



Medical Sciences
ISSN: 1308 7312 (NWSAMS)
ID: 2018.14.1.1B0067

Status : Review
Received: November 2018
Accepted: January 2019

Gamze Nur Cimilli Şenocak

Atatürk University, gncimilli@gmail.com, Erzurum-Turkey

DOI	http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.1.1B0067
ORCID ID	0000-0002-6750-9210
CORRESPONDING AUTHOR	Gamze Nur Cimilli Şenocak

PREMATÜRE OVARIAN YETMEZLİKLER

ÖZ

Prematüre ovarian yetmezlik, basitçe overlerin sahip olduğu foliküler kapasite veya fonksiyonu normal menopozal süreç gelişmeden çok daha önce kaybetmesi olarak düşünülebilir. Etiyolojisinde genetik nedenler, overleri etkileyen toksik ajanlar veya cerrahi prosedürler, otoimmün nedenler, enfeksiyonlar, kalısal problemler bulunabildiği gibi; bazen multifaktöriyel olup birçok durum bir arada görülebilir. Kimi zaman ise nedenini tam olarak belirlemek mümkün olmamaktadır. Prematüre ovarian yetmezlikli kişilerin erken tespit edilmesi ve uygun tedaviye yönlendirilmeleri hem fertiliteleri açısından, hem genetik durumlarda uygun vücut ve cinsiyet gelişimini sağlayabilmeleri açısından, hem de sonraki dönemlerdeki hayat kalitelerinin artırılması açısından çok büyük önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, Over Rezervi, Ovarian Yetmezlik, Foliküler Atrezi, İnfertilite

PREMATURE OVARIAN FAILURE

ABSTRACT

Premature ovarian failure may simply be thought as losing the follicular capacity or function of ovaries before the development of normal menopausal period. As well as genetic causes, toxic agents or surgical procedures affecting the ovaries, autoimmune reasons, infections, hereditary problems can be found in ovarian failure etiology; sometimes it can be multifactorial and several situations can be seen together. Sometimes it is not possible to determine its cause. To determine the people with premature ovarian failure and referring them to appropriate treatment is very important because of both their fertilities, providing appropriate body and gender developments for genetic causes and in terms of increasing the quality of life in next periods.

Keywords: Menopause, Ovarian Reserve, Ovarian Failure, Follicular Atresia, Infertility

How to Cite:

Cimilli Şenocak, G.N., (2019). Prematüre Ovarian Yetmezlikler, **Medical Sciences (NWSAMS)**, 14(1):70-81, DOI: 10.12739/NWSA.2019.14.1.1B0067.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Menopoz basitçe; ilerleyen kadın yaşı ile beraber yumurtalıkların normal folikülogenez yeteneklerini kaybederek yeterli östrojen ve progesteron üretememesi, buna bağlı olarak da hipergonadotropik hipogonadal bir tablo gelişmesi olarak tanımlanabilir [1]. Dünya Sağlık Örgütüne göre ise 12 aylık amenore periyodunun ardından klinik olarak tam menopoz geliştiği kabul edilmektedir [2]. Kadınlarda menopoz yaşı çok değişken olup; genetik özellikler, ırk, kişisel faktörler (sahip olunan çocuk sayısı, menarş olunan yaş, beslenme özellikleri vs), sosyoekonomik özellikler gibi birçok faktörden etkilenmekle birlikte; genel olarak menopoz bayanlarda 45 ila 55 yaşları arası dönemde (ortalama 51 yaş) oluşmaktadır [3]. Ülkemizde ise menopoz yaşı yaklaşık 48-49 yaş olarak tespit edilmiştir [2]. Menopoz, aslında kadın yaşamında doğal bir süreçtir. İlerleyen yaşla birlikte devamlı azalmakta olan foliküler havuzun belirli bir düzeyin altına inmesi sonucunda yeterli ovarian östrojen üretiminin gerçekleşmemesi, buna bağlı olarak hipofizer negatif feedback mekanizmasındaki azalma ve gonadotropinlerdeki artış ile menopozal dönem başlamış olur [1]. Zamanında oluşan bir menopoz tablosu aslında kadın hayatının olası bir gerçeğidir.

Prematüre ovarian yetmezlik ise (erken yumurtalık yetmezliği, erken menopoz, prematür menopoz, premature ovarian failure, premature ovarian insufficiency, POF gibi şekillerde ifade edilmektedir.); ovarian yetmezliğin klinik ve laboratuvar bulgularının 40 yaşından önce gelişmesi olarak tanımlanabilir. Bir diğer ifade ile 40 yaşından önce oluşan erken bir menopozal süreçtir [1]. Aslında prematüre ovarian yetmezlik (POF) tam anlamıyla erken menopozu karşılamaz, çünkü menopozda tam bir amenore sözkonusuyken ovarian yetmezlikte zaman zaman ovulasyon ve menstrüel kanamalar olabilmektedir [4].

Prematüre ovarian yetmezliğin temelinde yumurtalıkların yeterli çalışmaması ile ilgili patolojiler yatar, yani bir primer hipogonadizm (hipergonadotropik hipogonadizm) durumu sözkonusudur [4]. Hipogonadotropik hipogonadizm nedenleri yani hipofiz bezinin çalışmasındaki bozukluklardan kaynaklanan ovaryan yetmezlikler (örneğin sheehan sendromu, pitüiter kitleler, beyin travmaları gibi hipopitüiterizm yapan nedenler) prematüre ovarian yetmezlikler içine dahil edilmemektedirler. Çünkü bu durumlarda primer bir ovarian yetmezlik söz konusu değildir, hipogonadotropik süreç çözülebilirse aslında overlerin normal fonksiyon gösterdikleri görülmektedir.

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Prematüre ovarian yetmezlik, tanısı zor ve tedavi süreci uzun sürebilen bir durumdur. Etyolojisindeki faktörler çok çeşitlidir, hatta bazen ovarian işlevlerdeki bu azalmanın nedenini belirleyebilmek bile mümkün olmayabilir. Özellikle fertilitenin korunması ve hayat kalitesinin artırılmasına yönelik önlemler alınması açısından, ovarian yetersizlik gelişen bireylerin erken dönemde tanınması ve uygun tedavi planının belirlenmesi hayati önem teşkil etmektedir. Tanıdaki gecikmeler telafisi imkansız sonuçlara neden olabildiğinden, ovaryan yetmezlikli bireylere doğru yaklaşımın bilinmesi önem arz etmektedir.

