

# PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ

Dr. Zeynep Alpay \*, Doç.Dr. Cem Fıçıcıoğlu \*, Op.Dr. Doğan Cantekin \*

## ÖZET:

**Amaç:** Prematür over yetmezliğinin potansiyel etiolojisini, kliniğini ve tedavi protokollerini gözden geçirmek.

**Şekil:** Literatür ışığı altında temel over fiziolojisi ve prematür over yetmezliğinin patofizyolojisi ve tedavisi hakkında özet bilginin sunulması. **Bulgular:** Prematür over yetmezliği seyrek görülen bir durum değildir. Çoğu vakada etiolojisi belli olmasa da bazı özel sebepler açıklanmıştır. Bir zamanlar prematür over yetmezliğinin kalıcı olduğu düşünülse de bir kısım hastada spontan remisyonlar gözlenmiştir. Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu için prematür over yetmezliği olan hastada yakın takip önerilmektedir. Tedavinin temeli hormon replasman tedavisidir ve en iyi gebelik şansı donör oositler ile elde edilmektedir.

**Sonuç:** Temel over embriyolojisini ve fiziolojisini anlamak hekimlere güncel tedavilerin uygulanmasını ve yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Prematür over yetmezliği; over disfonksiyonu; over fiziolojisi

## SUMMARY:

**Objective:** To present an overview of potential etiologies, clinical manifestations, and treatment modalities of premature ovarian failure

**Design:** The summary of basic ovarian physiology and the possible pathophysiologic processes and management options of premature ovarian failure as they appear in the literature.

**Result:** Premature ovarian failure is not an uncommon disorder. Although the etiology remains elusive in most cases, several rare specific causes have been discovered. Although premature ovarian failure was once thought to be permanent, a substantial number of patients experience spontaneous remissions. Because of the association with other autoimmune diseases, close follow-up is recommended in patients with premature ovarian failure. Hormone replacement therapy remains the cornerstone of treatment, and the best chance of achieving a pregnancy is through oocyte donation.

**Conclusion:** An understanding of basic ovarian embryology and physiology will allow clinicians to apply current treatments and develop new innovative therapies for their patients with premature ovarian failure.

**Key words:** Premature ovarian failure; ovarian dysfunction; ovarian physiology

## GİRİŞ

Premature over yetmezliği (POY) 40 yaşından önce amenore, hipoöstrojenizm ve artmış gonadotropin seviyelerine sebep olan bir durumdur.

1930'lerde hekimler 'prematür menopoz' durumunda idrar gonadotropinlerinin anormal artışını farkettiler. 1950'de Atria (1) precocious menopozlu 20 hasta takip etti ve POY'un temel klinik bulgularını yani 40 yaşından önce amenore, hipoöstrojenizm semptom ve bulguları ve viral bir hastalıkla ilişkisini açıkladı. 1960'ların başında Herz artmış gonadotropin seviyeleri bulunan fakat bunun yanında over biyopsisinde çok sayıda follikül görülen hastalar tarif etti. Bunu

Jones ve de Maraes-Ruehsen (2) 'in aynı bulguları bulunan ancak normal ovulasyon induksiyonuna yanıtız olan 3 hasta içeren yayınları takip etti. Rezistan overlerin bulunduğu bu duruma hastalardan birinin adı olan Savage Sendromu denilmiştir.

İlk zamanlar POY'un irreversible olduğu düşünülmüş ve serum FSH düzeyinin >40 IU/L olması primordial folliküllerin görülmemesinden dolayı kalıcı steriliteye sebep olduğu iddia edilmişti (3). Bu iddia 1982'de Rebar et al. (4)'in tarif ettiği tek FSH seviyesinin >40IU/L olduğu 26 POY'lu hastayla yaptığı çalışmada çürütüldü. Hormon profili olan 18 hastanın 9'unda follikül fonksiyonuna rastlandı. Bunun yanında 5 hastada ovu-

\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

lasyon olduğu ve hatta 1 hastanın gebe kaldığı yayınlandı.

Daha sonraki çalışmalarda normal karyotipli over yetmezliğinde hatta 2 veya daha fazla yüksek FSH değerinin gözleendiği durumlarda bile intermittan over fonksiyonunun olduğu vurgulandı.

