

ENDOMETRİOMA CERRAHİSİNİN SERUM AMH DÜZEYLERİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

The effect of Endometrioma Surgery on Serum AMH Levels

Mustafa KARA

ÖZET

Endometriomaların cerrahi tedavisi normal ovarian korteksin harap olması ya da yetersiz cerrahi gibi birçok riskler taşır. Anti müllerian hormon (AMH) tümör büyüme faktörü beta ailesinin bir üyesidir ve 8 mm'den daha küçük olan preantral ve erken antral folliküllerden salınır. AMH primordial follikül havuzunun bir göstergesi gibi görev yapar. AMH en iyi ovarian rezerv belirteçidir. Bu nedenle, biz AMH'nin endometrioma cerrahisi sonrası ovarian rezerv üzerindeki etkileri değerlendirilmede yararlı olabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler: *Endometrioma, Cerrahi, Anti müllerian hormon*

ABSTRACT

Surgical treatment of endometriomas possess many risks such as destruction of normal ovarian cortex and inadequate surgery. Anti mullerian hormone (AMH) is a member of the tumor growth factor beta family and released from the small (<8 mm) preantral and early antral follicles. It serves as an indicator for the primordial follicle pool. AMH is the best ovarian reserve marker. Therefore, we thought that AMH could be useful to evaluate the effect of endometrioma surgery on ovarian reserve.

Key words: *Endometrioma, Surgery, Anti mullerian hormone*

Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Yozgat

Mustafa KARA, Doç. Dr.

İletişim:

Doç. Dr. Mustafa KARA
Adnan Menderes Bulvarı No 44
66200 Yozgat
Tel: 0 354 212 70 50
e-mail:
m.kara66@hotmail.com
mustafa.kara@bozok.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 28.12.2015
Kabul tarihi/Accepted: 02.10.2016

Bozok Tıp Derg 2016;6(3):53-9
Bozok Med J 2016;6(3):53-9

GİRİŞ

Endometriozis üreme çağındaki kadınlarda görülen kronik bir hastalıktır. Bütün organları tutabilir ama; overler % 17-44'lük oran ile en sık etkilenen organlardır. Over içine yerleşen ektopik endometrial doku kist oluşumuna neden olur ve endometrioma adını alır. Endometriomaların over epitelinin çöломik metaplazisi ya da over yüzeyindeki endometriotik odağın invaginasyonu sonucu oluştuğuna inanılmaktadır (1). Genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olan hastalarda en sık belirtiler pelvik ağrı, infertilite ya da adneksiyal kitledir. Endometriozis ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır ancak; insidans, patogenezi, doğal seyir ve optimal tedavi konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Cerrahi tedavinin rezidüel ovaryan fonksiyonu azalttığına dair soru işaretleri doğmuştur. Bugün, laparoskopide deneyimli cerrahların yaptığı endometriozis cerrahisi sonrasında bile geride kalan over dokusundaki follikül sayısında azalma olduğunu biliyoruz (2). Ovaryan rezerv over dokusunun işlev görme potansiyeli olarak tanımlanır ve overdeki folliküllerin sayı ve kalitesini yansıtır. Ovaryan rezervi en iyi gösteren 2 test antral follikül sayısı (AFC) ve anti müllerian hormon (AMH) ölçümleridir. Tekrarlayan cerrahi tedavilerin ovaryan rezerv üzerinde olumsuz etkileri olduğu için hastalığın yönetiminde temel amaç cerrahiden olabildiğince kaçınmak şeklinde olmalıdır (3). Bu bölümde endometriozis cerrahisinin ovaryan rezerv ve AMH düzeyleri üzerine olan etkilerini güncel bilgilerin ışığında gözden geçirmeyi amaçladık.

Endometriozis Cerrahisi

Endometriozisin cerrahi tedavisi definitif ya da konservatif olabilir. Konservatif tedavi mevcut lezyonların çıkarılmasını, normal anatomik yapının restorasyonunu, rekürrenslerin önlenmesini ve infertil çiftlerde gebelik oranlarının iyileştirilmesini hedefler (4). Konservatif yöntemler ablasyon, lizis, lezyonların eksizyonu, fenestrasyon ve koagülasyondur. Definitif cerrahi total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve görülen tüm endometriozis odaklarının eksizyonunu içerir.

