekir (116).

2.6.3. Klinik Kullanımları

Genel doğurganlık değerlendirmesi - Bir bireyin AMH düzeyinin ortalama düzeylerle karşılaştırılması (113), overrezervi için bir kılavuz sağladığından ve uzun vadeli gelecekteki doğurganlık zayıf olan, yumurta dondurmaya veya hamilelik için daha erken girişimde bulunması gerekebilecek kadınları belirlediğinden, doğurganlık değerlendirmesinde yararlıdır (117). Genel popülasyonda kadınlarda test edildiğinde daha yüksek bir anti-Müllerian hormonu seviyesinin, yaşa göre ayarlandıktan sonra bile spontan gebe kalmayı hedefleyen 30-44 yaşlarındaki kadınlarda doğal doğurganlık ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu bulunmuştur (114). Ancak, bu korelasyon genç kadınlarda (20-30 yaş arası) mevcut değildir (114).

Invitro fertilizasyon - AMH, in vitro fertilizasyonda (IVF) ovaryan yanıtın bir göstergesidir. AMH ölçümü klinik kararları destekler, ancak tek başına IVF başarısının uygun bir göstergesi değildir (118). Ek olarak, bir kadının kalan yumurta arzını tahmin etmek için AMH seviyeleri kullanılır.

NICE in vitro fertilizasyon yönergelerine göre, 5,4 pmol/l'ye (0,8 ng/mL) eşit veya daha düşük bir anti-Müllerian hormon düzeyi, yumurtalık hiperstimülasyonuna düşük bir yanıt öngördürürken; 25,0 pmol/l'ye (3,6 ng/mL) eşit veya daha yüksek bir düzey yüksek bir yanıt öngördürür (119). Literatürde bulunan diğer eşik değerler, over hiperstimülasyonuna düşük yanıt için 0,7 ile 20 pmol/l (0,1 ile 2,97 ng/ml) arasında değişmektedir (120). Daha yüksek AMH seviyeleri, yaşa göre ayarlandıktan sonra bile IVF'den sonra daha yüksek canlı doğum şansı ile ilişkilidir (114; 121). Böylece AMH, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) riskini en aza indirirken gebelik başarı oranlarını en üst düzeye çıkarmak için yardımcı üreme tekniklerinde transfer edilecek embriyo sayısı hakkındaki kararları belirlemede ve ovülasyon indüksiyon programını rasyonelleştirmede kullanılabilir (122; 123). AMH, sırasıyla %82 ve %76'lık bir duyarlılık ve özgüllük ile ovaryan hiperstimülasyonda aşırı bir yanıtı öngördürebilir (124).

Polikistikover sendromu gibi durumlarda yüksek seviyeler meydana geldiğinden tek başına AMH ölçümü yanıltıcı olabilir ve bu nedenle antral folikül sayısını ve over hacmini değerlendirmek için overlerin transvajinal ultrason ile taraması ile AMH seviyeleri birlikte değerlendirilmelidir (125; 126).

Kanser – Kanseri olan kadınlarda radyasyon tedavisi ve kemoterapi ovaryan rezerve zarar verebilmektedir. Bu gibi durumlarda, tedavi öncesi AMH ölçümü, oosit kriyoprezervasyonu gibi doğurganlığı koruma stratejilerini belirlemede, kemoterapi sonrası uzun vadeli over fonksiyon kaybını tahmin etmede faydalıdır (114). Overlerde granüloza hücreli tümörler AMH salgılar ve AMH testinin bu tür tümörleri teşhis etmede %76 ile %93 arasında değişen bir duyarlılığı vardır (114). AMH ayrıca granüloza hücreli tümörlerin nüksünün teşhisinde de faydalıdır (114).

Polikistik Over Sendromu – Polikistikover sendromu (PKOS), en sık üreme çağındaki kadınlarda görülen, oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistikoverler (PKO) ile karakterize bir endokrin bozukluktur (127). Bu endokrin

bozukluk, PKOS'lu kadınlarda AMH düzeylerini normal tip kadınlara göre yaklaşık iki ila üç kat daha fazla artırır. PKOS'ta artan folikül sayısı ile birlikte her bir folikülü çevreleyen granüloza hücrelerindeki artış AMH düzeyleri ile olan ilişkisini açıklayıcı niteliktedir (128). Bununla birlikte, artan AMH seviyeleri, sadece artan folikül sayısına değil, aynı zamanda folikülbaşına üretimi artan AMH miktarına da bağlanmıştır (129). PCOS'un özelliği olan yüksek androjen seviyeleri, aynı zamanda artan AMH üretimini de stimüle eder ve bu üretimde geri bildirim sağlar (107). Bu şekilde, AMH, PKOS'u teşhis etmek veya belirtmek için kullanılabilir bir araç veya biyobelirteç olarak giderek daha fazla kabul edilmektedir.