Conway et al.'ın (5) retrospektif bir çalışmasında 135 hastasının 81'inde(%60) artmış östrodiol düzeyi ve/veya USG'de follikül yapısı ile over fonksiyonlarının varlığını göstermiştir.65 karyotipik olarak normal olan POY'lu hastaların ortalama 4 ay boyunca takip edildiği prospektif bir çalışmada yaklaşık %50 hastanın östradiol düzeyi >50 pg/ml olan over follikül fonksiyonu gözlenmiştir.%20'sinde ovulasyon serum progesteron seviyesinin >3ng/ml olması ile kanıtlanmıştır.Ayrıca %30-40'ında pelvik USG'de tespit edilen folliküller gözlenmiştir.

Laparotomi sırasında elde edilen over biopsisinde follikül gözlenmemesi follikül fonksiyonu ve ovulasyon olmadığı veya gebelik olamayacağı anlamına gelmez. Bu yüzden hem psikolojik ,hem fizyolojik açıdan prematür menoz yerine prematür over yetmezliği terimini kullanmak daha uygundur.Hatta prematür over yetmezliği de yanlış bir terimdir.Bu durumda over fonksiyonları tamamen kaybolmamıştır.Bu nedenle prematür over disfonksiyonu terimi daha doğru olacaktır.

Oogenezis, oogoniamın matür ova gelişinceye kadar geçirdiği evreleri içerir.Bu maturasyon doğumdan önce başlayıp puberteye kadar tamamlanamaz. Prenatal maturasyon; erken fetal yaşamda oogonia mitotik bölünme ile çoğalır.Tüm oogonialar doğum öncesinde primer oosit haline gelir.Primer oositler 1. meiotik bölünmeye doğumdan önce başlar fakat profazın tamamlanması puberte sonuna kadar olmaz.Primer oosit profazın dictyotene evresinde, pubertede seksüel maturiteye ulaşınca ve reproduktif sikluslar başlayınca kadar, yıllarca kalır.Primer oositi saran folliküller hücrelerin meio-

sisi durduran oosit maturasyon inhibitör(OMİ) olarak adlandırılan bir maddeyi salgıladıklarına inanılır.1. meiotik bölünmede bu kadar uzun süre kalma artan yaşla daha sık görülen nondisjunction gibi meiotik hatalardan sorumlu olabilir. Primer oositin uzamış meiotik bölünmesinin radyasyon vs. gibi çevresel faktörlerden etkilenebileceği mümkün görünmektedir. Doğumdan sonra artık başka primer oosit yapılamaz.Halbuki erkeklerde puberteden sonra primer spermatositler sürekli yapılabilmektedir.Postnatal maturasyon; puberteye kadar sessiz kalan primer oositler puberte ile uykudan uyanarak gelişmelerine devam ederler.Ovulasyondan kısa bir süre önce primer oosit 1.meiotik bölünmesini tamamlar, 1. polar cisim atılır,sekonder oosit oluşur.Ovulasyonda sekonder oositin nükleusu 2. meiotik bölünmeye başlar ve metafaza kadar ilerler ve durur. Eğer sekonder oosite bir sperm girerse 2. meiotik bölünme de tamamlanır ,2.polar cisim atılır, oosit matur ovum haline gelir. Yenidoğanda overlerde 2 milyon primer oosit vardır.Çocukluk döneminde çoğu geriler pubertede yaklaşık 300.000-400.000 tanesi kalır. Reprodüktif periyotta yaklaşık 400 tanesi sekonder oosit haline gelir ve ovulasyonla atılır.Follikül atrezisi ise programlanmış hücre ölümü olan apoptozis ile olur. Apoptozis hızını regüle eden faktörlerdeki değişiklikler erken over yetmezliğine neden olur.

POY'lu hastalar 2 guruba ayrılır:Follikülleri sayıca azalan hastalar ve folliküler disfonksiyonu olan hastalar.

Follikülleri azalan hastalar ya başlangıçta az primordial follikülü vardır ya da hızlanmış folliküler atrezisi mevcuttur.

Timik hipoplazi veya aplazi de POY'la birlikte görülür (6).Bu durum primordial folliküllerin sunumunda timusun önemini göstermektedir (7).

