

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TURNER SENDROMU DIŞI PRİMER OVER YETERSİZLİĞİ TANISIYLA İZLENEN HASTALARIN ETİYOLOJİK NEDENLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülsümeyye Atasoy Yalçın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Melek Yıldız

İSTANBUL

2025



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TURNER SENDROMU DIŞI PRİMER OVER YETERSİZLİĞİ TANISIYLA İZLENEN HASTALARIN ETİYOLOJİK NEDENLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Gülsümeyye Atasoy Yalçın

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Melek Yıldız

İSTANBUL

2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep İnce'ye,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, yoğun temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Melek Yıldız'a,

Tez çalışmam süresince yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Aslı Derya Kardelen Al ve Doç. Dr. Hikmet Gülşah Tanyıldız'a,

Asistanlığım boyunca her zaman yanımda olan ve asistanlık yıllarımı çok daha güzel kılan başta sevgili eş kıdemlerim Aydan, Betül, Burcu, Damla, Ece Melis, Hatice, Pınar, Ümran'a ve çok sevgili asistan arkadaşım Fatma Feyza'ya,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sevgili uzmanlarıma,

*Hayatım boyunca büyük özveri gösteren, bugüne kadar yaptığım her işin arkasında duran, tüm gücüyle bana destek olan, gerektiğinde sıkıntımı paylaşan, gerektiğinde benimle mutlu olan, her daim beni dimdik ayakta tutan anneme, babama ve kardeşlerime***,***

Sevgisini ve desteğini hep hissettiğim, sevgili eşim, kızımın babası Edip Yalçın'a ve hayatımıza güneş gibi doğan canım kızım Hümeyra Elif'e

İçtenlikle teşekkür ediyorum.

Gülsümeyye Atasoy Yalçın

İstanbul 2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ iv
İÇİNDEKİLER v
KISALTMALAR viii
TABLOLAR LİSTESİ x
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
ÖZET 1
ABSTRACT 3
1. GİRİŞ 5
2. GENEL BİLGİLER 7
2.1. İlk Tanımlar ve Vaka Bildirimleri 7
2.2. POY ile Düşük Over Rezervi Arasındaki Fark 7
2.3. Tanım 7
2.3.1. Tanı kriterleri 9
2.4. POY'da Overlerin Histolojisi 10
2.5. Epidemiyoloji 10
2.6. POY veya Erken Menopoz İçin Risk Faktörleri 12
2.6.1. Genetik Faktörler 13
2.6.2. Aile Öyküsü ve Demografik Faktörler 13
2.6.3. Erken Yaşam Faktörleri 13
2.6.4. Menstrüel Faktörler 13
2.6.5. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 14
2.6.6. Kimyasal Maruziyeti 14
2.6.7. Dolaşımdaki Faktörler ve POY Biyobelirteçleri 14
2.7. Etiyoloji 14
2.7.1. Gonadal Gelişim Bozuklukları 15
2.7.2. Kromozon Anomalileri 16
2.7.2.1. Kromozomal Anöploidi ve POY 16
2.7.2.2. Yapısal X Kromozomu Anomalileri ve POY 17
2.7.3. Genetik Nedenler 19
2.7.3.1. POY ile İlişkili Otozomal Genler 20
2.7.3.2. İnhibin gen mutasyonu: 22
2.7.3.3. FSH reseptör kusuru: 23

2.7.3.4. Otoimmün Poliendokrinopati-Candidiazis-Ekdodermal Distrofi (APECED): 23
2.7.3.5. Galaktozemi 24
2.7.3.6. Diğer Genetik POY Nedenleri 26
2.7.4. Otoimmünite 26
2.7.4.1. Lenfositik Ooforit: 27
2.7.4.2. Anti-oosit Antikorlar 28
2.7.4.3. POY İlişkili Otoimmün Hastalıklar 29
2.7.4.3.1. Tiroid Otoimmünitesi 29
2.7.4.3.2. Adrenal Bez Otoimmünitesi 29
2.7.4.3.3. Tip I Diyabetes Mellitus 29
2.7.5.Viral Enfeksiyonlar ve Aşılama 30
2.7.6. İyatrojenik 30
2.7.6.1. Kemoterapi 31
2.7.6.2. Radyoterapi 32
Rad: Radiation Absorbed Dose 32
2.7.6.3. Cerrahi 32
2.8. Klinik Tablo 32
2.9. Tanısal değerlendirme 36
2.9.1. Hormonal Tetkikler 37
2.9.2. Genetik Değerlendirme 40
2.9.3. Görüntüleme Yöntemleri 41
2.10. POY'un Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri 43
2.10.1. Tanım ve Farklılıklar 43
2.10.2. Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi 44
2.10.3. Kemik Mineral Yoğunluğu 44
2.11. Over Rezervi 46
2.12. Tedavi ve Prognoz 47
2.12.2. Progesteron 48
2.12.3. Kombine Oral Kontraseptif (KOK) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT) Karşılaştırması 49
2.12.4. Kalsiyum ve D Vitamini 49
2.12.5. Tedavi Süresi 50

2.12.6. Tedaviye Uyum 50
2.12.7. Tedavinin Uzun Dönem Etkileri 50
2.13. Puberte indüksiyonu 51
2.13.1. Östrojen Tedavisine Ne Zaman Başlanmalı? 51
2.13.2. Östrojen Tedavisinde Preparatlar ve Dozlar 52
2.13.3. Östrojenin Metabolik Etkileri ve Kemik Sağlığı 52
2.13.4. İzlem 52
3. Amaç 53
4. Gereç ve Yöntem 54
4.1. Katılımcılar 54
4.2. Çalışma Protokolü 54
4.3. İstatistiksel Analiz: 56
5. Bulgular 57
6. Tartışma 71
7. Sonuç 75
8. Kaynakça 77
ÖZGEÇMİŞ FORMU 95

KISALTMALAR

ABVD: Adriyamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics

AFC: Antral Follicle Count

AIRE: Autoimmune Regulator

AMH: Anti-Mülleryan Hormon

Anti Tg: Anti Tiroglobulin

Anti TPO: Anti Tiroid Peroksidaz Antikor

AOAs: Anti Ovaryan Antikor

APECED: Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy

BEP: Bleomisin, Etoposid, Sisplatin

BPES: Blepharophimosis Ptosis Epicanthus Inversus Syndrome

BRCA: Breast Cancer gene

DEXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

FMR1: Fragile X Mental Retardasyon 1

FSH: Follikul stimule edici hormon

FSHR: Follicle-Stimulating Hormone Receptor

FXPOI: Fragile X-associated Primary Ovarian Insufficiency

GALT: Galaktoz-1-fosfat uridiltransferaz

Gy: Gray

HDI: Human Development Index

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HPV: Human Papillomavirus

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

IFN-γ: İnterferon gama

IGF-1: Insulin-like Growth Factor 1

IgG: Immunoglobulin G

IVF: In Vitro Fertilization

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

KT: Kemoterapi

LH: Luteinizan Hormon

MATER: Maternal Antigen That Embryos Require

MHC: Major Histocompatibility Complex

MOPP: Meklorethamin, Vinkristin, Prokarbazin, Prednizon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

OPS: Autoimmune Polyendocrine Syndrome

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PFAS: Per- and Polyfluoroalkyl Substances

POY: Primer Over Yetersizliği

ROS: Resistan Over Sendromu

RT: Radyoterapi

SCA: Steroid Cell Autoantibodies

SDS: Standard Deviation Score

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SRY: Sex-determining Region Y

SWAN: Study of Women's Health Across the Nation

TdaP: Tetanoz, Difteri ve aselüler Boğmaca aşısı

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

VEGFA: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü A

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WES: Whole Exome Sequencing

WGS: Whole Genome Sequencing

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yaşa göre normal FSH değerleri 8
Tablo 2. Kromozomal anomalilere sahip 42 POY olgusunun karyotipleri ve amenore başlangıç yaşları (93) 18
Tablo 3. Genetik Olarak Belirlenmiş POY Tipleri 20
Tablo 4. Kemoterapi ilaçları ve infertilite riski (184) 31
Tablo 5. Radyoterapi dozunun overler üzerine etkisi (189) 32
Tablo 6. Yüz On Beş POY Hastasında Klinik Bulguların Karşılaştırılması (196) 35
Tablo 7. POY için Tanısal Değerlendirme (30) 43
Tablo 8. Yaşa Göre Kan Basıncı Değerleri ve Sınıflandırma 56
Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri 57
Tablo 10. Grup A ve Grup B'deki hastaların sosyodemografik özellikleri 58
Tablo 11. Antropometrik ölçümler ve kan basıncı 59
Tablo 12. Antropometrik ölçümler ve kan basıncının gruplar arasındaki karşılaştırması 60
Tablo 13. Başvuru ve POY nedenleri 61
Tablo 14. Kalsiyum ve kemik metabolizması 62
Tablo 15. Kalsiyum ve kemik metabolizmasında değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması 62
Tablo 16. Hastaların hormonal ve metabolik parametreleri 63
Tablo 17. Hormonal ve metabolik parametrelerin gruplara göre karşılaştırması 64
Tablo 18. Genetik ve immünolojik sonuçları 66
Tablo 19. Genetik ve immunolojik sonuçların gruplar arasında karşılaştırması 66
Tablo 20. Ek hastalık varlığı/ilaç kullanımı 67
Tablo 21. Ek hastalık varlığı/ilaç kullanımı açısından grupların karşılaştırılması 68
Tablo 22. Pelvik ultrasonografide over ve uterus boyutları 68
Tablo 23. Gruplara göre pelvik ultrasonografide over ve uterus boyutlarının karşılaştırılması 69
Tablo 24. Menarş/tedavi başlangıç yaşı ve hastaların aldığı tedaviler 69
Tablo 25. Grupların tedavi değişkenlerinin karşılaştırılması 70

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2. Başvuru yaşı 58
Şekil 3. Menarş yaşı 59
Şekil 4. Grup A ve Grup B başlangıç DEXA L1-4 Z skoru değerlerinin karşılaştırılması ... 63
Şekil 5. İlk FSH Ölçümü 65
Şekil 6. İkinci FSH Ölçümü 65

ÖZET

Giriş: Primer over yetersizliği (POY), 40 yaşından önce over fonksiyonlarının kaybı ile karakterize ve özellikle pediatrik yaş grubunda pubertal gelişim geriliği ve amenore/adet düzensizliği gibi bulgularla kendini gösteren kompleks bir klinik tablodur. Turner sendromu en sık etiyolojik faktör olsa da Turner dışı POY olgularında etiyolojinin aydınlatılması önemlidir.

Amaç: Bu çalışmada, Turner sendromu dışı POY tanısı almış pediatrik hastaların etiyolojik nedenlerinin belirlenmesi ve literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda POY tanısı ile izlenen 76 hasta retrospektif olarak değerlendirilerek gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, Turner sendromu tanısı alanlar dışlanarak seçildi. Pediatrik yaş grubuna dahil olan ve puberte öncesi ya da pubertal dönemde başvuran hastalar çalışmaya alındı. Hastalara ait klinik veriler (yaş, başvuru şekli, puberte durumu, menstrüel öykü, aile öyküsü), laboratuvar parametreleri (FSH, LH, E2, AMH, TSH, lipid profili, insülin, D vitamini, otoimmün antikorlar), genetik incelemeler (karyotip ve FMR1 premutasyon analizi) ve pelvik ultrasonografi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar başvuru nedenlerine göre iki ana gruba ayrıldı: Grup A, sekonder nedenler (maligniteler KİT/KT/RT sonrası, metabolik hastalık ve anemiler KİT sonrası izlem) nedeniyle başvuran 32 hastayı (%42,1) içerirken; Grup B, primer amenore, sekonder amenore/adet düzensizliği, meme gelişiminin olmaması ve insidental saptanan 44 hastadan (%57,9) oluşmaktaydı. Ayrıca tüm olgular etiyolojik açıdan genetik, otoimmün, iyatrojenik, metabolik ve idiyopatik olmak üzere sınıflandırıldı. Elde edilen veriler SPSS 28.0 programı kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda değerlendirilen 76 Turner dışı POY hastasının %57,9'u (44 hasta) primer nedenlere, %42,1'i (32 hasta) ise sekonder nedenlere bağlı POY gelişen olgulardan oluşmaktaydı. Sekonder grup olan Grup A'da yer alan hastaların başvuru nedenleri, malignite KT/RT/KİT tedavisi sonrası takip (%13,2), metabolik hastalık nedeniyle izlem (%22,4) ve KİT sonrası takip edilen hematolojik hastalıklar (%6,6) şeklinde dağılmaktaydı. Primer nedenli POY gelişen Grup B hastalarının başvuru nedenleri ise primer amenore (%40,8), sekonder amenore/adet düzensizliği (%5,3), meme gelişiminde gerilik (%10,5) ve insidental olarak saptanan POY (%1,3) şeklindeydi. Etiyolojik incelemede, hastaların %11,8'inde (9 hasta)

genetik nedenler saptandı. Bu hastalarda X kromozomu yapısal bozuklukları (küçük X delesyonları ve translokasyonlar), FMR1 premutasyonları ve homolog rekombinasyon ile ilişkili gen mutasyonları (MCM9, SOHLH1, MND1 gibi) tespit edildi. Otoimmün nedenler %10,5 oranında izlenirken, en sık otoimmün tiroid hastalıkları saptandı. Metabolik nedenler, özellikle galaktozemi olgularının yer aldığı %19,7'lik oranla önemli bir grup oluşturdu. İyatrojenik nedenler arasında kemoterapi, radyoterapi ve KİT sonrası gelişen POY olguları %13,2 oranında yer aldı. Ancak en geniş grubu %42,1 ile idiyopatik POY hastaları oluşturdu ve bu durum etiyolojik açıdan henüz tanımlanamayan biyolojik mekanizmaların varlığına işaret etmekteydi. Grup A hastalarının başvuru ve menarş yaşları, ek hastalıklar nedeniyle daha erken tanı almalarına bağlı olarak Grup B'den daha düşük bulunurken, Grup B'de başvuruların genellikle daha ileri yaşlarda gerçekleştiği saptandı. Grup B hastalarında FSH 1 ve FSH 2 düzeyleri, Grup A'ya kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Grup B hastalarında LDL düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ve bu durum östrojen eksikliğinin lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkisini yansıtmaktaydı. Tüm olgularda yapılan DEXA L1-4 ölçümleri, kemik sağlığı açısından dikkate değer sonuçlar verdi. Bu durum, östrojen eksikliğine bağlı kemik mineral yoğunluğu kaybının erken yaşlarda başladığını ve kemik sağlığı açısından düzenli izlem ve tedavi gerekliliğini ortaya koymaktaydı.

Sonuç: Turner dışı POY, pediatrik yaş grubunda oldukça heterojen bir etiyolojik yelpazeye sahiptir. Çalışmamızda, genetik, otoimmün, metabolik ve iyatrojenik nedenler saptanmakla birlikte, idiyopatik olgular en büyük grubu oluşturmuştur. Bu durum, POY'un tanı ve izleminde çok yönlü bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Pediatrik hastalarda erken tanı konulması, etiyolojinin detaylı şekilde araştırılması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi, uzun dönem morbiditenin önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından büyük önem taşımaktadır.

ABSTRACT

Background: Primary ovarian insufficiency (POI) is a complex clinical entity characterized by the loss of ovarian function before the age of 40 and manifests predominantly with pubertal delay and amenorrhea or menstrual irregularities, particularly in pediatric patients. Although Turner syndrome remains the most common cause of POI, it is crucial to elucidate the underlying etiology in non-Turner cases, which often present diagnostic challenges.

Objective: The aim of this study was to identify and evaluate the etiological factors in pediatric patients diagnosed with non-Turner POI and to compare the findings with existing literature.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted on 76 patients diagnosed with POI and followed at the Department of Pediatric Endocrinology, Istanbul University Faculty of Medicine. The primary objective was to determine the distribution of etiological factors and to compare the findings with data from previous studies. Patients with Turner syndrome were excluded. The study included pediatric patients who presented during the prepubertal or pubertal periods. Clinical data, including age at presentation, presenting symptoms, pubertal status, menstrual history, and family history, along with laboratory parameters such as FSH, LH, E2, AMH, TSH, lipid profile, insulin, vitamin D levels, and autoimmune antibodies, were retrospectively collected. In addition, genetic evaluations including karyotype analysis and FMR1 premutation testing, as well as pelvic ultrasonography findings, were reviewed. Patients were divided into two main groups based on their presenting reasons. Group A comprised 32 patients (42.1%) with POI secondary to malignancy treatment (post-HSCT/radiotherapy/chemotherapy), metabolic diseases, and post-HSCT anemia. Group B consisted of 44 patients (57.9%) who presented with primary amenorrhea, secondary amenorrhea or menstrual irregularity, absence of breast development, or were diagnosed incidentally. Furthermore, all cases were categorized etiologically as genetic, autoimmune, iatrogenic, metabolic, or idiopathic. Statistical analyses were performed using SPSS 28.0 software.

Results: Of the 76 patients evaluated, 57.9% (44 patients) were classified as having primary POI and 42.1% (32 patients) as having secondary POI. In Group A, the reasons for presentation included post-treatment follow-up for malignancy (13.2%), follow-up for metabolic diseases such as galactosemia (22.4%), and follow-up after HSCT for hematologic conditions (6.6%). In Group B, primary amenorrhea accounted for 40.8% of cases, secondary amenorrhea or menstrual irregularity for 5.3%, delayed breast development for 10.5%, and incidental

diagnosis for 1.3%. Genetic causes were identified in 11.8% (9 patients) and included X chromosome structural abnormalities (microdeletions and translocations), FMR1 premutations, and mutations in genes involved in homologous recombination (such as MCM9, SOHLH1, and MND1). Autoimmune causes were observed in 10.5% of patients, primarily in association with autoimmune thyroid disease. Metabolic causes, especially galactosemia, accounted for 19.7% of cases. Iatrogenic causes, including POI secondary to chemotherapy, radiotherapy, and HSCT, were present in 13.2% of cases. However, the majority of patients (42.1%) were classified as idiopathic, suggesting the existence of currently unidentified biological mechanisms contributing to POI pathogenesis. Bone mineral density was assessed in all patients using DEXA measurements at the L1-4 vertebrae. The majority showed decreased Z-scores, particularly in the primary POI group, highlighting significant early bone loss related to estrogen deficiency and emphasizing the need for routine bone health monitoring and timely intervention.

Conclusion: Non-Turner POI in pediatric patients presents with a highly heterogeneous etiological spectrum. Although genetic, autoimmune, metabolic, and iatrogenic causes were identified, idiopathic cases constituted the largest proportion. This underscores the importance of a multidisciplinary approach in the diagnosis and management of POI. Early diagnosis, comprehensive etiological investigation, and the initiation of appropriate treatment strategies are essential to prevent long-term morbidity and improve the quality of life for affected individuals.

1. GİRİŞ

POY, 40 yaşından önce over fonksiyonlarının kaybı ile karakterize, hipoöstrojenizm ve yüksek gonadotropin düzeyleriyle seyreden ciddi bir klinik tablodur. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık %1 iken, 30 yaş altında %0,1 oranında bildirilmiştir (1).

POY gelişimi iki ana mekanizma ile açıklanabilir: folikül tükenmesi ve folikül fonksiyon bozukluğu. Folikül tükenmesi, intrauterin dönemde yetersiz folikül rezervinin oluşturulması, foliküllerin hızla tüketilmesi veya otoimmün/toksik yıkım sonucu ortaya çıkabilirken; folikül fonksiyon bozukluğunda ise var olan foliküllerin normal yanıt verememesi söz konusudur. Örneğin, FSH reseptör mutasyonları folikül disfonksiyonuna neden olabilmektedir (2).

Pediatrik yaş grubunda POY, özellikle primer amenore veya pubertal gelişim geriliği ile kendini göstermekte ve erken tanı büyük önem taşımaktadır. Turner sendromu, POY'un en sık nedeni olmakla birlikte, Turner sendromu dışındaki etiyolojik faktörler de dikkatle araştırılmalıdır (3). Etiyoloji açısından POY vakalarının çoğunluğu (%90) idiyopatiktir. Bununla birlikte, otoimmün hastalıklar (örneğin, sistemik lupus eritematozus, myastenia gravis), viral enfeksiyonlar, radyasyon maruziyeti, enzim eksiklikleri, iatrojenik nedenler ve genetik sendromlar gibi çeşitli faktörler de POY gelişiminde rol oynamaktadır (4, 5). Aile öyküsü, özellikle birinci derece akrabalarda POY varlığı açısından sorgulanmalıdır. Ayrıca ailede mental retardasyon, tremor, ataksi veya Parkinson benzeri belirtilerin bulunması Frajil X sendromu taşıyıcılığını düşündürmelidir. Frajil X premutasyonu bulunan bireylerde POY gelişme riski artmıştır (6).

Otoimmün hastalıklar da pediatrik yaş grubunda POY gelişimine katkı sağlamaktadır. Adrenal yetmezlik, otoimmün tiroid hastalıkları ve diğer endokrinopatiler, over rezervinin kaybına yol açabilmektedir. Bu nedenle, POY tanısı konulan hastalarda otoimmün profilin mutlaka değerlendirilmesi önerilmektedir (7).

Ayrıca, çocukluk çağında malignite nedeniyle kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda, gonadotoksik tedavilere bağlı sekonder POY gelişimi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (8). Bu nedenle, bu hasta grubunda fertilite koruma stratejilerinin tanıdan hemen sonra değerlendirilmesi gereklidir.

Genetik inceleme POY'un tanısında önem taşır. Özellikle 30 yaş altında POY tanısı alan tüm hastalara karyotip analizi önerilmelidir. Çünkü sayısal veya yapısal kromozomal anomaliler, özellikle X kromozomu mozaiklikleri (45,X/46,XX gibi) ve Y kromozomu varlığı, POY ile

ilişkilidir. Y kromozomu taşıyan bireylerde, gonadal germ hücreli tümör riskinin artması nedeniyle profilaktik gonadektomi yapılması önerilmektedir (9).

Puberte gelişimi açısından bakıldığında, POY tanısı alan pediatrik hastalarda, östrojen replasman tedavisi ile normal meme gelişimi, uterin büyüme ve kemik mineral yoğunluğunun korunması hedeflenmektedir (10). Pubertal indüksiyonun yaşa uygun zamanda başlatılması, hem fiziksel hem de psikososyal gelişimin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi açısından kritik önem taşımaktadır (11).

Önemli bir klinik özellik, POY tanısı alan hastaların yaklaşık %50'sinde over fonksiyonunun değişen derecelerde devam edebilmesidir. Dahası, hastaların %5–10'u tanı aldıktan sonra spontan gebelik elde edebilmektedir. Ancak tanı gecikmeleri yaygındır; yapılan çalışmalarda, hastaların yarısından fazlasının tanı konmadan önce üç veya daha fazla hekim tarafından değerlendirildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, genç yaşta amenore veya ciddi adet düzensizliği şikayeti olan kadınlarda POY tanısının erken akla getirilmesi önemlidir (12).

Sonuç olarak, POY yalnızca üreme sağlığını değil, kemik mineral yoğunluğu, kardiyovasküler sağlık ve psikososyal iyilik hali gibi birçok sistemik fonksiyonu etkileyen kompleks bir klinik tablodur. Erken tanı, uygun izlem ve bütüncül bir tedavi yaklaşımı ile hastaların uzun dönem sağlık sonuçlarının iyileştirilmesi mümkündür.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'nda takip edilmiş POY tanısı olan hastaların etiyolojik nedenleri açısından değerlendirilmesi, bulguların güncel literatür ile ilişkisinin saptanması ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlk Tanımlar ve Vaka Bildirimleri

POY, ilk kez de Moraes-Ruehsen ve Jones tarafından 1967 yılında, pubertenin tamamlanmasının ardından fakat 40 yaşından önce ortaya çıkan, fizyolojik olmayan adet kesilmesi olarak tanımlanmıştır (13). Bundan çok daha önce, 1939 yılında, POY'a ait hormonal tablo, yüksek gonadotropin düzeyleri ve düşük östrojen seviyesi ile karakterize edilen hipergonadotropik hipoöstrojenizm olarak bildirilmiştir (14).

Durumun klinik yönleri ise 1950 yılında Atria tarafından ayrıntılı biçimde ele alınmıştır (15). Yazar, 35 yaşın altındaki 20 genç kadında; sekonder amenore, sıcak basmaları, doğurganlık kaybı ve endometriyal atrofi gibi semptomların izlendiği vakaları raporlamıştır. Bu erken dönem gözlemler, POY'un tanınmasında ve karakterizasyonunda önemli bir temel oluşturmuştur.

2.2. POY ile Düşük Over Rezervi Arasındaki Fark

POY'da over fonksiyon kaybı, zaman zaman düşük over rezervi ile karışabilmektedir; ancak bu iki durum, farklı hasta gruplarını temsil etmekte ve farklı klinik yaklaşımlar gerektirmektedir.

Düşük over rezervi, düzenli adet siklusları eşliğinde over rezerv testlerinde saptanan bozulmalar ile karakterizedir. Over rezervi, mevcut primordial folikül havuzunun hem miktarını hem de kalitesini ifade eder. Düşük over rezervine sahip kadınlar, over stimülasyon protokollerine sınırlı yanıt verir; bu durum, toplanan oosit sayısında azalma, implantasyon oranlarında ve gebelik başarılarında düşüş ile sonuçlanmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri uygulamalarında zayıf over yanıtı insidansı %5 ile %35 arasında değişmektedir (16).

Her ne kadar düşük over rezervi ve POY aynı patofizyolojik spektrum üzerinde yer alıyor gibi görünse de bu iki durumun doğru şekilde ayrımı kritik öneme sahiptir. Çünkü POY'lu bireyler, sadece fertilite kaybı ile değil, aynı zamanda hormonal eksikliklere bağlı uzun dönemli sağlık riskleriyle de karşı karşıya kalmakta olup, bu bireyler için uygun ve kapsamlı tedavi stratejileri geliştirilmesi gereklidir (16).

2.3. Tanım

POY, genel olarak kadınların doğurganlık işlevinin erken bir dönemde sona ermesi anlamına gelir ve genellikle primer amenore ile karıştırılmaması adına "prematüre" terimi kullanılır. Ancak, her iki terim de tıbbi anlamda kabul görür ve bu durum, her hasta için farklı şekillerde

gelişebilir. POY, ergenlik dönemindeki primer amenore, daha sonra gelişebilecek sekonder amenore, infertilite ve bazı durumlarda vazomotor semptomlarla karakterize olabilir (7).

Pediatrik yaş grubunda POY daha nadir görülse de tanı genellikle adolesan dönemde gecikmiş puberte, primer amenore, sekonder amenore veya pubertal gerileme gibi bulgularla gündeme gelir. Primer amenore, 13 yaşına kadar sekonder seks karakterlerinin gelişmemesiyle birlikte adet görmeme veya 15 yaşına kadar adet başlamaması olarak tanımlanır (10).

POY'un biyokimyasal tanısında, adet döngüsünün 40 yaşından önce durması (amenore), folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyelerinin 40 IU/L'nin üzerine çıkması ve düşük östrojen seviyeleri, başlıca göstergeler olarak kabul edilmektedir. Pediatrik yaş grubunda ise FSH seviyelerinin yaşa göre normalin üstüne çıkmış olması POY için anlamlı kabul edilmektedir (17) (Tablo1).

Tablo 1. Yaşa göre normal FSH değerleri

Yaş	2,5.p	50.p	97,5.p
1-7 gün	0,10	0,39	3,43
8-15 güm	0,13	0,36	1,04
16gün-3 yaş	0,25	1,25	3,20
4-6 yaş	0,19	1,00	3,28
7-8 yaş	0,17	1,15	11,05
9-10 yaş	0,36	1,55	6,91
11 yaş	0,44	5,20	8,97
12 yaş	0,95	4,85	17,15
13 yaş	1,84	5,40	9,94
14 yaş	0,91	4,70	11,79
15 yaş	1,19	5,40	12,43
16 yaş	1,09	5,75	12,38
17 yaş	1,17	4,20	9,63
18-19 yaş	<0,10	3,65	9,50

FSH: Folikül Stimulan Hormon

POY'un pediatrik yaş grubundaki etiyolojisi oldukça heterojendir. Genetik nedenler arasında en sık Turner sendromu yer almakla birlikte, Turner dışı POY olgularında otozomal resesif geçişli mutasyonlar (örneğin NOBOX, BMP15, FOXL2), X kromozomu delesyonları veya FMR1 (Fragile X Mental Retardasyon 1) gen premutasyonu gibi nedenler de tanımlanmıştır (18). Ayrıca, otoimmün tiroidit, Addison hastalığı gibi poliglandüler otoimmün sendromlar da POY gelişimine zemin hazırlayabilmektedir (19). Bununla birlikte, çocukluk çağında malignite nedeniyle radyoterapi veya kemoterapi gibi gonadotoksik ajanlara maruz kalmak, sekonder POY'un pediatrik yaş grubundaki en sık nedenlerinden biri olarak bildirilmektedir (8).

POY tanısı alan bireyler üzerinde yapılan genetik araştırmalar, X kromozomunun uzun kolunda (q kolu) hastalıkla ilişkili iki kritik bölgeyi tanımlamıştır. Bu bölgeler, POF1 olarak adlandırılan Xq26.2-q28 bölgesi ile POF2 olarak tanımlanan Xq13.3-q22 bölgesidir (18). POF1 bölgesinde yer alan genler arasında, nörogelişimsel bozukluklarla da ilişkilendirilen FMR1 geni, HS6ST2 (Heparan Sülfat 6-O-Sülfotransferaz 2), TFDP3 (Transkripsiyon Faktörü DP Ailesi Üyesi 3) ve GPC3 (Glypikan 3) gibi genler bulunmaktadır.POF2 bölgesinde ise POY ile ilişkili aday genler arasında DIAPH2 (Diaphanous-related Formin 2), DACH2 (Dachshund homolog 2 – Drosophila kökenli) ve POF1B genleri öne çıkmaktadır (20). Bu genlerin, folikül gelişimi, oosit olgunlaşması ve gonadal fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

POY'un ilerleyen aşamalarında, yumurtalık rezervinin tamamen tükenmesi söz konusu olabilir. Ancak, bu süreç başlamadan önce, anti-mülleriyan hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFC) gibi yumurtalık rezervine dair belirteçlerde değişiklikler gözlemlenebilir. Bu değişiklikler, kadınların yumurtalık fonksiyonundaki bozulma ilerlemeden fark edilebilir (21).

Tanı konulduktan sonra, hormon replasman tedavisi ile östrojen eksikliğinin giderilmesi, meme ve uterin gelişimin sağlanması, kemik mineral yoğunluğunun korunması ve vasküler komplikasyonların önlenmesi hedeflenir. Bu tedavinin zamanında başlatılması, hem iskelet hem de nörokognitif gelişim açısından belirleyicidir. Ayrıca, tanı alan bireylerde psikososyal destek sunulması da oldukça önemlidir çünkü POY tanısı, özellikle adölesan dönemde kimlik gelişimi ve beden algısını olumsuz etkileyebilir (10).

2.3.1. Tanı kriterleri

1. **Menstrüel Anomaliler:**
    - **Primer Amenore:** 15 yaşına kadar menarşın (ilk adet kanaması) gerçekleşmemesi.
    - **Sekonder Amenore:** Daha önce adet gören bir bireyde, en az 3 ay boyunca adet kanamasının olmaması.
2. **Laboratuvar Bulguları:**
    - **Yüksek Gonadotropin Seviyeleri:** İki ayrı ölçümde, en az 4 hafta arayla, serum FSH seviyesinin yaşa göre üst sınırın üstünde olması (Tablo 1).
    - **Düşük Östrojen Seviyeleri:** Serum östradiol seviyelerinin düşük olması.

3. **Fiziksel Bulgular:**
    - **Sekonder Seks Karakterlerinin Gelişmemesi:** Meme gelişimi gibi ergenlik belirtilerinin yetersiz olması.
    - **Büyüme Geriliği:** Boy uzamasında beklenen ilerlemenin olmaması.
4. **Görüntüleme ve Diğer Değerlendirmeler:**
    - **Pelvik Ultrasonografi:** Overlerin küçülmüş veya gelişmemiş olması.
    - **Genetik Testler:** Turner sendromu veya diğer kromozomal anomalilerin ekarte edilmesi için karyotip analizi.

