

PREMATÜR OVERYAN YETMEZLİK ve ERKEN MENOPOZ

Tuğba GÜRBÜZ¹

GİRİŞ

Prematür overyan yetmezlik (POY) ilk kez 1930 yılında, adet gecikmesi ve üriner gonadotropin seviyelerinde meydana gelen artış olarak tarif edilmiştir (1). Overyan fonksiyonların kaybı sıklıkla ilerleyici bir süreçtir ve uzun yıllar boyu oluşarak menopozda sona erer. Buna rağmen bazı kadınlarda, overyan fonksiyon doğal nedenler, kemoterapi (KT) veya cerrahi sonrası umulandan daha erken ve ani olarak kaybolur. Overdeki fonksiyonel primordial folliküllerin 40 yaş altında erken tükenmesi ve over fonksiyonlarının durması, POY veya erken menopoz olarak adlandırılmaktadır (2).

İNSİDANS

POY; yaşları 40'ın altında olan kadınları % 1-2 oranında etkileyen, yaşları 30'un altındaki kadınları ise %0,1 oranında etkileyen yaygın bir bozukluktur (1). Yaş ile paralel olarak insidansında da artış görülür. 20, 30 ve 40 yaş için, sırasıyla %0,01, %0,1 ve %1 oranlarında insidans söz konusudur (3). POY; 40 yaşın altındaki kadınlarda, dört aylık amenore süreciyle, birer aylık aralıklarla incelenen folikül stimüle edici hormon (FSH) serum değerinin 40 IU/L'nin üzerinde

tespit edilmesi ve seks steroidlerindeki azalmayla ortaya çıkar (4,5). Etkilenen kadınlarda, yaklaşık %50 oranında, over fonksiyonu değişik düzeylerde sürmektedir. Hatta %5-10 oranında olguda tanı konmasından sonra gebe kaldıkları ve doğum yapabildikleri gözlenmiştir (4-6).

ETİYOLOJİ

POY, sebepleri ve fenotipi yönünden fazlaca değişkenlik barındıran heterojen bir bozukluk olup; POY'a yol açan mekanizmaya henüz tam olarak bir açıklık getirilememiştir. Normal over gelişiminde rol oynayan çok sayıda etken mevcuttur. Söz konusu etkenlerin hassas bir denge halinde koordine olmasıyla, normal over gelişimi gerçekleşmektedir. Bu etkenlerden herhangi birine ilişkin yaşanabilecek bir sorun, bu sürecin sekteye uğramasına neden olacaktır. Bu çerçevede, POY sınıflandırması için bu duruma yol açan durumların tanımlanması doğru olacaktır. POY 2 farklı şekilde ortaya çıkabilir:

1. Genetik problemler: Disgenetik Gonadlar (Ör: Turner Sendromu), Galaktozemi
2. Nedenini bildiğimiz veya bilmediğimiz bir biçimde yumurtalıklarda folliküllerin haraplanması, bitmesi ya da fonksiyon kaybına uğraması (Overyan folikül disfonksiyonu)

¹ Dr. Öğr. Üyesi Tuğba GÜRBÜZ, Özel Medistate Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, drtgurbuz@hotmail.com