Endometriozisin cerrahi tedavisini önerenler olduğu gibi, cerrahi tedaviye karşı çıkanlar da vardır. Endome-

triozis cerrahisini öneren otörlerin öne sürdüğü 3 temel hipotez şunlardır:

- 1) Endometriozise bağlı ağrı semptomlarının cerrahiden sonra önemli oranda iyileştiği görülmüştür (5).
- 2) Endometriomaların cerrahi tedavilerinden sonra gebelik oranlarının arttığı gözlenmiştir. Donnez ve arkadaşlarının 1987'de yaptıkları çalışmada cerrahiye hormon tedavisinin eklenmesi ile gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir (6). Endometrioma cerrahisinden sonra gebelik oranlarının % 50 kadar arttığı gösterilmiştir (7). Bunun temel nedeni, bizzat endometriomanın kendisinin ovaryan follikül sayısını azaltması ve fertilitayı bozmasıdır. Ayrıca kortikal dokuda meydana gelen fibrozis stromada ve folliküler dansitede azalmaya neden olur (8).
- 3) Endometriozis ile over kanseri arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Kanada'da yapılan bir çalışmada hastalar 10 yıl boyunca izlenmiş, 2521 endometriozis, 292 over kanseri ve 41 over kanseri + endometriozis vakası bildirilmiştir (9). Endometriozise bağlı over kanseri sıklığındaki bu artış diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (10). Bu durum cerrahi tedaviyi savunanların elini güçlendirmiştir.

Endometriozis cerrahisine karşı çıkanlar, cerrahi sonrasında ovaryan rezervin azaldığını ve bu nedenle fertilitate arzusu olanlarda yarardan çok zarar getirdiğini öne sürmektedirler. Gerçekten de eksize edilen endometriotik kistin duvarında çok sayıda normal follikül bulunur (11, 12). Var ve arkadaşları 2011 yılında bilateral endometrioması olan 48 hastaya ovaryan kistektomi ya da ablasyon tekniklerini uygulamışlardır. Her iki cerrahi sonrasında da overlerde AFC ve ovaryan hacmin azaldığını göstermişlerdir (13).

Over rezervi

Ovaryan rezervi ölçen hormonal testler follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), AMH ölçümleri, ultrasonografik testler ise AFC ve ovaryan volüm ölçümleridir (Tablo 1). AFC ya da FSH ölçümleri siklusun 2. ya da 3. gününde yapılmalıdır. AFC'nin cerrahi sonrası over rezervinin belirlenmesinde kullanımı tartışmalıdır. Ovarian cerrahi sonrasında AFC'de azalma beklenir. Ancak bazı araştırmalarda cer-

rahi sonrasında AFC'de azalma şöyle dursun, artma olduğu bildirilmiştir (14). Bu nedenle ovarian rezervini değerlendirilmesinde ibre AMH düzeylerinin ölçülmesi yönüne kaymıştır.

Tablo 1. Over rezervini gösteren belirteçler

Hormonal Testler
FSH
E2
LH
AMH
Ultrasonografik Testler
Bazal over hacmi
Ovaryan stromal kan akımı
AFC

AMH transformik growth faktör beta (TGF β) ailesinin dimerik glikoprotein yapıda bir üyesidir. AMH preantral ve antral follikül içeren granuloza hücrelerinden sentezlenir. Bu antral folliküller 4-6 mm büyüklüğündedir. Atretik folliküllerden ya da teka hücrelerinden AMH sentezi olmaz. AMH küçük antral folliküllerin folliküler sıvılarındaki E2 düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Andersen ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada AMH'nın granuloza hücrelerindeki steroidogeneze ko-regülatör olarak görev yaptığını öne sürmüşlerdir (15). Bu hipotez, AMH ya da AMH reseptör tip 2 genindeki polimorfizmlerin folliküler faz E2 düzeyleri ile paralellik gösterdiği bir başka çalışma ile desteklenmiştir (16).

