

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİKLİ
HASTALARDA KARYOTİP DEĞERLENDİRMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI AKDÖNER

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. MURAT CELİLOĞLU

İZMİR 2017

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Erbil Doğan, Doç. Dr. Bahadır Saatli, Doç. Dr. Emre Okyay, Yard. Doç. Dr. Sefa Kurt, Uzm. Dr. Erkan Çağlıyan ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocam Prof. Dr. Murat Celiloğlu olmak üzere Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ayfer Ülgenalp, Doç. Dr. Elçin Bora ve Doç. Dr. Tufan Çankaya'ya ve emeği geçen tüm arkadaşlarım ile ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren ve her zaman bana destek olan çok değerli anneme, babama ve sevgili kardeşime sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER:

TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VIII
SUMMARY.....	XI
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ovaryumların Gelişimi ve Folikulogenez	3
2.1.1. Ovaryumların Gelişimi.....	3
2.1.2. Folikulogenez	4
2.2. Prematür Ovaryen Yetmezlik	6
2.2.1. Tanım.....	6
2.2.2. Tanı Kriterleri.....	7
2.2.3. Prematür Ovaryen Yetmezliğin Nedenleri	11
2.2.3.1. İatrojenik Nedenler.....	12
2.2.3.2. Otoimmün Hastalıklar	13
2.2.3.3. Enfeksiyonlar.....	14
2.2.3.4.Çevresel Toksinler.....	15
2.2.3.5. Diğer Nedenler	15
2.2.3.6. Genetik Nedenler.....	16
2.2.3.6.1. X Kromozomunun Sayısal ve Yapısal Anomalileri	16
2.2.3.6.1.1. Sayısal Anomaliler	17
- Monozomi X (Turner Sendromu).....	17
- Trizomi X	17
2.2.3.6.1.2.Yapısal Anomaliler	18
2.2.3.6.1.2.1.POF 1 ve POF 2 Bölgeleri.....	19
-POF 1 Bölgesi(Xq26.2-q28).....	20

-POF2 Bölgesi(Xq13.3-q22).....	21
2.2.3.6.2.Cinsiyet Kromozom Anomalileri	22
2.2.3.6.3. X Kromozomu ve Otozomal Kromozom Yeniden Düzenlemeleri	22
2.2.3.6.4.Frajl X Premutasyonu.....	24
2.2.3.6.5.Over Gelişimi Üzerine Etkili Diğer Genler	26
2.2.3.6.5.1.POY ile İlişkili Otozomal Genler	26
-Sendromik POY ile İlişkili Genler	26
-Sendromik Olmayan POY ile İlişkili Genler..	29
2.2.3.6.5.2. X Kromozomuna Lokalize POY ile İlişkili Genler	31
3. AMAÇ	34
4.GEREÇ VE YÖNTEM	35
4.1.Hasta Seçimi.....	35
4.2.Çalışma Protokolü	35
4.3.İstatistiksel Analiz.....	36
5.BULGULAR	37
6.TARTIŞMA	43
7.SONUÇ	49
8. KAYNAKLAR.....	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Prematür Ovaryen Yetmezliğin Aşamaları.....	9
Tablo 2. Prematür Ovaryen Yetmezliği Nedenleri	11
Tablo 3. POY Hastalarında Görülen Kromozom Anomalileri ve Sıklık Oranları.....	16
Tablo 4. X kromozomu üzerindeki gen bölgeleri ve ilişkili hastalıklar.....	23
Tablo 5. Hastaların VKİ, Tanı Yaşı, Biyokimyasal ve Hormon Parametreleri	37
Tablo 6. Normal ve Anormal Karyotipli Olguların Demografik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri Açısından Karşılaştırılması	38
Tablo 7. Normal ve Anormal Karyotipli Olguların Menarş Yaşı Ortalamaları.....	39
Tablo 8. Olguların Doğumda Anne ve Baba Yaşı, Anne, Anneanne, Teyze, Kız Kardeş Menopoz YaşıAçısından Değerlendirmesi.....	39
Tablo 9. Anormal ve Normal Karyotipli Olguların Tanı Sonrası Gebelik Öyküsü, HRT Öyküsü, Obstetrik Öykü, Sigara ve Alkol Kullanımı Açısından Karşılaştırılması	40
Tablo 10. Anormal ve Normal Karyotipli Olguların Mamografi ve DEXA Ölçüm Sonuçları Açısından Karşılaştırılması	40
Tablo 11. Olguların Karyotip Sonuçlarının Dağılımı	40
Tablo 12. Anormal Karyotipli Olguların Menarş Yaşı, Menopoz Yaşı ve Mozaisizm Tipleri	41
Tablo 13. Olguların Tanı ve Menarş Yaşlarının Doğumda Ebeveyn Yaşları ve Anne, Anneanne, Teyze ve Kız Kardeş Menopoz Yaşları ile Karşılaştırması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Farklı Gelişim Evrelerindeki Foliküllerin Kesit Görüntüsü.....	4
Şekil 2. Folikül Dinamiklerinin Fizyolojisi.....	6
Şekil 3. POF Tanısının Laboratuvar Testleri İle Doğrulanması İçin İzlenen Algoritma	8
Şekil 4. İnsan X Kromozomuna Ait İdiogram	20
Şekil 5. X kromozomu üzerinde POY ile ilişkili CNV'ler.....	22
Şekil 6. Normal, premutasyonlu ve tam mutasyonlu bireylerde <i>FMRI</i> gen anlatım modelleri	25



KISALTMALAR

AMH: Anti-Müllerian Hormon

POF/POY: Prematür Ovaryen Yetmezlik

FSH: Folikül Stimüle edici Hormon

LH: Lüteinize Edici Hormon

PGH/PGC: Primordial Germ Hücre

SRY: Sex Determining Region Y

TDF: Testis Determining Factor

BMP: Bone Morphogenetic Protein

DPPA3: Developmental Pluripotency-Associated Protein-3

STRA8: Stimulated by Retinoic Acid 8

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

AMH: Anti-Müllerian Hormon

CMV: Citomegalovirüs

HIV: Human İmmunodeficiency Virus

TS: Turner Sendromu

CHM: Choroideremial Rab Escort Protein-1

DİAPH2: Diaphorous-related Formin-2

DACH2: Dachshung Homolog 2-Drosophila

XPNPEP2: X-Prolyl Aminopeptidase(Aminopeptidase P)- Membrane-Bound

FMR1: Fragile X Mental Retardasyon 1

HS6ST2: Heparan Sülfat 6-O-Sulfotransferaz 2

TDPF3: Transcription factor DP Family Member 3

GPC3: Glypikan3

FXS: Fragile X Sendrom

FXTAS: Fragile X Tremor Ataksi Sendrom

FXPOI: Fragile X Primer Ovarian Insufficiency

AIRE: Autoimmune Regulator Gene

APECED: Autoimmune Poliendocrinopathy- Candidiasis-Ectodermal Dystrophy

STAR: Steroidegenic Acute Regulatory

eIF2B: Eucaryoticinitiation Factors2B

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

POLG: Polymerase(DNA-directed) Gamma

PMM1: Phosphomamomutase 1

BMPR1: Bone Morphogenetic Protein Receptor 1B

GDF5: Growth Differantition Factor 5

INH: Inhibin

TGF β : Transforming Growth Factor β

TGF β R3: Transforming Growth Factor β Reseptor 3

NOBOX: Newborn Ovary Homeobox Protein

NANOS3: Nanos Homolog 3-Drosophila

FOXO: Forkhead Box O

ESR: Estrogen Receptor

HK3: Hexokinase 3

BRSK1: BR Serinelthreonine Kinase 1

WT1: Wilm's Tumor 1

3 β - HSD: 3 β - Hidroxysteroid Dehidrogenase

PTEN: Phosphotase and Tensin Homolog

CDKN1B: Cyclin- Dependent Kinase Inhibitor 1B

SF1: Splicing Factor-1

DMC1:DNA Meiotic Recombinase 1

NRSA1: Nuclear Receptor Subfamily 5-Group A, Member 1

XIST: X-Inactive Specific Transcript

CENP1: Centromere Protein 1

FSHPRH1: FSH Primary Response Protein 1

PGRMC1: Progesteron Receptor Membrane Component 1

AR: Antrene Receptor

AGTR2: Angiotensin 2 Receptor,Tip 2

DHH: Desert Hedgehog

NXF5: Nuclear RNA Export Factor 5

NR0B1: Nuclear Receptor Subfamily 0, Group B, Member 1

ZFX: Zinc Finger X

ZFY: Zinc Finger Y

GALT: Galaktozil 1 Fosfat Üridil Transferaz

USP9X: Ubiquitin-spesifik Proteaz 9, X Bağımlı

SHOX: Short Stature Homeobox

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man(Catalog)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

HRT: Hormon Replasman Tedavisi

MR: Mental Retardasyon

CNV:Copy Number Variants

SNP: Single Nucleotid Polymorphism

DM: Diabet

ÖZET

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİKLİ HASTALARDA KARYOTİP DEĞERLENDİRMESİ

AMAÇ: Kromozom anomalileri, prematür ovaryen yetmezliğin önemli nedenlerinden birisidir ve reproduktif yönetimde kromozom analizinin önemi doğrulanmıştır. Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, özellikle X kromozomunun yapısal anomalileri (translokasyonlar, delesyonlar, izokromozomlar), X-otozomal kromozom translokasyonları ve ilişkili X kromozomu anöploidileri literatürde en çok tanımlanan kromozom anomalileridir. Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilmiş prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda kromozom anomalilerinin sıklığını ve tipini değerlendirmek, bulguları güncel literatür ışığında tartışmak ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olmasını sağlamak amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışma, 01.03.2017-10.04.2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, Menopoz Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, Menopoz Polikliniği arşivinden 2002-2017 yılları arasında prematür ovaryen yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları tarandı. 65 Hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, sigara, alkol kullanımları, menarş yaşı, HRT alıp almadıkları, ek hastalıkları, obstetrik öyküleri, doğumda anne ve babalarının yaşları, dosya bilgilerinden tarandı. POF açısından soygeçmişleri- anne, annecanne, teyze, kız kardeş menopoz yaşları, ailede MR'li birey öyküsü kaydedildi. Hastaların laboratuvar sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. FSH, LH, Estradiol, Prolaktin, TSH, fT3, fT4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, Kortizol, ANA, İnsülin, Açlık Glikoz değeri, LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Anti Müllerian Hormon değerleri, DEXA ölçümleri ve mamografi sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. Karyotip sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences(SPSS,version 15) kullanıldı. Analizde Mann-Whitney U Testi, Fisher Kesin Test, Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Prematür ovaryen yetmezliği olan 65 olgunun sonuçları incelendi. Olguların tanı yaşları 18-39 arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 32,6 olarak saptandı. Olguların VKİ ortalama 23,4(kg/m²) olarak saptandı. Olguların 17'sinde(% 26,2) sigara kullanımı,

9'unda (%13,8) alkol kullanımı olduğu saptandı. 55 olguda(% 84,6) ek hastalık saptanmadı. 2 olgunun(%3,1) diabeti(Tip1 DM), 2 olgunun(%3,1) hipertansiyonu, 5 olgunun(% 7,7) hipotiroidisi, 1 olgunun(%1,5) FMF'i olduğu saptandı. Olguların hepsinde ailede MR'li erkek birey öyküsü negatif olarak saptandı. Bir olguda(% 1,5) tanı sonrası gebelik öyküsü mevcuttu. Olguların 60'ında(% 92,3) normal karyotip(46+XX) mevcuttu. Olguların 5 tanesinde(% 7,7) anormal karyotip saptandı. Anormal karyotip saptanan olguların 4'ünde 46+XX/45+X, 1'inde 46+XY/45+X olduğu saptandı. Normal ya da anormal karyotipe sahip olguların arasında sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek hastalık öyküsü, tanı sonrası gebelik öyküsü, gravida, parite ve abortus öyküsü, HRT kullanımı, DEXA ve mamografi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p<0,05$). Olguların FSH, LH, E2, TSH, fT4, TRAB, Anti-TPO, Anti-TG, ANA, İnsulin, Kortizol, LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Prolaktin, AKŞ, AMH değerleri arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Olguların 56'ında(%86,2) Anti-TG negatif, 9'unda(%13,8) pozitif saptandı. Anti-TPO olguların 12'sinde(%18,5) pozitif, 53'ünde(%81,5) negatif olarak saptandı. TRAB her olguda negatif olarak saptandı. ANA 2 olguda pozitif olarak izlenirken 63 olguda negatif olarak saptandı. Normal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $2,8\pm0,75$ olarak saptandı. Anormal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $1,6\pm1,07$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p:0,019$). Olguların karyotip tipleri ve menarş yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p:0,155$). Normal ve anormal karyotipli olguların doğumda anne ve baba yaşı, anne, annecanne, teyze ve kız kardeş menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. 65 olgudan 37'nin DEXA sonucuna ulaşıldı. Normal karyotipli olgulardan 26'sının(%43,1) sonucu normal iken 9 olgunun(%13,8) sonucu osteopeni ile uyumlu idi. Anormal karyotipli olgulardan 2'sinin DEXA sonucu normal olarak saptandı. Anormal ve normal karyotipli olgular arasında sigara ve alkol kullanımı, HRT kullanımı, ailede MR'li erkek birey öyküsü, tanı sonrası gebelik öyküsü, DEXA ölçümleri, gravida, parite ve abortus öyküsü, ek hastalık öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda 2 olgunun primer amenoresi mevcuttur. Bu olgulardan bir tanesi 45,X/46,XY mozaizmiyle, diğer olgunun karyotip analizi 46,XX olarak saptanmıştır. Olguların tanı yaşları ile annecanne ve teyze menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı olan bir negatif korelasyon saptandı. Olguların tanı yaşları ve menarş yaşları ile doğumda anne ve baba yaşı, anne ve kız kardeş menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

SONUÇ: Çalışmamızda, 65 POY olgusu içinde 5 olguda(%7,7) kromozom anomalisi olduğunu saptandı. Anormal karyotip saptanan olguların 4'ünde 46+XX/45+X, 1'inde 46+XY(16)/45+X(36) olduğu saptandı. Çalışmamızda, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda %3,1 oranında diabetes mellitus, %7,7 oranında hipotiroidi, 1 olgu da(%1,5) FMF olduğu saptandı. Anti-TPO pozitifliği çalışmamızda %18,5 oranında pozitif saptandı. Çalışmamızda ayrıca Anti-TG oranı %13,8 ve ANA pozitifliği %3,1 olarak saptandı. Olgularımızda TRAB negatif olarak izlendi. Ayrıca anormal karyotipli olgulardaki fT3 değeri, normal karyotipli olgulara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çalışmamızda olguların tanı aldıkları yaş ile anne ve kız kardeşlerinin menopoza girdikleri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Araştırmamızda annene ve teyze menopoz yaşlarının artması ile olguların tanı yaşlarının azaldığı saptandı.

ANAHTAR KELİMELEER: Prematür Ovaryen Yetmezlik, Karyotip, Genetik, Ovaryen Yaşlanma

SUMMARY

CARYOTYPE EVOLUTION IN PATIENTS WITH PREMATURE OVARIAN FAILURE

PURPOSE: Chromosome anomalies are one of the major causes of premature ovarian failure and the importance of chromosome analysis in reproductive management has been confirmed. Numerical and structural chromosome anomalies, especially structural anomalies of the X chromosome (translocations, deletions, isochromosomes), X-autosome translocations and X-chromosome aneuploidies, are the chromosome anomalies most commonly described in the literature. In this study, we aimed to evaluate the frequency and type of chromosomal anomalies in the patients with premature ovarian failure admitted to our clinic and to discuss the findings in the light of current literature and to provide guidance to new studies.

METHODS: The study was conducted between 1 March and 10 April 2017 in the Division of Reproductive Endocrinology and Infertility in the Department of Obstetrics and Gynecology at Dokuz Eylul University. The study was started after it was approved by the Ethics Committee of Dokuz Eylul University. The files of the patients, who were diagnosed with premature ovarian failure between 2002 and 2017, were screened from the archive of the Division of Reproductive Endocrinology and Infertility in the Department of Obstetrics and Gynecology at Dokuz Eylul University. 65 patients were included in the study. Information about age, smoking, alcohol use, age at menarche, HRT usage, additional disease, obstetric history, and age of parents at birth were obtained from file information. Family history of premature ovarian failure (POF), age of menopause of mother, grandmother, aunt, and sister and family history of mentally retarded males were recorded. The laboratory results of the patients were obtained from file information. FSH, LH, estradiol, prolactin, TSH, fT3, fT4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, cortisol, ANA, Insulin, fasting blood glucose, LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, anti-Mullerian hormone levels, DEXA measurements and mammogram results were recorded from file information. The caryotype results were recorded from file information. The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 15) was used for statistical analysis. The Mann-Whitney U test, Fisher's exact test, and Pearson and Spearman correlation analysis were used in the analysis. P-values ≤ 0.05 were considered to be statistically significant.

FINDINGS: The results of 65 cases with premature ovarian failure were examined. The age at diagnosis ranged from 18 to 39 years. The mean age at diagnosis was 32.6 years. The mean

BMI was 23.4 (kg/m²). Of the cases, 17 (26.2%) had smoked cigarettes and 9 (13.8%) had consumed alcohol. 55 (84.6%) cases had no any additional disease. However, 2 (3.1%) cases had diabetes mellitus (Type 1 DM), 2 (3.1%) cases had hypertension, 5 (7.7%) cases had hypothyroidism, and 1 (1.5%) case had FMF. There was no a family history of mentally retarded males in any cases. 1 (1.5%) case had a history of pregnancy after diagnosis. 60 (92.3%) cases had a normal karyotype (46+XX). 5 (7.7%) cases had an abnormal karyotype. Of the cases with abnormal karyotypes, 4 had 46+XX/45+X and 1 had 46+XY/45+X. There was no statistically significant difference between the cases with normal and abnormal karyotypes in terms of the smoking, alcohol use, history of additional disease, history of pregnancy after diagnosis, history of gravida, para and abortus, HRT usage, DEXA measurements, and mammogram results ($p>0.05$). There was no statistically significant difference between the cases with normal and abnormal karyotypes in terms of the FSH, LH, E2, TSH, fT4, TRAB, Anti-TPO, Anti-TG, ANA, insulin, cortisol, LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, prolactin, fasting blood glucose and anti-Mullerian hormone levels. Anti-TG was negative in 56 (86.2%) cases and positive in 9 (13.8%) cases. Anti-TPO was positive in 12 (18.5%) cases and negative in 53 (81.5%) cases. TRAB was negative in all cases. ANA was positive in 2 cases and negative in 63 cases. The mean value of fT3 was 2.8 ± 0.75 in the cases with normal karyotypes. The mean value of fT3 was 1.6 ± 1.07 in the cases with abnormal karyotypes. There was a statistically significant difference between the cases with normal and abnormal karyotypes in terms of the mean value of fT3 ($p:0.019$). There was no statistically significant difference between the cases with normal and abnormal karyotypes in terms of caryotype and the age at menarche ($p:0.155$). There was no statistically significant difference between the cases with normal and abnormal karyotypes in terms of the age of parents at birth and the age of menopause of mother, grandmother, aunt, and sister. DEXA result was reached in 37 of 65 cases. Of the cases with normal caryotypes, 26 (43.1%) had a normal result and 9 (13.8%) had osteopenia. DEXA result was normal in 2 cases with abnormal caryotypes. There was no statistically significant difference between the cases with normal and abnormal caryotypes in terms of the smoking, alcohol use, HRT usage, family history of mentally retarded males, history of pregnancy after diagnosis, DEXA measurements, history of gravida, para and abortus, and history of additional disease. 2 cases had primary amenorrhea. Of these cases, 1 had 45,X/46,XY mosaicism and 1 had 46,XX caryotype. There was a statistically significant negative correlation between the age at diagnosis and the age of menopause of grandmother and aunt. There were no statistically

significant correlations between the age at diagnosis, the age at menarche and the age of parents at birth, the age of menopause of mother and sister.

RESULT: In our study, among 65 cases with POF, 5 (7.7%) cases were found to have chromosome anomalies. Of the cases with abnormal karyotypes, 4 had 46+XX/45+X and 1 had 46+XY/45+X. 2 (3.1%) cases had diabetes mellitus (Type 1 DM), 2 (3.1%) cases had hypertension, 5 (7.7%) cases had hypothyroidism, and 1 (1.5%) case had FMF. Anti-TPO positivity was detected as 18.5%. Moreover, anti-TG positivity was detected as 13.8% and ANA positivity was detected as 3.1%. TRAB was negative in all cases. The mean value of fT3 was also significantly lower in the cases with abnormal karyotypes than in the cases with normal karyotypes. There was no statistically significant difference between the cases with normal and abnormal karyotypes in terms of the age at diagnosis and the age of menopause of mother and sister. It was found that the age at diagnosis of the cases decreased with the increase in the age of menopause of grandmother and aunt.

KEYWORDS: Premature Ovarian Failure, Karyotype, Genetics, Ovarian Aging

1.GİRİŞ

20. Gestasyonel haftada her bir insan over korteksinde yaklaşık 5.000.000 primordial folikül mevcuttur. Bu sayı yaşla beraber azalır ve menopoza sonrasında ise neredeyse sıfırlanır. Normal bir insanda menopoza yaşı 50 ± 4 olarak kabul edilmektedir(1). Kadınların yaklaşık % 88'i 45 yaş sonrasında menopoza girmektedir. 40-45 yaş arası erken menopoza olarak kabul edilir, insidansı % 9,7 'dir. 40 yaş altında over fonksiyonlarının durması prematur ovaryen yetmezlik olarak tanımlanır(2). Prematur ovaryen yetmezlik, 40 yaş altındaki kadınların %1-2'sini, 30 yaş atındaki kadınların %0,1'ini etkileyen yaygın bir bozukluktur. İnsidansı yaşla birlikte artar; 20,30 ve 40 yaş için insidans sırasıyla %0,01, %0,1 ve %1'dir(3). Prematur ovaryen yetmezlik kriterleri;

- 1) 4 ay ve daha uzun süreli amenore olması
- 2) 1 ay ara ile 2 kez bakılan serum FSH değerinin > 40 mIU/mL olması
- 3) < 40 yaş

Etkilenen kadınların yaklaşık %50'sinde over fonksiyonu değişik düzeylerde devam etmektedir. Hatta %5-10 olgu tanı aldıktan sonra gebe kalıp doğum yapabilir(4,5,6). Prematur ovaryen yetmezlik otoimmünite, viral enfeksiyonlar, radyasyon, enzim eksiklikleri, iyatrojenik, genetik sendromlar ve kromozomal defektler gibi pek çok farklı nedene bağlı olarak oluşabilir(7).Ancak prematur ovaryen yetmezliği vakalarının pek çoğu idiopatikdir(8). Karyotipi normal olan POY olguları için tipik olan bir adet düzensizliği paterni yoktur. Olguların çoğunda normal puberte ve düzenli mensturasyon kanamalarını takiben bu durum gelişir. Hastaların sadece %10-28'i primer amenore ile başvurur(4). Olguların çoğunda oligomenore(%50), polimenore ya da disfonksiyonel uterin kanama şeklinde adet düzensizliklerinin görüldüğü prodromal bir dönem vardır. Bu dönem sıklıkla atlanır. Bir araştırmada, POY'li hastaların yarısından fazlasının tanı için gerekli testler istenmeden önce 3 ve daha fazla doktor tarafından görüldüğü saptanmıştır(9). Tanı kriterleri net olarak belirlenmemiş olsa da yaygın olarak tanı için en az 4 ay amenore gereklidir. Ancak pratikte 4 ay amenoreyi beklemek yerine son 4 aydır adet düzensizliği(oligomenore, amenore, polimenore, menoraji) olan olgularda, FSH değeri de menopozal sınırlarda($FSH > 40$ mIU/L) ise tanıdan şüphelenilir. POY genellikle sporadik olsa bile olguların % 10-15'inde birinci derece akrabalarından birinde de bu durum söz konusudur(10).Aile öyküsünün sorgulanması son derece önemlidir. POY, myastenia gravis ve SLE ile birlikte de görülebilir. Aile

öyküsünde mental retardasyon, tremor-ataksi, Parkinson benzeri semptomların varlığı, Frajil-X sendromundaki FMR1 gen premutasyonunu düşündürebilir(11).

Prematur ovaryen yetmezlik iki ana mekanizma ile olur; foliküllerin tükenmesi ve folikül fonksiyon bozukluğu(11). Foliküllerin tükenmesi, primordial folikül havuzunun intrauterin hayatta yeri kadar oluşturulamaması, folikül tüketiminin artması veya foliküllerin otoimmün ya da toksik olarak yıkılması sonucu olabilir. Folikül disfonksiyonunda ise patolojik bir süreç (FSH- reseptör mutasyonu) overde var olan foliküllerin normal fonksiyonunu engeller(12). POY olgularının yaklaşık %90'ında neden belli değildir. Sekonder amenore ile başvuran olguların karyotipleri incelendiğinde sayısal ya da yapısal anomalilerin olduğu izlenmiştir. Bu durum POY'li olguda karyotip tayininin önemini göstermektedir(13). Anomalilerin yarısı sayısaldır; X kromozomu mozaizmi(45,X- 46,XX- 47,XXX) ya da Y kromozomu ile 45,X mozaizmi gibi(46,XY- 47,XYY- 47,XXY). Geri kalan anomaliler, X kromozomu translokasyonu, delesyonu, X kromozomu ve otozomal kromozomlar üzerinde yer alan gen bozuklukları gibi yapısal anomalilerdir.

