



PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY

Özlem Gün ERYILMAZ, Saynur YILMAZ, Melike DOĞANAY, Gülnur ÖZAKŞIT
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi.-ANKARA

Geliş Tarihi:19.12.2011

Kabul Tarihi: 19.02.2012

Giriş

Prematür over yetersizliği (POY), 40 yaşından önce, overlerin fonksiyon kapasitesindeki azalmayı ifade eder. POY ile menapozal semptomlar başlar, subfertilite, uzun dönemde ortaya çıkabilecek kardiovasküler problemler, osteoporoz riski ve hatta psikolojik sıkıntılar oluşabilecek komplikasyonlar arasındadır. Etiyolojik faktörler içinde çoğu idiopatik olmakla birlikte, oofektomi, kemoterapi, radyoterapi, genetik bozukluklar, otoimmüne adrenal ve tiroid hastalıkları ve FSH reseptör defektleri sayılabilir. Tedavinin temelinde estrogen ve progesteron içeren kombine preparatlarla hormon replasmanı vardır. Spontan gebelik çok az görülür, infertilite tedavilerinin başarısı yok denecek kadar azdır, çocuk sahibi olma ancak ülkemizde yasal olmayan donör oositli IVF ile mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Prematür over yetersizliği, infertilite

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency (POF) describes the diminished ovarian functions before the age 40. Related with the clinics of POF, menopausal symptoms, subfertility, long term cardiovascular dysfunctions, osteoporosis and psychological problems are mentioned. Among the etiological factors most of them are idiopathic, and the less frequently pronounced items consists of oophorectomy, chemotherapy or radiotherapy, genetic factors, autoimmune adrenal and throid problems and FSH reseptor defects. Related with the infertility treatments no intervention has been found to improve conception rates. IVF with donor oocytes is the only treatment option.

Keywords: Premature ovarian insufficiency, Infertility

Giriş

Tanım olarak prematür over yetmezliği, over fonksiyonlarının tamamen durduğu durumu anlatırken, daha güncel bir ifade olan prematür over yetersizliği (POY), overlerin fonksiyon kapasitesindeki azalmayı ifade eder. Yetmezlik ile yetersizlik birbirinden farklıdır, bu farkı belirtmek adına yetersizlik ifadesinin kullanılması daha gerekli hale gelmiştir. 40 yaşından önce over fonksiyonlarının azalması POY olarak tanımlanır (1). İnsidansı, 1/100 civarındadır, bu oran 30 yaşından önceki yetersizliklerde, 1/1000'dir (2). POY tanısı ile kadın hayatında oldukça önemli de-

ğişiklikler ve pek çok sistemi ilgilendiren hastalıklar meydana gelir. Menapozal semptomlarla birlikte subfertilite, uzun dönemde ortaya çıkabilecek kardiovasküler problemler, osteoporoz riski ve hatta psikolojik sıkıntılar bunlar arasındadır (3).

Sekonder amenore ile gelen hastada, ilk sıralarda olmamakla beraber POY akla gelmelidir (4). Bir ay ara ile bakılan FSH değerlerinin menapozal seviyede tespiti POY şüphesini destekler. Hastanın anamnezinde iniş ve çıkışlar gösteren menapozal semptomlar (ateş basması, gece terlemeleri, vajinal kuruluk, azalmış libido, uyku

ve konsantrasyon bozukluğu, halsizlik, moral bozukluğu olabilir. Primer amenoreli kadında bu semptomlar çok görülmezken, sekonder amenoreli POY hastaları, bu konuda daha sıkıntılı bir süreç geçirirler.