FSH seviyeleri, POY tanısının konulmasında genellikle kullanılmaktadır. İlk başlarda, bazı çalışmalar FSH seviyelerini 40, 50 veya 20 mIU/ml'nin üzerinde kabul ederek, daha eski raporlara dayalı kriterler kullanmışlardır. Ancak, POY tanısı alan bazı hastalarda bu seviyelerin altında FSH değerleri görülebilmektedir. Ancak POY ile ilişkili tüm aşamalarda tedavi için erken tanı koymak büyük önem taşır. POY tanısı, adet düzensizliklerinin varlığı ve biyokimyasal doğrulama ile yapılmalıdır.

Şimdiye kadar önerilen en uygun tanı kriterleri, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) tarafından belirlenen POY kılavuzunda yer almaktadır. Bu kriterlere göre, POY tanısı için en az dört ay süresince oligoamenore veya amenore görülmeli (22) ve iki farklı testte, dört hafta arayla yapılan ölçümlerle FSH seviyelerinin yaşa göre normal aralıktaki değerlerin üzerinde olması gerekmektedir (Tablo 1).

2.4. POY'da Overlerin Histolojisi

POY'daki over morfolojisi ve histolojisi, gonadal disgenezi olanlardan farklıdır. Gonadal disgenezi durumunda over folikülleri embriyogenez sırasında ya da doğumdan sonraki ilk birkaç yıl içinde tükenir ve overlerde foliküller değil sadece stromalar bulunur, bu da lifli şeritler gibi görünür (23). Diğer taraftan, POY'lu kadınların overlerinde foliküller bulunur, ancak bu foliküller yüksek doz gonadotropinlere karşı dirençlidir.

2.5. Epidemiyoloji

POY'un prevalansı yaşla birlikte giderek artmaktadır (20 yaşında 1:10.000, 30 yaşında 1:1000 ve 40 yaşında 1:100) (24).

POY, ergenlik döneminden 40 yaşına kadar görülebilen bir durumdur. Birçok epidemiyolojik çalışma, POY'un yaygınlığını ve insidansını incelemiş ve farklı yaş gruplarını

etkileyebileceğini ortaya koymuştur. Yapılan araştırmalara göre, POY, 40 yaşından önce kadınların en az %1'ini etkilerken, 15-29 yaşları arasındaki 10.000 kadından 1'ini ve 30-39 yaşları arasındaki 1.000 kadından ise %0,76'sını etkilemektedir. Primer amenoreli kadınlarda POY prevalansı %10 ile %18 arasında iken, sekonder amenoreli grupta bu oran %4 ile %18 arasında değişmektedir (25).

Tarihsel olarak, POY'un kadınların yaklaşık %1'ini etkilediği bildirilmiştir (25). Daha yakın dönemde yapılan çalışmalar ise, yüksek gelirli ülkelerde genel kadın popülasyonunda spontan POY prevalansını %1–3, erken menopoz prevalansını ise %5–10 arasında göstermektedir (26). 1987–2018 yılları arasında yapılan 31 kohort ve kesitsel çalışmanın dahil edildiği 2019 tarihli bir meta-analizde, spontan POY'un küresel prevalansı %3,7 ve erken menopozun prevalansı %12,2 olarak rapor edilmiştir (27). Raporlar arasındaki farklılıklar; kesitsel tasarım, menopoz durumunun kişinin kendisi tarafından bildirilmesi ve hatırlama yanlılığı gibi metodolojik sınırlamalar ve karıştırıcı değişkenlerle açıklanabilir.

1990–2017 yılları arasında yapılan 36 çalışmanın sistematik derlemesinde (örneklem büyüklüğü 15–3749 arasında değişmektedir), 0–24 yaş arası kanserden sağ kalmış kadınlarda POY prevalansı %2,1 ile %82,2 arasında değişmektedir (28). Bu geniş aralık; hasta özellikleri, kanser tanısı ve tedavi farklılıklarını yansıtmaktadır. St. Jude Lifetime Kohort çalışması ise POY prevalansını, kişinin beyanına değil hormon ölçümlerine (östradiol <17 pg/mL ve FSH >30 IU/L, 40 yaş öncesi) dayandırarak %10,9 olarak bildirmiştir (29).

Spontan POY'un yaşa özgü insidansı, 18–25 yaş arası 1:10.000, 25–30 yaş arası 1:1.000 ve 35–40 yaş arası 1:100 olarak hesaplanmıştır (30). Vakaların %12–50'sinde aile öyküsünün bulunması, genetik etiyolojiyi desteklemektedir (31).

POY ve erken menopoz prevalansındaki etnik farklılıklar bazı çalışmalarda araştırılmıştır. SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) çalışmasında POY prevalansı Kafkasyalı kadınlarda %1, Afrikalı Amerikalı ve Hispanik kadınlarda %1,4, Çinli kadınlarda %0,5, Japon kadınlarda ise %0,1 olarak bildirilmiştir (32). Buna karşılık, Kore'de POY prevalansı %6,8–7,2, Hindistan'da 124.385 kadınlık bir örneklemde %5,5 olarak bildirilmiştir (32). ABD ve Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmalarının karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada ise POY ve erken menopoz prevalansının Koreli kadınlarda (sırasıyla %2,8 ve %7,2), Amerikalı kadınlardan (sırasıyla %1,7 ve %3,4) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33). ABD'deki üç etnik grupta (Kafkasyalı, Hispanik ve Afrikalı Amerikalı) zamana bağlı anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (33).

Menopoz yaşına ilişkin veriler, çoğunlukla yüksek gelirli ülkelerden elde edilmiştir. Orta ve düşük gelirli ülkelerde farklılık gösterdiğine dair bulgular mevcuttur (26). 2014 tarihli bir meta-analiz, doğal menopoz yaşının Afrika, Asya, Latin Amerika ve Orta Doğu ülkelerinde daha düşük, Avrupa ve Avustralya'da ise daha yüksek olduğunu göstermiştir (34). Benzer şekilde, 2019 tarihli başka bir meta-analiz, POY'un prevalansının orta insani gelişmişlik indeksine (HDI) sahip ülkelerde %4,9, düşük HDI ülkelerinde %23,8, ancak yüksek HDI ülkelerinde %3,6 olduğunu bildirmiştir (27).

2.6. POY veya Erken Menopoz İçin Risk Faktörleri

POY veya erken menopoz için risk faktörleri, doğal menopoz yaşını etkileyen birçok faktörü kapsamakta, ancak tümünü içermemektedir. Ayrıca, erken menopozu etkileyen faktörler ile POY riskini etkileyen faktörler arasında bazı farklılıklar olduğu bildirilmiştir; bu durumun metodolojik farklılıklardan çok fizyolojik farklılıkları yansıtması olasıdır.

POY için risk faktörleri hem değiştirilemeyen hem de değiştirilebilir unsurları içermektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir görüş bildirisinde, POY için öngörücü faktörler olarak şunlar tanımlanmıştır (26):

- Genetik anormallikler
- Prematür veya erken menopoz öyküsü bulunan aile üyeleri
- Çoğul gebelik sonucu doğmuş olmak
- Erken menarş
- Nulliparite veya düşük doğurganlık (az sayıda doğum yapmış olmak)
- Sigara kullanımı (doz-yanıt ilişkisi mevcut)
- Düşük vücut ağırlığı

2.6.1. Genetik Faktörler

POY riskinin artışında belirli kromozomal anomaliler ve genetik varyantlar önemli rol oynamaktadır. 5011 kadının incelendiği bir çalışmada, iyatrojenik olmayan POY olgularının %15,9'unda genetik hastalık veya konjenital malformasyon saptanmıştır (35). Bu malformasyonlar; over ve fallop tüpleri gibi üreme organları ile deri, meme, sinir sistemi, göz ve kulak yapıları, yüz-boyun bölgesi, sindirim, üriner ve kas-iskelet sistemlerini kapsamaktadır (35).

2.6.2. Aile Öyküsü ve Demografik Faktörler

Menopoz yaşındaki bireysel farklılıkların yaklaşık %50'si genetik faktörlerle ilişkilidir (36). Ailede erken menopoz öyküsü (anne, kız kardeş, teyze, büyükanne) erken menopoz riskini 6 kat artırmaktadır (37). Etkilenen bir ikiz kardeşin varlığı riski daha da yükseltmektedir (38, 39). Son veriler, POY riskinin birinci derece akrabalarda 18 kat, ikinci derece akrabalarda 4 kat, üçüncü derece akrabalarda ise 2,7 kat arttığını göstermektedir (40).

2.6.3. Erken Yaşam Faktörleri

Erken yaşam dönemindeki çevresel ve biyolojik faktörlerin doğal menopoz yaşını etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir; ancak bu ilişkilerin POY üzerindeki etkilerine ilişkin veriler kısıtlıdır (41). 1958 ve 1970 İngiliz doğum kohortlarının analizinde, prenatal dönemde annenin sigara kullanımı, erken menopoz riskinde anlamlı bir artış ile ilişkilendirilmiştir (41). Çoğul gebelik sonucu doğmuş olmak (42) ve prematüre doğum öyküsü (43) de POY riskini artıran faktörler arasında yer almaktadır. Bununla birlikte, kısa süreli emzirme (<1 ay) (41), düşük sosyoekonomik düzey ve çocukluk dönemindeki olumsuz yaşam deneyimleri, erken menopoz riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (36). Öte yandan, erken çocukluk döneminde yüksek bilişsel kapasite, erken menopoz gelişme riskini azaltıcı bir faktör olarak saptanmıştır (41).

2.6.4. Menstrüel Faktörler

Menarş yaşı ile POY veya erken menopoz arasındaki ilişki üzerine veriler çelişkilidir. 2020 meta-analizi, geç menarş yaşının geç menopoz ile ilişkili olduğunu belirtmekle birlikte, doğrudan doğrusal bir ilişki kurulamamıştır (44). INTERLACE çalışması ise, 11 yaş veya daha önce menarş yaşayanlarda POY ve erken menopoz riskinin sırasıyla 1,8 ve 1,32 kat arttığını raporlamıştır (45).

Daha kısa menstrual siklus (<25 gün), erken menopoz riskinde %70 artışla ilişkilendirilmiştir (46). Ayrıca, 17 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, kombine oral kontraseptif kullanımının menopoz yaşını geciktirdiği bildirilmiştir (44).

2.6.5. Vücut Kitle İndeksi (VKİ)

Düşük vücut kitle indeksi (VKİ <18,5) doğal menopoz yaşının erken olmasıyla ilişkilendirilmiştir (47). Nurses' Health II ve INTERLACE çalışmaları da düşük VKİ ile erken menopoz riskinde artış göstermiştir (48, 49). POY'a özgü veri sınırlı olmakla birlikte, obezitenin POY riskini azalttığı bildirilmiştir (29).

2.6.6. Kimyasal Maruziyeti

Endokrin bozucu kimyasallar (ağır metaller, kalıcı organik kirleticiler ve plastik katkı maddeleri) over rezervi ve menopoz yaşını olumsuz etkilemektedir (50). Çin'de yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, endokrin bozucu kimyasal maruziyetinin POY riskini artırdığı gösterilmiştir (51-53). Özellikle PFAS (Per- ve Polifloroalkil Maddeler) maruziyeti POY ile güçlü şekilde ilişkilendirilmiştir (54).

2.6.7. Dolaşımdaki Faktörler ve POY Biyobelirteçleri

Küçük ölçekli çalışmalar, POY'lu kadınlarda vitamin E (55), eser elementler (56), koenzim Q10 (57), bağırsak mikrobiyotası (58), CD4+ T hücreleri (59), nötrofil/lenfosit oranı (60, 61), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (62), insülin benzeri peptid 3 (63) ve IFN-γ (64) düzeylerinde değişiklikler saptamış olmakla birlikte, bu dolaşımsal faktörlerin POY patogenezindeki rolü ve biyobelirteç potansiyelleri henüz kesin olarak ortaya konmamıştır.

2.7. Etiyoloji

POY, etiyolojisi çoğunlukla tam olarak açıklanamamış, kompleks ve çok faktörlü bir durumdur (65). Hastalığın gelişiminde birden fazla risk faktörünün etkili olabileceği belirtilmektedir (66). POY, genel hatlarıyla iyatrojenik veya spontan olarak sınıflandırılır (67). Farklı hasta gruplarında POY'un nedenlerine ilişkin oranlar değişkenlik göstermekte olup, genel bir dağılım verisi bulunmamaktadır (67). Spontan gelişen POY olgularının bir kısmında kromozomal anomaliler, FMR1 premutasyonu veya otozomal genetik bozukluklar gibi belirgin genetik nedenler tanımlanabilmektedir. Ayrıca, otoimmün hastalıklarla da ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Mevcut veriler, iyatrojenik olmayan POY olgularının yaklaşık %70–90'ında altta

yatan nedenin belirlenemediğini göstermektedir; bu durumlarda “idiyopatik POY” terimi kullanılmaktadır (7). Ancak, genetik analizlerdeki ilerlemelerin, gelecekte bu grup içerisindeki bilinmeyen neden oranını azaltması beklenmektedir.

2.7.1. Gonadal Gelişim Bozuklukları

a. Normal over gelişiminde, SF1 ve LHX9 gibi transkripsiyon faktörleri bipotansiyel gonadın gelişimini tetikler. SRY'nin yokluğunda gelişim, testisin gelişimini baskılarken overin gelişmesine yol açan FOXL2 gibi genlerin ekspresyonuyla dişi yolunda ilerler.
b. Oosit gelişimi, fetal gelişiminin 2-3. haftalarında başlar ve daha sonra gebeliğin 5-8. haftalarında gelişen overe göç eden primordial germ hücrelerinin belirlenmesiyle gerçekleşir. Daha sonra hızlı bir çoğalma gerçekleşir ve oosit sayısı 20. haftada 7 milyona çıkar. Daha sonra oositlerin bir alt kümesi doğumda 1-2 milyon seviyesine kadar apoptoz geçirir. Oosit gelişiminde bir dizi transkripsiyon ve sinyal faktörü (örneğin, NOBOX, BMP15) rol oynar. Diğer faktörler, hızlı çoğalmaları sırasında oositleri replikatif strese karşı korur (örneğin, FANCA, FANCC).
c. Gelişen oositler, profaz I'de durmadan önce mayoz bölünmeye başlar. Mayoz başlangıcı, sinaptonemal kompleks üzerindeki kardeş kromatitlerin eşleşmesini içerir. Bu kompleksin alt birimlerini kodlayan genlerin POY’da rol oynadığı gösterilmiştir (68).

d. Gonadların gelişim aşamalarında ortaya çıkan bozukluklar ve fonksiyon kaybına neden olan etkenler, POY’un oluşumunda etkili olabilir. Bu sürece dair gelişimsel aksaklıklar şu şekildedir:

- Germ hücrelerinde genetik olarak aktif iki X kromozomunun eksik olması veya fonksiyonel bir Y kromozomunun bulunması, over gelişimini olumsuz etkileyebilir.
- Primordial germ hücreleri, ürogenital çıkıntıya (ridge) hiç ulaşamazsa gonad oluşumu gerçekleşmeyebilir.
- Bu hücrelerin yalnızca bir kısmının ürogenital çıkıntıya göç etmesi, over rezervinin azalmasına neden olabilir.
- Mitoz bölünme aşamasında meydana gelen kusurlar, primordial germ hücrelerinin yeterli çoğalamamasına yol açabilir.
- Embriyonik dönemde, çeşitli çevresel ya da genetik faktörlerin germ hücrelerine zarar vermesi, ilerleyen yıllarda over fonksiyonlarının kaybına sebep olabilir.

- Granüloza hücrelerinin normal gelişim sürecini tamamlayamaması, foliküllerin destekleyici mekanizmalarının bozulmasına yol açabilir.
- Mayoz bölünmenin belirli bir aşamada duraklaması, oogonyumun primer folikül aşamasına ilerlemesini engelleyerek folikül gelişimini sınırlandırabilir.
- Fetal dönemde foliküllerin FSH hormonuna yanıt verememesi, normal over gelişim sürecinin tamamlanmasını engelleyebilir (68).

2.7.2. Kromozon Anomalileri

Monozomi X (45,XO) olan hastalar genellikle primer amenore ve Turner sendromu belirtileri gösterirken, 46,XX mozaik olan vakalar POY'un tipik seyrini izler ve amenore başlangıç yaşı, 45,XO oranı azaldıkça daha ileri yaşlarda görülmektedir. Primer amenore olan ve spontan gebelik gelişen bazı monozomi X vakaları da vardır (22). Karyotip anomalileri, primer amenore ile başvuran kadınlarda (%21) sekonder amenoreli hastalara (%11) kıyasla daha sık saptanmaktadır (69, 70) . Kromozomal bozukluklar genellikle sendromik özellikler ve belirgin fenotipik bulgular ile ilişkilidir; bu nedenle, bu anomaliler POY tanısının daha erken yaşta konulduğu olgularda daha yüksek oranda görülmektedir (69).

2.7.2.1. Kromozomal Anöploidi ve POY

POY olgularında kromozomal anomaliler önemli bir yer tutar. Normal germ hücrelerinde iki X kromozomu bulunur; bunlardan biri fetal dönemde inaktive edilirken, germ hücre olgunlaşması için iki aktif X kromozomunun varlığı gereklidir (71, 72). X kromozomundaki genlerin yaklaşık %20'si inaktivasyondan kaçar ve kadın fenotipinin devamı için gereklidir (73, 74).

Turner sendromu, bir X kromozomunun tamamen veya kısmen kaybı ile oluşur (45,X) ve POY'un önemli bir nedenidir (75, 76). Turner sendromunda X kromozomundaki kayıp nedeniyle gelişen tek kopya yetersizliği, fetal dönemde primordial oositlerin hızla kaybına ve doğumda streak gonad oluşumuna yol açar (77, 78). Turner sendromlu bireylerde kısa boy, primer amenore ve kardiyak anomaliler gibi bulgular sık görülür (10).

Triple X sendromu (47,XXX), POY ile ilişkilendirilen bir diğer sayısal kromozom anomalisi olup, canlı doğumda 1/1000–2000 sıklığında görülür (79). Triple X'li kadınlarda düşük AMH düzeyleri ve erken menopoz riski tanımlanmıştır (79-81).

Bazı kadınlarda Y kromozomu materyalinin bulunması gonadoblastoma gibi gonadal tümör riskini artırmaktadır (76, 82, 83). Turner sendromlu hastalarda düşük düzeyde Y kromozomu mozaisizminin araştırılması klinik olarak önem taşımaktadır (84).

2.7.2.2. Yapısal X Kromozomu Anomalileri ve POY

X kromozomuna ait yapısal bozukluklar özellikle delesyon, duplikasyon, inversiyon ve dengeli X-otozomal translokasyonlar POY'un en sık karşılaşılan genetik nedenleri arasında yer almaktadır. Bu tür yapısal anomaliler, over gelişimi ve fonksiyonunu doğrudan etkileyerek foliküler gelişimde bozulmalara ve erken gonadal yetersizliğe yol açabilmektedir. Özellikle Xq13, Xq22 ve Xq26.2 bölgelerinde gözlenen küçük delesyonlar veya kırıklar, kritik gen bölgelerini etkileyerek over fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Bu translokasyonlar her ne kadar bazı durumlarda dengeli görünse de, ilgili gen bölgelerinin ekspresyonunu bozarak POY'un patogenezine katkıda bulunabilir (85). Yapılan çalışmalar, yapısal X kromozomu anomalileri ile POY arasında %4 ila %12 arasında değişen bir ilişki sıklığı bildirmiştir (69, 86-90).

X kromozomunu etkileyen translokasyonlarda, kırılma noktalarının POY kritik bölgelerine düşmesi durumunda yaklaşık %50 oranında POY gelişmektedir; bu bölgelerin dışında kalan kırılma noktaları ise nadiren over yetmezliği ile sonuçlanır (89).

Bu ilişkiyi açıklamak için, over fonksiyonu için gerekli genlerin bozulması, ekspresyonunun azalması ve kromatin pozisyonlama etkilerine bağlı mayoz hataları gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Ayrıca, X-otozomal translokasyon kırılma noktalarının incelenmesi, X kromozomu üzerindeki birçok POY aday geninin tanımlanmasını sağlamış ve bu bölgelerin over fonksiyonu için kritik olduğunu desteklemiştir (89, 91, 92).

Robertsonian translokasyonu 1/1.000 oranında görülür ve abortus prevalansını artırdığı bilinse de over fonksiyonunun korunmuş olduğu düşünülmektedir. Ancak, spontan POY vakalarında 688 vakadan üç tanesinde bu karyotipe rastlanmış olup, POY hastalarında bu karyotipin daha yüksek sıklıkta görüldüğünü düşündürmektedir (Tablo 1).

Tablo 2. Kromozomal anomalilere sahip 42 POY olgusunun karyotipleri ve amenore başlangıç yaşları (93)

	Amenore başlangıç yaşı	Karyotip	Turner stigmaları	Folikül gelişmi	Ovulasyon veya oosit toplanması
1	14	45,X	-	-	-
2	14	46,XX/45,X[29,1]		-	-
3	15	46,X,del(X)(p11.23)		+	+
4	15	46,XX,t(X;8)(q22;q22)	+	-	-
5	16	45,X[19]/47,XXX[16]		+	+
6	17	46,X,add(X)(q22.3)		-	-
7	17	46,X,i(Xq)	+	-	-
8	18	*1	-	-	-
9	18	45,X/46,X,psu dic(X)rea(X;X)(q22;p11)	+	-	-
10	20	*2	-	-	-
11	20	45,X[3]/46,XX[97]	-	-	-
12	20	47,XXX	-	-	-
13	22	45,X[47]/47,XXX[3]		+	+
14	23	*3	-	-	-
15	24	46,X,del(X)q(22)		+	+
16	25	45,X[2]/46,XX[98]		-	-
17	26	46,X,del(X)(q21)	-	+	+
18	27	45,X[34]/46,X,add(X)(q22)[16]	-	-	-
19	27	45,X[5]/47,XXX[1]/46,XX[194]		-	-
20	28	45,XX,der(14;21)(q10;q10)	-	-	-
21	28	47,XXX/46,XX	-	+	+
22	29	46,X,t(X;20)(q22;p11.2)	-	+	-
23	30	45,X/47,XXX	-	+	+
24	30	45,X[2]/46,XX[198]	+	+	+
25	30	45,X[3]/47,XXX[3]/46,XX[94]	-	-	-
26	30	46,X,del(X)(q26)[46]/45,X[3]/47,XXX[1]	-	-	-
27	30	46,XX,r(18)[23]/46,XX[27]	-	-	-
28	32	46,XX,t(7;14)(q36;q14)	-	+	-

29	32	46,XX/45,X/47,XXX	+	-	-
30	33	45,X[4]/46,XX[45]/48,XXXX[1]	-	+	-
31	33	45,X[5]/46,XX[92]/47,XXX[3]	-	+	-
32	33	46,X,del(X)(q22.3)	-	+	+
33	33	46,X,del(X)(q24)	+	-	-
34	35	45,X[2]/47,XXX[2]/46,XX[96]	-	-	-
35	35	45,X[8]/46,XX[42]		-	-
36	35	46,X,del(X)(q25)		+	+
37	36	46,X,i(X)(q10)		-	-
38	36	45,X[7]/46,XX[23]		-	-
39	37	45,X[4]/46,XX[96]	-	-	-
	Robertsonian translokasyon				
40	28	45,XX,der(14;21)(q10;q10)	-	+	+
41	29	45,XX,der(14;21)(q10;q10)	-	+	+
42	Düzensiz adet döngüsü	45,XX,der(13;14)(q10;q10)	-	+	+

* 1: 47,XXX [1]/47,XX,+mar1 [1]/47,XX,del (1) (q21),+mar2 [1]/46,X,del (X) (p11.2) [1]/46,XX,t (1; 10) (q23-25; p11.2-13) [1]/46,XX,t(7;14)(q36;11.2)[1]/45,XX,-20[1]/46,XX[194]

*2: 46,XX,t(3;5;15;12)
(3pter→3q21::5q15→5q22::12q13→12qter;5pter→5q15::3q21→3qter;
15pter→15q13::5q22→5qter; 12pter→12q13::5q15or5q22::15q13→15qter)

* 3: 46,X,add(X)(q21 or q22),add(18)(p11)[44]/45,X[6].

2.7.3. Genetik Nedenler

POY bazı genetik bozukluklara bağlı olarak gelişebilir. Bu durumlar arasında Turner sendromu, Fragile X sendromu (FMR1 geni) ve psödohipoparatiroidizm tip 1a (GNAS1 geni) gibi örnekler yer alır. POY aynı zamanda, hem endokrin hem de endokrin dışı çeşitli hastalıklarla birlikte görülebilir (94).

AIRE (autoimmune regulator gene) geninde ortaya çıkan mutasyonlar, otoimmün poliglandüler sendromlar (OPS I, II, III) gibi çoklu endokrin bozukluklara yol açabilir. Bununla birlikte, inhibin adlı hormon da POY ile ilişkili olabilecek aday genlerden biridir. Çünkü inhibin, bir

yandan hipofiz bezinden FSH salınımını baskılarken, diğer yandan gonadlarda gamet oluşumu üzerinde doğrudan etkili bir rol oynar (94) (Tablo 2).

Tablo 3. Genetik Olarak Belirlenmiş POY Tipleri

POY Tipi	OMIM Numarası	Gen	Kromozomal Lokasyon
POY1	311360	**FMR1**	Xq26–q28
POY2A	300511	**DIAPH2**	Xq13.3–q21.1
POY2B	300604	**POF1B**	Xq13.3–q21.1
POY3	608996	**FOXL2**	3q23
POY4	300510	**BMP15**	Xp11.2
POY5	611548	**NOBOX**	7q35
POY6	612310	**FIGLA**	2p12
POY7	612964	**NR5A1**	9q33

POY: Primer Over Yetersizliği, OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man, FMR1: Frajil X Mental Reterdasyon 1

POY'un nedeni birçok durumda bilinmemekle birlikte, ailesel geçişi uzun zamandır bilinmektedir. Ancak, ailesel POY'a yol açan bilinen etiyolojik faktörler arasında kromozomal anormallikler ve bazı gen mutasyonları yer almaktadır. POY'un etiyolojisinde 50'den fazla genin rol oynadığı keşfedilmiştir ve birçok diğer genin de bu süreçte yer aldığı düşünülmektedir. POY ile ilgili yapılan genetik çalışmaların çoğu, folikülogenezde rol oynadığı bilinen genler üzerinde yapılmıştır. Bu genler arasında NR5A1, NOBOX, FIGLA ve FOXL2 gibi genler yer alırken, aynı zamanda folikül gelişimini etkileyen büyüme faktörleri (inhibin A, GDF9 ve BMP15) veya ovaryan steroid üretimi ile ilişkili genler (FSHR, FSH, LHR ve LH) de bu çalışmalarda yer almaktadır. POY'un seyrinde, mutasyon türleri ve mevcut durumda çoğunluğu bilinmeyen genetik kombinasyonları arasında büyük farklılıklar bulunmaktadır. POY'un etiyolojisinde yer alan birçok gen bulunmasına rağmen, izole POY tanısı konan kadınların çoğu genetik testlerden geçmemektedir (95).

2.7.3.1. POY ile İlişkili Otozomal Genler

POY etiyolojisinde X kromozomu dışında, çeşitli otozomal gen mutasyonlarının da rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle sendromik POY vakalarında bu genetik bozuklukların daha sık gözlemlendiği bilinmektedir.

Sendromik POY ile ilişkilendirilmiş başlıca genetik mutasyonlar arasında; FSHR (folikül stimülan hormon reseptörü), GNAS, FOXL2, GALT (galaktoz-1-fosfat üridil transferaz),

AIRE, STAR (steroidojenik akut düzenleyici protein), CYP17A1, CYP19A1, EIF2B (eukaryotic initiation factor 2B), NOG, ATM (ataxia telangiectasia mutated), POLG (DNA-directed polimeraz gamma), PMM1, BMPR1B (bone morphogenetic protein receptor type 1B), ADAMTS19 ve GJA4 genleri yer almaktadır. Bu genler, steroidogenez, mitokondriyal işlev, DNA tamiri ve folikülogenez gibi over fizyolojisinde hayati öneme sahip süreçleri düzenlemektedir. Örneğin FOXL2 gen mutasyonu, Blefarofimozis/Pitozis/Epikantus inversus sendromu (BPES) tip 1 ile ilişkilidir ve bu sendromun POY ile birlikte görülen formunu tanımlar (95-98).

Sendrom ve aile geçmişinde önemli özellikler gösteren temsilci genler arasında FOXL2, CLPP, FSHR ve FMR1 yer almaktadır. FOXL2 genindeki mutasyonların, POY ile ilişkili olduğu ve Blefarofimozis-pitozis-epikantus inversus sendrom (BPES) Tip 1 formunda görüldüğü tespit edilmiştir. FOXL2, gonadların oluşumundan sorumlu genlerden biridir ve over foliküllerinin ve göz kapaklarının oluşumunda rol oynadığı bilinir. İnsanlarda, FOXL2 mutasyonları dominant kalıtım ile BPES şeklinde ortaya çıkar. BPES'in iki tipi vardır ve her iki tip de göz kapağı deformitelerini içerir. Tip I, Tip II'den farklı olarak POY ile ilişkilidir. FOXL2 mutasyonları taşıyan kadınların yumurtalık fenotipi değişkendir. BPES ve FOXL2 mutasyonu olduğu varsayılan hastalar da streak overler gösterebilirler (96).

POLG gen mutasyonu sonucunda gelişen progresif dış oftalmopleji gibi mitokondriyal hastalıkların da POY riskini artırabileceği gösterilmiştir (99).

Son olarak, Perrault sendromu, sensorinöral işitme kaybı, nörolojik bulgular ve POY ile karakterizedir. Bu tablonun mitokondriyal işlev bozukluğuna bağlı geliştiği düşünülmektedir (100). Perrault sendromu ile ilişkili dört ana gen belirlenmiştir: C10ORF2, CLPP, HARS2 ve LARS2. Tanısı, klinik uygunluk ve genetik değerlendirme sonuçlarıyla koyulmalıdır (101).

FSHR gen mutasyonunun, "gonadotropin-dirençli over sendromu" (ROS) olarak bilinen duruma yol açtığı bilinmektedir. Belirli mutasyonlar ile bu mutasyonların fenotipik sonuçları arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çok az gen bulunmaktadır. FSHR, bu az sayıdaki genlerden biridir ve bu genin mutasyonu tipik olarak primer amenoreye ve bozulmuş folikül gelişimine yol açar (2). ROS, primer veya sekonder amenore ile normal sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişimiyle birlikte, hipergonadotropizm ve normal ya da subnormal over folikül rezervi ile tanımlanan özel bir sendromdur. Bu durum, FOXL2 mutasyonları olan POY hastalarında da gözlemlenebilir. Histolojik incelemeler ve ultrason taramaları, primer, sekonder, preantral ve

hatta antral foliküllerin varlığını gösterebilir. ROS, genellikle POY'a evrilen bir aşama olarak kabul edilir (102).

FMR1 premutasyonu artık POY'un kesinleşmiş bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Fragile X mental retardasyon geni (FMR1), 5' untranslated bölgesinde polimorfik bir CGG trinükleotid tekrarı içeren ve POY ile ilişkilendirilen bir gendir. FMR1 genindeki 55–200 CGG trinükleotid tekrarı, POY ile en sık ilişkilendirilen tekil genetik bozukluktur (103, 104). Premutasyon, POY'lu kadınların %1–5'inde, aile öyküsü olanlarda ise %13'e kadar saptanmaktadır (105, 106). Toksik mRNA birikimi ve anormal FMRpolyG proteini üretimi olası patogenez mekanizmaları arasında yer alır (103, 107). Özellikle 80–100 CGG tekrar aralığı, POY riskini en fazla artırmaktadır (108). Ayrıca FMR1 premutasyonu taşıyıcılarında nörolojik bozukluklar ve anksiyete riskinde artış görülmektedir (109, 110). Premutasyonun nesiller arasında genişleyerek >200 CGG tekrarı ile Fragile X sendromuna yol açabileceği bilinmektedir (103). Premutasyon taşıyıcılığı olan bireylerde POY gelişme riski %13 ila %26 arasında değişmektedir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, POY'a ek olarak, premutasyon taşıyıcılarında menopoz başlangıç yaşının, taşımayanlara göre ortalama 5 yıl daha erken olduğunu bildirmiştir (111-113).