Singh ve Carr 8 tane 45 XO'lu ölü bebek üzerinde yaptıkları çalışmada,germ hücrelerinin gonadal ridge göç ettiğini ancak geç

prenatal dönemde primer oositlerde hızlanmış atreziye rastladılar. Bu ve bunun benzeri çalışmalar sonucunda normal follikül sunumu için iki sağlam ,aktif X kromozomuna ihtiyaç olduğu kanıtlandı(8).Günümüzde en sık X mozaizizmleri (45XO, 45XO / 46XX, 46XX / 47XXX) görülmektedir. Bazı sitogenetik ve klinik çalışmalar sonucunda ise normal over fonksiyonu için kritik bölge denilen Xq13-q26 bölgesi saptandı (9).Powell et al.(10) ise paternal kaynaklı daha proksimal yerleşimli Xq13.3-q21.1 genini bulmuştur.

Bunun aksine normal karyotipli POY hastalarının da mevcudiyeti somatik kromozomlarının (ya da gizli sex kromozom anomalileri) önemli olduğunu ispatlamıştır (11).

Galaktozemi galaktoz-1-fosfat-uridiltansferaz(GALT) enziminin eksikliği sonucu hepatosellüler, okuler, renal ve nörolojik zarara sebep olan seyrek rastlanan otozomal resesif bir hastalıktır. 47 hastalık bir çalışmada over yetmezliği yaklaşık %81 hastada gözlemlendi.Bunlardan 8'inde primer amenore, büyük çoğunluğunda ise POY puberti sonrası görüldü.(12) Galaktozemik hastalarda over yetmezliğinin gerçek sebebi bilinmemekte ancak follikül azalması, follikül disfonksiyonu veya anormal gonadotropinler suçlanmaktadır.

Kemoterapötik ajanlar hızlı çoğalan hücreleri tahrip ederler. Bu yüzden over tahribinin ilk fazı gelişen folliküllerin primer komponenti olan granüloza ve teka hücrelerinin tahribini içerir.Bazı kemoterapötik ajanlar özellikle alkilleyici gruptakiler hücresel DNA'yı değiştirerek hücre ölümüne sebep olurlar. Bu tip ajanlar over tahribinin ikinci fazı olan non-prolifere primordial follikülleri ilgilendirir. Kemoterapi sonrası over disfonksiyonu gelişme riski ,kişinin yaşına, doza ve ilaç tipine bağlıdır.Siklofosfamid tedavisi sonrası <40 yaşında bayanlarda amenore görülebilmesi için daha yaşlı bayanlara göre iki kat daha fazla doza ihtiyaç vardır.(13) Prepubertal overlerin bilinen direnci ise araştırmacıları tedavi öncesi ve sırasında

follikül gelişimini suprese etmeye yöneltmiştir.Oral kontraseptifler veya GnRH analoglarını kullanmışlar ancak sonuçları yeterli bilgi verememiştir (14). Daha radikal bir yöntem olan oositlerin krioprezervasyon yöntemiyle kemoterapi öncesinde alınması denenmiş ancak bu son yöntemin şu anda deneme aşamasında olduğu için sık kullanımı önerilmemektedir.

Çevresel toksinler özellikle sigaranın over yetmezliğine sebep olabileceği sigara içen bayanlarda erken menopoz görülmesiyle desteklenmektedir (15).

Bazı POY hastalarında (yeterli seviyede gonadotropinlere rağmen) normal görünümü olan oositler ve folliküller fonksiyon olarak yetersizdir.Bu duruma sebep olabilecek bazı özel şartlar mevcuttur ancak sebeplerin çoğu bilinmemektedir.

Östrojen sentezi için gerekli olan bir çok enzim bulunmaktadır.Bunların yetersizliklerinde normal primordial folliküller olmasına rağmen artmış gonadotropin seviyesi, gecikmiş puberte ve primer amenoreye rastlanmaktadır.(16,17)

Özel hücresel fonksiyonlar için G-protein eşliğinde gonadotropin reseptör uyarımı ikincil mesajcıları harekete geçirir.Gonadotropinler veya reseptörlerindeki defektler de over yetersizliğine sebep olur.