Kromozom anomalileri POY'da ortak neden olarak tanımlanmıştır ve reproduktif yönetimde kromozom analizinin önemi doğrulanmıştır(14). Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, özellikle X kromozomunun yapısal anomalileri (translokasyonlar, delesyonlar, izokromozomlar), X-otozomal kromozom translokasyonları ve ilişkili X kromozomu anöploidileri literatürde en çok tanımlanan kromozom anomalileridir(14). POY olgularında kromozom anomalisi oranı bir çalışmada ortalama %10-25,3 arasında (14) saptanırken bir diğer çalışmada bu oran %8,8-%32 arasında (15) bildirilmiştir. Bu değer ülkemiz için %22,7 (15) %25 (16) arasında bildirilmiştir. Bu kromozom anomalilerinin %50-80 kadarı X kromozom anöploidileri ve yeniden düzenlenmeleridir(16). Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilmiş prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda kromozom anomalilerinin tipi ve sıklığını değerlendirmek, bulguların güncel literatür ile ilişkisini saptamak ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olmasını sağlamak amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Ovaryumların Gelişimi ve Folikülogenez:

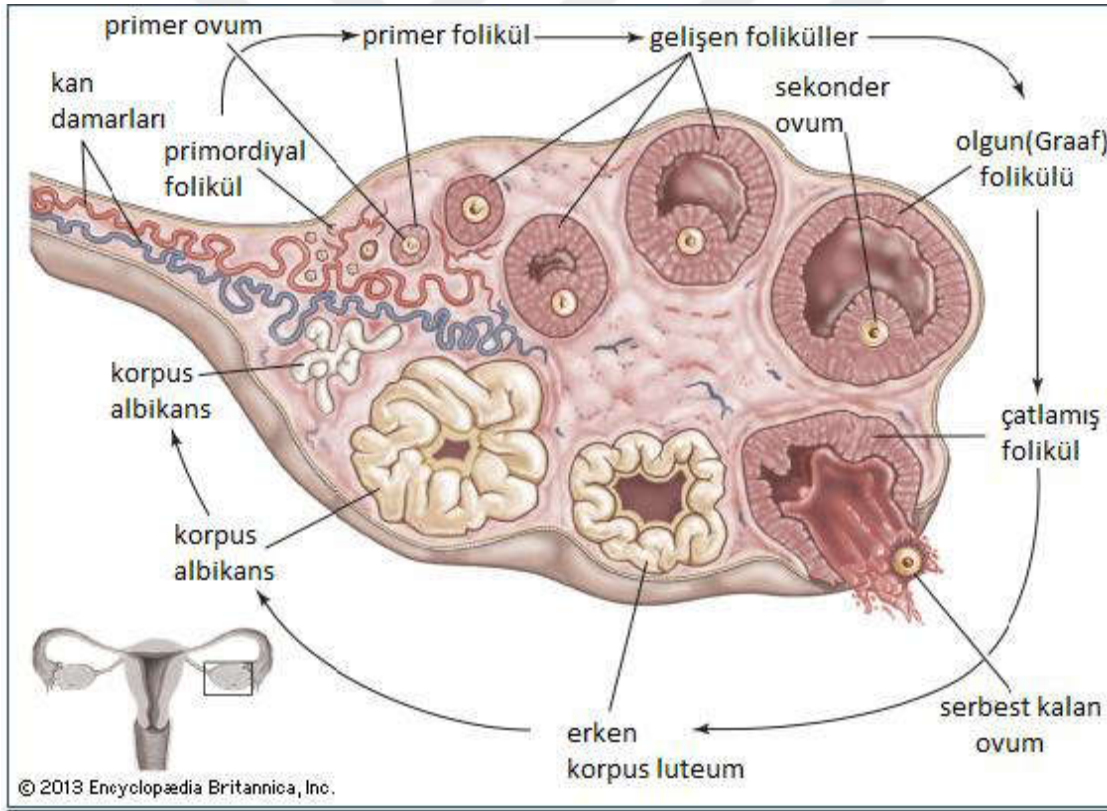
2.1.1. Ovaryumların Gelişimi:

Gonadlar, fertilizasyondan yaklaşık 5 hafta sonra mezonefrozun medial ve ventral sınırları boyunca mezenkimden köken alan çölemik epitelin kalınlaşması sonucu oluşmaya başlamaktadır. Aynı zamanda embriyonik yaşamın 5-6. haftalarında yolk salk endoderminden, gonadlara primordial germ hücre (PGH) göçü olmaya başlamakta ve göçleri süresince mitoz bölünmelerine devam etmektedirler (17). PGH'leri göç hareketlerini tamamlayıp gonadal kabartıya ulaştıklarında embriyo dişi karakterdeyse (XX) gonadal kabartının dış kısmına; erkek karakterdeyse (XY) iç kısmına yerleşirler. Göç ettikleri gonadal kabartıda embriyonun cinsine göre spermatogonia veya oogonialara farklılaşırlar (18). Cinsiyetin farklılaşması, otozomal ve resesif etkili çok sayıda genin rol oynadığı bir süreçtir. Seksüel farklılaşma kısa kolunda (Yp11) SRY (Sex-determining Region Y) genini taşıyan Y kromozomu ile olmaktadır. Bu genin protein ürünü testis belirleyici faktördür (TDF: Testis Determining Faktör). TDF, cinsiyet organlarının belirlenmesini sağlar. Bu faktörün varlığında fetüsün cinsiyeti erkek fenotipinde, yokluğunda ise dişi fenotipinde olur(19). Erkek ve dişi gametlerin geliştiği hücre dizisine “germ line” adı verilir. Bu hücreler ilk olarak gelişimin 4. haftasında ayırt edilebilir ki bu hücrelere primordial germ hücreleri (PGH) adı verilir. Olgunlaşmamış oositleri içererek oluşan bu foliküller oositi atreziden korurlar. Primordial germ hücreleri (PGC), ektodermal kökenli kemik morfogenetik proteinler (BMP4, BMP8b) ve endodermal kökenli BMP2 sinyali ile oluşurlar. Oosit genomu aktive olur ve gen transkripsiyonu başlar. Transmembran proteini Fragilis'in germ hücresi üzerinde eksprese olması ile germ hücre oluşumu başlar. Fragilis, sadece germ hücrelerinde bulunan *DPPA3* (Developmental Pluripotency-Associated Protein 3) geninin ekspresyonunu uyarır ve pluripotent yapının devamını sağlar. PGC overe ulaşınca oogonia adını alır ve oogonialar sinsityum oluşturarak mayozu başlama sinyalini diğer oogonialara ulaştırırlar. Sekizinci haftadan itibaren, hayvan çalışmalarında DNA reorganizasyonundan, mayoz bölünmede kromozomların kısalıp kalınlaşmasından, sinaps, kohezini ve rekombinasyondan sorumlu olduğu düşünülen *STR48* (Stimulated By Retinoic Acid 8) geninin etkisiyle pre-mayotik DNA sentezlenmesi ve primer oositler oluşumu gerçekleştiği bildirilmiştir (20). Doğumda, tüm primer oositler birinci mayoz bölünmenin profaz evresindedir. Ancak, bölünmenin metafaz ile devam etmesi gerekirken, primer oositler çekirdek kromatinin seyrek ve düzensiz bir yapılaşma gösterdiği birinci mayoz

bölünmenin profaz evresinin diptoten evresine girerler ve puberteye kadar dinlenme halinde kalırlar. Bu süre boyunca oositin olgunlaşması, folikül hücreleri tarafından salgılanan oosit olgunlaşmasını inhibe eden bir madde olan oosit maturasyon inhibitörü (OMI) tarafından baskılanır (18).

2.1.2.Folikülogenez:

Folikül, overlerin ana fonksiyonel ünitesidir ve en önemli görevi oositi taşımasıdır. Morfolojik olarak primordiyal folikülün primer, preantral ve antral faz aşamalarından geçerek graaf ya da preovulatuvar folikül fazına ulaşması süreci folikülogenezis olarak adlandırılır (Şekil 1). Yani olgunlaşmamış oosit içeren somatik hücrelerin yoğun bir şekilde paketlenmesi ve menstrual sıklusa girecek olan primordiyal germ hücresinin ovulasyon öncesi foliküle olgunlaşması sürecidir(21).



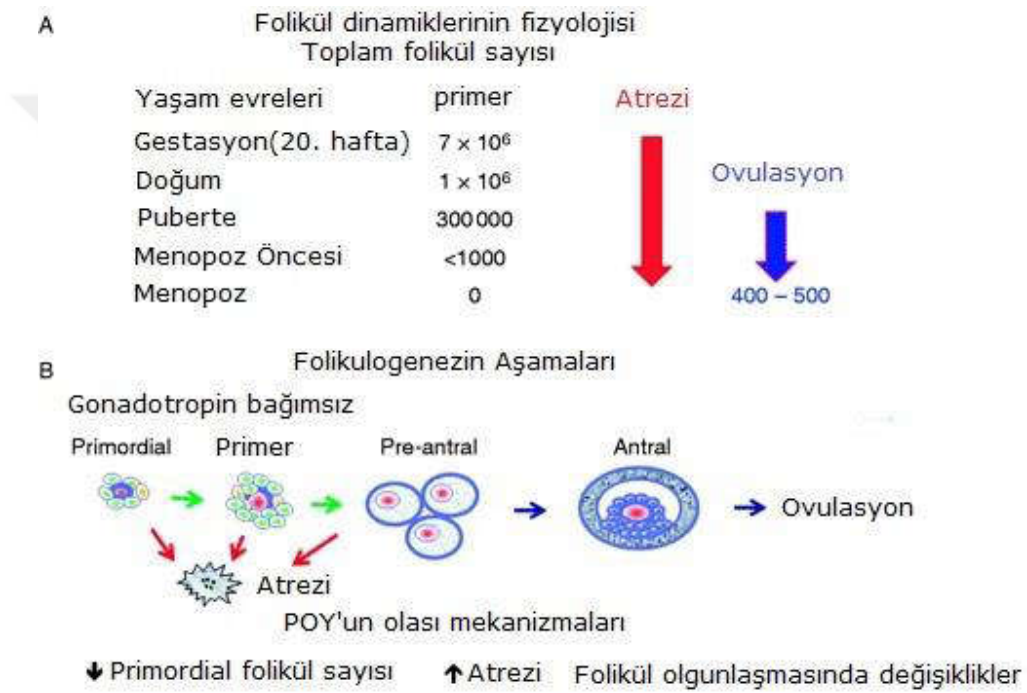
Şekil-1: Farklı gelişim evrelerindeki foliküllerin kesit görüntüsü (22)

Oositler salgıladıkları sinyaller ile folikül oluşumunu ve granüloza hücre çoğalmasını, granüloza hücreleri de oosit büyümesini ve mayozunu düzenlerler. Over rezervinin belirteci olan primordial foliküller, overdeki farklı bölümlerden kaynaklanan (oosit, granuloza ve teka hücreleri, stroma) sinyallerin otokrin-parakrin etkileşimleri ile primer folikülere farklılaşmaktadırlar(23). Folikül olgunlaşmasında intra-ovaryan faktörlerin önemi tam olarak aydınlatılamamış olsa da FSH ve LH hormonlarının bu süreçte önemli rol oynadıkları bilinmektedir(24).

Olgunlaşmamış oositleri içeren primordiyal foliküller oosit ile bazal laminayı birbirinden ayıran yassı granül hücreleriyle çevrili bir tabakadan oluşur. Bu hücrelerin kübik yapıya değişimi primer folikül oluşumunun bir göstergesidir. Primordiyal folikül 290 gün sonra ya da düzenli devam eden 10 siklus sonra sekonder foliküle dönüşür. Bu aşamada mitotik aktivitesi yüksek olan folikülün etrafında ikinci bir tabaka oluşumunun hemen ardından çok tabakalı granül hücreleri oluşur. Süreç sürekli devam eder, yani yumurtalık herhangi bir zamanda gelişimin tüm evrelerine ait folikülleri içerir ve olgun bir oosit, ovulasyon öncesi folikülden ayrıldığında sona erer. Oositin yanında sıvı dolu bir girinti şeklindeki antrumun ortaya çıkmasının ardından graaf (antral) folikül olarak da adlandırılan tersiyer folikül oluşur. Dominant folikül olan folikül 20 mm çapına ulaşarak preovulatör folikülü oluşturur. On üçüncü menstrual siklus foliküler fazının ardından, kumulushücrelerin tüm içeriğinin oositle birlikte boşaltılması ile ovulasyon gerçekleşir ve fallop tüpleriyle uterusu taşınır. Oosit fertilizasyona gidebilecek özelliktedir(24).

Fertilizasyon gerçekleşmez ise oosit menstrual siklus ile atılır ve parçalanmış folikül, korpus luteum şeklinde değişime uğrar ve folikülogenez süreci tamamlanır. Ovulatuar siklusların düzenin sağlanması, hipotalamus, hipofiz ve overden gelen uyarıcı ve inhibe edici sinyallerin dengesi ile gerçekleştirilir. Bu dengenin sağlanması için hipotalamo-hipofiz-ovaryen aksın eş zamanlı çalışması gereklidir. Gonadotropin-releasing hormon (GnRH) medial bazal hipotalamus bölgesinden pulsatile salınarak hipofiz portal sisteme gönderilir. Böylece GnRH ön hipofiz bezinden FSH ve LH (luteinizing hormone) hormonlarının sistemik dolaşıma salınmasını sağlar. LH'nın keskin bir şekilde artışı ile oositler birinci mayoz bölünmelerini tamamlarlar ve metafaz II'de kalırlar. LH'ın bu ani yükselmesiyle ovulasyonla oosit atılır ve folikül gelişimi tamamlanır (24).

Germ hücrelerinin sayısı başlangıçta yüzlerle, mid-gestasyonda milyonlarla ifade edilirken menopozda atrezi sonucu rezerv tükenir. Milyonlarca üretilen bu hücrelerden 300-400 tanesi ovulasyon aşamasına kadar gelebilmektedir. Fetal yaşamda, germ hücreleri gebeliğin dördüncü ayında mitoz ile çoğalarak yaklaşık 6-7 milyon oogoniaya ulaşır. Bu noktadan itibaren primordial folikül havuzunda apoptoz, gen regülasyonu ile atrezi başlar. Ortalama olarak bu germ hücrelerinin sayısı doğumda 1-2 milyon, puberte başlangıcında ise 300-400 bine kadar düşmektedir. Üreme hayatı boyunca, atrezi ve ovulasyon kombinasyonu yoluyla, yaklaşık olarak her ayda 1000 folikül tükenmektedir (25). Yaklaşık 38 yaşında bu azalma aniden hızlanmaktadır, menopozda ise folikül kalmamaktadır (26).



Şekil-2: Folikül dinamiklerinin fizyolojisi (25).

2.2. Prematür Ovaryen Yetmezlik:

2.2.1.Tanım:

Prematür ovaryen yetmezlik (POY), kadınlarda 40 yaşından önce gonadotropin yüksekliğine düşük östrojen seviyesinin eşlik ettiği erken ovaryen disfonksiyondur. Bu durum, primer veya sekonder amenore şeklinde görülebilmektedir. Olgularda en az 4 ay süreyle serum gonadotropin düzeylerinde artış ve östrojen düzeyinde düşüklük olması gerekmektedir (27). Tanıyı kesinleştirmek için en az bir ay arayla iki kez ölçülen FSH düzeyinin 40 IU/L'den yüksek olması gerekmektedir (28). Normal kromozom yapısına sahip

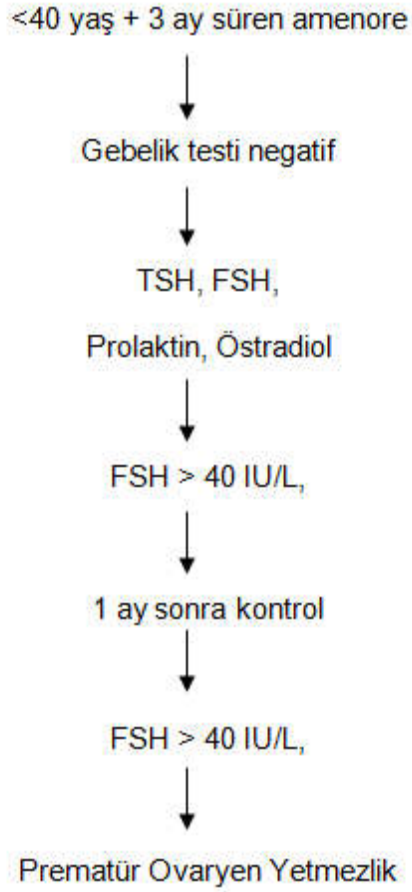
kadınlarda insidansı 30 yaşının altındakilerde %0,1, 35 yaş civarında %0,4 ve 40 yaş civarında ise %1`dir (27). POY`li olgularda yüksek gonadotropin düzeylerine rağmen, aralıklı olarak östrojen üretimi ve ovulasyon olabilmektedir. Bu nedenle POY`li, erken doğal menopoz olarak değerlendirilmemelidir (29). Doğal menopoz, kadınlarda belli bir patolojik nedene bağlı olmaksızın 12 ay boyunca menstrüel sikluslarının kesintiye uğraması olarak tanımlanmaktadır. Menopoz; ovaryen foliküllerin tamamı veya tamamına yakınında azalmaya bağlı olarak yüksek FSH düzeyinin ve hipoöstrojeneminin sonucu olarak meydana gelmekte ve ortalama menopoz yaşı gelişmiş ülkelerde 51,4`tür (30).

2.2.2. Tanı Kriterleri:

POY tanısı, 40 yaşından önce kadınlarda irregüler menstrüel sikluslara postmenopozal dönemde gözlenen FSH düzeyinin eşlik etmesi ile konulmaktadır. Ara ara ovaryen fonksiyon ve spontan menstrüasyon olabileceğinden tanı için amenore şart değildir. Bu durum hastaların doktora geç başvurmasına neden olmaktadır (29, 4).

POY genelde daha önce düzenli olan menstrüel sikluslarda düzensizleşme ile kendini gösterir. Bir kız çocuğunun 15 yaşında iken halen adet görmemesi (primer amenore) ya da adet gören bir kadında adetlerin 4 ay veya daha uzun süre ile kesilmesi (sekonder amenore) teşhis açısından şüphe uyandırmalıdır. Bu tür şikayetleri olan bireylere tanıya yönelik inceleme yapılmalıdır (31). Çünkü POY, primer amenorede %10-28, sekonder amenorede ise %4-18`inin altında yatan sebebidir (32).

Sekonder amenore ile başvuran hastalarda ilk olarak gebelik dışlanmalıdır. Gebelik dışlandıktan sonra serum FSH, LH, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), östradiol ve prolaktin düzeyi ölçümleri yapılmalıdır (33). Menopozal düzeyde FSH tespit edilen hastalarda ovaryen yetmezliği doğrulamak için 4-6 hafta sonra FSH ölçümü tekrarlanmalıdır (34). Şekil 3`te POY tanısının doğrulanması için izlenen algoritma gösterilmektedir.(35)



Şekil 3: POY tanısının laboratuvar testleri ile doğrulanması için izlenen algoritma(35)

POY kliniği zamanla oluşan bir hastalıktır. Bazı hastalarda kısa süreliğine ovaryen fonksiyonlar geri gelebilir. POY, ovaryen yetmezliğe bağlı 4 dönemden oluşur. Bu basamaklar kalıcı değildir ve bir sonraki aşamaya geçiş göstermektedir. Ovaryen yetmezliğin aşamaları gizli POY, aşikar POY ve son aşama olan POY'dur (36). POY'un aşamalarının özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: POY'in aşamaları (36)

	Normal	Gizli POF	Aşikar POF	POF
Serum FSH Düzeyi	Normal	Normal	Yüksek	Yüksek
Menstrüel Siklus	Düzenli	Düzenli	Düzensiz veya yok	Yok
Fertilite	Normal	Azalmış	Azalmış	Yok

POY, genç kadınlar için kabullenmesi zor bir tanıdır. Bu durumdan kişinin hem fiziksel, hem de ruh sağlığı, cinsel hayatı, üreme kapasitesi ve sosyal yaşamı etkileneceğinden hasta tanı konusunda bilgilendirilirken hasta psikolojisini dikkate alan, iyi planlanmış hassas bir yaklaşım uygulanmalıdır (33, 37). Hastalarda kendi yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında kardiyovasküler hastalık, felç, osteoporoz görülme riski artmıştır. Ayrıca seks hormonlarının eksikliği de ürojinekolojik sistemde negatif etkilere neden olacaktır (37). Hastaya tanı anlatılırken geçici remisyon ve spontan gebelik şansı gibi POY'i normal menopozdan ayıran özellikler üzerinde de durulmalıdır (9). POY'te overlerdeki inaktivasyon kaynaklı hormon üretiminin yetersiz olması nedeniyle uzun süreli östrojen eksikliği osteoporoz ile beraberinde menopoz etkilerinin erken ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Östrojen, kemik oluşumu ve sağlığının devamı için önemlidir. Kemik yoğunluğunun POY'te kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (38). Düşük östrojen düzeyleri, trigliserid düzeylerindeki artış, HDL (High-density lipoprotein) ve insülin duyarlılığında azalma ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. İskemik kalp hastalığı sebepli mortalite oranı 40 yaşından önce POY tanısı alan kadınlarda, normal menopoz yaşayan kadınlara göre %80 fazla bulunmuştur (31). POY olgularında utangaçlık, benlik saygısı ve sosyal anksiyete gibi psikolojik sorunlar ile bilişsel işlev ve bellek sorunlarının görülme riski artmaktadır (39). POY olan kadınların en az %20'si, hipotiroidizm, diyabet, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Addison hastalığı ile sınırlı

olmamakla beraber otoimmün hastalıklara sahiptir. Adrenal otoimmün sorunlardan dolayı, adrenal yetmezlik ve Addison hastalığı gelişme riski %50 olup, tanıda geç kalındığı takdirde ölümcül olabilmektedir (2).



2.2.3. Prematür Ovaryen Yetmezliğin Nedenleri:

Tablo 2: POY'in Nedenleri(35):

1. İatrojenik
 - a. Cerrahi
 - b. Kemoterapi
 - c. Radyoterapi
2. Otoimmün Hastalıklar
 - a. Otoimmün poliendokrin sendrom
 - i. Hipotiroidi, adrenal yetmezlik, hipoparatiroidi ve tip 1 diyabetes mellitus
 - b. Kuru göz sendromu
 - c. Myastenia graves
 - d. Romatoid artrit
 - e. Sistemik lupus eritematozis
 - f. Konjenital timik aplazi
3. Enfeksiyon
4. Çevresel toksinler
5. POF'un genetik nedenleri
 - a. X kromozomu yapısal ve sayısal anomalleri
 - i. Trizomi X
 - ii. Monozomi X
 - iii. İzokromozom X
 - iv. Otozomal ya da X kromozomu translokasyonları
 - b. 46,XX karyotip ile ilişkili durumlar
 - i. Gonadal disgenezi
 - ii. Serebellar ataksi ve gonadal disgenezi
 - iii. Gonadal disgenezi ve multiple malformasyon sendromları
 - c. Over gelişimi üzerinde etkili genler
 - i. GALT (Galaktozil 1-fosfat üridiltransferaz) geni (9p13)
 - ii. CYP17A1 geni (10q24.32)
 - iii. CYP19A1 geni (15q21.2)
 - iv. FSHR (Folikül Stimüle Edici Hormon Reseptörü) ve LHR (Luteinleştirici Hormon Reseptörü) geni (2p16.3)
 - v. INHA (İnhibin alfa) geni (2q35)
 - vi. USP9X (Ubiquitin -spesifik proteaz 9, X bağımlı) geni (Xp11)
 - vii. ZFX (Zinc finger X) geni (Xp22.11)
 - viii. BMP (Bone morphogenetic protein) geni (Xp11.2)
 - ix. SHOX (Short stature homeobox) geni (Xp22)
 - x. XIST (X inactivation spesifik transcript) geni (Xq13)
 - xi. DIAPH2 (Diaphanous homolog 2) geni (Xq21.33)
 - xii. POF1B (Premature ovarian failure 1B) geni (Xq21)
 - xiii. XPNPEP2 (X-prolyl aminopeptidase (aminopeptidase P) 2, membrane-bound) geni (Xq25)
 - xiv. FMR1 (Fragile site mental retardation 1) geni (Xq27.3)
 - d. Diğer
 - i. Blefarofimozis, pitozis ve epikantus inversus tip 1 (BPES) (FOXL2: Forkhead Transcription Factor 2) (3q23)
 - ii. Prematür ovaryen yetmezlik 5 (NOBOX: Newborn Ovary Homeobox) (7q35)
 - iii. Ovaryen yetmezlikle birlikte beyaz cevher lökodistrofisi (translasyon başlama faktörü E1F2B' yi kodlayan genler) (14q24, 12.kromozom, 1p34.1, 3q27, 2p23.3)
 - iv. Konjenital glikolizasyon bozuklukları, tip 1a (16p13.3-p13.2)

2.2.3.1. İatrojenik Nedenler:

Neoplastik hastalıkların tedavisinde kullanılan kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) POY'e yol açan nedenlerden biridir. Her iki tedavi şekli de over fonksiyonlarında önemli derecede azalmaya yol açar. Foliküler atrezinin oranı, overlerin kemoterapötik ajana veya radyasyona direkt maruziyet miktarına bağlıdır (35).