3. NORMAL FOLİKÜLER GELİŞİM VE FOLİKÜLER ATREZİ SÜRECİ (NORMAL FOLLICULAR DEVELOPMENT AND FOLLICULAR ATRESIA PROCESS)

Intrauterin hayatta gonadal kabaıntılara göç eden primordiyal germ hücreleri, normal ovarian gelişim sırasında mitoz ile çoğalmaya başlarlar ve primitif oogonialara dönüşür [5]. Bu süreç gebeliğin 16-20. haftalarına kadar sürer ve oogonialar 20. hafta civarında maksimum sayıya ulaşırlar (6-7 milyon oogonia) [5]. Embriyonik gelişimin 11-12.



haftası civarında ise oogoniyalar mayoz bölünmeye başlar, ancak birinci mayozun profaz evresinde duraklarlar ve primer oositlerin oluşumu başlamış olur [6]. Yaklaşık 20. gebelik haftası civarında ise primer oositler, etraflarında oluşan tek sıralı granüloza hücre dizisi ile primordiyal foliküllere dönüşmeye başlarlar [5]. Primordiyal foliküle dönüşüm sürecinde bir kısım oogoniyalar atreziye uğramaktadır, yine oluşan primer oositlerin de bir kısmı doğuma kadar atreziye uğrar. Bu atreziden çoğunlukla apoptoza neden olan genlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir [7]. Doğumda sayıları azalmış olmakla beraber artık tüm oogoniyalar oosite dönüşmüştür ve primordiyal folikül halini almışlardır [5]. Oositlerin mitozla çoğalma yeteneği olmadığından, bu atrezi süreci yıllarca devam edecek ve nihayetinde ovarian kapasitenin tükenmesi ve menopoza sonuculanacaktır.

Buraya kadar oluşanlar FSH (follicle stimulating hormone) bağımsız ilerleyebilen foliküler evrelerdir. Ancak foliküler gelişimin buradan sonraki kısmı FSH aktivitesinin de olmasını gerektirir[8].

Doğuma kadar geçen sürede FSH düzeyinin düşüklüğü, çeşitli apoptotik genlerin etkisi gibi birtakım mekanizmalar yoluyla primordiyal foliküller hızla atreziye gitmeye başlar ve doğumda, overlerdeki folikül sayısı bu hızlı atrezi dönemi nedeniyle 1-2 milyona kadar düşmüştür [8 ve 9].

Fetal hipofizer aktivite yaklaşık 7. gebelik ayında başlar [10]. Doğum sonrasında postnatal bir gonadotropin yükselmesi ve buna bağlı bazen antral foliküler cevap görülürken (özellikle ilk üç ay), 1-2 yaş civarında bu değerler iyice azalır ve hipotalamus iyice baskılanmış hale gelir. Puberteye kadar düşük gonadotropin düzeyleri devam eder [10]. Ancak bu dönemde de az olmakla beraber foliküler gelişim olmaktadır, hatta antral evreye kadar gelişen foliküller dahi izlenebilir. Düşük FSH düzeyleri dolayısıyla bunlar ve birçok aşamada diğer foliküller atreziye gitmekte ve daha ileri evrelere ilerleyememektedirler [10]. Sonuç olarak puberteye girildiğinde foliküler havuzda kalan yalnızca 300.000 civarı folikül mevcuttur [11].

Puberteden normal zamanında gerçekleşen bir menopoza sürecine kadar ovarian foliküllerin yalnızca 400-500 kadarı ovulasyonla atılırken, büyük çoğunluğu foliküler gelişim evreleri sırasında atreziye uğramaktadır. Yine bir kısmı da programlanmış hücre ölümü ile kendi apoptotik süreçlerine giderek yok olurlar [8]. Her menstrüel siklus başladığında yaklaşık 10-11 adet folikül büyümeye başlar. Menstrüel siklusun yaklaşık 6-9. günü dominant folikül seçilmiş olur. Diğer tüm foliküllerden daha büyük olan ve fsh reseptörleri daha fazla sayıda olup büyümeye daha duyarlı olan bu folikül preovulatuvar foliküle kadar folikülogenez evrelerine devam ederken, nondominant foliküller dominant folikülün aksine androjenik olan mikroçevreleri nedeniyle büyümeye devam edemez ve atreziye uğrarlar [8 ve 12]. Dominant folikül ise ovulasyon öncesi LH piki ile birinci mayozu tamamlar ve ikinci mayozun metafaz evresinde duraklar [13]. Uygun zaman geldiğinde de ovulasyon yoluyla overden atılır. Oosit, yalnızca fertilizasyon gerçekleştiği takdirde mayoz bölünmesini tamamlayabilecektir.

İşte tüm bu süreçlerden de görüldüğü gibi aslında ovarian folikül havuzunun kapasitesi daha doğum anında belli olmuştur ve şu an bunu artıracak bir teknik henüz tıbbi olarak kanıtlanmamıştır. Geçirilen gebelik sayısı, sigara kullanımı, çeşitli ilaçlara veya radyasyon ya da radyoterapiye maruziyet, kişinin sahip olduğu genetik potansiyel gibi bireysel ve çevresel özelliklerin yanı sıra; etnik köken, ırk gibi kalıtsal faktörler veya annelerle çocuklarının menopoza girme yaşlarının yakın oluşu gibi ailesel faktörler ovarian folikül havuzunun ömrünü, foliküler atrezi sürecinin hızını ve

menopoza yahut primer ovarian yetmezliğe girme yaşını etkilemektedir [14 ve 15].

