

Prematür Ovaryen Yetmezlikli Hastalarda Karyotip Değerlendirmesi

Karyotype Evaluation in Patients with Premature Ovarian Failure

Aslı Akdöner[®], Murat Celiloğlu[®], Erkan Çağlıyan[®], Murat Derya Erçal[®], Elçin Bora[®], Tufan Çankaya[®]

Cite as: Akdöner A, Celiloğlu M, Çağlıyan E. Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda karyotip değerlendirilmesi. Forbes J Med. 2020;1(3):61-7.

Öz

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

Yöntem: Merkezimizin kadın hastalıkları ve doğum anabilimdalı üreme endokrinolojisi ve infertilite, menopoz polikliniği arşivinden 2002-2017 yılları arasında prematür ovaryen yetmezlik tanısı ile takip edilen 65 hastanın dosyaları tarandı. Hastaların yaşları, sigara, alkol kullanımları, menarş ve menopoz yaşı, hormon replasman tedavisi alıp almadıkları, ek hastalıkları, obstetrik öyküleri dosya bilgilerinden tarandı. Hastaların laboratuvar sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH, ft3, ft4, anti-TPO, anti-TG, TRAB, kortizol, ANA, insülin, açlık kan şekeri, LDL, HDL, trigliserit, total kolesterol, Anti Müllerian hormon değerleri dosya bilgilerinden kaydedildi. Karyotip sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi.

Bulgular: Olguların ortalama tanı yaşı 32,6, ortalama vücut kitle indeksi 23,4 (kg/m²) olarak saptandı. Olguların 60'ında (%92,3) normal karyotip (46+XX), 5'inde (%7,7) (4'ü 46+XX/45+X, 1'i 46+XY/45+X) anormal karyotip saptandı. Normal karyotipe sahip olgularda ortalama ft3 değeri, anormal karyotipli olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p:0,019).

Sonuç: Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda yüksek olarak rastlanan X kromozomu kaybı oranını göz önüne alırsak, prematür ovaryen yetmezliğin geniş bir spektrumunda kendini gösterdiğini söyleyebiliriz. Sonuçta, sitogenetik araştırmaların, yaştan bağımsız olarak, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Prematür ovaryen yetmezlik, karyotip, genetik

ABSTRACT

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

Method: The files of 65 patients, who were followed up with the diagnosis of premature ovarian failure between 2002 and 2017, were screened from the archives of the division of reproductive endocrinology and infertility in the department of obstetrics and gynecology at our center. Information about age, smoking status, alcohol use, age at menarche and menopause, history of hormone replacement therapy (if any), additional diseases and obstetric history of the patients were obtained via scanning their files. The laboratory results of the patients were retrieved from files. Data related to FSH, LH, estradiol, prolactin, TSH, ft3, ft4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, cortisol, ANA, insulin, fasting blood glucose, LDL, HDL, triglyceride, total cholesterol, anti-Mullerian hormone levels, and results of karyotype analysis were recorded from files.

Results: The mean age at diagnosis was 32.6 years. The mean body mass index was 23.4 kg/m². Sixty patients (92.3%) had normal (46+XX). 5(7.7%) had abnormal karyotypes (4 had 46+XX/45+X and 1 had 46+XY/45+X). The mean value of ft3 was significantly higher in cases with normal karyotype (p: 0.019).

Conclusion: Considering the high rate of X chromosome loss in patients with premature ovarian failure, we can say that premature ovarian failure manifests itself in a wide spectrum. In conclusion, it can be said that cytogenetic studies should be evaluated routinely in cases with premature ovarian failure regardless of age.

Keywords: Premature ovarian failure, karyotype, genetics

Received/Geliş: 29.11.2020

Accepted/Kabul: 10.12.2020

Publication date: 30.12.2020

Aslı Akdöner

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı,

İzmir - Türkiye

✉ drasliakdoner@gmail.com

ORCID: 0000-0002-9269-0859

M. Celiloğlu 0000-0002-2412-2403

E. Çağlıyan 0000-0001-6864-6551

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Antalya-Belek'te, 2017'de, 19. Dünya İn Vitro Fertilizasyon Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.