Kemoterapi ilaçlarının birçoğu bölünen hücreler üzerinden etki gösterir. Dolayısıyla overlerde kemoterapötikler, bölünmeyen oositlerden ziyade granüloza ve teka hücrelerini etkiler. Bu ilaçların over fonksiyonundaki etki yelpazesi çok geniş olup overlerde herhangi bir etkiye neden olmamaktan kalıcı hipogonadizme kadar değişebilmektedir (40). Kemoterapi almış kadınların overlerinde, primordiyal folikül sayısı normal veya hafif azalmış olmakla beraber daha geniş matür foliküllerin sayısı önemli derecede azalmıştır. Bu durum, asıl etkinin foliküler gelişim üzerine olduğunu göstermiştir (41, 42). Tedavi sonrası ovaryen dokuya yapılan histolojik incelemede dokuda vasküler zarar, kortikal fibrozis ve folikül sayısında azalma saptanmıştır (35). Histolojik bulgularla uyumlu olacak şekilde klinikte, özellikle 40 yaşından küçük kadınlarda kemoterapi esnasında gonadotropin yüksekliğinin eşlik ettiği amenore gözlenmektedir. Kemoterapi kesildikten sonra hastalarda menstrüasyon ve bir kısmında da fertilité, bir kaç aydan yıllara varan sürede tekrar geri kazanılabilir (43).

Ovaryen rezervi saptamak için Anti Mülleryan Hormon (AMH), İnhibin ve FSH düzeyi ölçümü kullanılmaktadır. Kemoterapi esnasında AMH'un serum konsantrasyonu hızlıca azalmaktadır. Bu nedenle AMH seviyesinin ölçümü ovaryen toksisiteyi değerlendirmek için kullanılabilir (44, 45). KT öncesi hastalarda LH ve FSH sekresyonu GnRH agonisti ile süprese edilirse ovaryen hasar azaltılabilir. Bunun dışında oral kontraseptiflerin de az bir miktar koruyucu olduğu kaydedilmiştir (35).

Ovaryen doku, radyoterapiye kemoterapiden daha hassastır. Hızlı bölünen teka ve granüloza hücrelerinin tahribi ya da primordiyal foliküllerde radyoterapinin meydana getirdiği DNA hasarı atreziiyi hızlandırarak foliküler havuzun hızla azalmasına neden olabilir (46). Puberte öncesinde uygulanan RT'ye bağlı POY gelişme riski ileriki yaşlarda uygulanana göre daha azdır (47). Genç kadınlarda radyoterapiden sonra geçici amenore görülebilmekle beraber 6 ila 18 ay sonra yeni primer foliküller geliştiğinden bu durum düzelebilmektedir (48).

40 yaş üzeri bir kadında 600 rad (6Gy) ve üzeri dozda radyasyon kalıcı primer hipogonadizme neden olur (49). Hodgkin lenfomada pelvise direkt uygulanan radyasyon tedavisi ovaryen foliküllerde atrezi gelişimini hızlandırmaktadır (35). Yapılan bir çalışmada; Hodgkin lenfomalı kadınlara uygulanan pelvis ışınlaması ve kombine KT tedavisinde %0 ila

%68 oranında ovaryen yetmezlik geliştiği saptanmıştır (50). RT alan hastaları ovaryen hasardan korumak için çeşitli yöntemler denenmiştir. Overlerin cerrahi olarak başka bir bölgeye naklinin (ovaryen transpozisyon) ve GnRH analoglarının kullanımının ovaryen fonksiyonlardaki kaybı azalttığı saptanmıştır (51, 52). Ovaryen transpozisyon yolu ile overleri RT sahasından uzaklaştırılan hastaların %60-100'ünde over fonksiyonlarının korunduğu gösterilmiştir (53). Kriyoprezervasyon ise diğer bir alternatiftir. Ancak uygulama protokollerindeki ve ekipmanlardaki tüm gelişmelere rağmen RT, kanser tedavisi alan hastalarda POY gelişimi açısından en önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir(54).

Tüm pelvik cerrahilerin gerek ovaryen kan akımını bozarak gerekse pelvik bölgede inflamasyona neden olarak ovaryen hasarlanmaya yol açma potansiyeli vardır. Geçirilmiş tek taraflı ooforektomi öyküsünün erken menopoza riskini arttırdığı daha önceki çalışmalarda saptanmış (55) olup bu durum folikül sayısının azalması, ovaryen kan akımının bozulması ve pelvik inflamasyon gibi nedenlerle açıklanmaktadır (56). Ayrıca uterin arter embolizasyonu da overlerin kanlanmasını bozarak POY'e neden olabilmektedir (57). Overler korunarak histerektomi yapılmış hastaların ortalama menopoza yaşının (45.4 ± 4.0) opere olmamış hastalarla (49.5 ± 4.04) kıyaslandığında anlamlı ölçüde daha düşük olduğu iddia edilmiştir (58).

2.2.3.2. Otoimmün Hastalıklar:

POY hastalarının %10-20'si otoimmün hastalık ile beraberdir (59). POY ile ilişkili olarak çok sayıda endokrin (tiroidit, adrenal hastalıklar, hipoparatiroidi, diabetes mellitus ve hipofizit) ve endokrin dışı (kronik kandidiyazis, idiyopatik trombositopenik purpura, vitiligo, alopesi, otoimmün hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, crohn hastalığı, sjögren sendromu, myasthenia gravis, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit) otoimmün tablo bildirilmiştir (60, 61). Endokrin otoimmün ovaryen yetmezlik Addison hastalığı ile birlikte olabilmektedir. Bu duruma over ve adrenallere karşı oluşan otoantikorların benzerliğinin yol açtığı düşünülmektedir. Ancak otoimmün kaynaklı POY'te çoğu zaman antiovaryen antikorlar mevcuttur. Literatürde FSH reseptörü, LH reseptörü, zona pellüsida ve diğer bazı ovaryen antijenlere karşı oluşan ovaryen antikorlar rapor edilmiştir (62). Vücuttaki doğal antikorlar ile ovaryen antikorlar çapraz reaksiyon verebileceğinden, ovaryen antikor testlerinin üçte bir oranında yalancı pozitiflik oranı vardır (63). Ovaryen antikorları değerlendirmek için farklı yöntemlerin bulunması ve antikor spesifitesinin olmamasından dolayı antikorların belirlenme oranı %7-69 gibi geniş bir aralıkta saptanmıştır

(64). Bu nedenle POY hastalarında ovaryen antikor tespit edilmesi, etiyolojide otoimmunitenin olduğunu hatırlatmalı ancak ovaryen antikorun varlığına göre de overlerdeki hasarın kesin otoimmun kaynaklı olduğunu düşündürmemelidir.

İdiyopatik POY hastalarının periferik kanlarında, aktive olmuş T lenfosit sayıları artmıştır (61). Graves hastalığı, insüline bağımlı diyabet, Addison hastalığı gibi diğer bazı otoimmün endokrinopatilerde de benzer durum vardır. Ancak yapılan çalışmalarda; postmenapozal kadınlarda aktive T lenfosit sayısının arttığı ve östrojen replasman tedavisi ile aktive T lenfositlerin sayısının azaldığı saptanmıştır. Dolayısıyla aktive T lenfosit sayısındaki artışın ovaryen yetmezliğin sebebi mi yoksa bir sonucu mu olduğu net değildir (64).

Hashimoto tiroiditi başta olmak üzere tiroidin otoimmun hastalıkları POY'li hastaların %14-27'sinde tanı anında mevcuttur (61, 65). Bu nedenle hastaların tirotropin seviyeleri ve tiroid peroksidaz antikorları açısından incelenmesi tanıda fayda sağlayacaktır (2). POY hastalarının % 4'ünde anti-adrenal antikorlar pozitif olup bu hastaların yarısında adrenal yetmezlik gelişmesi açısından risk vardır (66). Anti-adrenal antikorlardan steroidogenik enzimlere karşı olan P450scc (CYP11A1, side-chain cleavage enzyme), P450c17 (CYP17, 17-alpha-hydroxylase), and p450c21 (CYP21A2, 21-hydroxylase)'ı saptamak için testler geliştirilmiştir. Özellikle CYP21A2 otoantikoru Tip1 Otoimmun Poliendokrinopati Sendromunda sık görülür(67, 68, 69). Hastalar anti-adrenal antikor açısından da taranmalıdır (70). POY'te oküler hastalıkların sıklığı artmıştır. POY hasta grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda kuru göz sendromu insidansının arttığı saptanmıştır (71). Tiroid ve adrenal kaynaklı otoimmun hastalıklar dışındaki diğer otoimmun hastalıklar nadir görüldüğü için bu hastalıklar açısından rutin test yerine semptomaya dayalı yaklaşımda bulunmak daha uygundur (2).

2.2.3.3. Enfeksiyonlar:

Gonadları tutabilen bazı enfeksiyöz hastalıklar da POY'e neden olabilmektedir. Kadınlarda puberte sonrası geçirilen kabakulak enfeksiyonu overleri tutma eğiliminde olup kabakulak geçiren kadınların %3-7'sinde POY gelişebileceği gösterilmiştir (46). Bu hastaların çoğunda enfeksiyon iyileştikten sonra ovaryen fonksiyonlar geri kazanılmaktadır (72). Varisella enfeksiyonu, POY vakalarının %3,5'undan sorumlu tutulurken (4), immunsuprese hastalarda sitomegalovirüs (CMV) (73) ve insan immun yetmezlik virüsü (HIV) ooforit etkeni olabilmektedir (35).

2.2.3.4. Çevresel Toksinler:

Çevresel toksinler, sigara, alkol, yiyecekler ve strestir (4). Çevresel toksinler; GnRH'nun, hipotalamustan pulsatil salınımının baskılanmasına ve direkt oosit sayısının azalmasına neden olarak ovaryen disfonksiyona yol açarlar (74).

Menopoz yaşını etkileyen en önemli çevresel etken sigaradır. Sigara dumanının içeriğini polisiklik aromatik hidrokarbonlar, nitröz bileşikler, aromatik aminler ve nikotin oluşturmaktadır. Sigaranın içeriğindeki poliaromatik hidrokarbonların overlere toksik olduğu düşünülmektedir. Sigara, primordiyal foliküllerde hasarlanmaya neden olmaktadır. Ayrıca östrojenin karaciğerdeki metabolizmasını hızlandırarak ve hipotalamopituitar aks üzerine etki ederek hormonal dengesizliğe yol açmaktadır (75). Sigara ile POY arasında kesin bir bağlantı gösterilememiştir. Fakat sigara içenlerle içmeyenler kıyaslandığında, sigara içenlerin içmeyenlere göre 1-4 yıl daha erken menopoza girdiği bildirilmiştir (54). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, fareler 8 hafta sigara dumanına maruz bırakılmış ve daha sonra primordiyal folikül sayısına ve over hacmine bakılmıştır. Çalışmanın sonunda primordiyal folikül sayısında azalma ve over hacminde anlamlı ölçüde azalma olduğu saptanmıştır (76).

2.2.3.5. Diğer Nedenler:

Demografik özellikler: POY insidansı etnik kökene göre de farklılık gösterirken eğitim, medeni hal, yerleşim bölgesi ile ilgili net sonuç yoktur. İnsidansı Beyaz Asya ve Japon ırkında %1, Afrika, Amerika ve Hispanic %1,4 ve Çin'de %0,5'dir.

Reproduktif özellikler: menarş yaşı, menstrual siklus uzunluğu, parite ve oral kontraseptif kullanımı ovulatuvar siklusların ana belirleyicileri arasındadırlar. Erken menarşın erken menopoz ile bağlantısı ile ilgili bilgiler net değildir. Kısa siklus uzunlukları, doğal menopoz yaşını 1-2 sene hızlandırmaktadır. Nulliparların erken doğal menopoz yaşı riskine sahip olduklarını öne süren çalışmalar mevcuttur.

Depresyon: Depresyon ve anti-depresan tedavinin erken menopozla ilişkilendirilmekle birlikte depresyon over fonksiyonlarının erken kaybının bir markeri olarak da kabul edilmektedir.

Antropometri: Obez kadınlarda endojen estrojen yüksek, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) değerleri düşüktür. Böylece foliküler büyüme sürekli olarak uyarılıp, daha hızlı bir folikül tüketimine yol açabilir. Artan vücut kitle endeksi ve doğal menopoz yaşı arasındaki ilişki ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara ait net sonuçlar bildirilmemiştir (77).

Sigara kullanımı: Genel olarak sigara içen kadınlar doğal menopoza içmeyenlere göre 1-1,5 yıl daha erken girerler. Sigara dumanında ovaryen germ hücrelerine toksik olabilecek polisiklik hidrokarbonlar bulunmaktadır. Sigara dumanı bileşenleri olan nikotin ve anabasin gibi maddeler, granülosa hücre aromatazi ve östrojen sentezindeki diğer enzimlerin yapısını değiştirerek inhibe olmasına neden olmaktadır. Sigaranın kullanım yoğunluğu ve süresi ile ilgili net bağlantı ortaya konamamıştır.

Vitamin D: D vitamini, çinko ve bakır oranlarının tanımlanması için yapılan çalışmada 35 POY ve 28 kontrol grubu kullanılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında POY grubunda, serum bakır düzeyleri önemli oranda yüksek gözlenirken, serum vit D ve çinko oranlarının önemli ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir. FSH ve vit D oranları ters ilişkili bulunmuştur. Östrojen D vitamininin aktif formunu artırır. POY’da gözlenen östrojen salınımının azalması nedeni ile D vitamini aktivasyonu azalmış olabilir (78).

2.2.3.6. Genetik Nedenler:

POY hastalarının genetik açıdan araştırılması sonucunda, X kromozomunun yapısal ve sayısal anomalileri ile birlikte hem X kromozomu üzerinde hem de otozomal kromozomlar üzerinde POF ile ilişkili pek çok gen belirlenmiştir (79). Genom boyu çalışmalarında otozomal kromozomlardan 5, 6, 13, 19 ve 20. kromozomlar üzerinde doğal menopoz yaşını etkileyen genlerin olduğu saptanmıştır (80, 81).

Tablo 3: POY hastalarında görülen kromozom anomalileri ve sıklık oranları(82).

Anomali	POY’da sıklığı
45,X	%1.3-%11.7
47,XXX	%0.3-%2.7
Mos X (sayısal)	%0.18-%5.3
46,XY	%0.37-%6.8
X kromozomu yapısal düzensizlikler	%3.3-%10.6
X-otozomal kromozom translokasyonları	%0.4-%1.7
Otozomal anomaliler	%0.18- %1.6

2.2.3.6.1.X Kromozomunun Sayısal ve Yapısal Anomalileri

X kromozomu, POY oluşumunda en önemli kromozomdur. X kromozomunun hem yapısal hem de sayısal anomalileri POY’e neden olmaktadır (79).

2.2.3.6.1.1.Sayısal anomaliler:

-Monozomi X (Turner Sendromu(TS)):, ilk olarak 1938 yılında tanımlanmıştır (83). Turner sendromu, kadınlarda en sık görülen seks kromozom anomalisi olup 2500 canlı doğumda bir görülmektedir (84). Moleküler çalışmalar Turner sendromlu olgulardaki X kromozomu monozomisinin hastaların üçte ikisinde maternal, üçte birinde ise paternal kaynaklı olduğunu göstermiştir (85). Turner sendromlu olguların yarısından fazlasında periferik kan lenfositlerinden yapılan kültürlerde mozaik karyotip bulunmaktadır (86). X kromozomu monozomisi, paternal gamette ya da erken embriyonal bölünme aşamasında iken, mayoz sırasında seks kromatidlerinin ayrılmamasından kaynaklanmaktadır. Sonraki dönemlerde olan ayrılma kusuru, genellikle mozaizme yol açmaktadır. Mozaik vakalarda fenotip daha hafif olup bu hastaların %40'ı gonadal yetmezlik gelişmeden önce spontan olarak puberteye girebilmektedirler (87).

Turner Sendromu kısa boy, yele boyun, düşük saç çizgisi, yelken göğüs, kubitus valgus, primer amenore, gonadal disgenezi, sekonder seks karakterlerinin geri kalması, bilişsel bozukluk, kardiyak ve renal anomalilerin eşlik etmesi ile karakterizedir. Turner Sendromlularda infertilite, mayotik profazda pakiten evresinden hemen önce başlayan oosit kaybından kaynaklanmaktadır (88). Bu da göstermektedir ki; normal kadın fertilitesi ve normal over fonksiyonları için iki adet fonksiyonel X kromozomuna gereksinim vardır. Ayrıca erken ovaryen süreklilik için X kromozomunun üzerindeki genlerin çift dozda eksprese edilmesi gerekmektedir (89).

X kromozomundaki izokromozom, ring kromozom veya terminal delesyon gibi yapısal anormallikler de Turner Sendromu fenotipine neden olabilmektedir (90). X kromozomun uzun kolunun izokromozomu en sık görülen X kromozomu yapısal anomalisidir. Normal bir hücre bölünmesinde sentromer longitudinal olarak bölünmektedir. İzokromozom Xq'da ise sentromer transvers düzlemde anormal şekilde bölünür ve aynı genleri içeren, aynı kromozom kollarının oluşturduğu bir kromozom oluşur (91).

Y kromozomu üzerindeki SRY geninin delesyonunda da nadiren Turner sendromu fenotipi meydana gelmektedir (92). Y kromozom mozaizmi bulunan Turner sendromu olgularında (45,X/46,XY gibi) disgenetik gonadlardan gonadoblastom gelişme riski vardır (93).

-Trizomi X: Trizomi X, kadınlarda fazladan X kromozomunun bulunmasıyla karakterize bir çeşit seks kromozom anöploidisi olup 1000 canlı kız doğumda 1 görülür. Olguların

yalnızca %10'u tanı alır. Her ne kadar en sık görülen şekli 47,XXX karyotipi olsa da olguların %10'unda 46,XX/47,XXX; 47,XXX/48,XXXX veya 45,X'in eşlik ettiği 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX gibi çeşitli mozaik karyotiplerle de görülebilir (94). Mozaik trizomi X olguları postzigotik ayrılmama veya postzigotik trizomiden kurtulma mekanizması ile oluşabilmektedir (79). Klinik tabloda epikantal katlantı, hipertelorizm, yukarı doğru palpebral aralıklar, klinodaktili, pes planus, pektus ekskavatum, hipotoni ve artmış eklem fleksibilitesi gözlenmektedir (95). Hastaların çoğunda ciddi tıbbi problem görülmemekle birlikte bazılarında tek böbrek, renal displazi ve ovaryen malformasyon gibi genitoüriner anomaliler görülebilmektedir (96). Trizomi X vakalarının çoğunda puberte başlangıcı ve seksüel gelişim normaldir. Fakat literatürde ovaryen veya uterin disgenезisi olan trizomi X'li olgular da bildirilmiştir (94).

POY hastalarında yapılan çalışmalarda ise %3'ünde trizomi X saptanmıştır. POY saptanan trizomi X olgularının büyük bir kısmında otoimmün tiroid hastalıkları başta olmak üzere otoimmün hastalıklara yatkınlık da vardır (97). Trizomi X olgularında fertilite ile ilgili çalışma bulunmamakla beraber pek çok başarılı gebelik bildirimi vardır. Bu nedenle trizomi X olgularına POY ve genitoüriner anomaliler eşlik etmediği durumlarda fertilitenin etkilenmediği düşünülmektedir (95).

2.2.3.6.1.2.Yapısal Anomaliler

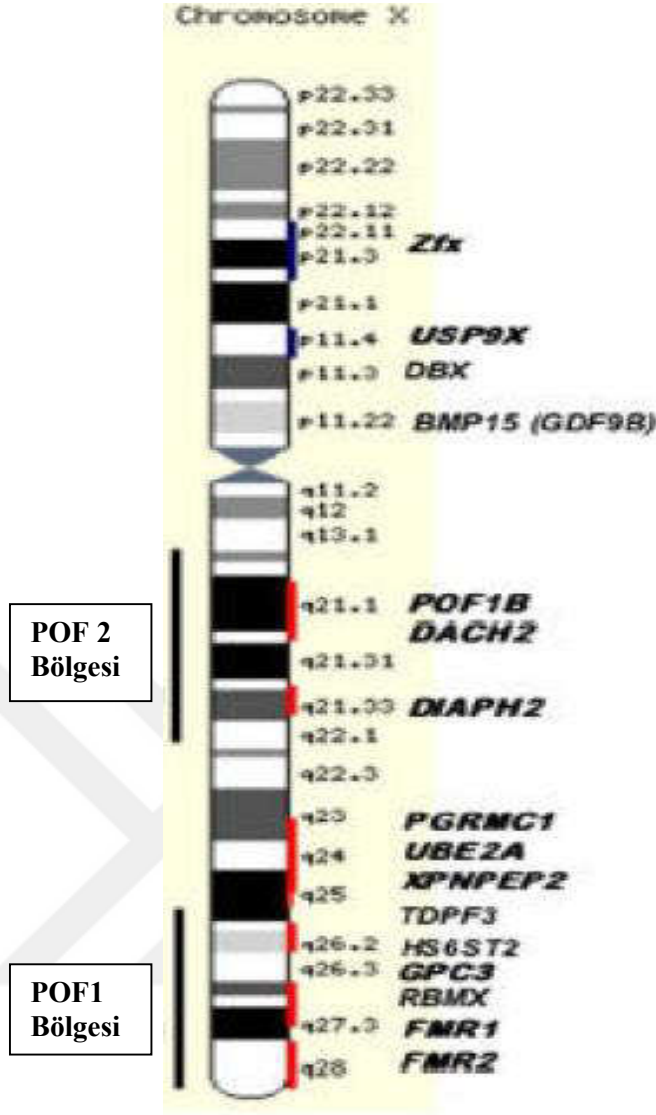
POY olgularında X kromozom anomalileri, otozomal kromozom anomalilerine göre daha sık gözlenmektedir. Aynı şekilde X kromozomu uzun (q) koluna ilişkin anomaliler de, kısa (p) kol anomalilerine göre daha yüksek sıklıktadır. X kromozomunun kısa kolunda meydana gelen delesyonlar, primer amenore ile sonuçlanırken; uzun kolundaki delesyonlar ise primer veya sekonder ovaryan yetmezlik olarak karşımıza çıkmaktadır. Sekonder ovaryan yetmezlik, puberteden sonra ortaya çıkan, folikül fonksiyonunda bozukluk veya erken folikül yıkımı sonucunda gelişen bir tablodur. (98). 46,Xdel(X)(p11) saptanan bireylerin %40'ında spontan menstruasyon başlarken, X(q21.3-27) delesyonu olan vakaların %75'inde POY görülmektedir (98).

POY'a neden olan mekanizmalardan biri X kromozomu parsiyel delesyonlarında "gen dozaj etkisi"; yani X inaktivasyonundan kaçan genlerin anlatımının yapılamamasıdır. Diğer mekanizma ise; normalde X inaktivasyonundan kaçamayan genlerin X kromozomu üzerinde kırılma noktasında yer almaları ve bu genlerin hasara uğramasıdır. Bununla birlikte, her iki tip

Xq düzenlenmesinde de (delesyon / translokasyon), genlerin haploid düzeydeki yetmezliği (haploinsufficiency) söz konusudur (77).

2.2.3.6.1.2.1.POF1 ve POF2 Bölgeleri:

POF'lu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, X kromozomunun q kolunda POF için 2 major bölge saptanmış olup bu bölgeler POF1 (Xq26.2-q28) ve POF2 (Xq13.3-q22) olarak adlandırılmıştır (99). POF1 bölgesinin distal delesyonlarında 24-39 yaşlarında POF gelişirken (100), POF 2 bölgesini kapsayan delesyonlarda 16-21 yaş gibi daha erken yaşlarda POF gelişmektedir (101). Non sendromik POY olgularında tespit edilen yeniden düzenlenmelerin olduğu X kromozomunun uzun kolundaki bölgelerin gen içerikleri *CHM* (Choroideremia (Rab Escort Protein 1)), *DIAPH2* (Diaphanous- Related Formin 2), *DACH2* (Dachshung homolog 2 (Drosophila)), POF1B (Prematüre Ovarian Failure, 1B) ve XPNPEP2 (X-Prolyl Aminopeptidase (Aminopeptidase P) 2, Membrane- Bound) olarak belirlenmiştir. Ancak bu genlerin over fonksiyonlarındaki rolleri hala belirsizdir (25). POF1 lokusunda *FMRI*, *HS6ST2*, *TFDP3*, *GPC3* ile POF2 lokusunda *DIAPH2*, *DACH2*, *POF1B* genleri POY için aday genler olarak öne sürülmüştür(25). Şekil 4'te bu bölgeler gösterilmiştir.



Şekil 4: İnsan X kromozomuna ait idiogram (99). Kromozomun sol tarafında POF1 ve POF2 bölgelerinin kromozomal lokasyonları gösterilmektedir. Sağ tarafta ise literatüre göre haritalanmış aday POF genleri yer almaktadır.

-POF1 Bölgesi (Xq26.2-q28) :

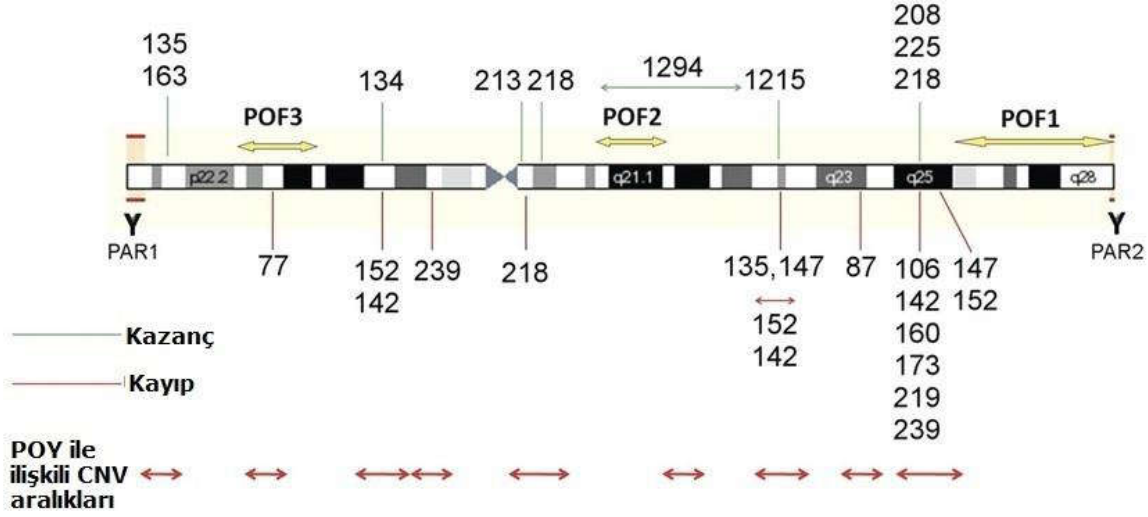
1980'li yıllarda POF'lu hastalarda yapılan bir çalışmada X kromozomunun q kolunda küçük bir delesyon belirlenmiştir. Buna bağlı olarak; Xq26-qter bölgesinde insan folikülogenezinde fonksiyonel genlerin olduğu saptanmıştır (99). POF hastalarında yapılan çalışmalarda Xq bölgesi FISH propları kullanılarak daraltılmış ve bu bölge POF1 bölgesi (Xq26.2-q28) olarak adlandırılmıştır (102). POF1 bölgesinin 22 Mb uzunluğunda olduğu ve dizi analizine göre hepsi POF için aday gen olabilecek 190 gen içerdiği belirlenmiştir. Bu bölgedeki POF etiyojisinde rol oynayan en önemli gen Frajil X Mental Retardasyon 1

(FMR1)'dir. FMR1 dışındaki diğer önemli genler ise Heparan Sulfat 6-OSulfotransferaz 2 (HS6ST2), Transkripsiyon Faktör DP Family member 3 (TDPF3) ve Glypikan 3 (GPC3)'tür (99).