Fragile X ilişkili POY'un en önemli sonucu infertilitedir. Premutasyon taşıyan kadınların yaklaşık %20'sinde POY gelişmekte olup, bu durum genel populasyona kıyasla POY riskinin 20 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Premutasyon taşıyan tüm kadınlar ele alındığında, ortalama olarak menopoza premutasyon taşımayanlara göre yaklaşık 5 yıl daha erken girdikleri bildirilmiştir. Fragile X ilişkili POY, POY'un en yaygın genetik formu olarak kabul edilmektedir (114).

2.7.3.2. İnhibin gen mutasyonu:

İnhibin B, gelişen preantral ve erken antral folliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanan bir hormondur ve özellikle adet döngüsünün erken foliküler fazında kandaki düzeyi en yüksek seviyelere ulaşır. Bu hormon, FSH salınımını baskılayarak, hipofiz düzeyinde negatif geri bildirimde bulunur. Ancak POY olan bireylerde folikül sayısının azalması nedeniyle inhibin B düzeyleri düşer ve bu durum, FSH düzeylerinde belirgin bir artışa yol açar. POY ile ilişkili genetik araştırmalarda, inhibin B'nin alt birimlerini kodlayan genlerdeki bazı varyasyonların hastalığın gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle, INHA G769A adlı varyantın bazı popülasyonlarda POY riskiyle bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Ancak bu mutasyona sahip bazı bireylerde klinik belirtiler gelişmemektedir. Bu durum, söz konusu genetik değişikliğin belirli bireylerde hastalık oluşturmasına rağmen bazı bireylerde belirti

göstermemesinin, yani eksik penetransa sahip olmasının bir yansımasıdır. Başka bir ifadeyle, bu genetik değişikliğe sahip olan herkes hastalığı geçirmeyebilir; hastalık ortaya çıkma ihtimali kişiden kişiye farklılık gösterebilir (94).

Sonuç olarak, inhibin B, POY tanısında değerli bir biyobelirteçtir. Ancak daha güvenilir bir değerlendirme için inhibin B'nin tek başına değil, FSH ve AMH gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirilmesi önerilir (94).

2.7.3.3. FSH reseptör kusuru:

FSH, over fonksiyonlarının sürdürülmesinde temel rol oynayan bir gonadotropindir. Etkisini, granüloza hücreleri yüzeyinde bulunan özgül FSH reseptörleri aracılığıyla gösterir. Bu reseptörlerde meydana gelen fonksiyonel bozukluklar, FSH'nin hedef hücreler üzerindeki biyolojik etkilerini engelleyerek, folikülogenezde aksamalara neden olabilir. Literatürde tanımlanmış FSH reseptör gen mutasyonları, bu mekanizmanın bozulmasına yol açarak over cevabında yetersizlikle sonuçlanmakta ve bu durum, primer over yetersizliğine zemin hazırlayabilmektedir (115).

FSH reseptöründeki bu tür mutasyonlar genellikle otozomal resesif geçiş gösterir ve hastalar çoğunlukla normal FSH düzeylerine rağmen over cevabının alınamadığı klinik tablolarla başvururlar. Reseptörün tamamen işlevsiz olduğu durumlarda puberte gelişimi baskılanabilir ve primer amenore izlenebilirken; parsiyel fonksiyon kayıplarında ise düzensiz menstruasyon veya primer over yetersizliği şeklinde değişken fenotipler gözlemlenebilir (2).

Moleküler düzeyde, bu mutasyonlar FSH reseptörünün ligand bağlama bölgesini, hücre membranı üzerindeki lokalizasyonunu ya da hücre içi sinyal iletim yollarını bozabilir. Bu da follikül gelişimini sekteye uğratarak, ovulasyonun gerçekleşmesini engeller. Nitekim, POY tanısı alan bazı hastalarda, normal ya da yüksek FSH düzeylerine karşın overlerin fonksiyonel aktivite göstermediği gözlenmiştir. Bu bulgular, FSH reseptör gen mutasyonlarının tanı sürecinde dikkate alınması gerektiğini desteklemektedir (116).

2.7.3.4. Otoimmün Poliendokrinopati-Candidiazis-Ekdodermal Distrofi (APECED):

APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy) sendromu, nadir görülen, otozomal resesif geçişli ve monogenik bir otoimmün endokrinopati tablosudur. Hastalık, AIRE geninde meydana gelen mutasyonlara bağlı olarak gelişir. AIRE geni, santral immün toleransın oluşumunda görev alan ve medüller timik epitelyal hücrelerde kendi antijenlerinin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Bu mekanizmanın

bozulması, immün sistemin kendi antijenlerine tolerans geliştirememesine ve çoklu otoimmün bozuklukların gelişimine yol açar (117).

APECED'in klasik triadı;

1. Kronik mukokütanöz kandidiyazis,
2. Hipoparatiroidi,
3. Primer adrenal yetersizlik (Addison hastalığı) şeklindedir.

Bu üçlü bulgu genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde sırayla ortaya çıkar. Mukozal kandidiyazis sıklıkla ilk belirtidir; bunu hipokalsemi semptomlarıyla seyreden hipoparatiroidi ve daha sonra adrenal yetmezlik takip eder (118).

Klinik spektrum oldukça geniştir; tiroid hastalıkları, tip 1 diyabet, pernisiyöz anemi, otoimmün ooforit (dolayısıyla POY), hepatit, keratopati, safra yolu disfonksiyonu ve ektodermal distrofik bulgular da görülebilir. Ektodermal bulgular arasında diş gelişim bozuklukları, tırnak distrofisi, saç dökülmesi (alopesi) ve hipohidroz yer alabilir (119). Tanı, klinik değerlendirmeye ek olarak AIRE genetik analizleriyle konur. Özellikle ilk üç belirtiye sahip bireylerde erken tanı, yaşam kalitesinin korunması ve komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Tedavi semptomlara yöneliktir ve endokrin replasman (örneğin kalsiyum ve aktif D vitamini, kortikosteroidler), mantar enfeksiyonlarının kontrolü ve otoimmün komplikasyonların yönetimini içerir (119).

2.7.3.5. Galaktozemi

Klasik galaktozemi (ORPHA79239), galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT) enzimindeki eksiklik sonucu ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir metabolik bozukluktur. Bu enzim eksikliği, kromozom 9p13 üzerinde yer alan GALT geninde meydana gelen mutasyonlara bağlıdır. GALT, galaktoz metabolizmasında temel rol oynayan Leloir yolunun üç enzimi arasında ikinci sırada yer alır. Klasik galaktozeminin sıklığı Batı toplumlarında 1:16.000 ile 1:60.000 arasında değişmektedir (120, 121).

Galaktoz, hem enerji üretimi hem de kompleks moleküllerin glikozilasyonu için gereklidir. Bu monosakkarit, başlıca süt ürünlerinden alınan laktoz gibi diyet kaynaklı yollardan ya da vücutta endojen olarak sentezlenerek elde edilebilir. GALT enziminin yetersizliği, galaktoz ve metabolitlerinin dokularda birikimine yol açar; bu birikim, sekonder glikozilasyon bozukluklarına neden olur. Hastalar genellikle yaşamın ilk haftalarında; karaciğer ve böbrek yetmezliği belirtileri, katarakt gelişimi ve Escherichia coli sepsisi ile başvururlar. Tanı; vücut

sıvılarında galaktoz ve galaktitol düzeylerinin artışı, eritrositlerde galaktoz-1-fosfat (Gal-1-P) birikimi, eritrositlerde GALT aktivitesinin belirgin şekilde azalması ve GALT gen mutasyonlarının saptanması ile konur. Erken dönemde başlanan galaktozdan kısıtlı diyet, başlangıç semptomlarının hızla düzelmesini sağlar; ancak bu tedavi, bilişsel fonksiyon bozuklukları, nörolojik sekeller, kemik mineralizasyon bozuklukları ve infertiliteye yol açan POY gibi uzun dönem komplikasyonları önlemede yetersiz kalabilir (122).

POY, klasik galaktozemi tanısı konmuş birçok kadında gözlemlenen belirgin bir komplikasyondur. Klinik olarak, bu hastalar, pubertal gelişimin gecikmesi veya yokluğu, amenore (hem primer hem de sekonder) ve erken menopoz başlangıcı gibi geniş bir semptom yelpazesi sergiler. POY, over foliküllerinin erken tükenmesi ile karakterizedir ve genellikle FSH ve luteinizan hormon (LH) seviyelerinin yükselmesi ile birlikte, östradiol düzeylerinde bir azalma görülür. Klinikte önemli bir yer tutmasına rağmen, bu kalıcı komplikasyonun altında yatan kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır (123). Bu durumu açıklamak için önerilen potansiyel mekanizmalardan biri, hipoglikozilasyon nedeniyle FSH'nin inaktif hale gelmesidir. Gubbels ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, POY tanısı konmuş 15 klasik galaktozemi hastasında eksojen gonadotropinlerle over stimülasyonu yapılmıştır. Katılımcıların tamamı, düşük ya da hiç östradiol cevabı göstermemiştir. Bu bulgulara dayanarak, yazarlar FSH disfonksiyonunun, bu durumda POY'un birincil nedeni olmayabileceğini önermiştir. Ancak, eksojen gonadotropinlere yanıt alınamaması, overlerin tükenmiş olduğunu gösterebilir. Bu da galaktozemili hastalarda eksojen gonadotropinlere yanıt verebilen foliküllerin sayısının önemli ölçüde sınırlı olduğunu desteklemektedir (124).

Bu gözlem, over hasarının ve primordial foliküllerin tükenmesinin zamanlamasıyla ilgili önemli bir soruyu gündeme getirmektedir. Aynı çalışmada, galaktozemi hastalarındaki overlerin görüntüleme analizleri, postmenopozal kadınlarla benzer şekilde küçülmüş over hacimleri göstermiştir. Ayrıca, prepubertal yaşta olan galaktozemili kız çocuklarının overleri, kontrol grubundaki çocuklarla karşılaştırıldığında daha küçük bulunmuştur. Bu bulgular, over hasarının bu hastalarda yaşamın erken dönemlerinde başlayabileceğini düşündürmektedir (124).

Klasik galaktozemiye bağlı POY, hasta bireyler ve aileleri açısından önemli bir kaygı kaynağı olmasına rağmen, bu özel hasta grubunda fertilite korunmasına yönelik yayımlanmış resmi kılavuzlar henüz bulunmamaktadır (125). Bu nedenle, mevcut uygulamalarda sıklıkla onkoloji hastalarına yönelik fertilite koruma rehberlerinden yararlanılmaktadır (126). Ancak galaktozemi olgularında, over fonksiyon kaybına yol açan mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu bozulmanın başlangıcı intrauterin döneme kadar uzanabilmektedir

(127-129). Bununla birlikte, galaktozemili hastalarda spontan gebeliklerin bildirildiği durumlar da mevcuttur. Bu da, bazı bireylerde konsepsiyonun mümkün olabildiğini ve over fonksiyonlarının tamamen kaybolmamış olabileceğini göstermektedir (122).

2.7.3.6. Diğer Genetik POY Nedenleri

Yeni nesil dizileme teknolojileri (WES, WGS) sayesinde POY ile ilişkili yaklaşık 100 monogenik neden tanımlanmıştır (130-132). Ancak bir varyantın POY tanısı koydurabilmesi için ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterlerine göre patojenik veya muhtemel patojenik olarak sınıflandırılması gerekir (133). Ailevi POY olgularında genetik pozitiflik %30–37, sporadik olgularda %23–29 olarak bulunmuştur (134, 135). Ayrıca, POY fenotipinde oligogenik etkiler olabileceği öne sürülmüştür; fakat bu durum henüz klinik tanıya yansımamaktadır (3, 136). Ailevi veya akraba evliliğine bağlı POY olgularında, genetik pozitiflik Türk hastalarda %30,5 (137), Kuzey Afrikalı ve Türk hastalarda ise %36,7 olarak bildirilmiştir (135).

2.7.4. Otoimmünite

POY'lu kadınların yaklaşık %20'sinin, kalp, böbrek, tiroit, pankreas ve gastrointestinal sistem gibi farklı organları etkileyen otoimmün bir hastalık tanısı bulunmaktadır. POY için otoimmün etyolojiler iki gruba ayrılmaktadır: endokrin ve endokrin olmayan hastalıklar (138, 139). Endokrin hastalıklar arasında Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi, hipofizit ve tip 1 diyabetes mellitus yer alırken, endokrin olmayan hastalıklar arasında kronik kandidiyaz, romatoid artrit, idiyopatik trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, pernisyöz anemi, çölyak hastalığı, alopesi, vitiligo, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz ve otoimmün poliendokrin sendromlar I ve II yer almaktadır (140). Otoimmün hastalıkların tetiklediği POY, over dokusuna karşı antikor üretimi yoluyla mediyatörlük yapar, bu da overlerde gelişen foliküllere zarar verir ve over fonksiyon bozukluğuna yol açar (141). Otoimmün ooforit olgularında, büyüyen foliküllerde teka hücrelerine yönelik mononükleer infiltratlar gözlenmiş, primordial foliküller ise başlangıçta korunmuştur (142-144). İmmün infiltratlarda B ve T hücreleri ile poliklonal plazma hücrelerinin varlığı kompleks bir immün yanıtı işaret etmektedir (145-148). Klinik olarak otoimmün POY'lu kadınlarda inhibin B ve AMH düzeyleri daha yüksek bulunmakta, ultrasonografide ise normal veya büyümüş overler ve kistik görünümde foliküller izlenebilmektedir (7, 149-152). Otoimmün POY genellikle ani değil, yıllar süren dalgalı over fonksiyon kaybı süreciyle ilerlemektedir (7).

Otoimmün hastalıkların, POY vakalarının %4 ile %30 arasında bir kısmından sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalıklar arasında en güçlü ilişkiyi gösteren grup, tiroidle ilgili bozukluklar, özellikle hipotiroidi, Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığıdır. Tiroid hastalıklarını takiben, en sık ilişkilendirilen otoimmün hastalıklar grubu ise adrenal bozukluklardır. Literatürde, Addison hastalığına sahip hastaların %10 ile %20'sinin POY geliştireceği bildirilmiştir. Ayrıca, diyabet olan kadınlar da POY riski taşır ve bu oran %2,5 civarındadır. POY, aynı zamanda romatoid artrit, crohn hastalığı, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus ve multipl skleroz gibi birçok başka hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (153).

POY, ilk kez 1930'larda klinik olarak tanımlanmıştır. 1942 yılında Fuller Albright, erken menopoz değişikliklerinin adrenal yetersizlikle ilişkilendirildiği ilk vakayı gözlemlemiştir. Otoimmün hastalıkların, POY vakalarının %4 ila %30'unda tetikleyici faktör olduğu varsayılmaktadır (3, 140).

Over, çevresel veya genetik faktörlerle aktive olduktan sonra otoimmün hastalıklar için yaygın bir hedef organdır. Otoimmün POY'un, otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet, çölyak hastalığı, myastenia gravis, sistemik lupus eritematozus veya herhangi bir otoimmün hastalık geçmişi bulunan ailelerde her zaman göz önünde bulundurulması gerekir. Bu vakalarda POY, genellikle seropozitif anti-oosit antikorları (AOAs) veya biyopsi ile tespit edilen lenfositik ooforit ile ilişkilidir. Otoimmün vakaların tanısını koymak için güvenilir test yöntemleri hala geliştirilmektedir (154, 155).

2.7.4.1. Lenfositik Ooforit:

Otoimmün lenfositik ooforit, gelişen foliküller ve korpus luteumda, özellikle teka hücrelerinde mononükleer infiltrasyon ile kendini gösterirken, primordial ve primer folikülleri etkilemeden korunur. Bu aşamada, overler normal boyutlarda olabilir ya da büyümüş olabilir. Ultrason görüntülemesinde, overlerde kalan foliküler yapılar gözlemlenebilir. Ancak, otoimmün ooforit için güvenilir bir serum testi henüz mevcut değildir. Tanı koymak için over biyopsisi gereklidir, fakat biyopsi bazı riskler taşıdığı için rutin bir işlem olarak önerilmemektedir. Histopatolojik doğrulama, POY vakalarının yalnızca %10'unda yapılmaktadır (147).

Otoimmün hastalıklar genellikle hücresel ve humoral bağışıklık sistemini etkiler. İmmünohistokimya, baskın T-lenfosit (CD4+, CD8+) infiltrasyonu, B-lenfositleri, NK hücreleri ve plazma hücrelerinin çoğunlukla Ig G antikorları ürettiğini gösterir. Bağışıklık yanıtındaki değişiklikler, makrofaj ve dendritik hücre anormalliklerine yol açar. CD4+/CD8+ oranı ve granüloza hücrelerinin sınıf II MHC antijen ekspresyonu genellikle anormaldir. Bu konuda

çelişkili araştırmalar bulunmaktadır; bazıları CD4+/CD8+ oranında bir artış gözlemlerken, diğerleri bu değişikliğin olmadığını veya CD4+ ve CD25+ Treg hücrelerinin sayısında önemli bir azalma olduğunu rapor etmektedir (59, 147, 156).

İnflamatuar yanıt, preovulatuar foliküllerdeki steroid üretici hücreleri etkiler, özellikle tekanın iç ve dış katmanlarını, korpus luteumu ve bazen granüloza hücrelerini etkiler. Bazen, perinöral ve perivasküler infiltrasyonlar da görülebilir. POY'un tanısının zor olmasının nedeni, hastalığın geç evrelerinde yalnızca atrofiye yol açan geçici bir durum olmasından ve bifazik doğasından kaynaklanmaktadır. Bu durum, POY sonunda doğrulandıktan sonra over hacminde azalma ve biyopsilerdeki inflamasyon belirtilerinin gerilemesi ile açıklanabilir. Bazı gözlemsel veriler, immünosupresif tedavilerin, over fonksiyonunu geri kazandırmada faydalı olabileceğini öne sürmektedir. Bu yaklaşım, POY'nin ilerlemesini geç evrelere erteleme konusunda olumlu etkiler yaratabilir. Ancak, glukokortikoid veya anti-B hücre tedavilerinin herhangi bir fayda sağladığı gösterilmemiştir (157).

2.7.4.2. Anti-oosit Antikorlar

Anti-oosit antikor, doğrulanmış POY hastalarının %24 ile %73'ünde tespit edilmektedir. AOA'nın, diğer doğurganlık sorunlarına yol açan durumlarda varlığı, in vitro fertilizasyon (IVF) tedavisine karşı zayıf bir genel yanıtla ilişkilendirilmiştir. AOA, açıklanamayan infertiliteye sahip kadınların yaklaşık üçte birinde pozitif olarak bulunmuştur. Bu nedenle, her infertil kadın için erken evre otoimmün POY açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (21, 156, 157).

Birçok farklı antikor türü, over yetersizliği ile ilişkilidir ve overde geniş bir antijenik hedef yelpazesi bulunur. Bu antikorların çoğu, gonadotropinler ve bunların reseptörlerine karşı yönelmiştir. FSH'nin β-alt birimi en sık hedef alınan antikor türüdür. Diğer antikorlar, teorik olarak hormon üreten hücrelere, korpus luteuma, zona pellusidaya, granüloza hücrelerine, oositlere, MATER (embriyoların ihtiyaç duyduğu maternal antijen), steroidojenik enzimlere (örneğin aldehit dehidrojenaz-1A1 (ALDH1A1), selenyum bağlayıcı protein 1 (SBP1), insan ısı şok protein 90-β (HSP90β), 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz (3β-HSD), ve anti-β-enolaz) karşı da yönelmiş olabilir. Ayrıca, antikardiyolipin veya antinükleer antikorlar gibi başka aktif antikorlar da bulunmuştur. AOA ve FSH veya inhibin B seviyeleri arasındaki kesin korelasyon henüz netleşmemiştir. Bu tür antikorlar, genellikle klinik semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce gözlemlenebilir. Ancak, mevcut testlerin düşük özgüllüğü nedeniyle POY için bir belirteç olarak rolü sınırlıdır, çünkü bu testler yüksek oranda yanlış pozitif sonuçlar vermekte ve doğrulama eksikliği bulunmaktadır (59, 147, 158).

2.7.4.3. POY İlişkili Otoimmün Hastalıklar

2.7.4.3.1. Tiroid Otoimmünitesi

Tiroid otoimmünitesi ile POY arasındaki ilk ilişki 1972'de ortaya konulmuş; Moraes Ruehsen tarafından, POY'lu bir hastada anti-Tg antikorları ilk kez bulunmuştur. Tiroid otoimmün hastalığı, en yaygın olarak Hashimoto tiroiditi, POY'lu kadınların %14 ila %32,7'sinde başlangıçta tanı konulmuştur. Bazı yayınlar otoimmün tiroiditi, POY ile en sık ilişkilendirilen otoimmün hastalık olarak tanımlarken, diğerleri Addison hastalığını en yaygın görülen hastalık olarak kabul etmektedir (159). TPO antikorlarının (Anti-TPO) POY'da daha sık pozitif olduğu bildirilmiş olsa da Anti-TPO, sağlıklı kadınların %15–20'sinde de pozitif bulunabildiğinden tarama amacıyla önerilmemektedir. Bunun yerine yeni tanı alan POY'lu kadınlarda TSH ile tarama yapılması uygundur (160, 161).

POY'lu hastalar azalmış over rezervi ile yaşarlar. Over rezervinin iyi bilinen ve yaygın olarak kullanılan bir belirteci AMH'dir. Serum AMH, Anti-Tg veya Anti-TPO pozitif olan hastalarda TSH seviyeleriyle negatif bir korelasyon göstermiştir. Bu durum, tiroid disfonksiyonunun azalmış over rezervini kötüleştirebileceğini düşündürmektedir (153).

2.7.4.3.2. Adrenal Bez Otoimmünitesi

POY, adrenal bez hastalıklarıyla ilişkili olabilir. Bu durum, steroid üretiminden sorumlu hücrelere karşı gelişen çapraz reaksiyonlu otoantikorların (steroid hücre otoantikorları; SCA) etkisiyle ortaya çıkmaktadır (162). SCA'lar, IgG sınıfına ait poliklonal immünglobulinlerdir.

Bakalov ve arkadaşlarının çalışmasına göre, Addison hastalığı tanısı alan kadınların %10–20'sinde POY gelişmektedir (158). Öte yandan, POY'lu kadınların %2,5–20'sinde adrenal otoimmünite belirtileri gözlemlenmiştir (163).

Uzun dönem takip çalışmaları, yüksek SCA titresi seviyelerinin otoimmün POY gelişimini öngördüğünü ve önemli bir klinik belirteç olduğunu göstermektedir. Bazı durumlarda tanı süreci tersine işleyebilir; adrenal otoimmünitesi olan kadınların %50'sine kadarında zamanla adrenal yetmezlik gelişebilir (138).

2.7.4.3.3. Tip I Diyabetes Mellitus

POY hastalarında tip 1 diyabet prevalansı, literatürde mevcut raporlara göre %2,5 olarak tahmin edilmektedir (164). Kulaksızoğlu ve arkadaşları POY'lu 43 kadın üzerinde glukoz toleransı ve insülin seviyeleri dahil olmak üzere testler yapmışlardır. POY tanısı konan kadınların, kontrol grubuna göre daha yüksek glukoz ve insülin seviyelerine sahip olduğu, ayrıca daha yüksek bakır

seviyeleri, daha düşük D vitamini seviyeleri ve HOMA-IR bulguları gösterdikleri, yazarlar tarafından "diyabet için geleneksel risk faktörleri" olarak tanımlanmıştır (165).

Bunların dışında, POY sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, immün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, vitiligo, alopesi areata, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, primer biliyer siroz, glomerülonefrit, multipl skleroz ve myastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (21, 159, 166). Ancak bu hastalıklar için tarama yalnızca semptom varlığında yapılmalıdır.

2.7.5.Viral Enfeksiyonlar ve Aşılama

POY, kabakulak, HIV, herpes zoster, sitomegalovirüs, tüberküloz, sıtma, varisella ve shigella enfeksiyonlarının ardından bildirilmiştir (167, 168). Ancak, yalnızca kabakulak ooforiti, POY için kabul edilen enfeksiyöz bir neden olarak tanımlanmıştır ve POY'lu kadınların %3 ila %7'sini açıklamaktadır (169) .

POY'lu bazı vakalar, kuadrivalan anti-HPV aşısının AOA oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durumu açıklayan olası mekanizmalar arasında moleküler benzerlik, epitop yayılımı, B-lenfositlerinin poliklonal aktivasyonu veya yan etkili aktivasyon yer almaktadır. HPV aşısı sonrası bildirilen POY vakalarında artış gözlense de kapsamlı meta-analizler dörtlü, ikili ve dokuzlu HPV aşılarının POY riskini artırmadığını göstermiştir (170). ABD aşı yan etki bildirim sistemi verilerinde 27 yılda yalnızca üç doğrulanmış POY vakası bildirilmiştir (171). Naleway ve arkadaşları, TdaP veya menACWY aşıları sonrası POY gelişimi için anlamlı bir risk bulunmadığını bildirmiştir (172, 173).

2.7.6. İyatrojenik

Kanser tedavisindeki başarıların artmasıyla birlikte genç kanser sağ kalanlarında iyatrojenik POY insidansı artmaktadır. 1990–2017 yılları arasında gerçekleştirilen 36 çalışmanın sistematik derlemesinde (örneklem büyüklüğü 15 ile 3749 arasında değişmekte olup), 0–24 yaş arası çocukluk veya adölesan dönem kanser sağ kalanlarında POY prevalansı %2,1 ile %82,2 arasında bulunmuştur (28, 36).

İyatrojenik nedenler, POY gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır. Sistematik bir derlemenin alt grup analizinde, POY vakalarının %11,2'sinin iyatrojenik, %10,5'inin ise otoimmün kökenli olduğu bildirilmiştir (174).Jinekolojik kanserler, her yıl yaklaşık 1,8 milyon kadında saptanmakta ve tedavisinde sıklıkla bilateral ooferektomi, pelvik radyoterapi ve/veya gonadotoksik kemoterapi uygulanmaktadır. Bu yaklaşımlar POY veya erken menopoz

gelişimine neden olabilir (175). Özellikle rektal ve anal kanserlerde, artan pelvik radyoterapi kullanımı genç kadınlarda POY insidansını yükseltmektedir (176, 177).

2.7.6.1. Kemoterapi

Genç kadınlarda görülen meme, jinekolojik, hematolojik ve bazı kolorektal kanserlerin tedavisinde uygulanan kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi girişimler doğrudan veya dolaylı olarak folikül olgunlaşmasını bozarak ya da primordial foliküllerin kaybına yol açarak kalıcı menopoz riskini artırmaktadır (176, 178). POY gelişme riski, kemoterapi uygulanan hastalarda over hasarının derecesi, tedavi sırasında hastanın yaşı, kullanılan kemoterapötik ajanlar, tedavi dozu ve süresine büyük ölçüde bağlıdır (179). Prepubertal yaştaki hastalar, kemoterapinin bu etkilerine karşı daha fazla direnç gösterebilmektedir (28).

Kemoterapide siklofosfamid, antrasiklin temelli tedavilere taksan eklenmesi ve tamoksifen kullanımı, POY riskini artıran faktörler arasında gösterilmiştir (179). Bevacizumab ve tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib, pazopanib) gibi yeni hedefe yönelik tedavilerin kullanımı da POY riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilir (180, 181). Vasküler endotel büyüme faktörü A (VEGFA)'nın, over anjiyogenezinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (182) ve bevacizumab gibi anti-anjiyogenez ilaçlarının kullanımı, folikül oluşumunu ve oosit olgunlaşmasını inhibe ederek POY riskini artırır.

Lösemi ve lenfomalar, 50 yaş altı kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. Bu hastalıklarda uygulanan kök hücre nakli öncesindeki yoğun kemoterapi, yaş ve tedavi protokolüne bağlı olarak çoğu premenopozal kadında menopozu tetiklemektedir (183).

Tablo 4. Kemoterapi ilaçları ve infertilite riski (184)

İnfertilite riski	İlaçlar
Yüksek	Siklofosfamid, melfalan, dakarbazin, busulfan, klormetin (örn. MOPP protokolü)
Orta	Sisplatin, karboplatin, doksorubisin, BEP, ABVD
Düşük	Vinkristin, metotreksat, bleomisin, merkaptopurin, vinblastin

MOPP: Meklorethamin – Vinkristin – Prokarbazin - Prednizon, BEP: Bleomisin - Etoposid - Sisplatin (Platin), ABVD: Adriyamisin Bleomisin – Vinblastin - Dakarbazin

2.7.6.2. Radyoterapi

Tüm pelvik veya spinal radyoterapi alan kadınlar da akut over yetersizliği geliştirme riski taşımaktadır (185, 186). Özellikle yaş, ışınlanan bölge ile overler arasındaki mesafe, toplam doz ve fraksiyon sayısı, POY riskini belirleyen önemli faktörlerdir (30, 187). Kraniyal radyoterapi, hipotalamus-hipofiz ekseninde bozukluğa yol açarak amenoreye neden olabilir (188).

Tablo 5. Radyoterapi dozunun overler üzerine etkisi (189)

Over Dozu	Sterilizasyon Etkisi
60 rad	Etki yok
150 rad	40 yaş üzerinde biraz risk
250-500 rad	15-40 yaş: %60 sterilizasyon
500-800 rad	15-40 yaş: %60-70 sterilizasyon
800 rad üzeri	%100 kalıcı sterilizasyon

Rad: Radiation Absorbed Dose

2.7.6.3. Cerrahi

Pelvik cerrahi öyküsü de POY riskini artırmaktadır. Beş yüz elli üç POY'lu kadın ve 400 sağlıklı kontrol ile yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, pelvik cerrahi öyküsünün POY riskini anlamlı şekilde yükselttiği gösterilmiştir (190). Endometriozis varlığı ve endometriomaya yönelik over cerrahisi, menopoz yaşını ve POY gelişim riskini etkileyebilmektedir (191-193).

BRCA1 veya BRCA2 gibi patojenik gen varyantlarına sahip kadınlarda, uluslararası kılavuzlar doğrultusunda 35–40 yaş öncesi gerçekleştirilen bilateral salpingo-ooferektomi, POY gelişimine yol açmaktadır (194).

2.8. Klinik Tablo

POY, over fonksiyonlarının 40 yaşından önce kaybı ile karakterize edilen bir durumdur. POY'un pediatrik yaş grubunda görülmesi nadir olmakla birlikte, klinik olarak puberte duraklaması, primer veya sekonder amenore, infertilite ve östrojen eksikliğine bağlı sistemik etkilerle kendini gösterebilir. POY, genellikle puberte döneminde tanı konulan veya erken çocukluk döneminde genetik sendromlarla ilişkili olarak ortaya çıkan bir durumdur. Pediatrik yaş grubunda POY'un klinik tablosu, altta yatan nedene ve hastanın genetik ve hormonal profilinin özelliklerine göre farklılık gösterebilir (7).

POY'un ilk belirtisi genellikle primer amenore veya sekonder amenoredir. Primer amenore, 15 yaşına kadar menarşın gerçekleşmemesi olarak tanımlanır (7). POY'un pediatrik yaş grubunda ortaya çıkmasının bir diğer belirtisi de puberte gelişiminde gecikme veya duraksamadır. Meme

gelişiminin başlamaması, pubik ve aksiller kılların oluşmaması, büyüme geriliği ve boy kısalığı gibi bulgular, puberte gecikmesini düşündürür (195).

Pediatrik yaş grubunda POY'un klinik bulguları, genellikle puberte gecikmesi veya sekonder seks karakterlerinin eksikliği ile başlar. POY'un en belirgin klinik özelliği gonad fonksiyonlarının erken kaybı ve bunun sonucunda ortaya çıkan östrojen eksikliğidir. Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın yetersiz çalışması sonucunda, overlerde folikül kaybı veya fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Bu durum hem doğurganlık hem de genel sağlık üzerinde olumsuz etkilere yol açar. Kız çocuklarında puberte gelişimi genellikle 8–13 yaş arasında başlar ve ilk adet (menarş) 12–13 yaşlarında gerçekleşir. POY'un varlığında puberte sürecinde meme gelişiminin olmaması, pubik ve aksiller kılların gelişmemesi ve menarşın başlamaması gibi durumlar gözlenebilir. Puberte gecikmesi olan hastalarda çoğu zaman ilk şüphe hipotalamo-hipofizer aksın yetersiz çalışmasına yönelik olur. Ancak FSH ve LH yüksekliği ve östrojen eksikliği varlığı, POY'u düşündürür (7). Primer amenoresi olan genç kadınlarda östrojen eksikliği belirtileri daha az görülmektedir (196).