GİRİŞ

Prematur ovaryen yetmezlik (POY), 40 yaş altında, over fonksiyonlarının durması olarak tanımlanmaktadır.¹ Kadınlarda, menopoz yaşı ortalama olarak 50'dir.^{2,3} Kadınlar, %88 oranında, 45 yaş sonrasında normal menopoza girerken, %9,7 oranında erken menopoza (40-45 yaş) girebilirler.^{1,3} Kırk yaş altındaki kadınların %1-2'sinde POY görülmektedir.^{3,4} Prematür ovaryen yetmezlik kriterleri:

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

Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, over fonksiyonu farklı düzeylerde devamlılık gösterebilir ve %5 ile %10 olguda gebelik oluşabilir.^{3,5-7} Prematür ovaryen yetmezlik, otoimmünite, viral enfeksiyonlar, radyasyon, enzim eksiklikleri, iatrojenik durumlar, genetik sendromlar ve kromozomal defektler gibi pek çok farklı nedene bağlı olarak oluşabilir.⁸ Ancak, POY olgularının çoğu idiopattir.⁹

Prematür ovaryen yetmezlik olgularında, klinik, geniş bir spektrumda kendini gösterebilir. Çoğu olguda, düzenli adet kanamaları sonrasında bu durum gelişirken, bir kısmında primer amenore görülür. Dolayısıyla, son 4 aydır adet düzensizliği olan kadınlarda, FSH değeri, 40 mIU/mL'den yüksek saptanırsa, POY akla gelmelidir.^{3,5,10}

Prematür ovaryen yetmezlikli olguların, büyük bir çoğunluğunda, altta yatan belirli bir neden yoktur. Amenore ile başvuran kadınlarda yapılan karyotip incelemesinde, yapısal ya da sayısal kromozom anomalileri saptanmıştır. Bu sonuç, POY'lu olgularda karyotip tayininin önemini göstermektedir.^{3,11} Kromozom anomalileri, POY'da ortak neden olarak tanımlanmıştır ve reproduktif yönetimde kromozom analizinin önemi doğrulanmıştır.¹² Sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, özellikle X kromozomunun yapısal anomalileri (translokasyonlar, delesyonlar, izokromozomlar), X-otozomal kromozom translokasyonları ve ilişkili X kromozomu anöploidileri, literatürde en çok tanımlanan kro-

mozom anomalileridir.¹² Prematür ovaryen yetmezlik olgularında, kromozom anomalisi oranı, bir çalışmada ortalama %10-25,3 arasında saptanırken, diğer bir çalışmada, bu oran %8,8-%32 arasında bildirilmiştir.^{12,13} Bu değer, ülkemiz için %22,7 ile %25 arasında bildirilmiştir.^{13,14} Bu kromozom anomalilerinin %50-80 kadarı X kromozom anöploidileri ve yeniden düzenlenmeleridir.¹⁴ Bu çalışmada, kliniğimizde takip edilmiş prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda, kromozom anomalilerinin tipi ve sıklığını değerlendirmek, bulguların güncel literatür ile ilişkisini saptamak ve sonuçların yeni çalışmalara öncü olmasını sağlamak amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışma, 01.03.2017-10.04.2017 tarihleri arasında, üniversitemizin kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı, üreme endokrinolojisi ve infertilite, menopoz polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya, üniversite etik kurulundan, 30.03.2017 tarihli ve 3205GOA No'lu (karar No: 2017/06-20) etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı.

Kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı üreme endokrinolojisi ve infertilite, menopoz polikliniği arşivinden, 2002-2017 yılları arasında, prematür ovaryen yetmezlik tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları tarandı. 65 hasta çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

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

Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların:

- 1) Yaşları, sigara, alkol kullanımları, menarş ve menopoz yaşı, hormon replasman tedavisi (HRT) alıp almadıkları, ek hastalıkları, vücut kitle indeksleri (VKİ), obstetrik öyküleri dosya bilgilerinden tarandı.

- 2) Hastaların laboratuvar sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi. FSH, lüteinleştirici hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin, tiroidstimule edici hormon(TSH), serbest T3 (ft3), serbest T4 (ft4), anti-mikrozomal antikor (anti-TPO), anti-tiroglobulin (anti-TG), tiroid reseptör antikor (TRAB), kortizol, anti-nükleer antikor (ANA), insülin, açlık kan şekeri (AKŞ), lowdensitylipoprotein (LDL), highdensitylipoprotein (HDL), trigliserit, total kolesterol, anti müllerian hormon değerleri.
- 3) Karyotip sonuçları dosya bilgilerinden kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 15) kullanıldı. Veriler, ortalama \pm Standart Sapma (\pm SS) değerler şeklinde bildirildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizinde ölçüm ile belirtilen değişimler için Mann-Whitney U Testi ve sayım ile belirtilen değişimler için Fisher Kesin Test kullanıldı. Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Prematürovaryen yetmezliği olan 65 olgunun sonuçları incelendi. Olguların tanı yaşları 18-39 arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı 32,6 olarak saptandı. Olguların VKİ ortalama 23,4 (kg/m²) olarak saptandı. Olguların 17'sinde (%26,2) sigara kullanımı, 9'unda (%13,8) alkol kullanımı olduğu saptandı. Elli beş olguda (%84,6) ek hastalık saptanmadı. İki olgunun (%3,1) Tip 1 diyabeti (DM), 2 olgunun (%3,1) hipertansiyonu, 5 olgunun (%7,7) hipotiroidisi, 1 olgunun (%1,5) ailevi akdeniz ateşi (FMF) olduğu saptandı. Bir olguda (%1,5) tanı sonrası gebelik öyküsü mevcuttu.