-POF2 Bölgesi (Xq13.3-q22)

Xq13.3-q22'de lokalize olan diğer POF bölgesi olan POF2 bölgesi ilk olarak babadan kaynaklanan 46,X,t(X;6)(q13.3-21;p12) translokasyonuna sahip bir hastada tariflenmiştir (101). Kırılma noktalarının haritalanması ile yapılan moleküler çalışmalarda POF2 bölgesindeki aday genler belirlenmiş olup bu genler; Diaphanous Homolog 2 (DIAPH2), Dachshund Homolog 2 (DACH2) ve Premature Ovarian Failure 1B (POF1B)'dir. DIAPH2 genindeki değişiklikler, meyve sineğinde spermatogenezi ve oogenezi etkileyerek infertiliteye yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenle DIAPH2 geninde oluşacak herhangi bir değişikliğin insanlarda da POF'a neden olacağı düşünülmektedir. Diğer iki genden POF1B'in erken ovaryen gelişimden, DACH2'nin ise foliküler farklılaşma sürecinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Mutasyon analiz çalışmaları ile DACH2 geni ile POF fenotipi arasında ilişki gösterilmiş fakat POF1B ile henüz bir ilişki gösterilememiştir (99).

Ayrıca X kromozomu kısa kolu Xp11.1 ve Xp21 bölgesindeki yeniden düzenlenmeler de bu hastalık grubu için önemlidir. Çünkü 46,X,del(X)(p11), Xp21.1 ve Xp22.1 delesyonu olguların çoğunda primer amenore, gonadal disgenezis ve POY tanımlanmıştır. Xp11.4'de lokalize *USP9X*, Xp21.2'de lokalize *NROB1* gen delesyonu olan olgularda POY fenotipi gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda Xp'de lokalize *SHOX* gen delesyonlarının Turner Sendromu, Leri-Weill Sendromu ve idiyopatik boy kısalıklarında duplikasyonlarının ise POY sendromu ile ilişkili olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (103). İdiyopatik 42 POY hastasında yapılan X kromozomu array çalışması sonucu 22 CNV bölgesi belirlenmiş; bunların 3'ü kazanç, 4'ü kayıp olmak üzere toplam 7 tanesi kromozom Xp' de, buna karşılık 5'i artış, 10'u azalma olmak üzere toplam 15 tanesi de Xq da bildirilmiştir. Aynı çalışmada Xp'de lokalize *ZFX* (Xp22.1 –21.3) ve *BMP15* (Xp11.2) genlerinin dâhil olduğu bölgeler POF3 grubu olarak tanımlanmıştır (104).



Şekil 5: X kromozomu üzerinde POY ile ilişkili CNV'ler(104).

2.2.3.6.2. Cinsiyet kromozom anomalileri

Gonad gelişim bozuklukları, Swyer Sendromu (46,XY) ve 46,XX pure gonadal disgenezisdir. Etkilenen bireyler fonksiyonel olmayan over ile doğdukları için (bilateral streak gonads) bu bireylerde primer amenore bulunmaktadır. Y kromozomu mozaizmi olan olgularda ovaryen kanserleri önlemek için ooferektomi uygulanabilir.

Gonadal disgenezi sendromlarında ana aday gen, Y kromozomu kısa kolunda lokalize (Yp11.3) *SRY* (Sex-Determining Region Y) erkek cinsiyetinin oluşumundan sorumludur(105). Y kromozomuna ilişkin Cheng ve arkadaşları tarafından sunulan bir çalışmada 33 yaşında POY olan bir olguda Y kromozom heterokromatin bölgesi ve X kromozomu inaktivasyon bölgesi arasında gerçekleşen translokasyon sonucu oluşan derivatif X kromozomunda inaktivasyon rapor edilmiştir. Kadınlarda görülen Y kromozomu varlığının, çoğunlukla da mozaik karyotiplerin gonadoblastom oluşumuna neden olabildiği bilinmektedir(105).

2.2.3.6.3. X kromozomu ve Otozomal kromozom yeniden düzenlenmeleri

Yukarıda belirtilen verilerin yanı sıra POY olgularında, X kromozomu ve otozomal kromozomlar arasında meydana gelen translokasyonlar da incelenmiştir. Bu çalışmalarda X kromozomu genlerinin olduğu kadar otozomal genlerin katılımının da POY gelişmesine etkisi araştırılmıştır. Bu tanımlanan translokasyonlara örnek olarak;

46,X,der(X)t(X;19)(p21;q13), kromozom 19q13 bölgesinde *MATER*,

46,X,t(X;2)(q21;q14), kromozom 2q21 bölgesinde *HS6ST1*,

46,X,der(X)t(X;Y)(q25-26;q11.22), kromozom Xq26 bölgesinde *HS6ST2*,

46,X,t(X;13)(q13.3;q31), POF2 kritik bölgesi,

46,X,t(X;4)(q21.2;p16.3) kromozom Xq21 bölgesinde *CHM*

genlerinin POY ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (106). POY olgularındaki otozomal kromozomlar arası yeniden düzenlenmelere ait bugüne kadar 46,XX,t(2;15)(q32.3,q13.3) iki olgu ve 45,XX,t(13;14) bir olgu olmak üzere toplam üç olgu bildirilmiştir (107). Vichinsartvichai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 23 olgu incelenmiş ve t(1;4)(p34.1;q34) resiprokal translokasyon saptanmıştır. Kromozom 4'de kırık bölgesine lokalize *caspase-3* geninde meydana gelen değişikliklerin POY ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (108).

Bu durumda hastalık oluşması için olası mekanizma, bir otozom-X kromozomu translokasyonunun konumsal etkisi olarak açıklanabilir. X kromozomunun yüksek derecede heterokromatin bölgesine bu genlerin transferi sonucunda, oluşan bu yeniden düzenlenmeler ile X kromozomunun kromatin yapısının değişmesi ve/veya kırık bölgelerindeki muhtemel kriptik delesyonlar olarak açıklanabilir (109).

Tablo 4: X kromozomu üzerindeki gen bölgeleri ve ilişkili hastalıklar(110).

Gen	Kromozomal bölge	Diğer ilişkili hastalıklar
<i>CHM</i>	Xq21.1-q21.3	Koroideremi
<i>DIAPH2</i>	Xq21.33	-
<i>DACH2</i>	Xq21.3	Allan-Herndon-Dudley sendromu
<i>POF1B</i>	Xq21.2	-
<i>XPNPEP2</i>	Xq25	Anjioödem
<i>NXF5</i>	Xq22.1	Pelizaeus Merzbache hastalığı, entelektüel bozukluk
<i>FMR1</i>	Xq27.3	Fragil X sendromu
<i>FMR2</i>	Xq28 XE	XE Fragil sendromu, zihinsel engelli
<i>XIST</i>	Xq13.2 X	X inaktivasyonu, ailesel skewed, testis kanseri
<i>CENPI</i>	Xq22.1	Skleroderma, karaciğer hastalığı
<i>PGRMC1</i>	Xq22-q24	Plasenta koryokarsinoması, sfenoid sinüzit
<i>AR</i>	Xq12	Androgen duyarlılık sendromu
<i>FOXO4</i>	Xq13.1	Malign melanom işi hücreli, X'e bağlı distoni-parkinsonizm
<i>AGTR2</i>	Xq22-23	Serebrovasküler hastalık, Conn sendromu
<i>BHLHB9</i>	Xq22.1	Kolon kanseri, Alzheimer hastalığı
<i>BMP15</i>	Xp11.2	Turner sendromu
<i>ZFX</i>	Xp22.1-21.3	Retinoskizis, Turner sendromu
<i>SHOX</i>	Xp22.33	Leri Weill Diskondrosteozu, Turner sendromu

2.2.3.6.4. Frajil X Premutasyonu:

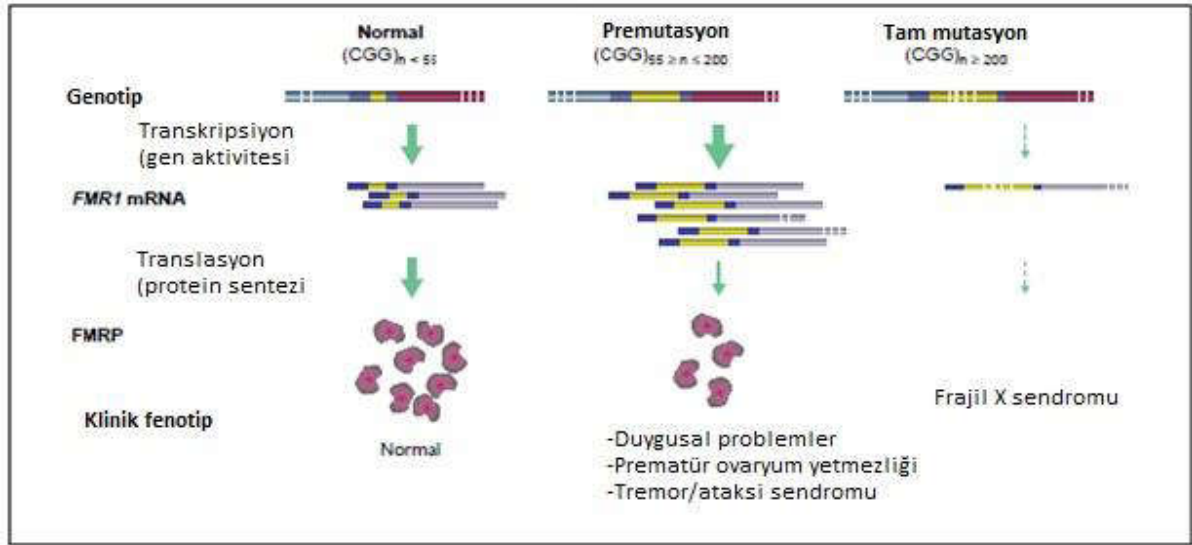
FMRI geni (Frajil X Mental Retardasyon 1), kromozom Xq27.3'de lokalize, 38 kb uzunluğunda 17 ekzondan oluşan, 4.4 kb'lık transkripti kodlayan ve 70 kDa'luk, protein sentezleyen bir gendir. Gen, 5' ucunda CpG metilasyon bölgesi ve birinci ekzon'un translate olmayan kısmında CGG (sitozin, guanin, guanin) trinükleotit tekrarları içerir. CGG trinükleotid dizisinin tekrarları ile oluşan dinamik mutasyonu nedenli ekspansiyon ve anormal metillenme sonucu genin fonksiyonu bozulur ve Frajil X Sendromu (FXS)(OMIM 300624) meydana gelir (111). FXS'nun %98-99'u *FMRI* genindeki dinamik mutasyon ve anormal metillenme nedeni ile oluşurken; %1-2'si ise bu gendeki delesyonlar ve nokta mutasyonları sonucu oluşmaktadır. FXS, Down sendromundan sonra mental retardasyonun eşlik ettiği hastalıklar grubunda ikinci sırada, ailesel mental retardasyonlar grubunda ise ilk sırada yer almaktadır. Toplumda erkeklerde ~1/4000, kadınlarda ~1/8000 oranında gözlenmektedir. *FMRI* geni üzerindeki CGG trinükleotid dizisi normal bireylerde genellikle 5-44 arasında tekrara sahipken, 45-54 arasındaki tekrarlar "gri bölge", 55-200 arasındaki tekrarlar Frajil X premutasyon allelleri olarak tanımlanır. Tam etkilenmiş bireylerde CGG trinükleotid dizisi >200 tekrar (tam mutasyon) sayısı bulunur. Klinik bulgular otizm, dikkat eksikliği sendromu (ADD /ADHD), hiperaktivite ve bağ doku bozuklukları ve konvülziyonlar olarak tanımlanabilir. Mozaisizm durumunda da benzer değişiklikler görülür ancak bulgular daha hafiftir (112).

CGG tekrar sayısı 55-200 arasında olan premutasyon taşıyıcıları, tekrar sayısının artışıyla tam mutasyona dönüşme riski taşır. Premutasyon taşıyıcısı kadınlarda mayoz bölünme sırasında trinükleotit tekrarlarının artarak bir sonraki jenerasyona geçmesi antisipasyon olarak adlandırılır. Bu nedenle kalıtımı X'e bağlı kalıtılan hastalıklardan farklıdır. Premutasyon POY hastalarında yapılan çalışmalarda %3-15 arasında POY nedeni olarak sunulmuştur. Bir nesilde tam mutasyona dönüştüğü bilinen en küçük CGG tekrar sayısı 59 olarak bildirilmiştir. Genel popülasyonun ~%1'inde POY gözlenirken, premutasyon taşıyıcısı kadınların ~%20'sinde POY gözleendiği, POY olan kadınlarda premutasyon taşıyıcılığı oranının ~%6 olduğu bildirilmektedir (113,36). Bir çalışmada Türk popülasyonuna ait POY olgularının %6,6'sında premutasyon taşıyıcılığı bildirilmiştir (114). Frajil X premutasyonu, sporadik olarak da ortaya çıkabilir (115).

Premutasyon taşıyıcıları frajil X tremor ataksi sendromu (FXTAS) ve frajil X primer over yetmezliği (FXPOI) hastalıkları için riskli gruptadır. Premutasyon olduğu düşünülen olgularda bir sonraki nesilde tam mutasyon (FXS) için artmış risk mevcuttur. Oysa FXTAS ve FXPOI premutasyon durumu ile ilişkilidir. Premutasyon taşıyıcısı bireylerde depresyon,

anksiyete, dikkat zorlukları, hipertansiyon, tiroid hastalığı, fibromiyalji, migren gibi duygusal ve bilişsel sorunlar genel popülasyona oranla daha yüksek frekansta gözlenmektedir (116).

Alta yatan moleküler mekanizma FXTAS için mRNA fonksiyon kazancı mutasyonu sonucu *FMRI* protein ürünü ve intranukleer inklüzyon fazlalığı olarak düşünülse de FXPOI için benzer bir mekanizma söz konusu olmakla beraber kesin değildir. Frajil X Sendromunda tam mutasyon aralığında (>200 CGG tekrarı), *FMRI* genindeki hipermetilasyon nedeniyle protein düzeyinde azalma olmaktadır. Premutasyon aralığında ise ilginç olarak FMRP düzeyinin azalmasına rağmen, *FMRI* gen transkripsiyonu azalmaz hatta premutasyon aralığında mRNA düzeylerinde artış gözlenir (Şekil 6) (117). Artan mRNA düzeyine karşın FMRP'nin azalması, translasyon etkinliğindeki azalmanın öncelikle protein düzeyindeki azalmadan sorumlu olduğunu, bu durumun artan mRNA düzeyinin transkripsiyonda dengeleyici uyaran rol oynadığını göstermektedir. CGG tekrarlarının artması ile oluşan kararlı yapının translasyonun başlamasını bloke edebileceği düşünülmektedir. DNA oligomerlerinde tetrahelikal CGG tekrarları gözlenmesine rağmen (118,119), İn vivo 5' UTR bölgelerinde benzer yapıların oluştuğuna ve artan CGG tekrarlarının ribozomal birimlerin hareketini engellediğine yönelik direkt kanıt gözlenmemiştir (116).



Şekil 6: Normal, premutasyonlu ve tam mutasyonlu bireylerde *FMRI* gen anlatım modelleri (117).

Premutasyon tanımlanan olgularda tekrar sayısı ve POY'un gözlenmesi arasında daha önce bazı tahmini zamanlamalar ilişkilendirilmiş olsa da son çalışmalarda bunun belirsiz olduğu bildirilmiştir (120,36).

2.2.3.6.5. Over Gelişimi Üzerinde Etkili Diğer Genler:

2.2.3.6.5.1. POY ile ilişkili otozomal genler

-Sendromik POY ile ilişkili genler: *FSHR*, *GNAS*, *FOXL2*, *GALT*, *AIRE*, *STAR*, *CYP17A1*, *CYP19A1*, *eIF2B*, *NOG*, *ATM*, *POLG*, *PMM1*, *BMPR1B*, *ADAMTS19* ve *GJA4* genleri sendromik POY ile ilişkilendirilmiştir(121).

Enzim eksiklikleri östrojen sentez bozukluklarına ve ergenlikte gelişim bozukluklarına neden olarak, primer amenore ve ovaryum yetmezliğine sebep olabilmektedir (122). *CYP19A1* geni tarafından eksprese edilen aromataz enzimi, androjenlerin östrojene dönüşümünü katalizlemekte ve eksikliğinde kadınlarda klitoral hipertrofi ve primer amenore gözlenmektedir (123). 17 α -hidroksilaz/17,20 desmolaz enzim eksikliği ise *CYP17A1* gen mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Bu enzim eksikliğine bağlı olarak da pregnenolon, 17 α -hidroksipregnenolon'a dönüştürülemez. Kortizol, androstenedion, testosteron ve östrojen üretilmez. Bu durum 46,XX karyotipindeki kadınlarda dış genital organların gelişimini etkilemezken pubertede sekonder seks karakterlerinin gelişiminin geri kalmasına neden olur. Hastalık 10q24-25 bölgesinde lokalize olan *CYP17A1* genindeki otozomal resesif mutasyon sonucu oluşmaktadır (124). POF etiyolojisindeki en önemli enzim eksikliklerinden diğeri galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (*GALT*) enziminin eksikliğidir. Bu durum galaktozemi klinik tablosuna neden olur. Nadir görülen otozomal resesif geçişli bir bozukluk olup, 9p13 bölgesinde lokalize olan *GALT* genindeki mutasyon sonucu gerçekleşir (1). Hastalarda galaktoz ve metabolitlerinin vücutta birikmesi sonucunda hepatoselüler, oküler, renal ve nörolojik hasarlar gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda, biriken galaktoz ve metabolitlerinin toksik etki yaparak overde hasar yaptığı gösterilmiştir(125). Hastaların over biyopsilerinde primordiyal foliküllerin bulunduğu ancak foliküler büyüme ve gelişmede anormallikler olduğu saptanmıştır (126). Galaktozeminin diğer bir etkisi de gonadotropinlerin glikolizasyonunun etkilenecek biyolojik aktivasyonlarının azalmasıdır. FSH'un reseptörüne afinitesi yeterli düzeyde olsa da adenilat siklaz aktivasyonlarının yetersiz kaldığı bildirilmiştir (127). 47 galaktozemili kadın hastanın katıldığı bir çalışmada, kadınların %81'inde POF geliştiği saptanmış ve bu kadınların yaklaşık %83'ünün sekonder amenore şikayeti ile başvurduğu bildirilmiştir (128).

Puberteden menapoza kadar seks steroidlerinin teka hücrelerinden salınımını FSH ve LH kontrol eder. *FSHR* (Folikül Stimüle Edici Hormon Reseptörü) geni 2p16.3 bölgesinde

lokalizedir ve 10 ekzondan oluşmaktadır. FSH reseptörü 7 adet transmembran segment içermekte olup erkek ve kadın reproduktif siklusunda en önemli hormonlardan biri olan FSH'ı bağlar (99). FSHR genindeki mutasyonlar sonucu, reseptörün fizyolojik fonksiyonu bozulmakta ve mutasyon çeşidine göre primer amenore, sekonder amenore ya da sekonder seks karakterlerinin gelişiminde bozukluk gibi klinik tablolara yol açmaktadır (129).

Luteinleştirici hormon glikoprotein yapıdadır. Yapısal olarak; α ve hormon spesifik β alt birimi olmak üzere 2 farklı alt birimden oluşan bir heterodimerdir. LH'nın, korpus luteumdan progesteron salınımının devam ettirilmesi, steroidogenezin uyarımı ve oosit maturasyonu aşamalarında önemli fonksiyonları vardır. LH ayrıca ovulasyonu ve ovaryen folikülün luteinizasyonunu uyarır (27). Anormal LH salınımı, anovulasyona, luteal faz yetmezliğine, erken oosit maturasyonuna bağlı menstrüasyon düzensizliklerine, polikistik over sendromuna, tekrarlayan gebelik kayıplarına ve infertiliteye neden olabilmektedir (130). POY'de etkili diğer bir gen olan LHR genidir. LHR geni ve POY arasındaki ilişki, Leydig hücre hipoplazisi görülen erkeklerde yapılan aile inceleme çalışmalarında POY hastalarının saptanmasıyla ortaya çıkmıştır (131). Bu hastalarda oligomenore ya da sekonder amenoreye ultrasonografide çok sayıda antral folikül görünümü eşlik eder. Over biyopsisinde preovulatar aşamaya kadar tüm foliküler gelişim aşamaları görülürken tipik olarak ovulasyon gerçekleşmez (25).

AIRE (Autoimmune Regulator) gen timik medullada eksprese edilen bir otoimmün regülatör proteini kodlar. Bu genin mutasyonları Autoimmune Syndrome type 1 veya Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy (APECED) adı verilen hastalığa neden olur. Bu hastalığın bileşenleri: Addison hastalığı, hipoparatiroidizm ve mukokutanöz kandidiyazistir. Tüm etkilenen bireylerin neredeyse yarısından fazlasında over hücreleri ve steroidogenik enzimlere otoimmün cevaptan dolayı POY gelişir. Tip 2 de POY ile ilişkilidir, ancak genetik nedeni bilinmemektedir. Folikül varlığının olduğu durumlarda bu sendrom tedavi edilebilir ve yardımcı üreme teknikleri uygulanmaksızın gebelik oluşabilir. İmmünoterapi tedavisi kortikosteroidlerle yapılır (121). *STAR* (Steroidogenic Acute Regulatory) geninin kodladığı protein pregnenolon içinde kolesterolün korunmasını artırarak steroid hormonların sentezinin düzenlenmesinde rol oynar. Bu süreç teka hücrelerinde gerçekleşir. Bu genin mutasyonları lipoid konjenital adrenal hiperplaziye yol açar. Kolesterol birikimi ve ovaryen hasar sonucu POY oluşur (132). *eIF2B* (Eukaryotic initiation factors 2B) geninin mutasyonlarında, özellikle *EIF2B2*, *EIF2B4* ve *EIF2B5*, GTP için eIF2'ye bağlı GDP'nin değişimini katalizler, ovariolökodistrofi (beyinde beyaz cevherin dejenerasyonu ve POY), fakat yalnızca POY olgularında bu mutasyon gözlenmemiştir (133). *NOG* geni (Noggin) overde eksprese olur ve ürünü noggin proteindir. BMP proteinlerine antagonist

etkilidir ve over fonksiyonu için gereklidir. Mutasyonları proksimal falanks eklemlerinin ankilozu (sympalangism) ile ilişkilendirilmiştir. Bu genin haploinsufficiency olması nedeni ile yakın falankslar arasında bulunan eklemlerin füzyonu ile karakterizedir. Bu genin mutasyonlarında BMP'lerin bozulmuş fonksiyonundan dolayı POY'e genetik yatkınlığın arttığı ileri sürülmüştür (134). *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) geni hücre metabolizması ve siklusun kontrol edilmesinde ve DNA hasarının algılanmasında rol oynayan protein kinaz üyesini kodlar. Mutasyonlarında ataxia telangiectasia hastalığı ortaya çıkar. Beyin kontrol noktalarının dejenerasyonu ile ortaya çıkan resesif bir hastalıktır. Konuşma bozuklukları ve infertilite ortak bulgulardır. Bazı hastalarda hiçbir olgunlaşmamış olgun oositi olamayan ovaryan hipoplazi gözlenmiştir. Ayrıca knock out farelerde yapılan çalışmalarda folikül gözlenmemiştir (25). *POLG* (Polymerase (DNA Directed) Gamma) geni mitokondriyal DNA replikasyonundan sorumlu mitokondriyal DNA γ polimeraz kodlar. Mutasyonlarında ptosis göz hareketlerinin kısıtlanması ile karakterize ilerleyici dış ophthalmoplegia (göz felci) görülür. Mitokondriyal disfonksiyon nedeni ile POY gelişir (135). *PMM1* (Phosphomannomutase 1) geni karbonhidrat yetersizliği olarak adlandırılan metabolik anomali ile ilişkilidir. Mannose-6-phosphate birimi sonucu POY oluşumu gerçekleşir (35).