4. PREMATÜRE OVARIAN YETMEZLİK İNSİDANSI VE ETYOPATOGENEZİ (PREMATURE OVARIAN FAILURE INSIDANCE AND ETHIOPATOGENESIS)

Prematüre ovarian yetmezlik yetersiz ovarian kapasite veya azalmış ovarian steroid üretimine bağlı olarak oluşan hipoöstrojenik tablo ve bunun klinik yansımaları olarak düşünebileceğimiz bir süreçtir [14 ve 15]. Çeşitli çalışmalarda farklı değerler verilmekle beraber insidansı yaklaşık %1 ila 3 arasında değişmektedir [4 ve 14]. 35 yaşında bayanlarda yaklaşık 1/250 oranda görülürken ilerleyen yaşla birlikte insidansı artarak 40 yaş civarında yaklaşık 1/100'lere kadar artış göstermektedir [16]. Aslında temel patoloji ovarian folikül kapasitesinde azalma veya folikül fonksiyonunda yetersizliktir [14 ve 15]. Foliküler havuzdaki erken azalmanın nedenleri genetik nedenler, overleri etkileyen radyasyon veya radyoterapi ajanları ya da diğer toksinler, otoimmün yetmezlik nedenleri, overleri etkileyen enfeksiyonlar olabilmektedir. Ovarian folikül fonksiyonunda azalma yapan durumlar ise azalmış ovarian steroid üretimine neden olan steroidogenetik enzim defektleri ile FSH reseptör mutasyonları veya FSH reseptörleriyle ilişkili G protein mutasyonları gibi reseptör düzeyindeki problemlerdir [14 ve 15]. Öyleyse ovarian yetmezlikler mendelyen veya X'e bağlı kalıtılabilen faktörlerle ilişkili olabildiği gibi, birçok fiziksel ve çevresel durum da oluşumlarında etkili gösterebilmektedir. Sonuçta multifaktöriyel bir etyolojiye sahip oldukları düşünülmektedir [14].

4.1. Ovarian Folikül Kapasitesinde Azalmayla İlişkili Durumlar (Conditions Related with Reduction in Ovarian Follicle Capacity)

4.1.1. Genetik Nedenler (Genetic Causes)

X Kromozomu ile İlişkili Defektler: Prematüre ovarian yetmezliklerin genetik nedenleri denince önce akla X kromozomuyla ilgili genetik durumlar gelir. Bunlar içinde de prematüre ovarian yetmezliklere en sık sebep olan durum Turner sendromudur [17]. Turner sendromlu hastalarda cinsiyet kromozomlarından biri eksiktir ve tam monozomik (45,X0) veya mozaik yapıda (45,X0/46,XX) olabilirler. Monozomik turner sendromlu hastalar (45,X0) genelde doğumda streak gonad denilen atreziye uğramış overler ile dünyaya gelirler ve bu hastalarda foliküler kayıp daha doğum öncesi dönemlerde hızla gerçekleşmiştir [17]. Bu hastaların doğum anından itibaren hiç foliküler rezervi kalmadığından, spontan olarak puberteye girmeleri veya ovarian fonksiyon gösterip doğal yollarla çocuk sahibi olmaları mümkün değildir. Ancak mozaik tip turner sendromlu hastalar mozaizmin derecesiyle orantılı olarak puberteye girebilir ve spontan fertiler aktivite gösterebilirler. Bu hastalarda foliküler atrezi süreci normal genetikteki bayanlara göre hızlanmıştır ve prematüre ovarian yetmezlik insidansı yüksektir [17 ve 18]. Menstruel düzenleri normalden bile düşük kan amh seviyelerine sahip olabildikleri görülmektedir [17]. Sekonder amenore ve normal morfolojik görünüm mozaik tip turnerlarda sık iken, primer amenore ve turner tipi fiziksel malformasyonlar monozomik tip turner sendromlu hastalarda sık görülmektedir [17 ve 18].

Turner sendromu dışında X kromozomunu tutan diğer delesyonlar, mutasyonlar, inversiyonlar, duplikasyonlar veya dengeli kromozomal translokasyonlar da çeşitli düzeylerde prematüre ovarian yetmezlik nedeni olabilmektedir. Özellikle Xq13 den Xq26 ya kadar olan bölgede lokalize olan genlerin, içlerinde de Xq 22 geninin normal over fonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir [18 ve 19]. Bu bölgede

lokalize olan DIAPH2 (drosophila melanogaster dia geni), XPNPEP2 geni, DACH2 geni, POF1B geni ve CHM geni translokasyonlar için özel kırılma noktaları olup; ovarian yetmezliklerle ilişkili oldukları gösterilmiştir [20]. Xq da lokalize birçok farklı bölgenin de etyolojide rolü olabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir.

X kromozomu ile ilişkili bir diğer prematüre ovarian yetmezlik sebebi ise FMR1 geni mutasyonu ile oluşan Fragile X sendromudur. Bu sendromda FMR1 geni 5' ucunda normalde 40'dan daha az sayıda olması gereken CGG trinükleotidlerinin tekrarı sayısal olarak artmıştır. 200'ün üzerindeki tekrarlarla FMR1 gen ürünü yeterince üretilemez ve fragile X sendromu görülür [21]. Hastalık mental retardasyonla seyreden genetik bir hastalıktır. 60-199 arası trinükleotid tekrarı olan hastalarda klinik olarak tam fragile X mental retardasyon tablosu görülmez ve bu duruma premutasyon denilir [21 ve 22]. Özellikle premutasyon taşıyıcılarında prematüre ovarian yetmezlik gelişiminin sık olduğu (yaklaşık %21) gösterilmiştir. Ayrıca idiopatik prematüre ovarian yetmezlik düşünülen hastalarda yapılan çalışmalarda da %2-14 arası değişen oranlarda altta yatan premutasyon taşıyıcılığı olduğu görülmüştür [21 ve 22].

