



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BÖLÜMÜ**

Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

**PREMATURE OVARYAN YETMEZLİK
ETYOLOJİSİNDE
SERUM VASPİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Nur KOYUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM BÖLÜMÜ**

Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

**PREMATURE OVARYAN YETMEZLİK
ETYOLOJİSİNDE
SERUM VASPİN DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma Nur KOYUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nafiye YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi'nde asistanlığımızın ilk gününden son gününe kadar eğitimimizi destekleyen, daha iyi olmamız için fedakarlık gösteren ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren sayın Başhekimim Prof.Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e, zor zamanlarımı kolaylaştıran, akademik hayatı başta olmak üzere cerrahi bilgi ve tecrübesini örnek aldığım, eğitim sevgisiyle meslek hayatıma örnek olan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Nafiye YILMAZ'a, asistanlığımın her aşamasında eğitimime katkı sunan sevgili hocalarıma ve uzmanlarıma, tezimde bana destek olan Doç.Dr. Hatice AKKAYA'ya, tez çalışmamda ve eğitim hayatımda büyük emeği geçen Op.Dr. Fatma SALİH'e, tezimde çalışmalarından yararlandığım ve yayınlarını benimle paylaşan Prof.Dr.Agnieszka RAK a, 4 yıl boyunca desteklerini yanımda hissettiğim eş kdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma, hayatımın her anında yanımda olan bana sonsuz desteklerini esirgemeyen, eğitim hayatım boyunca hep daha iyisi için beni cesaretlendiren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan annem ve babama, her zaman ve her koşulda beni destekleyen ablalarım ve erkek kardeşime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatma Nur KOYUN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENELBİLGİLER	3
2.1. PREMATÜR OVARYAN YETMEZLİK (POY)	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Ovaryan Fizyoloji ve Patogenez	4
2.1.5. Etiyoloji.....	7
2.1.5.1. Genetik nedenler:	8
2.1.5.1.1. Yapısal ve sayısal kromozom anomalileri:	9
2.1.5.1.2. Gonadotropin reseptörleri:	14
2.1.5.1.3. Steroidogenez enzim defektleri:	14
2.1.5.1.4. Galaktozemi:	15
2.1.5.2. Otoimmün hastalıklar:.....	16
2.1.5.3. İatrojenik nedenler:	19
2.1.5.4. Çevresel faktörler ve enfeksiyonlar:	19
2.1.6. Tanı ve Tarama	20
2.1.7. Klinik Değerlendirme.....	24
2.1.8. Uzun Dönem Etkiler	24
2.1.8.1. Yaşam beklentisi:	25
2.1.8.2. Kas iskelet sistemi etkileri:	25
2.1.8.3. Kardiyovasküler sistem etkileri:	26
2.1.8.4. Nörolojik sağlık ve emosyonel durum:	27
2.1.8.5. Cinsel sağlık:	28

2.2. VASPİN	29
2.2.1. Yapısı	29
2.2.2. Fizyolojik Özellikleri	29
3. MATERYAL ve METOD.....	31
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	33
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER.....	55
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	55
EK-2. ETİK KURUL KARARI.....	59
9. ÖZGEÇMİŞ	63

KISALTMALAR

β-HCG	: Human Koryonik Gonadotropin Beta
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynaecologists
AMH	: Anti-müllerian Hormon
BMI	: Body Mass Index
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FMR	: Fragile Side Mental Retardaiton 1
FMRP	: Frajil X Mental Retardasyon Protein
FSH	: Follikül Stimulan Hormon
HRT	: Hormon Replasman Tedavisi
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
LH	: Luteinizan Hormon
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
POF	: Premature Ovarian Failure
POY	: Prematür Ovaryan Yetmezlik/ Primer Ovaryan Yetersizlik
PRL	: Prolaktin
SD	: Standart Derivasyon
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Prematür ovaryan yetmezlik nedenleri.....	8
Tablo 2.2. Sporadik POI'de aday gen yaklaşımı ile tespit edilen nedensel genler (30).....	13
Tablo 2.3. Kadın subfertilitesinin POY'ın yeri (83).....	23
Tablo 2.4. POY tanı algoritması (86)	23
Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı	35
Tablo 4.2. POY grubunda amenore türü ve sekonder amenore süresi ile aile öyküsü ve sistemik hastalık durumu	36
Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı	36
Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında serum Vaspın değerinin dağılımı	37
Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özellikler ile serum Vaspın değeri arasındaki ilişki	38
Tablo 4.6. POY grubunda aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında serum Vaspın değerinin dağılımı.....	39
Tablo 4.7. Sigara kullanan kadınlarda çalışma grupları arasında serum Vaspın değerinin dağılımı	39
Tablo 4.8. POY tanılı kadın hastalarda yaş grubuna, sigara kullanma durumuna ve FSH grubuna göre serum vaspın düzeyinin dağılımı.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında serum Vaspin değerinin dağılımı..... 37



ÖZET

AMAC: Çalışmamızın amacı etyolojisi net olmayan idiyopatik prematüre ovaryan yetmezlik tanılı hastalarda adipoz doku kökenli serin proteaz inhibitörü olan vaspinin serum düzeyi ile idiyopatik prematüre ovaryan yetmezlik ile ilişkisini ortaya koymaktır.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamız için hastanemiz 72300690-799 sayı numaralı Akademik Kurul kararı ve 27.02.2020 tarihli 349 sayı numaralı Etik Kurul onayı alındı (EK-2). Çalışmamız 2020 Şubat – 2020 Temmuz tarihleri arasında vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Aile Planlaması ve Reprodüktif Endokrinoloji Kliniği'ne başvuran 69'u 46,XX karyotipe sahip idiyopatik prematür ovaryan yetmezlik (POY) tanısı almış hasta grubumuz ve 70 reprodüktif dönemde fertil sağlıklı toplamda 139 kadın dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı. Amenore ile başvuran hastalardan random, diğer hastalardan menstrüel siklusun 2 yada 3. günü içerisinde kan örneği alındı. Alınan örnekler santrifüj edilerek serum örnekleri -80 °C de dondurularak saklandı. Serum örnekleri toplu olarak ELISA kit yöntemiyle çalışıldı. Gruplar arasındaki tüm veriler SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza dahil edilen premature ovaryan yetmezlik tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında serum vaspinin değeri açısından POY grubunda kontrol grubuna göre daha düşük seviyede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (POY grubunda ortalama değer 0.79ng/ml, kontrol grubunda ortalama değer 1.08ng/ml) ($p<0.001$). Araştırmaya dahil edilen POY tanılı hastaların FSH ve LH değerleri kontrol grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak yüksek ($p<0.001$) iken E2 ve AMH değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Prematür ovaryan yetmezlik tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite ve abortus sayıları ile sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). T4 ve Prolaktin için hesaplanan p değerleri sırasıyla 0,047 ve 0.036 olup referans aralığında zayıf

anlamli bulundu. POY ve kontrol grubunda TSH değeri istatistiksel olarak anlamlı deęildi ($p>0.05$).

SONUÇ: Çalışmamız sonucunda idiyopatik prematür ovaryan yetmezliği olan kadınlarda serum vaspin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. POY grubunda vaspin seviyesinin düşük olması nedeni ile hastalığın patofizyolojisinde yer alan apopitoz yollarında etkili olabileceği düşünölmektedir. İdiyopatik POY patofizyolojisinde apopitoz mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi, vaspinin POY tanısında etyolojiye yönelik kullanılabilecek bir belirteç olup olamayacağı ileride yapılacak daha fazla vaka katılımlı çalışmalarda gösterilebilir.

Anahtar Kelimeler: Primer Ovaryan Yetmezlik, Premature Menapoz, Vaspin, Adiponektin, Apopitozis, Folliküler Atrezi

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study was to reveal the serum levels of vaspin, an adipose tissue derived serin protease inhibitor in patients with unknown etiology of idiopathic premature ovarian failure and its relationship with idiopathic premature failure.

MATERIALS AND METHODS: For our study, 72300690-799 numbered our hospital's Academic Council Approval and 349 numbered Ethic Council (EK-2) approval was obtained. Our study has planned as a case-control study at the time interval between February 2020- June 2020. 139 patients who applied to Family Planning and Reproductive Endocrinology Clinic of Ankara City Hospital between February to June 2020 were included to our study. 69 of 139 patients included had a diagnosis of premature ovarian failure (pof) with 46,XX karyotype . The control group was formed with 70 women who has a healthy reproductive period. The patients attended to the study was informed about the study and their written consents were obtained. Two tubes of blood samples were taken randomly from the patients with amenorrhea and on the 2. Or 3. Day of the Menstrual cycle from the other patients. The samples were centrifuged and serum samples were kept frozen at -80°C. The serum samples were studied with Elisa kit method/procedure. All the data between the groups were statistically analysed with SPSS 22(Statistical Package for Social Sciences) program.

FINDINGS: There was a statistical significant difference in between patients with diagnosis of premature ovarian failure and healthy control group in terms of serum vaspin levels , comparing to control group, in POF group there were lower levels . (median value of POF group was 0.79ng/ml, median value of the control group was 1.08 ng/ml) ($p<0.001$). While the levels of FSH and LH of patients with a diagnosis of pof included to the study were significantly higher than the healthy control group($p<0.001$) their E2 and AMH levels were significantly lower ($p<0.001$). There was no statistically significant difference found between the patients with a diagnosis of premature ovarian failure included in the study and the healthy control group in terms of age, height, body weight, body mass index (BMI), gravida, parity and

abortion numbers and smoking status ($p>0.05$) . The calculated p values for T4 and Prolactin were found as 0.047 and 0.036 and were found to be weakly significant in the reference range. TSH levels of POF and control group were not statistically significant ($p>0.05$).

RESULTS: As a result of our study serum vaspin levels in women with diagnosis of idiopathic POF were found lower comparing to the healthy control group. The lower serum vaspin levels in the POF group might act on apoptosis pathway involved in the pathophysiology of the disease. To better understand the apoptosis mechanism of pathophysiology of the idiopathic pof, whether to use vaspin as a marker in the diagnosis of the pof can be demonstrated with more applicants in further case studies.

Key Words: Premature Ovarian Failure, Primary Ovarian Insufficiency, Premature Menopause, Vaspin, Adiponectin, Apoptosis, Follicular Atresia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür ovaryen yetmezliğin kesin bir tanı kriteri olmamasına rağmen ESHRE 2016 klavuzu 40 yaşından genç kadınlarda en az 4 ay süren oligo/amenore, 4 hafta ara ile FSH değerinin 25mIU/mL üzeri olması olarak tanımlamıştır (1). Bu durum anovulasyon, sex steroidlerinde bozulma ve amenore ile karakterizedir. Prematur ovaryan yetmezlik tanımı hastalığın komplike olmasını ve seyrini yeterince açıklayamadığı düşünülerek son dönemlerde Premature ovaryen yetmezlik yerine, prematüre menopoz, prematür ovaryan yetersizlik (Prematur ovarian insufficiency-POI) tanımları da kullanılmaya başlanmıştır.

Prematüre ovaryan yetmezlik potansiyel birçok nedeni olan heterojen bir hastalıktır ve tanı kriterleri konusunda günümüzde yeterince net bir fikir yoktur. POY tanımı 40 yaşından genç kadınlarda en az 4 ay süren oligo/amenore, 4 hafta ara ile FSH değerinin 25mIU/mL üzeri olması olarak tanımlamıştır (1). Bir diğer tanım ise FSH seviyesinin en az iki ölçümde 25-40 mIU/mL üzerinde olması olarak değerlendirilmiştir (2).

Prematür ovaryan yetmezlik 40 yaş altında ki kadınların %1 ini etkilemektedir fakat yaygınlığı yaşa göre değişmektedir. 18-25 yaş arasında 1/10000, 25-30 yaş arasında 1/1000 ve 30-40 yaş arasında 1/100 (1). Prematür ovaryan yetmezlik primer amenore, sekonder amneore veya oligomenore şikayeti ile karşımıza gelebilir. Primer amenorelerin %10-28 i ve sekonder amenorelerin %4-18 prematür ovaryen yetmezlik tanısı alır (3). POY vakalarının % 4-31'inde pozitif aile öyküsü vardır (4).

POY etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Vakaların büyük bir çoğunluğunun nedeni bilinmemektedir ve idiyopatik olarak ifade edilir. POY için bilinen potansiyel etkenler genetik anomaliler, otoimmün nedenler, metabolik hastalıklar, iatrojenik nedenler, enfeksiyonlar ve çevresel faktörlerdir.

POY kadın sağlığı üzerinde fiziksel ve psikolojik yıkıcı etkilere sahiptir. En önemli etkilerinden biri ise subfertilitedir. Kadın sağlığı üzerinde morbidite ve mortaliteyi artırır ve infertiliteye neden olur. Azalan östrojen seviyesine bağlı olarak

uzun dönemde osteoporoz, kardiyovasküler hastalık riskinde artış, seksüel disfonksiyon gibi pek çok olumsuz durum ortaya çıkabilir. Bu yüzden POY’de hasta yönetimi çok yönlü olarak ve multidisipliner bir yaklaşımla ele alınmalıdır.

POY etyopatogenezinde ortaya atılan mekanizmalar over rezervinin azlığı ya da yokluğu ve ovaryan folliküler atrezi hızındaki artmadır. Folliküler atrezi multiple düzenleyicilerin olduğu kompleks bir durumdur ve folliküler atrezi mekanizması çeşitli yollarla ile aktiveleşebilir ve ovaryan rezervin azalması ve ovaryan folliküllerin bitmesine yol açarak prematür ovaryan yetmezliğe neden olabilir (5).

Memeli follikülogenezi; folliküler atrezi ve folliküler büyümeyi kapsayan granüloza hücrelerinin farklılaşması, proliferasyonu ve hücre siklus döngüsü gibi süreçleri kapsar. Fakat sadece birkaç follikül ovulasyon aşamasına geçer ve folliküllerin çoğu ovulasyondan önce atrezi ile kaybedilir ve bu dejeneratif süreç granüloza hücre apoptozisi ile başlatılır (6). Hem proliferasyon hem de apoptozis granüloza hücrelerinde gelişmesi doğal bir olaydır ve follikülogenez, oosit kaybı/seçilimi ve atrezi bu olaylarla bağlantılıdır (7). Kurwska ve arkadaşları yaptığı çalışmada vaspinin granuloza hücre proliferasyonunu ve hücre döngüsünün S ve G2 / M fazlarına ilerlemesini önemli ölçüde artırdığını ve apoptozu azalttığını bildirilmiştir (7). İdiyopatik POY patogenezinde apoptozisin yeri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada ki amacımız antiapoptotik olduğu gösterilen vaspinin POY hasta grubunda serum düzeyinin nasıl etkilendiğini görmek ve literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENELBİLGİLER

2.1. PREMATÜR OVARYAN YETMEZLİK (POY)

2.1.1. Tanım

Prematür ovaryan yetmezlik güncel 2016 ESHRE klavuzunda 40 yaşından genç kadınlarda en az 4 ay süren oligo/amenore ve 4 hafta ara ile FSH değerin 25mIU/mL üzeri olması olarak tanımlanmıştır (1)

POY’ de hastalar kliniğe primer veya sekonder amenore ile başvurur. Primer amenore 14 yaşında messtrasyonun olmamasının yanısıra sekonder sex karakterlerinin gelişmemesi yada 16 yaşında sekonder sex karakterlerinin gelişmesine rağmen menstrasyonun olmaması, sekonder amenore daha önce menstrasyon olan bir kadında 6 ay veya önceki 3 siklüsün toplamı kadar sürede menstrasyonun görülmemesi olarak tanımlanır (8).

Menopoz potansiyel fonksiyonel folliküllerin tükenmesi ile ortaya çıkan adet kesilmesi ve üreme fonksiyonlarının kaybolması olarak tanımlanır (9).Doğal menopoz yaşı ($\pm$ SD) 50 ± 4 kabul edilir. Menopoz başka bir nedene bağlı olmadan kadının üreme kapasitesinin 12 aydan uzun süren amenore ile birlikte sonlanmasıdır (10). Erken menopoz terimi ise kadınların 45 yaş altında en az 1 sene menstrüasyon görmemesi durumunda kullanılmaktadır. Artmış serum FSH düzeyi ve amenore hem doğal menopoz hem de POF ta ortak bulgulardır. Fertilité 30 yaşından sonra azalmaya başlar ve 35 yaşından sonra anlamlı ölçüde azalır ve doğal fertilitenin 41 yaşında sonlandığı kabul edilir (11).