POY'lu hastalarda puberte gelişimi başladıktan sonra da süreç tamamlanamayabilir. Meme dokusunda yeterli gelişim sağlanamaması, pubik ve aksiller kıllanmanın seyrek olması gibi durumlar sık görülür. Ayrıca, puberte başlasa bile menstrüel döngünün oluşmaması veya düzensiz olması POY'un tipik bulgularındandır. Menstrüel düzensizlikler, POY'un pediatrik yaş grubunda en sık görülen belirtilerinden biridir. Bu durum primer amenore (hiç adet görememe) veya sekonder amenore (başlangıçta adet görüp sonrasında adetlerin tamamen kesilmesi) şeklinde ortaya çıkabilir. Oligomenore (seyrek adet görme) ve hipomenore (az miktarda adet görme) de POY'un menstrüel bozuklukları arasındadır. Bu hastalarda adet döngüsünün tamamen düzensiz olması da tipiktir. Adet düzensizliği olan hastalarda FSH ve LH seviyelerinin yüksek, östrojen seviyelerinin düşük olması POY tanısını destekler. Literatürde FSH eşik değeri >25 IU/L kabul edilmekte olup (30), östradiol düzeylerinin 50 pg/mL altında olması hipoöstrojenizmi destekler (197).Sekonder amenore ile başvuran hastalarda sıklıkla over rezervinin tükenmesi söz konusudur (7).

Östrojen eksikliği, POY'un temel patofizyolojik mekanizmalarından biridir ve çok sayıda sistemik belirtiye yol açar. Östrojenin sinir sistemi, kemik metabolizması ve üreme sistemi üzerinde önemli etkileri vardır. Vajinal kuruluk, östrojen eksikliği nedeniyle vajinal epitelin incelmesi ve vajinal sekresyonların azalması ile ilişkilidir. Bu durum cinsel ilişki sırasında ağrı (disparoni) ve vajinal enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Termoregülasyonun bozulması sonucu sıcak basmaları ve gece terlemeleri sık görülür. Ayrıca, östrojenin cilt üzerindeki

etkisinin kaybolması sonucu cilt kuruluğu ve cilt elastikiyetinde azalma meydana gelir. Libido kaybı, östrojen eksikliğine bağlı olarak seks hormonlarının azalmasına bağlıdır ve bu durum genç yaş grubunda önemli psikolojik etkiler yaratabilir. İrritabilite, duygudurum değişiklikleri ve depresyon da POY'da sık görülen psikolojik semptomlardır (195).

Östrojen eksikliği, kemik metabolizması üzerinde de önemli bir etkiye sahiptir. Östrojenin kemik matriksi üzerindeki koruyucu etkisinin kaybolması sonucu kemik mineral yoğunluğu azalır. Bu durum osteopeni (kemik mineral yoğunluğunda azalma) ve ileri dönemde osteoporoz gelişmesine yol açar. Yapılan çalışmalar, POY'lu hastalarda kırık riskinin hipertiroidi, steroid tedavisi veya hiperparatiroidi gibi diğer osteoporoz nedenlerine göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Östrojen eksikliğine bağlı kemik metabolizmasındaki bozulma, özellikle trabeküler kemikte yoğun kayıpla sonuçlanır. Bu da hastaların erken yaşta kemik kırıkları açısından yüksek risk altında olmasına neden olur. Bu nedenle POY tanısı alan genç hastalarda kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılması, osteopeni ve osteoporozun erken tanısı için önemlidir. Kemik sağlığını korumak için kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile birlikte hormon replasman tedavisi önerilir (184, 195).

POY'un en rahatsız edici sonucu infertilitedir. Over fonksiyonlarının erken kaybı, over rezervinin tükenmesi veya foliküler disfonksiyon, doğurganlık potansiyelini ciddi şekilde azaltır. POY'lu hastaların büyük bir kısmında spontan gebelik mümkün değildir. Bu durum, pediatrik yaş grubunda POY tanısı alan hastaların ileride doğurganlık kaygısı yaşamasına neden olur. Bazı POY vakalarında hala az sayıda aktif folikül bulunabilir ve bu durum düşük olasılıkla da olsa spontan gebeliğin gerçekleşmesine olanak sağlar. Ancak çoğu POY hastasında yardımcı üreme tekniklerine başvurulması gerekmektedir. Over rezervinin tükenmesinden önce oosit dondurma gibi fertilite koruyucu yöntemler önerilebilir (108).

POY'un psikolojik etkileri oldukça yaygındır ve hasta üzerinde ciddi bir yük oluşturur. Östrojen eksikliği, sinir sistemi üzerindeki nöroprotektif etkisini kaybeder ve bu durum bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. Unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü ve bilişsel yavaşlama gibi bulgular POY'lu hastalarda sık görülür. Ayrıca, POY'lu genç hastalarda anksiyete, depresyon ve duygudurum değişiklikleri gibi psikiyatrik semptomlar yaygındır. Sosyal izolasyon, kendine güvensizlik ve beden imajı ile ilgili sorunlar da POY'un psikolojik etkilerini daha da derinleştirir. Psikolojik destek, POY'un yönetiminde önemli bir rol oynar (7).

POY'un etiyolojisine bağlı olarak klinik bulgular değişiklik gösterebilir. Genetik nedenler arasında Turner sendromu, Frajil X sendromu ve otozomal dominant geçişli bazı mutasyonlar

(FOXL2, BMP15, NR5A1 gibi) yer alır. Turner sendromunda puberte gelişimi genellikle başlamaz ve hastalarda kısa boy, yele boyun (webbing), kubitus valgus ve düşük saç çizgisi gibi fiziksel bulgular eşlik eder. Frajil X sendromunda ise genellikle öğrenme güçlüğü ve davranış problemleri ile birlikte erken over yetersizliği görülür. Ayrıca, otoimmün nedenler arasında otoimmün ooforit, Addison hastalığı ve otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı) yer alır. Otoimmün kökenli POY vakalarında ek olarak adrenal yetersizlik, hipotiroidi veya hipertiroidi gibi diğer endokrin fonksiyon bozuklukları eşlik edebilir (108).

Tablo 6. Yüz On Beş POY Hastasında Klinik Bulguların Karşılaştırılması (196)

Klinik Bulgular	Primer Amenore	Sekonder Amenore	Açıklama
Karyotip Anomalisi	%56	%13	Primer olgularda kromozomal bozukluklara, özellikle 45,X karyotipine sık rastlanır; sekonder olgularda yapısal veya mozaik anomaliler ön plandadır.
Y Kromozomu	%10	-	Primer amenoreli bireylerde Y kromozomu taşıyıcılığı saptanabilir; malignite riski nedeniyle cerrahi önerilir. Sekonder amenore olgularında Y kromozomu varlığı nadirdir.
Östrojen Eksikliği Semptomları	%22	%85	Östrojen eksikliğine bağlı belirtiler sekonder olgularda daha yaygındır; primer olgular östrojen eksikliğini başlangıçtan itibaren yaşadığı için daha az belirti gösterir.
Tanı Sonrası Ovulasyon	-	%24	Sekonder amenoreli bazı hastalarda nadiren de olsa over fonksiyonu devam edebilir ve spontan ovulasyon görülebilir.
Tanı Sonrası Gebelik	-	%8	Sekonder olgularda kalan foliküller sayesinde düşük de olsa gebelik şansı vardır; primer olgularda bu olasılık çok düşüktür.
AMH Düzeyi	Çok düşük veya saptanamaz	Düşük veya saptanabilir	AMH, over rezervinin bir göstergesidir; primer olgularda genellikle yok denecek kadar az, sekonder olgularda ise düşük düzeydedir.
İnhibin B Düzeyi	Çok düşük veya saptanamaz	Düşük	Antral foliküllerin aktivitesini yansıtan inhibin B düzeyleri primer olgularda

			genellikle ölçülemez; sekonder olgularda ise düşüktür.
FSH Düzeyi	Yüksek (>30 IU/L)	Yüksek (>30 IU/L)	Her iki hasta grubunda da FSH düzeyleri yükselmiştir; bu durum over fonksiyonunun kaybına bağlıdır.
LH Düzeyi	Yüksek	Yüksek	FSH gibi LH düzeyleri de artar; ancak genellikle FSH daha belirgin yüksek bulunur.
Prolaktin Düzeyi	Normal	Normal veya hafif yüksek	POY'da prolaktin normal sınırlardadır; sekonder olgularda bazı durumlarda hafif yükseklik olabilir.
Adrenal Androjen Düzeyleri (DHEA, DHEA-S)	Normal	Normal veya düşük	Adrenal hormon üretimi genellikle korunur; ancak eşlik eden adrenal yetmezlik durumlarında düzeyler düşebilir.
Kemik Mineral Yoğunluğu	Düşük	Düşük veya osteoporotik	Östrojen eksikliğine bağlı olarak her iki grupta da kemik yoğunluğu azalır; sekonderde bu kayıp daha hızlı olabilir.
İmmünolojik Bulgular	Otoimmün markerlar düşük veya negatif	Otoimmün markerlar pozitif olabilir	Otoimmün hastalıklara bağlı POY sekonder olgularda daha sık gözlenir; primer olgular genellikle otoimmün bulgu göstermez.
Pelvik Ultrasonografi Bulguları	Overler küçük, folikül saptanmaz	Overlerde az sayıda küçük folikül saptanabilir	Ultrasonografide primer olgularda overler küçük ve folikülsüzdür; sekonderde ise az sayıda folikül saptanabilir.
Otoimmün Hastalık Öyküsü	Nadir	Sık	Sekonder olgularda otoimmün endokrinopatiler gibi eşlik eden hastalık öyküsü daha yaygındır.
Psikolojik Semptomlar	Hafif depresyon, anksiyete	Depresyon, anksiyete, irritabilite	Sekonder grupta hormonal değişikliklerin ani olması nedeniyle psikolojik etkiler daha ağır olabilir.

AMH: Anti-Mülleriyan Hormon, DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat, FSH: Folikül Stimülan Hormon, LH: Luteinizan Hormon, POY: Primer Over Yetersizliği

2.9. Tanısal değerlendirme

Pediatrik yaş grubunda POY tanısı koyulurken ilk basamak ayrıntılı bir klinik değerlendirmedir. Bu değerlendirme sırasında hastanın detaylı tıbbi ve aile öyküsü, fizik muayene ve sekonder seks karakterlerinin gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır.

POY'un ilk belirtisi genellikle primer amenore veya sekonder amenoredir. Primer amenore, 15 yaşına kadar menarşın gerçekleşmemesi olarak tanımlanır (7). POY'un pediatrik yaş grubunda ortaya çıkmasının bir diğer belirtisi de puberte gelişiminde gecikme veya duraksamadır. Meme gelişiminin başlamaması, pubik ve aksiller kılların oluşmaması, büyüme geriliği ve boy kısalığı gibi bulgular, puberte gecikmesini düşündürür (195). Sekonder amenore durumunda ise başlangıçta menarşın gerçekleştiği, ancak daha sonra menstrüel döngünün bozulduğu görülür.

Fizik muayene sırasında ise özellikle Turner sendromu gibi genetik sendromlara ait fenotipik bulgular araştırılmalıdır. Boy kısalığı, kubitus valgus, düşük ense saç çizgisi, yele boyun gibi bulgular Turner sendromunu düşündürebilir (195). Sekonder seks karakterlerinin gelişimi değerlendirilirken Tanner evrelemesi kullanılmalıdır. Meme gelişimi, pubik ve aksiller kıllanma, genital gelişim detaylı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca, ciltte hiperpigmentasyon gibi Addison hastalığı bulguları, alopesi ve vitiligo gibi otoimmün hastalık belirtileri araştırılmalıdır (195).

2.9.1. Hormonal Tetkikler

POY, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın disfonksiyonu sonucunda gelişen hipergonadotropik hipogonadizm tablosuyla karakterizedir. POY'lu hastalarda, over fonksiyonlarının azalması veya kaybı sonucunda hipofiz bezinden FSH ve LH salınımında artış gözlenirken, östradiol seviyelerinde belirgin bir azalma görülür. Pediatrik yaş grubunda POY tanısı koymak için hormonal tetkikler, over rezervini ve hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın fonksiyonunu değerlendirmeye yönelik yapılır. Bu testler tanının konulması, tedavinin yönlendirilmesi ve uzun dönem yönetimi açısından büyük önem taşır (7).

POY'un hormonal değerlendirmesinde en önemli testlerden biri FSH seviyesinin ölçümüdür. FSH, hipofiz ön lobundan salgılanan ve over foliküllerinin büyümesi, olgunlaşması ve östrojen üretiminde temel rol oynayan bir hormondur. POY'lu hastalarda overlerde folikül sayısındaki azalma nedeniyle negatif geri bildirim azalır ve bunun sonucunda FSH seviyeleri yükselir. Premenopozal dönemde normal FSH seviyesi 3 ila 12 IU/L arasında değişirken, menopoz sonrası FSH seviyeleri genellikle 30 IU/L'nin üzerine çıkar. POY tanısında FSH seviyesinin 30 IU/L'nin üzerinde olması over rezervinin ciddi şekilde azaldığını gösterir (7).Özellikle primer amenoreli hastalarda FSH seviyeleri 50 IU/L'nin üzerine çıkabilir. Sekonder amenore durumunda ise FSH seviyeleri erken dönemde daha düşük olabilirken, süreç ilerledikçe menopoz seviyelerine kadar yükselebilir. FSH yüksekliği, POY tanısını destekleyen en güçlü biyokimyasal bulgudur (7). Pubertesini tamamlamayan çocuk ve ergenlerde FSH artışı değerlendirilirken puberte evresine göre FSH normalleri kullanılır.

LH, hipofiz bezinden salgılanan ve foliküllerin olgunlaşması ile ovülasyon sürecini düzenleyen bir hormondur. POY'lu hastalarda gonadal fonksiyonların kaybına bağlı olarak LH seviyeleri de yüksektir. Premenopozal dönemde LH seviyeleri 1,5 – 8 IU/L arasında değişirken, menopoz sonrası dönemde bu seviyeler 20 IU/L'nin üzerine çıkar. POY'lu hastalarda FSH seviyelerine benzer şekilde LH seviyeleri de genellikle menopoz sonrası seviyelere kadar yükselir. Ancak LH seviyesindeki yükselme, FSH kadar belirgin değildir. POY'lu hastalarda FSH/LH oranında FSH'nin daha fazla artış göstermesi, hipergonadotropik hipogonadizm tablosunun tipik bir bulgusudur. Yüksek FSH ile birlikte yüksek LH seviyeleri, over rezervinin tükenmiş olduğunu ve tanının POY ile uyumlu olduğunu düşündürür. Ancak, LH'nin normal veya düşük olması hipotalamik veya hipofizer yetersizliği düşündürür (7).

Östradiol, overlerden salgılanan ana östrojen formudur ve foliküler gelişim sırasında granüloza hücrelerinden salgılanır. POY'lu hastalarda folikül gelişimi bozulduğu için östradiol seviyeleri düşük saptanır. Premenopozal dönemde östradiol seviyeleri foliküler fazda 20 ila 200 pg/mL, ovulasyon döneminde ise 150 ila 500 pg/mL arasında değişir. Menopoz döneminde ise bu değerler 20 pg/mL'nin altına düşer. POY'lu hastalarda östradiol seviyeleri genellikle 20 pg/mL'nin altında saptanır. Özellikle primer amenoreli hastalarda östradiol seviyeleri tespit edilemeyecek kadar düşük olabilir. Östradiol seviyelerinin düşük olması over fonksiyonlarının azaldığını ve ovulasyonun gerçekleşmediğini gösterir (7).

AMH, primer ve preantral antral foliküllerden salınarak over rezervini yansıtan ve IVF'de over yanıtını öngörmede kullanılan bir biyobelirteçtir (16). AMH seviyesi doğrudan over rezervi ile ilişkilidir. POY'da AMH düzeyleri belirgin şekilde düşmekte ve tanısal değer taşımaktadır (198, 199). Amenoreli kadınlarda POY'u polikistik over sendromu (PKOS) ve hipotalamik amenoreden ayırt etmek için yararlı olabilir. Eşik değer olarak <0,25 ng/mL ile POY tanısında %92,5 duyarlılık ve %90 özgüllük sağlanmıştır (198). Kanser sonrası POY'da da AMH yüksek tanısal doğruluk göstermiştir (200, 201). POY'lu hastalarda folikül sayısındaki azalmaya bağlı olarak AMH seviyeleri düşük bulunur. Sağlıklı kadınlarda AMH seviyesi 1 ila 4 ng/mL arasında değişirken, POY tanısı alan hastalarda bu değerler 0,2 ng/mL'nin altına kadar düşer. Özellikle primer amenoreli hastalarda AMH seviyesi genellikle saptanamaz seviyededir. POY tanısında AMH'nin düşük veya saptanamayacak kadar düşük olması tanıyı destekler. AMH'nin düşük olması, over rezervinin azaldığını ve over fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak bozulduğunu gösterir (195).

İnhibin B, granüloza hücrelerinden salgılanan ve FSH salgısını negatif geri bildirim ile düzenleyen bir hormondur. Over rezervi azaldıkça inhibin B seviyeleri de azalır. Foliküler fazda

inhibin B seviyesi 45 ila 200 pg/mL arasında değişirken, POY'lu hastalarda bu seviyeler genellikle 20 pg/mL'nin altındadır. İnhibin B'nin düşük olması, over rezervinin azaldığını ve folikül gelişiminin yetersiz olduğunu gösterir (202).

Tiroid fonksiyon testleri (TSH ve serbest T4) POY'un otoimmün nedenlerini araştırmak amacıyla kullanılır. POY'lu hastaların önemli bir kısmında otoimmün tiroid hastalıkları (örneğin Hashimoto tiroiditi) eşlik eder. TSH seviyelerinin yüksek, serbest T4 seviyelerinin düşük olması hipotiroidiyi düşündürür. Hipotiroidi durumunda tedavi edilmesi, over fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. POY'un otoimmün nedenlerinden biri olan Addison hastalığını dışlamak için adrenal fonksiyon testleri de yapılmalıdır (203).

POY'da otoimmün ooforit tanısında overlere erişim güçlüğü ve otoantikorlarla histolojik bulgular arasında yüksek korelasyon gösterilmiş olması nedeniyle over biyopsisi önerilmemektedir (142, 204). Otoimmün etiyolojiyi belirlemek amacıyla hastalarda anti-ovaryan otoantikorlar ve steroid hücre otoantikorları gibi özgül antikorlar araştırılmaktadır (151, 205). AOA'lar oosit, gonadotropin reseptörleri, FSH β-subuniti, zona pellucida, corpus luteum ve ısı şok proteinleri gibi çeşitli ovaryan antijenlere karşı gelişmektedir (138, 206). Ancak AOA'ların tanısal özgüllüğü düşüktür; POY'lu kadınların üçte ikisinde ve nedeni açıklanamayan infertilite olgularının üçte birinde AOA pozitif bulunmuştur (166, 207). SCA'lar daha özgül olmasına rağmen, antijen kaynağının çeşitliliği ve test yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle tanısal doğrulukları sınırlıdır (208). Steroidogenez enzimlerine karşı otoantikorların (örneğin 21-hidroksilaz, P450SCC, 17α-hidroksilaz, 3βHSD) tanımlanmasında radyo-ligand bağlanma testi (RIA) ve ELISA gibi özgül teknikler kullanılmaktadır (209, 210). 21-hidroksilaz antikorları, otoimmün POY için en yüksek tanısal doğruluğa sahip belirteçtir ve POY'lu kadınların yaklaşık %3–5'inde pozitif bulunmuştur (211, 212).

Son olarak, prolaktin seviyesi de POY'un hormonal değerlendirmesinde önemlidir. Prolaktin seviyelerinin yüksek olması hipofiz kaynaklı sorunları düşündürür. POY'lu hastalarda prolaktin seviyeleri genellikle normaldir. Ancak, stres veya hipotalamik disfonksiyon varlığında prolaktin seviyelerinde artış gözlenebilir. Pediatrik yaş grubunda POY'un hormonal değerlendirmesi, yüksek FSH ve LH seviyeleri, düşük östradiol, AMH ve inhibin B seviyeleri ile karakterizedir. Otoimmün POY vakalarında anti-ovaryan antikor ve 21-hidroksilaz antikor pozitifliği tanıyı destekler. Bu hormonal bulguların dikkatli bir şekilde yorumlanması, doğru tanı ve uygun tedavi planlaması için kritik öneme sahiptir.(195)

2.9.2. Genetik Değerlendirme

Genetik değerlendirme, POY'un nedenini belirlemek, hastalığın seyrini öngörmek ve uygun tedavi stratejilerini planlamak için kritik öneme sahiptir (7). Genetik değerlendirme ile gonadal gelişim ve fonksiyon bozukluklarına neden olan mutasyonlar, kromozomal anomaliler ve cinsiyet farklılıkları ile ilgili problemler ortaya konulabilir. Pediatrik yaş grubunda POY şüphesi olan hastalarda genetik testler, özellikle karyotipleme ve tek gen mutasyonlarının taranması, tanısal süreçte temel bir rol oynar (213).

Genetik değerlendirmede ilk adım, karyotip analizidir. Karyotip analizi ile kromozomal anomaliler, sayısal ve yapısal bozukluklar tespit edilir. Özellikle Turner sendromu, POY'un en sık görülen genetik nedenlerinden biridir (7). Turner sendromunda, 45,X karyotipi veya mozaik formları (örneğin, 45,X/46,XX) görülür. Bu hastalarda kısa boy, yele boyun, kubitus valgus gibi fenotipik özellikler dikkat çeker. Turner sendromu olan hastalarda overlerde primer folikül gelişimi gerçekleşmez ve gonadlar fibrotik yapıdadır (1). Ayrıca, X kromozomunun uzun kolundaki delesyonlar veya translokasyonlar da POY'a yol açabilir. Özellikle Xq13-q26 bölgesindeki delesyonlar, over fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir (195).

Mozaiklik durumlarında ise daha hafif bir fenotip gözlenebilir. 45,X/46,XX veya 45,X/46,XY gibi mozaik karyotiplerde puberte gecikmesi veya sekonder amenore görülebilir. Karyotipleme ayrıca yapısal kromozomal bozuklukları da ortaya koyar. X kromozomunun uzun kolundaki delesyonlar ve translokasyonlar, gonad fonksiyonlarında ciddi kayıplara neden olabilir (213).

Tek gen mutasyonları da POY'un genetik nedenleri arasında yer alır. FOXL2, BMP15 ve NOBOX genlerindeki mutasyonlar, over gelişimi ve folikül olgunlaşmasında kritik rol oynar (213). FMR1 genindeki premutasyonlar da POY ile ilişkilidir. FMR1 geni, X kromozomunun uzun kolunda (Xq27.3) yer alır ve bu genin 5' untranslated bölgesinde bulunan CGG trinükleotid tekrar sayısı FMR1 gen ekspresyonunu etkiler ve bu durum Frajil X ile ilişkili POY (FXPOY) riskini artırır (195). FXPOY'de FMR1 gen ekspresyonu bozulur ve granüloza hücrelerinde erken yaşlanma ve apoptoza yatkınlık gelişir (108).

Genetik değerlendirme sırasında, hastanın aile öyküsü de dikkate alınmalıdır. Ailede erken menopoz veya POY öyküsü, genetik geçişin bir göstergesi olabilir. Özellikle FMR1 premutasyonları, Turner sendromu ve otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda POY riski artar (108). Ayrıca, otoimmün hastalıkların varlığı da değerlendirilmelidir, zira bazı genetik sendromlar otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir (1). Genetik değerlendirmede, otoimmün

hastalıkların eşlik ettiği durumlarda anti-ovaryan antikor ve 21-hidroksilaz antikorları da değerlendirilmeli ve otoimmün poliglandüler sendromlar dışlanmalıdır (213).

Sonuç olarak, pediatrik yaş grubunda POY'un genetik değerlendirmesi, karyotip analizi, tek gen mutasyonlarının taranması ve aile öyküsünün detaylı incelenmesini içerir. Bu kapsamlı yaklaşım, POY'un altında yatan genetik nedenleri belirlemeye yardımcı olur ve hastaların yönetiminde önemli bir rol oynar.

2.9.3. Görüntüleme Yöntemleri

Pediatrik yaş grubunda POY tanısı koymak için görüntüleme yöntemleri oldukça önemli bir rol oynar. Görüntüleme yöntemleri, overlerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmeye, eşlik eden anatomik anomalileri belirlemeye ve tedavi planlamasına yardımcı olur (7). Görüntüleme teknikleri ile over boyutu, folikül sayısı, endometriyal kalınlık ve hipofiz bezi gibi ilgili yapıların değerlendirilmesi mümkün olur. Ayrıca, POY'a eşlik eden otoimmün veya genetik kökenli hastalıkların tanısı da görüntüleme ile desteklenebilir (1).

Ultrasonografi, pediatrik yaş grubunda POY değerlendirmesinde ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi, yüksek çözünürlüklü bir teknik olması nedeniyle over hacmi, folikül sayısı ve uterusun yapısal özelliklerini detaylı şekilde görüntülemeye olanak tanır (213). POY'lu pediatrik hastalarda over boyutları genellikle küçülmüş olarak izlenir. Normalde over hacmi yaşa ve puberte evresine bağlı olarak değişiklik gösterir. Puberte başlangıcında over hacmi yaklaşık olarak 3-4 ml iken, POY tanısı olan hastalarda bu hacim 1 ml'nin altına kadar düşebilir. Over boyutlarının küçük olması, over rezervinin azalmış olduğuna işaret eder. Ayrıca ultrasonografi sırasında folikül gelişimi ve antral folikül sayısı da değerlendirilir. POY'lu hastalarda genellikle antral folikül sayısında belirgin bir azalma görülür (1).Ayrıca endometriyal kalınlık da ölçülür. Östrojen eksikliğine bağlı olarak endometriyal atrofi gelişebileceği için POY'lu hastalarda endometriyal kalınlık genellikle ince bulunur. Endometriyal kalınlığın 5 mm'den az olması, östrojen eksikliğinin bir göstergesi olarak kabul edilir (7).

Ultrasonografi sırasında ayrıca gonadal disgenezi ve yapısal bozukluklar da değerlendirilebilir. Turner sendromu gibi genetik hastalıklarda overler sıklıkla "streak gonad" olarak izlenir. Overlerin fibrotik yapı göstermesi, gonadal gelişimin tamamlanmadığını ve fonksiyon kaybının olduğunu gösterir. Ayrıca, puberte gelişimi başlamış ancak sekonder amenore ile başvuran hastalarda ultrasonografi ile ovulasyon izleri veya küçük antral foliküller gözlenebilir. Ancak POY'lu pediatrik hastalarda genellikle folikül gelişimi yetersizdir ve ovülasyon gözlenmez.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise ultrasonografi ile yeterli bilgi alınamayan veya kompleks anatomik durumların varlığında başvurulan ileri bir görüntüleme yöntemidir. MRG ile over dokusunun detaylı görüntülenmesi sağlanır. Özellikle gonadal disgenezi ve Mülleriyan yapı anomalileri gibi durumların değerlendirilmesinde MRG çok değerlidir (213). MRG ile hipofiz bezi ve hipotalamus gibi hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın bileşenleri de görüntülenebilir. Hipofiz bezi veya hipotalamusta yapısal bir lezyon varlığı, hipogonadotropik hipogonadizm tablosuna neden olarak POY benzeri semptomlara yol açabilir (1). MRG ile hipofiz bezinde mikroadenomlar veya konjenital anomaliler saptanabilir. Ayrıca hipotalamus bölgesindeki kitleler veya yapısal anomaliler puberte gelişimini olumsuz etkileyebilir.

Kemik sağlığının değerlendirilmesi ise POY'un uzun dönem etkilerini değerlendirmek açısından önemlidir. Östrojen eksikliği, kemik metabolizmasını doğrudan etkileyerek kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalmaya yol açar. Bu nedenle POY tanısı alan pediatrik hastalarda KMY ölçümü önerilir (1). KMY, çift enerjili X-ray absorbsiyometri (DEXA) ile değerlendirilir. DEXA, lomber omurga ve femur başı gibi osteoporoz açısından riskli bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğunu ölçer. POY'lu hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma sıklıkla görülür. Özellikle östrojen eksikliğinin erken başlaması, osteopeni ve osteoporoz gelişme riskini artırır. POY'lu hastalarda kırık riski genel popülasyona göre yaklaşık 2-3 kat daha yüksektir (7).

Otoimmün hastalıklarla ilişkili POY vakalarında ise adrenal ve tiroid fonksiyonları da görüntüleme ile değerlendirilebilir. Addison hastalığı gibi adrenal yetmezlik durumlarında, adrenal bezlerin yapısı ve fonksiyonu değerlendirilmelidir. Ayrıca, otoimmün tiroid hastalıklarında tiroid bezinin ultrasonografik değerlendirilmesi gerekebilir. Hashimoto tiroiditi veya Graves hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda tiroid bezinde heterojen yapı ve lenfosit infiltrasyonu izlenebilir. Bu durum POY'un otoimmün kökenli olduğunu düşündürür (7).

Sonuç olarak, pediatrik yaş grubunda POY'un tanı ve yönetiminde görüntüleme yöntemleri oldukça önemli bir yere sahiptir. Ultrasonografi, ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilirken, MRG yapısal anomalileri ve hipotalamo-hipofizer sistemin değerlendirilmesini sağlar. DEXA ile kemik mineral yoğunluğundaki değişimler izlenirken, otoimmün kökenli durumlar için adrenal ve tiroid görüntülemesi yapılmalıdır. Bu kapsamlı değerlendirme, POY'un etiyolojisini belirlemede ve uygun tedavi planının oluşturulmasında kritik rol oynar.

Tablo 7. POY için Tanısal Değerlendirme (30)

Test	Pozitif Sonuç	Negatif Sonuç
Genetik/Kromozomal		
Karyotip Analizi (Turner sendromu tanısı için)	Endokrinolog, kardiyolog ve genetik uzmanına yönlendirme	Klinik şüphe yüksekse epitel hücrelerinde ikinci karyotip analizi
Y-kromozomal materyal testi	Hastayla gonadektomi hakkında görüşme	-
Frajil-X sendromu testi	Genetik uzmanına yönlendirme	-
Antikorlar		
Adrenokortikal antikorlar/21-hidroksilaz antikorları	Endokrinoloğa yönlendirme	Klinik belirti veya semptomlar varsa yeniden test yapılması
Anti-TPO	Her yıl TSH testi yapılması	-

POY: Primer Over Yetersizliği, Anti TPO: Tiroid Peroksidaz Antikoru, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon

2.10. POY'un Kas İskelet Sistemi Üzerine Etkileri

Kas ve kemik, birlikte işleyen bir lokomotor ünite oluşturur ve hem menopoz hem de yaşlanma kas-iskelet sağlığını olumsuz etkiler. Normal menopozda, menopoz geçişi ve erken postmenopoz dönemde kemik kaybı yılda %2–5 oranında hızlanır, 10 yıl sonra yaşa bağlı bir hızla devam eder (214). Kas kütlesi ve gücü ise genç erişkinlikte zirveye ulaşır, yaşla birlikte azalır (215, 216). Menopoz döneminde yağsız vücut kitlesinde de hızlanmış bir düşüş gözlenmiştir (217).

Östrojen hem kemik hem de kas sağlığı için kritik önemdedir. Östrojen eksikliği, osteoblast fonksiyonunda azalma, osteoklast aktivitesinde artış ve inflamasyon yoluyla kemik kaybına; kas apoptozunda artış ve tip II lif kaybı ile kas gücü azalmasına yol açar (218, 219). Ayrıca IGF-1'in azalması da kas-iskelet sistemini olumsuz etkiler. Kas kaybı, kemik mikro-mimarisinin bozulması ve kırık riskinin artması ile ilişkilidir (220).