BMPR1B (Bone Morphogenetic Protein Receptor 1B) geninin homozigot mutasyonlarında, akromezomelik kondrodizplazi tanımlanmıştır. Bu kalıtsal hastalık *GDF5* (Growth Differentiation Factor 5) mutasyonlarından kaynaklanan iskelet anomalileri ile karakterizedir. Ayrıca genital anomaliler ve amenore (Demirhan syndrome) de tanımlanmış ancak bu anomaliler sadece *GDF5* mutasyonlarında gözlenmemiştir. *GDF5* proteini *BMPR1B* reseptörüne yüksek affinite ile bağlanmaktadır, bu şekilde hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu inanılmaktadır (136). Ovulasyonla ilişkili bir hormon olan Aktivin A, germ hücrelerinin çoğalması ve canlılığını sürdürmesinde rol alır. Aktivin hormonun reseptörü olan *ACVR2* ile geni arasında epistatik ilişki tespit edilmiştir. *ADAMTS* genleri, fertilizasyondan doğuma kadar tüm gelişim basamaklarında rol alan, kadın üreme sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde önemi giderek artan bir gen ailesidir (137).

Tiroid disfonksiyonlarında menstrual bozukluklarında görülen infertiliter ile ilgili yapılan çalışmada POY gelişmesinin tiroid stimüle edici hormon (TSH β) ile *ADAMTS16* geni arasındaki epistatik ilişki sonucunda olduğu bildirilmiştir (138).

Perrault Sendromu 46,XX gonadal disgenezi ve konjenital işitme kaybıyla karakterize bir hastalıktır ve genetik nedeni bilinmemektedir. Connexin gen ailesi işitme kaybı ile

ilişkilendirilmiştir. *GJA4* (connexin 4) geni knock out farelerde antral aşamaya ulaşmış foliküllerin büyümesi durduğu için bu gen POY için bir başka aday gendir (139).

Bazı çalışmalarda POY Bloom syndrome, Werner syndrome, Rothmund-Thomson syndrome, Fanconi anemia, Nijmegen syndrome, Martsolf syndrome ve Cockayne syndrome ile de ilişkilendirilmiştir (139).

- **Sendromik olmayan POY ile ilişkili genler:** İzole POY ile ilişkilendirilmiş pek çok aday gen bulunmaktadır. Bunlardan bazıları: *INHA*, *GDF9*, *TGFBR3*, *NOBOX*, *NANOS3*, *FIGL α* , *FOXO1*, *FOXO3*, *ESR1*, *WT1*, *PTEN*, *CDKN1B*, *CITED2*, *SF1*, *WNT4*, *DMC1*, *HFM* ve *MSH5* genleridir(139).

Kadınlarda reproduktif siklusun en önemli düzenleyicilerinden biri de inhibinlerdir. İnhibinler bir adet α alt birimi ve βA ile βB olmak üzere 2 adet β alt biriminden meydana gelmektedir. β alt biriminin içerdiği proteine göre İnhibin α veya İnhibin β olarak adlandırılmaktadır. İnhibin α ve inhibin β , menstrüel siklusun farklı aşamalarında etkilidir (27). İnhibin α , siklusun ortasında yükselir. Bu nedenle inhibin α 'nın preovulatuvar folikül tarafından üretilip sekrete edildiği düşünülmektedir. İnhibin β ise foliküler fazın ortasında yükselmektedir (140). İnhibinler, hipofizer FSH sekresyonunu azaltan granüloza hücrelerince üretilir (141). Hormonal fonksiyonunun yanı sıra inhibinler büyüme ile differansiasyon faktörü (142) ve folistatin ekspresyonunun düzenleyicisi olarak da işlev görmektedir (143). Premenopozal kadınlarda, menopoza bulguları belirmeden önce inhibin düzeylerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu durumun premenopozal dönemde over foliküllerindeki azalmaya bağlı olduğu belirlenmiş ve serum inhibin seviyesinin over folikül kapasitesini göstermek için ideal bir marker olduğu gösterilmiştir (144). İnhibin α (INH α) geni 2q33-qter bölgesinde lokalize olup 2 ekzondan meydana gelmektedir. POY hastalarında INH α geni sekanslandığında ikinci ekzonda bir polimorfizm saptanmış olup bu polimorfizm ile INH α geninin eksprese ettiği proteinde p.A257T değişimi olmaktadır. Bu polimorfizm 43 POY hastasının %6,9'unda (3 olguda) görülürken 150 sağlıklı kontrol hastasının ancak birinde görülmesi POY ile ilişkilendirilmesini sağlamıştır (145). Daha sonra İtalya ve Hindistan'da yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenirken Kore popülasyonunda böyle bir polimorfizm saptanmamıştır (99). İtalya'da yapılan bir çalışmada INH α p.A257T değişimi ile sporadik ve ailevi POY arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (146). Ancak yapılan geniş bir kohort çalışmasında bu varyantın sıklığının POY hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir

farklılık göstermediği belirtilmiştir (147). *GDF9* (Growth Differentiation Factor 9) geni TGF- β süper ailesinin bir üyesi olan protein kodlar ve BMP15 ile heterodimer yapısıyla hareket edebilir. Oositlerden eksprese olur. Hindistan, Çin ve beyaz ırk POY olgularında mutasyonları tespit edildiği için güçlü bir aday genidir. Hindistan'da 127 POY olgusunun 5'inde missense mutasyon (A199C ve G646A), Çin'de 100 POY olgusunda pro-domain mutasyon (Thr238Ala) bulunmuş, 96 kontrol grubunda rastlanmamıştır (139). *TGFBR3* (Transforming Growth Factor, Beta Receptor III) geni transforming growth factor beta type III veya β -glukan reseptörü kodlar ve TGF betaya bağlanarak sinyal reseptörüne sunulmasında görev alır. Germline mutasyonlarında inhibin aracılı FSH'nın düzenlenmesinin kaybına neden olur. Hindistan'da 196 POY olgusu olan kadında yapılan çalışmada bu genin 46 ekzonik, 16 intronik varyant mutasyon saptanmış ve 200 kontrol olgusundaki oranlara göre anlamlı bulunmuştur (148). *NOBOX* (newborn ovary homeobox protein) geni oosite özel genleri düzenleyen ve metafaz II aşamasına kadar ifade edilen bir transkripsiyon faktörünü kodlar. Knock out farelerde oogenez gerçekleşmemiştir. Yaptıkları çalışmada 96 POY olgusunda kontrol grubunda olmayan R355H mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile 7q35 bölgesinde bulunan *NOBOX* geni ile ilişkili fenotip OMIM'de POF5 olarak tanımlanmaktadır (149). Fransa'da 178 POY olgusunun %6,2'sinde mutasyon tespit edilirken Çin, Japon ve beyaz ırkta gözlenmemiştir (150). *NANOS3* (Nanos homolog 3 (Drosophila)) geni RNA-binding protein kodlar. Knock out farelerde germ hücre eksikliği gözlenmiştir. 80 Çinli 88 beyaz ırk POY olgusunda mutasyonları tanımlanmıştır (139). Oosit spesifik transkripsiyon faktör kodlar. Bu transkripsiyon faktörü folikülogenez ve zona pellusida oluşumu için gerekli genlerin düzenlenmesinde görevlidir. Knock out farelerde primordial folikül formları gözlenmemiştir. Çin'de 100 olguda mutasyon tanımlanırken 340 kontrolde tanımlanmamıştır. Bu çalışma ile 2p13.3 bölgesinde bulunan *FIGL α* geni ile ilişkili fenotip OMIM'de POF6 olarak tanımlanmaktadır (151). Hindistan'da 219 POY olgusu ve 230 kontrol grubunda yapılan mutasyon çalışmasında sadece POY olgularında anlamlı oranda tanımlanırken kontrol grubunda saptanmayan c.252C $\rightarrow$ T ve c. c.427 $\rightarrow$ C varyantları bildirilmiştir (152). *FOXO1* (Forkhead box O1) ve *FOXO3* (Forkhead box O3) genleri forkhead gen ailesine aittir. Knock out farelerde folikül olgunlaşması erken aktive olur ve infertiliteye neden olur. 90 POY olgusunun birinde *FOXO1* ve ikisinde *FOXO3* mutasyonu tanımlanmıştır. Ancak çalışmalar yeterli değildir (153). *ESR1* (Estrogen Receptor 1) geni, *HK3* (Hexokinase 3) ve *BRSK1* (BR Serine/ threonine Kinase 1) genleri ile birlikte, POY ve doğal menopoz ile ilişkilendirilmiştir. Çin, Kore, Alman popülasyonlarında variant mutasyonları tanımlanmıştır (154). Çin'de *ESR1* gen polimorfizminin POY için risk faktörü olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür

(155). *WT1* (Wilms tumor 1) geni granüloza hücrelerinde eksprese edilen transkripsiyon faktörünü kodlar. Knock out farelerde POY tanımlanmış ve mutasyonlarının *FSHR*, aromataze ve 3β -HSD (3β - hydroxysteroid dehydrogenase) ekspresyonunu inhibe ederek granüloza hücre polaritesinde hatalara ve sonuçta POY'e neden olduğu gözlenmiştir (156). *PTEN* (Phosphatase And Tensin Homolog) geni tümör supresör protein kodlar. Ekzon 7'de 20 olguda tek nükleotid polimorfizmi bildirilmiştir (157). *CDKN1B* (Cyclin-Dependent Kinase inhibitor 1B (P27, Kip1)) geninin farelerde yapılan çalışmalarda ovaryen gelişmede önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak, Tunus'ta yapılan bir çalışmada bu genin sekans analizinde 76 POY olgusunun %87,4'ünde, 111 kontrol grubun %81'inde tek nükleotid polimorfizmi değerlendirilmiştir (158). *CITED2* (Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich carboxy- terminal domain, 2) geni knock out farelerde gonadal gelişim anomalileri; Tunus ve Avustralya'da yapılan çalışmalarda POY olgularında ise mutasyonları saptanmıştır (159). *SFI* (Splicing Factor 1) geni östradiol düzeylerinin düzenlenmesinde rol oynadığı belirtilmiştir (160). *WNT4* (Wingless-type MMTV Integration Site Family, Member 4) geni kadın cinsiyetinin belirlenmesi, ovaryen farklılaşma, bakım ve sağ kalımında önemli rol oynar (160). Afrika'da POY olgularında yapılan bir çalışmada *DMC1* (DNA Meiotic Recombinase 1) geni, Kafkas POY olgularında yapılan bir çalışmada *MSH5* (MutS Homolog 5) geni mutasyonları saptanmıştır (161). POY olan Çinli iki kız kardeşte *HFMI* (Hemifacial Microsomia) mayoz ile ilişkili gende kompaund heterozigotluk saptanmıştır. Kız kardeşlerin etkilenmemiş ebeveynlerinde yapılan taramada her bir mutasyonu taşıdıkları gözlenmiştir. Bunun üzerine 69 POY olgusunun taranmasında aynı mutasyon gözlenmiş ve 1p22.2 bölgesinde bulunan bu *HFMI* geni ile ilişkili fenotip OMIM'de POF 9 olarak tanımlanmıştır (162). POY olgularında diğer aday gen kromozom 9'da lokalize *NR5A1* (Nuclear receptor Subfamily 5, Group A, Member 1)' dir. *NR5A* cinsiyet gelişimi ve üreme ile ilgili birçok genin transkripsiyonun düzenlenmesinde nükleer reseptör rolü oynamaktadır (162).

2.2.3.6.5.2. X kromozomuna lokalize POY ile ilişkili genler

FMRI geni yakınlarındaki FRAXE lokusunda *FMR2* geni bulunmaktadır. Bu genin delesyon tipi mutasyonları mental retardasyona neden olurken POY olgularının %1,5 kadarında da mikrodelsiyonlar bildirilmiştir (163). *XIST* (X-Inactive Specific Transcript) geni X kromozomu inaktivasyon kritik bölgesinde (Xq13,2-q27) lokalizedir. Bu gendeki anomaliler POY'e neden olabilmektedir. *XIST* geni anomalileri sonucu inaktivasyon problemi oluşursa over fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (149). *CENPI* (Centromere Protein I) geni

FSHPRH1 (FSH Primary Response Protein 1) olarak da adlandırılır ve kromozom Xq22.1 bölgesine lokalizedir. FSH gelişimine gonadal cevabın verilmesinde rol alır, mutasyonlarında gametogenez ve over gelişmesi etkilendiği için POY olgularında aday gen olarak bildirilmektedir (64). *PGRMC1* (Progesterone Receptor Membrane Component 1) geni progesteron bağlama proteinini kodlayan bir gendir. Foliküler gelişmede düzenleyici rol oynadığı için ekspresyon değişikliklerinde kadınlarda farklı formlarda infertilite bildirilmiştir. Çin’de 196 POY, 200 kontrolde yapılan çalışmada sadece POY olgularında C.556C>T mutasyonu saptanmıştır (162). *AR* (Androgen Reseptör) geni POY olgularında kontrol popülasyona göre CAG tekrarları daha uzun olduğu için aday gen olarak kabul edilmiştir (164). *FOXO4* (Forkhead box O4) geni insülin sinyal yolağının düzenlenmesinde rol oynayan transkripsiyon faktörlerinin kodlanmasından sorumludur. Aday gen olarak bildirilmesine karşın Tunus’ta 116 POY, 143 kontrol kullanılarak yapılan popülasyon çalışmasında her iki grupta da IVS2 + 41T > G sekans varyantı tanımlanmış ve bu genin mutasyonlarının POY ile ilişkisinin toplumlara göre değişiklik gösterebileceği bildirilmiştir (159). *AGTR2* (Angiotensin II Receptor, Type 2) geni fetus ve granüloza hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen membran proteini kodlar ve POY ile ilişkilidir. *BHLHB9* (Basic Helix-Loop-Helix Domain Containing, Class B, 9) geni hücre yaşlanma ve sağ kalımda rol oynamaktadır (31). Ayrıca Beke, A. ve arkadaşlarının 27 yaşındaki bir POY olgusunda mikro dizin analizinde ChrX q21.31-q28 bölgesinde, *POF1B*; *BHLHB9*; *DACH2*; *DIAPH2*, *FMR1*; *FMR2*; *XPNPEP2*; *PGRMC1*, *CENPI*, *BCORL1* genlerinin delesyonu gözlenmiştir (165). Xp’de lokalize diğer aday genler *BMP15*, *ZFX* ve *SHOX* genleridir. *BMP15* geni iki ekzondan oluşur ve Xp11.2 lokalizedir, değişiklikleri ile oluşan fenotip OMIM’de POF4 olarak tanımlanmakta olup, *Gdf9b* olarak da bilinir. Over folikülünün erken gelişim aşaması ile antral folikülün morfojenik gelişim aşamasında oositten kaynaklı parakrin faktörlerin rolü büyüktür. Sinyal peptidinin ayrılmasından sonra, proprotein bir furin-benzeri proteazı ile bölünerek olgun proteinleri oluşturur. Transforming growth factor- β (TGF- β) süper ailesine, geniş bir protein grubuna ait olup ovaryen fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rolü vardır. *BMP15* primer foliküldeki oositten eksprese olur. Granüloza hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek folikül büyümesini primer evreden FSH bağımlı evreye ilerlemesini indükler ve FSH tarafından indüklenen progesteron üretimini baskılar. *BMP15* geninin fonksiyonu sadece dişi eşey hücresiyle sınırlı olmayıp, ilişkili gonad dokularında da anlatımı yapılmaktadır(25). *BMP15*’in protein ürünü *GDF9* ile %52 homoloji gösterir. *GDF9* 5q31.1 lokalizedir. *BMP15* ve *GDF9* proteinleri over fonksiyonlarında sinerjik etki göstermektedirler. Popülasyona bağlı çalışmalarında primer, sekonder amenore ile ilişkili POY olgularının %1,5-12’sinde (25).

46,XX idiyopatik POY olgularının %4,2'sinde *BMP15* geninin farklı mutasyonları tespit edilmiştir (166). *ZFX* (Zinc Finger X) geni *ZFY* ile homologdur. Transkripsiyon aktivatörü olarak rol oynar. Hayvan çalışmalarında *ZFX* çıkarılmış farelerde germ hücre sayısının düştüğü rapor edilmiştir (139). *SHOX* gen delesyonlarının Turner Sendromunda kısa boy, duplikasyonlarının ise POY sendromu ile ilişkili olduğu çalışmalar bulunmaktadır (103). X kromozomunda lokalize *NR0B1* (Nuclear Receptor Subfamily 0, Group B, Member 1) geni embriyo gelişimini etkileyebileceği düşünülen bir gendir, *DHH* (Desert Hedgehog) geni ise kromozom 12'de lokalize testis gelişimini etkileyen genler olarak tanımlanmışlardır (167). Sonuç olarak, X kromozomu üzerinde tanımlanan genler Şekil 4'te özetlenmiştir. X-otozom translokasyon t(X;15)(Xq22;p11) taşıyıcısı olan 19 yaşında primer amenoresi olan bir bayanda X kromozomu 22 bölgesinde bulunan *NXF5* (Nuclear RNA Export Factor 5) geni *FMRI* geni ile fonksiyonel homoloji gösterir ve mRNA'nın nükleer taşınmasından sorumlu olduğu için POY olgularında aday gen olarak literatürde belirtilmiştir (168).

3. AMAÇ:

Kromozom anomalileri, prematür ovaryen yetmezliğin önemli nedenlerinden birisidir ve reproduktif yönetimde kromozom analizinin önemi doğrulanmıştır(14). Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, özellikle X kromozomunun yapısal anomalileri (translokasyonlar, delesyonlar, izokromozomlar), X-otozomal kromozom translokasyonları ve ilişkili X kromozomu anöploidileri literatürde en çok tanımlanan kromozom anomalileridir(14). Bu kromozom anomalilerinin %50-80 kadarı X kromozom anöploidileri ve yeniden düzenlenmeleridir(16). Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilmiş prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda kromozom anomalilerinin sıklığını ve tipini değerlendirmek, bulguları güncel literatür ışığında tartışmak ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olmasını sağlamak amaçlandı.

4.GEREÇ ve YÖNTEM

4.1.Hasta Seçimi:

Çalışma, 01.03.2017-10.04.2017 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, Menopoz Polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Etik kurulu'ndan 30.03.2017 Tarihli ve 3205GOA No'lu(karar no: 2017/06-20) etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite, Menopoz Polikliniği arşivinden 2002-2017 yılları arasında prematür ovaryen yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları tarandı. 65 Hasta çalışmaya dahil edildi.

Arastırmaya dahil edilme kriterleri;

- 1) 4 ay ve daha uzun süreli amenore olması
- 2) 1 ay ara ile 2 kez bakılan serum FSH değerinin > 40 mIU/mL
- 3) < 40 yaş
- 4) AMH<1 (ng/mL)(2012'den itibaren bakılmaktadır)

Tüm hastaların hormon panelleri, rutin takipleri sırasında yapılan mamografi ve DEXA sonuçları, özgeçmişleri değerlendirildi. POY hastalarına rutin olarak mamografi istemi yapılmamaktadır. Ancak Türkiye'nin medikolegal şartları nedeni ile hastaların bir kısmından mamografi görülmüştür.

4.2.Çalışma Protokolü:

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların;

- 1) Yaşları, sigara, alkol kullanımları, menarş yaşı, HRT alıp almadıkları, ek hastalıkları, obstetrik öyküleri, doğumda anne ve babalarının yaşları, dosya bilgilerinden tarandı.
- 2) POF açısından soygeçmişleri- anne, annesine, teyze, kız kardeş menopoz yaşları, ailede MR'li birey öyküsü kaydedildi.
- 3) Hastaların laboratuvar sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. FSH, LH, Estradiol, Prolaktin, TSH, fT3, fT4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, Kortizol, ANA, İnsülin, Açlık

Glikoz değeri, LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Anti Müllerian Hormon değerleri

- 4) DEXA ve mamografi sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi.
- 5) Karyotip sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi.

4.3.İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences(SPSS,version 15) veriler, ortalama $\pm$ SS ($\pm$ Standart Sapma) değerler şeklinde bildirildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizinde ölçüm ile belirtilen değişimler için Mann-Whitney U Testi ve sayım ile belirtilen değişimler için Fisher Kesin Test kullanıldı. Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR:

Prematür ovaryen yetmezliği olan 65 olgunun sonuçları incelendi. Olguların tanı yaşları 18-39 arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 32,6 olarak saptandı. Olguların VKİ ortalama 23,4(kg/m²) olarak saptandı. Olguların 17'sinde(% 26,2) sigara kullanımı, 9'unda (%13,8) alkol kullanımı olduğu saptandı. 55 olguda(% 84,6) ek hastalık saptanmadı. 2 olgunun(%3,1) diabeti(Tip1 DM), 2 olgunun(%3,1) hipertansiyonu, 5 olgunun(% 7,7) hipotiroidisi, 1 olgunun(%1,5) FMF'i olduğu saptandı. Olguların hepsinde ailede MR'li erkek birey öyküsü negatif olarak saptandı. Bir olguda(% 1,5) tanı sonrası gebelik öyküsü mevcuttu. Olguların 60'ında(% 92,3) normal karyotip(46+XX) mevcuttu. Olguların 5 tanesinde(% 7,7) anormal karyotip saptandı. Anormal karyotip saptanan olguların 4'ünde 46+XX/45+X, 1'inde 46+XY/45+X olduğu saptandı(Tablo 10).

Olguların tanı yaşı, VKİ, biyokimyasal ve hormon parametreleri: FSH, LH, E2, TSH, fT3, fT4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, ANA, Kortizol, İnsulin, AMH, Prolaktin, AKŞ, LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigliserit ortalama değerleri gösterilmiştir.(Tablo 5)

Tablo 5. Olguların VKİ, Tanı Yaşı, Biyokimyasal ve Hormon Parametreleri

	Mean	Min	Max	Median
Tanı Yaşı	32,6±5,5	18	39	34
VKİ(kg/m²)	23,4±2,6	18	30	23
FSH(mIU/mL)	76,3±26,8	42	155	69,2
LH(mIU/mL)	38,4±14,05	16	80,2	33
E2(pg/mL)	27,4±16,8	10	122	20
TSH(μIU/mL)	1,65±0,74	0,02	3,2	1,47
fT3(pg/mL)	2,7±0,73	0,21	4,48	2,78
fT4(ng/dL)	0,98±0,31	0,60	2,14	0,88
TRAB	1,04±0,18	0,31	1,8	1
Anti-TPO(IU/mL)	45,07±141,3	0,02	737	1,1
Anti-TG(IU/mL)	7,1±28,1	0,90	207	0,9
ANA(titre)	0,03±0,17	0	1	0
Kortizol(μg/dL)	10,2±4,9	2,5	28,8	9,29
İnsulin(μIU/mL)	8,7±9,48	1,44	56	6,01
AMH	0,47±0,075	0,01	0,31	0,01
Prolaktin(ng/mL)	9,4±3,9	3,05	21	8,6
AKŞ(mg/dL)	83,8±13,8	60	140	84
LDL(mg/dL)	117,2±37,1	59	212	106
HDL(mg/dL)	57,9±13,8	32	105	59
Trigliserit(mg/dL)	120,1±80,05	42	405	96
Total Kolesterol(mg/dL)	178,5±45,5	112	308	173

Normal ya da anormal karyotipe sahip olguların arasında sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek hastalık öyküsü, tanı sonrası gebelik öyküsü, gravida, parite ve abortus öyküsü, HRT kullanımı, DEXA ve mamografi sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p<0,05$). Olguların FSH, LH, E2, TSH, fT4, TRAB, Anti-TPO, Anti-TG, ANA, İnsulin, Kortizol, LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Prolaktin, AKŞ, AMH değerleri arasından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Olguların 56'ında(%86,2) Anti-TG negatif, 9'unda(%13,8) pozitif saptandı. Anti-TPO olguların 12'sinde(%18,5) pozitif, 53'ünde(%81,5) negatif olarak saptandı. TRAB her olguda negatif olarak saptandı. ANA 2 olguda pozitif olarak izlenirken 63 olguda negatif olarak saptandı. Normal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $2,8\pm0,75$ olarak saptandı. Anormal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $1,6\pm1,07$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı($p:0,019$).

Karyotipleri normal olan ve olmayan olguların tanı yaşı, VKİ ve laboratuvar değerleri arasındaki fark gösterilmiştir(Tablo 6).