Olguların tanı yaşı, VKİ, biyokimyasal ve hormon parametreleri: FSH, LH, E2, TSH, ft3, ft4, Anti-TPO, Anti-TG, TRAB, ANA, Kortizol, İnsulin, AMH, Prolaktin, AKŞ, LDL, HDL, Total Kolesterol, Trigliserit ortalama değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Normal ya da anormal karyotipe sahip olguların arasında, sigara kullanımı, alkol kullanımı, ek has-

talık öyküsü, tanı sonrası gebelik öyküsü, gravida, parite ve abortus öyküsü, HRT kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Olguların FSH, LH, E2, TSH, ft4, TRAB, Anti-TPO, Anti-TG, ANA, İnsulin, Kortizol, LDL, HDL, Trigliserit, Total Kolesterol, Prolaktin, AKŞ, AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlam-

Tablo 1. Olguların VKİ, tanı yaşı, biyokimyasal ve hormon parametreleri.

	Mean	Min	Max	Median
Tanı Yaşı	32,6 \pm 5,5	18	39	34
VKİ (kg/m ²)	23,4 \pm 2,6	18	30	23
FSH (mIU/mL)	76,3 \pm 26,8	42	155	69,2
LH (mIU/mL)	38,4 \pm 14,05	16	80,2	33
E2 (pg/mL)	27,4 \pm 16,8	10	122	20
TSH (μ IU/mL)	1,65 \pm 0,74	0,02	3,2	1,47
ft3 (pg/mL)	2,7 \pm 0,73	0,21	4,48	2,78
ft4 (ng/dL)	0,98 \pm 0,31	0,60	2,14	0,88
TRAB	1,04 \pm 0,18	0,31	1,8	1
Anti-TPO (IU/mL)	45,07 \pm 141,3	0,02	737	1,1
Anti-TG (IU/mL)	7,1 \pm 28,1	0,90	207	0,9
ANA (titre)	0,03 \pm 0,17	0	1	0
Kortizol (μ g/dL)	10,2 \pm 4,9	2,5	28,8	9,29
İnsulin (μ IU/mL)	8,7 \pm 9,48	1,44	56	6,01
AMH	0,47 \pm 0,075	0,01	0,31	0,01
Prolaktin (ng/mL)	9,4 \pm 3,9	3,05	21	8,6
AKŞ (mg/dL)	83,8 \pm 13,8	60	140	84
LDL (mg/dL)	117,2 \pm 37,1	59	212	106
HDL (mg/dL)	57,9 \pm 13,8	32	105	59
Trigliserit (mg/dL)	120,1 \pm 80,05	42	405	96
Total Kolesterol (mg/dL)	178,5 \pm 45,5	112	308	173

Tablo 2. Normal ve anormal karyotipli olguların tanı yaşı, VKİ ve laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması.

	Normal Karyotip (n:60)	Anormal Karyotip (n:5)	P
	Ortalama	Ortalama	
Tanı Yaşı	32,5 \pm 5,5	33 \pm 6,04	0,902
VKİ (kg/m ²)	23,3 \pm 2,6	25,2 \pm 2,3	0,124
FSH (mIU/mL)	77,6 \pm 27,5	60,9 \pm 3,9	0,209
LH (mIU/mL)	39,2 \pm 14,3	28,9 \pm 3,1	0,07
E2 (pg/mL)	27,7 \pm 17,3	24,2 \pm 11,1	0,525
TSH (μ IU/mL)	1,6 \pm 0,72	2,06 \pm 0,98	0,313
ft3 (pg/mL)	2,8 \pm 0,75	1,6 \pm 1,07	0,019*
ft4 (ng/dL)	0,98 \pm 0,3	1,05 \pm 0,47	1,000
TRAB	1,04 \pm 0,18	1,1 \pm 0,22	0,665
Anti-TPO (IU/mL)	48,6 \pm 146,6	1,77 \pm 2,46	0,421
Anti-TG (IU/mL)	7,68 \pm 29,2	0,9 \pm 0	0,176
Kortizol (μ g/dL)	10,3 \pm 5,04	8,98 \pm 3,4	0,667
İnsulin (μ IU/mL)	9,09 \pm 9,7	4,6 \pm 2,19	0,080
AMH	0,05 \pm 0,07	0,01 \pm 0	0,192
Prolaktin (ng/mL)	9,49 \pm 4,01	8,2 \pm 3,8	0,530
AKŞ (mg/dL)	83,2 \pm 12,2	91,2 \pm 28,3	0,892
LDL (mg/dL)	116,4 \pm 37,7	126,6 \pm 31,02	0,409
HDL (mg/dL)	58,4 \pm 14	51,8 \pm 10,2	0,324
Total Kolesterol (mg/dL)	177,4 \pm 45,7	191,6 \pm 46,2	0,424
Trigliserit (mg/dL)	120,7 \pm 81,7	112,8 \pm 61,9	,863
ANA (titre)	0,03 \pm 0,18	0 \pm 0	0,681