İmmun sistemdeki değişiklikler follikül tükenmesine veya normal over fonksiyonu tahribatı sonucunda POY'a sebep olabilir.Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte POY gözlenmesi birçok araştırmacıyı bu konuya yöneltmiştir. Guinet ve Pommatau (18) Addison hastalığı öncesinde POY görülen bir vaka sunmuşlardır. POY'lu hastaların %3'ünde otoimmün poliglandüler yetmezlik sendromu tip I ve II'ye rastlanmaktadır(19).En sık görülen immunité bozukluğu hipotiroidizmdir. Myastenia gravis,Crohn hst,vitiligo ve pernisyöz anemi POY'la görülen organ-spesifik hastalıklardır. SLE ve RA non-organ spesifik gruba girmektedir.Bu yüzden POY'lu hastaları otoimmün endok-

rin bozukluklar açısından taramakta fayda vardır.

Antiovarian antikor insidansları POY'lu hastalarda değişkendir(%0-67).POY'lu hastaların antiovarian antikorları fazla sayıda olmasına rağmen bazı araştırmacılar bu hastaların serumlarında nonovarian anti-jenlere bağlanan IgG'lere rastlamışlardır (20).Chiauzzi et al (21) myastenia gravis ve POY'lu 2 hastada FSH'in reseptörüne bağlanmasını inhibe eden IgG'lere rastladı.Von Wiessenbruch et al (22) POY'lu hastalarda FSH'in indüklediği granüloza hücre DNA sentezini inhibe eden IgG'leri gösterdi.Ancak bu antikorlar farelerde FSH'in testis FSH reseptörlerine bağlanmasını bloke edemedi.Bu da bize bazı antikorların bazı POY'lu hastalarda postreseptör fonksiyonları üzerine etkili olabileceği düşüncesini getirdi.

Başka çalışmalarda IgG tipinde ve over içinde hilar , granüloza ,teka hücrelerine ve korpus luteuma bağlanan steroid hücre antikorlarına rastlandı.Primer veya sekonder amenoreli Addison hastalarının sırasıyla %95 ve %60'ında steroid hücre antikorlarına rastlandı. Adrenal yetmezlik ve normal over fonksiyonu olan hastalarda steroid hücre antikorları olanların %40'ında 10-15 yıl içinde over yetmezliğinin geliştiği iddia edilmektedir.(19)

Araştırmalar sonucunda over disfonksiyonu gelişme insidansını belirlemede steroid hücre antikor tayininin sensitivitesi %100, spesifisitesi %56 olduğu ispatlandı.

İdiyopatik POY'lu hastalarda antienzim antikorlarına rastlanmamış ancak POY ve beraberinde adrenal hastalığı olanlarda antienzim antikorları pozitif bulunmuştur (23).

ZP proteinleri gonadotropin reseptör proteinleri gibi over dokusuna spesifiktir ve overin immunolojik harabiyetini başlatıcı bir rol oynadığı düşünülmektedir. Açıklanamayan infertilite vakalarında ZP'ye karşı otoantikorlara rastlanmıştır.Bu antikorla-

rin sperm bağlanmasını engellediği zannedilmektedir.

POY'lu hastaların bir kısmında yapılan over biyopsileri sonucunda ooforite rastlandı.Lenfositik ooforiti olan olguların %78'inde steroid hücre antikorları da görüldü. Ayrıca adrenal hastalığı olan hastalarda da lenfositik ooforit sebebiyle over yetmezliği gelişme riskinin arttığı iddia edildi.Bu tür hastaların büyük kısmında muhtemelen lokal lenfokin üretimi follikül steroidogenezini bozarak gonadotropinlere karşı feedback sinyali bozup follikül kistlerinin oluştuğu ve palpabl, ağrılı over kistlerine sebep olduğu gözlemlendi. Ooforit immunohistokimyasal analizinde çoğunlukla CD4+ ve CD8+ T lenfosit, birkaç B lenfosit, makrofaj, NK hücreleri ve fazla miktarda plazma hücresi bulundu (24).