Bu değişimlerin klinik sonuçları arasında osteoporoz, sarkopeni ve osteosarkopeni bulunur. Osteosarkopeni, artmış kardiyometabolik hastalık riski ve mortalite ile ilişkilidir (221, 222).

2.10.1. Tanım ve Farklılıklar

Osteoporoz, KMY'de azalma ve kemik dokusunun mikro mimarisinde bozulma ile karakterize edilen bir durumdur (167). Bu durum, kemik kırılganlığının artmasına ve dolayısıyla kırık

riskinin yükselmesine neden olur. Östrojen, kemik döngüsünü düzenleyen önemli bir hormondur; eksikliği kemik rezorpsiyonunun artmasına ve kemik oluşumunun azalmasına yol açar. Bu nedenle, POY'lu hastalarda osteoporoz riski belirgin şekilde artar.

Osteomalazi ise kemik matriksinin yeterince mineralize edilememesi sonucu kemiklerin yumuşamasıyla karakterizedir (223). Bu durum genellikle D vitamini eksikliği, fosfat metabolizması bozuklukları veya bazı ilaçların yan etkileri nedeniyle gelişir. POY'da östrojen eksikliği doğrudan osteomalaziye neden olmasa da, D vitamini metabolizmasını etkileyerek dolaylı yoldan katkıda bulunabilir (223).

2.10.2. Kemik Sağlığının Değerlendirilmesi

Pediatrik hastalarda POY tanısı konulduğunda, kemik sağlığının değerlendirilmesi için DEXA kullanılabilir.KMY'yi ölçmek için altın standart yöntem olan DEXA, lomber omurga ve femur boynu gibi bölgelerde ölçüm yapılarak osteoporoz riski belirlenir. POY'lu pediatrik hastalarda DEXA ile KMY'de belirgin azalma izlenebilir. Kemik metabolizmasını değerlendirmek için serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, D vitamini ve paratiroid hormon düzeyleri ölçülür. Ayrıca, gerek duyulduğunda radyografiler ile kemik yapısındaki deformiteler veya kırıklar tespit edilebilir.

2.10.3. Kemik Mineral Yoğunluğu

POY olan çocuk ve ergenlerde, östrojen eksikliği nedeniyle kemik mineral yoğunluğunda azalma gözlenebilir. Bu durum, özellikle lomber omurga (L1–L4) bölgesinde belirgin olabilir. DEXA, bu hastalarda kemik sağlığını izlemek ve osteoporoz riskini değerlendirmek için önerilen bir yöntemdir. Özellikle L1–L4 bölgesinde yapılan ölçümler, KMY'deki değişiklikleri saptamada önemli bilgiler sağlar. Bu ölçümler, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve kırık riskini belirlemek için kullanılır. Dünya Sağlık Örgütü, osteoporozu T-skoru <-2,5 ile, osteopeniyi ise T-skoru -1,0 ile -2,5 arasında olarak tanımlar (222). POY'lu genç kadınlarda KMY değerlendirmesi zordur; bu nedenle, premenopozal kadınlarda Z-skoru ≤-2,0 için "düşük kemik kütlesi" terimi önerilmektedir. Eğer pik kemik kütlesi sağlanmışsa, genç erişkinlerde T-skoru ≤-2,5 ile osteoporoz tanısı konabilir (224).

L1–L4 bölgesinde yapılan DEXA ölçümlerinde elde edilen Z-skorları, çocuğun yaş, cinsiyet ve boyuna göre KMY'nin değerlendirilmesini sağlar. Z-skoru, çocuğun KMY'nin, aynı yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylerin ortalamasına göre kaç standart sapma farklı olduğunu gösterir. Z-skorunun -2.0'nin altında olması, düşük KMY ve artmış kırık riskini gösterebilir. Ancak, çocuklarda Z-skorlarının yorumlanmasında, büyüme ve gelişim özellikleri dikkate alınmalıdır.

Özellikle boy kısalığı olan çocuklarda, Z-skorları yanıltıcı olabilir ve bu nedenle boy düzeltmesi yapılması önerilir. Bu, çocuğun gerçek kemik sağlığının daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Z-skorlarının doğru yorumlanması ve gerektiğinde boy düzeltmesi yapılması, bu değerlendirmelerin doğruluğunu artırır. Bu sayede, POY hastalarında kemik sağlığının izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi mümkün olur (225).

Çeşitli etiyolojilere sahip POY'lu kadınlarda KMY düşüklüğü sık görülmektedir. 2023'te yapılan bir sistematik derlemede POY'lu kadınlarda lomber ve femur boyun KMY'sinin kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (226). Ayrıca bazı genetik varyantlar (ESR1, CYP27B1) KMY üzerinde etkili olabilir (227, 228).

Kemoterapiye bağlı POY gelişen kadınlarda belirgin KMY kaybı bildirilmiştir (229, 230).

Çeşitli çalışmalarda, DEXA ile tanımlanan osteoporozun POY'da %5–25, düşük kemik kütlesinin ise %13–85 oranında değiştiği bildirilmiştir (231). Özellikle Hindistan'dan bildirilen bir çalışmada, POY'lu kadınların %75'inde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Non-iyatrojenik POY'lu kadınlarda, kontrol gruplarına göre lomber omurga, kalça ve önkolda düşük kemik kütlesi oranı anlamlı derecede yüksektir (232). Kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası POY gelişen kadınlarda osteoporoz prevalansı %18 olarak bildirilmiş (233), kemoterapi sonrası iyatrojenik POY'lu kadınlarda ise Z-skoru <-2 olanların oranı %21 bulunmuştur (234). Jinekolojik kanser nedeniyle bilateral ooforektomi ve kemoterapi alan kadınlarda, benign nedenlerle ooforektomi yapılanlara göre anormal KMY sıklığı daha yüksektir (235).

POY'lu kadınlarda düşük KMY ve osteoporoz için belirlenen risk faktörleri arasında primer amenore, oligomenore, düzensiz menstruasyonun başlangıcında yaşın <20 olması, tanının >1 yıl gecikmesi, Afrika veya Asya etnik kökeni, düşük serum D vitamini düzeyleri, yetersiz kalsiyum alımı, sigara kullanımı, östrojen replasman tedavisine uyumsuzluk veya kısa süreli kullanım, düşük VKİ ve egzersiz eksikliği yer almaktadır (219, 231, 236).

POY'lu kadınlarda düşük serum D vitamini düzeyleri, fiziksel inaktivite, yetersiz kalsiyum alımı ve sigara kullanımı düşük KMY için belirlenen risk faktörleridir. Dengeli beslenme, yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, ağırlık taşıyan egzersizler, sağlıklı vücut ağırlığının korunması, sigaranın bırakılması ve alkol tüketiminin azaltılması postmenopozal kadınlarda kırık riskini azaltmada temel hedeflerdir (218, 222, 237). POY'lu kadınlar için de benzer faydaların geçerli olduğu düşünülmektedir. Hindistan'da idiyopatik POY'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin vertebral kırık riskini artırdığı ve D vitamini düzeyindeki her 2,5 nmol artışın kırık riskini %9 oranında azalttığı gösterilmiştir (232).

POY'lu kadınlarda östrojen tedavisine geç başlanması, kesilmesi veya kısa süreli kullanımı, düşük KMY ile ilişkilendirilmiştir. 2022 yılında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, farklı etiyolojilere sahip POY'lu 1209 kadını içeren çalışmalarda HRT'nin KMY'yi artırdığı veya koruduğu bildirilmiştir (238). HRT, tedavisiz, plasebo, kalsitriol veya kalsiyum takviyesine kıyasla daha üstün bulunmuştur. 2023'te yayımlanan bir başka derleme, 2 mg östradiol, 1,25 mg konjuge östrojen veya 100 µg transdermal östradiol içeren rejimlerin KMY'yi artırdığını, düşük doz östrojen kullanımının etkisiz olduğunu göstermiştir (226). Transdermal östrojenin, oral östrojenlere kıyasla genç kadınlarda tüm vücut KMY üzerinde daha fazla artış sağladığı gösterilmiştir (239, 240).

Postmenopozal kadınlarda kırık riskini azaltmada bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörü raloksifen, denosumab, romosozumab, teriparatid ve abaloparatid gibi kemik spesifik tedavilerin etkinliği gösterilmiştir. Bu tedaviler sırasında, randomize kontrollü çalışmaların çoğunda kalsiyum ve D vitamini takviyesi eşliğinde uygulandığı için, günlük 0,5–1,0 g kalsiyum ve 400–800 IU D vitamini alınması da genellikle önerilmektedir (218, 222, 237). POY'lu kadınlarda bifosfonat kullanımının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bifosfonat tedavisi, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltır. Bu ilaçlar genellikle erişkin hastalarda kullanılırken, pediatrik hastalarda daha düşük dozlarda uygulanması önerilir (7). Bununla birlikte, bifosfonatları değerlendiren klinik çalışmaların çoğu iyatrojenik POY'lu kadınları kapsamaktadır (225, 241).

2.11. Over Rezervi

Over rezervi, adet döngüsünün 3. gününde yapılan bazı hormonal ve ultrasonografik testlerle değerlendirilir. Bu kapsamda ölçülen parametreler arasında AMH, FSH, AFC, İnhibin B ve E_2 düzeyleri yer alır. POY olan hastalarda genellikle FSH düzeyleri yüksek, E_2, AMH, İnhibin B ve AFC değerleri ise belirgin şekilde düşüktür. AMH, overlerdeki preantral folliküllerin granüloza hücreleri tarafından salgılanır ve günümüzde over rezervini değerlendirmede en güvenilir belirteç olarak kabul edilmektedir. FSH düzeyleri ise sikluslar arasında değişkenlik gösterebilir. Genellikle FSH'nin 15 IU/l'nin üzerinde olması anormal olarak değerlendirilir. Eğer FSH değeri 20 IU/l'nin üzerindeyse, spontan gebelik olasılığı oldukça düşüktür. Bazı araştırmalara göre, 10 IU/l'nin üzerindeki FSH değerleri bile over rezervinde azalma olduğuna işaret edebilir. Ancak düşük over rezervine sahip bazı kadınlarda FSH değerleri normal sınırlar içinde kalabilir. Bu nedenle, over rezervinin daha doğru ve güvenilir bir şekilde değerlendirilebilmesi için AMH ve FSH ölçümlerinin birlikte yapılması önerilir (242, 243).

2.12. Tedavi ve Prognoz

POY tanısı, genç bir kadın için oldukça zorlayıcı ve yıkıcı bir durumdur. Tanının konulmasının hemen ardından, hastalar genellikle klinisyene karşı sinirli ve duygusal olarak hassas bir tutum sergileyebilirler. Bu akut dönemde, hastaların bir psikologdan profesyonel destek alması önemlidir. Hastaya, hastalık süreci ve prognoz hakkında açık, hassas ve empatik bir yaklaşım benimsenerek detaylı bilgi verilmesi gerekir. POY'un yol açtığı bu zorlu durumun, uzun vadede de psikolojik etkiler yaratabileceği sıklıkla göz ardı edilir. Nitekim hastalarda sıkça görülen özgüven eksikliği ve depresif duygu durum hali yalnızca östrojen eksikliğiyle açıklanamaz; bu durumun psikososyal etkileri de dikkate alınmalıdır.

POY tedavisinde, östrojen ve progesteronun dışarıdan verilmesi amacıyla hormon replasman tedavisi uygulanır. HRT, yalnızca semptomların kontrol edilmesi değil, aynı zamanda kemik sağlığının korunması, sekonder seks karakterlerinin gelişiminin desteklenmesi ve kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması amacıyla uygulanır.

HRT'nin temel hedefleri arasında sekonder seks karakterlerinin gelişimini sağlamak, menstrüel döngüyü düzenlemek, kemik mineral yoğunluğunu korumak, vajinal kuruluk ve atrofi gelişimini önlemek, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak ve psikolojik semptomların (depresyon, anksiyete) yönetimi yer alır. Özellikle pediatrik yaş grubunda POY tanısı alan hastalarda sekonder seks karakterlerinin gelişimini sağlamak ve psikolojik etkileri en aza indirmek büyük önem taşır (213). HRT'nin amacı yalnızca hormonal eksikliği gidermek değil, aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini artırmaktır.

POY ile karşılaşan bir kadında hormon replasman tedavisi kişiye özel olarak planlanmalıdır. Adolesan dönemde primer amenore tanısı alan bir hastada tedavi, fizyolojik olarak puberteyi taklit edecek şekilde düzenlenmelidir. Başlangıçta düşük doz kullanmak ve önerilen dozlara kademeli olarak çıkmak, olası yan etkileri azaltacaktır. Yaklaşık iki yıl boyunca progesteron ile desteklenmeyen östrojen tedavisi uygulanabilir. Uygun östrojen dozuna ulaşıldıktan sonra menarşı başlatmak amacıyla tedaviye siklik progesteron preparatları eklenmelidir.

Pubertal olgunlaşmayı taklit edecek şekilde aşağıdaki tedavi düzenlenebilir: İlk olarak, tek başına 6 ay boyunca konjuge östrojen uygulanır. Bu sürenin ardından, 6 ay boyunca doz kademeli olarak artırılır. Bu tedavi, meme gelişimini de destekler. İkinci yılın sonunda ise siklik tedaviye geçilir; bu aşamada 14 gün boyunca progesteron tedaviye eklenir.

2.12.1. Östrojen

Östrojen tedavisi, POY yönetiminde temel bileşendir. POY olan kadınlarda hormon tedavisinin amacı, fizyolojik östrojen düzeylerini taklit ederek menopoz semptomlarını azaltmak, kemik mineral yoğunluğunu korumak ve kardiyovasküler hastalık ile demans riskini azaltmaktır (19, 244). Pediatrik yaş grubunda östrojen tedavisine düşük dozlarla başlanır ve doz kademeli olarak artırılır. Bu yaklaşım, meme gelişiminin doğal sürecine benzer şekilde ilerlemesini ve endometriyal hiperplazi riskinin azaltılmasını sağlar (213). Başlangıç dozu olarak 17-β östradiol tercih edilir, çünkü bu form doğal östrojene en yakın yapıdadır ve biyolojik olarak daha aktiftir (1).

Transdermal östrojen tedavisi, deri yoluyla uygulanan östrojen preparatları ile gerçekleştirilir. Transdermal uygulamanın avantajları arasında hepatik ilk geçiş etkisinin olmaması ve daha fizyolojik bir östrojen seviyesi sağlaması yer alır (7). POY olan kadınlarda kemik kaybını önlemek için günde en az 2 mg oral östradiol veya 100 µg transdermal östradiol uygulanması gerektiği bildirilmektedir (226). Daha düşük dozlar, postmenopozal kadınlar için uygun olsa da POY'lu kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu korumak için yetersizdir. Vazomotor semptomlara göre doz ayarlaması yapılabilir; ancak semptomlar ile kemik koruma için gerekli östrojen düzeyleri her zaman örtüşmeyebilir. Serumda fizyolojik östradiol düzeylerine (200–400 pmol/l) ulaşmak için 50–100 µg östradiol yaması veya 2–3 mg oral östradiol kullanılabilir (66, 245, 246). Transdermal kullanımda genellikle 100 µg/gün estradiol dozunun yeterli olduğu görüşü bildirilmiştir (7). Minimal semptomu olanlarda düşük dozlarla başlanması ve tolere edildikçe doz artırılması önerilmektedir (66).

Oral östrojen tedavisinde ise başlangıç dozu 0,25–0,5 mg olarak başlanır ve 6–12 ay içinde doz erişkin seviyesine (2–4 mg/gün) çıkarılır (167). Oral östrojen tedavisinde hepatik metabolizma nedeniyle tromboemboli riski daha yüksek olabilir, bu nedenle pediatrik yaş grubunda transdermal uygulama tercih edilir. Vajinal yolla uygulanan östrojen preparatları ise genellikle vajinal atrofi veya kuruluk gibi semptomların yönetiminde kullanılır. Ancak vajinal yolla uygulanan östrojen, sistemik emilim düşük olduğu için genel hormonal replasman tedavisi için yeterli olmayabilir (1).

2.12.2. Progesteron

POY'u olan ve uterusu korunan kadınlarda östrojen replasmanına ek olarak endometriyal hiperplazi ve kanser riskini önlemek için progesteron tedavisi gereklidir. Östrojen tedavisinin başlatılmasından yaklaşık iki yıl sonra veya hastanın ilk menstrüasyonu gördükten sonra

progesteron tedavisi başlanır. Progesteron dozu, kullanılan östrojen dozu ve tedavi rejimine (sürekli kombinasyon veya ardışık) bağlıdır. Sürekli rejimlerde günlük en az 2,5 mg medroksiprogesteron asetat, 5 mg didrogesteron veya 100 mg mikronize progesteron kullanımı önerilmektedir; östrojen dozu yüksekse progesteron dozu da artırılmalıdır. Ardışık rejimlerde ise, her ay en az 12 gün boyunca 5–10 mg medroksiprogesteron asetat, 10–20 mg didrogesteron veya 200–300 mg mikronize progesteron kullanılmalıdır. Siklik progesteron tedavisi, adet kanamasını tetikleyerek doğal bir döngü oluşturur ve endometriyal kalınlığın korunmasını sağlar. Sürekli kombine östrojen-progesteron tedavisi ise postmenopozal kadınlarda daha yaygındır ancak pediatrik yaş grubunda tercih edilmez (247, 248).

2.12.3. Kombine Oral Kontraseptif (KOK) ve Hormon Replasman Tedavisi (HRT) Karşılaştırması

Birçok ülkede ücretsiz sunulması ve sosyal kabulünün yüksek olması nedeniyle, gebelik planı olmayan POY olan genç kadınlarda hormon tedavisinde sıklıkla kombine oral kontraseptif (KOK) tercih edilmektedir (249). Ancak çoğu oral kontraseptif güçlü bir sentetik östrojen olan etinil östradiol içerdiğinden, fizyolojik replasmandan fazla steroid hormon sağlar ve lipid profili ile hemostaz üzerinde olumsuz etkiler yaratarak tromboembolik risk artışına neden olabilir. Yeni geliştirilen bazı KOK'lar östradiol ve östetrol içermekte olup, daha az trombojenik kabul edilse de POY'lu kadınlarda östrojen düzeylerinin yeterliliği konusunda belirsizlikler sürmektedir. Kemik sağlığı açısından, hormon tedavisinin erken başlanması, sürekli kullanımı ve yüksek doz östrojen verilmesi, kemik mineral yoğunluğunun korunmasında kritik öneme sahiptir; KOK ile ilgili veriler ise sürekli kullanım lehine olmakla birlikte çelişkilidir (250). Metabolik etkiler bakımından, fizyolojik hormon replasman tedavisinin, KOK kullanan kadınlara göre daha düşük kan basıncı ve plazma anjiyotensin II düzeyleri sağladığı gösterilmiştir (251). Ayrıca sistematik bir derlemede, hormon replasman tedavisinin plazma kolesterolünü azalttığı, uterin atrofi gelişimini önlediği ve Turner sendromlu kız çocuklarında boy uzamasını desteklediği bildirilmiştir (238).

2.12.4. Kalsiyum ve D Vitamini

Kemik sağlığını korumak amacıyla kalsiyum ve D vitamini desteği de hormon replasman tedavisine eklenir. POY'da östrojen eksikliği nedeniyle kemik mineral yoğunluğunda azalma meydana gelir ve bu durum osteoporoz riskini artırır. Bu nedenle, günlük 1000–1500 mg kalsiyum ve 600–1000 IU D vitamini alımı önerilir. Düzenli ağırlık taşıyan egzersizler de kemik sağlığını destekler ve kırık riskini azaltır. Ayrıca, osteoporoz gelişme riski yüksek olan hastalarda bifosfonat tedavisi düşünülebilir (167).

2.12.5. Tedavi Süresi

POY'da östrojen tedavisinin süresi uzadıkça kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığına dair bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, uzun dönem randomize kontrollü çalışma verileri mevcut değildir; özellikle mevcut kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda hormon tedavisi başlatılırken dikkatli olunmalıdır (252). Kılavuz grubu, over fonksiyon kaybının uzun vadeli sağlık etkilerini önlemek amacıyla hormon tedavisinin en azından doğal menopoz yaşına kadar sürdürülmesini önermektedir (252). Hormon tedavisine olabildiğince erken başlanması, hem maksimal kemik kütlesinin sağlanması hem de kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması açısından önemlidir.

2.12.6. Tedaviye Uyum

POY'da hormon tedavisine tam uyum düşük olup, cerrahi menopoz sonrası 36 ayda östrojen kullanım oranı %70–79 arasında değişmektedir (253). Tedaviyi bırakma oranı %42,6 olup, bu durum femur kemik mineral yoğunluğunda anlamlı kayıpla ilişkilendirilmiştir (254). FMR1 premutasyonu olan kadınların %52'si hormon tedavisine hiç başlamamış veya erken bırakmıştır (255).

2.12.7. Tedavinin Uzun Dönem Etkileri

HRT'nin bir diğer önemli etkisi, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmasıdır. Östrojen, endotel fonksiyonunu iyileştirir, lipid profilini olumlu yönde etkiler ve arteriyel sertliği azaltır. Ancak, uzun süreli oral östrojen tedavisinde tromboembolik olay riski artabileceği için transdermal uygulama daha güvenli bir seçenek olarak kabul edilir (1).

HRT'nin psikolojik etkileri de dikkate alınmalıdır. POY'lu hastalarda depresyon, anksiyete ve özgüven eksikliği yaygındır. Östrojen, serotonin ve dopamin sistemleri üzerinde doğrudan etkiye sahiptir ve bu da ruh hali üzerinde olumlu etkiler yaratır. Bu nedenle, östrojen tedavisi alan hastalarda ruh hali ve genel iyilik hali genellikle düzelir. Bunun yanı sıra, hastaların bir psikolog veya danışmanla görüşmeleri, psikolojik destek almaları önemlidir (167).

Bazı araştırmalarda, 43 yaşından önce bilateral ooforektomi uygulanan ve sonrasında östrojen replasman tedavisi almayan bireylerde, bilişsel işlevlerde azalma ve demans gelişme riskinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu durumun yalnızca cerrahi nedenli östrojen yoksunluğu ile sınırlı olmadığı, benzer şekilde spontan gelişen POY vakalarında da gözlemlendiği bildirilmektedir (256).

Sonuç olarak, pediatrik yaş grubunda POY yönetiminde hormon replasman tedavisi, östrojen ve progesteron kombinasyonu ile yapılmalıdır. Tedaviye düşük doz östrojen ile başlanmalı,

sekonder seks karakterleri gelişene kadar doz kademeli olarak artırılmalıdır. Endometriyal hiperplazi riskini önlemek için progesteron tedavisi de zamanında başlatılmalıdır. Kemik sağlığını korumak için kalsiyum ve D vitamini desteği verilmeli ve düzenli fiziksel aktivite teşvik edilmelidir. HRT, hastaların hem fiziksel hem de psikolojik sağlığını iyileştirir ve POY'un uzun dönem komplikasyonlarını önlemeye yardımcı olur (1, 213).

2.13. Puberte indüksiyonu

POY'da puberte indüksiyonu gerektirebilecek pek çok neden bulunmaktadır. Bu nedenler arasında galaktozemi, farklı etiyolojilere bağlı hipergonadotropik hipogonadizm, cinsiyet gelişim bozuklukları (tam gonadal disgenezi, ovotestis disgenezisi, 45,X/46,XY mozaisizmi ve diğerleri), FSH reseptörü, LH reseptörü, FOXL2 ve BMP15 gibi gen mutasyonları ile kanser tedavisi sonrası gelişen durumlar yer almaktadır (11, 134). Puberte indüksiyonu ile ilgili mevcut literatürün büyük bir kısmı Turner sendromlu kız çocukları üzerine yapılmış çalışmalardan oluşmaktadır (11).

Turner sendromlu kız çocuklarının %5-10'unda spontan puberte başlangıcına yetecek kadar over fonksiyonu korunur ve bu olgularda AMH ileride over rezervi göstergesi olarak kullanılabilir (257). Ancak çoğu olguda zamanla ilerleyici over yetmezliği gelişir ve tam pubertal gelişim ile çekilme kanaması sağlanabilmesi için östrojen ve progesteron tedavisi gerekir. Ayrıca Turner sendromu ve lineer büyümenin yetersiz olduğu diğer bazı durumlarda büyüme hormonu tedavisi ile optimal erişkin boyunun sağlanması da önemlidir. Düşük doz östrojen büyümeyi teşvik edebilirken, yüksek doz östrojen kemik maturasyonunu hızlandırarak erişkin boyda azalmaya neden olabilir.

Hastalara, feminizasyonun sürdürülmesi ve osteoporozun önlenmesi amacıyla östrojen replasmanının genellikle doğal menopoz yaşına kadar devam etmesi gerektiği konusunda eğitim verilmelidir (10). Bununla birlikte, yakın dönem çalışmalar Turner sendromlu hastaların önemli bir kısmının erişkin dönemde tedaviyi bıraktığını ve izlem dışı kaldığını göstermiştir (239, 258). Bu nedenle, çocukluktan ergenliğe ve erişkinliğe kadar kesintisiz bakım sağlanması büyük önem taşımaktadır.

2.13.1. Östrojen Tedavisine Ne Zaman Başlanmalı?

Son yıllarda, puberte indüksiyonunda östrojen tedavisine başlanacak en uygun yaş konusunda bir fikir birliği oluşmuştur. Daha önce, Turner sendromlu hastalarda büyüme hormonu tedavisi ile lineer büyümeyi desteklemek amacıyla östrojen replasmanı 15–16 yaşına kadar geciktirilmekteydi (259). Ancak güncel yaklaşım, POY olan tüm hastalarda östrojen tedavisinin

11–12 yaş civarında başlatılmasını önermektedir (11, 84). Puberteyi akranlarla aynı yaşta başlatmak; büyümenin sürdürülmesi, kemik mineral yoğunluğunun artırılması, uterus ve meme gelişiminin sağlanması, düzenli çekilme kanamalarının oluşması ve nörokognitif gelişimin desteklenmesi açısından önemlidir. Turner sendromlu hastalarda büyüme hormonuna daha erken yaşta başlanması sayesinde, östrojen tedavisine düşük dozda ve normal yaşta başlanabileceği ve erişkin boy kaybı yaşanmayabileceği gösterilmiştir (10, 11). Bu yaklaşım, diğer puberte gecikmesi nedenleri için de erken tanı durumunda uygulanabilir. Ayrıca çok erken ve çok düşük doz östrojen tedavisinin büyüme üzerine olumlu etkileri olabileceği öne sürülmüş, ancak bu yöntem henüz klinik uygulamaya girmemiştir (260).

2.13.2. Östrojen Tedavisinde Preparatlar ve Dozlar

Puberte induksiyonunda doğal östradiol tercih edilmeli, konjuge östrojen ve KOK'lardan kaçınılmalıdır (10, 11). Tedavi erişkin dozunun onda biri ila sekizde biriyle başlanmalı ve 2–4 yıl içinde kademeli artırılmalıdır (261). Progesteron eklenmesi genellikle östrojen tedavisinden 18–24 ay sonra önerilmektedir (262). Oral ve transdermal östrojen tedavisi, hipogonadal kızlarda normal meme gelişimini desteklemektedir. Büyüme hormonu tedavisi gören Turner sendromlu kızlarda düşük ve kademeli artan oral östradiol dozları ile meme ve pubik kıl gelişiminin normal popülasyona benzer şekilde ilerlediği, ancak yaklaşık 2 yıl gecikmeli gerçekleştiği gösterilmiştir (263). Ayrıca, oral ve transdermal östrojen tedavisi arasında meme gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (264).

2.13.3. Östrojenin Metabolik Etkileri ve Kemik Sağlığı

Ergenlerde oral ve transdermal östrojenin metabolik etkileri dört kısa süreli randomize çalışmada incelenmiştir. Oral ve transdermal östrojen uygulamasının büyüme hormonu etkilerini olumsuz etkilemediği ve IGF-1, lipid profili, VKİ, yağ ve yağsız vücut kitlesi açısından anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir (264-266). Ancak transdermal tedavinin omurga KMY'si üzerine daha olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık bir çalışmada ise, oral östradiolün 2 mg ve 4 mg dozlarının benzer KMY kazanımı sağladığı, ancak yüksek dozun daha iyi yağsız vücut kitlesi artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (267).

2.13.4. İzlem

Puberte indüksiyonunun, lineer büyümeyi destekleyecek ve yaşıtlarla uyumlu hızda gelişimi sağlayacak şekilde fizyolojiyi mümkün olduğunca taklit etmesi önemlidir. Bu yaklaşım, psikososyal iyilik hali, kemik sağlığı, uterin büyüme, gelecekteki gebelik şansı ve nörokognitif gelişim açısından kritik rol oynar. Puberte indüksiyonu süresince her 3–6 ayda bir östradiol, FSH ve LH düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Ayrıca, uygun zamanda progesteron

eklemek için uterus ultrasonografisi yapılması ve KMY'nin DEXA ile değerlendirilmesi de önemlidir.

3. Amaç

Bu çalışmanın amacı, Turner sendromu dışındaki hastalarda POY'un etiyolojik nedenlerini araştırmak ve altta yatan patolojik mekanizmaları belirlemektir. POY, genç kadınlarda önemli bir üreme ve genel sağlık sorunu oluşturmakta olup, tanı ve yönetim süreçlerinde etiyolojinin doğru şekilde saptanması klinik yaklaşımı yönlendirmektedir. Bu bağlamda, genetik, otoimmün, enfeksiyöz ve iyatrojenik faktörler gibi çeşitli etiyolojik unsurların dağılımı değerlendirilecek; tanı sürecinde uygulanması gereken tarama ve araştırma yöntemleri literatür doğrultusunda tartışılacaktır. Çalışma ayrıca, Turner sendromu haricindeki POY vakalarında klinik özelliklerin, laboratuvar bulgularının ve risk faktörlerinin belirlenmesine katkı sağlamayı hedeflemektedir.

4. Gereç ve Yöntem

4.1. Katılımcılar

Çalışma, 20.02.2025-20.04.2025 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.02.2025 tarihli ve 3178943 sayılı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya katılmak üzere Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'nde POY tanısıyla takipli olan hastaların dosyaları tarandı. Başvuru yaşları 0,5 ile 17,5 arasında değişen (13,6±3,6) 76 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru şikayetleri ve izlem sebepleri değerlendirilerek yapılan testler sonucunda en az 4 hafta arayla yapılan ölçümler sonucunda FSH değerleri yaşa göre üst sınırın üzerinde saptandığında POY olarak değerlendirilip ileri inceleme (karyotip analizi, genetik inceleme, ultrasonografi) bulgularıyla tanı koyuldu.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri şu şekilde belirlendi:

1. Primer amenore, sekonder amenore veya adet düzensizliği nedeniyle başvuran; ek hastalıkları nedeniyle izlem altında olup pubertal veya prepubertal dönemde POY tanısı alan; rastlantısal olarak en az bir ay arayla bakılan serum örneğinde yaşa göre yüksek FSH ve düşük E_2 saptanarak POY tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi.
2. Genetik olarak Turner sendromu tanısı alan hastalar dışlandı. Karyotip sonucu 45,X (monozomi X), 45,X/46,XX (mozaik Turner), 45,X/46,XY (mozaik Turner), 46,X,i(Xq) (izokromozom Xq), 46,X,del(Xp) veya del(Xq), 46,X,r(X) olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

4.2. Çalışma Protokolü

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tanı yaşları, antropometrik ölçümleri, menarş bilgisi, ek hastalıkları, aile öyküsü dosya bilgilerinden tarandı ve kaydedildi.
- Metabolik hastalıklarına (mitokondriyal, izovalerik asidemi, galaktozemi) eşlik edebilecek endokrinolojik hastalıklar açısından izlenen hastalardan POY tanısı alanlar, anemilere (orak hücreli, aplastik, talasemi majör, talasemi intermedia, Fanconi aplastik anemisi) sekonder KİT yapılan ve eşlik edebilecek endokrinolojik hastalıklar açısından izlenen hastalardan POY tanısı alanlar ve malignitelere (AML, medulloblastom, Hodgkin lenfoma, nöroblastom, gonadoblastom, disgerminom, hipofiz adenomu) sekonder KT/RT/KİT sonrası eşlik edebilecek endokrinolojik hastalıklar açısından

izlenen hastalardan POY tanısı alanlar çalışmamıza dahil edildi ve grup A olarak sınıflandırıldı.