Turner Sendromu –Turner sendromu, 2000 canlı kız doğumda 1 insidansı ile dünya çapında kadınlarda en sık görülen cinsiyet kromozomu ile ilişkili kalıtsal hastalıklardandır (130). Önemli patolojik özelliklerden biri, amenore ve hatta infertiliteye yol açan erken ovaryan yetmezliktir. Folikül uyarıcı hormon ve inhibin B seviyelerinin, over durumunu tahmin etmede uzmanlar tarafından rutin olarak izlenmesi önerilmektedir. Son zamanlarda, birkaç araştırmacı tarafından anti-Müllerian hormonu foliküler gelişim için daha doğru bir biyobelirteç olarak tavsiye edilmektedir. Overlerdeki anti-Müllerian hormonunun biyolojik işlevi, FSH tarafından tetiklenen primordialfoliküllerin seçilmesine karşı koymak ve folikül havuzunu gelecekteki seçimler ve ovülasyon için korumaktır. Menopoz gerçekleştiğinde, normal kadınlarda anti-Müllerian hormonunun serum konsantrasyonu neredeyse tespit edilemez seviyelere geriler. Bu nedenle, çocukluk döneminde AMH düzeylerindeki değişimler, sürekli folikül kaybı hızının bireyler arasında karşılaştırılabilir olduğunu varsayarak, herhangi bir kadının üreme ömrünü teorik olarak tahmin etmemizi sağlayabilir (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1/6/21 ile 1/12/21 tarihleri arasında İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran, myomektomi operasyonu yapılması planlanan 34 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya, 7/7/21 tarihli Etik Kurulu'nca, 305 sayı numaralı karar ile onay verildi.

Myomektomi operasyonu yapılan hastalarda preoperatif ve postoperatif serum Anti-Mülleryen Hormon düzeyi karşılaştırılarak overfonksiyonuna etkisinin olup olmadığının görülmesi;

Bu çalışmamızda amacımız, myomektomi operasyonu yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif serum Anti-Mülleryen Hormon düzeyini, antralfolikül sayısını ve overçapını karşılaştırarak yapılan operasyonun overfonksiyonuna etkisinin sonuçlarını görmektir.

Dahil edilme kriteri:

- 30 – 45 yaş aralığında kadın olmak
- Gebelik beklentisi olması/Aile planlamasında çocuk sayısını tamamlamamış olmak
- Düzenli menstrüelsiklusu olan kadınlar
- Önceki 2 ay hormon preparatı almamış olan kadınlar
- Operasyonun aynı ekip tarafından yapılması

Dışlama kriterleri:

- 30 yaş altı kadınlar
- 45 yaş üstü kadınlar
- Gebelik beklentisi olmayan/Aile planlamasında çocuk sayısını tamamlamış olan kadınlar
- Menapoza girmemiş olan kadınlar
- Yumurtalık ameliyatı öyküsü olan kadınlar

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda;

Kan örnekleri, myomektomi operasyonu için kliniğimize başvuran hastalarda operasyondan önce ve operasyon sonrası 3.ayda alınacaktır. Her hastanın oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesinin alkollü pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyonu sonrası alınan 10 ml kan örneği alınacak ve pıhtılaşmasına izin verilecek. Örnekler 4000 RPM' de 5 dakika süre ile santrifüj edilecek. Santrifüj sonrası ayrıştırılan serum -22 °C'de dondurulacak ve hasta ismi kaydedilerek tahlil edilene kadar saklanacak. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmayacaktır

Adetin 3.günü transvaginalveyaabdominal ultrason ile her iki overden antral folikül sayımı (2-10 mm çapında ölçülebilen folikül sayısı) ve over hacmi ölçümü yapılacaktır. Hastaların over hacimleri ultrasonografi ile her iki overin üç boyutta ölçümleri alınarak hesaplamaları yapıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 22. Versiyon (IBM, USA) ile yapılacaktır. Veriler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterilecektir. Normal dağılıma uygunluk için Kolmogrov-Smirnov testi kullanılacaktır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılacaktır. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında nonparametrik veriler için WilcoxonSignedRank; parametrik veriler için PairedSamples T-test uygulanacaktır. Bağımsız grupların nonparametrik verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi ve parametrik verilerinin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanılacaktır.

Çalışmada G-POWER 3.1.9.4 programı ile AMH değerleri için bağımlı gruplarda ortalama değer hesaplamada; Tip 1 hata (alpha) 0.05, çalışmanın gücü %80 ve etkibüyüklüğü 0,5 olarak alındığında uygun örneklem sayısı 34 olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza myom nedenli operasyon istemi ile kliniğimize başvuran 34 kadın dahil edildi. Hastaların yaşları 24-44 arasında ortalama 36.4 ± 5.5 idi. Çalışmaya herhangi bir sistematik hastalığı olmayan ve preoperatif ve postoperatif dönemde komplikasyon gelişmeyen hastalar dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te; operasyon öncesi ve sonrası AMH, AFS, over hacmi karşılaştırmaları Tablo 4'te özetlendi.

Myomektomi cerrahi işlemi uygulanan hastaların operasyon öncesi bakılan ortalama myom auteri boyutları 7.46 ± 2.68 idi. Tüm myom tipleri intramural myom idi. AMH (anti-Mülleryen hormon) değeri 1.95 ± 0.78 ng/ml, sağ over antral folikül sayısı; $5,09 \pm 2,09$ ve sol over AFS; 4.9 ± 1.87 idi. Sağ over hacmi: $7,89 \pm 4,12$ Sol over hacmi: $8,80 \pm 4,25$ idi.