2.1.2. Tarihçe

Prematür ovaryan yetmezliğin endokronolojik profili 1939 da üriner gonodotropin seviyesinin yüksekliği ile tanınmıştır (12). Daha sonra tanımlamada eksiklik olması üzerine ilk olarak 1942 yılında Fuller Albright ovaryan disfonksiyonu tanımlamak için primer ovaryan yetersizlik terimini kullandı. POY’in klinik tablosu

1950’de Atria tarafından tanımlandı ve Atria 20 hasta ile yaptığı çalışmada POY’de 40 yaşından önce menopoz, hipoöstrojenizm ve buna bağlı semptomlar, viral hastalık ile birlikteliğini ve hormonal tedaviye cevap verdiğini gösterdi (13). Prematür ovaryan yetmezlik (Prematür ovarian failer-POF) Moraes-Ruehsen ve Jones tarafından 1967 de 40 yaşından önce ve puberteden sonra mensin fizyolojik olmayan bir şekilde kesilmesi olarak tanımlanmıştır (12).

2.1.3. Epidemiyoloji

Prematur ovaryan yetmezliğin 40 yaşından önce sıklığı toplumda yaklaşık %1 ve yaygınlığı yaşa göre değişen POY’un prevalansı kadınlarda 18-25 yaş arasında 1/10000, 25-30 yaş aralığında 1/1000 ve 35-40 yaş aralığında 1/100 dür (14). POY vakaların yaklaşık %4-31’inde aile öyküsü vardır ve genetik etyoloji bunu destekler (3, 4). Epidemiyolojik çalışmalar etnik kökene bağlı olarak POY oluşumunda farklılıklar olduğunu göstermiştir ve Kafkas, Afroamerikalı ve İspanyol kadınlarda en yüksek orandadır (15).

2.1.4. Ovaryan Fizyoloji ve Patogenez

i. Ovaryan fizyoloji

Hipokrat, Soranos ve Galen batı tıbbının ilk büyük isimleridir. Aristo kısırlaştırmayı yaygın bir kültürel uygulama olarak tariflerken, overlerin ilk anatomik tarifini Soranus (M.S. 98-138) yapmıştır. Soranus antik çağın en büyük jinekoloğu olarak tarihe geçmiştir. Ovaryan folliküller ilk defa Vesalis ve Follopius tarafından tanımlanmıştır ve eserlerinin etkileri ile Graaf, ovarian follikülün “graaf follikül” olarak adlandırmıştır.

Bir kadının üreme yeteneğinin ne kadar süreceğine over dokusundaki primordial folliküllerin sayısı belirler. Normal bir menstruel siklus over , hipofiz bezi ve santral sinir sisteminin katıldığı hormonal regülasyon ve doğru zamanlama gerektiren özenle düzenlenmiş olaylar dizisidir.

Primordial germ hücreleri gebeliğin 5-6. haftalarında genital kabarıntıya doğru göç ederler. Premayotik germ hücreleri burada oogonia adını alır. Oogonalar intrauterin 6-8. haftalarda hızlı bir mitotik çoğalma dönemine girerler.. 6-7 haftada sayıları 10.000'e, 8. haftada 600.00'e ulaşır. 8. haftadan sonra oogonial gelişimde 3 süreç işler mitoz, mayoz, atrezi. 20. Haftada 6-7 milyon olan oosit sayısı doğumdan hemen önce 2-3 milyona, pubertede 300.000'e düşer ve bunlardan yaklaşık 400 yada 500 tanesi puberte ile menopoz arasında ovüle olma şansına sahiptir (16). Kalanlar apoptozis ile regrese olurlar. Folliküler gelişme ve atrezi devamlı bir süreçtir, follikül sayıları tükeninceye kadar gelişmeye ve atreziye devam ederler.

Primordial follikül aktivasyonu, ovulasyonun başlaması için bir oositin seçildiği follikilogenezezin başlamasıdır. Primordial follikül histolojik olarak, mayotik bölünmenin profaz safhasının diploten safhasında duraklamış küçük primer oosit, oositin etrafını kaplayan tek katlı skuamoz granuloza hücreleri ve bazal lamina içermektedir. Granuloza hücreleri üzerinde FSH ve teka hücrelerinde LH reseptörü mevcuttur. Siklus ortasında ani LH artışı ile oositin I. Mayoz bölünmesi kaldığı yerden devam etmektedir. Ovulasyon ile I Mayoz bölünme tamamlanır ve fertilizasyonda II. Mayoz bölünme olur.

Folliküler atrezi multifaktöryel değişikliklere bir cevaptır. Gonodotropinlerin uyarılması ve çekilmesi önemlidir., ancak ovaryan steroidler ve otokrin/parakrin faktörlerde bu olayda yer almaktadır. Folliküler atrezi mekanizması aşağıdaki mekanizmalarda ortaya çıkan anormal durumlarla aktifleşebilir ve ovaryan rezervin azalması ve ovarian folliküllerin bitmesine yol açarak prematür ovaryan yetmezliğe neden olabilir (5).

1) Folliküler morfoloji ve biyokimya

2) Granuloza hücrelerinin apoptozisini düzenleyen sinyal yolu

3) Granuloza hücrelerinin apoptozisinde Transkripsiyonel /
Posttranskripsiyonel sinyal yolu

ii. Patogenez

Prematür ovaryan yetmezlik 40 yaşından genç kadınları etkileyen, perimenopozal semptomlar, amenore, irregüler menstrasyon ve infertilite gibi ciddi sonuçları olan anormal gonodotropin ve östrojen düzeyleri olan Jineko-endokrinolojik bir hastalıktır. POY oluşumu ve ilerlemesine folliküler atrezi, granüloza hücre apoptozisi, interstisyel fibrozis ve anormal sex hormonu seviyeleri neden olur (17). Bunlara ek olarak otoimmünite ve inflamasyona cevap olarak da ortaya çıkabilir. Primordial folliküllerin devamlılığı ve apoptozise gonodotropinler, östrojen, büyüme faktörü, stokinler, aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi, nitrik oksid katkı sağlayan çeşitli faktörlerdendir ve bunların içinde ki çeşitli değişiklikler prematur ovaryan yetmezliğe neden olabilir (18). Germ hücrelerinin küçük bir kısmı primordial folliküle doğru ilerlerken kalan kısmı apoptotik mekanizmalarla yok olur. Apoptozisten germ hücrelerinin korunmasında otofajinin rolü farelerde kabul edilmiş ve bu insanlar için de kabul edilebilir (19).

Granüloza hücrelerinin arasındaki komşuluk ve granüloza hücreleri ile oosit arasındaki kompleks sinyal ağı follikül gelişmesi ve ovaryan rezervin korunması için kritik öneme sahiptir (20). Memeli overlerinde PI3K/AKT/mTOR yolunda folliküllerin aktivasyonunun düzenlenmesi için çeşitli aktivatör ve inhibitör faktörler gereklidir (21). Granüloza hücreleri ovaryan fonksiyonlar için hormon salgılar ve follikülün gelişmesi ve büyümesi için katkıda bulunur. Granüloza hücre apoptozisi folliküler hücre atrezisi altında yatan önemli bir neden olarak görülmektedir (19). Apoptozis endojen ve eksojen faktörlerin etkilediği ve özel proteinlerin rol aldığı programlanmış hücre ölüm yoludur. Bu yolun regülasyonunda görev alan BCL2 ailesinden katılan proteinler apoptozisin inhibisyonu ve aktivasyonunda aktif rol alırlar (22). Fosfatidilinositol-3-kinaz / protein kinaz B (PI3K-Akt) yolu hücre proliferasyonu, apoptoz, DNA onarımı ve protein sentezinde hücresel cevapta önemli bir rol oynar. PI3K-Akt sinyal yolu oosit maturasyonu, korpus luteum sağ kalımı, granüloza hücre proliferasyonu, primordial folliküllerin alımı ve over fonksiyonu ile bağlantılıdır (23).

Hücrenin proliferasyonu ve apoptozunu düzenleyen moleküler mekanizmayı bilmek, overyane dokunun büyümesini, gelişimini ve ayrıca follikulogenezini anlamak için gereklidir. Granuloza hücre proliferasyonu ve apoptotik süreçlerde mitojen aktive edici kinase (MAP3/1/ERK1/2) , Janus kinase (STAT3/JAK), protein kinase B (AKT) ve 50AMP-activated protein kinase (AMPK, PRKAA1) gibi birden fazla yolağın aktifleştigi iyi bilinir (24-26). Örneğin AKT, hücrelere apoptotik uyarılara dayanmalarına için hayatta kalma sinyali sağlarken (27) JAK aktivasyonu hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, hücre göçünü ve apoptozu uyarır (24). Literatürdeki raporlar, adipokinlerin hayvan deneylerinde overyane hücrelerin çoğalmasını ve apoptozu düzenleyebildiğini göstermiştir. Örneğin, domuz over hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalar MAP3 / 1, STAT3 ve AKT sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla kaspaz aktivitesini ve BAX / BCL2 proteinlerinin oranını azaltarak resistinin hücre apoptozu üzerinde inhibe edici bir etkisi olduğunu göstermiştir (28).

2.1.5. Etiyoloji

Prematür overyane yetmezlik vakalarının büyük çoğunluğu idiyopatik ve çoğu hastada yapılan incelemelere rağmen altta yatan neden bulunamamıştır. Vakaların %80-90 kısmı idiyopatik. POY mevcut olan hastaların 5-10% kadarında spontan gebelik gelişir ve %80'i başarılı bir gebelik süreci geçirir (1). Etiyolojide genetik, otoimmün, idiyopatik, toksik, infeksiyon ve iatrojenik nedenler suçlanmaktadır. Etiyolojisi belli olan POY'i hastalarının %25'i iatrojeniktir (4).

Tablo 2.1. Prematür ovaryan yetmezlik nedenleri

1.Genetik Nedenler

a. X kromozomuna bağlı nedenler

Turner sendromu (45,X veya mozaik), Frajil X premutasyonu (Xq27.3 – FMR1), X kromozom delesyon ve translokasyonu Trizomi X

b. 46 XX karyotip ile ilişkili mutasyonlar

Xp22.11-p21.2 gen mutasyonları (Swyer sendromu)

c. Otozomal nedenler

i. Reprodüktif sistem üzerinde etkisi olan enzim mutasyonları

Galaktozemi (galaktoz-1-fosfat üridil transferaz eksikliği)

Steroidogenez enzim defektleri (17- α hidroksilaz, Aromataz gen mutasyonu , StAR mutasyonu)

ii.Gonadotropin reseptör mutasyonlar

FSHR-LHR

Gs alpha subunit mutasyonu

INHBA (inhibin reseptör mutasyonu)

iii.İlişkili diğer gen mutasyonları

ESR2 ve GDF9

iv.Ovaryan modülatör gen mutasyonu

BMP15 (Xp11.2) (Bone Morphogenic Protein 15)

v.Diğer mutasyonlar

BPES (Blefarofimozis, Pitozis,Epikantus İnversus Sendromu)

2.Otoimmün nedenler :

Otoimmün lenfositik ooforit

AIRE (Otoimmün Poliendokrin Sendrom Tip 1)

3.İatrojenik nedenler :

Kemoterapi (alkilleyici ajanlar)

Radyoterapi

Ovaryan cerrahi

4.Çevresel ovaryan toksinler :Virüsler (CMV, kabakulak) Sigara

5.İdiopatik nedenler

2.1.5.1. Genetik nedenler: İdiyopatik Prematür ovaryan yetmezlik etyolojisinde altta yatan genetik nedenleri gösteren güçlü kanıtlar vardır. Anne ve kız kardeşin menopoza yaşının belirlenmesi POY' in ailesel geçişli olduğunu göstermek için önemli bir ipucudur. Son zamanlarda yapılan genom genişliği ile ilgili bir çalışma, doğal menopozun yaşla anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösteren lokusları tanımlanmıştır (4). POY tanısı olan kadınlar ile yapılan geniş katımlı çalışmada %4-31 aralığında bir veya daha fazla aile üyesinde POY olduğu bulunmuştur, bu insidansın erken menopoz öyküsü varsa daha da arttığı bildirilmiştir (4). Ailesel POY vakalarında farklı kalıtım modelleri vardır fakat en sık görülen kalıtım maternal geçişlidir. POY'in genetik olarak taranması için FMR1 premutasyonu, BMP15, GDF9, FSHR gibi birkaç tanısal belirteç belirlendi.

Kromozom anomalileri uzun süredir POY'in önemli bir birleşeni olarak görülmüştür ve POY vakalarının %10-15 ini açıklar (29) ve çoğunluğu (94%) X kromozomundan kaynaklanan anormalliktir. POY'in nedeni olarak görülen genler zor bulunmuştur ve son 10 yılda çok sayıda gen ortaya çıktı fakat çok azının işlevselliği gösterildi (30).

2.1.5.1.1. Yapısal ve sayısal kromozom anomalileri: POY teşhisi konan kadınlarla yapılan genetik çalışmalarda hastaların %10-12'sinde kromozom anormallikleri olduğu ve bunların büyük çoğunluğunun (%94) X kromozom anormallikleridir (X yapısal anormallikleri veya X anöploidi). Anormal karyotip insidansı, primer amenoresi olanlarda % 21, sekonder amenoresi olanlarda % 11 oranında olduğu görülmüştür (31, 32).

Normal overde primordial germ hücreleri 2 tane X kromozomu taşır, fakat bir X kromozomu somatik hücreler gibi inaktive edilir. Sayısal anomaliler X veya Y kromozom mozaisizmini de içermektedir. Eğer anneden mutasyona uğramış X kromozomu alınırsa XY bireylerin tamamı, XX-XXY bireylerin ise yarısı etkilenebilir. Bu nedenle X e bağlı mutasyonlar erkekleri kadınlardan daha çok etkiler (33).

Prematür ovaryan yetmezliği tanısı alan 30 yaş altında ki tüm hastalara karyotip analizi yapılmalıdır. Karyotip analizinde Y kromozomu bulunduran hastalara gizli testiküler dokunun malignensi riski yüksek olduğu için gonodektomi önerilir. 30 yaş sonrası boy kısalığı veya ailesinde erken menopoz öyküsü olan kadınlara da karyotip analizi yapılmalıdır çünkü bu hastalarda diğer aile fertlerini etkileyecek X kromozomu delesyonları ve traslokasyonları olabilir.

i. Turner sendromu

Turner sendromu; kadında hipergonadotropik hipogonadizm, kısırılık, kısa boy, endokrin ve metabolik bozukluklar, artmış otoimmün hastalık riski ve diğer kardiyovasküler hastalıklar gibi tıbbi durumları içeren nadir görülen kalıtsal bir hastalıktır. Turner sendromu bütün gebeliklerin %1,5'inde ve spontan abortusların

%10'unda saptanmaktadır. Turner sendromu sadece kadınlarda en yaygın görülen genetik hastalıklardan biridir ve kadın popülasyonunun yaklaşık 1/2000 i etkiler. Etkilenen kadınların %50'sinde X kromozom kaybı vardır ve 45 X karyotipine sahiptir, yaklaşık 25% inde X kromozomunun kısmi delesyonu vardır ve yaklaşık %20'sinde değişen derecelerde en yaygın olarak 45,X/46 XX mozaizmi mevcuttur (34). Etkilenen küçük bir grup kadında XY dizilimi mevcuttur.

Turner sendromunun fenotipik şiddeti X kromozomunun kaybının derecesine göre değişir. İntrauterin gelişimde ilk trimesterde over gelişimi Turner Sendromunda normaldir. Gonadlar çok az atrezik follikül içeren veya hiç follikül içermeyen az miktarda bağ dokusu içeren streak gonad şeklindedir. Gonadların 14-18 haftalık olduğu dönemde yapılan incelemelerde normal gelişim gösterdiği bildirilmiştir (35). Ancak kısa bir süre sonra antenatal veya postnatal 2-3 aylık süreçte hızlı bir oosit kaybı oluşur ve biter. Yapılan çalışmalarda 46XX karyotipli fetüslerde 18-20 haftada oosit ve 24 -26. haftada preantral-antral follikül izlendi fakat 45X karyotipli fetüslerin bazılarında oosit izlenmiş olup follikül izlenmediği gösterildi (36).