Otozomal Kromozomal Defektler: Galaktozemi hastalığı, vücuttaki galaktozu glukozu çeviren enzim olan galaktoz 1 fosfat üridil transferaz geninin (GALT) mutasyonuna bağlı olarak oluşan bir hastalıktır [22]. Otozomal nedenli genetik hastalıklar arasındadır. Hastalığın görüldüğü bireylerde, özellikle hiç GALT enzim aktivitesi olmayan kişilerde galaktoz ve metabolitleri hücrelerde birikerek hücre fonksiyonunu bozar ve klasik galaktozemi tablosu özellikle mental retardasyon, karaciğer ve böbrek yetmezliği başta olmak üzere birçok organın fonksiyon bozukluğuyla ortaya çıkar [22]. Galaktozemili hastalarda galaktoz ve bunun toksik etkili metabolitleri ayrıca overlerde de birikerek erken ovarian yetmezliğe de neden olmaktadır. Bu hastalarda sadece metabolitlerin toksik birikiminin etkisiyle değil, ayrıca direk mutasyona bağlı folikülogenezdeki işlevsel bozulmayla ilişkili de ovaryan kapasitede azalma söz konusu olduğu düşünülmektedir [15 ve 22]. Klasik tip hiç enzim üretimi olmayan galaktozemilerde primer amenoreye yol açabilecek kadar erken gelişebilecek düzeyde şiddetli ovarian yetmezlikler görülebilmektedir [22].

Galaktozemi ayrıca parsiyel enzim defektiyle seyreden daha hafif formlarla da karşımıza çıkabilmektedir. Duarte allel ve klasik GALT enzim allellerinin bulunma oranına göre değişen miktarlarda enzim üretimi ile seyreden bu daha hafif varyant formlarında da çeşitli derecelerde prematüre ovarian yetmezlik tabloları ortaya çıktığı görülmektedir [15 ve 22].

Bone morphogenetic protein (BMP 15) geni; Transforme growth faktör beta büyüme faktör ailesine mensup bir gen olup, granüloza hücre büyüme ve gelişmesiyle ilişkilidir ve folikülogenezin düzgün yürümesinde önemli görevleri mevcuttur. Bu genin mutasyonunun da erken yumurtalık yetmezliği ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir [22 ve 23].

Bloom sendromu, 15. Kromozomdan kaynaklı bir mutasyona bağlı oluşan ve DNA helikaz enzim aktivitesinin bozulmasına neden olan bir otozomal hastalıktır. Bloom sendromunda kromozomal instabilite, buna bağlı olarak malignitelere yatkınlık, büyüme defektleri ve erken yumurtalık yetmezliği gelişimi görülmektedir [24].

FOXL2 geni granüloza hücre diferansiasyonunda, primordiyal folikül aktivasyonunda ve ovarian foliküler apopitoziste etkili bir gendir [25]. Blefarofimozis, pitozis, epikantus inversus sendromu (BPES) denilen ve 3. kromozomda lokalize FOXL2 genindeki mutasyona sekonder gelişen hastalık da ovarian yetmezlikle ilişkilidir [25].



Tüm bu sayılan somatik mutasyonlar dışında inhibin alfa subünit mutasyonu, FSH reseptör mutasyonları, ATM (ataxia telangectasia) mutasyonu, STAR (steroidogenetik akut regülatuar protein) mutasyonu, EIFB2 (Eukaryotic translation initiation factor) mutasyonları, POLG gen mutasyonları gibi daha nadir otozomal genetik defektler de prematüre ovarian yetmezliklere neden olabilmektedir [26].

4.1.2. Otoimmün Nedenler (Autoimmune Causes)

Prematüre over yetmezlikli kişilerin yaklaşık %4 kadarında otoimmün ooforit tablosuna rastlandığı bilinmektedir [26]. Bu tabloda ilk aşamada overler büyümüş, kistik görüntülü bir hal almıştır. Antikorlar ve otoimmünite ile alakalı destruksiyon yapan hücreler bu overlerin histolojik kesitlerinde bol miktarda bulunur ve bu dönem özellikle yoğun tekal hücre hasarının olduğu dönemdir [22 ve 26]. Daha sonraları ise tıpkı diğer erken yetmezliğe giren overlerde olduğu gibi küçülmüş, sert ve az folikül içeren atreziye uğramış hale gelirler [26].

Otoimmün ooforit tablosunun tam nedeni bilinmemektedir. Çeşitli kaynaklarda farklı görüşler mevcuttur; bazı virüslere bağlı over dokusunun antijenik yapı kazanması, başka otoimmün rahatsızlıklarda oluşan antikorların overlere çapraz reaksiyon vermesi, immün sistemdeki bozulmalar sonucu ovarian dokunun immunojenik olarak algılanması ve vücudun immün sistemini bu bölgeye yönlendirerek saldırması gibi nedenler düşünülmektedir [22 ve 26].

Esas olan şey şudur ki otoimmün ooforit tablosu tek başına görülmekten ziyade otoimmün başka rahatsızlıkların eşlik ettiği bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır [15, 22 ve 26]. En sık görülen şekli de adrenal yetmezliğin eşlik ettiği otoimmün ooforitlerdir. Poliglanduler sendrom tip 1 ve tip 2 denen tablolarda multiple endokrin organlara karşı oluşan antikorlar mevcuttur ve eşlik eden erken over yetmezliği de izlenir [15 ve 26]. Bazen adrenal yetmezlik veya poliglanduler sendrom subklinik olup, tanılarını over kapasitesindeki azalma tespit edildikten sonra dahi konabilir [22 ve 26].

Adrenal yetmezlik tablosu dışında diğer otoimmün hastalıklarda da prematüre ovarian yetmezliklerin birlikteliği sıktır. SLE, pernisiöz anemi, myastenia gravis, hashimato tiroiditi gibi endokrin veya non endokrin kökenli otoimmün hastalıklarla da otoimmün ooforit tablosu birlikteliği sık görülür [28].

4.1.3. İatrojenik (Cerrahi) Nedenler (Iatrogenic (Surgical) Causes)

Ovarian cerrahi geçirilmesinin ardından (kist veya kitle eksizyonu, endometriozis cerrahisi sonrası veya tuboovarian apse ameliyatlarından sonra vs) ooferektomi yapılmazsa dahi ovarian rezervin etkilenebildiği bilinmektedir [22]. Ayrıca çeşitli endikasyonlarla yapılan ooferektomi ameliyatları da prematüre ovarian yetmezliklerin iatrojenik olarak gelişmesine neden olmaktadır.