AMH düzeylerinin siklik flüktüasyonlar gösterdiği ve erken luteal fazda hızla düştüğü öne sürülmüştür (17). Ancak bu flüktüasyonların ve siklus boyunca gözlenen değişikliklerin menstrüel siklus sırasında herhangi bir zamanda yapılacak AMH ölçümünü etkilemediği anlaşılmıştır. Bu nedenle AMH ölçümü menstrüel siklustan bağımsız olarak herhangi bir günde yapılabilir. Oysa over rezervini gösteren diğer belirteçler siklus boyunca önemli değişiklikler gösterirler. Serum AMH düzeylerinin siklus boyunca değişmeden kalması salınımının gonadotropinlerden etkilenmemesi ile açıklanabilir. Bundan başka AMH düzeyleri endojen gonadotropin salınımının anlamlı şekilde azaldığı gebelik, oral kontraseptif tedavi ya da ovulasyon indüksiyonu durumlarında da değişmeden kalır. Dolayısıyla AMH'nın

bir başka avantajı oral kontraseptifler ya da gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) kullanımından etkilenmemesidir.

AMH'nın % 92'lik spesifite ve % 67'lik sensitivite ile polikistik over sendromu (PKOS) tanısını koydurmada önemli bir tanısal belirteç olduğu ileri sürülmüştür (18). PKOS'lu kadınlarda AMH seviyesi yaklaşık 3 kat artar. Bunun nedeni PKOS'lu hastalardaki artmış preantral ve antral follikül sayısıdır. Hazout ve arkadaşları serum AMH düzeyleri ile in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları arasında yakın ilişki olduğunu ve AMH düzeyleri arttığında elde edilen matür oosit sayısı ve gebelik oranlarının da arttığını göstermişlerdir (19). Serum AMH düzeylerinin 1.1ng/ml olması eşik değer olarak kabul edilmiş, bu değerlerin altında IVF başarısının çok düştüğü ifade edilmiştir.

Nelson ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada ovulasyon indüksiyonu yapılan 500'den fazla hastayı serum AMH düzeylerine göre 4 gruba ayırmışlardır. Otörler, AMH düzeyinin düşük olduğu (AMH=1-5pmol/l) hastalara GnRH antagonistini takiben yüksek dozda FSH verirken, AMH düzeyinin normal olduğu (AMH=5-15pmol/l) hastalara GnRH antagonistini takiben düşük dozda FSH vermişlerdir (20). Bu çalışma, AMH'nın kontrollü ovaryan stimülasyonu (KOS) tedavisi sırasında başlangıçta verilecek FSH dozunu belirlemede kullanılabileceğini ifade etmektedir. İdeal bir ovaryan rezerv testi, çocuk isteyen kadınların gebe kalma şansını doğru bir şekilde belirleyebilmelidir. Böylece, sadece uygun hastaların yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile tedavi programına alınması tedavi maliyetini düşürecektir. Over rezervinin doğru ölçümü yarar/zarar dengesini sağlayacağı gibi tedaviyi de bireyselleştirecektir. Overler tarafından dolaşıma verilen AMH'nın ölçülebilen serum düzeyleri ovaryan follikül havuzunu yansıtır. Bu nedenle, AMH'nın ovaryan cerrahi sonrasındaki rezervi ve gonadotropinlere olası yanıtı göstermede mükemmel bir klinik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle son birkaç yılda, yardımcı üreme tekniklerinde ovaryan yanıtın kalitatif ve kantitatif olarak tahmin edilmesinde AMH ölçümünün yararlı olduğunu gösteren büyük ölçekli prospektif çalışmalar yapılmıştır (21). Bu çalışmaların sonucunda AMH'nın over yaşlanmasını, KOS sırasında başlanacak FSH miktarını belirlemede kullanılabileceği

gösterilmiştir. Oosit ve follikül havuzunu yansıtan en iyi test olan AMH'nın klinik kullanıma girmesi tedavi stratejilerini belirlememize yardım edecektir.

Ovarian Kistektomi

Endometrioma tedavisinde kistektominin güvenilirliği son dönemlerde sorgulanmaya başlanmıştır. Somigliana ve arkadaşları endometriomaların laparoskopik yolla eksizyonunun spontan gebelik şansını artırdığını ancak ovarian rezerv üzerinde olumsuz etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (22). Kistektomi sırasında over rezervinin azalmasının 2 nedeni vardır.