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

lı fark saptanmadı. Olguların 56'ında (%86,2) Anti-TG negatif, 9'unda (%13,8) pozitif saptandı. Anti-TPO olguların 12'sinde (%18,5) pozitif, 53'ünde (%81,5) negatif olarak saptandı. TRAB her olguda negatif olarak saptandı. ANA, 2 olguda pozitif, 63 olguda negatif olarak saptandı. Normal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $2,8 \pm 0,75$ olarak saptandı. Anormal karyotipe sahip olgularda fT3 ortalama değeri $1,6 \pm 1,07$ olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p:0,019$). Karyotipleri normal olan ve olmayan olguların tanı yaşı, VKİ ve laboratuvar değerleri arasındaki fark Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların 60'ında (%92,3) normal karyotip (46+XX) mevcuttu. Olguların 5'inde (%7,7) anormal karyotip saptandı. Anormal karyotip saptanan olguların, 4'ünün 46+XX/45+X, 1'inin 46+XY/45+X olduğu saptandı. Çalışmamızda, 2 olgunun primeramenoreesi mevcuttu. Bu olgulardan biri 45,X/46,XY mozaiksizliyenken, diğer olgu, 46,XX olarak saptandı. Anormal karyotipli olguların menarşyaşı, menopoz yaşı ve mozaiksizmipleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Anormal Karyotipli Olguların Menarş Yaşı, Menopoz Yaşı ve Mozaiksizm Tipleri.

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

TARTIŞMA

Prematür ovaryen yetmezliğin kliniği, oldukça heterojendir. Ovaryen disgenezi ve primer amenore ile seyredildiği gibi, 40 yaş öncesinde, hızlanmış ovaryen rezerv azalması ve sekonder amenore ile de kendini gösterebilir. Pek çok olguda POY idiopatikdir ve altta yatan mekanizma büyük oranda bilinmemektedir.¹⁵ Ancak, genetik faktörleri de içeren çeşitli etiyojiler POY ile ilişkili bulunmuştur. Prematür ovaryen yetmezlikli ailelerde farklı kalıtım biçimleri olabilir, ancak maternal geçiş en sık görülen kalıtım biçimidir.¹⁶⁻¹⁸ Geçtiğimiz birkaç yılda, ovaryen fenotip ve birkaç

genetik varyasyon arasında ilişki kurmaya yarayacak aday gen bulma çalışmaları hızlanmıştır. Bu aday genlerden bazıları, deneysel ya da doğal olarak ovaryen yetmezlik gösteren hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir. Ancak, insanda ortolog geni gösterilememiştir. Bu durum, örneklem sayısının az olması ya da araştırılan etnik grubun küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkili genlerden yalnızca birkaçı (FMR1 premutasyonu, bone morphogenetic protein 15 (BMP15), growth differentiation factor 9 (GDF9), FSH reseptör (FSHR)), diyagnostik biyobelirteçler ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹

Daha önce yapılan çalışmalarda, POY olgularında, kromozom anomalisi sıklığı ortalama %10 ile %25,3 arasında saptanmıştır.²⁰⁻²⁴ Çalışmamızda, polikliniğimize başvuran POY olguları içinde 5 olguda (%7,7) kromozom anomalisi olduğunu saptadık. Anormal karyotip saptanan olguların, 4'ü 46+XX/45+X, 1'i 46+XY(16)/45+X(36) idi.