4.1.4. Overleri Etkileyen Toksik Ajanlar (Toxic Agents Affecting The Ovaries)

Kemoterapi ve Radyoterapi: Kanser tedavisi süresince kullanılan kemoterapi ajanları ve radyoterapi, overlerdeki granüloza ve teka hücrelerine, primordial foliküllere ve büyümekte olan foliküller üzerine ciddi etkileri olan ajanlardır. Birçok kadında tedavi süresince amenore gelişmesi de bunun bir kanıtıdır. Bu amenorenin dahi düzelmesi bazen aylar hatta yılları bulabilmektedir. Bazen over yetmezliği kalıcı olarak da gelişebilmekte ve normal menstruasyonlar hiç geri gelmeyebilmektedir. Overlere radyoterapinin etkisi

kemoterapiye göre daha şiddetli olup, çok erken yaşlarda menopozal tablonun gelişimine neden olabilmektedirler [14 ve 22].

Viral Nedenler: Overleri tutan bazı viral hastalıklarda (örneğin kabakulak) ooforit tablosu gelişerekten dönemde over yetmezliğine neden olduğu bilinmektedir. Ancak ooforitlerin klinik olarak tanınabilmesi ve gelişen hipogonadizm tablosunu bununla ilişkilendirmek zor olduğu için bilinen virel ajanlar sınırlıdır ve daha çok çalışma yapılması gerekmektedir [15].

Sigara: Sigara içiciliği ile erken ovarian yetmezlikler arasında net bir ilişki mevcuttur. Sigara kullanımının menopozda girme yaşını da etkilediği ve erkenleştirdiği bilinmektedir [22].

4.2. Ovarian Folikül Fonksiyonunda Azalmaya Neden Olan Durumlar (Conditions Caused to Reduction of Ovarian Follicle Functions)

4.2.1. Steroidogenetik Enzim Defektleri (Steroidogenetic Enzyme Defects)

Östrojen ve progesteron biyosentezi için gerekli olan steroidogenez işleminde gerekli bazı enzimlerin konjenital defektlerinde (konjenital adrenal hiperplazilerin bazı tiplerinde) overlerin bu hormonları üretimi bozulur [29]. Bu durumda da yüksek serum FSH düzeyleri ve düşük östrojen düzeyleriyle karakterize hipergonadotropik hipogonadizm tablosu yani over yetmezliği gelişir. Ancak bu enzim defektlerinde daha önceki erken ovarian yetmezliklerde gördüğümüz folikül kapasitesindeki azalma yerine, yeterli miktarda folikül olmasına rağmen fonksiyonel bir yetersizlik sonucu oluşan hipogonadizm durumu görülmektedir [15 ve 29]. Steroidogenetik akut regülatuar enzim (STAR) defekti, sitokrom 17 enzim defekti, aromataz enzim defektleri gibi durumlar bu enzimatik problemlerden birkaçıdır [15 ve 29].

4.2.2. FSH Receptor Mutations (FSH Receptor Mutations)

Overlerin normal folikülogenez işlevlerini gerçekleştirebilmesi ve yeterli hormon üretimi olması için FSH uyarısına ihtiyaçları vardır. Yeterli FSH salgısı olmayan durumlar hipogonadotropik hipogonadizme yol açar ki bu durum daha önce de ifade ettiğimiz gibi bir ovarian yetmezlik değildir, aslında normal fonksiyonu olan overlere yeterli hipofizer hormon uyarısı gelmemesinden kaynaklanır. Hipofizer FSH salgısı yeterli olduğu halde overlerin FSH reseptörlerinde oluşan mutasyonlarda ise FSH ovarian yanıtı sağlayamaz, düşük serum estradiol değerlerine bağlı olarak daha da artmasına rağmen estradiol düzeylerinde artış görülmez. Bu durum tipik bir hipergonadotropik hipogonadizm tablosu oluşur ve prematüre ovarian yetmezlik nedenleri içinde yer alır [14, 15 ve 22]. Böylece ovarian folikül kapasitesinde ve sayısında azalma olmadığı halde foliküler fonksiyonun yetersizliğinden kaynaklanan bir ovarian yetersizlik durumu görülmüş olur [22].

4.2.3. G Protein a Subünitesi mutasyonları (G Protein a Subunit Mutations)

FSH reseptörleri hücre içi sinyal habercisi olarak G Protein kullanmaktadır. Bu hücre içi habercinin a subünitesinin mutasyonları da tıpkı FSH reseptör mutasyonlarına benzer şekilde bir mekanizmayla karşımıza prematüre ovarian yetmezlik durumuyla çıkar [15 ve 30]. FSH hücre içi habercilerinin kullanılmamasına bağlı olarak ovarian östrojen üretimi durur [15]. Bunun yanı sıra hücre içi haberci olarak G protein kullanan diğer hormonların da işlevsel bozuklukları görülmektedir (hipotiroidizm, psödohipoparatiroidizm vs.) [30].

5. PREMATÜRE OVARIAN YETMEZLİĞİN KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI (CLINICAL AND LABORATORY FINDINGS OF PREMATURE OVARIAN FAILURE)

40 yaşından önce gelişen yükselmiş gonadotropin düzeyleri, azalmış östradiol, azalmış AMH (antimüllerien hormon) ve inhibin B düzeyi gibi laboratuvar bulgularının yanında transvajinal ultrasonda azalmış antral folikül sayısı erken ovarian yetmezliği düşündürür [14 ve 22]. Kan FSH düzeyleri yükselmiş olmakla beraber bu yükseklik tam menopozal düzeylerde olmayabilir. Tanı için mensurasyonun 3.günü bakılan serum FSH değerinin 10-15 IU/L üzerinde olması (bazı kaynaklara göre 20IU/L) ve yanı sıra serum estradiol değerinin erken dönemde $\geq 80\text{pg/ml}$, ilerleyen dönemlerde yetmezlik iyice ilerlediğinde ise $< 20\text{pg/ml}$ düzeylerine kadar düşmesi anlamlıdır [15]. Preantral foliküllerden salgılanan bir protein olan AMH over rezervini gösteren en iyi parametrelerden biridir ve prematüre ovarian yetmezliklerde azalan foliküler kapasite ile korele olarak azalır [31]. Yine erken antral foliküllerin granüloza hücrelerinden salınan inhibin B düzeyi de özellikle erken foliküler fazda belirgin azalmıştır [22 ve 31]. Ultrason bulgusu olarak da otoimmün ooforitlerin eşlik ettiği yetmezliklerde erken dönemde büyümüş ve kistik hal almış overler görülebilirken, ilerleyen dönemlerde tüm erken over yetmezliklerinde tipik olarak azalmış sayıda antral foliküller veya atreziye uğramış görünümde overler ve bunun yanında incelmış, atrezik görünümde endometrium izlenir [31].