Tablo 6.Normal ve Anormal Karyotipli Olguların Tanı Yaşı, VKİ ve Laboratuvar Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Normal Karyotip(n:60)	Anormal Karyotip(n:5)	
	Ortalama	Ortalama	P
Tanı Yaşı	32,5±5,5	33±6,04	0,902
VKİ(kg/m²)	23,3±2,6	25,2±2,3	0,124
FSH(mIU/mL)	77,6±27,5	60,9±3,9	0,209
LH(mIU/mL)	39,2±14,3	28,9±3,1	0,07
E2(pg/mL)	27,7±17,3	24,2±11,1	0,525
TSH(μIU/mL)	1,6±0,72	2,06±0,98	0,313
fT3(pg/mL)	2,8±0,75	1,6±1,07	0,019
fT4(ng/dL)	0,98±0,3	1,05±0,47	1,000
TRAB	1,04±0,18	1,1±0,22	0,665
Anti-TPO(IU/mL)	48,6±146,6	1,77±2,46	0,421
Anti-TG(IU/mL)	7,68±29,2	0,9±0	0,176
Kortizol(μg/dL)	10,3±5,04	8,98±3,4	0,667
İnsulin(μIU/mL)	9,09±9,7	4,6±2,19	0,080
AMH	0,05±0,07	0,01±0	0,192
Prolaktin(ng/mL)	9,49±4,01	8,2±3,8	0,530
AKŞ(mg/dL)	83,2±12,2	91,2±28,3	0,892
LDL(mg/dL)	116,4±37,7	126,6±31,02	0,409
HDL(mg/dL)	58,4±14	51,8±10,2	0,324
Total Kolesterol(mg/dL)	177,4±45,7	191,6±46,2	0,424
Trigliserit(mg/dL)	120,7±81,7	112,8±61,9	,863
ANA(titre)	0,03±0,18	0±0	0,681

Mann-whitney U testi- $p<0,05$

Olguların menarş yaşı ortalamaları tabloda gösterilmiştir(Tablo 13). Karyotip tipleri ve menarş yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(p:0,155)

Tablo 7. Normal ve Anormal Karyotipli Olguların Menarş Yaşı Ortalamaları

	Mean±SS	Median	Min.	Max.
Normal Karyotip	12,6±1,03	13	11	15
Mozaik Karyotip	12±0,0	12	12	12
Total ort.	12,5±1,01	13	11	15

Tabloda normal ve anormal karyotipli olguların doğumda anne ve baba yaşı, anne, anneanne, teyze ve kız kardeş menopoz yaşları açısından analizleri gösterilmiştir(Tablo 8). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 8.Normal ve Anormal KaryotipliOlguların Doğumda Anne ve Baba Yaşı, Anne, Anneanne, Teyze, Kız Kardeş Menopoz YaşıAçısından Değerlendirmesi

Normal Karyotip(n:60)

Anormal Karyotip(n:5)

	Mean+SD	Median	Mean+SD	Median	P
Doğumda anne yaşı	25,4±5,5	24	25±4,4	24	0,902
Doğumda baba yaşı	29,5±5,5	28,5	28,2±2,6	30	0,739
Anne menopoz yaşı	44,4±6,3	44	44,2±4,5	46	0,841
Anneanne menopoz yaşı	46,9±5,1	48	46±2,9	46	0,588
Teyze menopoz yaşı	46,4±4,1	46	48,5±2,8	48,5	0,307
Kız kardeş menopoz yaşı	41,1±8,1	44	38	38	DY

Anormal ve normal karyotipli olgular arasında sigara ve alkol kullanımı, HRT kullanımı, ailede MR'li erkek birey öyküsü, tanı sonrası gebelik öyküsü, DEXA ölçümleri, gravida,

parite ve abortus öyküsü, ek hastalık öyküsü açısından yapılan karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir(Tablo 9,10).

Tablo 9.Anormal ve Normal Karyotipli Olguların Tanı Sonrası Gebelik Öyküsü, HRT Öyküsü, Obstetrik Öykü, Sigara ve Alkol Kullanımı Açısından Karşılaştırılması

	Normal Karyotip(n:60)		Anormal Karyotip(n:5)		
	Var	Yok	Var	Yok	P
Sigara	15	45	2	3	0,60
Alkol	9	51	0	5	1.000
Gravida	33	27	1	4	0,184
Parite	29	39	1	4	0,363
Abortus	15	45	0	5	0,582
Tanı Sonrası Gebelik	1	59	0	5	1.000
HRT kullanımı	58	2	4	1	0,217
Ek Hastalık Öyküsü	9	51	1	4	0,579

Fisher-Kesin test-p<0,05

Tablo 10. Anormal ve Normal Karyotipli Olguların Mamografi ve DEXA Ölçüm Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

	Normal Karyotip(n:60)		Anormal Karyotip(n:5)		
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	P
DEXA	26	9	2	0	1.000

Fisher-Kesin test-p<0,05

65 olgudan 37'nin DEXA sonucuna ulaşıldı. Normal karyotipli olgulardan 26'sının(%43,1) sonucu normal iken 9 olgunun(%13,8) sonucu osteopeni ile uyumlu idi. Anormal karyotipli olgulardan 2'sinin DEXA sonucu normal olarak saptandı. Toplam 28 olgunun(%43,1) DEXA sonucuna ulaşamadı.

Tablo 11. Olguların Karyotip Sonuçlarının Dağılımı

Karyotip	N	N
46+XX	60(%92,3)	
46+XX/45+X		4(%6,1)
46+XY(16)/45+X(36)		1(%1,5)

Tabloda anormal karyotipe sahip olguların menarş ve tanı yaşları ve mozaizizm tipleri gösterilmiştir.

Tablo 12. Anormal Karyotipli Olguların Menarş Yaşı, Menopoz Yaşı ve Mozaizizm Tipleri

	Menarş Yaşı	Menopoz Tanı Yaşı	Mozaizizm
Olgu 1	12	31	46,XX/45,X
Olgu 2	12	39	46,XX/45,X
Olgu 3	12	38	46,XX/45,X
Olgu 4	12	33	46,XX/45,X
Olgu 5	Primer Amenore	24	45,X/46XY

Çalışmamızda 2 olgunun primer amenoresi mevcuttur. Bu olgulardan bir tanesi 45,X/46,XY mozaizizmiyle, diğer olgunun karyotip analizi 46,XX olarak saptanmıştır.

Tabloda prematür ovaryen yetmezlikli olgularda doğumda ebeveyn yaşlarının, anne, annene, teyze ve kız kardeş menopoz yaşlarının, tanı ve menarş yaşını etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir(Tablo 12).

Tablo 13. Olguların Tanı ve Menarş Yaşlarının Doğumda Ebeveyn Yaşları ve Anne, Annene, Teyzeve Kız Kardeş Menopoz Yaşları ile Karşılaştırması

	Tanı Yaşı	Tanı Yaşı	Menarş Yaşı	Menarş Yaşı
Doğumda Anne Yaşı	p:0,460	r:0,093	p: 0,480	r:-0,091
Doğumda Baba Yaşı	p:0,361	r:0,115	p: 0,161	r:-0,179
Anne Menopoz Yaşı	p:0,52	r:-0,244	p:0,183	r:0,171
Anneanne Menopoz Yaşı	p:0,000*	r:-0,513*	p:0,340	r:-0,130
Teyze Menopoz Yaşı	p:0,001*	r:-0,445*	p:0,891	r:0,020
Kız Kardeş Menopoz Yaşı	p:0,120	r:0,435	p:0,646	r:-0,141

(p<0,05)

Olguların tanı yaşları ile annene ve teyze menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı olan bir negatif korelasyon saptandı. Olguların tanı yaşları ve menarş yaşları ile doğumda anne ve baba yaşı, anne ve kız kardeş menopoz yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı.

6. TARTIŞMA:

POY kliniği oldukça heterojendir. Ovaryen disgenezi ve primer amenore ile seyredebildiği gibi 40 yaş öncesinde hızlanmış ovaryen rezerv azalması ve sekonder amenore ile kendini gösterebilir. Pek çok vakada POY idiopattır ve altta yatan mekanizma büyük oranda bilinmemektedir(169). Ancak, genetik faktörleri de içeren çeşitli etyolojiler POY ile ilişkili bulunmuştur. Prematür ovaryen yetmezlikli ailelerde farklı kalıtım biçimleri olabilir, ancak maternal geçiş en sık görülen kalıtım biçimidir(64, 170, 171).Geçtiğimiz birkaç yılda ovaryen fenotip ve birkaç genetik varyasyon arasında ilişki kurmaya yarayacak aday gen bulma çalışmaları hızlanmıştır. Bu aday genlerden bazıları deneysel ya da doğal olarak ovaryen yetmezlik gösteren hayvan modelleri üzerinde gösterilmiş. Ancak insanda ortolog geni gösterilememiştir. Bu durum örneklem sayısının az olması ya da araştırılan etnik grubun küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. POY ile ilişkili genlerden sadece birkaçı(FMR1 premutasyonu, BMP15, GDF9, FSHR) diagnostik biomarkerlar ile ilişkilendirilmiştir(172). X Kromozomu anomalileri ve POY arasındaki ilişkiden literatürde fazlasıyla bahsedilmektedir(173). Sitogenetik analiz, POY'e neden olan sitogenetik anomalilerin saptanması için önemli bir araçtır.

Daha önce yapılan çalışmalarda, POY olgularında, kromozom anomalisi sıklığı ortalama %10 ile %25,3 arasında saptanmıştır(174, 175, 176, 177, 178). Biz çalışmamızda, polikliniğimize başvuran POY olguları içinde 5 olguda(%7,7) kromozom anomalisi olduğunu saptadık. Anormal karyotip saptanan olguların 4'ünde 46+XX/45+X, 1'inde 46+XY(16)/45+X(36) olduğu saptandı.

Bizim verilerimizde de görüldüğü üzere Turner Sendromu yada mozaik Turner Sendromu POY ile ilişkili en sık görülen genetik anomalidir. Ancak karyotip ve ovaryen fonksiyon arasındaki ilişki çok açık değildir(179,180). Buna rağmen, en fazla folikül sayısı mozaik Turner sendromlu olgularda özellikle de mozaik oranı daha düşük olanlarda saptanmıştır(181). Bu veriler, X kromozomu üzerindeki genlerin çift olmasının, overin fonksiyonunun devamlılığını ve foliküllerin atreziden ve apoptozisten korunmasını sağladığını göstererek, X kromozomunun ovaryen fonksiyondaki önemini güçlendirmektedir(182). Kesin rolleri bilinmese de düşük oranda mozaik 45+ X'e sahip POY olgularının değerlendirilmesi düşük oranda sex kromozomu mozaikliğinin overyen fonksiyon üzerindeki etkisi hakkında yol gösterebilir(8,169). Daha önce yapılan çalışmalarda, X kromozomu anöploidisinin anne yaşı ile arttığı ve X kromozomu kaybının POY ile ilişkisi

gösterilmeye çalışılmıştır(8,169). Literatürde, X monozomisi oranı ve yaşlanma arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir(169, 183, 184). Yapılan çalışmalarda, düşük oranda mozaizmin POY'a neden olabileceği söylenebilir(169, 184). Bu etkinin, yetersiz folikül sayısından dolayı ovaryen fonksiyonda daha erken azalma olmasından ve erken oosit yaşlanmasının prematür foliküler atreziye neden olmasından kaynaklandığı söylenebilir(8, 169).

Pek çok çalışma, 2 adet intakt X kromozomunun düzgün bir ovaryen fonksiyon için gerekliliğini savunmaktadır(182, 1, 185). X kromozomu overin devamlılığı ve fonksiyonu üzerinde çok önemli role sahiptir, öyle ki 45,X mozaizmi ovaryen hücrelerin hızlı yaşlanmasına neden olabilir ve survivalı azaltabilir. POY olgularındaki moleküler hasar, azalmış germ hücre sayısından, hızlanmış oosit atrezisinden ve germ hücrelerinin postnatal yıkımından kaynaklı olabilir(186). X kromozomu, POY fenotipine giden mekanizmada önemli bir role sahip olarak görünmektedir. X kromozomu eksik olan ya da fazladan X kromozomu taşıyan kadınlar POY geliştirmeye eğilimlidir(187). Bu bakımdan, trizomiler de ovaryen disfonksiyon ile ilişkili görünmektedir. Pek çok 47,XXX olgusunda normal over fonksiyonu ve normal fertilité görülse dahi geç menarş ve daha sonra oligomenore ve POY görülebilmektedir(188, 189).

Burgoyne ve Baker 1984'te, 45,X/46,XX/47,XXX mozaizmlerinin hızlanmış foliküler atreziye neden olduğunu 3 mekanizma ile göstermişlerdir.

- Mayoz sürecinde aberran kromozom çifti
- X kromozomu üzerindeki spesifik gen ürünlerinin overekspresyonu ya da azalması oosit kalitesini etkileyebilir.
- Bozulmuş genetik kontrol, X kromozomu mozaizmine neden olarak mayoz ve mitoz sürecinde defektlere ve sonuçta gonadal hasar, aberran mayoz ve oosit atrezisine neden olabilir(190).

Çalışmamızdaki POY olgularında saptanan karyotiplerden biri 46+XY(16)/45+X(36) idi. 46+XY kadın nadir olarak görülür. Primer amenoreli olgularda ender de değildir. Bu hastalar dişi sekonder sex karakterlerine sahiptir. Komplet XY gonadal disgenezisi SRY gen mutasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca renal anomaliler (WT1 genmutasyonu nedeniyle olabilir(191)), adrenal yetersizlik(SF1 gen mutasyonu(192)), kompomelik displazi(SOX9 geni değişimi(106)) eşlik edebilir. 45+X/46+XY değişiminin fenotipik aralığı Turner Sendromundan mix gonadal disgeneziye ve normal erkek bireye kadar değişebilir(120). Bu

değişkenlik, primer olarak gelişen gonaddaki dominant hücre sırasına bağlıdır. Yapısal olarak anormal Y kromozomu sıklıkla 45+X mozaizmi ile birlikte görülür(120). İlgili fenotip geniş yelpazede değişkenlik gösterebilir. Bizim çalışmamızda bir POY olgusunda 46+XY(16)/45+X(36) karyotipi tespit edildi. Bu olgu, primer amenore ile kliniğimize başvurmuş ve sekonder sex karakterleri dışı yönünde gelişmiş olarak tespit edilmiştir. Kelly et al.'in çalışmasında 2 olguda benzer karyotip tespit edilmiş ve bu olgulardan biri Turner Sendromu ile kendini gösterirken diğer olguda mix gonadal disgenezi izlenmiştir. Bu olgulardaki karyotipik benzerliğe rağmen fenotipteki değişim moleküler farklılıklar ile açıklanabilir(192).

Son zamanlarda X-kromozomu mozaizmi üzerine yapılan bir çalışmada, spontan menarş sonrası 4 yıldır düzenli devam eden menstruasyon gören, 45,X karyotipli bir olguda BMP15 geninin duplikasyonuna rastlanmıştır. Bu duplikasyon küçük bir folikül grubunun atreziden korunmasını sağlamış ve pubertal yaşa ulaşımı sağlamıştır. Bu da X-bağılantılı diğer genlerin yetmezliğinin parsiyel telafisi anlamına gelmektedir. Yapılan araştırmalarda, bununla paralel olarak, >%10 öploid hücre skalası içeren mozaizm olgularında spontan menarşın olduğu gösterilmiştir(193). Bu veriler, Turner sendromlu olgularda BMP15 geni dozunun ovaryen fenotipe nasıl etki ettiğini göstermektedir. Hatta, BMP15 geninin X-bağılantılı over-belirleyici gen olduğu hipotezini desteklemektedir(194, 195). Bu da bizi, bu gendeki inaktive edici mutasyonların prematür ovaryen yetmezlik için yatkınlık yarattığı fikrini desteklemeye iter.

X-bağımlı prematür ovaryen yetmezlik patogenezinin aynı zamanda epigenetik komponenti olduğu düşünülmektedir. Folikül maturasyonu süresince, Xq13-q21 bölgesi üzerinde heterokromatin yeniden düzenlenmesi ile spesifik olarak eksprese edilen genlerin down-regülasyonunun saptandığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir(109).

Lübnan'lı bir ailede, prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili homozigot durumda POF1B geninde bir mutasyon tespit edildi. Bu gen X-bağılantılı normal over fonksiyonu için kritik bölgede (X inaktivasyonundan kaçış bölgesi) bulunan bir gendir. Bu gen, aktin flamanları ile etkileşime giren bir protein kodlar. Bazı yazarlar POF1B geninin mayotik bölünmede rolü olduğunu ve bu mutasyonun germ hücre apoptozunu artırarak POY'a neden olduğunu öne sürmektedir(196).

Prematür ovaryen yetmezlikli olgularda otozomal translokasyonlar yaygın olarak görülmemektedir. Şimdiye kadar bildirilen az sayıda vakada Robertsonian veya resiprokal

translokasyonlar saptanmıştır(174, 176, 177, 178). Moleküler ve genom çalışmaları, 19q13'te lokalize bazı aday genler, CNV'ler ve SNP'ler olduğunu göstermiştir. Bu kromozom bölgesi steroidogenez, estrogen sinyali, doğal menopoza yaşı ile ilişkilidir. Bu da bu olgulardaki POY nedenini açıklayabilir(197). Aboura ve arkadaşları tarafından 2009 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, POY tanısı almış 99 kadında geleneksel karyotip analizi ve 4500 BAC mikroarray uygulanmıştır. 3'ü X kromozomu, 28'i otozomal kromozomlar üzerinde olmak üzere toplam 31 CNV belirlenmiştir. Veriler, "Database of Genomic Variants" veri tabanında kontrol popülasyonlarla karşılaştırıldığında 8 farklı kromozomal bölgede (1p21.1, 5p14.3, 5q13.2, 6p25.3, 14q32.33, 16p11.2, 17q12 ve Xq28) istatistiksel öneme sahip CNV saptanmıştır. Beyaz ırk POY hastaları arasında yapılan bu çalışma, geniş toplulukta CNV analizine yönelik rapor edilen ilk çalışmadır. 7'si otozomal, 1'i X kromozomunda bulunan CNV içinde üremede rol alan 5 POY aday geni (DNAH5, NAIP, DUSP22, NUPR1, AKT1) bulunmuştur (198).

Dengeli bir X-otozomal translokasyonunda normal X genellikle inaktive olmuştur. Eğer anormal X inaktive olursa onunla birlikte otozomal materyal de inaktive olur. Otozomal genlerin inaktivasyonu letaldir. Dengeli olmayan X-otozomal translokasyonunda, anormal X kromozomu inaktif olurken dengesizliği kompanse etmek için normal X kromozomu aktif olarak kalır. X kromozomu ve otozomal kromozomu birlikte içeren translokasyonlar nadirdir. 30.000 canlı doğumda bir görülür(199). Bu translokasyona sahip kadınların yarısının ve tüm erkeklerin infertil olduğunu gösterir. Kadınlarda fenotip kırılma noktası ve X kromozomunun inaktivasyonunun yapısına bağlıdır. Eğer derivatif X kromozomu tüm hücrelerde aktif ise kırılma noktası fonksiyonel geni kesmiyorsa yaklaşık yarısı normal fenotipe sahip olur, diğer yarısı da POY geliştirir. Genellikle, prematür ovaryen yetersizliği olan olgularda kırılma noktası Xq13-26 bölgesindedir.

Aktif derivatif X kromozomunun olduğu kadınlarda, kırılma noktası X kromozomu ya da otozomal kromozom üzerindeki önemli genleri keserse, Duchenne musküler distrofi gibi tek gen bozuklukları ile sonuçlanır. Derivatif X kromozomu sadece bir kısım hücrelerde aktif olduğu zaman, bu durum genellikle mental retardasyon ve multiple anomaliler ile sonuçlanır.

X kromozomu üzerindeki kırılma noktaları, X –otozomal translokasyonlarda oldukça değişkendir. Translokasyona en çok dahil olan otozomlar 15, 21 ve 22. kromozomlarda bulunmaktadır. Bu kromozomların perisentromerik bölgeleri X kromozomu ile eşleşmeye yatkındır(200).

Norling ve arkadaşları tarafından 26 POY olgusunda 1M array-CGH platformu kullanılarak yapılan çalışmada 8 bölgede delesyon ve 5 bölgede de duplikasyon tanımlanmıştır. 15q26.2 bölgesi delesyonu, 12p13.33 bölgesi duplikasyonu. Ancak başlangıç ve sonlanma bp konumları açısından farklılık göstermekte ve dolayısıyla gen içerikleri de farklı olmaktadır(201).

Duplikasyon açısından ortak olan bir diğer kromozomal lokus Xp22.33 bölgesidir. Bu bölgeye lokalize *ASMTL* (Acetylserotonin O-methyltransferase-like) geninin POY için aday gen olabileceği vurgulanmaktadır. *ASMTL* gen ürünü, ovaryan foliküllerde yüksek ekspresyonu olan bir enzimdir. Daha önce de belirtildiği gibi Knauff ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da *SHOX*, *ASMTL* ve *P2RY8* genlerini kapsayan bölgenin duplikasyonu saptanmış ve bu genlerin POY ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir(201).

Yapılan bir çalışmada, kromozom 2q23.3-q24 bölgesinde yaklaşık 900 kb büyüklüğünde *NR4A2* (Nuclear Receptor Subfamily 4, Group A, Member 2) genini içeren bölgenin 2 olguda delesyonu gözlenmiştir. *NR4A2* geni, nükleer steroid-tiroid hormonu-retinoid reseptor ailesinin bir üyesidir. Kodlanan protein, bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. Ovaryan granuloza hücreleri, follikulogenez gibi overian fonksiyonlarda önemli roller üstlenmektedirler. FSH ve LH'a yanıt olarak, granuloza hücreleri içindeki hücre içi cAMP düzeyinin yükselmesi birçok over geninin aktivasyonuna yol açmaktadır. *NR4A* ekspresyon anomalileri ile follüküler gelişim arasındaki doğrudan ilişki Wu ve diğerleri tarafından bildirilmiştir (202).

Over fonksiyonunun mitokondriyal DNA tükenmesi ile ilişkisi çalışılmamıştır, ancak erken over yetmezliği olan kadınların kanında düşük mitokondriyal DNA içeriği bildirilmiş ve aynı yolla görevli POLG mutasyonları ile prematür over yetmezliği ve mitokondriyal DNA tükenmesi ile ilişkili bulunmuştur. Prematür over yetmezliği olan kadınlarda mitokondriyal tükenme sendromlarının hafif formları gözlenebilmektedir. Bu nedenle olgularda tipik hepatoserebral semptomlar beklenmeksizin sinir sistemi ya da karaciğer hastalığı ile bulgular ortaya çıkarsa mitokondriyal hastalıkların için değerlendirilmesi düşünülmelidir(203).

Çalışmamızda, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda %3,1 oranında diabetes mellitus, %7,7 oranında hipotiroidi, 1 olgu da(%1,5) FMF olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda POY'un %20-30 oranında endokrinopatilerle birlikte görüldüğü belirtilmiştir.

POY, Addison olgularında %20, tiroid problemi olan olgularda %9, poliglanduler sendromlarda %2, romatoid hastalıklarda %1 ve %1'den az oranda da SLE, vitiligo, myastenia gravis, insulin bağımlı DM ve Crohn hastalığında rapor edilmiştir(204). Yapılan bir çalışmada, 58 POY olgusunda tiroid otoimmunitesi değerlendirilmiş ve Anti-TPO pozitifliği %24,1 oranında bulunmuştur. Anti-TPO pozitifliği bizim çalışmamızda %18,5 oranında pozitif saptandı. Çalışmamızda ayrıca Anti-TG oranını %13,8 ve ANA pozitifliğinde %3,1 olarak saptadık. Olgularımızda TRAB negatif olarak izlendi. Ayrıca anormal karyotipli olgulardaki fT3 değeri, normal karyotipli olgulara göre daha düşük saptandı(p:0,019). Bachelot et al.'in 357 idiopatik POY olgusunu dahil ettiği bir çalışmada, olguların %10,1'nin otoimmun hastalık öyküsü mevcuttu ve en sık görülen hastalık tiroid bozuklukları idi. Hastaların %14'ünün Anti-TPO pozitifliği mevcuttu(205). Bu veriler göz önünde bulundurulursa, prematür ovaryen yetmezlikli bir olgunun klinik değerlendirmesinde hastanın endokrinolojik diğer parametrelerinin de araştırmaya dahil edilmesinin multisistemik yaklaşım açısından ne kadar önemli olduğu oldukça açıktır.

Çalışmamızda olguların tanı aldıkları yaş ile anne ve kız kardeşlerinin menopoza girdikleri yaş karşılaştırıldı, ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Oysa, daha önce yapılan, 863 POY olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, olguların annelerinin menopoz yaşları ile olguların AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Anne menopoz yaşı küçüldükçe, olguların AMH ve antral folikül sayısında azalma saptanmıştır(206). Araştırmamızda anneanne ve teyze menopoz yaşları ile olguların tanı yaşları arasında ters korelasyon saptandı. Bu durum beklenmedik olsa da, prematür ovaryen yetmezliğin sporadik olduğunu desteklemektedir. Ailesel kökenin beklendiği kadar etkin olmayabileceğini düşündürebilir.

7. SONUÇ:

Son yıllarda, POY'un yeni genetik etkenlerinin bulunmasını sağlayan çalışmalar sayesinde idiopatik prematür ovaryen yetmezlikli kadınlardaki genetik farklılıkların %25-30'u tahmin edilebilmektedir. Ancak %70 vakada POY'un başlangıçtaki patogenezi hala bilinmemektedir. Aslında, POY üzerine olan mevcut literatür POY patogenezi ve ovaryen yaşlanma mekanizmasını anlamının henüz başındadır. POY'li bir kadının, bu duruma neden olan genetik farklılığını tespit etmek, özellikle kişinin kadın akrabaları için önem arz etmektedir. Böylelikle bu kadınlara oosit ya da ovaryen doku dondurma gibi seçenekler sunulabilir. Bu perspektifte, bu tedbirli ölçümler tüm kadınları fertilitésinin korunabilmesini, gereksiz ve pahalı tedavilerin önlenmesini sağlamaktadır. Bu yaklaşım, özellikle 30-40'lı yaşlarındaki kadınlar arasında önemli oranda artmıştır.

Günümüzde, fertilité değerlendirmesi ya da infertilite riski için yapılan genetik değerlendirmeler en sık genetik anomaliler için yapılmaktadır.(örn.: spX kromozom anomalileri, FMR1 premutasyonu). Bu gibi anomalilerin erken tanısı, sadece kadın bireyler için değil ailede X-bağımlı kalıtılan mental retardasyon(FMR1 full mut.) gibi hastalıklar için de önemlidir. Dahası, son zamanlarda yapılan araştırmalar, BMP15, FIGLA, NOBO X, NR5A1 gibi genlerin keşfedilmesini sağlamıştır(207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214). Bundan sonrasında, prematür ovaryen yetmezlik adayları üzerine yapılan çalışmalar multi-etnik ve daha geniş örneklemeler ile yapılmalıdır.