Tanı

POY şüpheli hastalarda, en az 6 ay devam eden amenore/oligomenore ile birlikte 4 hafta aralıklarla bakılan iki FSH değerinin > 30 IU/l olması tanıyı koyar. Estrojen seviyesi genellikle çok düşüktür, ama overin fonksiyonel olduğu dönemler de olabileceğinden, zaman zaman estrojen, yeterli seviyelerde tespit edilebilir. Her ne kadar FSH pratik kullanımda ilk akla gelen tetkik olsa da, yüksek bir güvenilirliğe sahip değildir. FSH değerleri sikluslar arasında çok değişir ve reproduktif durum değerlendirmesinde yanıltıcı olabilir. Bu nedenle, daha net ve daha yüksek güvenilirlikli bir belirteç arayışına girilmiş ve Anti Müllerian Hormon (AMH) kullanımı POY tanısında yerini almıştır. AMH folikül sayısının azalması ile yakında ilişkilidir ve menapozda çok düşük seviyelere iner. POY hastalarındaki menapozda yakın değerler, gerçek bir over yetersizliğini ortaya koyar. Transvajinal USG ile antral folikül sayısı POY tanısında kullanılan diğer bir parametredir. Folikül sayısı oldukça azdır. Özellikle genç hastalarda geçici olarak folikül aktivasyonu gözlemlenebilir, bu durum %5-10 oranında görülen spontan gebelik durumunu açıklamaktadır (5).

Etiyoloji

Oofektomi, kemoterapi veya radyoterapi gibi over yetersizliğini açıklayan net bir sebep olmadıkça, POY hastasına detaylı analizler yapılmalıdır. Tüm araştırmalara rağmen, %90 hastada neden belli değildir. Follikül havuzunun tükenmesi üç temel seviyede oluşabilir:

- Intrauterin hayatta yeterli follükül oluşmaması,
- Folikül tüketiminin artması,
- Otoimmün veya toksik etkilerle follükül harabiyeti.

Nadir olarak görülen diğer bir durum da FSH reseptör bozukluğu sonucu oluşan over yetersizliğidir. Bu durumda follikül havuzu yeterli görünür, fakat FSH'ya cevap olmadığı için, folliküller olgunlaşamaz (6). Diğer nedenlerden kaynaklanan POY kliniği ile tamamen aynıdır.

1.Genetik Hastalıklar

POY tanısı alan hastaya karyotip analizi yapılmalıdır. Bu test özellikle 25 yaşından önce başvuranlar için çok daha önemlidir (7). X kromozom mosaisizmi (45,X; 46,XX; 47, XXX) ve Y kromozom mosaisizmi (46,XY; 47,XYY; 47,XXY) gibi sayısal anomaliler yanında X kromozomu translokasyonu veya delesyonu gibi yapısal anormallikler de tespit edilebilir. X kromozomunun kısa kolunda (Xp) over germ hücreleri için gerekli olan, migrasyon,

maturasyon ve diferansiyasyonda etkili olduğu düşünülen genler vardır, bu nedenle bu kolda meydana gelecek bir mutasyon, over yetersizliği ile sonuçlanabilir. Netlik kazanmış genler çok az olmakla birlikte, ilişkili olduğu düşünülenler BMP15 (Bone Morphogenic Protein) ve Transforming Growth Factor β (TGF β) gen ailesi olabilir. X kromozomunun uzun kolunda da ilişkili genler mevcuttur, bunlar arasında XIST (X-inaktivasyon geni), DACH2 ve QM sayılabilir (8,9).

Turner sendromu (Monozomi X; 45,X), gonadal disjenezi, amenore, düşük kulak, kısa boy ve kubitüs valgus ile karakterize, nadir görülen genetik bir hastalıktır. Bu hastalardaki gonadal yetersizlik genellikle primer amenore nedenidir, fakat sekonder amenore ile gelen Turner hastası, POY kliniğini sergiler.

Trizomi X (47, XXY), multiple genitöüriner sistem anormallikleri ile karakterize, nadir görülen ve normal matürasyonu takiben POY gelişme riski olan bir durumdur. Bir araştırmada POY hastalarının yapılan genetik analizleri sonucunda %3 Trizomi X tespit edilmiştir (10).