Birçok araştırmacı prematüre ovarian yetmezliği aslında 40 yaşından önce gelişen bir menopozal durum olarak tanımlasa da aslında bu durum tam bir erken menopoz hali değildir. Çünkü prematür ovarian yetmezlikli bireylerde nadiren de olsa ovulasyon gerçekleşebilir (özellikle genetik olarak normal karyotipi olan bireylerde) [4]. Bu durumu menopozdaki anovulasyon durumunun aksine bir intermittan ovulasyon durumu olarak ifade etmek daha doğrudur. Bu kişilerde kan FSH düzeyleri normal ovulatuvar siklusa denk geldiğinde normal de gelebilmektedir. Hatta spontan olarak ya da üremeye yardımcı teknikler yoluyla gebe kalabilmeleri de mümkündür, ancak kolay değildir [4].

Prematüre ovarian yetmezliklerde genelde klinik olarak menstrüel düzensizlikler belirmeden daha erken dönemlerde fertilitede azalma başlamıştır [22 ve 31]. Ancak bunun klinikte tespiti her zaman mümkün olmayabilir. Erken yaşlarda ovarian yetmezlik tablosu tipik olarak oturduğunda karşımıza genelde düzensiz menstrüel kanamalar (oligomenore/amenore vs), yükselmiş serum gonadotropin düzeyleri ve azalmış fertilitate triadı ile çıkmaktadır [15 ve 31]. Bunun dışında östrojen eksikliğine bağlı semptomlar (sıcak basması, vajinal atrofi, vajinal kuruluk, duygudurum değişiklikleri, aşırı terleme, saç dökülmesi gibi) da görülebilmektedir [4, 14 ve 31]. Özellikle erken dönemlerde, yükselen gonadotropinler ilk etaplı östrojen eksikliğini kompanse ettiği için ve aralıklı olarak ovulasyon görülen sikluslar da olabildiğinden östrojen eksikliğine bağlı bu semptomlar daha az belirgindir. İlerleyen dönemlerde tablo tam oturduğunda daha belirgin hale gelirler [4]. Bunlar dışında genetik nedenlerle oluşan veya otoimmün, endokrin patolojilerin eşlik ettiği ovarian yetmezliklerde altta yatan etkene bağlı olarak değişen klinik özellikler görülebilir. Turner sendromunun tipik fenotipik özellikleri, fragille X sendromuna bağlı mental retardasyon, galaktozemiye bağlı organ tutulumlarının eşlik ettiği klinik tablolar, adrenal yetmezlik eşlik eden otoimmün nedeni ovarian yetmezliklerde konjenital adrenal hiperplaziye bağlı klinik özellikler görülmesi gibi çok değişik tablolara ve hastalıklara eşlik edebildikleri görülmüştür [17, 21, 22 ve 26].

Uzun dönemde ise prematüre ovarian yetmezlikli hastalarda östrojen eksikliğine bağlı osteopeni, osteoporoz ve kırık riskinde artma, kardiovasküler hastalıklar için risk artışı (ateroskleroz,

hiperlipidemi riski vs.), metabolik hastalık gelişimi ihtimalinin artması, perineal ve ürogenital bölgelerde atrofi ve buna bağlı olarak inkontinans ve dispareni sıklığında artış gibi daha geç gelişen durumlar da gözlenebilmektedir [31].

6. PREMATURE OVARIAN YETMEZLİKLERDE TEDAVİ VE KLİNİK YAKLAŞIM (TREATMENT AND CLINICAL APPROACH IN PREMATURE OVARIAN FAILURE)

Premature ovarian yetmezlik tanısı koyduğumuz hastalar klinikte karşımıza genelde fertilitede azalma şikayeti ile veya menstruel düzensizlikler ve östrojen eksikliğine bağlı semptomlarla çıkmaktadır. Öncelikle tanı konulur konulmaz etyolojide altta yatabilecek durumlar sorgulanmalıdır. Eğer gerekli görülürse eşlik eden otoimmün veya endokrin başka patoloji olup olmadığı, genetik bir problem mevcut olup olmadığı mutlaka daha önce anlatılan klinik ve laboratuvar bilgileri ışığında değerlendirilmeli ve etyolojide tespit edilebilen nedene yönelik de tedavi başlanmalıdır. Eğer hasta fertil çağda ise ve fertilitate isteği varsa mutlaka bu konuda destek verilmelidir. Premature ovarian yetmezlikli hastaların yaklaşık %5-10 kadarının tanı konulduktan sonra yıllar içinde spontan olarak da gebe kalabildikleri unutulmamalıdır [4]. Bu hastaların fertilitate yönüyle alacakları tedavi hastanın yaşına, over rezervine (AMH değeri ve transvajinal ultrasonografi ile görülen antral folikül sayısı), eşlik eden başka infertilite nedeni olup olmamasına göre belirlenmelidir. Gerekli görülürse ovulasyon indüksiyonu, intrauterin inseminasyon, yardımcı üreme teknikleri (IVF, ICSI vs.) denenebilir. Hastanın ilerleyen dönemlerde fertilitate isteği varsa ovarian rezervin durumuna göre oosit dondurarak saklama gibi konularda danışmanlık verilebilir. Kemoterapi veya radyoterapi gibi tedavilerden önce de yine oosit toplayarak dondurup saklama veya agresif radyoterapilerden önce overleri radyasyona maruz kalacak bölgeden çıkaracak over transpozisyon cerrahileri önerilebilir. Yetmezlik çok ileri düzeydeyse ve hiç oosit elde edilemiyorsa yine hastalara mevcut durumları ile ilgili danışmanlık verilmelidir.