46XX de hipotalamus-hipofiz-over aksı gebeliğin son dönemlerinde aktifleşmiş olup doğumda LH-FSH dalgalanması vardır. Turner sendromlu bebeklerde ovaryan yetmezliğin ilk belirtisi FSH düzeyi ortalamadan daha yüksektir fakat FSH düzeyi normal bebeklerde olduğu gibi 4-11 yaş arasında düşmektedir (35). Pubertede hipergonadotropik hipogonadizm tablosu hakimdir. Yapılan sitogenetik incelemeler gösterdi ki X kromozomunda öploid mozaizmi olan %10 hastada spontan puberte olabilir (37). Mozaizmi olan kızlarda yapılan ultrasonografik incelemelerde %76 sında her iki over izlenmiş olup over volümü 45X karyotipli olanlara göre daha büyük izlendiği gösterildi (34).

Yapılan çalışmalarda mozaizmi olan hastalarda spontan menarş 45, X karyotipli hastalardan daha yaygındı, bu da araştırmacıları ek X kromozomunun ergenliğin ilerlemesi üzerinde önemli bir etkisi olduğu sonucuna götürdü. Ek olarak, 12 yaşında 10 mIU / mL'den daha düşük bir serum FSH düzeyi, spontan menarşın başlangıcını ve düzenli döngüleri öngördüğünü gösterdi (38). Turner sendromlu kadınların 80% den fazlası spontan ergenlik ve menarş görmediği için hormon

replasman tedavisi ortalama 12 yaşında başlatılır, önce östrojen tedavisi daha sonra menstrasyonu gerçekleştirmek için progesteron eklenir.

Turner sendromlu kadınların çok az bir kısmında spontan gebelik bildirilmiştir. Spontan gebelik geçiren kadınların %90 dan fazlası mozoizmi olanlardır ve spontan menarş ve düzenli adet gören kadınlardır. IVF gebelik ve oosit bağıışı ile sağlıklı gebelikler bildirildi ve bu kadınların büyük çoğunluğunun mozaik karyotipte olduğu görüldü. Turner sendromlu hastalarda özellikle kardiyovasküler tutulum olmak üzere birçok sistemi etkileyen hastalık olduğu için gebelik planlayan her hastaya iyi bir danışmanlık verilmeli ve hastalığın morbidite ve mortalitesi anlatılmalıdır.

ii. Frajil X sendromu

FMR1 bozuklukları arasında Frajil X sendromu (FXS), Frajil X ile ilişkili tremor / ataksi sendromu (FXTAS) ve Frajil X ile ilişkili primer ovaryan yetmezliğı (FXPOI) bulunur. Frajil X sendromu CGG trinükleotidinin FMR1 gen Xq27.3 loküsündeki tekrar sayısında artışla ortaya çıkmaktadır. X'e bağılı gen FMR1 (Frajil X mental retardasyon 1 geni) premütasyon sıklığı sporadik POI hastalarında% 2.7, ailede POY öyküsü olan kadınlarda% 13'e kadar çıkar (39). 40 yaşından önce hipergonadotropik hipogonadizm olarak tanımlanan FXPOI; genel popülasyonda % 1, premütasyon allel taşıyan kadınların % 20'sinde gözlenmiştir.

Frajil X sendromu genel toplumda kadında yaklaşık 1/8000, erkekte 1/4000 oranındadır fakat kesin olarak oranlar bilinmemektedir. Kadın taşıyıcıların 1/130-250 oranına ulaştığı, erkek taşıyıcıların 1/200-800 bandında seyrettiğı gösterilmiştir (40). Genel pupülasyondan yaşam beklentisi daha düşüktür.

FMR1 bozukluğunun tanısı, FMR1'in 5 'UTR bölgesinde CGG trinükleotid tekrar genişlemesini (> 200 CGG tekrar) tespit etmek için özel moleküler genetik test kullanılarak konur. CGG trinükleotidinin 5'UTR bölgesinde normal tekrar sayısı 40 ve altıdır. Tipik olarak, kesin bir FXS tanısı, tam mutasyon tekrar boyutunun (> 200 CGG tekrar) varlığını gerektirirken, FXTAS veya FXPOI tanısı, premütasyon boyutlu

bir tekrarla (55-200 CGG tekrar) ilişkilidir ve mental retardasyon genellikle yoktur yada hafiftir (41).

Genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin POI'nin her aşamasında rol oynadığı düşünülebilir. Frajil X sendromu azalmış penetrasyon ve değişen özelliklerle X e bağlı baskın bir durum olarak kabul edilir (40). Tam FMR1 mutasyonları olan dişiler X-inaktivasyonundaki değişkenliğin bir sonucu olarak erkeklerden daha hafif bir fenotipe sahiptir. 46 XX POI'nin bilinen en yaygın nedenlerinden biri, Frajil X Mental Retardasyon (FMR1) genindeki öncüdür. Bu gen ovaryan folliküllerde granüloza hücrelerinin büyümesi, primordial germ hücreleri ve nöronlarda gerekli olan Frajil XMR proteinini kodlar (42).

FMR1 premuasyonlu kadınlar arasında gözlenen üreme fonksiyonundaki klinik değişkenlik iyi belgelenmiştir ancak iyi anlaşılmamıştır. Premutasyon taşıyıcıların sadece% 20'sinin açık FXPOI geliştirmesi ilgi çekicidir. Premutasyon taşıyıcılarının menopoza yaşı sağlıklı kadınlardan yaklaşık 5 yıl öncedir. Premutasyon taşıyan kadınlarda erken yumurtalık yaşlanmasına dair kanıtlar da vardır. Erken yumurtalık yaşlanması ile uyumlu olarak, follikül sayısının azalması ve eşlik eden estradiol azalması ve / veya inhibin B negatif feedback etkisi ile FSH seviyeleri yükselmiştir.

American College of Obstetricians and Gynaecologist (ACOG), görülme sıklığının yüksek olması nedeni ile POY olan tüm hastalarda ve 40 yaş öncesi FSH yüksekliği olanlarda FMR1 premutasyon taraması yapılmasını önermektedir. Ayrıca Amerikan Medikal Genetik Komitesi infertilite şikayeti olan kadınlarda ailesinde POY öyküsü veya Frajil X sendromu öyküsü olan ve tanı konmamış mental retarde aile bireyi olanların da taranmasını önermektedir .

iii. Trizomi X

Triple X sendromu 1/1000 kız çocuğu doğumunda ortaya çıkan çeşitli fizyolojik ve psikolojik fenotiplerin olduğu anöploididir (43). Jacobs ve arkadaşları 1959 da Triple X sendromunu 'süper dişi' olarak tanımlamışlardır. En sık neden çoğunlukla mayoz bölünmede erken hücre bölümmesinde kromozomların ayrılmamasıdır. Toplumda

yaklaşık %10 una tanı koyulabilmektedir ve ileri anne yaşı önemli bir risk faktörüdür. 1980'lerde, ekstra bir X kromozomu olan kadınlarda spesifik yüz dismorfizmi, çeşitli küçük el ve ayak anomalileri, clubfoot, kalp anomalileri, şaşılık ve genitoüriner malformasyonlar rapor edildi (44). Mozaizmi olan hastaların fenotipi mozaizmin oluşma süresine ve etkilenen dokuya bağlıdır.

Triple X sendromlu kadınlarda azalmış ovaryan rezerv ve overlerin fonksiyon kaybı uzun yıllar önce tanımlanmıştır. İlk vaka 19 yaşında normal zekaya sahip sekonder amenore ile başvuran kadında Jacobs ve arkadaşları tarafından 1959 yılında tanımlandı (44). Araştırmalar, POY 'li kadınların % 3'ünün 47XXX karyotipine sahip olduğunu bulmuştur (45). Triple X sendromlu 15 prepubertal hasta ile yapılan çalışmada bozulmuş hipotalamus-hipofiz-over fonksiyonu bildirildi (46). Son yapılan 15 peripubertal Triple X sendromlu hasta ile 26 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada serum AMH düzeyi Triple X sendromlu hastalarda anlamlı düşük bulundu (47). Bu hastalarda artmış POY riskinin olması ve doğurganlığın korunması için ek önlemler alınabilir ve iyi bir hasta bilgilendirilmesi yapılmalıdır.

iii. X kromozomuna ve diğer gen defektlerine bağlı POY nedenleri

Tablo 2.2. Sporadik POI'de aday gen yaklaşımı ile tespit edilen nedensel genler (30)

Gen	Mutasyon Oranı	Mutasyonun mekanizması
BMP15 (Xp11.2)	1.0–10.5	BMP15 in transkripsiyonel aktivitesini bozar, Protein maturasyonunu ve GDF9 ile sinerjiyi bozar, Granüloza hücre proliferasyonunu inhibe eder
PGRMC1 (Xq22-q24)	0.5–1.5	Granüloza hücrelerinde progesteronun antiapoptotik etkisini azaltır ve CYP7A1'e bağlanma kapasitesini azaltır
FIGLA (2p13.3)	0.5–2.0	E-box içeren promotördeki transkripsiyon aktivitesini bozar ve TCF3 helix-loop-helix (HLH) alanına bağlanma kapasitesini azaltır
FSHR (2p21-p16)	0.1–42.3	Bağlanma kapasitesini ve sinyal iletimini azaltır, FSH stimülasyonuna yanıtı azaltır
3q23	1.0–2.9	Granulosa hücre steroidogenezi ve proliferasyonunda yer alan hedef genler üzerinde transkripsiyonel baskı aktivitesini bozar (CYP19, CYP11A1, StAR, CCND2)
GDF9 (5q31.1)	0.5–4.7	Uygun yapı oluşumunu ve olgun protein üretimini bozar ve granulosa hücre çoğalmasını engeller
NOBOX (7q35)	1.0–8.0	Nükleer lokalizasyon ve otofagosomal yıkımı bozar, protein agregasyonunu indükleyir, hedef genlerin transkripsiyonu bozmak (NOBOX DNA bağlayıcı element, GDF9, OCT4, KIT-L, vb.)
NR5A1 (9q33)	0.3–2.3	Hedef genler üzerindeki transkripsiyon aktivitesini bozar (CYP11A1, CYP19A1, AMH, INHIBIN-A, vb.)
WT1 (11p13)	0.5	AMH ve CDH1 ekspresyonunu azaltır ve FSHR ve CYP19 ekspresyonunu artırır. Granulosa hücre farklılaşmasını ve oosit-granulosa hücre etkileşimini bozarak follikül kaybına yol açar
AMHR2 (12q13)	1.0–2.4	Protein stabilitesini bozar ve hipomorfia sonuçlanır, AMH sinyal iletimini bozar ve apoptoz baskısını bozar.
NANOS3 (19p13.12)	1.0–2.4	Mutant proteinin hızlı bozulmasına yol açar ve primordial germ hücrelerinin korunmasını bozar.

2.1.5.1.2. Gonadotropin reseptörleri: Reseptör aracılı kontrol çoğu fizyolojik sürecin koordinasyonu için gereklidir. Gonodotropin hormon reseptörü (GpHR), Follikül uyarıcı hornon reseptörü (FSHR) ve Lüteizan hormon reseptörlerinin; OHSS, anovulasyon, polikistik over sendromu, prematür ovaryan yetmezliği de içeren reproduktif bozukluklar bu reseptörlerin ekspresyon veya aktivasyonunda bozulma olması ile ortaya çıkabilir (48).

POY olan kadınlarda FSH ve LH ya cevapsızlık olmasına rağmen spesifik reseptör kusurlarının tanımlanması o kadar uzun bir zamana dayanmamaktadır. FSH'ye bağlanmayan veya hormonun reseptöre bağlanmasıyla normal olarak başlatılan sinyali üretemeyen reseptörlerin üretilmesine yol açan FSH ve LH reseptör mutasyonlarının primer hipogonadizme neden olması beklenir. FSH'yi zayıf bağlayan reseptörlerin üretimiyle sonuçlanan bir FSH geninin mutasyonu POY olan bazı genç kadınlarda tespit edildi. GpHR mutasyonu da hipogonodotropik hipogonodizm ile karşımıza çıkabilir.

LH reseptör geninde de mutasyon bildirildi. Bu mutasyon ilk kez hipogonadizmi olan bir erkekte bildirildi ve ailede etkilenen kadınlardan birisi yüksek LH seviyesine rağmen normal FSH seviyesi ve sekonder amenore ile POY tanısı aldı.

2.1.5.1.3. Steroidogenez enzim defektleri: Konjenital adrenal hiperplazinin nadir nedenlerinden biri olan kortizol sentezine ek olarak ötrodiol ve andrestenedion üretiminde yer alan enzimlerdeki gen defektlerinden kaynaklanmaktadır. Bu bozukluklar düşük östrojen ve dolayısıyla yüksek FSH düzeyi ile sonuçlanır. Bu bozukluklar folliküler tükenme ile sonuçlanmasa da kliniğe hipergonodotropik hipogonodozim ile başvurur.

Kolesterolü mitokondriyal membranda dıştan içe taşıyan steroidojenik akut düzenleyici enzim (StAR) dir (49). StAR mutasyonlarının neden olduğu konjenital lipoid hiperplazisi olan hastalar genellikle doğumdan hemen sonra ciddi adrenal yetmezliğe sahiptir. Erken steroid replasmanı ile tedavi edilen hastalarda pubertal gelişme olmaz.

CYP17 eksikliği olan hastalar genellikle hipertansiyon, hipokalemi ve hipogonadizmle başvurur ve genellikle ergenlik zamanında görülür. Kadın (46, XX) hastalarda primer amenore vardır ve sekonder sex karakterleri gelişmemiştir.

Aromataz genindeki mutasyonlar östradiol salgılanmamasına neden olur ve primer amenore ile sonuçlanır. NR5A1 mutasyonları (steroidojenik faktör 1 olarak da adlandırılır) ilk olarak dört ailede tanımlanmış ve adrenal yetmezlik olmadan 46, XY cinsel gelişim bozukluklarına ve 46, XX primer yumurtalık yetmezliğine neden olmuştur; mutasyon aynı zamanda POY olan 25 kadından ikisinde (%8) saptanmıştır (50). Bununla birlikte, POY'li 358 kadından oluşan ikinci bir çalışmada, NR5A1 gen mutasyon oranının genel sıklığı sadece yüzde 1.4 idi, bu da bunun POY'in nadir bir nedeni olduğunu düşündürmektedir. İkinci bir çalışmada da benzer sonuçlar görülmüştür.

2.1.5.1.4. Galaktozemi: Galaktozemi, galaktoz 1-fosfat uridil transferaz enzimi eksikliği sonucu gelişen, galaktoz metabolizmasının otozomal resesif bozukluğudur. GALT geninin mutasyonları nedeniyle bu enzimin ciddi eksikliği, klasik galaktozemi olarak da bilinen ve 1/16.000-50.000 yenidoğanı etkileyen metabolik bozukluğa neden olur. Hastalık kusma, uyuşukluk, hepatik disfonksiyonlu hepatomegali, böbrek sorunları ve galaktoz kısıtlaması ile hızla geri döndürülebilen beyin hasarı ile sonuçlanan ölümcül bir sendromun yenidoğan başlangıcı ile karakterizedir.

Galaktozemi ve POY arasındaki ilişki 1978 de rapor edildi (51). POY'de galaktoz ve metabolitlerinin oositlere ve folliküllere doğrudan toksisitesi de dahil olmak üzere yumurtalık havuzunun hızlandırılmış atrezisine ve / veya zayıf follikül olgunlaşmasına yol açan çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür (52).

Galoktozemi konsersiyumunun 164 kadın hasta ile yaptığı çalışmada hastaların %80'in POY olduğu gösterilmiş (53, 54). Her ne kadar galaktoz kısıtlı diyet hızlı bir şekilde ilk ciddi hastalığı hafifletse, POY dahil olmak üzere diyetten bağımsız komplikasyonlar yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar. Kadın hastalar, primer amenoreden normal pubertal gelişime kadar değişebilen geniş bir fenotipik POY

spektrumu sergiler, ancak daha sonraki dönemde menstrasyon döngüsü ya bozulur ya da hiç görmez. Doğumda veya hemen sonrasında tanı alıp tedaviye başlanmasına rağmen sadece diyet ile over hasarı geri çevrilememektedir. POY varlığına rağmen %5-10 spontan gebelikler de görülebilir.

2.1.5.2. Otoimmün hastalıklar: İmmün sistem yumurtalık fizyolojisinde önemli bir rol oynar. POY hastalarında ovaryan sitoplazma ve nükleer faktöre karşı antikor varlığını ilk tarif eden Vallotton ve Forbes, ilk olarak adrenal yetmezliği olan sekonder amenoresi olan bir kadında tanımladı (55). Otoimmünite, POY vakalarının yaklaşık %4-30' undan sorumludur ve otoimmün tutulum antiovaryan antikorların (AOA) varlığına, lenfositik ooforit histolojik kanıtlarına ve diğer otoimmün bozukluklarla ilişkisine dayanır (56). Sistemik proenflamatuar koşulların yumurtalık hemostazını değiştirdiği ve folliküler dinamikleri zararlı şekilde etkilediği gösterilmiştir.