Frajl X (FMR1) premutasyonları, POY hastalarının %4-5'inde görülür, ailesel POY durumlarında ise bu oran, %14'e çıkar (11,12). Bu gen mutasyonunun nasıl bir mekanizma ile POY yaptığı bilinmese de, folliküler atreziiyi hızlandıran bir protein üretimi olduğu düşünülmektedir. Gebelik durumunda çocuğa geçme riski konusunda aile mutlaka bilgilendirilmelidir. Tüm bu çalışmalar ışığında, POY ile FMR1 gen ilişkisi ortaya konulmuştur ve ACOG'un son kılavuzunda da, POY hastalarında FMR1 gen premutasyonu taraması önerilmektedir (13).

2. Otoimmün Hastalıklar

POY vakalarının % 30'unda otoimmüne hastalık ilişkisi olduğu düşünülmektedir (14). Otoimmüne adrenal, tiroid hastalıkları ve myetenia gravis bunlar arasında sayılabilir. Addison hastalığında ve otoimmüne tiroidit vakalarında POY riski artmıştır, bu nedenle adrenal 21-hidroksilaz (CYP21) enzimi antikorları ve tiroid otoantikorları (tiroid peroksidaz ve tiroglobulin antikorları) açısından taramak gerekir. Antiover antikorlarının POY patolojisindeki yeri net değildir (15).

Diğer Sistemik Hastalıklar

Tiroid disfonksiyonu, POY hastalarında sık görülür. Otoantikor bakılmasını ve tiroid fonksiyon testlerini takiben, her 2-3 yılda bir tiroid değerlendirmesi yapmak gerekir. Addison hastalığı riski açısından da adrenal otoantikorlar takip edilmelidir.(16).Estrojen eksikliğine bağlı gelişebilecek kemik mineral dansitesindeki azalma, DEXA ile takip edilmeli, FRAX skorlama sistemi ile osteopeni veya osteoporoz varlığı erken dönemde tespit edilerek, gerekli tedaviler ile kemik korunması sağlanmalıdır (17).

Psikolojik açıdan POY, kabul edilmesi zor bir durumdur, özellikle infertil hastalarda, ciddi destek gerektiren semptomlar oluşabilir. Seksüel disfonksiyon ve depresyon, bu hastalarda sık görülür. Psikolog veya gerekli hallerde psikiatri desteği unutulmamalıdır.

Tedavi

1.Hormon Tedavisi

Hormon tedavisi, semptomları tedavi etmek ve estrojen eksikliği sonrası gelişebilecek komplikasyonları engellemek için kullanılır. POY hastaları daha genç olduğu için, estrojen tedavisinin getireceği meme kanserinde artış ve tromboemboli gibi riskler, yaşlı postmenapozal hastalara göre daha az görülecektir. POY hastaları ayrıca estrojen almadıkları takdirde, kardiovasküler problemlerle karşılaşabilecekleri konusunda uyarılmalıdırlar (18). IMS (International Menopause Society), EMAS (European Menopause and Andropause Society) ve NAMS (North American Menopause Society) dernekleri POY hastalarında 50 yaşına kadar HRT verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (19-21).

Estrojen oral yolla 1-2mg 17β estradiol ya da 0.625–1.25mg konjuge ekine estradiol olarak verilebilir. Tromboembolik risklerin daha düşük olması sebebiyle günlük 100µg 17β estradiol salgılayan transdermal bantlar oldukça pratiktir, fakat POY hastaları genç oldukları için bantların görülmesi endişesiyle genellikle oral yolu tercih etmektedirler. Endometrial hiperplaziye karşı koruyucu amaçlı progesteron mutlaka eklenmelidir. Devamlı HRT yerine, aylık 12-14 gün 100–200 mg mikronize progesteron ya da 5–10 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) içeren siklik preparatlar daha uygundur.

POY hastalarında %5-10 oranında gebelik olabileceği unutulmamalı ve çocuk istemeyen hastalarda mutlaka korunma önerilmelidir. Bu konuda kombine oral kontraseptifler, hormon tedavisi ve gebeliğe karşı korunmayı aynı anda yaptığından, tercih edilecek ilaçlardır. 20 yaşındaki bir POY hastasında kombine oral kontraseptiflerin ve HRT'nin birbirine üstünlüğü yoktur. HRT'nin kontrendike olduğu durumlarda (migren veya geçirilmiş tromboembolik olay) transdermal yol kullanılmalıdır.

