

## HİSTEREKTOMİ YAPILAN OLGULARDA OVER REZERVİNİN ANTIMÜLLERİAN HORMON VE ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF THE EFFECTS OF HYSTERECTOMY ON OVARIAN RESERVE BY ANTIMULLERIAN HORMONE AND ULTRASONOGRAPHY

Ramin GALANDEROV\*, Meryem EKEN\*\*, Gülşah İLHAN\*\*\*, Murat KESKİN\*\*\*\*, Abdullah TURFANDA\*\*\*\*\*

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışma da ooforektomi yapılmadan histerektomi uygulanan olgularda erken overyan yetmezlik riskini ortaya koymak amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya; 25-50 yaş arasında, daha önceden bilateral ooforektomi geçirmemiş, menopoz veya prematüre overyan yetmezliği olmayan, çeşitli endikasyonlarla histerektomi kararı alınan 28 hasta dahil edildi. Bu hastaların ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 ay sonrası Antimüllerian hormon (AMH), over hacmi ve antral folikül sayısı (AFS) karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Ameliyat sonrası bakılan AMH değerinde, overlerin hacminde ve AFS lerde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Histerektomi yapılan reproduktif dönemdeki hastalarda ooforektomi operasyonu uygun endikasyonlar dahilinde yapılmalıdır ve histerektomi yapıldıktan sonra erken menopoza girebileceği öngörülerek, menopoz semptomlarının başlaması beklenmeden yakın takip ve uygun tedavi planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Antimüllerian Hormon (AMH); Antral folikül sayısı; Histerektomi; Over rezervi

#### ABSTRACT

**Objective:** Our study aimed to determine the risk of premature ovarian failure of patients to whom hysterectomy was performed without oophorectomy.

**Materials and Methods:** 28 hysterectomised patients due to various indications that met the eligibility criteria of age 25 to 50 years, had no history of bilateral oophorectomy, were not menopausal or premature ovarian failure, were included in this study. These patients' AMH (Antimullerian hormone), ovarian volume and AFC (antral follicle count) were compared before and 1 month after surgery.

**Results:** AMH, the volume of the ovaries and the number of antral follicles revealed a significant decrease after surgery. ( $p<0.05$ )

**Conclusions:** Oophorectomy performed in patients of reproductive age should be made within appropriate indications. Because hysterectomised women in reproductive period may enter early menopause, strict follow-up and appropriate treatment should be carried out without waiting for menopause symptoms.

**Keywords:** Anti mullerian hormone (AMH); Antral follicle count; Hysterectomy; Ovarian reserve.

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 07.05.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 26.09.2015**

\* Özel Batı Bahat Hospital, Küçükçekmece,

\*\* Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

\*\*\* Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

\*\*\*\* Yeniüzyıl Üniversitesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,

\*\*\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: gulsah.keskin.84@hotmail.com)

**İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 3 • Yıl/Year: 2015**

## GİRİŞ

Histerektomi üreme çağındaki kadınlarda sık yapılan jinekolojik operasyonlardandır. Günümüzde kadınlarda pelvik cerrahi girişimi olarak sezaryenden sonra en sık histerektomi ameliyatı yapılmaktadır (1-3). Histerektomi yapılan kadınların yaş ortalaması 45 olup bu kadınların %68'nin yaş dağılımı 35-50 yaş arasındadır (3). Histerektomi yapılırken profilaktik ooferektomi yapılan hastalar endojen seks steroidlerinin faydalı etkilerinden yoksun kalmakta ve bunun sonucunda menopoz belirtileri ortaya çıkmaktadır (4). Menopoz öncesi yapılan ooferektomi endojen östrojen ve androjen üretiminin hızlı bir şekilde düşmesine neden olmaktadır (5). Menopoz yaşının ileri olması koroner arter hastalığı ve inme riskinin azalması ile ilişkili olup yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir ki; ovaryan fonksiyonların korunması azalmış koroner arter hastalığı ile bağlantılıdır (6-9). Over kanseri riski taşımayan kadınlarda histerektomi esnasında overlerin korunması, kadınlara hayat boyu faydalı olacaktır (10). Over rezervi, over dokusunda folikulogenez ve steroidogenezi gerçekleştirecek oositlerin sayı ve kalitesini yansıtarak overin fonksiyonel potansiyelini tanımlar. Over rezerv testleri arasında geniş çaplı kullanılan endokrin belirteç; erken foliküler fazda (siklusun 3. günü) bakılan serum folikül stimulan hormon(FSH) değeridir (11). Anti müllerian hormon (AMH) ölçümünün over rezervini göstermesi açısından klinik kullanımda yaygınlığı artmıştır; çünkü AMH inaktif ve büyümekte olan folikül havuzunu işaret etmektedir. Gonadal rezervin iyi bir belirteci olan AMH seviyesi, postmenopozal dönemde USG'de izlenen antral folikül sayısı (AFS)'deki düşüşe paralel olarak azalmaktadır.(12) İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (13). Bu çalışma da ooferektomi yapılmadan histerektomi yapılan olgularda AMH, over hacmi ve AFS' nı değerlendirerek erken overyan yetmezlik riskini ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Temmuz 2012 ve Kasım 2012 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji servisinde yapıldı. Çalışma öncesi kriterlere uyan hasta grubundaki tüm hastalardan, yapılacak olan çalışmayı anlatan ve bu çalışmaya gönüllü katıldıklarını belirten aydınlatılmış onam formu alındı. Çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu birimi tarafından onaylanmıştır.

Bu çalışmaya; 25-50 yaş arasında, daha önceden bilateral ooferektomi geçirmemiş, menopoz veya prematüre overyan yetmezliği olmayan, çeşitli endikasyonlarla histerektomi kararı alınan 28 hasta dahil edildi.

Hastalardan preoperatif over rezervini değerlendirmek amacıyla menstrüel siklusun 3. Günü AMH, over hacmi ve antral folikül sayısı değerlendirildi. Hastalardan postoperatif birinci ay kontrollerinde tekrar kan alınarak AMH değeri, over hacmi ve antral folikül sayısı değerlendirildi. Bu hastalardan bir tanesi daha önceden

sol ooferektomi ameliyatı geçirdiği için sadece sağ over hacmi ve antral folikül sayısı takip edildi.

## Hormonal ve Ultrasonografik Değerlendirme

Hastalardan ameliyat öncesi adetlerinin 3. günü hormon profili için kan örneği alındı. Kan örnekleri İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. AMH ELISA yöntemi (*Beckman Coulter-Inc*) ile bakıldı. Referans aralıkları AMH için (0,0-6,2 ng/ml) olarak alındı. Hastalarda ameliyat öncesi transvajinal ultrasonografi (TVUSG) (TOSHIBA EXPERT 5 MHz) ile over hacmi ve antral folikül sayısı hesaplandı. Her bir over hacmi birbirine dik ölçüm olarak ( $D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$ ) formülü ile hesaplandı. Antral folikül sayısı hesaplanması için; transvajinal ultrasonda, erken foliküler fazda, antral foliküller sayıldı. Ameliyat sonrası birinci ayda hastalar kontrole çağırıldı. Ameliyat sonrası kontrollerinde AMH seviyesi tespiti için hastalardan tekrar kan örnekleri alındı ve TVUSG ile over hacimleri, antral folikül sayıları hesaplandı. Hastalara yıllık kontrollere gelmeleri tavsiye edilerek çalışmaya son verildi.

## İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13,0 paket programında yapıldı. Veri setinde yer alan sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin operasyon öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analiz sonuçlarında p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya yaşları 26 ile 49 arasında değişen 28 hasta dahil edildi. Ameliyat esnasında ve sonrasında hiçbir bir hastada komplikasyon gelişmedi.

Hastaların yaş ortalaması  $40,3 \pm 5,8$  idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1 de özetlendi.