POY'de otoimmün yanıtı neden olan antijenler bilinmemektedir. Anti ovaryan antikorların tanınmış birkaç hedefi vardır. Bunlar follikül stoplazması, zona pellucida, granuloza hücreleri, 3beta-OH steroid dehidrojenaz (3beta-HSD) ve gonadotropin reseptörleridir.

Otoimmün ooforit multiple endokrin ve diğer organların antibodyleri ile ilişkili olarak Poliglangüler otoimmün yetmezlik Tip 1ve Tip 2 nin bir parçası olarak ortaya çıkabilir. POY ayrıca kronik kandidiyaz, idiyopatik trombositopenik purpura, vitiligo, alopesi, otoimmün hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, crohn hastalığı, sjögren sendromu, primer biliyer siroz, kronik ve aktif hepatit gibi endokrin olmayan otoimmün bozuklukları olan kadınlarda da tanımlanmıştır (57). İdyopatik POY olan hastaların katıldığı bir çalışmada büyük bir çoğunluğunda otoimmün hastalık olduğu gösterilmiş ve en sık olanı ise otoimmün tiroiddir (55). Ayrıca hastaların % 65'inde düşük DHEAS gözlemlendi, bu da adrenal disfonksiyon olasılığını düşündürmektedir. Adrenal otoimmünite, POY ile ilişkili en yaygın ikinci otoimmün hastalıktır (55).

Addison hastalarının yaklaşık % 10-20'sinde POY bulunurken, POY'li kadınların % 2.5-20'sinde adrenal otoimmünite ile ilgili bazı kanıtlar görülmektedir ve bu ilişki, farklı sistemlerde steroid üreten hücreler üzerinde yaygın olarak bulunan antijenlere karşı çapraz reaksiyona giren otoantikörlerin bir sonucu olabilir (58). İnfertilite tedavisine başlamadan önce ilişkili adrenal otoimmünite ve subklinik adrenal yetmezliği olan POY hastalarının belirlenmesi zorunludur. Kesin tanı standart ACTH stimülasyon testi ile yapılmalıdır.

POY Otoimmün Poliglandüler Sendrom (APS) olarak da bilinen aynı hastada birden fazla otoimmün hastalık ile de ilişkili olabilir (59). POY, APS'nin klinik belirtilerinden önce olabilir ve multiple endokrin ve immünolojik disfonksiyonun bir işareti olabilir. 3 tip APS tanımlandı. POY; 15-45 yaş arasındaki kadınlarda APS1 de %39-72, APS 2 de %10 ve APS 3 de %33 oranında görülmektedir (57, 60). Bu hastalarda POY, büyüyen teka hücrelerinin yıkımını takiben over dejenerasyonunun gelişmesi ve bunu takiben estradiol üretiminde azalma ve dolaşımdaki gonadotropinlerde artış olması ile ortaya çıkar. İdiyopatik POY'den farklı olarak, bu hastalar, pasif folliküller içinde fonksiyonel sağlam granüloza hücrelerinin varlığını gösteren yüksek inhibin B seviyeleri ile karşımıza çıkar (61).

Kobayashi yakın zamanda POY'de periferik kanda düzenleyici T(trge) ve otoantikörler arasındaki bağı gözlemlemiştir. Periferik kanda CD4 + CD69 + artmış T hücres aktivitesi ve efektör Treg hücrelerinin azaldığını gözlemlediler (62). İmmünohistokimyasal çalışmalarda ovaryan infiltrasyonda plazma hücresi etrafında çok sayıda predominant T hücresi (CD4p ve CD8p) gösterildi. T hücre popülasyonunun hücresel yıkımda önemli rolü olduğunu ve plazma hücrelerinin antikör sekresyonundan sorumlu olduğu (esas olarak IgG, aynı zamanda IgA ve IgM) varsayılmaktadır (63).

Klinik veya subklinik hipotiroidizme yol açabilen yüksek serum anti-tiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikörleri ile birlikte ortaya çıkan ve POY ile en yaygın görülen adrenal olmayan otoimmün bozuklukları temsil eden tiroid bozukluklarıdır. Osuka ve arkadaşları yakın zamanda normal menstrasyon döngüsüne sahip 153 ötiroid infertil kadında anti-Müllerian hormon (AMH) ve tiroid

otoantikörlerinin serum düzeylerini değerlendirmişlerdir (64). Antitiroperoksidaz veya antitiroglobulin antikörleri pozitif kadınlar ile iki antikörün de negatif olduğu kadınlar arasında serum AMH düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat antitiroperoksidaz veya antitiroglobulin antikörleri pozitif olan hastalarda serum AMH seviyeleri TSH seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdi. Bu nedenle, tiroid otoantikörlerinin, TSH düzeyleri normal aralıkta olan ötiroid kadınlarda yumurtalık rezervini etkilemediği ancak yüksek TSH düzeylerinin serum AMH düzeylerinin düşüşünde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır (64)

Multifoliküler gelişimi olan ve otoimmün POY olan kadınlar arasında yapılan bir çalışma sonucunda biyokimyasal bulguların karşılaştırılması aşağıdaki gibidir (65)

- Otoimmün POY olgularında serum estradiol ve androstenedion konsantrasyonları son derece düşük, inhibin B konsantrasyonları ise yüksek olarak bulunmuş (normal menopoza ve POY' in diğer nedenlerinde serum inhibin seviyesi çok düşük)

- Estrodiol öncülerinin yokluğunda İnhibin B nin normal sınırlarda olması otoimmün ooforiti olan hastalarda granüloza hücrelerinin korunurken, teka hücrelerinin özellikle etkilendiğini düşündürmektedir (65).

Başka bir çalışmada otoimmün POY'li (steroid hücre otoantikörleri pozitif) 22 kadında serum inhibin B konsantrasyonları, otoimmün olmayan idiyopatik POY'li 71 kadın ile karşılaştırıldığında (sırasıyla medyan konsantrasyonları 109 ve 18 pg / mL) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yazarlar, toplam inhibin için 133 pg / mL ve inhibin B için 60.5 pg / mL eşik değerlerinin, otoimmün POY in idiyopatik POY'e karşı yüzde 86 duyarlılık ve yüzde 81-85 özgüllük sağladığı sonucuna varmışlardır (66).

Primer ve primordial follikülleri otoimmün ooforitten korunmak için ovaryan fonksiyonların düzenlenmesini desteklemek için immün süpresif tedavi verilebilir. İmmünomodülasyon tedavisinin POY hastalarında yumurtalık fonksiyonunu, özellikle

yüksek doz kortikosteroid ve intravenöz immünoglobulin tedavisinin normalize ettiği bildirilmiştir (57).

2.1.5.3. İatrojenik nedenler: İatrojenik POY, pelvik cerrahi, radyoterapi veya kemoterapinin bir sonucu olabilir. Cerrahi menopoza bilateral ooferektomi neden olur. Buna ek olarak overlerin çıkarılmadan uterusun çıkarılmasının cerrahi geçirmeyen kadınlara kıyasla menopoza daha erken girdiğini gösteren kanıtlar vardır. Geçirilmiş tek taraflı ooferektomi öyküsünün erken menopoz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Bunun nedeni direk follikül havuzundaki azalmadan kaynaklanabileceği gibi ovaryan kan akımının bozulması ve pelvik inflamasyon gibi indirek faktörlerin de neden olduğu ovaryan hasardan ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (67, 68). Endometrioma ve pelvik endometriozis nedeni ile pelvik cerrahi geçiren hastalarda menopoz yaşında düşüş ve POY insidansında artış gözlenmiştir. Özellikle endometriozis nedeni ile geçirilmiş bilateral ovaryan cerrahide POY oranı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda ovaryan endometrioma cerrahisi azalan serum AMH ve ovaryan rezerv ile ilişkili bulunmuştur (69).

Radyoterapi ve kemoterapi çocuklarda ve yetişkinlerde onkolojik hastalığın tedavisinde kullanılır ve bunların overlerde fonksiyon kaybına neden olduğu gösterilmiştir. Kemoteropatik ajanlar hücre içi önemli olayların işlevselliğini bozar ve hücrelerin çoğalmasını engeller. Radyasyon tedavisi pelvis için koruyucu ekipman kullanılsa bile overler üzerinde yıkıcı etkiye sahiptir. Fonksiyon kaybının şiddeti bir kadının yaşına, radyasyonun dozuna ve verilen alanın genişliğine bağlıdır. Diyaframın altında ya da doğrudan overlere uygulanan radyoterapi iatrojenik POY için yüksek risk oluşturur.

2.1.5.4. Çevresel faktörler ve enfeksiyonlar: POY'in nedenleri genetik, iatrojenik, metabolik ve otoimmün gibi çeşitli gruplara ayrılmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda çevresel faktörlerin de önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir. Grindler ve arkadaşları daha erken yaşlarda menopozun poliklorlu bifeniller (PCB), dioksinler, furanlar, fitalatlar ve bazı pestisitlerle ilişkisini gösterdiler (70). Sosyal çevresel faktörler, özellikle davranışsal faktörler POY ile ilişkilendirilmiştir. En belirgin ilişki aktif sigara içen kadınlar ile hiç sigara içmeyen kadınlar arasında

görüldü ve POY riski sigara içen kadınlarda yüksek bulunmuştur (71). POY ve davranışsal faktörler arasında ki diğer bir ilişki ise diyet alışkanlıklarıdır. Vücut kitle indeksi yüksek olan kadınların menopoza yaşının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (72). POY ile çinko, bakır, selenyum, kalsiyum ve D vitamini gibi çeşitli eser maddeler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (71).

Sigara kadın fertilitesi üzerine olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Tütün toksinleri follikulogenezi, oogenezi, steroidogenezi, embriyo transportunu, implantasyonu, endometriyal anjiyogenezi, uterin kan akışı ve miyometriyal büyümeyi etkileyerek doğurganlığı etkiler. Tütün toksinleri östrojenin hem sentezini inhibe ederek hemde endokrin etkiyi bozarak kadında menopoza yaşını düşürdüğü bildirilmiştir (73).

POY kabakulak, tüberküloz, sıtma, su çiçeği, sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüsü dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir, fakat enfeksiyonların büyük bir bölümü için doğrudan nedensel bağlantılar kurulamamıştır (74). Ovaryan yetmezlik kabakulak ooforitini takiben kadınların % 2-8'inde görülmesine rağmen, genellikle geçicidir (75). Daha önce yapılan diğer çalışmaların da desteklediği Kanada'da yapılan bir çalışmada HIV ile enfekte kadınların menopoza yaşının ortalama 3 yıl önce olduğu ve erken menopoza ve prematür menopoza oranlarının daha yüksek olduğu bulundu (76).

2.1.6. Tanı ve Tarama

Premature ovaryan yetmezlik de cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi yoksa kliniğin ortaya çıkması yıllar alabilir. Gelişmekte olan ovaryan yetmezliğin henüz bilinen bir belirteci yoktur. Süreç genelde asemptomatik ilerler ve subfertilite ile karşımıza çıkar. Daha sonra biyokimyasal bozulma sürece eşlik eder. POY olgularının büyük bir bölümü polikliniğe oligomenore, amenore, subfertilite ya da infertilite ile başvurur. Primer amenore ile başvuran hastaların %10-28'i ve sekonder amenore ile başvuran hastaların %4-18'i POY tanısı alır (5).

POY tanısı için günümüzde ortak bir görüş birliği ya da POY’i destekleyen spesifik bir belirteç yoktur. Genel görüş olarak kabul edilen tanımlama POY’in puberte gecikmesi, primer amenore, sekonder amenorenin (4 aydan uzun süren) 40 yaşından önce ortaya çıkması ve serum FSH >25IU/ml ve serum östrodiol düzeyinin düşük olması (hipergonodotropik-hipogonodizm) olarak tanımlanır. Tanıda ilk olarak yapılması gereken laboratuvar testleri serum β -hCG, FSH, LH, östradiol, TSH ve PRL düzeyi ölçümelerini içermelidir (77). Menopozal aralıkta görülen FSH ve östrodiol düzeyi 4-6 hafta sonra tekrar ölçülür. Ölçümler adet görüyorsa menstrüel siklusun 3. günü görmüyorsa random yapılır.

Günümüzde mevcut çalışmalar POY’in ne zaman ortaya çıkacağını ön gören spesifik biyokimyasal belirteçlerini, bulgu ve semptomlarını belirleyememiştir. Hastalar genellikle subfertilite ve sekonder amenore nedeni araştırılırken tanı alır. POY hastalarının tıbbi öyküsü genellikle normal menarş yaşı ve düzenli menstrüel siklusları takiben oligomenore yada ani amenorenin ortaya çıkmasıdır (78, 79). Bazı vakalarda doğum kontrol haplarının kesilmesi ile de ortaya çıktığı gösterildi.

Gebelik, emzirme ve ya menopoza bağlı olmayan amenore oranı yaklaşık %4 dür. POY’de menstrüel düzensizlik en sık bulgu olmasına rağmen 46 XX kadınlarda spontan POY’i destekleyecek karakteristik bir adet geçmişi yoktur. Düzenli menstrüel sikluslu olan kadınlarda sekonder amenorenin en sık nedeni olan gebelik ekarte edilmez. Amenorenin olası nedenleri çok fazla olmasına rağmen vakaların çoğu genellikle dört durumla açıklanabilir: polistik over sendromu, hipotalamik amenore, hiperprolaktinemi ve prematüre ovaryan yetmezliktir (80). Diğer nedenler daha nadiren görülür.

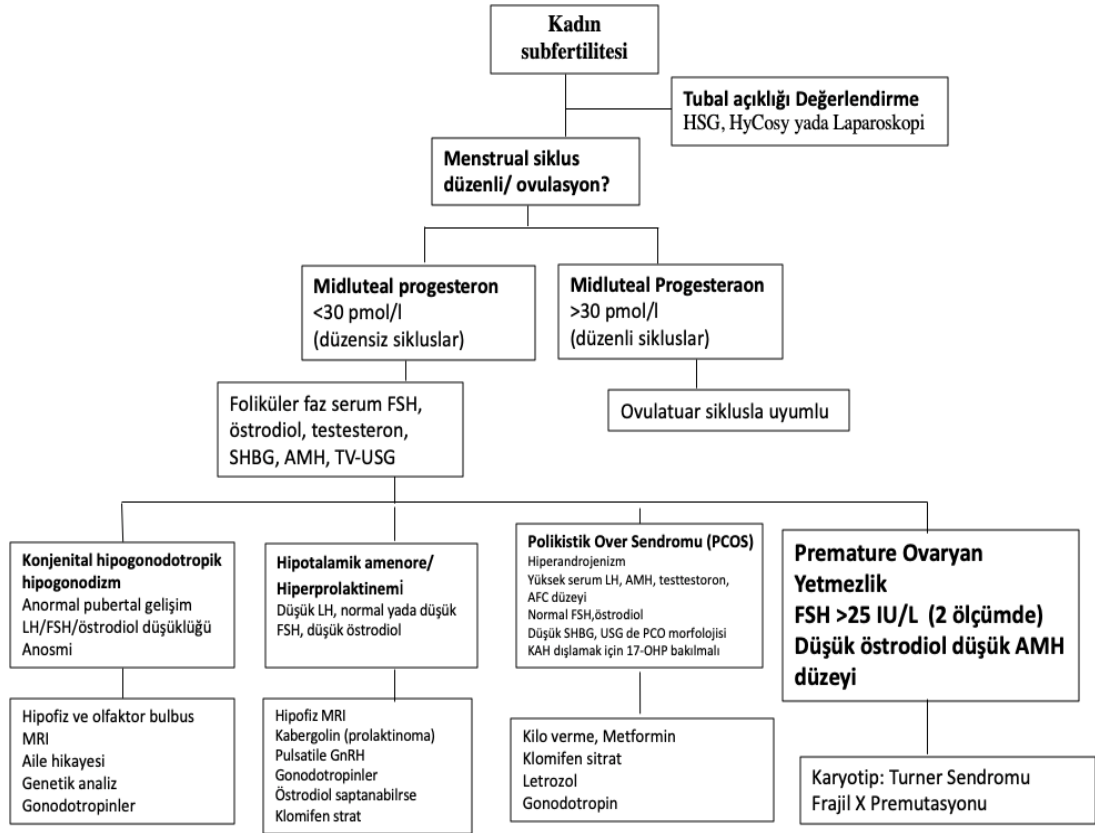
POY için standart tanı kriterlerinin bulunmaması, tanısız belirsizlik yaratabilir. Bu yüzden uzun süreli östrojen eksikliğini önlemek için zamanında teşhis hayati önem taşır. Oligo ya da amenore ile başvuran hastalara tam bir öz-soy geçmiş değerlendirmesi ve fizik muayene yapılmalıdır. Primer amenoresi olan kadınların yaklaşık %15 inin genital muayenesi anormaldir (80). Meme gelişimi normal olan fakat kör vajen ya da vajen yokluğu müllerian agenezi, transvers vajinal septum ya da androjen duyarsızlık sendromunu düşündürmelidir. Uterusun varlığı için genital

muayene yapılamıyorsa transabdominal ultrasonografi ile pelvik yapıların değerlendirilmesi gerekir.