Operasyon sonrası 3. ayda bakılan ortalama AMH değeri $1,87 \pm 0,87$ ng/ml, sağ over AFS $4,98 \pm 1,08$ ve sol over AFS $4,12 \pm 0,92$ idi. Sağ over hacmi: $7,88 \pm 5,86$ Sol over hacmi: $7,95 \pm 4,19$ idi. Ameliyat sonrası AMH değerlerinde ($p:0,98$) ve antral folikül sayılarında ve over hacimlerinde anlamlı derecede azalma saptanmadı ($p:0,13$)

Tablo 3. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Mean* \pm SD**
Yaş	36.4 ± 5.5
Gravida	2.1 ± 0.9
Parite	1.8 ± 0.5
Myom auteri boyutu (cm)	7.46 ± 2.68

*Mean: ortalama **SD: standart deviasyon

Tablo 4. Hastaların preoperatif ve postoperatif AMH, AFS, over hacmi karşılaştırmaları

	Preop (Mean* \pm SD**)	Postop (Mean* \pm SD**)	p
AMH	1.95 ± 0.78	$1,87 \pm 0,87$	0.130
Sağ over Antral Fol. Sayısı	$5,09 \pm 2,09$	$7,88 \pm 5,86$	0.324
Sol over Antral Fol. Sayısı	$7,89 \pm 4,12$	$7,95 \pm 4,19$	0.549
Sağ over hacmi (ml)	$7,89 \pm 4,12$	$7,88 \pm 5,86$	0.987
Sol over hacmi (ml)	$8,80 \pm 4,25$	$7,95 \pm 4,19$	0.549

*Mean: ortalama **SD: standart deviasyon P<0.05 (Sample paired T test)

5. TARTIŞMA

Uterin leiomyomlar kadınlarda en sık görülen iyi huylu jinekolojik tümörlerdir (132). Myoma uteriye sahip tüm kadınlarda semptom olmaması nedeni ile toplumdaki insidansını belirlemek tam olarak mümkün olmasa da Borgfeldt ve ark 25-40 yaş arası jinekolojik rahatsızlık öyküsü ve şikayeti olmayan kadınları ultrasonografi eşliğinde değerlendirmiş; myomauteri sıklığının bu kadınlarda %5.4 olduğu ve yaş ile birlikte myomauteri saptanma oranının arttığını göstermişlerdir (133). Myoma uteri için bilinen en önemli risk faktörü yaştır. Üreme çağındaki kadınlarda semptomatik myomauteri %20-40 oranında gözlemlenebilen myomlar kadın hayatının 5. Dekadında yaklaşık %70 oranında olmaktadır (134).Çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen myoma uteri yarattığı patolojiler nedeni ile histerektomi endikasyonlarının en sık sebebinin oluşturmaktadır. 1.7 milyon histerektomiye içeren en geniş çaplı retrospektif çalışmada histerektomi vakalarının %30 myoma uteri nedeni ile yapıldığı gösterilmiştir (135).

ABD’de yapılan histerektomilerin %80’inden fazlası benign hastalıklar nedeniyle gerçekleştirilmekteyken bunların üçte bir ile yarısı uterin myomlar nedeniyledir. (136; 137). Histerektomi ile hem yeni myom gelişimi hem de anormal uterin kanama riski ortadan kaldırılmakta, hastaların yaşam kalitesinde artış görülmektedir (138; 139; 140). Ancak tüm bunlara rağmen histerektomi uzun dönem morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Bilateral ooferektomiye ek olarak histerektomi yapılan hastalarda yapılan çalışmalarda fraktür riskinde, çoklu morbiditede, tüm nedenlere bağlı mortalitede, kardiovasküler hastalık riskinde ve nörolojik disfonksiyon riskinde artış gösterilmiştir (141; 142; 143; 144; 145; 146). Çalışmamızın üzerine odaklandığı ana soru da bu noktada devreye girmektedir. Overlerin çıkarılmasa dahi yapılan uterin cerrahinin over rezervine etkisi var mıdır. Bu konuda yapılan çalışmalarda ooferektomi yapılmayan jinekolojik nedenli uterin cerrahi sonrası ise erken menapoz riskinde artış, ovaryan rezervde azalma, mood bozuklukları ve kardiovasküler morbidite gösterilmiştir (147; 148; 149; 150; 151).

Myoma uteriye bağlı yapılan cerrahi tedavilerin en sık üreme çağındaki kadınlarda olmasının hastalar üzerinde iki nedenli anksiyete yaratabileceği açıktır (152). Bunlardan ilki myomektomi cerrahisi sonrası üreme fonksiyonlarında bir sorun olup

olmayacağı diğeri histerektomi sonrası over rezervinde azalmaya bağılı erken menopoz olup olmayacağıdır.

Çalışmamızın cevaplamaya çalıştığı temel soru üreme çağındaki veya premenopozal dönemdeki kadınlarda myomektomi sonrası over rezervlerinin azalıp azalmadığının gösterilmesidir. Bu nedenle çalışmamızda hem biyokimyasal over rezervinin en doğru göstergesi olan serum AMH değerlerini hem de ultrasonografi ile her iki overin hem antral folikül sayısı hem de over hacminin değerlendirilmesini amaçladık.

Migahed ve ark 18-42 yaşları arasında laparoskopik myomektomi olan 18 kadında yaptıkları çalışmada postoperatif 1. gün ve 3. hafta AMH değerlerine bakmışlardır. Bu çalışmaya göre yazarlar postoperatif 1. gün AMH seviyesinde anlamlı bir azalma olmasına karşın; 3. hafta bakılan değerlerin preoperatif değerlerden istatistiksel olarak farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (153).

Browne ve arkadaşları,2008 yılında çalışmamız ile benzer bir pilot çalışma yapmış; myomektomi operasyonundan önce ve sonra serum AMH seviyeleri arasında anlamlı bir düşüş görmüş; fakat aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır.Bu çalışmada ayrıca, myomektominin over rezervinin bir belirteci olarak FSH üzerindeki olası etkisini belirlemeye çalışmışlar ve sonuçlar FSH değerleri ile karşılaştırıldığında over rezervini olumsuz etkilediği gösterilmemiştir (154).