- Aşırı tartılı olması nedeniyle tetkik edilen ve insidental olarak POY tanısı alan bir hastayla birlikte, primer amenore, sekonder amenore/adet düzensizliği ve meme gelişiminin olmaması şikayetleriyle başvuran ve POY tanısı alan hastalar grup B olarak sınıflandırıldı.
- Laboratuvar sonuçları (FSH, LH, östradiol, AMH, TSH, insülin, açlık glikozu, lipid profili, 25 OH vitamin D düzeyi) dosya bilgilerinden kaydedildi.
- Kan basıncı, ultrasonografik bulgular ve DEXA sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. DEXA sonuçları için kırık riskini öngörmede daha anlamlı olduğundan L1-4 Z skoru kullanıldı. Boy kısalığı olan hastalarda düzeltilmiş Z skoru hesaplanarak çalışmaya dahil edildi.
- Başvurusunda ek hastalık veya iyatrojenik nedene bağlı POY olduğu düşünülmeyen ve muayene bulgularında stigmaları olan hastalardan istenilen karyotip analizi ve genetik değerlendirme sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. Karyotip analizleri sonuçlarında 46X,DelXq11.2, 46XX,idicXp22.13, 46,X,Xq-ish del(X)(q13.2?->qter)(XIST+), 46,X,del(X)(q23) ve 46,XX,inv(9)(p11q13) tespit edilen hastalar Turner sendromu dışı POY grubuna dahil edildi (22). Karyotip sonucu 46XX olarak sonuçlanan ancak XPNPEP3 homozigot, SOHLH1, MCM9 stop gain homozigot, CEP78 homozigot missence mutasyonları olan ve MND1 homozigot delesyonları olan hastalar POY için anlamlı kabul edilerek çalışmamıza dahil edildi (268-270).
- POY, östrojen eksikliğine bağlı olarak insülin direnci, dislipidemi ve metabolik sendrom gelişimi açısından risk oluşturur. Bu durum, hepatosteatoz riskini artırabilir. Bu nedenle POY hastalarında hepatosteatoz gelişimi izlenmesi gereken metabolik komplikasyonlardan biridir. Çalışmaya dahil edilen ve metabolik sendrom açısından tetkik edilen hastalara yapılan batın ultrasonografi sonuçları ile hepatosteatoz varlığı değerlendirildi.
- Kan basıncı ölçümü yapılan hastalarda Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) kılavuzuna göre sınıflandırma yapıldı. Hastaların kan basıncı ölçüm sonuçları normal, artmış kan basıncı ve hipertansiyon olarak sınıflandırıldı.

Tablo 8. Yaşa Göre Kan Basıncı Değerleri ve Sınıflandırma

Yaş (Yıl)	50. Persentil KB (mmHg)	90. Persentil KB (mmHg)	95. Persentil KB (mmHg)
1	86/40	100/54	104/58
5	93/52	106/66	110/70
10	102/60	115/74	119/78
13	106/63	119/76	123/80
17	111/66	124/78	128/82

Normal Kan Basıncı (KB): Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı 90. p altında

Artmış KB: Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı 90. ile 95. p arasında

Hipertansiyon: Sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı 95. p üzerinde

- Hastaların VKİ: ağırlık/boy $(m)^2$ değerleri hesaplanarak WHO önerisiyle, <-2 SDS zayıf, -2 SDS ile +1 SDS arası normal, +1 SDS ile +2 SDS arası aşırı tartılı, >+2 SDS obez olarak sınıflandırıldı.
- 25 OH D vitamini düzeyleri < 12 ng/mL ise eksiklik, 12–20 ng/mL ise yetersizlik, > 20 ng/mL ise yeterli olarak değerlendirildi (271).

Bu hastalar başvuru nedenleri göz önünde bulundurularak grup A ve grup B olarak ikiye ayrıldı. Grup A'da olan hastaların başvuru nedenleri metabolik hastalık izlem, maligniteler KT/RT/KİT sonrası izlem, anemiler nedeniyle KİT sonrası izlem iken grup B'deki hastaların başvuru nedenleri primer amenore, sekonder amenore adet düzensizliği ve meme gelişiminin olmamasıydı. İnsidental olarak saptanan bir POY hastası da grup B'ye dahil edildi. Gruplandırıldığında grup A'daki hastaların başvuru nedeni ek hastalıkları nedeniyle endokrinolojik izlem olmasına rağmen grup B'deki hastaların başvuru nedeni menarş sorunları veya meme gelişiminin olmamasıydı.

4.3. İstatistiksel Analiz:

Analizlerde "The Statistical Program for Social Sciences" SPSS 28.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Simirnov, Shapiro-Wilk Test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem T Test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U Test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare Test, Ki-Kare Test koşulları sağlanmadığında Fisher's Exact Test kullanıldı. Araştırmada belirlenen değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon analizi uygulandı. Tüm analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık eşiği olarak kabul edildi.

5. Bulgular

POY tanısı alan 76 olgu çalışmaya alındı ve sonuçları incelendi. Bu olgular başvuru nedenlerine göre metabolik hastalık izlemi, anemi nedeniyle KİT sonrası izlem, maligniteler nedeniyle KT/RT/KİT sonrası izlem ve insidental, primer amenore, sekonder amenore, meme gelişiminin olmaması şeklinde gruplandırıldı. Birinci grup A, ikinci grup B olarak isimlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru yaşları 0,5-17,5 yaş arasında değişmekte olup, ortalama başvuru yaşı 13,6±3,6 olarak saptandı. Olguların menarş yaş ortalaması 14,1±2,1 olarak saptandı. Son başvuru yaşı ortalaması 16,3±3,8 olarak saptandı. 49 olguda (%64,5) premenarşal POY saptandı. Olguların 29'unda (%38,2) menarş spontan, 24'ünde (%31,6) ise ilaçla gerçekleşmişti. Olguların 46'sında (%60,5) akraba evliliği mevcuttu.12 olguda (%15,8) ailede infertilite ve İVF ile bebek sahibi olma öyküsü mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların sosyodemografik özellikleri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Başvuru Yaşı		0,5 - 17,5	14,8	13,6 ± 3,6
Menarş Yaşı		10,1 - 18,8	13,8	14,1 ± 2,1
Premenarşal POY	(+)			49 64,5%
Menarş	(-)			23 30,3%
	Spontan			29 38,2%
	İlaçla			24 31,6%
Son Başvuru Yaşı		1,7 - 22,0	17,0	16,3 ± 3,8
Akraba Evliliği	(+)			46 60,5%
Ailede İnfertilite veya İVF	(+)			12 15,8%

POY: Primer Over Yetersizliği, İVF: İn Vitro Fertilizasyon

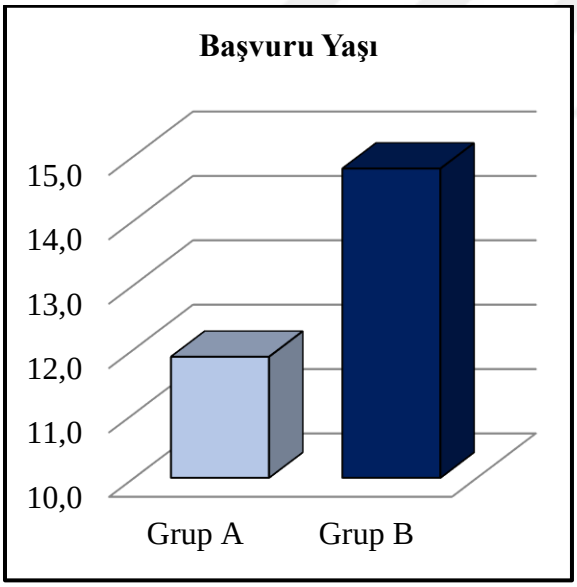
Tablo 10. Grup A ve Grup B'deki hastaların sosyodemografik özellikleri

		Grup A (n:32)			Grup B (n:44)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Başvuru Yaşı		11,9 ± 3,8		12,7	14,8 ± 2,8		15,6	***0,000***	m
Menarş Yaşı		13,3 ± 2,1		13,0	14,7 ± 1,8		15,3	***0,009***	t
Premenarşal POY	(+)	20	62,5%		29	65,9%		0,759	X^2
Menarş Başlangıcı	(-)	9	28,1%		15	34,1%		0,403	X^2
	Spontan	15	46,9%		14	31,8%			
	İlaçla	8	25,0%		15	34,1%			
Son Başvuru Yaşı		15,4 ± 4,5		17,1	16,9 ± 3,0		16,9	0,194	m
Akraba Evliliği	(+)	17	53,1%		29	65,9%		0,260	X^2
Ailede İnfertilite veya İVF	(+)	3	9,4%		9	20,5%		0,191	X^2

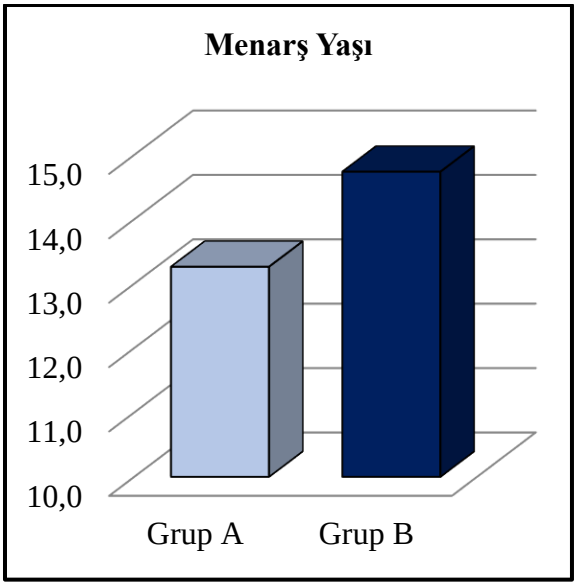
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

POY: Primer Over Yetersizliği, İVF: İn Vitro Fertilizasyon

Grup B'de başvuru yaşı ve menarş yaşı Grup A'dan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10) (Şekil 2-3). Bunun nedeni A grubundaki olguların ek hastalıkları nedeniyle daha erken yaşta izleme alınmaları ve değerlendirmeleri sonucunda daha erken tanı almış olmaları olabilir.



Şekil 1. Başvuru yaşı



Şekil 2. Menarş yaşı

Boy SDS ortalaması -1,1±1,4, ağırlık SDS ortalaması -0,8±1,7, VKİ SDS ortalaması -0,2±1,6 olarak saptandı. VKİ SDS'ye göre olguların 15'i (%19,7) zayıf, 43'ü (%56,6) normal,11'i (%14,5) aşırı tartılı ve 7'si (%9,2) obez olarak değerlendirildi. Olguların kan basıncı ölçümleri ortalaması sistolik 106,1±11,5 mmHg, diastolik 69,3±9,6 mmHg saptandı. Kan basıncına göre 36 olgu (%47,7) normal, 8 olgu (%10,5) artmış kan basıncı, 3 olgu (%3,9) hipertansiyon sınıfında değerlendirildi (Tablo 11).

Tablo 11. Antropometrik ölçümler ve kan basıncı

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Boy SDS		-5,2 - 1,5	-1,3	-1,1 ± 1,4
Ağırlık SDS		-5,1 - 4,0	-1,1	-0,8 ± 1,7
VKİ SDS		-6,7 - 3,2	0,0	-0,2 ± 1,6
VKİ SDS'ye göre	Zayıf			15 19,7%
	Normal			43 56,6%
	Aşırı Tartılı			11 14,5%
	Obez			7 9,2%
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)		88,0 - 130,0	109,0	106,1 ± 11,5
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)		50,0 - 90,0	70,0	69,3 ± 9,6
Kan Basıncı	Normal			36 47,4%
	Artmış Kan Basıncı			8 10,5%
	Hipertansiyon			3 3,9%
	Bilgi Yok			29 38,2%

SDS: Standart Sapma Skoru, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

A ve B grupları arasında boy SDS, ağırlık SDS ve VKİ SDS anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. A ve B grupları arasında başvuru, son başvuru VKİ SDS dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

A ve B grupları arasında sistolik basınç, diastolik basınç anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. A ve B grupları arasında kan basıncı dağılımı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Antropometrik ölçümler ve kan basıncının gruplar arasındaki karşılaştırması

	Grup A (n:32)		Grup B (n:44)		p
	Ort.±ss/n-%	Medyan	Ort.±ss/n-%	Medyan	
Boy SDS					
Başvuru	-1,4 ± 1,4	-1,5	-1,0 ± 1,4	-1,0	0,199 [t]
Son Başvuru	-1,0 ± 1,3	-1,1	-0,7 ± 1,3	-0,6	0,213 [t]
Ağırlık SDS					
Başvuru	-1,2 ± 1,3	-1,3	-0,5 ± 2,0	-0,8	0,100 [t]
Son Başvuru	-1,0 ± 1,5	-1,0	-0,4 ± 2,1	0,1	0,202 [t]
VKİ SDS					
Başvuru	-0,4 ± 1,4	-0,2	0,0 ± 1,8	0,1	0,160 [m]
Son Başvuru	-0,4 ± 1,8	0,0	-0,1 ± 1,9	0,3	0,256 [m]
Başvuru VKİ SDS					
Zayıf	9	28,1%	6	13,6%	
Normal	18	56,3%	25	56,8%	0,961 [X²]
Aşırı Tartılı	3	9,4%	8	18,2%	
Obez	2	6,3%	5	11,4%	
Son Başvuru VKİ SDS					
Zayıf	10	31,3%	6	13,6%	
Normal	16	50,0%	25	56,8%	
Aşırı Tartılı	2	6,3%	7	15,9%	0,556 [X²]
Obez	4	12,5%	6	13,6%	
Sistolik Kan Basıncı	103,2 ± 11,3	100,0	107,8 ± 11,4	110,0	0,196 [t]
Diastolik Kan Basıncı	67,2 ± 9,5	70,0	70,4 ± 9,6	70,0	0,302 [m]
Kan Basıncı					
Normal	13	76,5%	23	76,7%	
Artmış Kan Basıncı	4	23,5%	4	13,3%	0,988 [X²]
Hipertansiyon	0	0,0%	3	10,0%	

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

SDS: Standart Sapma Skoru, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Olguların 32'si metabolik hastalık (%22,4), maligniteler KT/RT/KİT sonrası izlem (%13,2), anemiler KİT sonrası izlem (%6,6) ile Grup A olarak sınıflandırıldı. 44 olgu ise primer amenore (%40,8), sekonder amenore/adet düzensizliği (%5,3), meme gelişiminin olmaması (%10,5) ve insidental saptama (%1,3) ile Grup B olarak sınıflandırıldı. 76 olgunun 32'sinde (%42,1) POY nedeni idiyopatik olarak, 15'inde (%19,7) galaktozemi olarak değerlendirilmiştir. Bu olguların 41'inde (%53,9) ise ek olarak başka bir tanı mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Başvuru ve POY nedenleri

		n	%
Grup	A	32	42,1%
	B	44	57,9%
Başvuru Nedeni	Primer Amenore	31	40,8%
	Metabolik Hastalık İzlem	17	22,4%
	Maligniteler KT/RT/KİT Sonrası İzlem	10	13,2%
	Meme Gelişiminin Olmaması	8	10,5%
	Anemiler KİT Sonrası İzlem	5	6,6%
	Sekonder Amenore/Adet Düzensizliği	4	5,3%
	İnsidental	1	1,3%
POY Nedeni	İdiyopatik	32	42,1%
	Galaktozemi	15	19,7%
	KİT	8	10,5%
	KT/RT	3	3,9%
	KT	2	2,6%
	MCM9 Geninde Stop Gain Homozigot Motasyon	2	2,6%
	Otoimmun Ooforit	2	2,6%
	46,X,del(X)(q23)	1	1,3%
	46,X,Xq-ish del(X)(q13.2?->qter)(XIST+)	1	1,3%
	46,XX,inv(9)(p11q13)	1	1,3%
	46X,DelXp11.2	1	1,3%
	46X,DelXq11.2	1	1,3%
	46XX,idicXp22.13	1	1,3%
	CEP78 Geninde Homozigot Missence Mutasyon	1	1,3%
	KİT Mülleriyen Agenezi	1	1,3%
	MND1 Homozigot Delesyon	2	2,6%
	Ooferektomi	1	1,3%
	SOHLH1 Mutasyonu	1	1,3%
Ek Tanı	(-)	35	46,1%
	(+)	41	53,9%
	Anemiler Kit	5	12,2%
	Maligniteler KT / RT / İyatrojenik	10	24,4%
	Metabolik Hastalık	17	41,5%
	Diğer	9	22,0%

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, KİT: Kemik İliği Transplasntasyonu, POY: Primer Over Yetersizliği

Tablo 14. Kalsiyum ve kemik metabolizması

			Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
25-OH D Vit			5,0 - 54,3	18,9	21,8 ± 11,7	
25 OH D Vit sonuç değerlendirme	(-)				9	11,8%
	Yeterli				29	38,2%
	Yetersizlik				25	32,9%
	Eksiklik				13	17,1%
D vit replasmanı	(+)				61	80,3%
Ca replasmanı	(+)				34	44,7%
Başlangıç Dexa L1-4 Z Skoru			-4,4 - 0,9	-1,9	-1,7 ± 1,4	
Uzun Kemik-Vertebra Kırık Öyküsü	(+)				5	6,6%
		1 Kere			2	40,0%
		2 Kere			2	40,0%
		5 Kere			1	20,0%

25 OH D Vit: 25 hidroksi vitamin D, Ca: kalsiyum, Dexa: Dual-Energy X-ray Absorptiometry

Olguların 25 OH vitamin D ortalaması 21,8 ±11,7 ng/mL olarak saptandı. 25 OH vitamin D bakılan 29 olgunun (%38,2) sonucu yeterli, 25 olgunun (%32,9) sonucu yetersiz, 13 olgunun (%17,1) sonucu eksiklik olarak değerlendirildi (Tablo 14).

Tablo 15. Kalsiyum ve kemik metabolizmasında değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırması

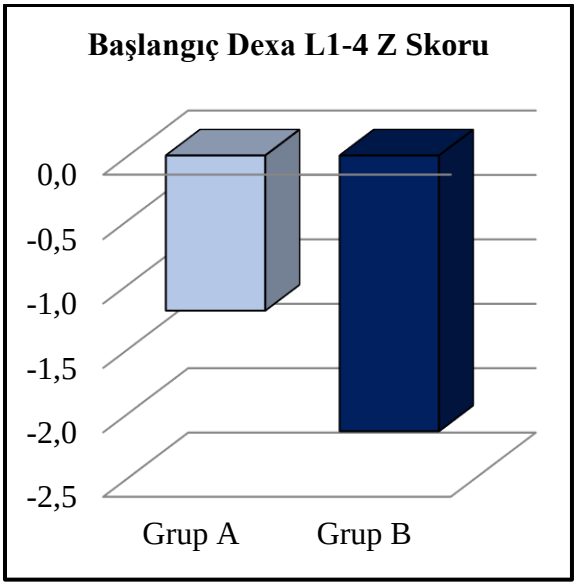
		Grup A (n:32)			Grup B (n:44)			p
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
25-OH D Vit		23,1 ± 11,9		19,2	20,7 ± 11,7		17,8	0,417 ^{t}
25 OH D Vit sonuç değerlendirme	Yeterli	14	43,8%		15	34,1%		0,388 $^{X^2}$
	Yetersizlik	12	37,5%		13	29,5%		
	Eksiklik	3	9,4%		6	13,6%		
D vit replasmanı	(+)	27	84,4%		34	77,3%		0,442 $^{X^2}$
Ca replasmanı	(+)	17	53,1%		17	38,6%		0,210 $^{X^2}$
Başlangıç Dexa L1-4 Z Skoru		-1,2 ± 1,1		-1,3	-2,1 ± 1,4		-2,3	***0,007*** ^{t}
Uzun Kemik-Vertebra Kırık Öyküsü	(+)	3	9,4%		2	4,5%		0,402 $^{X^2}$

^{t} Bağımsız örneklem t test / ^{m} Mann-whitney u test / $^{X^2}$ Ki-kare test

25 OH D Vit: 25 hidroksi vitamin D, Ca: kalsiyum, Dexa: Dual-Energy X-ray Absorptiometry

B grubunda başlangıç DEXA L1-4 Z skoru A grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 15) (Şekil 4).

A ve B grupları arasında 25-OH D vitamin değeri, D vitamini replasmanı, kalsiyum replasmanı, uzun kemik-vertebra kırık öyküsü anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 15).



Şekil 3. Grup A ve Grup B başlangıç DEXA L1-4 Z skoru değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16. Hastaların hormonal ve metabolik parametreleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
FSH 1 (mlU/ml)	9,1 - 200,0	74,2	75,2 ± 44,3
FSH 2 (mlU/ml)	10,1 - 228,0	71,2	77,3 ± 48,0
LH (mIU/mL)	0,4 - 75,0	30,7	33,3 ± 18,1
E_2 (pg/ml)	0,0 - 77,0	5,0	12,7 ± 13,8
AMH (ng/mL)	0,01 - 3,05	0,01	0,11 ± 0,42
TSH (µIU/mL)	0,3 - 15,6	2,4	2,8 ± 2,3
Glikoz (mg/dL)	71,0 - 117,0	87,0	88,8 ± 9,8
İnsülin (µIU/mL)	2,8 - 51,0	10,9	14,7 ± 10,5
Homa-IR	0,5 - 11,0	2,4	3,1 ± 2,3
LDL (mg/dL)	26,0 - 138,0	83,5	86,0 ± 24,4
HDL (mg/dL)	29,3 - 95,0	51,0	53,8 ± 14,6
Tirgliserid (mg/dL)	31,0 - 485,1	88,0	110,1 ± 76,5
Total Kolesterol (mg/dL)	91,0 - 210,0	163,0	161,4 ± 27,1
25-OH D Vit (ng/mL)	5,0 - 54,3	18,9	21,8 ± 11,7

FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinizan Hormon, E_2: Östradiol, AMH: Anti-Mülleryian Hormon, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, HOMA-IR: Homeostatik Model Değerlendirmesi - İnsülin Direnci İndeksi, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, 25 OH D Vit: 25-hidroksi vitamin D

Tablo 17. Hormonal ve metabolik parametrelerin gruplara göre karşılaştırması

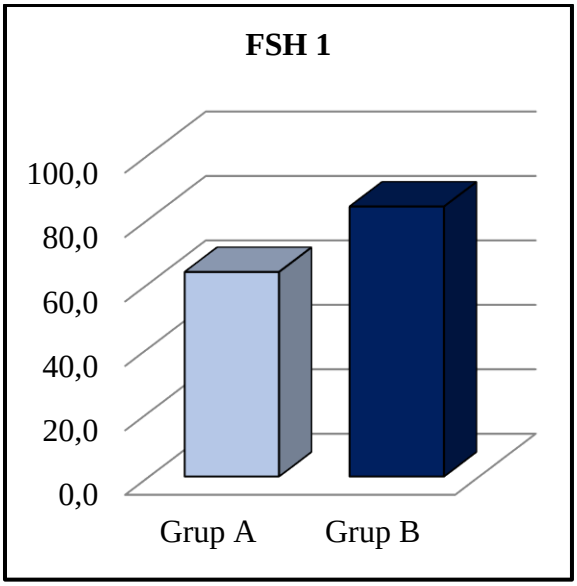
	Grup A (n:32)		Grup B (n:44)		
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	p
FSH 1 (mlU/ml)	63,5 ± 43,6	60,4	83,8 ± 43,2	76,5	***0,042*** [m]
FSH 2 (mlU/ml)	60,3 ± 43,4	46,2	90,3 ± 47,8	85,7	***0,003*** [m]
LH (mIU/mL)	30,7 ± 21,3	28,6	35,2 ± 15,5	33,1	0,190 [m]
E_2 (pg/ml)	10,3 ± 9,6	5,0	14,4 ± 15,9	8,9	0,115 [m]
AMH (ng/mL)	0,2 ± 0,6	0,0	0,1 ± 0,1	0,0	0,706 [m]
TSH (µIU/mL)	2,7 ± 1,6	2,4	3,0 ± 2,8	2,3	0,776 [m]
Glikoz (mg/dL)	87,3 ± 9,8	86,0	90,0 ± 9,8	88,0	0,263 [t]
İnsülin (µIU/mL)	14,5 ± 8,5	11,6	14,8 ± 11,8	10,5	0,569 [m]
Homa-IR	3,0 ± 1,9	2,3	3,2 ± 2,6	2,4	0,961 [m]
LDL (mg/dL)	78,7 ± 18,2	78,0	92,9 ± 27,7	99,0	***0,022*** [t]
HDL (mg/dL)	57,8 ± 16,7	50,0	49,9 ± 11,2	51,8	0,145 [m]
Tirgliserid (mg/dL)	119,5 ± 95,5	89,0	101,7 ± 54,2	86,5	0,745 [m]
Total Kolesterol (mg/dL)	157,2 ± 25,9	155,3	164,8 ± 28,0	168,5	0,278 [t]
25-OH D Vit (ng/mL)	23,1 ± 11,9	19,2	20,7 ± 11,7	17,8	0,417 [t]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

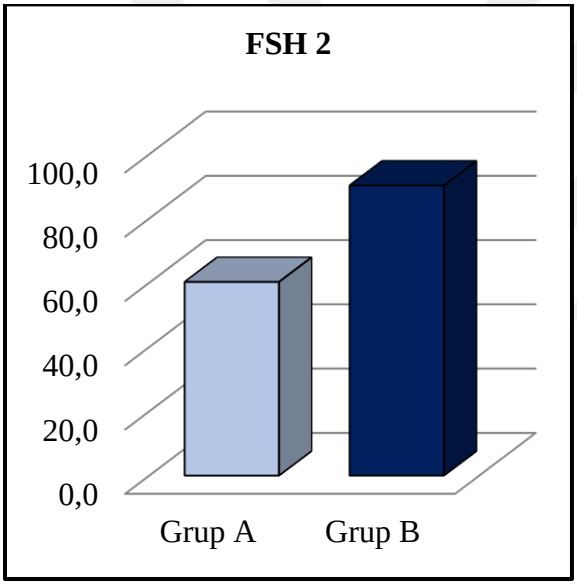
FSH: Folikül Stimulan Hormon, LH: Luteinizan Hormon, E_2: Östradiol, AMH: Anti-Mülleryian Hormon, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, HOMA-IR: Homeostatik Model Değerlendirmesi - İnsülin Direnci İndeksi, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, 25 OH D Vit: 25-hidroksi vitamin D

B grubunda FSH 1, FSH 2 değeri A grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo16) (Şekil 5-6). B grubunda LDL değeri A grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo17).

A ve B grupları arasında LH, E_2, AMH, TSH, glikoz, insülin, homa-IR, HDL, trigliserid, total kolesterol, 25-OH D vitamini değerleri anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 17).



Şekil 4. İlk FSH Ölçümü



Şekil 5. İkinci FSH Ölçümü

Tablo 18. Genetik ve immünolojik sonuçları

		n	%
Karyotip	46XX	40	52,6%
	Diğer	6	7,9%
	Bakılmamış	30	39,5%
Genetik	46,X,Del (X) (q23)	1	1,3%
	46,X,Xq-ish Del (X) (q13.2?->qter)(XIST+)	1	1,3%
	46,XX,inv (9) (p11q13)	1	1,3%
	46X,DelXp11.2	1	1,3%
	46X,DelXq11.2	1	1,3%
	46XX,idicXp22.13	1	1,3%
	CEP78 Geninde Homozigot Missence Mutasyon	1	1,3%
	MCM9 Geninde Stop Gain Homozigot Motasyon	2	2,6%
	MND1 Homozigot Delesyon	2	2,6%
	SOHLH1 Mutasyonu	1	1,3%
	XPNPEP3 Homozigot	1	1,3%
	Bakılmamış	63	82,9%
FMR1 Premutasyonu	Gri Sınır	1	1,3%
	Normal	11	14,5%
	Bakılmamış	64	84,2%
21 Hidroksilaz/Anti Ovaryan Antikor	1:100 Pozitif	1	1,3%
	Negatif	10	13,2%
	Bakılmamış	65	85,5%

FMR1: Frajil X Mental Retardasyon 1

Karyotip bakılan olgulardan 40 ‘ında (%52,6) sonuç 46 XX olarak saptandı. FMR1 premutasyonu sadece 1 olguda (%1,3) gri sınır, 11 olguda ise (%14,5) normal olarak saptandı. 21 hidroksilaz/antiovaryan antikor bakılan 1 olguda (%1,3) 1:100 pozitif, 10’unda (%13,2) negatif saptandı (Tablo18).

Tablo 19. Genetik ve immunolojik sonuçların gruplar arasında karşılaştırması

		Grup A (n:32)		Grup B (n:44)		
		n	%	n	%	p
Karyotip	46X	0	0,0%	4	10,8%	0,571 $^{X^2}$.
	46XX	9	100%	33	89,2%	
FMR1 Premutasyonu	Gri Sınır	0	0,0%	1	10,0%	1,000 $^{X^2}$.
	Normal	2	100%	9	90,0%	
21 Hidroksilaz/Anti Ovaryan Antikor	1:100 Pozitif	0	0,0%	1	11,1%	1,000 $^{X^2}$.
	Negatif	2	100%	8	88,9%	

^{t} Bağımsız örneklem t test / ^{m} Mann-whitney u test / $^{X^2}$ Ki-kare test

FMR1: Frajil X Mental Retardasyon 1

A ve B grupları arasında karyotip, FMR1 premutasyonu ve 21 hidroksilaz/anti ovaryan antikor oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 19).

Tablo 20. Ek hastalık varlığı/ilaç kullanımı

		n	%
Ek Tanı	(+)	41	53,9%
	Anemiler Kit	5	12,2%
	Maligniteler KT / RT / İyatrojenik	10	24,4%
	Metabolik Hastalık	17	41,5%
	Diğer	9	22,0%
İlaç Kullanımı	(+)	19	25,0%
	L-Troksin	11	57,9%
	Büyüme Hormonu	5	26,3%
	Metformin	5	26,3%
	Antiepileptik	3	15,8%
	Pamidronat	1	5,3%
Hipotiroidi	(+)	11	14,5%
Otoimmun Hastalık	Otoimmun Tiroidit	4	5,3%
	(-)	72	94,7%
Hepatosteatoz	(-)	67	88,2%
	Grade 1	7	9,2%
	Grade 2	2	2,6%

KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, KİT: Kemik İliği Transplasntasyonu

Olguların 41'inde (%53,9) ek tanı, 19'unda (%25,0) ilaç kullanımı mevcuttu. 11 olguda (%14,5) hipotiroidi saptandı. Otoimmün hastalık açısından değerlendirilen olguların 4'ünde (%5,3) otoimmün tiroidit saptandı. Hepatosteatozu olan 9 olgunun 7'sinde (%9,2) grade 1, 2'sinde (%2,6) grade 2 hepatosteatoz saptandı (Tablo 20).

Tablo 21. Ek hastalık varlığı/ilaç kullanımı açısından grupların karşılaştırılması

		Grup A (n:32)		Grup B (n:44)		p	
		n	%	n	%		
Ek Tanı	(+)	32	100%	9	20,5%	***0,000***	X^2
İlaç Kullanımı	(+)	7	21,9%	12	27,3%	0,592	X^2
Hipotiroidi	(+)	5	15,6%	6	13,6%	0,808	X^2
Otoimmün Hastalık	(-)	32	100%	40	90,9%	0,134	X^2
	Otoimmun Tiroidit	0	0,0%	4	9,1%		
Hepatosteatoz	(-)	29	90,6%	38	86,4%	0,570	X^2
	Grade 1	3	9,4%	4	9,1%		
	Grade 2	0	0,0%	2	4,5%		

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

A ve B grupları arasında hipotiroidi, ilaç kullanımı, hepatosteatoz, otoimmün hastalık oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. B grubunda ek tanı oranı A grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 21). Bunun nedeni Grup A'daki hastaların ek tanıları nedeniyle endokrinolojik izlem altında olan hastalar olmasıdır.