Hipergonodotropik hipogonadaizimin düşük östrodiol ($E2 < 20 \text{ pg/ml}$) seviyesi, yüksek gonodotropin düzeyi ($FSH > 20 \text{ IU/l}$), düşük Anti-Müllerian hormon seviyesi ($AMH < 0.5$) ve düşük İnhibin-B düzeyi hormon profili olarak gösterilmiştir (81, 82). POY tanısı için 2016 ESHRE klavuzunda uzman görüşü oligomenore ya da amenoresi olan hastalarda en az 4 -6 hafta ara ile alınan iki serum örneğinde $FSH > 25 \text{ IU/ml}$ olarak belirlenmiştir (1). Hormon değerlerinin doğru yorumlanması için hastaların en az 6 hafta hormon replasman tedavisi almamaları önerilir.

İdiyopatik prematüre ovaryen yetmezlik tanısı alması için POY düşünülen tüm hastalara kromozom analizi önerilmektedir. Kromozom analizinde Y kromozomu içeren hastalara gonodektomi planlanmalıdır. Frajil X sendromu için test yapılması POY düşünülen hastalarda endikedir. Otozomal genetik testler spesifik bir durumu düşündürmüyorsa şu an için gerekli değildir. POY nedeni bilinmiyorsa ya da bağışıklık sistemi ile ilgili bir problem düşünülüyorsa 21 OH- Ab, TPO-Ab ya da Adrenokortikal antikorlar (ACA) bakılmalı ve gerekli durumlarda endokrinoloji kliniğine yönlendirilmelidir. TPO-Ab pozitif gelen hastalara yıllık TSH takibi önerilmelidir. 21 OH- Ab, TPO-Ab ve ACA negatif gelen POY hastalarında hayatın ileryen dönemlerinde bu değerlerin takibine gerek yoktur (80).

Tablo 2.3. Kadın subfertilitesinin POY'in yeri (83)



Tablo 2.4. POY tanı algoritması (86)

TEST	ETKİLER	
	Pozitif Test	Negatif Test
Genetik/Kromozomal		
Karyotip (Turner Sendromu tanısı için)	Endokrinoloji, Kardiyoloji ve Genetiğe yönlendirilmeli	Epitelyal hücrelerde ikinci karyotip analizi (Yüksek klinik şüphede)
Y kromozom analizi	Hastalara gonodektomi önerilir	
Frajil X	Genetiğe yönlendir	
Otozomal Genetik Testler ¹		
Antibody²		
ACA/21OH Antibody	Endokrinolojiye yönlendirilir	Klinik belirtiler veya semptomlar durumunda tekrar test yapın
TPO-Ab	Her yıl TSH kontrolü	

1) POY tanısı alan kadınlarda otozomal mutasyonu düşündürecek bir kanıt yoksa, yapılması yönünde şimdilik görüş birliği yoktur

2) İdiyopatik POY ve otoimmün nedenler düşünülüyorsa

2.1.7. Klinik Değerlendirme

POY sadece fertilitiyi etkilemekle kalmaz kardiyovasküler sistem, iskelet sistemi ve sinir sistemi gibi birçok sistemi etkileyen multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. POY olan genç kadınlar genellikle tanı için hazır olmayıp bir çoğu içinde bulundukları durum hakkında yapılan bilgilendirmeden genellikle tatmin olmazlar. POY'un yaşam boyu depresyon riski olduğu bildirilmiştir (84). Bu yüzden hastanın doğru bir şekilde ve iyi bir iletişimle bilgilendirilmesi gerekir. Hastalar bilgilendirilirken over folliküler aktivitesinin tanıdan yıllar sonra bile aralıklı olarak düzelebileceğini ve bu kadınların yaklaşık % 5-10 kadarında spontan gebelik gelişebileceği anlatılmalıdır (85).

POY olgularının büyük bir bölümü polikliniğe oligomenore, amenore, subfertilite ya da infertilite ile başvurur ve büyük bir kısmı karşımıza sekonder amenore ve normal pubertal gelişim ile gelir. Hastalardan detaylı öz-soy geçmiş öyküsü alınmalıdır. Amenore ile başvuran hastada öncelikle primer-sekonder amenore ayrımı yapılmalı ve POY tanı algoritmaları ile gereksiz tetkikler yapmadan ve tedavi için zaman kaybetmeden doğru tanıyı koyabiliriz. Menstruel siklus düzeni, menarş yaşı, geçirilmiş cerrahi-radyoterapi-kemoterapi öyküsü, kronik hastalık varlığı, aile öyküsü detaylı sorgulanmalı ve genetik hastalık düşündürecek fizik muayene bulgusu varsa ileri tetkik için genetiğe yönlendirilmelidir. POY tanısı olan kadınlarla yapılan geniş katılımlı çalışmada %4-31 aralığında bir veya daha fazla aile üyesinde POY olduğu bulunmuştur, bu insidans erken menopoz öyküsü varsa daha da artar (4). Hastanın tanı aldıktan sonra yıkıcı olan bu süreçte psikolojik yardım alması ve en az yılda birkez takip edilmesi önerilir.

POY vakaları infertilite ve hormonal yetmezliğe bağlı uzun dönemde ortaya çıkabilecek sağlık sorunları nedenleri ile multidisipliner yaklaşım ile yönetilmelidir

2.1.8. Uzun Dönem Etkiler

POY'in erken morbidite ve mortalite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (86) ve kadın vücudunda bu etkiler hipoöstrojeneminin uzun dönem sonuçları olarak ortaya

çıkar. POY'in hastalar üzerindeki etkilerini kısa dönem ve uzun dönem olarak ikiye ayırabiliriz. POY'in kısa vadeli sonuçları genellikle hızlı östrojen eksikliğinden kaynaklanır. Kısa dönem sonuçları sıcak basması, gece terlemesi, kalp çarpıntısı veya baş ağrısı gibi vazomotor semptomları içerebilir. POY'de uzun dönemde infertilite, osteoporoz, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, erken ölüm oranında artış görülebilir (87). POY tanılı hastalarda sinirlilik, unutkanlık, uykusuzluk ve konsantrasyon eksikliği gibi psikolojik sorunlarda mevcuttur. Hipoöstrojenizme bağlı gelişen vajinal atrofi sonucu disparoni gelişebilir.

2.1.8.1. Yaşam beklentisi: POY'li kadınlarda ölüm oranının yapılan araştırmalarda arttığı gösterilmiştir. Norveç'te 19731 kadından oluşan bir kohort çalışmasından alınan verilere göre, 40 yaşından önce menopoza giren kadınlarla, 50-52 yaşlarında menopoza giren kadınlara kıyasla 1.06 (CI 0.99-1.14) oranında artmış mortalite oranıyla bağlantılı olduğu bulundu (88) ve erken menopozun yaşam beklentisini azalttığı gösterildi. 68154 ABD'li yetişkin kadından oluşan prospektif bir kohort çalışmasından elde edilen veriler, 50-54 yaşlarında menopoza giren kadınlara kıyasla, 40-44 yaşlarında menopoza giren kadınlar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının daha yüksek olduğu gösterildi (89).

2.1.8.2. Kas iskelet sistemi etkileri: Östrojenler ve androjenler, büyüme ve yetişkinlik döneminde iskelet homeostazı üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Büyüme faktörlerinin üretiminde artış, mekanik suşlara artan yanıt, osteoklast - osteoblast apoptozisi ve gelişimi, epifizlerin kapanması ve osteositlerin ömrünün uzaması kemik metabolizması üzerindeki etkilerinden bazılarıdır (90). Menopoz sonrası östrojen konsantrasyonundaki belirgin düşüş kemik kütlesindeki kaybın en önemli nedenidir. Bununla birlikte, sex steroid konsantrasyonlarındaki değişikliklerden bağımsız olarak, en yüksek kemik kütlesine ulaşıldıktan hemen sonra kemik kütlesinde kayıp başlar. Menopoz sonrası östrodiol düzeyinin azalmasıyla da bu kayıp hızlanarak artar.

Menopoz başlangıcında osteoklastlar üzerindeki östrojen etkisinin kaybı, trabeküler perforasyona ve bağlantı kaybına yol açar (91). Osteoblast progenitörlerine etki eden östrojen eksikliği kemik kütlesinde de kritik bir azalmaya neden olur (92).

Fiziksel aktivitede azalma, kas kütlesinde azalma ve büyüme faktörlerinin yetersiz salgılanması, kemik kütlesinin ilerleyen yaşla azalması temel patofizyolojik yol gibi görünmektedir.

18 yaşına kadar pik kemik kütlesinin % 90'ına ulaşıldığı kabul edilir. Bu nedenle POY tanısı alan kadınlarda östrojen eksikliği kemik mineral yoğunluğu (Bone Mineral Density -BMD) üzerinde önemli olumsuz etkiye sahiptir, çünkü östrojen eksikliği kemik kütlesinde yoğun kazanç fazında ortaya çıkabilir (92). POY'li kadınlar, lomber omurga ve femur boynunun çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile değerlendirilen azalmış kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Östrojen eksikliği ile ilişkili kemik kaybı, kortikal kemiğe göre trabekülerde daha fazladır, bu nedenle POY'li kadınlar, özellikle lomber omurganın omurlarında BMD'de önemli bir düşüşe sahiptir. Önceki çalışmalar, 89 karyotipik olarak normal spontan POY olan kadından 60'ının, sağlıklı kontrollere kıyasla femur boynunda ölçülen BMD 'nin anlamlı derecede azaldığını göstermiştir. 1.5 yıl içinde teşhis konulan POY hastalarının %47'sin de BMD önemli ölçüde düşmüştür (93).

Azalmış BMD durumunda farmakolojik olmayan stratejiler ve yaşam tarzı değişiklikleri birinci basamak müdahalelerdir. Haftanın çoğu gününde ağırlık kaldırma ve kas güçlendirme egzersizleri, sigarayı bırakma aşırı alkol alımından kaçınma ve yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini takviyesi yaşam tarzı kuralları olarak benimsenir. DSÖ kılavuzları, uygun BMD'yi sürdürmek için 1000 mg / gün kalsiyum alımının yeterli olduğunu, günde 1200 ila 1500 mg'dan fazla kalsiyum alımının böbrek taşı ve ya kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırabileceğini ve kemik kütlesi üzerinde olumlu bir etkisi olmadığını ve ayrıca 800 IU D vitamini günlük yeterli olduğunu belirtmektedir. Yine de, D vitamini takviyesi 25(OH)-D kontrol altında reçete edilmelidir (önerilen serum konsantrasyonu 30 ng / ml'den yüksektir) (1, 94).

2.1.8.3. Kardiyovasküler sistem etkileri: Kardiyovasküler hastalık (KVH), dünyada tüm kadınların %36'sını etkileyen, kadınlarda morbidite ve mortaliteyi arttıran önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir (95). KVH riskinde artış genellikle menopozdan sonra artar. 40 yaş ve üzerindeki kadınlarla ilgili toplu veriler,

menopoz yaşının düştükçe KVH a bağlı daha yüksek mortalite riski ile ilişkili olduğuna dair kanıt sağlar (takipler 10-24 yıl arasında değişiyor) (96). Yapılan çalışmalarda erken menopozdaki belirgin KVH riskinin arttığını gösteren en anlamlı hasta grubu bilateral ooforektomisi olan hastalardır. 45 yaşından önce over kanserinin önlenmesi için profilaktik bilateral ooforektomi yapılan kadınlar ile yaşları eşleştirilmiş kontrollere kıyasla, KVH, KVH-ölüm oranı ve tüm nedenlere bağlı ölüm için belirgin bir şekilde artmış risk olduğu gösterilmiştir ve ayrıca meliyattan sonra östrojen replasman tedavisi kullanmayan bir alt grup kadın en çok etkilenmiştir (97, 98).

POY tanısı alan kadınlar kardiovasküler hastalık riski açısından değerlendirilmeli ve multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmesi gerekmektedir. Özellikle hastanın öz-soy geçmişi, alkol ve sigara içme durumu sorgulanmalı ve yıllık takiplerinin yapılması önerilmektedir.

2.1.8.4. Nörolojik sağlık ve emosyonel durum: POY tanılı hastalarda yıkıcı bir şekilde karşılık bulur ve hastalar genellikle öfke, depresyon, kaygı, kayıp ve üzüntü ifade eder. POY teşhisi hakkında bilgilendirildikten sonra kadınlar şok olabilir ve kafası karışabilir. Bu kelimeler onların emosyonel travmasını tanımlar. Schmitdt ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada POY'in yaşam boyu majör depresyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu kanıtladılar (99).

Birkaç grup tarafından yapılan farklı çalışmalarda nörolojik işlev bozukluğu ve artan demans riskinin erken menopoz ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar sunmuştur. Veriler POY'in erken menopoza bağlı olduğu ve ya ameliyattan kaynaklandığı durumlarda artmış bir nörolojik bozukluk riskine işaret etmektedir. Bu artan risk, en çok bütünü kavrama ve sözel bellek testleri alanlarında belirgindir. POY'in genetik bozukluktan kaynaklandığı durumlarda, gözlenen bilişsel eksikliklerin, seks steroidlerinin beyin üzerindeki etkilerinden ziyade genetik bir temele sahip olma olasılığı daha yüksek olabilir. Kemoterapi ve GnRH analogları tedavisinden sonra bilişsel işlev kaybına ilişkin bulgular karışıktır.

Nappi ve arkadaşları fizyolojik ve cerrahi menopoza sonra hastaların dikkat ve sözel bellek performanslarını araştırarak yaşın menopozdaki etkisine dikkat çekti (100). Ve aynı çalışmada cerrahi menopozun, kısa süreli sözel belleği fizyolojik menopoza daha fazla etkilediği gösterildi.

Bove ve arkadaşları iki uzunlamasına kohortta cerrahi menopoz yaşı ile hem bilişsel gerileme hem de Alzheimer hastalığı arasındaki ilişkiyi belirlediler. Araştırmacılar, cerrahi menopozda erken yaşın bilişsel gerileme ve alzheimer hastalığının görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu buldular (101).

Mayo Klinik te yapılan bir başka çalışma, doğal menopoza girmeden önce her iki overi alınmış kadınları araştırdı. Yazarlar, incelenen kadınların uzun vadede parkinsonizm, kognitif bozukluk, demans, depresyon ve anksiyete semptomları riskinde artış yaşadıklarını bulmuşlardır (102).

2.1.8.5. Cinsel sağlık: POY'in psikososyal yönleri çoğunlukla tanı bağlamında göz ardı edilir. POY tanısı alan kadınların ruh halindeki düşüş sadece sağlıkları ile ilgili endişelerden değil, aynı zamanda çocuk sahibi olmak isteyen genç kadınlarda ortaya çıkan üreme sorunlarından da kaynaklanabilir. POY tanısı alan kadınlar, yüksek düzeyde depresyon ve düşük öz saygı gibi önemli psikolojik rahatsızlıklar yaşar ve bu da cinsellik üzerinde olumsuz etkiler yaratır (103). .

POY'li kadınlarda sadece östrojen eksikliği değil, aynı zamanda over korteksindeki atrofi nedeniyle ovaryan kaynaklı androjen kaybı da olabilir (104). Androjen eksikliği libido azalması, cinsel tepkide azalma veya cinsel uyarılmanın azalması gibi cinsel işlev bozukluğu semptomlarına yol açabilir (105). POY hastalarında seksüel disfonksiyona yaklaşımda öncelikle cinsel danışmanlık ve psikolojik destek almalıdır. Uygun vakalarda hastalara hormon replasman tedavisi verilmelidir.