Pinar Göksedef ve arkadaşları 2010 yılında Türkiye’de toplam 141 infertil kadını inceledikleri prospektif bir çalışmada; siklusun 3. gününde serum AMH, inhibin B, Estradiol(E2), Folikül Stimüle Edici Hormon ve Lüteinize Hormon seviyeleri ve Antral Foliküllerin Sayılarının (AFS) güçlerini karşılaştırmışlardır. Serum AMH düzeylerinin Antral Folikül Sayısı (AFS) ile kuvvetli bir korelasyon gösterdiğini ve bu korelasyonun bakılan diğeri over rezerv parametrelerinden anlamlı olduğu sonucuna varmışlardır (155).

Tehraninezhad ve arkadaşlarının farklı yaş gruplarında IVF(in-vitro fertilizasyon) tedavisi adayı 103 kadın ile 2016 da yaptıkları kesitsel çalışmada AMH, FSH ve AFS gibi over rezerv belirteçlerini analiz etmişler ve yaşla birlikte AMH ve AFS'nin azaldığını, FSH'nin arttığını bulmuşlardır.Özellikle AMH ve AFS kombine kullanımının en üstün kullanım şekli olduğunu belirlemişlerdir.Bu sonuçlar,

çalışmamızda over fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ana belirteçler olarak AMH ve AFS'yi kullanma düşüncemize katkıda bulunmuştur. (156).

Farag ve arkadaşları 18-40 yaşları arasında abdominal myomektomi ameliyatı olan 90 kadının preoperatif ve postoperatif over rezervini, antral folikül sayısı ve AMH değerleri ile karşılaştırmış ve over rezervinde operasyon sonrası dönemde bir farklılık olmadığını göstermiştir (157). 2019 yılında Diab ve ark 18-40 yaş arası 30 kadında yaptıkları açık myomektomi cerrahi sonrası antral folikül sayısı ve AMH değerleri ile pre-postoperatif dönemde over rezervinde bir farklılık olmadığını göstermişlerdir (158).

Çalışmamızda önceki çalışmalara metodolojik olarak farklılık kattığımız durum antral folikül sayısı ve AMH ölçümüne ek olarak over çapının da değerlendirilmesi oldu. Bulgularımıza göre preoperatif ve postoperatif 3.ay karşılaştırılması; önceki çalışmalarda AMH değerindeki postoperatif 1. gündeki düşüşün 3. hafta normalleşmesi nedeni ile belirlendi. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak antral folikül sayısı ve AMH değerlerinde pre-postoperatif dönem arasında farklılık izlenmedi; bu bulgu ortalama over hacmi içinde geçerli idi. Wang ve arkadaşlarının 2013'te myomektomi ve histerektomi operasyonlarının over rezervine etkileri açısından karşılaştırdıkları 70 kadın ile yaptıkları çalışmalarında; histerektomi sonrası ılımlı azalan AMH değerlerinin myomektomi sonrasında değişmediğini göstermişlerdir (159).

Sonuç: Çalışmamızda myomektomi nedeni ile over çapı, antral folikül sayısı ve AMH değerlerinde pre-postoperatif bir farklılık olmadığını gösterdik. Çalışmamızın kısıtlı yönü az sayıda hasta ve tek tip (abdominal) myom cerrahisi ile yapılmış olmasıdır. Güçlü yönü ise diğer çalışmalardan farklı olarak over hacminin incelenmesidir. Çalışmamızda myomektomi operasyonun AMH ve over fonksiyonuna anlamlı etkisinin olmadığını gösterdik.Hasta sayısı kısıtlılığından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısına vardık.Önerimiz ileride yapılacak çalışmalarda laparoskopik ve abdominal myom cerrahisinin over rezervi açısından fark yaratıp yaratmadığının araştırılmasıdır.

6. KAYNAKÇA

1. Kotani, Yasushi, et al. "Recurrence of uterine myoma after myomectomy: open myomectomy versus laparoscopic myomectomy." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 44.2 (2018): 298-302.
2. Äyräväinen, Anna, et al. "Systematic molecular and clinical analysis of uterine leiomyomas from fertile-aged women undergoing myomectomy." *Human Reproduction* 35.10 (2020): 2237-2244.
3. Arena, Alessandro, et al. "Comparison of fertility outcomes after laparoscopic myomectomy for barbed versus nonbarbed sutures." *Fertility and Sterility* 115.1 (2021): 248-255. .
4. DEWAILLY, Didier, et al. *The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Human reproduction update, 2014, 20.3: 370-385.*
5. SEIFER, David B.; BAKER, Valerie L.; LEADER, Benjamin. *Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. Fertility and sterility, 2011, 95.2: 747-750.*
6. DE VET, Annemarie, et al. *Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. Fertility and Sterility, 2019, 112.4: E183-E188.*
7. MUNRO, Malcolm G., et al. *The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertility and sterility, 2011, 95.7: 2204-2208. e3.*
8. MUNRO, Malcolm G., et al. *The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. International Journal of Gynecology & Obstetrics., s.l. : 2018, 143.3: 393-408.*
9. BAIRD, Donna Day, et al. *High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. American journal of obstetrics and gynecology, 2003, 188.1: 100-107.*
10. SERDEN, S. P.; BROOKS, P. G. *Treatment of abnormal uterine bleeding with the gynecologic resectoscope. The Journal of reproductive medicine, 1991, 36.10: 697-699.*
11. BUTTRAM JR, V. C. *Uterine leiomyomata--aetiology, symptomatology and management. Progress in clinical and biological research, 1986, 225: 275-296.*
12. STEWART, Elizabeth A., et al. *Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2017, 124.10: 1501-1512.*