Yapılan çalışmalarda, prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda X kromozom anöploidisinin yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da anormal karyotipe sahip olgularda X kromozom anomalileri saptanmıştır. Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda yüksek olarak rastlanan X kromozomu kaybı oranını göz önüne alırsak, prematür ovaryen yetmezliğin geniş bir spektrumda kendini gösterdiğini söyleyebiliriz. Bu farklılığın mozaizmin derecesinden kaynaklandığı söylenebilir. Bizim verilerimizin de desteklediği gibi X kromozomu mozaizmi saptanan olgular, spontan menarş sonrasında prematür ovaryen yetmezlik ile kendini gösterebilir. Altta yatan mekanizma, artmış mozaizizm düzeyi nedeni ile hızlanmış oosit yaşlanması ve bunun sonucunda foliküler atrezi ile açıklanabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, genomik düzeyde yapılan daha geniş çapta analizlerin, prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili gen veya genlerin belirlenmesini hızlandıracağını ifade etmektedirler. Bu yaklaşım, infertil kadınlarda prematür ovaryen

yetmezliğin sonuçları ve yönetiminin değerlendirilmesi açısından uzmanların etkili ve yeterli danışmanlık verebilmesi şansını genişletmektedir.

Yapılan çalışmalardaki bulgular, X kromozomunun prematür ovaryen yetmezlik etyolojisindeki önemini göstermiştir. Düşük oranda X kromozom mozasizmi de POY olgularında özellikle idiopatik grubun etyolojisinde önemli rol oynayabilir. Tüm bunlar göz önüne alınarak, sitogenetik araştırmaların, yaştan bağımsız olarak, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir. Ayrıca eşlik eden poliendokrinopatik sendromların da atlanmaması açısından olguları multisistemik olarak değerlendirmek ve bu bağlamda ek tetkiklerin yapılması önemlidir.



8) KAYNAKLAR:

- 1) Edwards, R.G. and Brody, S.A. Principals and practice of assisted human reproduction, W.B. Saunders, Philadelphia. (1995); pp. 163-171.
- 2) Nelson, L. M. Primary ovarian insufficiency, New England Journal of Medicine, (2009); 360(6), 606-614.
- 3) Kodaman PH, Early Menopause: Primary Ovarian Insufficiency and Surgical Menopause, Semin Reprod Med (2010); 28: 360-69.
- 4) Rebar R.W., Connolly H.V., Clinical Features of Young Women with Hypergonadotropic Amenorrhea. Obstetrical & Gynecological Survey. (1990); 45(11):763-4.
- 5) Bakalov V.K., Anasti J.N., Calis K.A. et al. Autoimmune Oophoritis as a Mechanism of Follicular Dysfunction in Women with 46,XX Spontaneous Premature Ovarian Failure. Fertil Steril (2005); 84: 958–65.
- 6) Taylor A.E., Adams J.M., Mulder J.E., Martin K.A., Sluss P.M., Crowley W.F., A Randomized, Controlled Trial of Estradiol Replacement Therapy in Women with Hypergonadotropic Amenorrhea, J. Clin. Endocrinol. Metab. (1996); 81:3615-21.
- 7) Tohoku J., Kinugawa C., Murakami T., Okamura K., Yajima A., “Telomerase Activity in Normal Ovaries and Premature Ovarian Failure; Exp. Med., (2000); 190, 231-238. 980-8574.
- 8) Devi A.S., Metzger D.A., Luciano A.A., Benn P.A., 45, X/46, XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. Fertil. Steril. (1998); 70, 89-93.
- 9) Alzubaidi N.H., Chapin H.L., Vanderhoof V.H., Calis K.A., Nelson L.M., Meeting the Needs of Young Women with Secondary Amenorrhea and Spontaneous Premature Ovarian Failure. Obstetrics & Gynecology, (2002); 99(5, Part 1):720-5.
- 10) van Kasteren Y.M., Hundscheid R.D., Smits A.P., Cremers F.P., van Zonneveld P., Braat D.D., Familial Idiopathic Premature Ovarian Failure: an Overrated and Underestimated Genetic Disease?, Hum. Reprod. (1999); 14:2455–9.
- 11) Nelson L.M., Anasti J.N., Flack, M.R., et al., Premature Ovarian Failure, Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology, Philadelphia: Lippincott–Raven; (1996); p. 1393-410.
- 12) Aittomäki K., Lucena J.L.D., Pakarinen P., et al. Mutation in the Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Causes Hereditary Hypergonadotropic Ovarian Failure, Cell (1995); 82: 959–68.

- 13) Rajangam S., Nanjappa L., Cytogenetic studies in amenorrhea, Saudi Med. J.(2007); 28: 187-92.
- 14) Ayed W., Amouri A., Hammami W., Kilani O., Turki Z., Harzallah F., Slama C. B. Cytogenetic Abnormalities in Tunisian Women with Premature Ovarian Failure. *Comptes rendus biologies*, (2014); 337(12), 691-694.
- 15) Ceylaner G., Altinkaya S. O., Mollamahmutoglu L., Ceylaner S., Genetic Abnormalities in Turkish Women with Premature Ovarian Failure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, (2010); 110(2), 122-124.
- 16) Geckinli B., Toksoy G., Sayar C., Soylemez M., Yesil G., Aydın H., Devranoglu B. Prevalence of X-Aneuploidies, X-Structural Abnormalities and 46, XY Sex Reversal in Turkish Women with Primary Amenorrhea or Premature Ovarian Insufficiency. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, (2014); 182, 211-215.
- 17) Clement P. et al. *Histology of the Ovary*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; (1997); 2. 929-59 p.
- 18) Sadler T.W., *Langman's medical embryology*. 11th ed. Philadelphia Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; (2010); NLM ID: 101474712(book), p.385.
- 19) Moore K., Persaud T., *İnsan Embriyolojisi (Çev.)*. 6. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (2002); 225-55 p.
- 20) Baltus A. E., Menke D. B., Hu Y.C., Goodheart M. L., Carpenter A. E., de Rooij D. G., & Page D. C. In Germ Cells of Mouse Embryonic Ovaries, the Decision to Enter Meiosis Precedes Premeiotic DNA Replication. *Nature genetics*, (2006); 38(12), 1430-1434.
- 21) Zuckerman S., Baker T. The Development of the Ovary and the Process of Oogenesis, *The ovary*, (1977); 1, 41-67.
- 22) Britannica E., *Encyclopaedia Britannica*: London: Encyclopaedia Britannica (UK) Ltd.(2013).
- 23) Oktay K., Karlikaya G., Akman O., Ojakian G. K., Oktay, M. Interaction of Extracellular Matrix and Activin-A in the Initiation of Follicle Growth in the Mouse Ovary. *Biology of reproduction*, (2000); 63(2), 457-461.
- 24) Piette C., De Mouzon J., Bachelot A., Spira A. In-vitro fertilization: influence of women's age on pregnancy rates. *Human reproduction*, (1990); 5(1), 56-59.
- 25) Persani L., Rossetti R., Cacciatore C. Genes Involved in Human Premature Ovarian Failure. *Journal of molecular endocrinology*, (2010); 45(5), 257-279.

- 26) Nelson S. M., Messow M. C., Wallace A. M., Fleming R., McConnachie A. Nomogram For the Decline in Serum Antimüllerian Hormone: a Population Study of 9,601 Infertility Patients. *Fertility and Sterility*,(2011); 95(2), 736-741.
- 27) Cordts E.B., Christofolini D.M., dos Santos A.A., Bianco B., Barbosa C.P. Genetic Aspects of Premature Ovarian Failure: a Literature Review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. (2011);283(3):635-43.
- 28) Shamilova N.N., Marchenko L.A., Dolgushina N.V., Zaletaev D.V., Sukhikh G.T. The Role of Genetic and Autoimmune Factors in Premature Ovarian Failure. *Journal of assisted reproduction and genetics*. (2013);30(5):617-22.
- 29) Nelson L.M., Anasti J.N., Kimzey L.M., Defensor R.A., Lipetz K.J., White B.J. et al. Development of Luteinized Graafian Follicles in Patients with Karyotypically Normal Spontaneous Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1994);79(5):1470-5.
- 30) Van Kasteren Y., Schoemaker J. Premature Ovarian Failure: a Systematic Review on Therapeutic Interventions to Restore Ovarian Function and Achieve Pregnancy. *Human Reproduction Update*. (1999);5(5):483-92.
- 31) De Vos M., Devroey P., Fauser B.C. Primary Ovarian Insufficiency. *The Lancet*. (2010);376(9744):911-21.
- 32) Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers JF. Incidence of Premature Ovarian Failure. *Obstetrics & Gynecology*. (1986);67(4):604-6.
- 33)Panay N., Kalu E. Management of Premature Ovarian Failure. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. (2009);23(1):129-40.
- 34)Nippita T., Baber R. Premature Ovarian Failure: a Review. *Climacteric*. (2007);10(1):11-22.
- 35) Cox L., Liu J.H. Primary Ovarian Insufficiency: an Update. *International Journal of Women's Health*. (2013);6:235-43.
- 36) Welt C.K. Primary Ovarian Insufficiency: a More Accurate Term for Premature Ovarian Failure. *Clinical Endocrinology*. (2008);68(4):499-509.
- 37) Luborsky J., Meyer P., Sowers M., Gold E., Santoro N. Premature Menopause in a Multiethnic Population Study of the Menopause Transition. *Human Reproduction*. (2003);18(1):199-206.
- 38) Maclaran K., Horner E., Panay N. Premature Ovarian Failure: Long-Term Sequelae. *Menopause International*,(2010); 16(1), 38-41.

- 39) Schmidt P. J., Cardoso G. M., Ross J. L., Haq N., Rubinow D. R., Bondy C. A. Shyness, Social Anxiety, and Impaired Self-esteem in Turner Syndrome and Premature Ovarian failure. *Jama*,(2006); 295(12), 1373-1378.
- 40) Byrne J., Lewis S., Halamek L., Connelly R.R., Mulvihill J.J. Childhood Cancer Survivors' Knowledge of Their Diagnosis and Treatment. *Annals of Internal Medicine*. (1989);110(5):400-3.
- 41) Nicosia S.V., Matus-Ridley M., Meadows A.T. Gonadal Effects of Cancer Therapy in Girls. *Cancer*. (1985); 55(10):2364-72.
- 42) Warne G., Fairley K., Hobbs J.B., Martin F. Cyclophosphamide-induced Ovarian Failure. *New England Journal of Medicine*. (1973);289(22):1159-62.
- 43) Siris E.S., Leventhal B.G., Vaitukaitis J.L. Effects of Childhood Leukemia and Chemotherapy on Puberty and Reproductive Function in Girls. *New England Journal of Medicine*. (1976);294(21):1143-6.
- 44) Anderson R.A., Cameron D.A. Pretreatment Serum Anti-Müllerian Hormone Predicts Long-Term Ovarian Function and Bone Mass After Chemotherapy for Early Breast Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (2011);96(5):1336-43.
- 45) Dunlop C.E., Anderson R.A. Uses of Anti-Müllerian Hormone (AMH) Measurement Before and After Cancer Treatment in Women. *Maturitas*. (2015);80(3):245-50.
- 46) Anasti J.N. Premature Ovarian Failure: An Update. *Fertility and Sterility*. (1998);70(1):1-15.
- 47) Wallace W.H.B., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility Preservation For Young Patients with Cancer: Who is At Risk and What Can Be Offered? *The Lancet Oncology*. (2005);6(4):209-18.
- 48) Raymond J., Izembart M., Marliac V., Dagousset F., Merceron R., Vulpillat M. et al. Temporary Ovarian Failure in Thyroid Cancer Patients After Thyroid Remnant Ablation with Radioactive Iodine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1989);69(1):186-90.
- 49) Ash P. The Influence of Radiation on Fertility in Man. *The British Journal of Radiology*. (1980);53(628):271-8.
- 50) Stillman R.J., Schinfeld J.S., Schiff I., Gelber R.D., Greenberger J., Larson M. et al. Ovarian Failure in Long-Term Survivors of Childhood Malignancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. (1981);139(1):62-6.
- 51) Davis V.J. Female Gamete Preservation. *Cancer*. (2006);107(S7):1690-4.

- 52) Stroud J.S., Mutch D., Rader J., Powell M., Thaker P.H., Grigsby P.W. Effects of Cancer Treatment on Ovarian Function. Fertility and Sterility. (2009);92(2):417-27.
- 53) Morice P., Juncker L., Rey A., El-Hassan J., Haie-Meder C., Castaigne D. Ovarian Transposition for Patients with Cervical Carcinoma Treated by Radiosurgical Combination. Fertility and Sterility. (2000);74(4):743-8.
- 54) Mark-Kappeler C.J., Hoyer P.B., Devine P.J. Xenobiotic Effects on Ovarian Preantral Follicles. Biology of Reproduction. (2011);85(5):871-83.
- 55) Cramer D.W., Xu H., Harlow B.L. Does "Incessant" Ovulation Increase Risk for Early Menopause? American Journal of Obstetrics and Gynecology. (1995);172(2):568-73.
- 56) Busacca M., Riparini J., Somigliana E., Oggioni G., Izzo S., Vignali M. et al. Postsurgical Ovarian Failure After Laparoscopic Excision of Bilateral Endometriomas. American Journal of Obstetrics and Gynecology. (2006);195(2):421-5.
- 57) Hascalik S., Celik O., Sarac K., Hascalik M. Transient Ovarian Failure: a Rare Complication of Uterine Fibroid Embolization. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. (2004); 83(7), 682-685.
- 58) Siddle N., Sarrel P., Whitehead M. The Effect of Hysterectomy on the Age at Ovarian Failure: Identification of a Subgroup of Women with Premature Loss of Ovarian Function and Literature Review. Fertility and Sterility. (1987);47(1):94-100.
- 59) Shelling A.N. Premature Ovarian Failure. Reproduction. (2010);140(5):633-41.
- 60) Doldi N., Belvisi L., Bassan M., Fusi F., Ferrari A. Premature Ovarian Failure: Steroid Synthesis and Autoimmunity. Gynecological Endocrinology (1998); 12(1), 23-28.
- 61) Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H. Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity 1. Endocrine reviews. (1997);18(1):107-34.
- 62) Khole V. Does Ovarian Autoimmunity Play a Role in the Pathophysiology of Premature Ovarian Insufficiency? Journal of Mid-Life Health. (2010);1(1):9.
- 63) Novosad J.A., Kalantaridou S.N., Tong Z.B., Nelson L.M. Ovarian Antibodies as Detected by Indirect Immunofluorescence are Unreliable in the Diagnosis of Autoimmune Premature Ovarian Failure: a Controlled Evaluation. BMC Women's Health. (2003);3(1):2.
- 64) Goswami D., Conway G.S. Premature Ovarian Failure. Human Reproduction Update. (2005);11(4):391-410.

- 65) Kim T.J., Anasti J.N., Flack M.R., Kimzey L.M., Defensor R.A., Nelson L.M. Routine Endocrine Screening for Patients with Caryotypically Normal Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Obstetrics & Gynecology*. (1997);89(5, Part 1):777-9.
- 66) Bakalov V., Vanderhoof V., Bondy C., Nelson L. Adrenal Antibodies Detect Asymptomatic Auto-Immune Adrenal Insufficiency in Young Women with Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*. (2002);17(8):2096-100.
- 67) Nerub J. Addison's Disease-Serological Studies, *ACTA Endocrinol(Copenh)*, (1974);76:142.
- 68) Boscaro M., Betterle C , Sonino N. et al. Early Adrenal Hypofunction in Patients with Organ-Specific Autoantibodies and No Clinical Adrenal Insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*(1994); 79:452.
- 69) Song Y.H., Connor E.L., Muir A. et al. Autoantibody Epitope Mapping of the 21-Hydroxylase Antigen in Autoimmune Addison's Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*(1994); 78:1108.
- 70) Sharara F.I., Seifer D.B., Flaws J.A. Environmental Toxicants and Female Reproduction. *Fertility and Sterility*. (1998);70(4):613-22.
- 71) Smith J.A., Vitale S., Reed G.F., Grieshaber S.A., Goodman L.A., Vanderhoof V.H. et al. Dry Eye Signs and Symptoms in Women with Premature Ovarian Failure. *Archives of Ophthalmology*. (2004);122(2):151-6.
- 72) Morrison J., Givens J., Wiser W., Fish S. Mumps Oophoritis: a Cause of Premature Menopause. *Fertility and Sterility*. (1975);26(7):655-9.
- 73) Familiari U., Larocca L., Tamburrini E., Antinori A., Ortona L., Capelli A. Premenopausal Cytomegalovirus Oophoritis in a Patient with AIDS. *Aids*. (1991);5(4):458.
- 74) Vermeulen A. Environment, Human Reproduction, Menopause, and Andropause. *Environmental Health Perspectives*. (1993);101(Suppl 2):91.
- 75) Chang S.H., Kim C.S., Lee K.S., Kim H., Yim S.V., Lim Y.J. et al. Premenopausal Factors Influencing Premature Ovarian Failure and Early Menopause. *Maturitas*. (2007);58(1):19-30.
- 76) Tuttle A.M., Stämpfli M., Foster W.G. Cigarette Smoke Causes Follicle Loss in Mice Ovaries at Concentrations Representative of Human Exposure. *Human Reproduction*. (2009);24(6):1452-9.
- 77) Alici-Davutoglu E., Akhan S., Bastu E., Gungor-Ugurlucan F., Iyibozkurt A. C., Topuz S. Impact of Premature Ovarian Failure and Hormone Replacement Therapy on

Androgens and Bone Mineral Density in Caryotypically Normal (46,XX) Patients. MINERVA ORTOPEDICA E TRAUMATOLOGICA, (2013); 64(1), 89-96.

78) Kebapcilar A. G., Kulaksizoglu M., Kebapcilar L., Gonen M. S., Ünlü A., Topcu A., Taner C. E. Is There a Link Between Premature Ovarian Failure and Serum Concentrations of Vitamin D, Zinc, and Copper? Menopause, (2013); 20(1), 94-99.

79) Pouresmaeili F., Fazeli Z. Premature Ovarian Failure: a Critical Condition in the Reproductive Potential with Various Genetic Causes. Int. J. Fertil Steril. (2014);8(1):1-12.

80) He C., Kraft P., Chen C., Buring J.E., Paré G., Hankinson S.E. et al. Genome-Wide Association Studies Identify Loci Associated with Age at Menarche and Age at Natural Menopause. Nature Genetics. (2009);41(6):724-8.

81) Perry J.R., Stolk L., Franceschini N., Lunetta K.L., Zhai G., McArdle P.F. et al. Meta-analysis of Genome-wide Association Data Identifies Two Loci Influencing Age at Menarche. Nature Genetics. (2009);41(6):648-50.

82) Vichinsartvichai P., Manolertthewan C., Promrungrueng P. Premature Ovarian Failure Associated with Reciprocal Translocation of Chromosomes 1 and 4: A Case Report and Literature Review. Climacteric(0),(2014); 1-8.

83) Turner H.H. A Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck, and Cubitus Valgus, Am. J. Obstet. Gynecol.(1972);113(2), 279.

84) Bondy C.A. Care of Girls and Women with Turner Syndrome: a Guideline of the Turner Syndrome Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. (2007);92(1):10-25.

85) Mathur A., Stekol L., Schatz D., MacLaren N., Scott M., Lippe B. The Parental Origin of the Single X Chromosome in Turner Syndrome: Lack of Correlation with Parental Age or Clinical Phenotype. American Journal of Human Genetics. (1991);48(4):682.

86) Ferguson-Smith M.A. Caryotype-phenotype Correlations in Gonadal Dysgenesis and Their Bearing on the Pathogenesis of Malformations. Journal of Medical Genetics. (1965);2(2):142.

87) Pasquino A.M., Passeri F., Pucarelli I., Segni M., Municchi G. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. (1997);82(6):1810-3.

88) Modi D., Sane S., Bhartiya D. Accelerated Germ Cell Apoptosis in Sex Chromosome Aneuploid Fetal Human Gonads. Molecular Human Reproduction. (2003);9(4):219-25.

- 89) Sato K., Uehara S., Hashiyada M., Nabeshima H., Sugawara J., Terada Y. et al. Genetic Significance of Skewed X-Chromosome Inactivation in Premature Ovarian Failure. *American Journal of Medical Genetics Part A*. (2004); 130(3):240-4.
- 90) Wooten N., Bakalov V.K., Hill S., Bondy C.A.. Reduced Abdominal Adiposity and Improved Glucose Tolerance in Growth Hormone-Treated Girls with Turner Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (2008);93(6):2109-14.
- 91) Simpson J.L. Gonadal Dysgenesis and Abnormalities of the Human Sex Chromosomes: Current Status of Phenotypic-Caryotypic Correlations. *Birth Defects Original Article Series*. (1975);11(4):23.
- 92) dos Santos A.P., Andrade J.G.R., Piveta C.S.C., de Paulo J., Guerra-Junior G., de Mello M.P. et al. Screening of Y Chromosome Microdeletions in 46, XY Partial Gonadal Dysgenesis and in Patients with a 45, X/46, XY Caryotype or Its Variants. *BMC Medical Genetics*. (2013);14(1):1.
- 93) Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W., Müller J. Occurrence of Gonadoblastoma in Females with Turner Syndrome and Y Chromosome Material: A Population Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (2000);85(9):3199-202.
- 94) Tartaglia N.R., Howell S., Sutherland A., Wilson R., Wilson L. A Review of Trisomy X (47, XXX). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. (2010);5(1):8.
- 95) Linden M.G., Bender B.G., Harmon R.J., Mrazek D.A., Robinson A. 47, XXX: What is the Prognosis? *Pediatrics*. (1988);82(4):619-30.
- 96) Lin H.J., Ndiforchu F., Patell S. Exstrophy of the Cloaca in a 47, XXX child: Review Of Genitourinary Malformations in Triple-X Patients. *American Journal of Medical Genetics*. (1993); 45(6):761-3.
- 97) Goswami R., Goswami D., Kabra M., Gupta N., Dubey S., Dadhwal V. Prevalence of the Triple X Syndrome in Phenotypically Normal Women with Premature Ovarian Failure and Its Association with Autoimmune Thyroid Disorders. *Fertility and Sterility*. (2003);80(4):1052-4.
- 98) Krauss C. M., Turksoy R. N., Atkins L., McLaughlin C., Brown L. G., Page D. C. Familial Premature Ovarian Failure Due To An Interstitial Deletion of The Long Arm of The X Chromosome. *New England Journal of Medicine*,(1987); 317(3), 125-131.
- 99) Fassnacht W., Mempel A., Strowitzki T., Vogt P. Premature Ovarian Failure (POF) Syndrome: Towards the Molecular Clinical Analysis of Its Genetic Complexity. *Current Medicinal Chemistry*. (2006);13(12):1397-410.

- 100) Tharapel A., Anderson K., Simpson J., Martens P., Wilroy Jr. R.S., Llerena Jr. J. et al. Deletion (X)(q26.1-q28) in a Proband and Her Mother: Molecular Characterization and Phenotypic-Caryotypic Deductions. *American Journal of Human Genetics*. (1993);52(3):463.
- 101) Powell C.M., Taggart R.T., Drumheller T.C., Wangsa D., Qian C., Nelson L.M. et al. Molecular and Cytogenetic Studies of an X; Autosome Translocation in a Patient with Premature Ovarian Failure and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics*. (1994);52(1):19-26.
- 102) Marozzi A., Manfredini E., Tibiletti M., Furlan D., Villa N., Vegetti W. et al. Molecular Definition of Xq Common-Deleted Region in Patients Affected by Premature Ovarian Failure. *Human Genetics*. (2000);107(4):304-11.
- 103) Tachdjian G., Aboura A., Portnoi M.F., Pasquier M., Bourcigaux N., Simon T., Christin-Maitre S. Cryptic Xp Duplication Including the SHOX Gene in a Woman with 46, X, del (X)(q21. 31) and Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*, (2008); 23(1), 222-226.
- 104) Quilter C., Karcianas A., Bagga M., Duncan S., Murray A., Conway G., Affara N. Analysis of X Chromosome Genomic DNA Sequence Copy Number Variation Associated with Premature Ovarian Failure (POF). *Human Reproduction*, (2010); 25(8), 2139-2150.
- 105) Cheng D.H., Tan Y.Q., Di Y.F., Li L.Y., Lu G.X. Crypt Y Chromosome Fragment Resulting From an X; Y Translocation in a Patient with Premature Ovarian Failure. *Fertility and Sterility*, (2009); 92(2), 828. e823-828. e826.
- 106) Baronchelli S., Conconi D., Panzeri E., Bentivegna A., Redaelli S., Lissoni S., Sala E. Cytogenetics of Premature Ovarian Failure: an Investigation on 269 Affected Women. *BioMed Research International*, (2011); 1-2.
- 107) Hens L., Devroey P., Waesberghe L.V., Bonduelle M., Van Steirteghem A., Liebaers I. Chromosome Studies and Fertility Treatment in Women with Ovarian Failure. *Clinical Genetics*,(1989); 36(2), 81-91.
- 108) Vichinsartvichai P., Manolertthewan C., Promrungrueng P. Premature Ovarian Failure Associated with Reciprocal Translocation of Chromosomes 1 and 4: a Case Report and Literature Review. *Climacteric*(0),(2014); 1-8.
- 109) Rizzolio F., Pramparo T., Sala C., Zuffardi O., De Santis L., Rabellotti E., Toniolo D. Epigenetic Analysis of the Critical Region I for Premature Ovarian Failure: Demonstration of a Highly Heterochromatic Domain on the Long Arm of the Mammalian X Chromosome. *Journal of Medical Genetics*,(2009); 46(9), 585-592.