2.2. VASPİN

2.2.1. Yapısı

Viseral yağ dokusundan türetilmiş serin proteaz inhibitörü (vaspin / serpin terminolojisine göre SERPINA12) ilk olarak Tip II Diabetes Mellitus modeli Otsuka Long-Evans Tokushima Yağlı (OLETF) sıçanında tanımlanmıştır (106). Sıçan, fare ve insan vaspini sırasıyla 392, 394 ve 395 amino asitten oluşur. Vaspini kodlayan gen, OL-64 olarak adlandırılır ve cDNA'nın 1245 bazdan oluştuğu ve 415 amino asidi kodladığı kromozom 14'ün (14q32.1) uzun kolunda bulunmuştur (107). Hida ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anti-tripsin ile ~% 40'lık bir sekans homolojisine dayanarak vaspini'nin serpin ailesine ait olduğunu bildirmişlerdir (107). Serpin adı, bu ailenin spesifik serin proteaz inhibitörü olarak ana işlevini ifade eder. İnhibitör serpinlerin kıvrımı yüksek oranda korunur ve üç β -yaprak (A-C), molekülün tepesinde dokuz α -helix, proteaz tanıma dizisini içeren esnek, bölünebilir reaktif bir merkez halkasından (RCL) oluşur (108). İnhibitör serpinlerin doğal durumunun spesifik özelliği merkezi 9 tane β -yaprakA ve 5 tane β -ipliğinden oluşur (109).

2.2.2. Fizyolojik Özellikleri

Vaspin adipoz doku kökenli olmasına rağmen karaciğer, pankreas, serebrospinal sıvı, hipotalamus, barsaklar, akciğerler ve insan-domuz-sıçan-koyun overlerinde de gösterilmiştir (110, 111). Vaspin obezitenin gelişmesi, insülin direnci ve inflamatuvar hastalıkların regülasyonunda pileotropik etkiye sahiptir (112). Vaspinin endotel hücrelerinde çeşitli sinyal yollarının aktivasyonunda nörolojik hastalıklar, kanser progresyonu ve üremede hücre yüzeyinde complex-binding immünoglobulin proteini (GRP78) / voltaj bağımlı anyon kanallarına ligand görevi gördüğü gösterildi (113). Literatürde vaspinin insan endotel hücrelerinde AKT kinaz fosforilasyonunun aktivasyonu ile apoptozis inhibisyonu ve GRP78 reseptörüne bağlanarak proliferasyonu indükleyerek hücre proliferasyonu ve apoptozis üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (113). Vaspin, kardiyomiyosit H9C2 hücrelerinde tümör nekroz faktörü (TNF- α) ile indüklenen apoptozu zayıflatarak kardiyomiyositlerde bir antiapoptotik ajan olarak işlev görür (114). Vaspinin antiapoptotik AKT regülasyonu ile fare

pulmoner endotel hücrelerinde ve BAX'in MAP3 / 1 kinaz yolu vasıtasıyla downregülasyonu ve BCL2 ekspresyonunun up-regülasyonu ile insan osteoblast hücrelerinde tanımlanmıştır (113). Vaspinin leptin, resistin, apelin gibi diğer adipokinlere benzer dişi üreme sistemini etkileyebildiği ovaryan steroid sentezi ve proliferasyonu etkilediği yapılan çalışmalarda gösterildi. Örneğin 2019 da Kurowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada domuz ovaryan folliküllerinde vaspin protein ekspresyonunun granüloza hücreleri, oosit ve teka hücrelerinde ovaryan siklusa ve yağ dokusuna bağlı olduğunu gösterdi ve bu çalışmada steroidlerin, gonodotropinlerin, IGF-1, insülin gibi birkaç hormonun MAP3 / 1, STAT3, AKT ve PRKAA1 gibi çeşitli kinazların vaspin tarafından ovaryan ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (111).

3. MATERYAL VE METOD

Şubat 2020 ve Temmuz 2020 tarihleri arasında SBÜ Ankara Şehir Hastane'sin de vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Aile Planlaması ve Reprodüktif Endokrinoloji Kliniği'ne başvuran 69'u 46,XX karyotipe sahip idiopatik prematür ovaryan yetmezlik (POY) tanısı almış hasta grubumuz ve 70 reprodüktif dönemde fertil sağlıklı toplamda 139 kadın dahil edildi. Çalışmamız için hastanemiz 72300690-799 sayı numaralı Akademik Kurul kararı ve 27.02.2020 tarihli 349 sayı numaralı Etik Kurul onayı alındı (EK-2) Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bilgilendirilmesi tarafımızca yapıldı ve hastalarımızın gönüllülükleri esas alınarak onamları alındı. Çalışmamız Helsinki Bildirgesine bağlı kalınarak yürütüldü.

Prematür ovaryan yetmezlik (POY) tanısı; 2016 ESHRE klavuzuna göre POY; 40 yaşından genç, en az 4 ay süren amenore ya da yılda 9 dan az adet olmaları (oligomenore) ve bir ay ara ile bakılan FSH değerleri $> 25 \text{ IU/L}$ üzerinde olması göz önüne alınarak konuldu (1).

Araştırmada yapılan istatistiksel testlerde gruplar arası karşılaştırmada var olan farkı saptayabilmek için, ilgili test ve çalışmanın gücü (power) %80 olacak şekilde örneklem belirlendi. Hesaplanan yeterli örneklem sayısı 128 ($n=64$, 2 grup) olup, araştırmaya en az 128 (POY grubu= 64, kontrol grubu=64) katılımcı alınarak yeterli örneklem sayısına ulaşıldı.

Çalışma sürecimizin bir bölümü Covid-19 Pandemisine denk gelmesi nedeni ile 11 Mart 2020 tarihinden itibaren hastalarımıza hastanemiz triaj bölümünde kişisel koruyucu ekipman ile korunan sağlık personeli Sağlık Bakanlığı'nın Covid 19 Enfeksiyonu Rehberin'de bulunan risk faktörleri ve enfeksiyon belirtileri yönünden değerlendirilerek Covid-19 triyajı uygulanmıştır (115). Covid-19 semptomu ve temas öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların ilk görüşmede detaylı anamnezleri tarafımızca alındı, öz-soy geçmiş sorgulandı. Çalışmamıza dahil edilen 69 POY grubu ve 70 kontrol grubu toplamda 139 kadının demografik özellikleri; yaş, boy, kilo, kronik hastalık, menstrüel

düzensizlik (oligomenore ve amenore süresi), sigara kullanımı, operasyon öyküsü, kemoterapi-radyoterapi öyküsü, obstetrik öykü (gravida, parite, yaşayan, abort, ex-u) sorgulandı. POY grubumuzun tamamı spontan 46,XX karyotipe sahiptir, hastalarımız genetik hastalıkların dışlanması için genetiğe yönlendirildi ve ek patolojisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. POY grubumuza hormon replasman tedavisi alan ve daha önce infertilite tedavisi görmüş hastalar dahil edilmedi. Endokrin yada otoimmün hastalığı olan, over dokusunu etkileyecek kisti bulunan hastalar ve $VKİ >30 \text{ kg/m}^2$ ve $VKİ <18 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubumuz sağlıklı gönüllü, 18-40 yaş aralığında, düzenli menstrüel siklusu olan, fertil, ek hastalığı olmayan, son bir ay içerisinde ilaç kullanım öyküsü olmayan, kontrasepsiyon ve ya kontrol nedeni ile adetinin 2. yada 3. gününde Jinekoloji ve Aile planlaması kliniğine başvuran popülasyondan seçildi.

Hasta grubumuz en az 4 hafta ara ile alınan serum örneğinde $FSH >25 \text{ IU/L}$ ve oligomenore yada amenore şikayetleri olan hastalardan seçilerek amenore öyküsü olan hastalardan random, menstrüel siklus görenlerden ise menstrüel siklusun ilk üç günü içerisinde serum bazal FSH, LH, AMH, TSH, östradiol ve PRL düzeyleri için bir tüp, serum vaspin düzeyi için antikoagülan içermeyen tüpe antekübital venöz kan örneği alındı. Vaspin düzeyini ölçmek için alınan serum örnekleri 30°C de bekletildi. Daha sonra $+4^\circ \text{C}$ de 3500 rpm 'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri sıra numarası verilerek ependorf tüplerine alındı ve çalışma gününe kadar -80°C de saklandı.

Serum vaspin düzeyi ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile çalışan Vaspin (Visceral Adipose Tissue Derived Serine Protease Inhibitor-VASPIN) Human Elisa Kit/96*2 test (Cloud Clone Wuhan USCN Business Co., Ltd.) kiti kullanılarak ölçüldü. 1.0 mL olan standart seyreltici ile standart sulandırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Testin çalışma tekniği ve prensibi; stok solüsyonunu 10 ng/mL 'ye seyreltildi. Daha sonra 0.5mL Standart Seyreltici içeren 7 tüp hazırlandı ve bir çift seyreltme serisi oluşturmak için seyreltilmiş standart kullanıldı (10 ng/mL , 5 ng/mL , 2.5 ng/mL , 1.25 ng/mL , 0.625 ng/mL , 0.312 ng/mL , 0.156 ng/mL). Her tüp bir sonraki transferden önce iyice karıştırıldı. Kullanmadan önce stok Saptama A ve Saptama B'yi kısaca santrifüjlendi. Sırasıyla assay Diluent A

ve B ile çalışma konsantrasyonuna seyreltildi (1: 100). 600 mL yıkama Solüsyonu hazırlamak için 20 mL yıkama solüsyonu konsantresini 580 mL distile su ile seyreltildi. Kör, standart ve örnekler plate düzenine göre ilgili oldukları kuyucuklara eklendi (100ul) ve 37 C de 2 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda kuyucuklar içerisinde kalan fazla miktardaki sıvı döküldü ve yerlerine 100 ul Detection A solüsyonu eklendi. 37Cde 1 saat inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklardaki solüsyon atıldı ve yıkama çözeltisi ile kuyucuklar 3 defa yıkandı (Human marka olan cihazın adını yaz). Yıkama solüsyonu atıldı, kuyucuklara 100ul detection B solüsyonu eklendi, 37Cde 30dk inkübe edildi. Yıkama işlemi 5 defa tekrarlandı. Kuyucuklara 90ul detection substrat solüsyonu eklendi plate ışık olmayan ortamda inkübe edildi (37°C 15dk). Süre sonunda içerisinde detection solüsyonu olan kuyucuklar üstüne 50ul stop solüsyonu eklendi ve oluşan renk değişimi 450nmde spektrofotometre cihazında ölçüldü. Çalışmada kullanılan cihazlarımız yıkama işlemi için HUMAN marka COMBİ WASH model yıkayıcı, okuma işlemi için AWARENESS marka CHROMATE 4300 model elisa okuyucu kullanılmıştır. Sonuç birimimiz ng/mL cinsindendir.

Okumayı takiben numunelere ait absorbands değerleri, konsantrasyona çevrildi.

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov Testi/Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.25 arası “zayıf düzeyde”, 0.26-0.50 arası “orta düzeyde”,

0.51-0.75 arası “güçlü düzeyde” ve 0.76-1.00 arası “çok güçlü düzeyde” ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda 69'u prematüre ovaryan yetmezlik (POY) tanılı hasta, 70'i sağlıklı kontroller olmak üzere toplam 139 kadın incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerinin dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur.

POY tanılı kadınlarla kontrol grubu arasında yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ), gravida, parite ve abortus sayıları ile sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özelliklerin dağılımı

	POY (n=69)	Kontrol (n=70)	p
Yaş (yıl)	31.9±5.4 (19-39)	31.2±3.8 (23-39)	0.201 ^a
Boy Uzunluğu (cm)	163.7±5.3 (148-179)	164.3±5.2 (153-175)	0.084 ^a
Vücut Ağırlığı (kg)	62.5±6.3 (49-81)	61.1±5.4 (48-71)	0.276 ^a
BKİ (kg/m ²)	23.6±2.4 (18.7-29.5)	23.1±2.2 (18.1-26.6)	0.205 ^a
Gravida	1.0±1.2 (0-5)	1.2±1.2 (0-4)	0.280 ^a
Parite	0.7±0.9 (0-3)	1.0±1.0 (0-3)	0.073 ^a
Abort	0.3±0.6 (0-2)	0.3±0.6 (0-3)	0.900 ^a
Sigara Kullanma Durumu			
Kullanıyor	14 (20.3)	12 (17.1)	0.634 ^b
Kullanmıyor	55 (79.7)	58 (82.9)	

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; #Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)" kategorik değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^aMann-Whitney U Testi; * $p<0.05$

POY grubunda ki hastaların %7.2'sinde primer, %92.8'inde sekonder amenore mevcuttu. Sekonder amenoresi mevcut olan 64 POY tanılı kadın hastanın amenore süresi ortalama 9.0±8.5 (min:3-maks:48) ay idi. POY tanılı hastaların %23.2'sinde aile öyküsü pozitif iken bunların %68.8'inin annesinde, %18.8'inin kız kardeşinde ve %12.4'ünün hem annesinde hem de kız kardeşinde amenore mevcuttu.

Tablo 4.2. POY grubunda amenore türü ve sekonder amenore süresi ile aile öyküsü ve sistemik hastalık durumu

	POY (n=69)
Amenore Türü	
Primer	5 (7.2)
Sekonder	64 (92.8)
Sekonder Amenore Süresi (ay) (n=64)	9.0±8.5 (3-48)
Aile Öyküsü Durumu	
Var	16 (23.2)
Yok	53 (76.8)
Aile Öyküsü Detayı (n=16)	
Annede	11 (68.8)
Kız kardeşte	3 (18.8)
Anne ve Kız kardeşte	2 (12.4)

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; #Sürekli değişkenler “ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)” kategorik değişkenler “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur

Araştırmaya dahil edilen POY tanılı hastaların FSH ve LH değerleri kontrol grubundaki sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak yüksek iken E2 ve AMH değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$) (**Tablo 4.3**). T4 ün POY grubunda ortanca değeri daha yüksekti ve zayıf anlamlı olarak değerlendirildi $p:0.047$. Prolaktinin kontrol grubunda ortanca değeri daha yüksekti ve $p:0.036$ zayıf anlamlı bulundu. Prolaktin ve T4 düzeyi çalışma gruplarında referans aralığındaydı.

Diğer taraftan çalışma grupları arasında TSH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar değerlerinin dağılımı

	POY (n=69)	Kontrol (n=70)	p ^a
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
FSH	55.4±25.1 (25.2-122.0)	6.2±1.8 (1.7-9.8)	<0.001*
LH	27.1±14.4 (5.6-78.2)	6.1±3.8 (0.1-21.0)	<0.001*
E2	18.9±8.4 (11-41)	100.5±45.1 (31-280)	<0.001*
AMH	0.08±0.16 (0.01-0.90)	3.57±2.01 (0.88-9.00)	<0.001*

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aMann-Whitney U Testi; * $p<0.05$

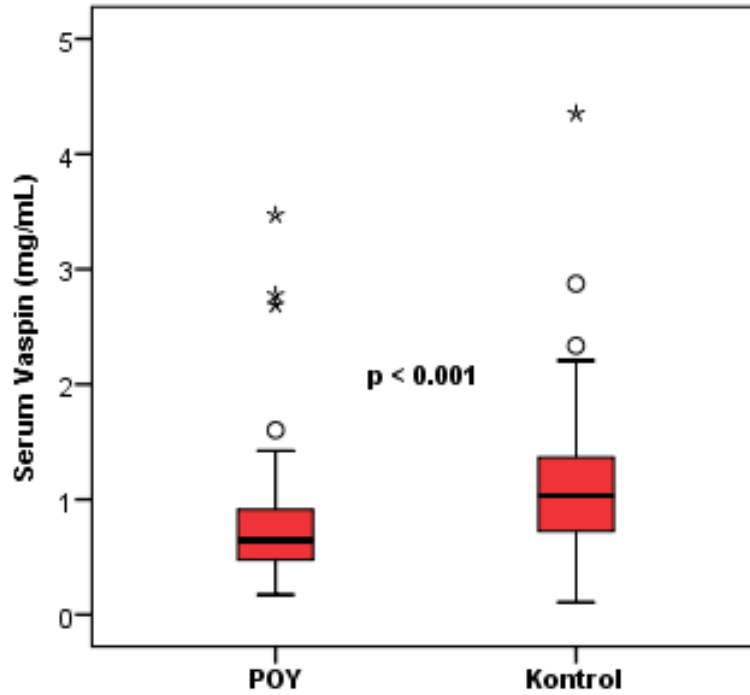
POY tanılı hastalarla kontrol grubu arasında serum vaspin ortanca değeri sırası ile 0.79 ng/ml ve 1.08 ng/ml olarak bulundu. POY tanılı kadın hastaların serum vaspin değeri sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşüktü. POY ve kontrol grubu arasında serum vaspin değeri POY grubunda daha düşük olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$) (Tablo 4.4; Şekil 4.1).