Özellikle otoimmün nedenlere bağlı ovarian yetmezlik düşünülen durumlarda kortikosteroidlerle immunsupresif tedavi ve intravenöz immunglobulinlerin kullanımı denenmiştir. Kanıtlanmamakla beraber gebelik elde etmede, menstruel düzenin yeniden sağlanmasında başarılı olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur [31 ve 32].

Östrojen eksikliğine bağlı semptomların önlenmesi (sıcak basmalar, saç dökülmesi, vajinal kuruluk ve atrofi vs.) ve uzun dönemde östrojen eksikliğinin olumsuz etkilerinden korunulması (kardiyovasküler ve metabolik hastalık riskinde artış, kemik mineral dansitometrisinde azalma ve osteoporoz risk artışı vs.) amacıyla prematüre ovarian yetmezlikli tüm hastalara kontrendikasyon yoksa östrojen tedavisi önerilmektedir [31 ve 33]. Bu hastalar genç yaşta olduğundan eğer uterus varsa ve normale mutlaka östrojen yanına progesteron da (endometrium üzerine olan karşılanmamış östrojen etkilerinin önlenmesi amacıyla) eklenmelidir [33].

Prematüre ovarian yetmezlikler bazen çok erken dönemde karşımıza çıkabilirler. Özellikle prepubertal dönemde görülen vakalarda ilk önce çok düşük doz östrojenlerle pubertal maturasyonun sağlanması önemlidir [4 ve 31]. Prematür ovarian yetmezlik tablosu tam oluşmuş bayanlarda ise östrojen tedavisi olarak günlük 100 mcg vajinal ring veya transdermal östrojen ya da oral 2 mg mikronize östradiol verilebilir. Endometriumu östrojenin etkilerinden korumak ve menstrüel düzeni sağlamak amacıyla östrojen tedavisinin yanına her siklus sonunda 10-12 gün süre ile 10 mg/gün medroksiprogesteron asetat (MPA) veya 200mg/gün mikronize progesteron eklenmesi önerilmektedir [33]. ACOG, kontrendikasyon yoksa hormon tedavisinin yaklaşık 50-51 yaşına kadar

sürdürülmesi gerektiğini belirtmektedir [33]. Hormon tedavisi ile osteoporoz riskinde belirgin azalma olmasına rağmen, gerekli görülürse kemik mineral dansitesini artırmaya yönelik diğer tedbirler de (kalsiyum ve D vitamini takviyesi, egzersiz gibi) uygulanabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSSION AND PROPOSALS)

Prematüre ovarian yetmezliği olan kişilere yaklaşım çok önemlidir. Bu bireylere sadece medikal tedavi değil, aynı zamanda psikolojik ve tıbbi danışmanlık desteği verilmesi de gerekmektedir. Ovarian yetmezlikli kişilerin eğer varsa genetik, endokrin veya immünolojik ek rahatsızlıkları hakkında bilgilendirilmeleri; fertilitite potansiyelleri ile ilgili danışmanlık verilmesi ve gerekirse üremeye yardımcı yöntemlere yönlendirilmeleri; fertilitite isteği olmayan hastaların spontan yolla da gebelik oluşma ihtimaline dair bilgilendirilmesi ve durumun tam bir menoz hali olmadığının anlatılması, gerekirse kontrasepsiyon için danışmanlık verilmesi; prepubertal tespit edilen vakalarda normal pubertal gelişiminin yanında psikososyal olarak da maturasyonun sağlanması; prematür ovarian yetmezlik tedavisinde tedaviye uyum ve devamlılığın esas olduğunun vurgulanması gibi pek çok konuda hastalar ve aileleri bilgilendirilmelidir ve gerekli psikolojik destek sağlanmalıdır.

NOT (NOTICE)

Premature ovarian yetmezlikli bireylerin daha erken dönemde tespit edilebilmesi ve uygun tedavi modalitelerinin belirlenmesine yönelik kapsamlı çalışmalar halen devam etmektedir. Overlere kök hücre tedavisi yapılarak antral folikül sayısında artış sağlanması, melatonin ve growth hormon tedavileriyle foliküler kapasite veya fonksiyonun artırılması, immunomodülatör tedavilerle over fonksiyonunun kaybının ve oosit apoptozisinin önlenmesi gibi henüz kanıta dayalı tıbbin kesinleştiremediği ancak gelecek için umut vadeden pek çok konuda araştırmalar sürmekte ve gelecek için umut vadetmektedir.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Taylor, A.E., Adams, J.M., Mulder, J.E., Martin, K.A., Sluss, P.M., and Crowley, W.F.J., (1996). A randomized, Controlled Trial of Estradiol Replacement Therapy in Women With Hypergonadotropic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(10):3615.
2. Kaya, O., Dane, C., Kaya, E., Semiz, M.M., Çetin, A. ve Saygı, G., (2014). Postmenopozal Kanamalı Hastalarda Endometrial Kalınlığın Endometrial Maligniteyi Saptamadaki Öngörüsü. *Haseki Tıp Bülteni:* 52:164-7.
3. McKinlay, S.M., Brambilla, D.J., and Posner, J.G., (1992). The Normal Menopause Transition. *Maturitas.* 14(2):103.
4. Miyazaki, K., Miki, F., Uchida, S., Masuda, H., Uchida, H., and Maruyama, T., (2015). Serum Estradiol Level During Withdrawal Bleeding as a Predictive Factor for Intermittent Ovarian Function in Woman with Primary Ovarian Insufficiency. *Endocrine Journal.* 62(1):93-99.
5. Baker, T.G., (1963). A Quantitative and Pytological Study of Germ Cells in Human Ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 158:417.
6. Gondos, B., Westergaard, L., and Byskov, A., (1986). Initiation of Oogenesis in the Human Fetal Ovary: Ultrastructural and Squash Preperation Study. *Am J Obstet. Gynecol.* 155:189.
7. Ratts, V.S., Flaws, J.A., Kolp, R., Sorenson, C.M., and Tilly, J.L., (1995). Ablation of bcl-2 Gene Expression Decreases the numbers of Oocytes and Primordial Follicles Established In The Post Natal Female Mouse Gonad. *Endocrinology:* 136:3665.