BİLİNMESİ GEREKEN ÖNEMLİ NOKTALAR

1. Hastalığın erken fark edilmesi ve erken tanı konması, osteoporoz gelişiminin önlenmesi ve ilerleyen süreçte meydana gelebilecek koroner arter hastalığından korunmak adına önem taşımaktadır.
2. POY tanısı konmasının ardından, tüm hastalara karyotipleme yapılmalıdır.
3. POY otoimmün kaynaklı hipotiroidi, Addison hastalığı, diyabetes mellitus gibi endokrin problemlerinin ilk göstergesi olabilir. POY ve Hipotiroidi ilişkisi göz ardı edilmemeli, tiroid fonksiyonları takip sürecinde muhakkak incelenmelidir.
4. Olgular için multi-disipliner yaklaşım benimsenmelidir. Tedavi yönetim sürecine tam uyumlarını ve klinisyenleri durumlarına ilişkin objektif biçimde yönlendirebilmelerini sağlamak adına; fertilité isteği olsa da olmasa da, tüm olguların bu durumun yönetimine psikolojik anlamda iyi hazırlandığından emin olmak gerekir. Hastalara beslenmeden cinsel aktiviteye uzanan pek çok konuda danışmanlık hizmeti sağlanması, bu bağlamda oldukça önemlidir.
5. POY olgularında net bir kontrendikasyonun mevcut olmadığı durumlarda, östrojen tedavisinin mutlaka uygulanması ve bu tedaviye 50 yaşına dek devam edilmesi gerekmektedir.
6. HRT başlanmadan önce, benzer yaş grubuna dahil kadınlarda uygulanması gereken dozun hastalara verildiğini belirtmek ve bu tedavinin gerek kardiyovasküler sistem, gerek kemik metabolizması için mevcut faydalarının meme kanserine yol açma olasılığına göre çok daha ağırlıklı olduğunu belirtmek faydalı olacaktır.
7. POY olgularında östrojen yetersizliğine, ikincil olarak, trabeküler kemiklerde osteoporoz ile osteopeni eşlik etmektedir. Bundan dolayı, hormon replasman tedavisine alternatif olarak günlük 1000-1500mg kalsiyum alımına ek olarak, D vitamini ve düzenli egzersiz programı tavsiye edilmelidir.
8. POY olgularının oldukça küçük bir bölümü fertilité bakımından herhangi tedavi görmeden gebe kalabilmektedir. Bundan dolayı, bu olgular için söz konusu alternatifler in vitro fertilizasyon, oosit bağışı ve evlat edinme olarak sıralanmaktadır.
9. POY hastalarının takibinde, kontrol muayenesi senede en az 1 defa gerçekleşmelidir.
10. HRT dozlarının ayarlanması ve semptomların değerlendirilmesi ile paralel olarak; kemik mineral dansitometresi, hormon seviyeleri, lipid profili, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, mammografi ve diğer rutin tetkikler ihtiyaç duyulan aralıklarla tekrarlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet.Gynecol* 1986; 67: 604-6.
2. Nelson LM Primary ovarian insufficiency. *N Eng J Med* 2009; 360: 606-14.
3. Kodaman PH, Early Menopause: Primary Ovarian Insufficiency and Surgical Menopause *Semin Reprod Med* 2010; 28: 360-69
4. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53: 804-10.
5. Nelson, LM.; Anasti, JN.; Flack, MR. Premature ovarian failure. In: Adashi, EY.; Rock, JA.; Rosenwaks, Z., editors. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996;1393-410.
6. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF, Jr., A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea, *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3615-21.
7. Amsterdam A, Dantes A, Selvaraj N, Aharoni D. Apo-



- pitosis in steroidogenic cells: structure-function analysis. *Steroids* 1997; 62:207-11.
8. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997;59: 349-63.
 9. Billig H, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Gonadal cell Apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Hum Repro. Update* 1996; 2:103-17.
 10. Zinn AR, Page C, Fisher EM. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1993;9: 90-3.
 11. Healy DL, Bacher J, Hodgen GD. Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation. *Biol Reprod* 1985;32: 1127- 33.
 12. Partington MW, Moore DY, Turner GM. Confirmation of early menopause in Fragile X carriers. *Am J Genet* 1996 ; 64: 370-2.
 13. Uzielli ML, Guarducci S, Lapi E, Cecconi A, Ricci U, Riccotti G, Biondi C, Scaselli B, Viri F, Scarnato P, Gori F & Serni A. Premature ovarian failure and X premutation females : from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 84: 300-3.
 14. Patsalis PC, Hettinger JA, Sismoni C FMRL repeat analysis in patients with ovarian dysfunction or failure *Am J. Med. Genet* 1999 2;83(4): 329-30.
 15. Murray A, Webb J, Mac Swiney F, Shipley EL, Morton NE, Conway GS. Serum Concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women *Hum. Reprod.* 1999 May;14(5):1217-8.
 16. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum I, Fukui H, Schulman JD. Reduction in Oocyte number of following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science* 1981;214: 1145-7.
 17. Prestoz LL, Couto AS, Shin YS, Petry KG. Altered follicle stimulating hormone Isoforms in female galactosaemia patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 116-20.
 18. Apperly JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment related Gonadal failure in recipients of high dose chemotherapy. *Blood Rev.* 1995; 9:93-116.
 19. Morris ID, Shalet SM. Protection of gonadal function from cytotoxic Chemotherapy and irradiation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990; 4:97-118.
 20. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fekete C, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 880-4.
 21. Yanase T, Sanders D, Shibata A, Matusi N, Simpson ER, Waterman MR. Combined 17 α hydroxylase/17,20 lyase deficiency due to a 7-basepair duplication in the N-terminal region of the cytochrome P 450. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70: 1325-31.
 22. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fsher 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.
 23. Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente D, et al. In Vitro fertilization and primary embryonic cleavage are possible in 17 α -hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17 β estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 693-7.
 24. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian Autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107-34.
 25. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, et al. Premature ovarian failure autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 35-43.
 26. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine Endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 777-9.
 27. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in Premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1988; 16: 115-22.
 28. Amati P, Gasparini P, Zlotogora J, Zelante L, Chomel JC, Kitzi A, et al. A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1089-92.
 29. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric*. 2011; 14: 302-20.
 30. Position Statement Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*: 2010; 17: 242-55.
 31. Vujovic S, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambri-noudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, Tremollieres F, Rozenberg S, Rees M; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas*. 2010; 67: 91-3.
 32. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007; 115 :840-5.