POY ve kontrol grubu arasında serum vaspin düzeylerinin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Çalışma grupları arasında serum Vaspin değerinin dağılımı

	POY (n=69)	Kontrol (n=70)	p^a
	ort $\pm$ SD (min-maks)	ort $\pm$ SD (min-maks)	
Vaspin (ng/mL)	0.79 $\pm$ 0.56 (0.17-3.47)	1.08 $\pm$ 0.64 (0.11-4.35)	<0.001*

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aMann-Whitney U Testi; * $p<0.05$



Şekil 4.1. Çalışma grupları arasında serum Vaspin değerinin dağılımı

Kontrol grubunda serum vaspin düzeyi ile vücut ağırlığı ($r=0.32$) ve BKİ ($r=0.27$) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$), kontrol grubunda serum vaspin değeri ile yaş, boy uzunluğu, gravida, parite ve abortus sayıları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5**).

POY grubunda serum vaspin değeri ile yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, BKİ değeri, gravida, parite ve abortus sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 4.5**).

Çalışma gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özellikler ile serum Vaspın değeri arasındaki ilişki **Tablo 4.5**'te sunulmuştur.

Tablo 4.5. Çalışma gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özellikler ile serum Vaspın değeri arasındaki ilişki

	SERUM VASPİN (ng/mL)			
	POY (n=69)		Kontrol (n=70)	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	-0.052	0.672	0.189	0.116
Boy Uzunluğu (cm)	-0.035	0.775	0.055	0.649
Vücut Ağırlığı (kg)	0.178	0.144	0.322*	0.007
BKİ (kg/m²)	0.175	0.150	0.275*	0.021
Gravida	0.078	0.522	0.119	0.326
Parite	0.039	0.748	0.215	0.074
Abort	0.086	0.485	-0.068	0.577

r: Spearman korelasyon katsayısı; POY: Prematüre ovaryan yetmezlik; * $p<0.05$

Aile öyküsü mevcut olan POY tanılı kadın hastalarla aile öyküsü olmayan POY tanılı hasta grubu arasında serum vaspın değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.337$) (**Tablo 4.6**)

Tablo 4.6. POY grubunda aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında serum Vaspin değerinin dağılımı

POY	Aile Öyküsü		p ^a
	Var (n=16)	Yok (n=53)	
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Vaspin (ng/mL)	0.63±0.24 (0.31-1.15)	0.83±0.62 (0.17-3.47)	0.337

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aMann-Whitney U Testi

Sigara kullanan POY tanılı hastalarla sigara kullanan sağlıklı kontroller arasında serum vaspin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.017). Sigara kullanan POY tanılı kadın hastaların serum vaspin değeri sigara kullanan sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.7.**)

Tablo 4.7. Sigara kullanan kadınlarda çalışma grupları arasında serum Vaspin değerinin dağılımı

	POY (n=14)	Kontrol (n=12)	p ^a
	ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Vaspin (ng/mL)	0.86±0.83 (0.30-3.47)	1.32±1.00 (0.59-4.35)	0.017*

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aMann-Whitney U Testi; *p<0.05

POY tanılı kadın hastalarda yaş grubuna, sigara kullanma durumuna ve FSH grubuna göre serum vaspin düzeyinin dağılımı Tablo 4.8’da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen POY hastalarından yaşı 19-29 arasında olanlarla 30-39 arasında olanlar arasında, sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında ve FSH değeri 25-39 arasında olanlarla 40 ve üzerinde olanlar arasında serum vaspin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.8.**)

Tablo 4.8. POY tanılı kadın hastalarda yaş grubuna, sigara kullanma durumuna ve FSH grubuna göre serum vaspin düzeyinin dağılımı

	n	Serum Vaspin (ng/mL) ort±SD (min-maks)	p^a
Yaş Grubu			
19-29 yaş	23	0.99±0.76 (0.21-3.47)	0.060
30-39 yaş	46	0.68±0.41 (0.17-2.78)	
Sigara Kullanma Durumu			
Kullanıyor	14	0.86±0.83 (0.30-3.47)	0.726
Kullanmıyor	55	0.77±0.48 (0.17-2.78)	
FSH Grubu			
25-39	25	0.89±0.75 (0.31-3.47)	0.960
≥40	44	0.73±0.42 (0.17-2.78)	

n: Kadın sayısı; POY: Prematür ovaryan yetmezlik; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; ^aMann-Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Prematüre ovaryan yetmezlik, etyolojisinde genetik, otoimmün, iatrojenik ve çevresel etmenlerin rol aldığı heterojen bir hastalık grubu olup reproduktif dönemdeki kadınların %1'ini etkilemektedir. Çalışmalarda kullanılan POY tanı kriterleri değişmekle birlikte POY, en az 4 ay süren oligo/amenore ve 4 hafta ara ile FSH değerinin 25mIU/mL üzeri olması şeklinde tanımlanmaktadır (1).

Günümüzde POY tanısında kullanılması gereken kriterler konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. POY'un toplumda reproduktif çağ kadınlarında morbidite ve mortaliteyi arttırması nedeni ile erken tanı ve tedavisi uzun dönem sonuçlarını iyileştirmek, işgücü kaybını azaltmak ve sağlık giderlerini düşürmek açısından oldukça büyük önem arz eder. Bu nedenle POY tanı kriterlerini netleştirmek erken tanı ve tedavinin temel basamağını oluşturmaktadır.

Vaspin adipoz doku kökenli serin proteaz inhibitörüdür. Yapılan güncel çalışmalar ve hayvan deneyleri vaspinin çeşitli dokularda apoptozise karşı koruyucu ve önleyici olduğu gösterilmiştir. Patrycja Kurowska ve arkadaşları yaptığı hayvan deneylerinde önce ovaryen follikülerde siklus bağımlı vaspin ekspresyonunu gösterdi ve sonraki çalışmalarında GRP78 reseptör kinaz MAP3/1, AKT ve STAT lar aracılığı ile vaspinin domuz gronuloza hücrelerinde aniapoptotik etki ve proliferasyon da etkili olduğunu gösterdiler (7, 111). Folliküler apoptozis mekanizmasındaki rolü itibariyle serum vaspin düzeylerindeki değişikliklerin POY ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda POY grubunda serum vaspin ortanca değeri kontrol grubuna oranla daha düşük bulundu. POY grubunda serum vaspin düzeyi ortanca değeri 0,78 pg/mL iken kontrol grubunda ise serum vaspin düzeyi ortanca değeri 1,08 pg/mL olarak bulundu. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p < 0,001**).

Literatüre baktığımızda güncel çalışmalar gösteriyor ki prematüre ovaryen yetmezlik etyopatogenezinde programlı hücre ölümünün önemli bir rolü vardır.

Vaspinin kardiyak dokuda, kemik dokuda, plesentada, karaciğer dokusunda apopitozisi önlediği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda da vaspinin ovaryen dokuda apopitozisi engellediği ve hücre proliferasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir. POY'in patofizyolojisinde apopitozis olduğu biliniyor ve literatüre baktığımızda POY serum vaspin düzeyi ilişkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Literatüre baktığımızda BMI arttıkça serum vaspin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (116). Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda BMI ile serum vaspin düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup literatürdeki çalışmaları desteklemektedir. POY grubunda anlamlı ilişki bulunamadı.

Literatürde baktığımızda yapılan son çalışmalar vaspinin kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Vaspinin, yüksek glukozla maruz kalan endotelial progenitör hücrelerin işlevini sürdürebildiği, vasküler komplikasyonların ortaya çıkmasını önleyebildiği ve vasküler endotel hücrelerini serbest yağ asidi kaynaklı apopitozise karşı koruyabildiği gösterilmiştir (117). Xuan Ke ve arkadaşlarının invitro ortamda yaptığı hayvan deneylerinde vaspinin PI3K / AKT / mTOR yolunu inhibe ettiği ve TNF-a'nın neden olduğu apopitozisi zayıflattığı gösterildi ve diyabetik kardiyomyopati sığırlarda kardiyak disfonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (114). Yine Xiang Zhou ve arkadaşlarının 1036 Kardiyovasküler Sistem Hastalığı bulaan hastalarda serum vaspin düzeyinin tanı için önemli prediktör olduğunu ve ek olarak bu çalışma grubunda düşük serum vaspin düzeyinin akut myokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği üzerinde bağımsız prediktif değeri olduğu bildirilmiştir (118). Çalışma dizaynımızda kardiyovasküler hastalıklar açısından bir değerlendirme yapılmamıştır Fakat literatürde POY hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir. Azalmış vaspin düzeyinin POY hastalarındaki artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda geniş hasta serili prospektif olarak dizayn edilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatüre baktığımızda vaspinin kemik kütlesi üzerinde anlamlı etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Oksidatif stres, mezenkimal kök hücrelerinin apopitozisini indükler ve osteoporoz gelişimine neden olur ve yapılan çalışmalarda

antioksidanların osteoporozu önlediği gösterilmiştir (119). Xiao Zhu ve arkadaşlarının yaptığı invitro çalışmada vaspinin mezenkimal kök hücreleri oksidatif stresin neden olduğu apoptozdan, antiapoptotik etkisini MAPK / p38 sinyal yollarını aktive ederek gösterdiği bildirilmiştir (120). Hongwei Wang ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada vaspinin doz bağımlı osteojenik farklılaşmayı ve alkelen fosfataz aktivitesini arttırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada vaspinin osteogenez ile ilgili genler Runx2, Osx ve Colla1'in mRNA ekspresyonunu ve Runx2, Smad2 / 3 ve p-Smad2 / 3'ün protein ekspresyonunu pozitif yönlü regüle ettiği gösterilmiştir (121). Çalışma dizaynımıza baktığımızda osteoporoz ile ilgili bir değerlendirme yapılmamıştır. Fakat POY de uzun dönemde artmış osteoporoz riski olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda POY hasta serumunda vaspin anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Azalmış vaspin düzeyinin POY grubunda osteoporoz ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu konuda geniş hasta serili prospektif olarak dizayn edilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde serum vaspin düzeyi ile PCOS arasında pozitif bir korelasyon olduğu bilinmektedir. Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vücut kitle indeksi bağımsız olarak serum vaspin düzeyinin PCOS lu hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (122). Folliküllerin preovulatar dönemde kalması ve multikistik bir over dokusu oluşması ve ayrıca teka ve granüloza hücrelerinde gelişen hiperplazi PCOS un patofizyolojisinde yer alan mekanizmalar arasında olduğu bildirilmiştir (123). Vaspin teka ve granüloza hücreleri üzerinde follikülogenezde granüloza hücre proliferasyonunu uyardığı ve antiapoptotik etki göstermektedir. Bundan dolayı PCOS ta artmış vaspin düzeyinin teka ve granüloza hücre hiperplazisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda POY grubunda kontrol grubuna göre vaspin düzeyi anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuçlar, azalmış vaspine bağlı olarak hücre proliferasyonundaki azalma ve artmış apoptotik etkinin follikülogenez sürecini bozarak folliküllerde tükenmeye neden olabileceği ve POY etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda POY gelişimi için aile öyküsünün bir risk faktörü olduğu saptandı. Literatüre baktığımızda Rosetti ve arkadaşlarının POY tanısı olan kadınlarla yaptığı geniş katımlı çalışmada 4-31% oranında POY i hastaların bir veya daha fazla

aile üyesinde POY olduğu bulunmuştur, bu insidans erken menopoz öyküsü varsa daha da arttığı bildirilmiştir (4). Aynı çalışmada primer amenoresi olan kadınların tüm amenoreli kadınlara oranı %5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda POY de aile öyküsü oranı %23,2 olarak bulunmuştur ve literatürü desteklemektedir.

Literatürde sigara kullanımında vaspin düzeyinin karşılaştırıldığı çalışma bulunamamaktadır. Literatüre baktığımızda tütün toksinlerinin follikülogenez, oogenez, steroidogenez, embriyo transportu, implantasyonu, endometriyal anjiyogenez, uterin akışı ve miyometriyal büyümeyi etkileyerek doğurganlığı etkiler. Tütün toksinleri östrojenin hem sentezini inhibe ederek hemde endokrin etkiyi bozarak kadında menopoz yaşını düşürmektedir (73). Çalışmamızda POY grubunda sigara kullanan ve kullanmayanlar arasında serum vaspin düzeyi ile ilişkili istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

6. SONUÇ

Idiyopatik POY olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre apoptozisi önleyen vaspinin serum düzeyi istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük bulunmuştur. Vaspinin seviyesindeki azalma, POY etyopatogenezinde rol oynayan faktörlerden olabileceği gibi aynı zamanda POY’de ki follikül sayısı ve granüloza hücre sayısında ki azalmanın bir sonucu olarak da ortaya çıkmış olabilir. Bu konuda yapılan ilk çalışma olması itibarıyla bulunan sonuç literatüre katkı sağlayacaktır. Bu konuyla ilgili daha geniş hasta popülasyonlu ve daha uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37.
2. Taylor, Hugh S., Marc A. Fritz, Lubna Pal, and Emre Seli. 2020. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility.
3. Franić-Ivanišević M, Franić D, Ivočić M, Tančić-Gajić M, Marina L, Barac M, et al. Genetic Etiology of Primary Premature Ovarian Insufficiency. *Acta Clin Croat.* 2016;55(4):629-35.
4. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2017;91(2):183-98.
5. Zhang J, Xu Y, Liu H, Pan Z. MicroRNAs in ovarian follicular atresia and granulosa cell apoptosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):9.
6. Duronio RJ, Xiong Y. Signaling pathways that control cell proliferation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(3):a008904.
7. Kurowska P, Mlyczyńska E, Dawid M, Opydo-Chanek M, Dupont J, Rak A. In Vitro Effects of Vaspin on Porcine Granulosa Cell Proliferation, Cell Cycle Progression, and Apoptosis by Activation of GRP78 Receptor and Several Kinase Signaling Pathways Including MAP3/1, AKT, and STAT3. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22).
8. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility: lippincott Williams & wilkins; 2012.
9. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606-14.
10. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019;46(3):501-14.
11. Perry JRB, Corre T, Esko T, Chasman DI, Fischer K, Franceschini N, et al. A genome-wide association study of early menopause and the combined impact of identified variants. *Hum Mol Genet.* 2013;22(7):1465-72.
12. Heller CG, Heller EJ. GONADOTROPIC HORMONE: URINE ASSAYS OF NORMALLY CYCLING, MENOPAUSAL, CASTRATED, AND ESTRIN TREATED HUMAN FEMALES. *J Clin Invest.* 1939;18(2):171-8.
13. Atria A. La menopausia precoz y su tratamiento hormonal. *Rev Med Chile.* 1950;78:373-7.
14. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2018;17(3):105-8.
15. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199-206.
16. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. 16th edition. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019. xxii, 1,232 pages p.

17. Liu R, Zhang X, Fan Z, Wang Y, Yao G, Wan X, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):299.
18. Noory P, Navid S, Zanganeh BM, Talebi A, Borhani-Haghighi M, Gholami K, et al. Human Menstrual Blood Stem Cell-Derived Granulosa Cells Participate in Ovarian Follicle Formation in a Rat Model of Premature Ovarian Failure In Vivo. *Cell Reprogram.* 2019;21(5):249-59.
19. Zhou J, Peng X, Mei S. Autophagy in Ovarian Follicular Development and Atresia. *International Journal of Biological Sciences.* 2019;15(4):726-37.
20. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. 2020;159(1):R15.
21. Zhang H, Liu K. Cellular and molecular regulation of the activation of mammalian primordial follicles: somatic cells initiate follicle activation in adulthood. *Human Reproduction Update.* 2015;21(6):779-86.
22. Sales CF, Melo RMC, Pinheiro APB, Luz RK, Bazzoli N, Rizzo E. Autophagy and Cathepsin D mediated apoptosis contributing to ovarian follicular atresia in the Nile tilapia. *Mol Reprod Dev.* 2019;86(11):1592-602.
23. Andrade GM, da Silveira JC, Perrini C, Del Collado M, Gebremedhn S, Tesfaye D, et al. The role of the PI3K-Akt signaling pathway in the developmental competence of bovine oocytes. *PLoS One.* 2017;12(9):e0185045.
24. Rawlings JS, Rosler KM, Harrison DA. The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 8):1281-3.
25. Sun Y, Liu WZ, Liu T, Feng X, Yang N, Zhou HF. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015;35(6):600-4.
26. Xing Y, Liu YX, Liu X, Wang SL, Li P, Lin XH, et al. Effects of Gui Zhu Yi Kun formula on the P53/AMPK pathway of autophagy in granulosa cells of rats with polycystic ovary syndrome. *Exp Ther Med.* 2017;13(6):3567-73.
27. Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. *J Cell Mol Med.* 2005;9(1):59-71.
28. Rak A, Drwal E, Wróbel A, Gregoraszczuk E. Resistin is a survival factor for porcine ovarian follicular cells. *Reproduction.* 2015;150(4):343-55.
29. Jiao X, Zhang H, Ke H, Zhang J, Cheng L, Liu Y, et al. Premature Ovarian Insufficiency: Phenotypic Characterization Within Different Etiologies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2017;102(7):2281-90.
30. Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZJ. Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):795-807.
31. Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, et al. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2201-7.