13. MARSHALL, Lynn M., et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics & Gynecology*, 1997, 90.6: 967-973.
14. DOWNES, Ellis, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2010, 152.1: 96-102.
15. STEWART, Elizabeth A.; LAUGHLIN-TOMMASO, Shannon K.; LEVINE, Deborah. Uterine fibroids (leiomyomas): Epidemiology, clinical features, diagnosis and natural history. *UpToDate*. Mar, 2019, 22.
16. ROSS, Ron K., et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 293.6543: 359-362.
17. MARSHALL, Lynn M., et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and sterility*, 1998, 70.3: 432-439.
18. WISE, Lauren A., et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *American journal of epidemiology*, 2004, 159.2: 113-123.
19. HUYCK, Karen L., et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2008, 198.2: 168. e1-168. e9.
20. HODGE, Jennelle C., et al. Uterine leiomyomata and decreased height: a common HMGA2 predisposition allele. *Human genetics*, 2009, 125.3: 257-263.
21. CHIAFFARINO, Francesca, et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1999, 106.8: 857-860.
22. LUMBIGANON, Pisake, et al. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996, 103.9: 909-914.
23. VENKATACHALAM, S.; BAGRATEE, J. S.; MOODLEY, J. Medical management of uterine fibroids with medroxyprogesterone acetate (Depo Provera): a pilot study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004, 24.7: 798-800.
24. LAUGHLIN, Shannon K.; HARTMANN, Katherine E.; BAIRD, Donna D. Postpartum factors and natural fibroid regression. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2011, 204.6: 496. e1-496. e6.

25. GUNES, Muzeyyen, et al. *The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: a 1-year follow-up study. Journal of minimally invasive gynecology*, 2008, 15.6: 735-738.
26. GRIGORIEVA, Vera, et al. *Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. Fertility and sterility*, 2003, 79.5: 1194-1198.
27. BAIRD, Donna Day; NEWBOLD, Retha. *Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. Reproductive toxicology*, 2005, 20.1: 81-84.
28. FRANKEL, Toby; BENJAMIN, Fred. *Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1973, 80.8: 764-764.
29. FELMINGHAM, J. E.; CORCORAN, R. *Rapid enlargement of a uterine fibroid after clomiphene therapy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1975, 82.5: 431-432.
30. KLIP, Helen, et al. *Risk of benign gynaecological diseases and hormonal disorders according to responsiveness to ovarian stimulation in IVF: a follow-up study of 8714 women. Human Reproduction*, 2003, 18.9: 1951-1958.
31. JAMES-TODD, Tamarra M.; CHIU, Yu-Han; ZOTA, Ami R. *Racial/ethnic disparities in environmental endocrine disrupting chemicals and women's reproductive health outcomes: epidemiological examples across the life course. s.l. : Current epidemiology reports*, 2016, 3.2: 161-180.
32. CHIAFFARINO, Francesca, et al. *Diet and uterine myomas. Obstetrics & Gynecology*, 1999, 94.3: 395-398.
33. WISE, Lauren A., et al. *Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. The American journal of clinical nutrition*, 2011, 94.6: 1620-1631.
34. WISE, Lauren A., et al. *A prospective study of dairy intake and risk of uterine leiomyomata. American journal of epidemiology*, 2010, 171.2: 221-232.
35. RADIN, Rose G., et al. *Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. The American journal of clinical nutrition*, 2010, 91.5: 1281-1288.
36. BRASKY, Theodore M., et al. *Dietary fat intake and risk of uterine leiomyomata: A prospective ultrasound study. American journal of epidemiology*, 2020, 189.12: 1538-1546.

37. WISE, Lauren A., et al. *Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. The American journal of clinical nutrition*, 2014, 99.5: 1105-1116.
38. BAIRD, Donna Day, et al. *Vitamin D and risk of uterine fibroids. Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2013, 24.3: 447.
39. HALDER, Sunil K.; SHARAN, Chakradhari; AL-HENDY, Ayman. *1, 25-dihydroxyvitamin D3 treatment shrinks uterine leiomyoma tumors in the Eker rat model. Biology of reproduction*, 2012, 86.4: 116, 1-10.
40. WISE, Lauren A., et al. *Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. Human reproduction*, 2004, 19.8: 1746-1754.
41. EGGERT, Stacey L., et al. *Genome-wide linkage and association analyses implicate FASN in predisposition to uterine leiomyomata. The American Journal of Human Genetics*, 2012, 91.4: 621-628.
42. MEHINE, Miika, et al. *Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. New England Journal of Medicine*, 2013, 369.1: 43-53.
43. MÄKINEN, Netta, et al. *Exomic landscape of MED12 mutation-negative and-positive uterine leiomyomas. International journal of cancer*, 2014, 134.4: 1008-1012.
44. LEE, David W., et al. *Uterine fibroid treatment patterns in a population of insured women. Fertility and sterility*, 2009, 91.2: 566-574.
45. BORAH, Bijan J., et al. *The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. American journal of obstetrics and gynecology*, 2013, 209.4: 319. e1-319. e20.
46. STEWART, Elizabeth A. *Clinical practice. Uterine fibroids. The New England journal of medicine*, 2015, 372.17: 1646-1655.
47. STEWART, Elizabeth A., et al. *The burden of uterine fibroids for African-American women: results of a national survey. Journal of women's health*, 2013, 22.10: 807-816.
48. FRASER, Ian S., et al. *A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding*. Fertility and sterility*, 2007, 87.3: 466-476.
49. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, et al. *Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 136: management of abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. Obstet Gynecol*, 2013, 122.1: 176-185.