Tablo 22. Pelvik ultrasonografide over ve uterus boyutları

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%
Pelvik USG	(+)			65 85,5%
Sağ Over Hacmi (ml)		0,2 - 10,1	1,8	2,3 ± 2,2
Sol Over Hacmi (ml)		0,2 - 10,9	1,3	2,1 ± 2,1
Uterus Hacmi (ml)		0,9 - 70,5	9,4	13,2 ± 13,3
Uterus Uzun Aksı (mm)		1,8 - 82,0	49,0	49,3 ± 15,1

USG: Ultrasonografi

Olguların 65 'ine (%85,5) pelvik USG ile görüntüleme yapılmış olup sağ over hacmi ortlaması 2,3±2,2 ml, sol over hacmi ortalaması 2,1±2,1 ml, uterus hacmi ortalaması 13,2±13,3 ml, uterus uzun aksı 49,3±15,1 mm olarak saptandı (Tablo 22).

Tablo 23. Gruplara göre pelvik ultrasonografide over ve uterus boyutlarının karşılaştırılması

		Grup A (n:32)			Grup B (n:44)			p	
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan		
Pelvik USG	(-)	6	18,8%		5	11,4%		0,366	X^2
	(+)	26	81,3%		39	88,6%			
Sağ Over Hacmi (cc)		2,2 ± 2,1		1,7	2,4 ± 2,2		1,9	0,680	m
Sol Over Hacmi (cc)		2,1 ± 2,4		1,2	2,1 ± 1,8		1,6	0,858	m
Uterus Hacmi (cc)		14,8 ± 15,9		9,7	12,2 ± 11,6		8,8	0,620	m
Uterus Uzun Aksı (mm)		47,6 ± 18,3		49,0	50,3 ± 13,0		48,0	0,519	t

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

USG: Ultrasonografi

A ve B grupları arasında pelvik USG oranı, sağ over hacmi, sol over hacmi, uterus hacmi ve uterus uzun aksı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir (Tablo 23).

Tablo 24. Menarş/tedavi başlangıç yaşı ve hastaların aldığı tedaviler

		Min-Mak	Medyan	Ort.±ss/n-%	
Menarş	(-)			23	30,3%
	Spontan			29	38,2%
	İlaçla			24	31,6%
Tedavi Başlangıç Yaşı		10,5 - 17,8	15,2	15,0 ± 1,7	
Östrojen Başlama Yaşı		10,5 - 17,8	15,2	15,1 ± 1,7	
Progesteron Başlama/Eklenme Yaşı		13,3 - 18,6	16,2	16,2 ± 1,3	
Tedavi	Almadı			25	32,9%
	Aldı			51	67,1%
Aldığı Tedaviler	Oral E_2			3	5,9%
	Oral E_2+PG			10	19,6%
	Oral KOK			15	29,4%
	Transdermal E_2			7	13,7%
	Transdermal E_2 + PG			16	31,4%

E2: Östradiol, PG: Progesteron, KOK: Kombine Oral Kontraseptif

Olguların 29'unda (%38,2) menarşın spontan, 24'ünde (%31,6) ilaçla gerçekleştiği saptandı. Tedavi başlangıç yaş ortalaması 15,0±1,7, östrojen başlama yaş ortalaması 5,1±1,7, progesteron başlama/eklenme yaş ortalaması 16,2±1,3 olarak saptandı.İzlenen olguların 51'inin (%67,1) tedavi aldığı saptandı.Olguların 3'ünün (%5,9) oral E_2,10'unun (%19,6) oral E_2+PG, 15'inin (%29,4) oral KOK, 7'sinin (%13,7) transdermal E_2 ve 16'sının (%31,4) transdermal E_2+PG tedavisi aldığı saptandı (Tablo 24).

Tablo 25. Grupların tedavi değişkenlerinin karşılaştırılması

		Grup A (n:32)			Grup B (n:44)			p
		Ort.±ss/n-%		Medyan	Ort.±ss/n-%		Medyan	
Menarş	(-)	9	28,1%		15	34,1%		0,403 $^{X^2}$
	Spontan	15	46,9%		14	31,8%		
	İlaçla	8	25,0%		15	34,1%		
Tedavi Başlangıç Yaşı		14,6 ± 1,7		15,0	15,3 ± 1,7		15,4	0,139 ^{t}
Östrojen Başlama Yaşı		14,5 ± 1,7		14,8	15,4 ± 1,7		15,6	0,077 ^{t}
Progesteron Başlama/Eklenme Yaşı		15,5 ± 1,3		15,4	16,6 ± 1,2		16,9	***0,006*** ^{m}
Tedavi	Almadı	11	34,4%		14	31,8%		0,815 $^{X^2}$
	Aldı	21	65,6%		30	68,2%		

^{t} Bağımsız örneklem t test / ^{m} Mann-whitney u test / $^{X^2}$ Ki-kare test

A ve B grupları arasında menarş, tedavi başlangıç yaşı, östrojen başlama yaşı, tedavi alma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. B grubunda progesteron başlama/eklenme yaşı A grubundan anlamlı ($p<0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 25).

6. Tartışma

POY, 40 yaşından önce over fonksiyonlarının kalıcı olarak kaybı ile karakterize olup, toplumdaki kadınların yaklaşık %1'ini etkileyen bir endokrin bozukluktur. Klinik tablonun temel bileşenleri, anovulasyon sonucu gelişen infertilite ve östrojen eksikliğiyle ilişkili hipogonadizm şeklinde ortaya çıkmaktadır. POY'un etiyolojisi oldukça heterojen olup; genetik yatkınlık, otoimmün süreçler, enzimatik defektler, enfeksiyöz etkenler ve iyatrojenik nedenler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmektedir (184).

Bununla birlikte, etnik ve bölgesel farklılıklara bağlı genetik çeşitlilik ile POY arasındaki ilişki hala netlik kazanmamıştır (25). POY olgularında genetik nedenin belirlenmesi, hastalar ve aileler açısından önemli yararlar sağlayabilir. Genetik tanı, "idiyopatik" tanımlamasının ötesine geçerek psikolojik destek sunabilir, doğurganlık prognozunun ve bireyselleştirilmiş yönetim planlarının daha iyi anlaşılmasını sağlar, ayrıca uygun eşlik eden hastalık taramalarının yapılmasına olanak tanır (135). Genetik inceleme öncesinde, POY'un bazen sendromik hastalıkların ilk bulgusu olabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Ayrıca, aile taramaları yapılarak henüz etkilenmemiş bireylerde fertilite korunması ve eşlik eden hastalıkların erken tanısı mümkün olabilir (131). Genetik veriler, gelecekte yeni önleme ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlayabilir (130, 134).

Çalışmamızda yer alan 76 Turner dışı POY hastasının değerlendirilmesi sonucunda, olguların %57,9'unun primer, %42,1'inin ise sekonder nedenlere bağlı olarak POY geliştirdiği belirlenmiştir. Sekonder POY gelişen hastalar arasında malignite tedavisi sonrasında (%13,2), metabolik hastalık nedeniyle izlemde olanlar (%22,4) ve KİT sonrası takip edilen hematolojik hastalar (%6,6) yer almaktadır. Primer POY grubunda ise primer amenore (%40,8), sekonder amenore/menstrual düzensizlik (%5,3), meme gelişiminde gerilik (%10,5) ve insidental olarak saptanan POY (%1,3) başvuru nedenleri arasında öne çıkmıştır. Genetik incelemelerde %11,8 oranında genetik nedenler saptanmış olup bu hastalarda X kromozomu yapısal bozuklukları, FMR1 premutasyonları ve homolog rekombinasyonla ilişkili gen mutasyonlarına (MCM9, SOHLH1, MND1) rastlanmıştır. Otoimmün nedenler %10,5 oranında izlenmiş ve sıklıkla tiroid otoimmünitesi şeklinde ortaya çıkmıştır. Metabolik nedenler özellikle galaktozemi (%19,7) olgularıyla dikkat çekerken, iyatrojenik nedenler arasında kemoterapi, radyoterapi ve KİT sonrası gelişen POY olguları %13,2 oranında yer almıştır. Tüm bunların yanı sıra, %42,1 oranında idiyopatik POY hastasının bulunması, etiyolojisi açıklanamayan vakaların oldukça yüksek oranını göstermekte ve bu hastalık grubunda henüz tanımlanmamış biyolojik mekanizmaların varlığını düşündürmektedir.

Tanı kriterleri incelendiğinde, POY; 40 yaşından önce en az dört ay süreyle devam eden amenore ve iki haftalık arayla yapılan ölçümlerde FSH düzeylerinin 25 IU/L'nin üzerinde bulunması ile tanımlanmaktadır (272). Tanısal yaklaşımda hormonal değerlendirmeye ek olarak pelvik ultrasonografi ile over hacmi ve antral folikül sayısı değerlendirilmeli, ayrıca genetik analizler ve otoimmün testler yapılmalıdır (184).

Çalışmamızda, Grup B hastalarında FSH 1 ve FSH 2 düzeyleri, Grup A'ya kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, primer nedenli POY hastalarında gonadotropin düzeylerinin sekonder nedenli hastalara göre daha belirgin arttığını göstermektedir. Lipid profili incelendiğinde, Grup B hastalarında LDL düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, östrojen eksikliğinin lipid metabolizması üzerindeki olumsuz etkisini yansıtmaktadır.

POY otoimmün bir etiyoloji, eşlik eden otoimmün hastalıkların varlığında, POY ile ilişkili otoantikorların tespitinde veya histolojik olarak doğrulanmış lenfositik ooforit bulunması durumunda düşünülmelidir. Otoimmün POY için en yüksek tanısal doğruluğa sahip belirteç şu anda 21 OH-Ab olup, idiyopatik POY'lu kadınlarda analiz edilmesi önerilmektedir. Her ne kadar otoimmün POY için henüz spesifik bir tedavi bulunmasa da otoimmün kökenin tanımlanması subklinik veya latent otoimmün adrenal yetmezlik gibi eşlik eden hastalıkların tanısında klinik açıdan önemlidir. Ayrıca, tedavi edilmeyen hipotiroidi genel sağlık ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebileceği gibi, gebelik planlayan kadınlarda fetal nörokognitif gelişimi de tehdit edebilir. Bu nedenle, POY tanısı alan kadınlarda TSH düzeylerinin taranması önerilmektedir.

Tedavi açısından bakıldığında, HRT POY'un birincil tedavi yaklaşımıdır. HRT, vazomotor ve ürogenital semptomların giderilmesi, kardiyovasküler hastalıkların ve osteoporozun önlenmesi açısından yarar sağlamakta, böylece hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır. Bununla birlikte, POY hastalarında HRT'nin dozu, süresi ve kullanılacak hormon preparatlarına ilişkin en uygun protokoller henüz net olarak belirlenmemiştir (273). Ancak POY'a özgü olarak HRT'nin dozajı, tedavi süresi ve preparat türü konusunda daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (274).

Çalışmamızda, HRT alan hastalarda kemik mineral yoğunluğunu izlemek amacıyla yapılan DEXA L1-4 ölçümleri, tedavinin etkinliğini ortaya koymuştur. Özellikle östrojen eksikliği nedeniyle bu hastalarda L1-4 Z-skorlarının düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, kemik mineral yoğunluğu kaybının erken yaşlarda başladığını ve HRT'nin, bu kaybın önlenmesinde önemli rol

oynadığını desteklemiştir. Tedavi planlamasında, ilk etapta düşük doz östrojen ile başlanıp dozun kademeli olarak artırılması önerilmiş ve yaklaşık iki yıl boyunca yalnızca östrojen verilmiştir. Bu sürecin ardından, endometriyumun korunması amacıyla siklik progesteron eklenmiştir. Östrojen tedavisinde transdermal formun tercih edildiği, bunun hepatik geçişi atlayarak daha fizyolojik östrojen düzeyi sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca, oral östrojen kullanımının tromboemboli riski nedeniyle pediatrik yaş grubunda daha az tercih edildiği, transdermal uygulamanın ön plana çıktığı vurgulanmıştır. Tedaviye uygun dozda östrojen ile devam edilmesi sayesinde meme gelişimi ve menstrüel döngü gibi pubertal gelişim hedeflerine ulaşılması sağlanmıştır. Sonuç olarak, HRT uygulanan hastalarda hem kemik sağlığı korunmuş hem de sekonder seks karakterleri ve puberte gelişimi desteklenmiştir. Ancak tedaviye yanıtın kişisel farklılıklar gösterebildiği ve uzun dönem etkileri açısından izlem gerekliliği de çalışmada vurgulanmıştır.

Üreme sağlığı açısından POY'un en önemli sonucu infertilitedir. POY tanısı almış bireylerin yaklaşık %5–10'unda spontan ovulasyon ve gebelik olasılığı mevcuttur (275). Ancak bu oran düşüktür ve öngörülemezdir. Fertilite koruma, POY riski taşıyan kadınlarda da düşünülebilir. Bu gruba doğuştan düşük folikül rezervine sahip olanlar veya hastalık ya da tedavi sonrası folikül rezervi azalmış olanlar dahildir. Örneğin, POY'lu kadınların kız kardeşleri, Fragile X taşıyıcıları, Turner Sendromu olanlar ve çocukluk veya ergenlik kanseri tedavisi gören ancak henüz POY gelişmemiş kadınlar bu gruba örnek verilebilir (276). Mevcut over rezervi biyobelirteçleri menopoz zamanlaması hakkında kısmi öngörü sağlasa da (277, 278), genç kadınlarda düşük over rezervi ile doğurganlık arasında doğrudan bir ilişki kurulmamıştır. Düzenli siklusu devam eden ve düşük AMH düzeyi olan kadınlarda fertilite kaybı gözlenmemiştir (279, 280). Çocukluk veya genç erişkinlik kanser tedavisi sonrasında birçok kadın doğal yoldan gebe kalabilmektedir (281, 282). Tedavi sonrası düşük AMH seviyeleri uzun yıllar sabit kalabilir ve devam eden over fonksiyonunu, dolayısıyla gebelik potansiyelini gösterebilir (283, 284). Oosit ve over dokusu dondurma, hem bireysel olgu sunumlarında (285-287) hem de vaka serilerinde (288-291) tanımlanmıştır. Otoimmün POY'lu kadınlarda hastalığın erken evrelerinde antral folikül büyümesinin kısmen korunabileceği gösterilmiştir. Bu durumda foliküllerden olgunlaşmamış oosit aspirasyonu, in vitro maturasyon ve dondurma sonrası başarılı çözülme, fertilizasyon ve gebelik olasılığı tanımlanmıştır (292).

Üreme çağındaki bir kadında POY tanısı konulması, yalnızca doğurganlık potansiyelinin azalması açısından değil, aynı zamanda psikososyal ve sistemik sağlık sorunları açısından da derin etkiler yaratmaktadır. Tanı genellikle klinik ve biyokimyasal bulgulara dayanarak hızlı

şekilde konulabilmekle birlikte, POY'un uzun dönem sonuçları oldukça ciddi olup, anksiyete ve depresyon gibi ruhsal durum bozuklukları, osteoporoz, otoimmün endokrinopatiler, koroner arter hastalığı ve hatta artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, tanının konmasını takiben erken müdahale büyük önem taşımaktadır. (293).

KMY değerlendirmesinde en güvenilir yöntem DEXA taramasıdır ve kullanılan iyonizan radyasyon miktarı oldukça düşüktür. DEXA'nın küçük değişimleri ölçmedeki sınırlamaları nedeniyle, DEXA'nın ne sıklıkla tekrarlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır; birkaç yıllık aralıklar gerekebilir. Bununla birlikte, başlangıçta düşük KMY saptanan durumlarda, artmış kemik kaybı hızı şüphesi varsa veya sonuçların tedavi yönetimini değiştireceği durumlarda (örneğin tedavi değişikliği planlandığında) KMY ölçümünün tekrar edilmesi düşünülmelidir.

Çalışmamızda POY hastalarının kemik sağlığı DEXA ile detaylı olarak değerlendirilmiş ve L1-4 bölgesi Z-skorlarının anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Özellikle primer nedenli POY hastalarından oluşan Grup B'de bu düşüş daha belirgin bulunmuş ve östrojen eksikliğinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki olumsuz etkisi net biçimde ortaya konmuştur ($p<0,05$). Bu durum, puberte dönemi ve sonrasında östrojenin kemik gelişimindeki kritik rolünü bir kez daha göstermiştir. D vitamini düzeyleri de dikkate alındığında, olguların yalnızca %38,2'sinde yeterli düzeyde D vitamini saptanmış, geri kalan hastaların önemli bir kısmında yetersizlik ve eksiklik gözlenmiştir. Bu bulgular, POY hastalarında D vitamini desteği ve düzenli izlem gereksinimini destekler niteliktedir. Z-skorları -2,0'nin altında olan olgular ise düşük kemik mineral yoğunluğu açısından yüksek risk grubunda değerlendirilmiştir. Çocuk ve adolesan hastalarda yapılan ölçümlerde, kısa boyun Z-skorları üzerinde yaratabileceği olası yanıltıcı etki nedeniyle boy düzeltmesi yapılmasının önemi vurgulanmıştır. Tüm bu sonuçlar, POY hastalarında erken dönemde başlayan kemik kaybının önlenmesi amacıyla östrojen replasman tedavisinin zamanında başlatılması ve DEXA ile periyodik kemik mineral yoğunluğu takibinin klinik yönetimde temel bir yaklaşım olması gerektiğini ortaya koymuştur.

Bu veriler doğrultusunda Turner sendromu dışı POY olgularının yönetiminde, çok yönlü bir yaklaşımın gerekli olduğu; özellikle genetik incelemelerin, metabolik ve otoimmün taramanın yanı sıra, DEXA gibi yöntemlerle kemik sağlığının değerlendirilmesinin önem arz ettiği sonucuna ulaşılmıştır.

Hormon tedavisi, POY tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, etiyolojiye bağlı olarak tedaviye yanıt değişkenlik gösterebilmektedir. Özellikle otoimmün kökenli POY

hastalarında over fonksiyonunun zaman zaman düzensiz olarak devam edebildiği ve spontan ovulasyon ile gebeliklerin nadiren de olsa mümkün olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, POY hastalarının yönetimi bireyselleştirilmeli ve etiyolojik faktörler tedavi planlamasında dikkate alınmalıdır.

Sonuç olarak, Turner sendromu dışı POY olgularında etiyolojik değerlendirme; genetik testler, otoimmün belirteçler ve diğer olası nedenlerin titizlikle araştırılmasını gerektirir. Etiyolojinin belirlenmesi, yalnızca patofizyolojiyi anlamakla kalmaz, aynı zamanda hastaların prognozu, tedavi planı ve genetik danışmanlık süreçleri açısından da kritik rol oynar. Bu alanda yapılacak ileri çalışmaların, özellikle idiyopatik POY olgularının aydınlatılmasına katkı sağlaması beklenmektedir.

Tüm bunlara ek olarak, kadınların bu konuda bilinç düzeyinin artırılması, sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi ve bilinçli karar verme kapasitelerinin desteklenmesi, bilimsel bilgi ile sağlık hizmeti sunumu arasındaki farkı kapatmada kritik öneme sahiptir. Bu amaçla, doğru şekilde yönetildiği takdirde internet ve sosyal medya araçlarının, nitelikli sağlık profesyonelleri tarafından aktif kullanımı etkili bir yöntem olabilir (294).

Tüm bu veriler ışığında, POY'un tanı ve yönetiminde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Kadın doğum uzmanlarının yanı sıra endokrinologlar, genetik danışmanlar, psikologlar ve gerektiğinde immünologlarla koordineli çalışılması hem hastalığın patogenezinin anlaşılması hem de bireyselleştirilmiş tedavi planlarının oluşturulması açısından gereklidir.

7. Sonuç

Turner dışı primer over yetersizliği, pediatrik yaş grubunda nadir ancak çok boyutlu değerlendirme gerektiren önemli bir klinik sorundur. Çalışmamızda genetik nedenler, otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve iyatrojenik faktörler dahil olmak üzere çeşitli etiyolojik faktörler saptanmıştır. Özellikle homolog rekombinasyon ve germ hücre gelişiminde görev alan genlerdeki mutasyonların önemi giderek daha fazla anlaşılmakta olup, bu genetik bozuklukların POY gelişimindeki rolü literatürle uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte, hastalarımızın büyük bir bölümünde etiyoloji belirlenememiş ve idiyopatik olarak değerlendirilmiştir. Bu durum, POY'un patogenezinde henüz aydınlatılamamış mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, Turner sendromu dışı POY olgularının etiyolojik açıdan değerlendirilmesine katkı sağlamayı amaçlamış ve hastalığın çok yönlü nedenleri bir kez daha ortaya konmuştur. Elde edilen veriler, POY'un heterojen bir etiyolojiye sahip olduğunu göstermiştir. Genetik ve

otoimmün mekanizmalar, hastalığın saptanabilen başlıca nedenleri arasında yer alırken; önemli bir hasta grubunda ise herhangi bir neden belirlenememiştir ve bu olgular idiyopatik POY olarak sınıflandırılmıştır.

Çalışma sonuçları, POY tanısı alan her hastada etiyolojik araştırmanın titizlikle yürütülmesinin önemini vurgulamaktadır. Genetik testlerin ve otoimmün belirteçlerin değerlendirilmesi, hem hastalığın nedeninin anlaşılması hem de prognozun belirlenmesi açısından klinik olarak değer taşımaktadır. Bununla birlikte, etiyolojisi açıklanamayan olguların varlığı, POY'un altta yatan biyolojik mekanizmalarının henüz tam olarak aydınlatılamadığını ve bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, Turner dışı POY hastalarının yönetiminde etiyolojik faktörlerin belirlenmesi yalnızca akademik anlamda değil, aynı zamanda klinik uygulamada da hasta özelinde en uygun izlem ve tedavi planının oluşturulması açısından kritik öneme sahiptir. Gelecekte yapılacak genetik ve immünolojik çalışmaların, hastalığın tanı, tedavi ve öngörü süreçlerine önemli katkılar sağlaması beklenmektedir.

8. Kaynakça

1. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010;376(9744):911-21.
2. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell. 1995;82(6):959-68.
3. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. Clin Genet. 2017;91(2):183-98.
4. Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure. Tohoku J Exp Med. 2000;190(3):231-8.
5. Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. Fertil Steril. 1998;70(1):89-93.
6. van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? Hum Reprod. 1999;14(10):2455-9.
7. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(6):606-14.
8. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. Lancet Oncol. 2014;15(10):1129-36.
9. Rajangam S, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhea. Saudi Med J. 2007;28(2):187-92.
10. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. Eur J Endocrinol. 2017;177(3):G1-G70.
11. Nordenstrom A, Ahmed SF, van den Akker E, Blair J, Bonomi M, Brachet C, et al. Pubertal induction and transition to adult sex hormone replacement in patients with congenital pituitary or gonadal reproductive hormone deficiency: an Endo-ERN clinical practice guideline. Eur J Endocrinol. 2022;186(6):G9-G49.
12. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 2002;99(5 Pt 1):720-5.
13. de Moraes-Ruehsen M, Jones GS. Premature ovarian failure. Fertil Steril. 1967;18(4):440-61.
14. Heller CG, Heller EJ. Gonadotropic Hormone: Urine Assays of Normally Cycling, Menopausal, Castrated, and Estrin Treated Human Females. J Clin Invest. 1939;18(2):171-8.
15. Atria A. [Early menopause and hormone therapy]. Rev Med Chil. 1950;78(6):373-7.
16. Stimulation EGGoO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. Erratum: ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020;2020(4):hoaa067.
17. Elmlinger MW, Kuhnel W, Ranke MB. Reference ranges for serum concentrations of lutropin (LH), follitropin (FSH), estradiol (E2), prolactin, progesterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), cortisol and ferritin in neonates, children and young adults. Clin Chem Lab Med. 2002;40(11):1151-60.

18. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. J Mol Endocrinol. 2010;45(5):257-79.
19. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril. 2016;106(7):1588-99.
20. Cheng DH, Tan YQ, Di YF, Li LY, Lu GX. Crypt Y chromosome fragment resulting from an X;Y translocation in a patient with premature ovarian failure. Fertil Steril. 2009;92(2):828 e3-6.
21. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):427-30.
22. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:626924.
23. Reig A, Mamillapalli R, Coolidge A, Johnson J, Taylor HS. Uterine Cells Improved Ovarian Function in a Murine Model of Ovarian Insufficiency. Reprod Sci. 2019;26(12):1633-9.
24. Franca MM, Mendonca BB. Genetics of Primary Ovarian Insufficiency in the Next-Generation Sequencing Era. J Endocr Soc. 2020;4(2):bvz037.
25. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986;67(4):604-6.
26. Mishra GD, Chung HF, Cano A, Chedraui P, Goulis DG, Lopes P, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. Maturitas. 2019;123:82-8.
27. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. Climacteric. 2019;22(4):403-11.
28. Gargus E, Deans R, Anazodo A, Woodruff TK. Management of Primary Ovarian Insufficiency Symptoms in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(9):1137-49.
29. Chemaitilly W, Li Z, Krasin MJ, Brooke RJ, Wilson CL, Green DM, et al. Premature Ovarian Insufficiency in Childhood Cancer Survivors: A Report From the St. Jude Lifetime Cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(7):2242-50.
30. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2016;31(5):926-37.
31. Janse F, Knauff EA, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JS, Lambalk CB, et al. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. Menopause. 2010;17(4):758-65.
32. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod. 2003;18(1):199-206.
33. Choe SA, Sung J. Trends of Premature and Early Menopause: a Comparative Study of the US National Health and Nutrition Examination Survey and the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Korean Med Sci. 2020;35(14):e97.
34. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol. 2014;43(5):1542-62.

35. Silven H, Savukoski SM, Pesonen P, Pukkala E, Ojaniemi M, Gissler M, et al. Association of genetic disorders and congenital malformations with premature ovarian insufficiency: a nationwide register-based study. Hum Reprod. 2023;38(6):1224-30.
36. Giri R, Vincent AJ. Prevalence and Risk Factors of Premature Ovarian Insufficiency/Early Menopause. Semin Reprod Med. 2020;38(4-05):237-46.
37. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. Fertil Steril. 1995;64(4):740-5.
38. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Familial concordance for age at natural menopause: results from the Breakthrough Generations Study. Menopause. 2011;18(9):956-61.
39. Silven H, Savukoski SM, Pesonen P, Pukkala E, Gissler M, Suvanto E, et al. Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population. Hum Reprod. 2022;37(5):1030-6.
40. Verrilli LE, Allen-Brady K, Johnstone EB, Alvord MA, Welt CK. Family size for women with primary ovarian insufficiency and their relatives. Hum Reprod. 2023;38(10):1991-7.
41. Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, Bryson A, Conti G, Ploubidis G. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. BMC Womens Health. 2022;22(1):438.
42. Ruth KS, Perry JR, Henley WE, Melzer D, Weedon MN, Murray A. Events in Early Life are Associated with Female Reproductive Ageing: A UK Biobank Study. Sci Rep. 2016;6:24710.
43. Sadrzadeh S, Painter RC, van Kasteren YM, Braat DD, Lambalk CB. Premature ovarian insufficiency and perinatal parameters: A retrospective case-control study. Maturitas. 2017;96:72-6.
44. Roman Lay AA, do Nascimento CF, Horta BL, Dias Porto Chiavegatto Filho A. Reproductive factors and age at natural menopause: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. 2020;131:57-64.
45. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. Hum Reprod. 2017;32(3):679-86.
46. Whitcomb BW, Purdue-Smithe A, Hankinson SE, Manson JE, Rosner BA, Bertone-Johnson ER. Menstrual Cycle Characteristics in Adolescence and Early Adulthood Are Associated With Risk of Early Natural Menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(10):3909-18.
47. Tao X, Jiang A, Yin L, Li Y, Tao F, Hu H. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. Menopause. 2015;22(4):469-74.
48. Szegda KL, Whitcomb BW, Purdue-Smithe AC, Boutot ME, Manson JE, Hankinson SE, et al. Adult adiposity and risk of early menopause. Hum Reprod. 2017;32(12):2522-31.
49. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Kuh D, Crawford SL, et al. Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of 11 prospective studies. Eur J Epidemiol. 2018;33(8):699-710.
50. Zhu X, Liu M, Dong R, Gao L, Hu J, Zhang X, et al. Mechanism Exploration of Environmental Pollutants on Premature Ovarian Insufficiency: a Systematic Review and Meta-analysis. Reprod Sci. 2024;31(1):99-106.

51. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Polycystic ovarian syndrome and the risk of subsequent primary ovarian insufficiency: a nationwide population-based study. Menopause. 2017;24(7):803-9.
52. Ma X, Pan W, Zhu Z, Ye X, Li C, Zhou J, et al. A case-control study of thallium exposure with the risk of premature ovarian insufficiency in women. Arch Environ Occup Health. 2022;77(6):468-77.
53. Cao M, Pan W, Shen X, Li C, Zhou J, Liu J. Urinary levels of phthalate metabolites in women associated with risk of premature ovarian failure and reproductive hormones. Chemosphere. 2020;242:125206.
54. Zhang S, Tan R, Pan R, Xiong J, Tian Y, Wu J, et al. Association of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances With Premature Ovarian Insufficiency in Chinese Women. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(7):2543-51.
55. Ma L, Chen G, Xu W, Chen P, Lan Y, Huang Y, et al. The relationship between vitamin E level and premature ovarian insufficiency. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(4):1481-6.
56. Verma P, A KS, Shankar H, Sharma A, Rao DN. Role of Trace Elements, Oxidative Stress and Immune System: a Triad in Premature Ovarian Failure. Biol Trace Elem Res. 2018;184(2):325-33.
57. Ma L, Li X, Li C, Chen P, Lan Y, Huang Y, et al. Association of Coenzyme Q10 with Premature Ovarian Insufficiency. Reprod Sci. 2023;30(5):1548-54.
58. Wu J, Ning Y, Tan L, Chen Y, Huang X, Zhuo Y. Characteristics of the vaginal microbiome in women with premature ovarian insufficiency. J Ovarian Res. 2021;14(1):172.
59. Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, Yoshie M, Ushijima A, Ito M, et al. Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4(+) T cells in premature ovarian insufficiency. Am J Reprod Immunol. 2019;81(6):e13125.
60. Yldrm G, Tokmak A, Kokanal MK, Sarkaya E, Zungun C, Inal HA, et al. Association between some inflammatory markers and primary ovarian insufficiency. Menopause. 2015;22(9):1000-5.
61. Agacayak E, Yaman Goruk N, Kusen H, Yaman Tunc S, Basaranoglu S, Icen MS, et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency. Turk J Obstet Gynecol. 2016;13(3):109-15.
62. Tokmak A, Yildirim G, Sarikaya E, Cinar M, Bogdaycioglu N, Yilmaz FM, et al. Increased oxidative stress markers may be a promising indicator of risk for primary ovarian insufficiency: a cross-sectional case control study. Rev Bras Ginecol Obstet. 2015;37(9):411-6.
63. Zhu C, Luo W, Li Z, Zhang X, Hu J, Zhao S, et al. New theca-cell marker insulin-like factor 3 is associated with premature ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2021;115(2):455-62.
64. Xiong J, Tan R, Wang W, Wang H, Pu D, Wu J. Evaluation of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells and FOXP3 mRNA in premature ovarian insufficiency. Climacteric. 2020;23(3):267-72.
65. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(6):101600.
66. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. Climacteric. 2020;23(5):426-46.