Hastaların ameliyat endikasyonları ve çeşitleri Tablo 2 de özetlendi. Histerektomi yapılan hastalarda en sık endikasyon myoma uteri (%64,2) ikinci en sık neden servikal patolojiler (%21,4) olarak saptandı. Histerektomi tipleri olarak en sık TAH (total abdominal histerektomi) (%78,5) uygulandı (Tablo 2).

Çalışma popülasyonunda operasyon öncesi bakılan ortalama AMH değeri  $0,71 \pm 0,87$  ng/ml, sağ over AFS;  $3,09 \pm 1,07$  ve sol over AFS;  $3,00 \pm 0,96$  idi. Sağ over hacmi:  $7,26 \pm 3,90$  Sol over hacmi:  $7,80 \pm 4,54$  idi.

Operasyon sonrası 1. ayda bakılan ortalama AMH değeri  $0,45 \pm 0,62$  ng/ml, sağ over AFS  $1,88 \pm 0,78$  ve sol over AFS  $1,89 \pm 0,82$  idi. Sağ over hacmi:  $7,58 \pm 5,86$  Sol over hacmi:  $7,45 \pm 5,29$  idi.

Ameliyat sonrası AMH değerlerinde (p:0,001) ve antral folikül sayılarında ve over hacimlerinde anlamlı derecede azalma saptandı (p:0,001 ve p:0,001) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Histerektomi yapılan hastalarda over rezervinin azalması hastaya erken menopoz riski ve dolayısı ile

ilerleyen yaşamında menopoza kaynaklı riskler getirebilir. Histerektomi planlanan hastalarda overlerin alınması kararı doğru endikasyonlar dahilinde verilmelidir. Bu sebeple çalışmamızda çeşitli endikasyonlar ile histerektomi yapılan hastalarda over rezervi değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda over rezervinin objektif belirteci olan AMH, AFS ve over hacmi kombine ederek over rezervindeki değişikliklere bakıldı ve AMH'da anlamlı azalma, over hacminde ve AFS lerede ise anlamlı küçülme saptandı.

Atabekoğlu ve arkadaşları histerektomi yapılan olgularda postoperatif 4.ayda bakılan AMH seviyelerinin histerektomi yapılmayan hastalarda yaşa bağlı azalmaya oranla daha çok düşme eğiliminde olduğunu bildirmiştir, histerektomi sonrasında over rezervinde gelişen bu azalmayı uterin arter ligasyonu ile gelişen hipoksiye bağlamıştır (14).

Yuan ve arkadaşlarının çalışmasında total laparoskopik histerektomi ve laparoskopik supraservikal histerektomi yapılan vakaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 1 ve 4. aylardaki AMH seviyeleri ölçülmüş. 1. ayda AMH seviyelerindeki azalma total laparoskopik histerektomi yapılan olgularda daha çok iken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. 4. Aydaki AMH seviyelerinde total laparoskopik histerektomi yapılan gruptaki azalma anlamlı olarak izlenmiştir (15). Çalışmamızda ise AMH yanında AFS ve over hacmi de değerlendirilmiş ve 1.ayda ki azalma anlamlı çıkmıştır. Bunda etkili olabilecek bir sebep de değişik histerektomi gruplarının bir arada değerlendirilmesi olabilir. Bunun çalışmamızın en önemli kısıtlaması olduğu kanaatindeyiz.

Moorman ve arkadaşları yaptığı 406 vakalık geniş seride ooferektomi yapılmadan total abdominal histerektomi yapılan olgularda over rezervlerinin anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır. Ancak altta yatan sebebin histerektominin kendisine mi yoksa histerektomi endikasyonu yaratan patolojiye mi bağlı olduğu noktasında kesin bir hükme varamamışlardır (16).

