

Konu 33

Prematür Ovaryan Yetmezlikte Gebelik Elde Etmeye Yönelik Stratejiler

Dr. Şeyma HASÇALIK
Dr. Mehmet BOZ

Tanım ve Terminoloji

Prematüre ovaryan yetmezlik (POY), 40 yaşından önce menstruasyonun kesilmesi olarak tanımlanır. Tanı, artmış gonadotropin ve düşük östrojen düzeylerini gösteren biyokimyasal testlerle desteklenir. Oofektomi, pelvik radyasyon ve kemoterapi haricinde, POY etyolojisi, ovaryan disgenezis, gonadotropin direnci ve otoimmün bozukluklar gibi geniş ve heterojen durumları kapsar. Bununla birlikte vakaların birçoğunda POY'in sebebi bilinmezliğini koruduğundan bu hastalar idiopatik olarak değerlendirilir. POY tam anlamıyla bir erken menopoza değildir ve ovaryan yetmezlik her zaman ısrarcı değildir. Bu sebeple POY tanımı bu tür hastalar için uygun bir tanım değildir. Açıkça gösterilmiştir ki bu hastaların yarısında foliküler aktivite kanıtına rastlanmış ve tahminen %25'inde tanı konulduktan sonra ovulasyon gerçekleşmiş ve yaklaşık %5-10'u da spontan olarak gebe kalmıştır. Yani "**prematür menopoza**" doğru bir tanım değildir. **Hipergonadotropik amenore** daha doğru bir tanımdır. Ayrıca genç kadınlarda pek çok kanser için kullanılan kemoterapötik ajan ve radyasyonun ovaryan yetmezliği tetiklediği bilinmektedir. Anovulasyon ile birlikte artmış

FSH ve azalmış E2 durumu olsa bile bu durum geçici olabilir ve bu şekildeki hastalarda bile gebelik oluşabilir (1-6).

Bütün bu gözlemler POY teriminin hastada uyandırdığı umutsuzlukla birleştirildiğinde bazı araştırmacılar POY teriminin bırakılması gerektiğini söylemiş POY terimi yerine ilk kez Endokrinolojist Düller Albright tarafınca kullanılan **primer ovaryan yetmezlik** terimi önerilmiştir. Bazı başka araştırmacılar klinik tabloyu anlatmak için anomaliyi over ile sınırlandırmayan **hipergonadotropik amenore**, **hipergonadotropik hipogonadizm** ve **primer hipogonadizm** terimlerini de kullanmışlardır. **Prematüre ovaryan yetersizlik ise (POI: prematüre ovarian insufficiency) ovarian fonksiyonların değişmiş olmakla beraber devamlılığını ifade eder.** Teşhisi konulduktan sonra hangi kadında foliküler aktivite veya yumurtlama kanıtının yeniden gözükülebileceğini tespit etmek mümkün değildir. Literatürde ovaryan biyopsi ile foliküle rastlanmayan kadınların doğum yaptığını gösteren bazı vakalar vardır. **Gebelik kaybı oranları da (%20) normal popülasyonla oldukça benzerdir.** Ne gebelik süresince ne de çocukluk çağı boyunca spesifik hastalıklar tanımlanmamıştır (1-6).

POY Nedenleri

POY klinik olarak prepubertal başlangıçlı primer amenore (bu vakaların %50'si ovaryan disgenezistir) ile veya folikülogenezin durması veya foliküllerin erken azalmasıyla bağlantılı sekonder amenore ile tamamlanan heterojen bir durumdur. Primer amenore, spontan ovaryan fonksiyon gelişiminde en kötü prediktif faktör gibi görünmektedir (1-6).

POY kadınların kabullenmekte zorlandığı dolayısı ile bilgilendirirken çok dikkatli olunması gereken bir tanıdır. Çoğu POY'li hastada altta yatan neden tam olarak anlaşılabilmiştir. Hipergonadotropik hipogonadizmin neden olduğu birçok vaka mevcuttur. Çoğu vakayı açıklayan tek bir neden bulunamamıştır. Altta yatan sebep folikül gelişim eksikliği veya folikülogeneziste bozukluğa sebep olabileceği gibi total oosit yokluğuna da yol açabilir. Malignite tedavisinde KT ve RT kullanılıyor olması çoğu