67. Nash Z, Davies M. Premature ovarian insufficiency. BMJ. 2024;384:e077469.
68. Touraine P, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Duranteau L, Sinclair AH, Tucker EJ. Premature ovarian insufficiency. Nat Rev Dis Primers. 2024;10(1):63.
69. Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. Hum Reprod. 2012;27(7):2201-7.
70. Kalantari H, Madani T, Zari Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi H, et al. Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. Gynecol Endocrinol. 2013;29(6):588-91.
71. Arnold AP, Reue K, Eghbali M, Vilain E, Chen X, Ghahramani N, et al. The importance of having two X chromosomes. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016;371(1688):20150113.
72. Khan SA, Theunissen TW. Modeling X-chromosome inactivation and reactivation during human development. Curr Opin Genet Dev. 2023;82:102096.
73. Loda A, Collombet S, Heard E. Gene regulation in time and space during X-chromosome inactivation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2022;23(4):231-49.
74. Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. Nature. 2017;550(7675):244-8.
75. Sybert VP. Phenotypic effects of mosaicism for a 47,XXX cell line in Turner syndrome. J Med Genet. 2002;39(3):217-20.
76. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3199-202.
77. Ibarra-Ramirez M, Campos-Acevedo LD, Martinez de Villarreal LE. Chromosomal Abnormalities of Interest in Turner Syndrome: An Update. J Pediatr Genet. 2023;12(4):263-72.
78. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, Recalcati MP, Cacciatore C, Beccaria E, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. Hum Reprod. 2014;29(2):368-79.
79. Davis SM, Soares K, Howell S, Cree-Green M, Buyers E, Johnson J, et al. Diminished Ovarian Reserve in Girls and Adolescents with Trisomy X Syndrome. Reprod Sci. 2020;27(11):1985-91.
80. Rafique M, AlObaid S, Al-Jaroudi D. 47, XXX syndrome with infertility, premature ovarian insufficiency, and streak ovaries. Clin Case Rep. 2019;7(6):1238-41.
81. Rogol AD. Sex chromosome aneuploidies and fertility: 47,XXY, 47,XYY, 47,XXX and 45,X/47,XXX. Endocr Connect. 2023;12(9).
82. Matsumoto F, Matsuyama S, Matsui F, Yazawa K, Matsuoka K. Variation of Gonadal Dysgenesis and Tumor Risk in Patients With 45,X/46,XY Mosaicism. Urology. 2020;137:157-60.
83. Steinmacher S, Brucker SY, Kolle A, Kramer B, Scholler D, Rall K. Malignant Germ Cell Tumors and Their Precursor Gonadal Lesions in Patients with XY-DSD: A Case Series and Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(11).
84. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol. 2024;190(6):G53-G151.
85. Knauff EA, Richardus R, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, de Jong FJ, Fauser BC, et al. Heterozygosity for the classical galactosemia mutation does not affect ovarian reserve and menopausal age. Reprod Sci. 2007;14(8):780-5.

86. Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: a complex disease. Curr Opin Genet Dev. 2006;16(3):293-300.
87. Ceylaner G, Altinkaya SO, Mollamahmutoglu L, Ceylaner S. Genetic abnormalities in Turkish women with premature ovarian failure. Int J Gynaecol Obstet. 2010;110(2):122-4.
88. Chen M, Jiang H, Zhang C. Selected Genetic Factors Associated with Primary Ovarian Insufficiency. Int J Mol Sci. 2023;24(5).
89. Di-Battista A, Moyses-Oliveira M, Melaragno MI. Genetics of premature ovarian insufficiency and the association with X-autosome translocations. Reproduction. 2020;160(4):R55-R64.
90. Lakhal B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, et al. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. Clin Genet. 2010;78(2):181-5.
91. Tsuiko O, Noukas M, Zilina O, Hensen K, Tapanainen JS, Magi R, et al. Copy number variation analysis detects novel candidate genes involved in follicular growth and oocyte maturation in a cohort of premature ovarian failure cases. Hum Reprod. 2016;31(8):1913-25.
92. Bestetti I, Barbieri C, Sironi A, Specchia V, Yatsenko SA, De Donno MD, et al. Targeted whole exome sequencing and Drosophila modelling to unveil the molecular basis of primary ovarian insufficiency. Hum Reprod. 2021;36(11):2975-91.
93. Ishizuka B, Matsui D, Chenga Z, Kimura M, Namba C, Furuya M. Endocrine Syndrome 3rd edition (III). Ryoikibetsu Shokogun Shirizu. 2019;3:143-52.
94. Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2010;16(1):39-50.
95. Simpson JL. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:146-54.
96. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Nat Genet. 2001;27(2):159-66.
97. Raile K, Stobbe H, Trobs RB, Kiess W, Pfaffle R. A new heterozygous mutation of the FOXL2 gene is associated with a large ovarian cyst and ovarian dysfunction in an adolescent girl with blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Eur J Endocrinol. 2005;153(3):353-8.
98. Settas N, Anapliotou M, Kanavakis E, Fryssira H, Sofocleous C, Dacou-Voutetakis C, et al. A novel FOXL2 gene mutation and BMP15 variants in a woman with primary ovarian insufficiency and blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome. Menopause. 2015;22(11):1264-8.
99. Pagnamenta AT, Taanman JW, Wilson CJ, Anderson NE, Marotta R, Duncan AJ, et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma. Hum Reprod. 2006;21(10):2467-73.
100. Jenkinson EM, Clayton-Smith J, Mehta S, Bennett C, Reardon W, Green A, et al. Perrault syndrome: further evidence for genetic heterogeneity. J Neurol. 2012;259(5):974-6.
101. Pierce SB, Gersak K, Michaelson-Cohen R, Walsh T, Lee MK, Malach D, et al. Mutations in LARS2, encoding mitochondrial leucyl-tRNA synthetase, lead to premature

ovarian failure and hearing loss in Perrault syndrome. Am J Hum Genet. 2013;92(4):614-20.
102. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2017;86(2):223-8.
103. Tassone F, Protic D, Allen EG, Archibald AD, Baud A, Brown TW, et al. Insight and Recommendations for Fragile X-Premutation-Associated Conditions from the Fifth International Conference on FMR1 Premutation. Cells. 2023;12(18).
104. Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ. Heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. Am J Med Genet. 1991;38(2-3):269-74.
105. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA. Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. Hum Reprod. 1998;13(5):1184-7.
106. Murray A, Schoemaker MJ, Bennett CE, Ennis S, Macpherson JN, Jones M, et al. Population-based estimates of the prevalence of FMR1 expansion mutations in women with early menopause and primary ovarian insufficiency. Genet Med. 2014;16(1):19-24.
107. Lu C, Lin L, Tan H, Wu H, Sherman SL, Gao F, et al. Fragile X premutation RNA is sufficient to cause primary ovarian insufficiency in mice. Hum Mol Genet. 2012;21(23):5039-47.
108. Allen EG, Sullivan AK, Marcus M, Small C, Dominguez C, Epstein MP, et al. Examination of reproductive aging milestones among women who carry the FMR1 premutation. Hum Reprod. 2007;22(8):2142-52.
109. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. Lancet Neurol. 2007;6(1):45-55.
110. Movaghar A, Page D, Brilliant M, Baker MW, Greenberg J, Hong J, et al. Data-driven phenotype discovery of FMR1 premutation carriers in a population-based sample. Sci Adv. 2019;5(8):eaaw7195.
111. Hagerman PJ, Hagerman RJ. The fragile-X premutation: a maturing perspective. Am J Hum Genet. 2004;74(5):805-16.
112. Pieretti M, Zhang FP, Fu YH, Warren ST, Oostra BA, Caskey CT, et al. Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. Cell. 1991;66(4):817-22.
113. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allen EG, Anido AE, Paquin JJ, et al. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. Hum Reprod. 2005;20(2):402-12.
114. Fink DA, Nelson LM, Pyeritz R, Johnson J, Sherman SL, Cohen Y, et al. Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI): Case Report and Literature Review. Front Genet. 2018;9:529.
115. Hugon-Rodin J, Sonigo C, Gompel A, Dode C, Grynberg M, Binart N, et al. First mutation in the FSHR cytoplasmic tail identified in a non-pregnant woman with spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. BMC Med Genet. 2017;18(1):44.
116. Lussiana C, Guani B, Mari C, Restagno G, Massobrio M, Revelli A. Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (FSHR) gene: clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene. Obstet Gynecol Surv. 2008;63(12):785-95.

117. Schmitt MM, Ferre EMN, De Melo MS, Cooper MA, Quezado MM, Heller T, et al. Mycophenolate-Induced Colitis in Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Patients. JPGN Rep. 2021;2(4):e131.
118. Oikonomou V, Break TJ, Gaffen SL, Moutsopoulos NM, Lionakis MS. Infections in the monogenic autoimmune syndrome APECED. Curr Opin Immunol. 2021;72:286-97.
119. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. JCI Insight. 2016;1(13).
120. Coss KP, Doran PP, Owoeye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. J Inherit Metab Dis. 2013;36(1):21-7.
121. Berry GT, Elsas LJ. Introduction to the Maastricht workshop: lessons from the past and new directions in galactosemia. J Inherit Metab Dis. 2011;34(2):249-55.
122. van Erven B, Gubbels CS, van Golde RJ, Dunselman GA, Derhaag JG, de Wert G, et al. Fertility preservation in female classic galactosemia patients. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:107.
123. Candela E, Montanari G, Di Blasi E, Baronio F, Cassio A, Ortolano R. Primary ovarian insufficiency in Classic Galactosemia: a systematic review. J Endocrinol Invest. 2025.
124. Gubbels CS, Land JA, Evers JL, Bierau J, Menheere PP, Robben SG, et al. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: role of FSH dysfunction and timing of the lesion. J Inherit Metab Dis. 2013;36(1):29-34.
125. Bosch AM, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heijmans HS, Wijburg FA, Last BF. Living with classical galactosemia: health-related quality of life consequences. Pediatrics. 2004;113(5):e423-8.
126. Multidisciplinary Working Group convened by the British Fertility S. A strategy for fertility services for survivors of childhood cancer. Hum Fertil (Camb). 2003;6(2):A1-A39.
127. Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. J Inherit Metab Dis. 2011;34(2):357-66.
128. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum L, Fukui H, Schulman JD. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. Science. 1981;214(4525):1145-7.
129. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, Menheere PP, Wodzig WK, Land JA. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. Hum Reprod Update. 2010;16(2):177-88.
130. Yang Q, Mumusoglu S, Qin Y, Sun Y, Hsueh AJ. A kaleidoscopic view of ovarian genes associated with premature ovarian insufficiency and senescence. FASEB J. 2021;35(8):e21753.
131. Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, Livera G, Monniaux D, Persani L, et al. Advances in the Molecular Pathophysiology, Genetics, and Treatment of Primary Ovarian Insufficiency. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(6):400-19.
132. Franca MM, Mendonca BB. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2022;36(1):101594.
133. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus

recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.
134. Ke H, Tang S, Guo T, Hou D, Jiao X, Li S, et al. Landscape of pathogenic mutations in premature ovarian insufficiency. Nat Med. 2023;29(2):483-92.
135. Heddar A, Ogur C, Da Costa S, Braham I, Billaud-Rist L, Findikli N, et al. Genetic landscape of a large cohort of Primary Ovarian Insufficiency: New genes and pathways and implications for personalized medicine. EBioMedicine. 2022;84:104246.
136. Shekari S, Stankovic S, Gardner EJ, Hawkes G, Kentistou KA, Beaumont RN, et al. Penetrance of pathogenic genetic variants associated with premature ovarian insufficiency. Nat Med. 2023;29(7):1692-9.
137. Jolly A, Bayram Y, Turan S, Aycan Z, Tos T, Abali ZY, et al. Exome Sequencing of a Primary Ovarian Insufficiency Cohort Reveals Common Molecular Etiologies for a Spectrum of Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(8):3049-67.
138. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. Hum Reprod Update. 2004;10(2):163-75.
139. Haller-Kikkatalo K, Salumets A, Uibo R. Review on autoimmune reactions in female infertility: antibodies to follicle stimulating hormone. Clin Dev Immunol. 2012;2012:762541.
140. Domniz N, Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;60:42-55.
141. Petrikova J, Lazurova I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome. Autoimmun Rev. 2012;11(6-7):A471-8.
142. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, Vanderhoof VH, Premkumar A, Chen S, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. Fertil Steril. 2005;84(4):958-65.
143. Irvine WJ, Chan MM, Scarth L, Kolb FO, Hartog M, Bayliss RI, et al. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. Lancet. 1968;2(7574):883-7.
144. Welt CK, Falorni A, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(5):3069-76.
145. Warren BD, Kinsey WK, McGinnis LK, Christenson LK, Jasti S, Stevens AM, et al. Ovarian autoimmune disease: clinical concepts and animal models. Cell Mol Immunol. 2014;11(6):510-21.
146. Suh YL. Autoimmune oophoritis--a case report. J Korean Med Sci. 1992;7(3):284-90.
147. 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(1):73-81.
148. Jacob S, Koc M. Autoimmune oophoritis: a rarely encountered ovarian lesion. Indian J Pathol Microbiol. 2015;58(2):249-51.
149. Tsigkou A, Marzotti S, Borges L, Brozzetti A, Reis F, Candeloro P, et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(4):1263-9.
150. Bannatyne P, Russell P, Shearman RP. Autoimmune oophoritis: a clinicopathologic assessment of 12 cases. Int J Gynecol Pathol. 1990;9(3):191-207.

151. Falorni A, Laureti S, Candeloro P, Perrino S, Coronella C, Bizzarro A, et al. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. Fertil Steril. 2002;78(2):270-9.
152. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Artenisio AC, Bini V, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(10):3816-23.
153. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency-Our Current State of Knowledge. Int J Mol Sci. 2021;22(5).
154. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. J Assist Reprod Genet. 2019;36(11):2207-15.
155. Collins G, Patel B, Thakore S, Liu J. Primary Ovarian Insufficiency: Current Concepts. South Med J. 2017;110(3):147-53.
156. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev. 1997;18(1):107-34.
157. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. Prz Menopauzalny. 2016;15(4):210-4.
158. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. Hum Reprod. 2002;17(8):2096-100.
159. Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher AC, Hubner S, Henes J, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25(1):72-5.
160. Li F, Lu H, Huang Y, Wang X, Zhang Q, Li X, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between Hashimoto's thyroiditis and ovarian reserve. Int Immunopharmacol. 2022;108:108670.
161. Tanska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1049665.
162. Dal Pra C, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Pedini B, Moscon A, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. Eur J Endocrinol. 2003;148(5):565-70.
163. Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Masiero S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):E1255-61.
164. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, Smolarczyk R, Katulski K, Czajkowski K, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. J Endocrinol Invest. 2016;39(9):983-90.
165. Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Kebapcilar AG, Korkmaz H, Akyurek F, et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with primary ovarian insufficiency. Biol Trace Elem Res. 2013;154(3):313-20.
166. Coulam CB, Ryan RJ. Prevalence of circulating antibodies directed toward ovaries among women with premature ovarian failure. Am J Reprod Immunol Microbiol. 1985;9(1):23-4.
167. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update. 2005;11(4):391-410.

168. Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. Gynecol Endocrinol. 2010;26(8):555-62.
169. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. Fertil Steril. 1975;26(7):655-9.
170. Torella M, Marrapodi MM, Ronsini C, Ruffolo AF, Braga A, Frigerio M, et al. Risk of Premature Ovarian Insufficiency after Human Papilloma Virus Vaccination: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Current Evidence. Vaccines (Basel). 2023;11(1).
171. Patricia Wodi A, Marquez P, Mba-Jonas A, Barash F, Nguon K, Moro PL. Spontaneous reports of primary ovarian insufficiency after vaccination: A review of the vaccine adverse event reporting system (VAERS). Vaccine. 2023;41(9):1616-22.
172. Gong L, Ji HH, Tang XW, Pan LY, Chen X, Jia YT. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events: data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System. Sci Rep. 2020;10(1):10762.
173. Naleway AL, Mittendorf KF, Irving SA, Henninger ML, Crane B, Smith N, et al. Primary Ovarian Insufficiency and Adolescent Vaccination. Pediatrics. 2018;142(3).
174. Li M, Zhu Y, Wei J, Chen L, Chen S, Lai D. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Climacteric. 2023;26(2):95-102.
175. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(3):352-9.
176. Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Nakawala Chilowa K, et al. Managing menopause after cancer. Lancet. 2024;403(10430):984-96.
177. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
178. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. Climacteric. 2019;22(6):572-8.
179. Wang Y, Li Y, Liang J, Zhang N, Yang Q. Chemotherapy-Induced Amenorrhea and Its Prognostic Significance in Premenopausal Women With Breast Cancer: An Updated Meta-Analysis. Front Oncol. 2022;12:859974.
180. Imai A, Ichigo S, Matsunami K, Takagi H, Kawabata I. Ovarian function following targeted anti-angiogenic therapy with bevacizumab. Mol Clin Oncol. 2017;6(6):807-10.
181. Christopoulos C, Dimakopoulou V, Rotas E. Primary ovarian insufficiency associated with imatinib therapy. N Engl J Med. 2008;358(10):1079-80.
182. Stouffer RL, Martinez-Chequer JC, Molskness TA, Xu F, Hazzard TM. Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary. Arch Med Res. 2001;32(6):567-75.
183. Lee YJ, Kim JS, Jo JC, Kim Y, Im HS, Kim H, et al. Risk factors of menopause after allogeneic hematopoietic cell transplantation in premenopausal adult women. Eur J Haematol. 2023;111(3):449-57.
184. Jankowska K. Premature ovarian failure. Prz Menopauzalny. 2017;16(2):51-6.
185. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. Am J Obstet Gynecol. 1981;139(1):62-6.
186. Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and

adolescence: response to sex steroid replacement. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(12):1265-72.
187. Vassilakopoulou M, Boostandoost E, Papaxoinis G, de La Motte Rouge T, Khayat D, Psyrri A. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;97:328-34.
188. Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. N Engl J Med. 1993;328(2):87-94.
189. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. Environ Health Perspect. 1993;101 Suppl 2(Suppl 2):109-16.
190. Wang H, Chen H, Qin Y, Shi Z, Zhao X, Xu J, et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women. Reprod Biomed Online. 2015;30(4):401-7.
191. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. Hum Reprod. 2011;26(11):3000-7.
192. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3146-54.
193. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. Fertil Steril. 2012;98(6):1531-8.
194. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021;19(1):77-102.
195. Sullivan SD, Welt C, Sherman S. FMR1 and the continuum of primary ovarian insufficiency. Semin Reprod Med. 2011;29(4):299-307.
196. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. Fertil Steril. 1990;53(5):804-10.
197. Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Obstet Gynecol. 2014;124(1):193-7.
198. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Mullerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. Hum Reprod Update. 2023;29(3):327-46.
199. Iwase A, Asada Y, Sugishita Y, Osuka S, Kitajima M, Kawamura K, et al. Anti-Mullerian hormone for screening, diagnosis, evaluation, and prediction: A systematic review and expert opinions. J Obstet Gynaecol Res. 2024;50(1):15-39.
200. Anderson RA, Cameron D, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Nelson SM, et al. Anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in children and women with cancer: a systematic review. Hum Reprod Update. 2022;28(3):417-34.
201. Anderson RA, Kelsey TW, Perdrix A, Olympios N, Duhamel O, Lambertini M, et al. Diagnostic and predictive accuracy of anti-mullerian hormone for ovarian function after chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2022;192(2):273-82.

202. Knauff EA, Eijkemans MJ, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CC, et al. Anti-Mullerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):786-92.
203. Kabodmehri R, Sharami SH, Sorouri ZZ, Gashti NG, Milani F, Chaypaz Z, et al. The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective cross-sectional study. Thyroid Res. 2021;14(1):22.
204. Khastgir G, Abdalla H, Studd JW. The case against ovarian biopsy for the diagnosis of premature menopause. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(2):96-8.
205. Vallotton MB, Forbes AP. Antibodies to cytoplasm of ova. Lancet. 1966;2(7457):264-5.
206. Tang VW, Faiman C. Premature ovarian failure: a search for circulating factors against gonadotropin receptors. Am J Obstet Gynecol. 1983;146(7):816-21.
207. 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(1):122-8.
208. Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. BMC Womens Health. 2003;3(1):2.
209. Winqvist O, Gebre-Medhin G, Gustafsson J, Ritzen EM, Lundkvist O, Karlsson FA, et al. Identification of the main gonadal autoantigens in patients with adrenal insufficiency and associated ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(5):1717-23.
210. Del Pilar Larosa M, Chen S, Steinmaus N, Macrae H, Guo L, Masiero S, et al. A new ELISA for autoantibodies to steroid 21-hydroxylase. Clin Chem Lab Med. 2018;56(6):933-8.
211. Betterle C, Coco G, Zanchetta R. Adrenal cortex autoantibodies in subjects with normal adrenal function. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19(1):85-99.
212. Vogt EC, Breivik L, Royrvik EC, Grytaas M, Husebye ES, Oksnes M. Primary Ovarian Insufficiency in Women With Addison's Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(7):e2656-e63.
213. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(4):499-509.
214. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, et al. Postmenopausal osteoporosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16069.
215. Haynes EMK, Neubauer NA, Cornett KMD, O'Connor BP, Jones GR, Jakobi JM. Age and sex-related decline of muscle strength across the adult lifespan: a scoping review of aggregated data. Appl Physiol Nutr Metab. 2020;45(11):1185-96.
216. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, Benzeval M, Deary IJ, Dennison EM, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. PLoS One. 2014;9(12):e113637.
217. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. JCI Insight. 2019;4(5).
218. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An

Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1595-622.
219. Samad N, Nguyen HH, Ebeling PR, Milat F. Musculoskeletal Health in Premature Ovarian Insufficiency. Part Two: Bone. Semin Reprod Med. 2020;38(4-05):289-301.
220. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11(3):609-18.
221. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. Lancet. 2019;393(10191):2636-46.
222. de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. Climacteric. 2021;24(5):498-504.
223. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril. 1998;70(1):1-15.
224. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Osteoporos Int. 2012;23(12):2735-48.
225. Jones AR, Enticott J, Ebeling PR, Mishra GD, Teede HT, Vincent AJ. Bone health in women with premature ovarian insufficiency/early menopause: a 23-year longitudinal analysis. Hum Reprod. 2024;39(5):1013-22.
226. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes RDS, Soares-Junior JM, Baracat EC, Maciel GAR. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. Maturitas. 2023;167:105-12.
227. Scalco R, Trarbach E, Albuquerque EVA, Homma TK, Inoue-Lima TH, Nishi MY, et al. ESR1 polymorphism (rs2234693) influences femoral bone mass in patients with Turner syndrome. Endocr Connect. 2019;8(11):1513-9.
228. Barrientos-Rios R, Frias S, Velazquez-Aragon JA, Villaroel CE, Sanchez S, Molina B, et al. Low bone mineral density and renal malformation in Mexican patients with Turner syndrome are associated with single nucleotide variants in vitamin D-metabolism genes. Gynecol Endocrinol. 2019;35(9):772-6.
229. Cameron DA, Douglas S, Brown JE, Anderson RA. Bone mineral density loss during adjuvant chemotherapy in pre-menopausal women with early breast cancer: is it dependent on oestrogen deficiency? Breast Cancer Res Treat. 2010;123(3):805-14.
230. Ratcliffe MA, Lanham SA, Reid DM, Dawson AA. Bone mineral density (BMD) in patients with lymphoma: the effects of chemotherapy, intermittent corticosteroids and premature menopause. Hematol Oncol. 1992;10(3-4):181-7.
231. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. Eur J Endocrinol. 2009;161(1):179-87.
232. Dhakate M, Goswami D, Goswami R, Saha S, Kandasamy D, Arora M. Bone mineral density, vertebral fractures and trabecular bone score in primary ovarian insufficiency. J Endocrinol Invest. 2023;46(9):1865-74.
233. Castaneda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Diaz A, Garcia-Vadillo A. Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. Calcif Tissue Int. 1997;60(4):343-7.
234. Howell SJ, Berger G, Adams JE, Shalet SM. Bone mineral density in women with cytotoxic-induced ovarian failure. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;49(3):397-402.
235. Stavraka C, Maclaran K, Gabra H, Agarwal R, Ghaem-Maghami S, Taylor A, et al. A study to evaluate the cause of bone demineralization in gynecological cancer survivors. Oncologist. 2013;18(4):423-9.

236. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2277-83.
237. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. Endocr Pract. 2020;26(Suppl 1):1-46.
238. Goncalves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, Comin FV, Reis FM. Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2022;44(6):1143-57.
239. Cameron-Pimblett A, Davies MC, Burt E, Talaulikar VS, La Rosa C, King TFJ, et al. Effects of Estrogen Therapies on Outcomes in Turner Syndrome: Assessment of Induction of Puberty and Adult Estrogen Use. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(7):2820-6.
240. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, Murad MH, Javed A. Oral Versus Transdermal Estrogen in Turner Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Endocr Pract. 2017;23(4):408-21.
241. Shea AK, Buwembo A, Mayhew A, Sohel N, Griffith LE, Raina P. The association between primary ovarian insufficiency and osteoporosis in the Canadian Longitudinal Study on Aging. Menopause. 2021;28(6):693-8.
242. Ramalho de Carvalho B, Gomes Sobrinho DB, Vieira AD, Resende MP, Barbosa AC, Silva AA, et al. Ovarian reserve assessment for infertility investigation. ISRN Obstet Gynecol. 2012;2012:576385.
243. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Barad DH. Toward a better understanding of functional ovarian reserve: AMH (AMHo) and FSH (FSHo) hormone ratios per retrieved oocyte. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(3):995-1004.
244. Sassarini J, Lumsden MA, Critchley HO. Sex hormone replacement in ovarian failure - new treatment concepts. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015;29(1):105-14.
245. Steingold KA, Matt DW, DeZiegler D, Sealey JE, Fratkin M, Reznikov S. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab. 1991;73(2):275-80.
246. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):3418-26.
247. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(8):CD000402.
248. Hamoda H, Sharma A. Premature ovarian insufficiency, early menopause, and induced menopause. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2024;38(1):101823.
249. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. Climacteric. 2017;20(4):348-55.
250. Fine A, Busza A, Allen LM, Kelly C, Wolfman W, Jacobson M, et al. Comparing estrogen-based hormonal contraceptives and hormone therapy on bone mineral density

in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review. Menopause. 2022;29(3):351-9.
251. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. Hypertension. 2009;53(5):805-11.
252. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Public Health. 2019;4(11):e553-e64.
253. Suzuki Y, Huang Y, Melamed A, Clair CMS, Hou JY, Khoury-Collado F, et al. Use of Estrogen Therapy After Surgical Menopause in Women Who Are Premenopausal. Obstet Gynecol. 2022;139(5):756-63.
254. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency. PLoS One. 2016;11(12):e0164638.
255. Hipp HS, Charen KH, Spencer JB, Allen EG, Sherman SL. Reproductive and gynecologic care of women with fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI). Menopause. 2016;23(9):993-9.
256. Ryan J, Scali J, Carriere I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact of a premature menopause on cognitive function in later life. BJOG. 2014;121(13):1729-39.
257. Hagen CP, Aksglaede L, Sorensen K, Main KM, Boas M, Cleemann L, et al. Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):5003-10.
258. Ertl DA, Gleiss A, Schubert K, Culen C, Hauck P, Ott J, et al. Health status, quality of life and medical care in adult women with Turner syndrome. Endocr Connect. 2018;7(4):534-43.
259. Chernausek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG, Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(7):2439-45.
260. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med. 2011;364(13):1230-42.
261. Donaldson M, Kristrom B, Ankarberg-Lindgren C, Verlinde S, van Alfen-van der Velden J, Gawlik A, et al. Optimal Pubertal Induction in Girls with Turner Syndrome Using Either Oral or Transdermal Estradiol: A Proposed Modern Strategy. Horm Res Paediatr. 2019;91(3):153-63.
262. Shim S, Streich-Tilles T, Gutmark-Little I, Yao M, Shafer J, Breech L, et al. Abnormal Uterine Bleeding during Pubertal Induction with Transdermal Estrogen in Individuals with Turner Syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2023;36(4):358-62.
263. Bannink EM, van Sassen C, van Buuren S, de Jong FH, Lequin M, Mulder PG, et al. Puberty induction in Turner syndrome: results of oestrogen treatment on development of secondary sexual characteristics, uterine dimensions and serum hormone levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2009;70(2):265-73.
264. Nabhan ZM, Dimeglio LA, Qi R, Perkins SM, Eugster EA. Conjugated oral versus transdermal estrogen replacement in girls with Turner syndrome: a pilot comparative study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(6):2009-14.

265. Mauras N, Shulman D, Hsiang HY, Balagopal P, Welch S. Metabolic effects of oral versus transdermal estrogen in growth hormone-treated girls with turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(11):4154-60.
266. Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, Unanue N, Klein KO, Singh R, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17beta-estradiol (E(2)): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(7):2716-24.
267. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, Kristensen B, Skouby SO, Jensen AK, et al. Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. Eur J Endocrinol. 2017;176(2):233-42.
268. Bayram Y, Gulsuner S, Guran T, Abaci A, Yesil G, Gulsuner HU, et al. Homozygous loss-of-function mutations in SOHLH1 in patients with nonsyndromic hypergonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(5):E808-14.
269. Wood-Trageser MA, Gurbuz F, Yatsenko SA, Jeffries EP, Kotan LD, Surti U, et al. MCM9 mutations are associated with ovarian failure, short stature, and chromosomal instability. Am J Hum Genet. 2014;95(6):754-62.
270. Huang C, Guo T, Qin Y. Meiotic Recombination Defects and Premature Ovarian Insufficiency. Front Cell Dev Biol. 2021;9:652407.
271. Kaur J, Khare S, Sizar O, Givler A. Vitamin D Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL)2025.
272. Kanj RV, Ofei-Tenkorang NA, Altaye M, Gordon CM. Evaluation and Management of Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Adults. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2018;31(1):13-8.
273. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Jr., Roger VL, Melton LJ, 3rd, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. Menopause. 2009;16(1):15-23.
274. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. F1000Res. 2017;6:2069.
275. Rebar RW. Premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 2009;113(6):1355-63.
276. Zajicek M, Volodarsky-Perel A, Shai D, Dick-Necula D, Raanani H, Gruber N, et al. Evaluation of ovarian reserve in young females with non-iatrogenic ovarian insufficiency to establish criteria for ovarian tissue cryopreservation. Reprod Biomed Online. 2023;47(1):102-9.
277. Broer SL, Eijkemans MJ, Scheffer GJ, van Rooij IA, de Vet A, Themmen AP, et al. Anti-mullerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2532-9.
278. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(5):1673-80.
279. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE, Andersson AM, Main KM, et al. Low concentration of circulating antimullerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. Fertil Steril. 2012;98(6):1602-8 e2.
280. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. JAMA. 2017;318(14):1367-76.
281. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated

between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2016;17(5):567-76.
282. Anderson C, Engel SM, Mersereau JE, Black KZ, Wood WA, Anders CK, et al. Birth Outcomes Among Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. JAMA Oncol. 2017;3(8):1078-84.
283. Cameron K, Sammel MD, Prewitt M, Gracia C. Differential Rates of Change in Measures of Ovarian Reserve in Young Cancer Survivors Across the Reproductive Lifespan. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1813-22.
284. Su HI, Kwan B, Whitcomb BW, Shliakhsitsava K, Dietz AC, Stark SS, et al. Modeling Variation in the Reproductive Lifespan of Female Adolescent and Young Adult Cancer Survivors Using AMH. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):2740-51.
285. Balen AH, Harris SE, Chambers EL, Picton HM. Conservation of fertility and oocyte genetics in a young woman with mosaic Turner syndrome. BJOG. 2010;117(2):238-42.
286. Gayete-Lafuente S, Turan V, Oktay KH. Oocyte cryopreservation with in vitro maturation for fertility preservation in girls at risk for ovarian insufficiency. J Assist Reprod Genet. 2023;40(12):2777-85.
287. Lau NM, Huang JY, MacDonald S, Elizur S, Gidoni Y, Holzer H, et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. Reprod Biomed Online. 2009;18(2):290-5.
288. Borgstrom B, Hreinsson J, Rasmussen C, Sheikhi M, Fried G, Keros V, et al. Fertility preservation in girls with turner syndrome: prognostic signs of the presence of ovarian follicles. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(1):74-80.
289. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, Telfer EE, McLaughlin M, Kelsey TW, et al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. Fertil Steril. 2019;111(6):1217-25 e3.
290. Mamsen LS, Kelsey TW, Ernst E, Macklon KT, Lund AM, Andersen CY. Cryopreservation of ovarian tissue may be considered in young girls with galactosemia. J Assist Reprod Genet. 2018;35(7):1209-17.
291. Nadesapillai S, van der Velden J, van der Coelen S, Schleedoorn M, Sedney A, Spath M, et al. TurnerFertility trial: fertility preservation in young girls with Turner syndrome by freezing ovarian cortex tissue-a prospective intervention study. Fertil Steril. 2023;120(5):1048-60.
292. Grynberg M, Jacquesson L, Sifer C. In vitro maturation of oocytes for preserving fertility in autoimmune premature ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2020;114(4):848-53.
293. Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am. 2015;42(1):153-61.
294. Nelson LM, Spencer H, Hijane K, Thinuan P, Nelson CW, Vincent AJ, et al. My 28 Days - a global digital women's health initiative for evaluation and management of secondary amenorrhea: case report and literature review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1227253.