Wang ve arkadaşlarının laparoskopik asiste vaginal histerektomi(n=10) ve total abdominal histerektomi (n=25) hastalarını değerlendirdikleri çalışmalarında histerektomi olan ve myomektomi olan hasta gruplarını karşılaştırmış ve histerektomi sonrası 3. ayda AMH seviyelerinde önemli bir azalma izlemişler, myomektomi sonrası 3. ayda ise böyle bir azalma görememişlerdir (17).

Çalışmamızda da değişik histerektomi tipleri alınmıştır fakat kontrol grubu olmaması sebebi ile histerektomize olmayan hastalara göre azalma oranı karşılaştırılmamaktadır.

Histerektomi sonrası over rezervinin etkilenme mekanizması olarak uterin arterin overyan dalının bağlanması sebep olduğu düşünülmektedir. Tüp ligasyonu uterin arterin overyan dalı korunmadan yapılırsa overyan mikrosirkülasyonu bozulmaktadır (18). Bunu ilk defa başarılı bir şekilde Janson ve ark.tarafından yapılan bir çalışmada, abdominal histerektomi sonrası, overyan kan akımını göstergesi olan ksenon klirens hızının hızlı bir şekilde düştüğü ile göstermişlerdir. Beş hasta ile yapılan bu çalışmada;

ameliyat öncesi ve sonrası over kan akımının göstergesi olan 133 xenon kleransi tekniği uygulanmış ve reproduktif çağıdaki dört kadında xenon klirensi % 52-%89 arasında, postmenopozal dönemdeki bir kadında ise %29 oranında düşüş saptanmıştır (19).

Uterin fibroidler için yeni tedavi modalitesi olarak uterin arter embolizasyonu gündem konusu olmuştur. Histerektomi gibi, uterin arter embolizasyonu yapılırken overe giden uterin arterin overyan dalı kapatılmaktadır. Embolizasyon yapılan bazı hastaların normal regüler menstürasyonlarını devam ettiremedikleri gözlenmiştir ve bu over yetmezlik durumu biokimyasal ve laboratuvar olarak desteklenmiştir (20).

Çalışmamızın en önemli kısıtlamaları düşük hasta sayısı, değişik tipteki histerektomilerin aynı grupta yer alması ve kontrol grubunun olmamasıdır Bu sebeple klinik semptomların da beraber değerlendirildiği uzun dönemli prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

## SONUÇ

Sonuç olarak, histerektomi ameliyatı yapılan hastaların over rezervlerinin etkilendiği gösterilmiştir. Bu bulgular ooferektomi yapılmadan histerektomi yapılmasının menopoza girişi hızlandırabileceğini, histerektominin over fonksiyonu üzerine olan etkisinden ötürü menopoza girişin overlerin korunmasına rağmen kolaylaşabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle histerektomi yapılacak reproduktif dönemdeki hastalarda ooferektomi operasyonu uygun endikasyonlar dahilinde yapılmalıdır ve histerektomi yapıldıktan sonra erken menopoza girebileceği öngörülerek menopoz semptomlarının başlamasına beklenmeden yakın takip yapılması ve osteoporoz, kardiyovasküler hastalık riskleri ile karşı karşıya kalmamak ve bu riskleri önlemek amacıyla hormon replasman tedavisinin erken başlanması önerilebilir.

**Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri**

Özellik	n(%)
<b>Gravida</b>	
0	2 (7)
≥1	26 (93)
<b>Sigara Kullanımı</b>	
Var	9 (32)
Yok	19 (68)
<b>Vücut Kitle İndeksi</b>	
<30	23 (82)
≥30	5 (18)
<b>Yaş</b>	
<40	7 (25)
≥40	21 (75)

**Tablo 2: Histerektomi Endikasyonu ve tipleri**

Histerektomi Endikasyonları n (%)	
Myoma Uteri	18(64.2)
Insitu Serviks Kanseri	2(7.1)
Serviks Kanseri	2(7.1)
CIN I-II-III	2(7.1)
Disfonksiyonel Uterin Kanama	1(3.5)
Erken evre Endometrium Kanseri	1(3.5)
Molar Gebelik	1(3.5)
Desensus Uteri	1(3.5)
Histerektomi Tipleri n(%)	
TAH*	22(78.5)
LAVH**	3(10.7)
Wertheim	2(7.14)
VTH***	1(3.57)