Hill et al.(25) POY'lu 4 hastanın granuloza hücrelerinde MHC Class II molekülünün uygunsuz ekspresyonunu gösterdi. Yabancı antijenlere karşı olan immun yanıtı regüle eden MHC II molekülünün aşırı ekspresyonu overlere lenfosit akını arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca ooforit prematür luteinizasyona ve progesteron artışı ile over disfonksiyonuna sebep olduğunu iddia edenler de bulunmaktadır (26).Bazen de luteinize over dokusunda ooforit bulgusuna rastlanmaz. Bu durumda bazı hastalarda POY'un sebebinin graaf folliküllerinin uygunsuz nonooforitik luteinizasyonunun olabileceğini düşündürmüştür (27).

Retrospektif bir çalışmada Rebar ve Connolly (4) POY'lu hastaların %3.5'uğunun geçmişinde suçiçeği veya şigella veya sıtma gibi enfeksiyonlar olduğunu bildirmiştir.

Kabakulak geçirmiş, AIDS'li, lenfomalı ,antirejeksiyon ilaç kullanan transplantasyonlu veya CMV enfeksiyonlu(28) hastalarda POY görülebilir.

POY'lu hastalarda T lenfositlerinin oranlarındaki (CD4+, CD8+ veya CD4+/CD8+) değişiklikler göze çarpmıştır.MHC II molekülünün fazla ekspresyonu ile T hücrelerinin aktivasyonunda artış göz-

lenmiştir. Ho et al. (29) hipoöstrojenik durumun buna sebep olabileceğini iddia etmiştir. Bazı hastalarda östrojen replasman tedavisinin immun cevabı normale döndürdüğü gözlenmiştir. Grave's hst olduğu gibi POY'lu hastaların serumlarında da NK hücrelerinde azalma görülmüştür.

Kortikosteroidlerle yapılan immunosupresif tedavi sonrasında over fonksiyonlarında düzelme kaydedilmiştir(30). Kortikosteroid ek olarak plazmaferez/ timektomi veya IVIg tedavisi de yapılabilir.

Araştırmacılar immunogenetik belirteçler üzerinde de çalışmışlardır. Özellikle HLADR3'ün POY'la ilişkisini iddia edenler bulunmaktadır.

Nishizuka ve Sakakura (31) 1969'da 3 günlük bir fareye timektomi yapıp over disgenesi gelişimini gözlediler. Bundan başka otoimmun hastalıklara da rastladılar. Erken dönemde yapılan timektominin otoreaktif CD4+ hücrelerinin repertuarını kontrol eden CD4+ supresör ve/veya regülör T hücrelerinin kaybının buna sebep olduğu düşünülmektedir. Otoreaktör hücrelerinin kontrolünün kaybı çeşitli dokularda otoimmun tahribata sebep olur.

**Belirti ve Bulgular:** 40 yaşından önce mensturasyonun durması ilk belirtidir. POY'lu hastaların bir çoğunda akut olarak amenore gelişir. Sık gözlenen hikaye ise bir kontraseptif kullanımının kesilmesi veya gebelik sonrasında amenoreye rastlanmasıdır. Bir kısım hastada ise amenore öncesinde düzensiz kanamalar olur. Vazomotor semptomlar ,vajinit,disparoni, dizuri ile pollaküri gözlenir. Bu hastalarda over fonksiyonu beklenmedik bir anda intermitten olarak normale dönebilir (27).

**Hikaye:** Over cerrahisi, kanser kemoterapisi, radyasyon iatrojenik over yetmezliğini ekarte etmek için araştırılmalıdır. Yakın zamanda geçirilen kabakulak, AIDS gibi virütik enfeksiyonlar önemlidir. Kendisinde veya ailesindeki otoimmun hastalıklar, Addison hst ,tiroid bozuklukları, diabet, SLE,

RA, vitiligo, Crohn hst, Sjögren send gibi .Bu hastalıkların sebep olabileceği ek semptomlar gözden geçirilmelidir.