8. Morita, Y. and Tilly, J.L., (1999). Oocyte Apoptosis: Like Sand Through an Hourglass. *Dev Biol.* 213(1):1.
9. Rao, G.D., Chian, R.C., Son, W.S., Gilbert, L., and Tan, S.L., (2004). Fertility Preservation in Women Undergoing Cancer Treatment. *Lancet.* 363(9423):1829.
10. Kuiri-Hänninen, T., Sankilampi, U., and Dunkel, L., (2014). Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr.* 82(2):73-80.
11. Baker, T.G., (1971). Radiosensitivity of Mammalian Oocytes with Particular Reference to The Human Female. *Am J Obstet Gynecol.* 110(5):746.
12. Pache, T.D., Wladimiroff, J.W., de Jong, F.H., Hop, W.C., and Fauser, B.C., (1990). Growth Patterns of Nondominant Ovarian Follicles During the Normal Menstrual Cycle. *Fertil Steril.* 54(4):638.
13. Ducibella, T., (1991). Mammalian Egg Cortical Granules and the Cortical Reaction, in Wassarman PM, ed. *Elements of mammalian fertilization*, CRC press, Boca Raton (Florida):106-231.
14. Barbarino-Monnier, P., (2000). Premature Ovarian Failure (article in french). *J Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).* 29(3):316-8.
15. Welt, C.K., (2017). Pathogenesis and Causes of Primary Ovarian Insufficiency (Premature Ovarian Failure):
<https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-causes-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>
16. Coulam, C.B., Adamson, S.C., and Annegers, J.F., (1986). Incidence of Premature Ovarian Failure. *Obstet Gynecol.* 67(4):604.
17. Lunding, S.A., Aksglade, L., Anderson, R.A., Main, K.M., Juul, A., Hagen, C.P., and Pedersen, A.T., (2015). AMH as Predictor of Premature Ovarian Insufficiency: A Longitudinal Study of 120 Turner Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism:* 100(1):E 1030-8.
18. Center, J.R., Mc Elduff, A., and Roberts, C.G., (1994 May). Premature Ovarian Failure and Ovarian Dysgenesis Associated with Balanced and Unbalanced X-6 Translocations, Respectively: Implications for the Investigation of Ovarian Failure. *Aust N Z J Obstet. Gynaecol.* 34(2):185-8.
19. Schlessinger, D., Herrera, L., Crisponi, L., Mumm, S., Percesepe, A., Pellegrini, M., et al., (2002). Genes and Translocations Involved in POF. *Am J Med Genet.* 111(3):328.
20. Rizzolio, F., Bione, S., Sala, C., Goegan, M., Gentile, M., Gregato, G., et al., (2006 June). Chromosomal Rearrangements in Xq and Premature Ovarian Failure: Mapping of 25 New Cases and Review Of The Literature. *Human Reproduction.* 21(6):1477-1483.
21. Sherman, S.L., (2000). Premature Ovarian Failure in the Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 97(3):189-194.
22. Welt, C.K., (2008). Primary Ovarian Insufficiency: A more Accurate term for Premature Ovarian Failure. *Clinical Endocrinology.* 68:499-509.
23. Galloway, S.M., McNatty, K.P., Cambridge, L.M., Laitinen, M.P., Juengel, J.L., Jokiranta, T.S., et al., (2000). Mutations in an Oocyte-Derived Growth Factor Gene (BMP15) Cause Increased Ovulation Rate And Infertility In A Dosage-Sensitive Manner. *Nature Genetics.* 25:279-283.
24. Ellis, N.A. and German, J., (1996). Molecular Genetics of Bloom Syndrome. *Hum. Mol. Genet.:* 5 Spec no:1457.



25. Jaubert, F., Galmiche, L., Lortat-Jacob, S., and Fournet, J.C., Fellous, M., (2011). FOXL2 in Gonad Development and Pathology.: *Ark. Patol.* 73(4):10-3, Jul-Aug.
26. Bakalov, V.K., Anasti, J.N., Calis, K.A., Vanderhoof, V.H., Premkumar, A., Chen, S., et all., (2005). Autoimmune Oophoritis as a Mechanism of Follicular Dysfunction in Women with 46, XX Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Fertil Steril*: 84(4):958.
27. Saif, A. and Assem, M., (2017). Premature Ovarian Failure could be an Alarming Sign of Polyglandular Autoimmune Dysfunction: *Endocr. Regul.* 51(2):114-116.
28. Goswami, D. and Conway, G.S., (2005). Premature Ovarian Failure. *Hum. Reprod. Update.* 11(4):391-410.
29. Bhangoo, A., Buyuk, E., Oktay, K., and Ten, S., (2007). Phenotypic Features of 46,XX Females with StAR Protein Mutations.: *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 5(2):633-41.
30. Levine, M.A., Downs, R.W.J., Moses, A.M., Breslau, N.A., Marks, S.J., Lasker, R.D., et all., (1993). Resistance to Multiple Hormones in Patients with Pseudohypoparathyroidism. Association with Deficient Activity of Guanine Nucleotide Regulatory Protein. *Am J. Med.* 74(4):545.
31. Jankowska, K., (2017). Premature Ovarian Failure. *Prz Menopauzalny.* 16(2):51-56.
32. Corenblum, B., Rowe, T., and Taylor, P.J., (1993). High-dose, Short-Term Glucocorticoids for The Treatment of Infertility Resulting from Premature Ovarian Failure. *Fertil Steril.* 59:988-991.
33. Barbieri, R.L., (?). Management of Spontaneous Primary Ovarian Insufficiency (premature ovarian failure): <https://www.uptodate.com/MusePath/contents/management-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>.