\*TAH: Total Abdominal Histerektomi  
\*\*LAVH: Laparoskopi Assisted Vaginal Histerektomi  
\*\*\*Vajinal Total Histerektomi

**Tablo 3: Histerektomi öncesi ve sonrası over rezerv bulguları**

	n	Ortalama ±Std	Medyan (min-max)	p*
<b>AMH ( ng/ml)</b>				
Histerektomi öncesi	28	0,71 ± 0,87	0,345 (0,03 - 3,56)	0,0001
Histerektomi sonrası	28	0,45 ± 0,62	0,090 (0,04 - 2,65)	
<b>Sağ Over Hacmi (ml)</b>				
Histerektomi öncesi	28	7,26 ± 3,90	6,20 (1,90 – 18,40)	0,048
Histerektomi sonrası	28	7,58 ± 5,86	5,79 (2,20 – 30,50)	
<b>Sol Over Hacmi (ml)</b>				
Histerektomi öncesi	27	7,80 ± 4,54	7,10 (1,60 – 22,90)	0,046
Histerektomi sonrası	27	7,45 ± 5,29	6,10 (1,30 – 25,50)	
<b>Sağ Over AFS</b>				
Histerektomi öncesi	28	3,09 ± 1,07	3,25 (1 – 5,5)	0,001
Histerektomi sonrası	28	1,88 ± 0,78	1,50 (1 – 3,5)	
<b>Sol Over AFS</b>				
Histerektomi öncesi	27	3,00 ± 0,96	3 (1,5 - 5)	0,001
Histerektomi sonrası	27	1,89 ± 0,82	1,5 (1 – 3,5)	

\*p<0,05 anlamlı AFS:Antral Folikül Sayısı AMH: Antimüllerian Hormon

**KAYNAKLAR**

1. Dekel A, Efrat Z, Orvieto R, Levy T, Dicker D, Gal R.et al. The residual ovary syndrome: a 20-year experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 68:159–64.
2. Fong YF, Lim FK, Arulkumaran S. Prophylactic oophorectomy: a continuing controversy. Obstet Gynecol Surv 1998; 53:493–99.
3. Reich H. Issues surrounding surgical menopause. J Reprod Med 2001;46:297–306.
4. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:645–51.

5. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:1020-4.
6. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556-62.
7. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987;316:1105-10.
8. Falkeborn M, Schairer C, Naessén T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol* 2000;53:832-7.
9. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
10. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, Rubin SC, Weber B. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1045-54.
11. Lambalk CB. Value of elevated basal follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* 2003;79:489-90.
12. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y, et al. Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837-40.
13. Van Rooij IA, Tonkelaar Id, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-Mülleryan hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601-6.
14. Atabekoglu C, Taskin S, Kahraman K, Gemici A, Taskin EA, Ozmen B, et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Mullerian hormone levels: a pilot study. *Climacteric*. 2012;15:393-7.
15. Yuan H, Wang C, Wang D, Wang Y. Comparison of the effect of laparoscopic supracervical and total hysterectomy for uterine fibroids on ovarian reserve by assessing serum anti-Mullerian hormone levels: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:637-41.
16. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of Hysterectomy With Ovarian Preservation on Ovarian Function. *Obstet Gynecol* 2011;118: 1271-9
17. Wang HY, Quan S, Zhang RL, Ye HY, Bi YL, Jiang ZM, Ng EH. Comparison of serum anti-Mullerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171:368-71
18. Cattanach J. Oestrogen deficiency after tubal ligation. *Lancet* 1985;1:847-9.
19. Janson PO, Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:349-52
20. Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA Jr, Gerbie MV, Milad MP, et al. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. *J Vasc Interv Radial* 2000;11:699-703