- 110) Fortuño C., Labarta E. Genetics of Primary Ovarian Insufficiency: a Review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, (2014); 1-13.
- 111) Loutradis D., Patsoula E., Stefanidis K., Drakakis P., Antonakis G., Bletsas R., Michalas S. Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Mutations Are Not Evident in Greek Women with Premature Ovarian Failure and Poor Responders. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, (2006); 61(1), 56-60.
- 112) Sherman S. L. Premature Ovarian Failure in The Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, (2000); 97(3), 189-194.
- 113) Bennett C. E., Conway G. S., Macpherson J. N., Jacobs P. A., Murray A. Intermediate Sized CGG Repeats Are Not a Common Cause of Idiopathic Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*, (2010); 25(5), 1335-1338.
- 114) Tural S., Tekcan A., Kara N., Elbistan M., Güven D., Tasdemir A. FMR1 Gene Mutation Screening by TP-PCR in Patients with Premature Ovarian Failure and Fragile-X. *Gynecological Endocrinology*(0), (2014); 1-5.
- 115) Bussani C., Papi L., Sestini R., Baldinotti F., Bucciantini S., Bruni V., Scarselli G. Premature Ovarian Failure and Fragile X Premutation: a Study on 45 Women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, (2004); 112(2), 189-191.
- 116) Wheeler A. C., Bailey Jr. D. B., Berry-Kravis E., Greenberg J., Losh M., Mailick M., Sherman S. Associated Features in Females with an FMR1 Premutation. *J. Neurodev. Disord.*, (2014); 6, 30.
- 117) Hagerman R. J., Hagerman P. J. The Fragile X Premutation: Into The Phenotypic Fold. *Current Opinion in Genetics & Development*, (2002); 12(3), 278-283.
- 118) Tassone F., Hagerman R. J., Taylor A. K., Gane L. W., Godfrey T. E., Hagerman P. J. Elevated Levels of *FMR1* mRNA in Carrier Males: A New Mechanism of Involvement in the Fragile-X Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, (2000); 66(1), 6-15.
- 119) Weisman-Shomer P., Cohen E., Fry M. Interruption of the Fragile X Syndrome Expanded Sequence of (CGG)_n by Interspersed (AGG) Trinucleotides Diminishes the Formation and Stability of (CGG)_n Tetrahelical Structures. *Nucleic Acids Research*, (2000); 28(7), 1535-1541.
- 120) Voorhuis M., Onland-Moret N., Fauser B., Ploos v. A. H., van der Schouw Y., Broekmans F. The Association of CGG Repeats In The FMR1 Gene and Timing of Natural Menopause. *Human Reproduction (Oxford, England)*, (2013); 28(2), 496-501.

- 121) Fierabracci A., Bizzarri C., Palma A., Milillo A., Bellacchio E., Cappa M. A Novel Heterozygous Mutation of The AIRE Gene in a Patient with Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED). *Gene*,(2012); 511(1), 113-117.
- 122) Yanase T., Sanders D., Shibata A., Matsui N., Simpson E.R., Waterman M.R. Combined 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency due to a 7-Basepair Duplication in the N-Terminal Region of the Cytochrome P45017 α (CYP17) Gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1990);70(5):1325-9.
- 123) Mullis P.E., Yoshimura N., Kuhlmann B., Lippuner K., Jaeger P., Harada H. Aromatase Deficiency in a Female Who Is Compound Heterozygote for Two New Point Mutations in the P450arom Gene: Impact of Estrogens on Hypergonadotropic Hypogonadism, Multicystic Ovaries, and Bone Densitometry in Childhood 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1997);82(6):1739-45.
- 124) Yanase T. 17 α -Hydroxylase/17, 20-lyase Defects. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. (1995);53(1):153-7.
- 125) Chen Y.T., Mattison D.R., Feigenbaum L., Fukui H., Schulman J.D. Reduction in Oocyte Number Following Prenatal Exposure to a Diet High in Galactose. *Science*. (1981);214(4525):1145-7.
- 126) Levy H.L., Driscoll S.G., Porensky R.S., Wender D.F. Ovarian Failure in Galactosemia. *The New England journal of medicine*. (1984);310(1):50.
- 127) Prestoz L., Couto A., Shin Y., Petry K. Altered Follicle Stimulating Hormone Isoforms in Female Galactosaemia Patients. *European Journal of Pediatrics*. (1997);156(2):116-20.
- 128) Waggoner D., Buist N., Donnell G.. Long-Term Prognosis in Galactosaemia: Results of a Survey of 350 Cases. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. (1990);13(6):802-18.
- 129) Aittomäki K., Herva R., Stenman U.H., Juntunen K., Ylöstalo P., Hovatta O. et al. Clinical Features of Primary Ovarian Failure Caused By a Point Mutation In The Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1996);81(10):3722-6.
- 130) Risma K.A., Clay C.M., Nett T.M., Wagner T., Yun J., Nilson J.H. Targeted Overexpression of Luteinizing Hormone in Transgenic Mice Leads to Infertility, Polycystic Ovaries And Ovarian Tumors. *Proceedings Of The National Academy of Sciences*. (1995);92(5):1322-6.

- 131) Latronico A.C., Chai Y., Arnhold I.J., Liu X., Mendonca B.B., Segaloff D.L. A Homozygous Microdeletion in Helix 7 Of the Luteinizing Hormone Receptor Associated with Familial Testicular and Ovarian Resistance is Due To Both Decreased Cell Surface Expression and Impaired Effector Activation By The Cell Surface Receptor. *Molecular Endocrinology*. (1998);12(3):442-50.
- 132) Bhango A., Buyuk E., Oktay K., Ten S. Phenotypic Features of 46, XX Females with StAR Protein Mutations. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, (2007); 5(2), 633-641.
- 133) Fogli A., Gauthier-Barichard F., Schiffmann R., Vanderhoof V. H., Bakalov V. K., Nelson L. M., Boespflug-Tanguy O. Screening For Known Mutations In EIF2B Genes in a Large Panel Of Patients with Premature Ovarian Failure. *BMC Women's Health*,(2004); 4(1), 8.
- 134) Kosaki K., Sato S., Hasegawa T., Matsuo N., Suzuki T., Ogata T. Premature Ovarian Failure In A Female With Proximal Symphalangism And Noggin Mutation. *Fertility and Sterility*,(2004); 81(4), 1137-1139.
- 135) Luoma P., Melberg A., Rinne J. O., Kaukonen J. A., Nupponen N.N., Chalmers R. M., Majamaa K. Parkinsonism, Premature Menopause and Mitochondrial DNA Polymerase γ Mutations: Clinical and Molecular Genetic Study. *The Lancet*, (2004); 364(9437), 875-882.
- 136) Demirhan O., Türkmen S., Schwabe G., Soyupak S., Akgül E., Taştamir D., Lehmann K. A Homozygous BMPR1B Mutation Causes A New Subtype of Acromesomelic Chondrodysplasia with Genital Anomalies. *Journal of Medical Genetics*,(2005); 42(4), 314-317.
- 137) Pyun J.A., Kim S., Kwack K. Epistasis Between Polymorphisms In ACVR2B and ADAMTS19 is Associated with Premature Ovarian Failure. *Menopause*,(2015); 22(2).
- 138) Pyun J.A., Kim S., Cha D. H., Kwack K. Epistasis Between Polymorphisms In TSHB and ADAMTS16 Is Associated with Premature Ovarian Failure. *Menopause (New York, NY)*.(2014);21(8), 890-895.
- 139) Simpson J. L. Genetic and Phenotypic Heterogeneity in Ovarian Failure. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (2008); 1135(1), 146-154.
- 140) Groome N.P., Illingworth P.J., O'Brien M., Pai R., Rodger F., Mather J. et al. Measurement of Dimeric Inhibin B Throughout The Human Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (1996);81(4):1401-5.

- 141) Halvorson L., DeCherney A.. Inhibin, Activin and Follistatin In Reproductive Medicine. Fertility and Sterility. (1996);65(3):459-69.
- 142) Findlay J., Drummond A., Dyson M., Baillie A., Robertson D., Ethier J.F. Recruitment and Development Of The Follicle; The Roles Of The Transforming Growth Factor- β Superfamily. Molecular and Cellular Endocrinology. (2002);191(1):35-43.
- 143) Prendergast K.A., Burger L.L., Aylor K.W., Haisenleder D.J., Dalkin A.C., Marshall J.C. Pituitary Follistatin Gene Expression In Female Rats: Evidence That Inhibin Regulates Transcription. Biology of Reproduction. (2004);70(2):364-70.
- 144) Burger H.G., Dudley E.C., Robertson D.M., Dennerstein L. Hormonal Changes In The Menopause Transition. Recent Progress in Hormone Research. (2001);57:257-75.
- 145) Shelling A.N., Burton K.A., Chand A.L., France J.T., Farquhar C.M. et al. Inhibin: A Candidate Gene For Premature Ovarian Failure. Human Reproduction. (2000);15(12):2644-9.
- 146) Marozzi A., Porta C., Vegetti W., Crosignani P., Tibiletti M., Dalpra L. et al. Mutation Analysis Of The Inhibin Alpha Gene In A Cohort Of Italian Women Affected By Ovarian Failure. Human Reproduction. (2002);17(7):1741-5.
- 147) Corre T., Schuettler J., Bione S., Marozzi A., Persani L., Rossetti R. et al. A Large-Scale Association Study to Assess The Impact Of Known Variants Of The Human INHA Gene On Premature Ovarian Failure. Human Reproduction. (2009);24(8):2023-8.
- 148) Dixit H., Rao K., Padmalatha V., Kanakavalli M., Deenadayal M., Gupta N., Singh L. Mutational Analysis Of The Betaglycan Gene-Coding Region In Susceptibility For Ovarian Failure. Human Reproduction, (2006); 21(8), 2041-2046.
- 149) Qin Y., Choi Y., Zhao H., Simpson J. L., Chen Z.J., Rajkovic A. NOBOX Homeobox Mutation Causes Premature Ovarian Failure. The American Journal of Human Genetics,(2007); 81(3), 576-581.
- 150) Bouilly J., Bachelot A., Broutin I., Touraine P., Binart N. Novel NOBOX Loss-of-function Mutations Account For 6,2% of Cases In A Large Primary Ovarian Insufficiency Cohort. Human Mutation, (2011); 32(10), 1108-1113.
- 151) Zhao H., Chen Z.J., Qin Y., Shi Y., Wang S., Choi Y., Rajkovic A. Transcription Factor< i> FIGLA</i> is Mutated in Patients with Premature Ovarian Failure. The American Journal of Human Genetics, (2008); 82(6), 1342-1348.
- 152) Tosh D., Rani H. S., Murty U. S., DeenadayalA., Grover P. Mutational Analysis of The FIGLA Gene In Women with Idiopathic Premature Ovarian Failure. Menopause (New York, NY),(2015); 22(5), 520-526.

- 153) Watkins W. J., Umbers A. J., Woad K. J., Harris S. E., Winship I. M., Gersak K., Shelling A. N. Mutational Screening of *FOXO3A* and *FOXO1A* In Women with Premature Ovarian Failure. *Fertility and Sterility*,(2006); 86(5), 1518-1521.
- 154) Qin Y., Vujovic S., Li G., Li J., Dagleish R., Simpson J. L., Al-Azzawi F. Ethnic Specificity Of Variants Of The *ESR1*, *HK3*, *BRSK1* Genes and The 8q22. 3 Locus: No Association with Premature Ovarian Failure (POF) In Serbian Women. *Maturitas*,(2014); 77(1), 64-67.
- 155) Liu L., Tan R., Cui Y., Liu J., Wu J. Estrogen Receptor α Gene (*ESR1*) Polymorphisms Associated with Idiopathic Premature Ovarian Failure In Chinese Women. *Gynecological Endocrinology*,(2013); 29(2), 182-185.
- 156) Gao F., Zhang J., Wang X., Yang J., Chen D., Huff V., Liu Y. *Wt1* Functions In Ovarian Follicle Development By Regulating Granulosa Cell Differentiation. *Human Molecular Genetics*,(2013); 423.
- 157) Shimizu Y., Kimura F., Takebayashi K., Fujiwara M., Takakura K., Takahashi, K. Mutational Analysis Of The *PTEN* Gene In Women with Premature Ovarian Failure. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, (2009); 88(7), 824-825.
- 158) Ojeda D., Lakhal B., Fonseca D. J., Braham R., Landolsi H., Mateus H. E., Laissue P. Sequence Analysis Of The *CDKN1B* Gene In Patients with Premature Ovarian Failure Reveals A Novel Mutation Potentially Related To The Phenotype. *Fertility and Sterility*,(2011); 95(8), 2658-2660.
- 159) Fonseca D.J., Garzón E., Lakhal B., Braham R., Ojeda D., Elghezal H., Laissue P. Screening For Mutations Of The *FOXO4* Gene In Premature Ovarian Failure Patients. *Reproductive Biomedicine Online*, (2012); 24(3), 339-341.
- 160) Chen B., Suo P., Wang B., Wang J., Yang L., Zhou S., Cao Y. Mutation Analysis Of The *WNT4* Gene In Han Chinese Women with Premature Ovarian Failure. *Reproductive Biology and Endocrinology*, (2011); 9(1), 75.
- 161) Mandon-Pépin B., Touraine P., Kuttenn F., Derbois C., Rouxel A., Matsuda F., Fellous M. Genetic Investigation Of four Meiotic Genes In Women with Premature Ovarian Failure. *European Journal of Endocrinology*, (2008); 158(1), 107-115.
- 162) Wang J.L., Li S.L., Qin Y.Y., Chen Z.J. Analysis of Progesterone Receptor Membrane Component 1 Mutation In Han Chinese Women with Premature Ovarian Failure. *Reproductive Biomedicine online*,(2014); 29(5), 640-643.

- 163) Murray A., Webb J., Dennis N., Conway G., Morton N. Microdeletions in FMR2 May Be A Significant Cause Of Premature Ovarian Failure. *Journal of Medical Genetics*,(1999); 36(10), 767-770.
- 164) Chatterjee S., Singh R., Kadam S., Maitra A., Thangaraj K., Meherji P., Modi D. Longer CAG Repeat Length In The Androgen Receptor Gene Is Associated with Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*, (2009); 296.
- 165) Beke A., Piko H., Haltrich I., Csomor J., Matolcsy A., Fekete G., Karcagi V. Molecular Cytogenetic Analysis of Xq Critical Regions in Premature Ovarian Failure. *Molecular Cytogenetics*,(2013); 6(1), 62.
- 166) Di Pasquale E., Rossetti R., Marozzi A., Bodega B., Borgato S., Cavallo L., Sacco M. Identification Of New Variants Of Human BMP15 Gene In A Large Cohort Of Women with Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,(2006); 91(5), 1976-1979.
- 167) Fortuño C., Labarta E. Genetics of Primary Ovarian Insufficiency: A Review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, (2014); 1-13.
- 168) Bertini V., Ghirri P., Bicocchi M. P., Simi P., Valetto A. Molecular Cytogenetic Definition Of A Translocation t (X; 15) Associated with Premature Ovarian Failure. *Fertility and Sterility*,(2010); 94(3), 1097. e1095-1097. e1098.
- 169) Lakhal B., Braham R., Berguigua R., Bouali N., Zaouali M., Chaieb M. et al. Cytogenetic Analyses of Premature Ovarian Failure Using Caryotyping and Interphase Fluorescence in situ Hybridization (FISH) in a Group of 1000 Patients, *Clin. Genet.* (2010);78 (2) 181–185.
- 170) Toniolo D. X-linked Premature Ovarian Failure: A Complex Disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.*(2006); 16 (3): 293–300.
- 171) Persani L., Rossetti R., Cacciato C., Bonomi M. Primary Ovarian Insufficiency: X Chromosome Defects and Autoimmunity. *J. Autoimmun* (2009); 33 (1): 35–41.
- 172) Jin M., Yu Y., Huang H. An Update On Primary Ovarian Insufficiency. *Sci. China Life Sci.*(2012); 55 (8): 677–686.
- 173) Laissue P., Vinci G., Veitia R.A., Fellous M. Recent Advances In The Study Of Genes Involved In Non-syndromic Premature Ovarian Failure, *Mol. Cell Endocrinol.* (2008);282 (1–2),101–111.
- 174) Christin-Maitre S., Vasseur C., Portnoi M.F., Bouchard P. Genes and Premature Ovarian Failure, *Mol. Cell Endocrinol.* (1998); 145 (1–2), 75–80.

- 175) Schlessinger D., Herrera L., Crisponi L., Mumm S., Percesepe A., Pellegrini M. et al. Genes and Translocations Involved in POF, *Am. J. Med. Genet.* (2002); 111 (3), 328–333.
- 176) Portnoi M.F., Aboura A., Tachdjian G., Bouchard P., Dewailly D., Bourcigaux N. et al. Molecular Cytogenetic Studies of Xq Critical Regions in Premature Ovarian Failure Patients, *Hum. Reprod.* (2006); 21 (9), 2329–2334.
- 177) Eggermann T., Meschede D., Schuler H., Palm S., Glaser D., Horsthemke B. et al. Premature Ovarian Failure Associated with A Small Terminal Xq Deletion: Narrowing the POF1 Region Down to Xq27.2/ Xq27.3-qter, *Clin. Genet.* (2005); 67 (5), 434–437.
- 178) Rossetti F., Rizzolio F., Pramparo T., Sala C., Bione S., Bernardi F. et al. A Susceptibility Gene For Premature Ovarian Failure (POF) Maps to Proximal Xq28, *Eur. J. Hum. Genet.*(2004); 12 (10), 829–834.
- 179) Hanson L., Bryman I., Barren M.L. et al. Genetic Analysis of Mosaicism in 53 Women with Turner Syndrome, *Hereditas*,(2001); vol. 134, no. 2, pp. 153–159.
- 180) Cameron M., Grover S., Moore P., Jayasinghe Y. Nonchromosomal, Non-iatrogenic Premature Ovarian Failure In An Adolescent Population: A Case Series, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, (2008); vol. 21, no. 1, pp. 3–8.
- 181) Hreinsson J.G., Ojala M., Fridström M. et al. Follicles Are Found In The Ovaries Of Adolescent Girls with Turner's Syndrome, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (2002); vol. 87, no. 8, pp. 3618–3623.
- 182) Zinn A.R. The X Chromosome and The Ovary, *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, (2001); vol. 8, no. 1, supplement, pp. S34–S36.
- 183) Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M. Sex Chromosome Loss and Aging: In Situ Hybridization Studies On Human Interphase Nuclei, *American Journal of Human Genetics*, (1995); vol. 57, no. 5, pp. 1143–1150.
- 184) Wojda A., Witt M. Manifestations of Ageing At The Cytogenetic Level, *Journal of Applied Genetics*, (2003); vol. 44, no. 3, pp. 383–399.
- 185) Davison R.M., Davis C.J., Conway G.S. The X Chromosome and Ovarian Failure, *Clinical Endocrinology*, (1999); vol. 51, no. 6, pp. 673–679.
- 186) Pal L., Santoro N. Premature Ovarian Failure (POF): Discordance Between Somatic and Reproductive Aging, *Ageing Research Reviews*, (2002); vol. 1, no. 3, pp. 413–423.
- 187) Villanueva A.L., Rebar R.W. Triple-X Syndrome and Premature Ovarian Failure,” *Obstetrics and Gynecology*, (1983); vol. 62, supplement 3, pp. 70s–73s.
- 188) Brambila-Tapia A.J.L., Rivera H., García-Castillo H., Domínguez-Quezada M.G., Dávalos-Rodríguez I.P., 47,XXX/45,X/46,XX Mosaicism In A Patient with Turner

Phenotype and Spontaneous Pubertal Development,” *Fertility and Sterility*, (2009); vol. 92, no. 5, pp. 1747.e5–1747.e7.

189) Holland C.M. 47,XXX In An Adolescent with Premature Ovarian Failure and Autoimmune Disease, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, (2001); vol. 14, no. 2, pp. 77–80.

190) Burgoyne P.S., Baker T.G. Meiotic Pairing and Gametogenic Failure, *Symposia of the Society for Experimental Biology*, (1984); vol. 38, pp. 349–362.

191) Harley V.R., Clarkson M.J., Argentaro A. The Molecular Action and Regulation of the Testis-Determining Factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9], *Endocr. Rev.* (2003); 24 (4), 466–487.

192) Kelly T.E., Franko J.B., Rogol A., Golden W.L. Discordant Phenotypes and 45,X/46,X,idic(Y), *J. Med. Genet.* (1998); 35 (10), 862–864.

193) Castronovo C., Rossetti R., Rusconi D. et al. Gene Dosage As A Relevant Mechanism Contributing to the Determination Of Ovarian Function In Turner Syndrome, *Hum. Reprod.* (2014); 29 (2): 368–379.

194) Persani L., Rossetti R., Di Pasquale E., Cacciatore C., Fabre S. The Fundamental Role of Bone Morphogenetic Protein 15 in Ovarian Function and Its Involvement in Female Fertility Disorders. *Hum. Reprod. Update* (2014); 20 (6): 869–883.

195) Layman L.C. Editorial: BMP15--the First True Ovarian Determinant Gene On The X-Chromosome? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2006); 91 (5): 1673–1676.

196) Lacombe A., Lee H., Zahed L. et al. Disruption of POF1B Binding To Nonmuscle Actin Filaments Is Associated with Premature Ovarian Failure. *Am. J. Hum. Genet.* (2006); 79 (1): 113–119.

197) Stolk L., Zhai G., van Meurs J.B., Verbiest M.M., Visser J.A., Estrada K. et al. Loci At Chromosomes 13, 19 and 20 Influence Age at Natural Menopause, *Nat. Genet.* (2009); 41 (6), 645–647.

198) Aboura A., Dupas C., Tachdjian G., Portnoi M.F., Bourcigaux N., Dewailly D., Donadille B. Array Comparative Genomic Hybridization Profiling Analysis Reveals Deoxyribonucleic Acid Copy Number Variations Associated with Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, (2009); 94(11), 4540–4546.

199) Layman L.C. et al. *The Genetic Basis Of Female Infertility, Principles and practice of medical genetics*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, (2002); P. 947–60.

- 200) Gersen S.L., Keagle M.B.(eds.), The Principles of Clinical Cytogenetics, Springer Science +Business Media New York (2013); Third Edition, DOI 0.1007/978-1-4419-1688-4-11.
- 201) Norling A., Hirschberg A., Rodriguez-Wallberg K., Iwarsson E., Wedell A., Barbaro M. Identification of A Duplication Within The GDF9 Gene and Novel Candidate Genes For Primary Ovarian Insufficiency (POI) By A Customized High-resolution Array Comparative Genomic Hybridization Platform. Human reproduction, (2014); 29(8), 1818-1827.
- 202) Wu Y., Ghosh S., Nishi Y., Yanase T., Nawata H., Hu Y. The Orphan Nuclear Receptors NURR1 and NGFI-B Modulate Aromatase Gene Expression In Ovarian Granulosa Cells: A Possible Mechanism For Repression Of Aromatase Expression Upon Luteinizing Hormone Surge. Endocrinology,(2005); 146(1), 237-246.
- 203) Mendelsohn B. A., Mehta N., Hameed B., Pekmezci M., Packman S., Ralph J. Adult-Onset Fatal Neurohepatopathy in a Woman Caused by MPV17 Mutation. Journal of Inherited Metabolic Disease, (2013); 13, 37-41.
- 204) Cohen I., Speroff L. Premature Ovarian Failure: Update. Obstet Gynecol Surv. (1991);46:156-62.
- 205) Bachelot A., Rouxel A., Massin N., Dulon J., Courtillot C., Matuchansky C. et al. POF-GIS Study Group. Phenotyping and Genetic Studies of 357 Consecutive Patients Presenting with Premature Ovarian Failure. Eur. J. Endocrinol. (2009);161:179-87.
- 206) Bentzen J.G., Forman J.L., Larsen E.C., Pinborg A., Johannsen T.H., Schmidt L., Friis-Hansen L., Nyboe Andersen A. Maternal Menopause As A Predictor Of Anti-Müllerian Hormone Level and Antral Follicle Count In Daughters During Reproductive Age, Human Reproduction, (2013); Vol.28, No.1 pp. 247–255.
- 207) Zhao X.X., Suzumori N., Yamaguchi M., Suzumori K. Mutational Analysis of the Homeobox Region Of the Human NOBOX Gene in Japanese Women Who Exhibit Premature Ovarian Failure. Fertil. Steril.(2005); 83(6): 1843–1844.
- 208) Qin Y., Shi Y., Zhao Y., Carson S.A., Simpson J.L., Chen Z.J. Mutation Analysis of NOBOX Homeodomain In Chinese Women with Premature Ovarian Failure. Fertil. Steril.(2009); 91 (Suppl. 4): 1507–1509.
- 209) Jiang M., Aittomäki K., Nilsson C. et al. The Frequency of An Inactivating Point Mutation (566C→T) Of The Human Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene In Four Populations Using Allele-Specific Hybridization and Time-Resolved Fluorometry. J. Clin. Endocrinol. Metab.(1998); 83 (12): 4338–4343.

- 210) Takebayashi K., Takakura K., Wang H., Kimura F., Kasahara K., Noda Y. Mutation Analysis Of The Growth Differentiation Factor-9 and -9B Genes In Patients with Premature Ovarian Failure and Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril.*(2000); 74 (5): 976–979.
- 211) Chand A.L., Ponnampalam A.P., Harris S., Winship I.M., Shelling A.N. Mutational Analysis of BMP15 and GDF9 as Candidate Genes For Premature Ovarian Failure. *Fertil. Steril.*(2006); 86 (4): 1009–1012.
- 212) Bodega B., Porta C., Crosignani P.G., Ginelli E., Marozzi A. Mutations In The Coding Region Of The FOXL2 Gene Are Not A Major Cause Of Idiopathic Premature Ovarian Failure. *Mol. Hum. Reprod.*(2004); 10 (8): 555–557.
- 213) Chatterjee S., Modi D., Maitra A. et al. Screening For FOXL2 Gene Mutations In Women with Premature Ovarian Failure: An Indian Experience. *Reprod. Biomed. Online* (2007); 15 (5): 554–560.
- 214) Ni F., Wen Q., Wang B. et al. Mutation Analysis of FOXL2 Gene In Chinese Patients with Premature Ovarian Failure. *Gynecol. Endocrinol.*(2010); 26 (4): 246–249.