32. Kalantari H, Madani T, Zari Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi H, et al. Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(6):588-91.
33. Arnold AP, Reue K, Eghbali M, Vilain E, Chen X, Ghahramani N, et al. The importance of having two X chromosomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016;371(1688):20150113.
34. Folsom LJ, Fuqua JS. Reproductive Issues in Women with Turner Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(4):723-37.
35. Sperling MA. *Pediatric Endocrinology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2014.
36. Reynaud K, Cortvrindt R, Verlinde F, De Schepper J, Bourgain C, Smitz J. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45, X karyotype. *Fertility and sterility*. 2004;81(4):1112-9.
37. Castronovo C, Rossetti R, Rusconi D, Recalcati MP, Cacciatore C, Beccaria E, et al. Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29(2):368-79.
38. Aso K, Koto S, Higuchi A, Ariyasu D, Izawa M, Igaki JM, et al. Serum FSH level below 10 mIU/mL at twelve years old is an index of spontaneous and cyclical menstruation in Turner syndrome. *Endocrine journal*. 2010;57(10):909-13.
39. Wittenberger M, Hagerman R, Sherman S, McConkie-Rosell A, Welt C, Rebar R. The FMR1 premutation and reproduction. (Vol. 87, pp. 456–465). *Fertility and sterility*, Elsevier doi. 2007;10.
40. Stone WL, Basit H, Los E. *Fragile X Syndrome*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
41. Hunter JE, Berry-Kravis E, Hipp H, Todd PK. FMR1 Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
42. Sullivan SD, Welt C, Sherman S, editors. *FMR1 and the continuum of primary ovarian insufficiency*. *Seminars in reproductive medicine*; 2011: © Thieme Medical Publishers.
43. Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A*. 2016;170(11):2870-81.
44. Otter M, Schrandt-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *European Journal of Human Genetics*. 2010;18(3):265-71.
45. Goswami R, Goswami D, Kabra M, Gupta N, Dubey S, Dadhwal V. Prevalence of the triple X syndrome in phenotypically normal women with premature ovarian failure and its association with autoimmune thyroid disorders. *Fertil Steril*. 2003;80(4):1052-4.
46. Stagi S, Di Tommaso M, Scalini P, Lapi E, Losi S, Bencini E, et al. Triple X syndrome and puberty: focus on the hypothalamus-hypophysis-gonad axis. *Fertility and sterility*. 2016;105(6):1547-53.

47. Davis SM, Soares K, Howell S, Cree-Green M, Buyers E, Johnson J, et al. Diminished ovarian reserve in girls and adolescents with trisomy X syndrome. *Reproductive Sciences*. 2020;1-7.
48. Johnson GP, Jonas KC. Mechanistic insight into how gonadotropin hormone receptor complexes direct signaling†. *Biology of Reproduction*. 2019;102(4):773-83.
49. Lin D, Sugawara T, Strauss JF, 3rd, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science*. 1995;267(5205):1828-31.
50. Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(12):1200-10.
51. Kaufman FR, Kogut MD, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R. Hypergonadotropic Hypogonadism in Female Patients with Galactosemia. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(17):994-8.
52. van Erven B, Berry GT, Cassiman D, Connolly G, Forga M, Gautschi M, et al. Fertility in adult women with classic galactosemia and primary ovarian insufficiency. *Fertility and sterility*. 2017;108(1):168-74.
53. Abidin Z, Treacy EP. Insights into the Pathophysiology of Infertility in Females with Classical Galactosaemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20).
54. Coss KP, Doran PP, Owøye C, Codd MB, Hamid N, Mayne PD, et al. Classical Galactosaemia in Ireland: incidence, complications and outcomes of treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):21-7.
55. Vallotton M, Forbes A. Antibodies to cytoplasm of ova. *The Lancet*. 1966;288(7457):264-5.
56. Ebrahimi M, Asbagh FA. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2015;13(8):461.
57. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(11):2207-15.
58. Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Masiero S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):E1255-E61.
59. Kim JG, Moon SY, Chang YS, Lee JY. Autoimmune premature ovarian failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1995;21(1):59-66.
60. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2002;31(2):339-52.
61. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1135(1):118-22.
62. Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, Yoshie M, Ushijima A, Ito M, et al. Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4⁺ T cells in premature ovarian insufficiency. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2019;81(6):e13125.

63. Sharif K, Watad A, Bridgewood C, Kanduc D, Amital H, Shoenfeld Y. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(6):101323.
64. Osuka S, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nakamura T, Murase T, et al. Thyroid autoantibodies do not impair the ovarian reserve in euthyroid infertile women: a cross-sectional study. *Hormone and Metabolic Research.* 2018;50(07):537-42.
65. Welt CK, Falorni A, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):3069-76.
66. Tsigkou A, Marzotti S, Borges L, Brozzetti A, Reis F, Candeloro P, et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1263-9.
67. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2005;112(7):956-62.
68. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Does “incessant” ovulation increase risk for early menopause? *American journal of obstetrics and gynecology.* 1995;172(2):568-73.
69. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;97(9):3146-54.
70. Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in US women. *PloS one.* 2015;10(1):e0116057.
71. Geršak ŽM, Geršak K, Rejc T, Perharič L, Zaletel-Kragelj L, Kučec A. Mapping premature ovarian insufficiency and potential environmental factors: A tool for triggering in-depth research of the problem in Slovenia. *Geospatial Health.* 2020;15(1).
72. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: analyses from the breakthrough generations study. *American journal of epidemiology.* 2012;175(10):998-1005.
73. Hyland A, Piazza K, Hovey KM, Tindle HA, Manson JE, Messina C, et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study. *Tobacco Control.* 2016;25(6):706-14.
74. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's health.* 2015;11(2):169-82.
75. Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertility and sterility.* 1975;26(7):655.
76. Andany N, Kaida A, de Pokomandy A, Yudin MH, Wang L, Kennedy VL, et al. Prevalence and correlates of early-onset menopause among women living with HIV in Canada. *Menopause.* 2020;27(1):66-75.

77. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(1):129-40.
78. Starup J, Sele V. Premature ovarian failure. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1973;52(3):259-68.
79. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstetrics and gynecology*. 1985;66(1):27-30.
80. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S219-25.
81. Schoemaker J, Drexhage H, Hoek A. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocrine reviews*. 1997.
82. Bellipanni G, Bianchi P, Pierpaoli W, Bulian D, Ilyia E. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol*. 2001;36(2):297-310.
83. Thurston L, Abbara A, Dhillo WS. Investigation and management of subfertility. *J Clin Pathol*. 2019;72(9):579-87.
84. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):E278-E87.
85. Nelson LM, Covington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1327-32.
86. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2):161-6.
87. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas*. 2006;53(2):226-33.
88. Jacobsen BK, Heuch I, Kvåle G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol*. 2003;157(10):923-9.
89. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005;162(11):1089-97.
90. Manolagas SC, O'Brien CA, Almeida M. The role of estrogen and androgen receptors in bone health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(12):699.
91. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2):161-6.
92. Parfitt A, Villanueva A, Foldes J, Rao DS. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1995;10(3):466-73.
93. Anasti JN, Kalantaridou SN, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstetrics & Gynecology*. 1998;91(1):12-5.

94. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
95. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131(4):e29-322.
96. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767-76.
97. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ, 3rd. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):821-8.
98. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, Grossardt BR, Faubion SS, Shuster LT, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1577-89.
99. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):E278-87.
100. Nappi RE, Sinforiani E, Mauri M, Bono G, Polatti F, Nappi G. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47(1):29-36.
101. Bove R, Secor E, Chibnik LB, Barnes LL, Schneider JA, Bennett DA, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology.* 2014;82(3):222-9.
102. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Women's health.* 2009;5(1):39-48.
103. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *Jama.* 2006;295(12):1374-6.
104. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1084-91.
105. Tyagi V, Scordo M, Yoon RS, Liporace FA, Greene LW. Revisiting the role of testosterone: Are we missing something? *Rev Urol.* 2017;19(1):16-24.
106. Hida K, Wada J, Zhang H, Hiragushi K, Tsuchiyama Y, Shikata K, et al. Identification of genes specifically expressed in the accumulated visceral adipose tissue of OLETF rats. *J Lipid Res.* 2000;41(10):1615-22.

107. Hida K, Wada J, Zhang H, Hiragushi K, Tsuchiyama Y, Shikata K, et al. Identification of genes specifically expressed in the accumulated visceral adipose tissue of OLETF rats. *Journal of lipid research*. 2000;41(10):1615-22.
108. Weiner J, Zieger K, Pippel J, Heiker JT. Molecular Mechanisms of Vaspin Action - From Adipose Tissue to Skin and Bone, from Blood Vessels to the Brain. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1111:159-88.
109. Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, et al. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem*. 2001;276(36):33293-6.
110. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res*. 2008;36(4):625-9.
111. Kurowska P, Mlyczyńska E, Barbe A, Staub C, Gregoraszczuk E, Dupont J, et al. Vaspin in the pig ovarian follicles: expression and regulation by different hormones. *Reproduction*. 2019;158(2):135-46.
112. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. *J Pept Sci*. 2014;20(5):299-306.
113. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, Teshigawara S, Higashio K, Murakami K, et al. Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltage-dependent anion channel complex. *Circ Res*. 2013;112(5):771-80.
114. Ke X, Hao Y, Li B, Zou J, Li X, Wei C, et al. Vaspin Prevents Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis in Cardiomyocytes by Promoting Autophagy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018;77(5):257-67.
115. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [Covid-19 (SARS-CoV-2 Infection) Guide]. 2020.
116. Yang W, Li Y, Tian T, Wang L. Serum Vaspin Concentration in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Differing Body Mass Index: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4875026.
117. Li H, Peng W, Zhuang J, Lu Y, Jian W, Wei Y, et al. Vaspin attenuates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and chemokinesis by inhibiting the MAPK, PI3K/Akt, and NF- κ B signaling pathways. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):61-8.
118. Zhou X, Chen Y, Tao Y, Zhang W, Xu W, Lu X. Serum Vaspin as a Predictor of Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e010934.
119. Joo JH, Huh J-E, Lee JH, Park DR, Lee Y, Lee SG, et al. A novel pyrazole derivative protects from ovariectomy-induced osteoporosis through the inhibition of NADPH oxidase. *Scientific Reports*. 2016;6(1):22389.

120. Zhu X, Zhang L, Chen Y, Chen B, Huang H, Lv J, et al. Vaspin protects mouse mesenchymal stem cells from oxidative stress-induced apoptosis through the MAPK/p38 pathway. *Mol Cell Biochem.* 2019;462(1-2):107-14.
121. Wang H, Chen F, Li J, Wang Y, Jiang C, Wang Y, et al. Vaspin antagonizes high fat-induced bone loss in rats and promotes osteoblastic differentiation in primary rat osteoblasts through Smad-Runx2 signaling pathway. *Nutr Metab (Lond).* 2020;17:9.
122. Dogan K, Helvacioğlu C, Baghaki S, Ekin M. Comparison of body mass index and metabolic parameters with serum vaspin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(2):137-9.
123. Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;498:110561.



8. EKLER

EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı : Prematür ovaryen yetmezlik tanısında serum vaspin düzeyinin etyolojide yeri var mıdır?

Sorumlu Araştırmacının Adı : Prof. Dr. Nafiye YILMAZ

Yardımcı Araştırmacının Adı : Dr. Fatma Nur KOYUN

“Prematür ovaryen yetmezlik tanısında serum vaspin düzeyinin etyolojide yeri var mıdır?” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Prof. Dr. Nafiye YILMAZ’ın sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmada üreme çağındaki kadınlarda nadir görülen prematür ovaryen yetmezlik (erken menopoz) hastalığında; kanınızdan bakacağımız bir değer olan VASPİN’in, erken menopozun tanısında erken belirteç olup olmadığını değerlendirmeyi amaçlıyoruz. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Reprodüktif Endokrinoloji Kliniği’nden 128 gönüllü kadın dahil edilecektir.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına

karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Çalışmaya katılmanız durumunda, ilk olarak yardımcı araştırmacı Dr. Fatma Nur KOYUN tarafından bireysel özellikleriniz, tıbbi özgeçmişiniz ve aktif şikayetleriniz sorgulanacak. Sonrasında kanınızda Vaspin düzeyi belirlemek için sizden 3cc kan alınacaktır. Kanınızdaki Vaspin düzeyi, kimlik bilginiz gizli olarak ALGEN Laboratuvar'da çalışılacaktır. Araştırma süresince tekrar çalışmaya dahil olmanız gerekmeyecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

1. Çalışmada karşılaştığınız riskler kan alınması işlemi sonrası oluşabilecek; iğne giriş yerinde lokal kızarıklık, ağrı, şişlik ,morarma olabilir.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Çalışmaya katılmanız durumunda; kanınızdan bakılacak vaspin düzeyinin erken menopozun tanısında yeri olup olmadığı değerlendirilecektir. Etiyolojide yeri olduğu gösterilirse hastalığın uzun dönemde yol açacağı kemik erimesi ve kalp hastalıkları açısından önleyici tedbirlerin alınmasına olanak sağlar. Hastalığın erken farkedilmesi çocuk isteği olan hastaların önleyici tedbir alması için yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Dr. Fatma Nur KOYUN

GÖREVİ : Yardımcı araştırmacı

TELEFON : 0533 027 6319

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında, Prof.Dr.Nafiye Yılmaz ve Dr. Fatma Nur KOYUN tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Fatma Nur KOYUN'u 0533 027 6319 nolu numaradan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

EK-2. ETİK KURUL KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-349

349-no’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nden “Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanısında Serum Vaspın Düzeyinin Etyolojide Yeri Varmıdır?” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

27/02/2020

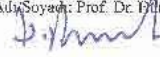

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanısında Serum Vaspin Düzeyinin Etiyolojide Yeri Varmıdır?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 No.lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BASVUKURULETİK RU BİLGİLİ ERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/AD/SOYADI	Prof. Dr. Nafiye Yılmaz			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/AD/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/AD/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Dürnem BODUR
İmza: 

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanısında Serum Vaspin Düzeyinin Etiyolojide Yeri Varmıdır?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU					
	ILAN					
	YILLIK BİLDİRİM					
	SONUÇ RAPORU					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/349/2020		Tarih: 27.02.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden Prof. Dr. Nafiye Yılmaz sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Fatma Nur Koyun'un tezi olan "Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanısında Serum Vaspin Düzeyinin Etiyolojide Yeri Varmıdır?" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast. ve KL Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süreyya HARLİN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Doğan UNCÜ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Mehmet Şahin KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ertuğrul ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Aydın Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hatice ŞEHİÇÇİ	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sevilhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Betül Gümüşkaya OCAK	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Burak KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

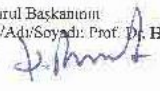
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI:	Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanısında Serum Vaspin Düzeyinin Etiyolojide Yeri Varmıdır?
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:	-

Doç.Dr.Mesna BEKTAŞ	Noroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Ciğdem KOCAMAN	Mühendis	İşletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: 

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Fatma Nur KOYUN

Doğum Yeri ve Tarihi: Erzurum/1991

Uyruğu: T.C.

İletişim Adres: Çamlıtepe Mahallesi, Bahadırlar Sokak No:33/11
Çankaya/ANKARA

Mail adres: drfatmanurkoyun@gmail.com

Yabancı Dil: İngilizce – YDS:56

II. Eğitim

Uncular İlköğretim Okulu, Erzurum, 1997-2001

Merkez Menderes İlköğretim Okulu, İzmir, 2001-2005

Erzurum Fen Lisesi, Erzurum, 2005-2009

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, 2009-2015

SBÜ, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Ankara, 2016-2019

SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Ankara,
2019-2020

III. Ünvanları

Pratisyen Hekim, 2015

IV. Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim, Erzurum 112 Komuta Kontrol Merkezi, 2015