50. WAMSTEKER, Kees; EMANUEL, MARK H.; DE KRUIF, J. H. *Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. Obstetrics and Gynecology, 1993, 82.5: 736-740.*
51. WEGIENKA, Ganesa, et al. *Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. Obstetrics & Gynecology, 2003, 101.3: 431-437.*
52. STEWART, Elizabeth A.; NOWAK, Romana A. *Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. Human reproduction update, 1996, 2.4: 295-306.*
53. DELIGDISH, L.; LOEWENTHAL, M. *Endometrial changes associated with myomata of the uterus. Journal of Clinical Pathology, 1970, 23.8: 676-680.*
54. NISHINO, Mizuki, et al. *Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomas. European journal of radiology, 2005, 53.1: 142-146.*
55. SOLIMAN, Ahmed M., et al. *Impact of uterine fibroid symptoms on health-related quality of life of US women: evidence from a cross-sectional survey. Current medical research and opinion, 2017, 33.11: 1971-1978.*
56. FLETCHER, H. M., et al. *Renal impairment as a complication of uterine fibroids: a retrospective hospital-based study. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2013, 33.4: 394-398.*
57. FLETCHER, H., et al. *Venous thromboembolism as a complication of uterine fibroids: a retrospective descriptive study. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2009, 29.8: 732-736.*
58. LIPPMAN, Sheri A., et al. *Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. Fertility and sterility, 2003, 80.6: 1488-1494.*
59. LAUGHLIN, Shannon K.; STEWART, Elizabeth A. *Uterine leiomyomas: individualizing the approach to a heterogeneous condition. Obstetrics and gynecology, 2011, 117.2 Pt 1: 396.*
60. MOLLICA, G., et al. *Elective uterine myomectomy in pregnant women. Clinical and experimental obstetrics & gynecology, 1996, 23.3: 168-172.*
61. MOORE, Andrea R., et al. *Extrapulmonary tuberculosis in pregnancy masquerading as a degenerating leiomyoma. Obstetrics & Gynecology, 2008, 111.2: 550-552.*
62. PRITTS, Elizabeth A.; PARKER, William H.; OLIVE, David L. *Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. Fertility and sterility, 2009, 91.4: 1215-1223.*
63. HARTMANN, Katherine E., et al. *Prospective cohort study of uterine fibroids and miscarriage risk. American journal of epidemiology, 2017, 186.10: 1140-1148.*

64. BRADLEY, Linda D.; FALCONE, Tommaso; MAGEN, Andrea B. *Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 2000, 27.2: 245-276.
65. OMARY, Reed A., et al. *The effect of pelvic MR imaging on the diagnosis and treatment of women with presumed symptomatic uterine fibroids. Journal of vascular and interventional radiology*, 2002, 13.11: 1149-1153.
66. VEDANTHAM, Suresh, et al. *I. Uterine fibroid embolization: preprocedure assessment. Techniques in vascular and interventional radiology*, 2002, 5.1: 2-16.
67. PEDDADA, Shyamal D., et al. *Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105.50: 19887-19892.
68. BAIRD, Donna Day, et al. *Short-term change in growth of uterine leiomyoma: tumor growth spurts. Fertility and sterility*, 2011, 95.1: 242-246.
69. LAUGHLIN-TOMMASO, Shannon K., et al. *Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. American journal of obstetrics and gynecology*, 2020, 222.4: 345. e1-345. e22.
70. SANDBERG, Evelien M., et al. *Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. Fertility and sterility*, 2018, 109.4: 698-707. e1.
71. MARRET, Henri, et al. *Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2012, 165.2: 156-164.
72. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, et al. *Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. Obstetrics and gynecology*, 2021, 137.6: e100-e115.
73. LETHABY, Anne; PUSCASIU, Lucian; VOLLENHOVEN, Beverley. *Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 11.
74. YOON, Ja Kyung, et al. *Five-year clinical outcomes of uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas: an analysis of risk factors for reintervention. European journal of radiology*, 2018, 109: 83-87.
75. MURJI, Ally, et al. *Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 4.

76. MAHASE, Elisabeth. *Uterine fibroid drug is recalled after case of liver failure requiring transplant prompts EU review*. 2020.
77. GUPTA, Janesh K., et al. *Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, 12.
78. SPIES, James B., et al. *Long-term outcome of uterine artery embolization of leiomyomata*. *Obstetrics & Gynecology*, 2005, 106.5 Part 1: 933-939.
79. MARRET, Henri, et al. *Predictive factors for fibroids recurrence after uterine artery embolisation*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005, 112.4: 461-465.
80. MANYONDA, Isaac T., et al. *Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life—results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial*. *Cardiovascular and interventional radiology*, 2012, 35.3: 530-536.
81. KAUMP, Geoffrey R.; SPIES, James B. *The impact of uterine artery embolization on ovarian function*. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2013, 24.4: 459-467.
82. PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, et al. *Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline*. *Fertility and sterility*, 2017, 108.3: 416-425.
83. BOSTEELS, Jan, et al. *Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, 2.
84. METWALLY, Mostafa, et al. *Surgical treatment of fibroids for subfertility*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, 1.
85. STEWART, Elizabeth A. *Uterine fibroids (leiomyomas): Treatment overview*. *UpToDate*, 2021.
86. GARGIULO, Antonio R., et al. *Robot-assisted laparoscopic myomectomy compared with standard laparoscopic myomectomy*. *Obstetrics & Gynecology*, 2012, 120.2 Part 1: 284-291.
87. REILLY, R. J.; NOUR, N. *Abdominal myomectomy is associated with few surgical complications*. *J Gynecol Tech*, 1998, 4: 107-12.
88. WEST, Stanley; RUIZ, Reginald; PARKER, William H. *Abdominal myomectomy in women with very large uterine size*. *Fertility and sterility*, 2006, 85.1: 36-39.