1) Cerrahi sırasında kist doğru planda ve hiç zorlanmadan soyularak çıkarılsa dahi kist ile birlikte normal ovarian doku da çıkarılmaktadır. Hachisuga ve arkadaşları endometriotik kistin çıkarılması sırasında kist duvarı ile birlikte ona bitişik olan over dokusunun da çıkarıldığını göstermişlerdir (23). Bunun nedeni ovarian endometriomanın etrafındaki psödokapsülün altında invagine olan kortikal dokudan oluşmasıdır.

2) Cerrahi sırasında hemostazı sağlamak için elektrocerrahi koagülasyon yapılmaktadır. Bu da over stromasını ve kanlanmasını bozmaktadır. Bu nedenle bipolar koter kullanımından olabildiğince kaçınılmalıdır. Fedele ve arkadaşları laparoskopik ovarian sütür atmanın bipolar koter uygulamasından daha az travmatik olduğunu ileri sürmüşlerdir (24). Ovarian endometriomaların laparoskopik eksizyonu sırasında sütür atma ile elektrokoagülasyonun karşılaştırıldığı daha yeni bir prospektif randomize çalışmada sütür atmanın over rezervini elektrokoagülasyondan daha az etkilediği bildirilmiştir (25). Ovarian kistektomi sonrası over rezervinin azaldığı daha yeni çalışmalarda da gösterilmiştir (26).

Yukarıdaki görüşlerin aksine, 2009 yılında yapılan bir metaanalizde endometrioma cerrahisi sonrası IVF yapılan 92 vaka değerlendirilmiştir (27). Endometrioma nedeniyle cerrahi yapılan ve yapılmayan hastalar daha sonra IVF tedavisine alındığında siklus başına gebelik ya da klinik gebelik oranlarında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir. Ovarian endometrioma tedavi edilmezse fertilitiyi azaltır. Unilateral endometriotik kistler değerlendirilirken karşı taraf overin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekir. Endometriotik kistlerin

diğer kistlerle karşılaştırıldığında follikül sayısında azalma ve vasküler aktivitede bozulmaya yol açtığı görülmüştür. Bu anlatılanlara göre endometrioma tedavi edilmeden bırakılırsa fertilitiyi bozmaktadır. Ancak tedavi edildiğinde de over rezervinde azalmaya yol açarak yine fertilitide azalmaya neden olmaktadır. O halde ne yapalım? Bu sorunun cevabını vermek o kadar kolay değildir. Tüm bu belirsizliklere rağmen endometriozislerin yönetiminde ibre cerrahi yönüne kaymaktadır. Cerrahi kararı verilirken hastanın yaşı, semptomları, çocuk isteği, daha önceki cerrahi öyküsü ve endometriomanın büyüklüğü göz önüne alınmalıdır. Yaşlı ya da daha önceden cerrahi geçirmiş olanlarda çocuk arzusu da varsa ovarian rezervin azalmış olabileceği düşünülmeli ve bu hastalara cerrahi dışındaki tedaviler ya da doğrudan IVF uygulanmalıdır (28, 29). Şüpheli olgularda ovarian rezervi değerlendirmek için AFC ve AMH ölçümleri yapılmalıdır. Avrupa Üreme Tıbbi ve Embriyoloji Derneği'nin (ESHRE) kılavuzlarına göre 3 cm'den daha büyük olan endometriomalar IVF tedavisi öncesinde cerrahi ile çıkarılmalıdır (30). ESHRE kılavuzlarına göre 3 cm'nin üzerindeki ovarian endometriomalara laparoskopik kistektomi uygulanmasının YÜT ile elde edilen oosit sayısını azaltmadığı ve tecrübeli kişilerce uygulandığında yararlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

Ablasyon Tedavisi

Vaporizasyon ya da fenestrasyonun kistektomi ile karşılaştırıldığında ovarian rezervi daha az etkilediğini öne süren çalışmalar vardır (31, 32). Var ve arkadaşlarının yaptığı daha yeni bir randomize kontrollü çalışmada kistektomi ile ablasyon ve koagülasyonun sonuçları karşılaştırılmıştır (13). Her iki grupta da ovarian volüm ve AFC azalmış ama; kistektomi grubunda ablasyon ve koagülasyon grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla azalma olmuştur. Tersine, laparoskopik kistektominin fenestrasyonla karşılaştırıldığında daha düşük rekürrens ve daha yüksek gebelik oranları ile birlikte olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (33).