**Fizik Muayene:** En sık gözlenen POY'lu karyotip veya genotip anomalisi Turner Sendromudur. Akondroplazili hastalarda POY ve leiomyom sık görülür(32). POY ve sağırliğin bir arada görüldüğü bir sendrom da Perrault's sendromudur.(33)

Hipotiroidide ve pernisiyöz anemide saçların erken beyazlaşması, adrenal yetmezlikte aksiller ve pubik kılların azalması ve eldeki cilt kıvrımlarının ve dişetlerinin pigmentasyon artışına dikkat edilmelidir. SLE'de malar fasial maske ve alopesi, vitiligo pigmentasyon kaybı gözlenir. İyi bir tiroid muayenesiyle Grave's hst veya tiroiditin sebep olduğu büyüme tesbit edilebilir. Sekonder seks karakterlerinin gelişimi de birçok konuda fikir verir. Pelvik muayenede atrofik vajinit östrojen azlığında görülür ancak POY'lu hastalarda intermitten yeterli östrojen üretimi olduğu için normal vajinal mukozaya da rastlanılmaktadır. Lenfositik ooforit veya steroid enzim defektlerinde ağrılı veya ağrısız over büyümesi gözlenebilir. Son olarak da pituiter ve nörolojik muayeneyi de unutmamak gerekir.

**Laboratuvar:** POY tanısı için şu kriterler gereklidir:40 yaşın altındaki bir bayanda 4 ay veya daha fazla süren amenore ve 1 aylık veya daha fazla aralarla bakılmış iki serum FSH değerinin 40mIU/ml 'den fazla olması. Progesteron çekilme testinin faydası yoktur çünkü bazı POY'lu hastalarda intermitten olarak östrojen üretilir ve bu da çekilme kanaması yapabilir (4). Serum FSH değeri her zaman bize overlerdeki kalan primordial follikül sayısını göstermez, sadece gelişen antral folliküllerdeki östrojen-inhibin feedback'inin olmadığını gösterir. Fahri et al. (34) over stimülasyon protokolüne cevap veremeyen ve normal bazal FSH seviyesi olan 12 hastanın hepsinde 4-5 ay içinde POY geliştiğini yayınladı.

Sadece 35 yaşın altında POY'lu bayanlarda kromozom analizi yapmak gerekir. Bu yaş sınırı bazılarında göre 30 yaşdır (35). Otoimmün endokrin hastalıklar açısından tarama testleri gerekir. İyi bir anamnez ve fizik muayenenin arkasından serbest tiroksin, TSH, açlık kan şekeri, Ca, fosfat, B12, elektrolitler, kosintropin stimülasyon testi ve çeşitli antikörlerin taranmasında fayda vardır. Klinik olarak endike ise ESR, Antinükleer antikor, Ig'ler ve RF istenebilir. Gonadotropin salgılayan pitüiter tumor için genellikle 40 yaşın üstünde amenore, artmış gonadotropin seviyesi ve MSS semptomlarının olması gerekir. Godolini-um'lu MRI ve Thyrotropin-salğılayıcı hormonla FSH, alfa ve beta gonadotropin subunit stimülasyonu ile %80 gonadotropin adenomları tesbit edilir (36). Antiovarian antikörlerin, pelvik USG ve laparoskopik over biyopsisinin diagnostik faydası tam açıklanamamıştır. Ancak steroid hücre antikor pozitif, adrenal yetmezliği olan hastalarda antikörler POY gelişiminin bir göstergesi sayılabilir. Karyotiplerinde Y kromozomu görülen hastalarda gonadoblastoma riski açısından gonadektomi gerekir.

**Tedavi ve Prognoz:** POY'lu bir hastaya ilk yapılacak tedavi östrojen eksiklik semptomlarını gidermek, kemik yoğunluğunu korumak ve kardiovasküler riskini azaltmak açısından östrojen ve progesteron tedavisi vermektedir. Yaşlı bayanlarda günlük 0.625mg konjuge östrojen kemik mineral yoğunluğunu muhafaza için yeterlidir ancak genç bayanlarda vazomotor semptomları gidermek ve östrojenize vajen epiteli sağlamak için daha yüksek dozlarda (1.25mg) tedavi seçilmelidir. Endometrial hiperplazi riski açısından siklik MPA (5-10mg/gün 10-14 gün boyunca) eklenmelidir. Bu tedavi ile çekilme kanaması yaratılabilir. Yüksek doz MPA alanlarda yan etki görülürse kontinue konjuge östrojenle düşük doz MPA (2.5mg/gün) kullanılabilir. Oral yolla HRT kullanmak istemeyen hastalara 17-beta östrodiol içeren transdermal preparatlar verilebilir (37). Bu hastalarda over fonksiyonu nor-

male dönebileceği ve %5-10 gebelik şansı olduğunu hatırlatmalı ve gebelik istemeyenlere düşük doz oral kontraseptif (20-30microgram etiniyl östrodiol) verilmelidir.