89. OLADAPO, Olufemi T.; AKINSANYA, Akinwunmi F. *Relative morbidity of abdominal myomectomy for very large uterine fibroids in a developing country hospital. Archives of gynecology and obstetrics*, 2011, 283.4: 825-830.
90. PUNDIR, J., et al. *Peri-operative morbidity associated with abdominal myomectomy for very large fibroid uteri. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, 167.2: 219-224.
91. RZESZOWSKA, Marzena, et al. *Anti-Müllerian hormone: structure, properties and appliance. Ginekol Pol*, 2016, 87.9: 669-674.
92. CATE, R. L., et al. *Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell*, 1986, 45.5: 685-698.
93. IMBEAUD, Sandrine, et al. *Insensitivity to anti-Müllerian hormone due to a mutation in the human anti-Müllerian hormone receptor. Nature genetics*, 1995, 11.4: 382-388.
94. TAGUCHI, Osamu, et al. *Timing and irreversibility of Müllerian duct inhibition in the embryonic reproductive tract of the human male. Developmental biology*, 1984, 106.2: 394-398.
95. BEHRINGER, Richard R. *5 The in Vivo Roles of Müllerian-inhibiting Substance. Current topics in developmental biology*, 1994, 29: 171-187.
96. REY, Rodolfo, et al. *AMH/MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. Molecular and cellular endocrinology*, 2003, 211.1-2: 21-31.
97. SHEN, Wen-Hui, et al. *Nuclear receptor steroidogenic factor 1 regulates the Müllerian inhibiting substance gene: a link to the sex determination cascade. Cell*, 1994, 77.5: 651-661.
98. NACHTIGAL, Mark W., et al. *Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. Cell*, 1998, 93.3: 445-454.
99. VIGER, Robert S., et al. *Transcription factor GATA-4 is expressed in a sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the Mullerian inhibiting substance promoter. Development*, 1998, 125.14: 2665-2675.
100. BELVILLE, Corinne; JOSSO, Nathalie; PICARD, Jean-Yves. *Persistence of Müllerian derivatives in males. American journal of medical genetics*, 1999, 89.4: 218-223.
101. PELLATT, Laura; RICE, Suman; MASON, Helen D. *Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high?. Reproduction*, 2010, 139.5: 825-833.

102. KOLLMANN, Zahraa, et al. Anti-Müllerian hormone and progesterone levels produced by granulosa cells are higher when derived from natural cycle IVF than from conventional gonadotropin-stimulated IVF. *Reproductive biology and endocrinology*, 2015, 13.1: 1-8.
103. WEENEN, Christien, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 2004, 10.2: 77-83.
104. VAN DISSELDORP, Jeroen, et al. Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93.6: 2129-2134.
105. BORON, W. F.; BOULPAEP, E. *Synthesis of thyroid hormones, Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. 2003.
106. NELSON, Randy J. *An introduction to behavioral endocrinology*. 3rd. Edition. Sunderland, Sinauer, 2005.
107. DUMONT, Agathe, et al. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2015, 13.1: 1-10.
108. BROER, S. L., et al. Anti-Müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96.8: 2532-2539.
109. VISSER, Jenny A., et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*, 2006, 131.1: 1-9.
110. TRBOVICH, Alexander M., et al. Steroidogenic activities in MA-10 Leydig cells are differentially altered by cAMP and Müllerian inhibiting substance. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2004, 92.3: 199-208.
111. WANG, Pei-Yu, et al. Müllerian inhibiting substance contributes to sex-linked biases in the brain and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106.17: 7203-7208.
112. SONG, Weihao, et al. A duplicated amh is the master sex-determining gene for *Sebastes rockfish* in the Northwest Pacific. *Open Biology*, 2021, 11.7: 210063.
113. KELSEY, Thomas W., et al. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PloS one*, 2011, 6.7: e22024.
114. BROER, Simone L., et al. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Human reproduction update*, 2014, 20.5: 688-701.

115. HAMPL, Richard; SNAJDEROVA, M.; MARDESIC, T. Antimüllerian hormone (AMH) not only a marker for prediction of ovarian reserve. *Physiological research*, 2011, 60.2: 217.
116. DENNIS, Nicola A., et al. The level of serum anti-Müllerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97.7: 2450-2455.
117. CUPISTI, S., et al. CORRELATIONS BETWEEN ANTI-MÜLLERIAN HORMONE, INHIBIN B, AND ACTIVIN A in FOLLICULAR FLUID IN IVF/ICSI PATIENTS FOR ASSESSING THE MATURATION AND DEVELOPMENTAL POTENTIAL OF OOCYTES. *European journal of medical research*, 2007, 12: 604-608.
118. GNOTH, C., et al. Relevance of anti-Mullerian hormone measurement in a routine IVF program. *Human Reproduction*, 2008, 23.6: 1359-1365.
119. FOR WOMEN'S, National Collaborating Centre; CHILDREN'S HEALTH, U. K. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. 2013.
120. LA MARCA, Antonio; SUNKARA, Sesh Kamal. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Human reproduction update*, 2014, 20.1: 124-140.
121. ILIODROMITI, Stamatina, et al. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Human reproduction update*, 2014, 20.4: 560-570.
122. NELSON, Scott M.; YATES, Robin W.; FLEMING, Richard. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Human Reproduction*, 2007, 22.9: 2414-2421.
123. NELSON, Scott M., et al. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Human reproduction*, 2009, 24.4: 867-875.
124. BROER, S. L., et al. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Human reproduction update*, 2011, 17.1: 46-54.
125. SEIFER, David B.; MACLAUGHLIN, David T. Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertility and sterility*, 2007, 88.3: 539-546.
126. WALLACE, W. Hamish; KELSEY, Thomas W. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Human reproduction*, 2004, 19.7: 1612-1617.