İki Basamaklı Tedavi

Genellikle 5-6 cm'den daha büyük endometriomalar için kullanılır. Laparoskopi sırasında endometrial kist boşaltılır, açık bırakılır. On iki haftalık GnRH agonist tedavisini takiben ikinci kez laparoskopi yapılır. Endome-

triotik kist vaporize edilir. Bu iki ya da GnRH agonist tedavisini de katarsak üç aşamalı tedavi pratik değildir ve çok sık kullanılmamaktadır (31).

Kombine Teknik

Ablatif ve eksizyonel cerrahiler birlikte kullanılır. Böylece aşırı ya da eksik cerrahi gibi risklerden kaçınılır. Laparoskopik kistektomiye başlanır. Doğru plan bulunur. Kistin büyük bir kısmı çıkarılır. Bu sırada kanama başlayınca ya da kistin ayrılma hattı kaybolunca kistektomiye son verilir. Kistektomi hilusa kadar uygulanır. Hilustaki ovarian doku daha fonksiyonel olduğu için kistektomiden daha fazla zarar görür. Hilusa kadar çıkarılan doku kistik yapının yaklaşık % 80-90'ını oluşturur. Kalan % 10-20'lik kısım CO2 lazer kullanılarak vaporize edilir. Donnez ve arkadaşları kombine teknik uyguladıkları 53 hastaya postoperatif 3 ay boyunca GnRH agonisti vermişlerdir (28). Cerrahiden 6 ay sonra siklusun 2-5. günleri arasında over volümünü ve AFC'yi ölçmüşlerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Kombine teknik uygulanan hastaların operasyondan 6 ay sonraki over rezervi belirteçlerinin endometriozisi olmayan hastaların over rezervi ile karşılaştırılması.

	Kombine teknik (n=31)	Endometriozisi olmayan hastalar (n=20)
Over hacmi (cm ³)	7.64 ± 2.95	7.99 ± 5.33
AFC	6.1 ± 3.2	6.2 ± 4.8

AFC: Antral follikül sayısı

Tablo 3. Kombine teknik uygulanan hastaların operasyondan 6 ay sonraki over rezervi belirteçlerinin kontrateral normal over rezervi ile karşılaştırılması.

	Kombine teknik (n=20)	Kontrateral normal overler (n=20)
Over hacmi (cm ³)	7.45 ± 2.93	7.82 ± 3.91
AFC	5.5 ± 2.4	5.7 ± 1.6