- oldukça zordur.
- Kontrollü çalışmaların çoğu idiopatik POY'lu hastalarda uygulanmıştır.
 - Çalışmaların tamamında, çalışmaya dâhil olabilmek için FSH düzeylerinin en az iki defa 40 mIU/ml üzerinde olma ölçütü kullanıldı. Diğer kriterler ise çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir.
 - Tartagni ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma haricindeki hiçbir araştırmada tedavinin gerçek bir faydası gösterilememiştir.
 - Ne olursa olsun gebelik oranları ve ovulasyona yardım edebilme ihtimaliyle beraber, klimakterik belirtilerden kaçınmak için östrojen replasman tedavisi önerilmesi akla yatkın görünmektedir.
 - Hiçbir özellik, POY hastalarında ovaryan fonksiyonların yeniden başlayabilmesinin tahmin edilebilmesinde iyi bir belirteç değildir.
 - Ovaryan rezervin yeni bir non-invaziv belirteci olan AMH tedaviden yarar görebilecek hastaların seçilmesinde kullanılabilir.
 - POY'li olgular jinekolog, endokrinolog ve klinik genetikçinin beraber katıldığı multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmelidir.
 - Ne yazık ki, terapötik müdahalelerin etkinliği hakkında çok az bilgi var.

KAYNAKLAR

1. Welt CK. 2007. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* Oct. 29 (www.blackwellsynergy.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x).
2. Coulam CB, Adamson JF et al. 1986. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986;67:604-606.
3. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606-614.
4. Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:146-154.
5. Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000;56:643-649.
6. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804-810.
7. Zinn AR, Ross JL. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF). *Semin Reprod Med* 2001;19:141-146.
8. Huntriss J, Hinkins M, Picton HM. cDNA cloning and expression of the human NOBOX gene in oocytes and ovarian follicles. *Mol Hum Reprod* 2006;12:283-289.
9. Soyol SM, Amleh A, Dean J. FIGalpha, a germ cell-specific transcription factor required for ovarian follicle formation. *Development* 2000; 127:4645-4654.
10. Lourenco D, Brauner R, Lin L, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:1200-1210.
11. Mansouri MR, Schuster J, Badhai J, et al. Alterations in the expression, structure and function of progesterone receptor membrane component-1 (PGRMC1) in premature ovarian failure. *Hum Mol Genet* 2004; 17:3776-3783.
12. Monnier-Barbarino P, Forges T, Faure GC, Bene MC. Gonadal antibodies interfering with female reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:135-148.
13. Drexhage HA, Bottazzo GF, Bitensky L, et al. Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema. *Nature* 1981; 289:594-596.
14. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26:1054-1059.
15. Jequier AM, Davis SR. The premature menopause: An example of a difficult diagnostic problem. In *Programs and Abstracts of the 1st Australasian Menopause Society Congress, Perth, Australia, 1997*
16. Welt CK, Hall JE, Adams JM, Taylor AE. Relationship of estradiol and inhibin to the follicle-stimulating hormone variability in hypergonadotropic hypogonadism or premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:826-830.
17. Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP. Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone. *Reproduction* 2002; 124:601-609.
18. Mehta AE, Matwijiw I, Lyons EA, Faiman C. Noninvasive diagnosis of resistant ovary syndrome by ultrasonography. *Fertil Steril* 1992; 57:56-61.
19. Massin N, Gougeon A, Meduri G, et al. Significance of ovarian histology in the management of patients presenting a premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2004;19:2555-2560.
20. D.R. Mishell Jr., R.M. Nakamural and P.G. Crosgnani et al., Serum gonadotropins and steroid patterns during the normal menstrual cycle, *Am J Obstet Gynecol* 111 (1971), pp. 60-65.
21. R.J. Chetkowski, D.R. Meldrum and K.A. Steingold et al., Biologic effects of transdermal estradiol, N

- Engl J Med 314 (1986), pp. 1615–1620. _
22. H. Guttman, Z. Weiner and E. Nikolski et al., Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome, *Clin Endocrinol* 54 (2001), pp. 159–164.
 23. N.R. Hampton, M.C. Rees and D.G. Lowe et al., Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women, *Hum Reprod* 20 (2005), pp. 2653–2660.
 24. B.S. Kanders and R. Lindsay, The effect of physical activity and calcium intake on the bone density of young women age 24–35, *Med Sci Sports Exerc* 17 (1985), p. 284.
 25. M. Rees and N. Panay, The use of alternatives to HRT for the management of menopause symptoms, RCOG, London Scientific Advisory Committee (2006) Opinion Paper 6.
 26. Tidey GF, Nelson LM, Phillips TM, Stillman RJ. Gonadotropins enhance HLADR antigen expression in human granulosa cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1768–1773.
 27. Nelson LM, Kimzey LM, White BJ, Merriam GR. Gonadotropin suppression for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: a controlled trial. *Fertil Steril* 1992;57:50–55.
 28. 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;5:483–492.
 29. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, et al. Effects of pretreatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–861.
 30. Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, et al. A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1994;62:726–730.
 31. Van Kasteren YM, Braat DD, Hemrika DJ, et al. Corticosteroids do not influence ovarian responsiveness to gonadotropins in patients with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 1999;71:90–95.