POY hastalarında transdermal testosteron kullanımı konusunda fikir birliği yoktur. Libido eksikliği veya seksüel disfonksiyonda deneme amaçlı verilebilir.

Osteoporoz riski için bifosfonat kullanımı uzun süre tedavi gerektiren bu hastalarda detaylı çalışılmamıştır. Gebelik tedavisi alanlarda mutlaka kesilmelidir. Günlük 1200–1500 IU D Vitamini ve 1200 mg Ca desteği mutlaka verilmelidir. Serotonin geri alım inhibitörleri, venlafaksin ve klonidinin, ateş basmalarına olan etkileri POY hastalarında daha azdır.

2.Fertilite Tedavisi

Hangi POY hastasının gebe kalacağını belirlemek mümkün değildir. Bu konudaki pozitif prognostik faktörler arasında kısa amenore süresi, otoimmüne nedene bağlı POY ve USG'de follikül aktivitesinin görülmesi sayılabilir (22,23).

Çok düşük AMH seviyelerinde bile gebelik olabilirken, maalesef POY hastalarında, over stimülasyonu, FSH baskılanması veya steroid kullanımı yetersizdir (22). Tek tedavi yöntemi donör oositli IVF'dir ve bu yöntem ülkemizde yasal değildir.

Takip

Estrojen doz ayarlaması, semptomların ve kemik densitesinin takibi ile yapılmalıdır. FSH normal seviyelere inmeyeceği için, ölçümlerine gerek yoktur. Aynı şekilde serum estradiol seviyelerinin de bir katkısı yoktur. Kemik densitesi, 3-5 yılda bir DEXA ile ölçülmelidir. Yıllık genel kontrol her hastaya mutlaka önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Nelson LM. Clinical Practice: Primary ovarian insufficiency. N Eng J Med 2009; 360:606–14.
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1986; 67:604–6.
3. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. J Psycho Obstet Gynaecol 2000; 21:167–74.
4. Munster K, Helm P, Schmidt L. Secondary amenorrhoea: prevalence and medical contact – a cross-sectional study from a Danish county. Br J Obstet Gynaecol 2002; 99:430–3.
5. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril 2005; 84:958–65.
6. Aittomäki K, Lucena JLD, Pakarinen P, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell 1995; 82:959–68.
7. Rajangam S, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhoea. Saudi Med J 2007; 28:187-92.
8. Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135:146-54.
9. Massad-Costa AM, da Silva ID, Affonso R, Soares JM, Jr., Nunes MG, de Lima GR, Baracat EC. Gene analysis in patients with premature ovarian failure or gonadal dysgenesis: a preliminary study. Maturitas 2007; 57:399-404.
10. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. Fertil Steril 2003; 80:1052–4.

11. Murray A, Webb J, Grimley S, et al. Studies of FRAXA and FRA-XE in women with premature ovarian failure. *J Med Genet* 1998; 35:637-40.
12. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 97:189-94.
13. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome, *Obstet Gynecol* 2006; 107:1483.
14. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, et al. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65:337-41.
15. Luborsky J, Llanes B, Davies S, et al. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in the general population. *Clin Immunol* 1999; 90:368-74.
16. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, et al. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2002; 17:2096-100.
17. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteopor Int* 2008; 19:385-97.
18. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65:161-6.
19. Sturdee DW, Pines A. International Menopause Society Writing Group, Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacter* 2011; 14:302-20.
20. Position Statement Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17:242-55.
21. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, et al. European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67:91-3.
22. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999; 5:483-92.
23. Bidet M, Bachelot A, Touraine P. Premature ovarian failure: predictability of intermittent ovarian function and response to ovulation induction agents. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 416-20.

Sorumlu Yazar: Özlem GÜN ERYILMAZ

Zekai Tahir Burak

Kadın Sağlığı Eğitimi Ararştırma Hastanesi-ANKARA

GSM: 0533 744 89 41

Email:eryilmaz@gmail.com