AFC: Antral follikül sayısı

Tek taraflı endometrioması olan 20 hastanın endometrioma cerrahisi sonrası kalan overini karşı taraf normal over ile karşılaştırmışlardır (Tablo 3). Sonuç olarak, kombine teknik uygulandığında endometrioma cerrahisi sonrasında kalan over volümü endometrioma dışı bir nedenle cerrahi yapılan hastalarla ya da sağlam over dokusu ile aynı bulunmuştur. Bu nedenle kombine teknik, kist duvarının çoğunun çıkarılmasını sağlayan sıyırma tekniği ile overin folliküllerden yoğun olan hilus bölgesini koruyan ablasyon tekniğini birleştirmiştir. Şu an için en iyi sonuçların bu teknik ile elde edildiği öne sürülmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, cerrahi ovaryan endometriomaların temel tedavi şeklidir. Cerrahi over rezervini azaltırken ağrıyı ortadan kaldırmakta ve spontan gebelik oranlarını artırmaktadır. Bununla birlikte, rekürren endometrioma ya da over rezervinin azaldığı durumlarda tekrarlayan cerrahinin getireceği riskler hesaba katılmalıdır. Şu an için hangi cerrahi yöntemin daha iyi olduğu tartışmalıdır. Alborzi ve arkadaşları laparoskopik kistektomi ile fenestrasyon ve koagülasyon tedavilerini karşılaştırmıştır (34). Bu çalışmada her iki cerrahi metodu rekürrens, ağrı ve cerrahi sonrası spontan gebelik oranları açısından karşılaştırılmış ancak, aralarında bir fark bulunamamıştır. İdeal cerrahi teknikle ilgili olarak iyi kurgulanmış, büyük ölçekli randomize çalışmalar gerekmektedir. Kistektomi, lazer ablasyonu ve kombine tekniklerle GnRH agonistlerinin kullanıldığı iki basamaklı cerrahi tedavileri karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Cerrahi uygulanırken azami dikkat sarfedilmeli, overlere olabildiğince az hasar verilmelidir. Hasta için uygun olan cerrahi teknik laparoskopide deneyimli olan bir cerrah tarafından uygulanmalıdır. Deneyimli cerrahların elinde dahi ovaryan rezervin azaldığı bilinmektedir (35). Cerrahin deneyimi arttıkça endometrioma duvarı ile birlikte çıkarılan over dokusu miktarının azaldığı bildirilmiştir (36). Son yıllarda yapılan çalışmalar AMH'nin over rezervinin değerlendirilmesinde en önemli belirteç olduğunu ispat etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(4):321-6.
2. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*. 2009;24(3):496-501.
3. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(5):260-9.
4. Canis M, Rabischong B, Houille C, Botchorishvili R, Jardon K, Safi A. Laparoscopic management of adnexal masses: a gold standard? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14(4):423-8.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis (green-top guideline; no.24). London (England): RCOG;2006:3.
6. Donnez J, Lemaire-Rubbers M, Karaman Y, Nisolle-Pochet M, Casanas- Roux F. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1987;48(2):239-42.
7. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002;17(3):782-5.
8. Kitajima M, Defrere S, Dolmans MM, Colette S, Squifflet J, and Van Langendonck A. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;96(3):685-91.
9. Aris A. Endometriosis-associated ovarian cancer: a ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *J Ovarian Res*. 2010;3:2.
10. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res*.2008;34(5):872-87.
11. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1428-32.
12. Dogan E, Ulukus EC, Okyay E, Ertugrul C, Saygili U, Koyuncuoglu M. Retrospective analysis of follicle loss after laparoscopic excision of endometrioma compared with benign nonendometriotic ovarian cysts. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;114(2):124-7.
13. Var T, Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2247-50.
14. Celik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, ve ark. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1472-8.
15. Andersen CY, Byskov AG. Estradiol and regulation of anti-Mullerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(10):4064-9.
16. Kevenaar ME, Themmen AP, Laven JS, Sonntag B, Fong SL, Uitterlinden AG. Anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1547-54.
17. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril*. 2008;90(2):395-400.
18. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Mullerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):941-5.
19. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1323-9.
20. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod*. 2009;24(4):867-75.
21. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T. Serum anti-mullerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2846-9.
22. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles?. *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):57-64.
23. Hachisuga T and Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod*. 2002;17(2):432-5.
24. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, Bergamini V, Berlanda N. Bipolar electrocoagulation versus suture of solitary ovary after laparoscopic excision of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(3):344-7.
25. Coric M, Barisic D, Pavicic D, Karadza M, Banovic M. Electrocoagulation versus suture after laparoscopic stripping of

ovarian endometriomas assessed by antral follicle count: preliminary results of randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(2):373-8.

26. Lee DY, Young Kim N, Jae Kim M, Yoon BK, Choi D. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-mullerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):733-6.

27. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009;92(1):75-87.

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

29. Jadoul P, Kitajima M, Donnez O, Squifflet J, Donnez J. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? *Fertil Steril.* 2012;98(3):556-63.

30. Gelbaya TA, Gordts S, D'Hooghe TM, Gergolet M, Nardo LG. Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(3):325-30.

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

32. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril.* 2004;82(6):633-7.

33. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod.* 2009;24(9):2183-6.

34. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril.* 2007;88(2):507-9.

35. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(6):740-6.

36. Muzii L, Marana R, Angioli R, Bianchi A, Cucinella G, Vignali M. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril.* 2011;95(6):2116-9.