127. AZZIZ, Ricardo. *Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91.3: 781-785.
128. DEWAILLY, Didier. *Diagnostic criteria for PCOS: is there a need for a rethink?. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2016, 37: 5-11.
129. VERMA, Anil Kumar, et al. *Anti-mullerian hormone: a marker of ovarian reserve and its association with polycystic ovarian syndrome. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016, 10.12: QC10.
130. BACKELJAUW, Philippe. *Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. UpToDate*, 2019.
131. HAGEN, Casper P., et al. *Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95.11: 5003-5010.
132. Baird, Donna Day, et al. *"High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence." American journal of obstetrics and gynecology* 188.1 (2003): 100-107.
133. Borgfeldt, Christer, and Erika Andolf. *"transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years." acta obstetrica et gynecologica scandinavica* 79.3 (2000): 202-207.
134. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons. "Myomas and reproductive function." Fertility and sterility* 90.5 (2008): S125-S130. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with The Society of Reproductive Surgeons. "Myomas and reproductive function." *Fertility and sterility* 90.5 (2008): S125-S130.
135. Reich, Harry, J. O. H. N. DeCaprio, and F. R. A. N. McGLYNN. *"Laparoscopic hysterectomy." Journal of Gynecologic Surgery* 5.2 (1989): 213-216.
136. WRIGHT, Jason D., et al. *Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. Obstetrics and gynecology*, 2013, 122.2 0 1: 233.
137. STEWART, Elizabeth A.; SHUSTER, Lynne T.; ROCCA, Walter A. *Reassessing hysterectomy. Minnesota medicine*, 2012, 95.3: 36.
138. KUPPERMANN, Miriam, et al. *Predictors of hysterectomy use and satisfaction. Obstetrics & Gynecology*, 2010, 115.3: 543-551.
139. KUPPERMANN, Miriam, et al. *Contributions of hysterectomy and uterus-preserving surgery to health-related quality of life. Obstetrics & Gynecology*, 2013, 122.1: 15-25.

140. NICHOLSON, Wanda K., et al. *Short-term health-related quality of life after hysterectomy compared with myomectomy for symptomatic leiomyomas. Obstetrics & Gynecology*, 2019, 134.2: 261-269.
141. MELTON III, L. Joseph, et al. *Fracture risk after bilateral oophorectomy in elderly women. Journal of Bone and Mineral Research*, 2003, 18.5: 900-905.
142. ROCCA, Walter A., et al. *Accelerated accumulation of multimorbidity after bilateral oophorectomy: a population-based cohort study. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier*, 2016. p. 1577-1589.
143. ROCCA, Walter A., et al. *Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. The lancet oncology*, 2006, 7.10: 821-828.
144. RIVERA, Cathleen M., et al. *Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy. Menopause (New York, NY)*, 2009, 16.1: 15.
145. RIVERA, Cathleen M., et al. *Increased mortality for neurological and mental diseases following early bilateral oophorectomy. Neuroepidemiology*, 2009, 33.1: 32-40.
146. ROCCA, W. A., et al. *Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. Neurology*, 2007, 69.11: 1074-1083.
147. FARQUHAR, Cynthia M., et al. *The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005, 112.7: 956-962.
148. TRABUCO, Emanuel C., et al. *Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. Obstetrics and gynecology*, 2016, 127.5: 819.
149. MOORMAN, Patricia G., et al. *Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. Obstetrics and gynecology*, 2011, 118.6: 1271.
150. LAUGHLIN-TOMMASO, Shannon K., et al. *Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. Menopause (New York, NY)*, 2020, 27.1: 33.
151. LAUGHLIN-TOMMASO, Shannon K., et al. *Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. Menopause (New York, NY)*, 2018, 25.5: 483.
152. Laughlin-Tommaso, Shannon K., et al. *"Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry." American journal of obstetrics and gynecology* 222.4 (2020): 345-e1.

153. Migahed, L., et al. "Variation of anti-mullerian hormone levels following myomectomy by laparotomy." *Fertility and Sterility* 102.3 (2014): e299.
154. BROWNE, H. N., et al. Myomectomy may decrease AMH levels: a pilot study. *Fertility and sterility*, 2008, 90: S473.
155. PINA B., IDIS, N., GÖRGEN H., RÜSTEMO ~ GLU Y., API M. and ÇETIN A.: The correlation of the antral follicle count and Serum anti-mullerian hormone. *Turkish German Gynecol. Assoc.*, 11: 212-5, 2010.
156. TEHRANINEZHAD, Ensieh Shahrokh, et al. Analysis of ovarian reserve markers (AMH, FSH, AFC) in different age strata in IVF/ICSI patients. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 2016, 14.8: 501.
157. FARAG, MAHMOUD. "Abdominal Myomectomy and Ovarian Reserve in Women at Child Bearing Period." *The Medical Journal of Cairo University* 88.March (2020): 311-318.
FARAG, MAHMOUD. "Abdominal Myomectomy and Ovarian Reserve in Women at Child Bearing Period." *The Medical Journal of Cairo University* 88.March (2020): 311-318.
158. Diab, Abdalla Elsayed, Mohamed Elsayed Mohamed, and Basem Mohamed Hamed. "Changes in Ovarian Reserve Parameters after Myomectomy in Women at Reproductive Age." *Zagazig University Medical Journal* 27.6 (2021): 1558-1567.
159. WANG, Hai-Ying, et al. Comparison of serum anti-Mullerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, 171.2: 368-371.