POY'ların bir kısmı otoimmün hastalıklarla birlikte olduğu için bazı çalışmalarda immunosupresif tedaviyle normal over fonksiyonlarına dönüş gözlenmiştir. (38,39)

Yüksek doz gonadotropin over stimülasyonu denenmiştir (40). Ancak kesin kontrollü çalışmalar olmadığı için önerilmemektedir. Gonadotropin ile uyarılmış overde ek antijenler üretilip, granuloza hücrelerinde uygunsuz HLA-DR ekspresyonu olabilir. Bu da folliküllerin immun harabiyetini arttırabilir (41). 4 sefer boyunca haftalık gonadotropin ve östrodiol değerlerine bakılmalı ve eğer FSH değeri LH'dan yüksek değilse (FSH/LH oranı <1.0) ve östrodiol >50 pg/ml (180 pmol/L) ise bu hastalara ovulasyon indüksiyonu denenilebilir. (42)

POY'lu hastada kanıtlanmış tek gebelik tedavisi donör oosit fertilizasyonudur (43). Radyasyon almış veya kemoterapi görmüş POY'lu hastalarda donör oositle gebelik şansı düşüktür (44,45). Ayrıca kardeşten alınan oositlerle de gebelik şansının düşük olduğu gösterilmiştir (46).

POY'lu hormon replasman tedavisi alan hastaların en az yılda bir kere takip edilmeleri gerekmektedir.

Gelecekte oositlerin krioprezervasyon ile kendi oositlerini fertilizasyonda kullanma veya over reimplantasyonu gibi teknikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Atria A. La menapausia precoz y tratamiento hormonal. *Rev Med Chil* 1950;78:373-7
2. Jones GS, de Moraes-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597-600
3. Goldenberg RL, Grodin RL, Rodbard D, Ross GT. Gonadotropins in women with amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:1003-9

4. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;**53**:804-10
5. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil. Steril* 1996;**65**:337-41
6. Paller AS. Ataxia-telangiectasia. *Neurol Clin* 1987;**5**:447-9
7. Healy DL, Bacher J, Hodgen GD. Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation. *Biol Reprod* 1985;**32**:1127-33
8. Zinn AR, Page DC, Fisher EM. Turner syndrome; the case of the missing sex chromosome. *Trend Genet* 1993;**9**:90-3
9. Sarto GE, Therman E, Patau K. X inactivation in man: a woman with t(Xq;12q+). *Am J Hum Genet* 1973;**25**:262-70
10. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, et al. Molecular and cytogenetic studies of an X:autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994;**52**:19-26
11. Mattison DR, Evans MI, Schwimmer WB, White BJ, Jensen B, Schulman JD. Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 1984;**36**:1341-8
12. Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;**13**:802-18
13. Apperly JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment related gonadal failure in recipients of high dose chemotherapy. *Blood Rev* 1995;**9**:93-116
14. Morris ID, Shalet SM. Protection of gonadal function from cytotoxic chemotherapy and irradiation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;**4**:97-118
15. Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, Weiberg CR, Savitz DA, Hughes CL. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol* 1995;**85**:407-11
16. Yanase T, Sanders D, Shibata A, Matusi N, Simpson ER, Waterman MR. Combined 17 alpha hydroxylase/17,20 lyase deficiency due to a 7 basepair duplication in the N-terminal region of the cytochrome P450. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**70**:1325-31
17. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:3689-98
18. Guinet P, Pommatau E. Le pseudo-panhypopituitarisme par insuffisances associées ovariennes, thyroïdiennes, et séminales. *Ann Endocrinol (Paris)* 1954;**15**:327-32
19. Benerle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavano S et al. Premature ovarian failure-autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993;**39**:35-43
20. Wheatcroft NJ, Toogood AA, Li TC, Cooke ID, Weetman AP. Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure. *Clin Exp Immunol* 1994;**96**:122-8
21. Chiazuzzi V, Cigorruga S, Escobar ME, Rivarola MA, Charreau EH. Inhibition of follicle stimulating hormone receptor binding by circulating immunoglobulins. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;**54**:1221-8
22. van Weissenbruch MM, Hoek A, van Vlietbleeker I, Schoemaker J, Drexhage H. Evidence for existence of immunoglobulins that block ovarian granulosa cell growth in vitro. A putative role in resistant ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**73**:360-7
23. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;**81**:1871-6
24. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 1987;**6**:73-81
25. Hill JA, Welch WR, Faris HMP, Anderson DJ. Induction of class II MHC antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma: a potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 1990;**162**:534-40
26. Friedman CI, Guegen-Varol F, Luchas J, Neff J. Persistent progesterone production associated with autoimmune oophoritis. *J Reprod Med* 1987;**32**:293-6
27. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endoc Metb* 1994;**79**:1470-5
28. Moncayo R, Moncayo HE. Premature ovarian failure: evidence of the immunologic component. In: Ovarian autoimmunity: clinical and experimental data. 1st edition. Austin, TX: RG Landes Co., 1995:27-75
29. Ho PC, Tang GW, Lawton JW. Lymphocyte subsets and serum immunoglobulins in patients with premature ovarian failure before and after estrogen therapy. *Hum Rep.* 1993;**8**:714-6
30. Morris RS, Sauer MV. New advances in the treatment of infertility in women with ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993;**5**:368-77
31. Nishizuka Y, Sakakura T. Thymus and reproduction: sex linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice. *Science* 1969;**166**:753-5
32. Allanson JE, Hall JG. Obstetric and gynecologic problems in women with chondrodystrophies. *Obstet Gynecol* 1986;**67**:74-8
33. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Kawamura I. The Perrault syndrome: clinical report and review. *Am J Med Genet* 1988;**31**:623-9
34. Farhi J, Homburg R, Ferber A, Orvieto R, Ben Rafael Z. Non-response to ovarian stimulation in normogonadotropic, normogonadal women: a clinical sign of impending onset of ovarian failure pre-empting the rise in basal FSH levels. *Hum Reprod* 1997;**12**:241

35. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and *Infertility 5th edition 1994*:411
36. Daneshdoost L, Gennerelle TA, Bashey HM, Savino PJ, Sergoot RC, Bosley TM, et al. Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med* 1991;**324**:589-94
37. Marty JP. New trends in transdermal technologies: development of the skin-patches. Menorest. *Int J Gynecol Obstet* 1996;**52**(Suppl 1): S17-20
38. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, DeCherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure *J Clin Endoc Metab* 1990;**70**:69-75
39. Coreblum B, Rowe T, Taylor PJ. High dose short term glucocorticoids for the treatment of infertility resulting from premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1993;**59**:988-91
40. Check JH, Nowroozi K, Chase JS, Nazari A, Shapse D, Vaze M. Ovulation induction and pregnancies in 100 consecutive women with hypergonadotropic amenorrhea *Fertil Steril* 1990;**53**:811-6
41. Tidey GF, Nelson LM, Philips TM, Stillman RJ. Gonadotropins enhance HLA-DR antigen expression in human granulosa cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**167**:1768-73
42. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and *Infertility 5th edition 1994*:412
43. Fitch JP, De Saint Victor J, Richer C, Pinsky L, Sitahal S. Premature menopause due to a small deletion in the long arm of the X chromosome : a report of three cases and review *Am J Obstet Gynecol* 1982;**142**:968-72
44. Franco Junior JG, Baruffi RL, Mauri AL, Pertersen CG, Campos MS, Oliveria JB. Donation of oocytes as treatment for infertility in patients with premature ovarian failure. *Rev Paul Med* 1994;**112**:510-6
45. Pados G, Camus M, Van Waesberghe L, Liebaers I, Van Steirteghem A, Devroey P. Oocyte and embryo donation: evaluation of 412 consecutive trials. *Hum Reprod* 1992;**7**:1111-7
46. Sung L, Bustillo M, Mukherjee T, Booth G, Karstaedt A, Cooperman AB. Sisters of women with premature ovarian failure may not be ideal ovum donors *Fertil Steril* 1997;**67**:912-6

**Yazışma Adresi**

**Bağdat Cad. No.272 D. 10**

**Ankara Apt. Caddebostan**

**İstanbul**

**Tel: (0 216) 356 76 81**