Bizim verilerimizde de görüldüğü üzere, Turner sendromu yada mozaik Turner sendromu, POY ile ilişkili en sık görülen genetik anomalidir. Ancak, karyotip ve ovaryen fonksiyon arasındaki ilişki çok açık değildir.^{25,26} Buna rağmen, en fazla folikül sayısı, mozaik Turner sendromlu olgularda, özellikle de mozaik oranı daha düşük olanlarda saptanmıştır.²⁷ Bu veriler, X kromozomu üzerindeki genlerin çift olmasının, over fonksiyonunun devamlılığını ve foliküllerin atreziden ve apoptozisten korunmasını sağladığını göstererek, X kromozomunun, ovaryen fonksiyondaki önemini güçlendirmektedir.²⁸ Kesin rolleri bilinmese de, düşük oranda mozaik 45+X'e sahip POY olgularının değerlendirilmesi, düşük oranda sex kromozomu mozaikliğinin, ovaryen fonksiyon üzerindeki etkisi hakkında yol gösterebilir.^{9,15} Daha önce yapılan çalışmalarda, X kromozomu anöploidisinin anne yaşı ile arttığı ve X kromozomu kaybının POY ile ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır.^{9,15} Literatürde, X monozomisi oranı ve yaşlanma arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir.^{15,29,30} Yapılan çalışmalara göre, düşük oranda mozaiksizmin POY'a neden olabileceği söylenebilir.^{15,30} Bu etkinin, yetersiz folikül sayısından dolayı ovaryen fonksiyonda daha erken azalma olması ve erken oosit yaşlanmasının prematür

foliküler atreziye neden olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.^{9,15} Pek çok çalışma, 2 adet intakt X kromozomunun düzgün bir ovaryen fonksiyon için gerekliliğini savunmaktadır.^{2,28,31} X kromozomu, overin devamlılığı ve fonksiyonu üzerinde çok önemli bir role sahiptir, öyle ki, 45,X mozaisizmi, ovaryen hücrelerin hızlı yaşlanmasına neden olarak, overin ömrünü azaltabilir. Prematür ovaryen yetmezlik olgularındaki moleküler hasar, azalmış germ hücre sayısından, hızlanmış oosit atrezisinden ve germ hücrelerinin postnatal yıkımından kaynaklı olabilir.³² X kromozomunun, POY fenotipine giden mekanizmada önemli bir role sahip olduğu görülmektedir. X kromozomu eksik olan ya da fazladan X kromozomu taşıyan kadınlar POY geliştirmeye eğilimlidir.³³ Bu bakımdan, trizomiler de ovaryen disfonksiyon ile ilişkili görünmektedir. Pek çok 47,XXX olgusunda, normal over fonksiyonu ve normal fertilitate görülse de, geç menarş ve daha sonra oligomenore ve POY görülebilmektedir.^{34,35}

Çalışmamızdaki POY olgularında saptanan karyotiplerden biri, 46+XY(16)/45+X(36) idi. 46+XY kadın nadir olarak görülür, ancak primer amenoreli olgularda ender de değildir. Bu hastalar dişi sekonder sex karakterlerine sahiptir. Komplet XY gonadal disgenезisi, sex determining region Y (SRY) gen mutasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca renal anomaliler (Wilm'sTumor 1(WT1) gen mutasyonu), adrenal yetersizlik (steroidogenik faktör 1 (SF1) gen mutasyonu), kompomelik displazi (SOX9 geni değişimi) eşlik edebilir.³⁶⁻³⁸ 45+X/46+XY değişiminin fenotipik aralığı, Turner sendromundan mix gonadal disgenезiye ve normal erkek bireye kadar değişebilir.³⁹ Bu değişkenlik, primer olarak gelişen gonaddaki dominant hücre sırasına bağlıdır. Yapısal olarak anormal Y kromozomu, sıklıkla 45+X mozaisizmi ile birlikte görülür. İlgili fenotip geniş yelpazede değişkenlik gösterebilir.³⁹ Çalışmamızdaki POY olgularından birinde, 46+XY(16)/45+X(36) karyotipi belirlendi. Bu olgu, primer amenore ile kliniğimize başvurmuş ve sekonder sex karakterleri dişi yönünde gelişmiş olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada, 2 olguda, benzer karyotip belirlenmiş ve bu olgulardan biri Turner Sendromu ile kendini gösterirken, diğer olguda mix gonadal disgenезi izlenmiştir. Bu olgulardaki karyotipik

benzerliğe rağmen fenotipteki değişim, moleküler farklılıklar ile açıklanabilir.³⁷

Prematür ovaryen yetmezlik, Addison olgularında %20, tiroid hastalıklarında %9, poliglanduler sendromlarda %2, romatolojik hastalıklarda %1 ve %1'den az oranda da SLE, vitiligo, myastenigravis, insülin bağımlı diyabet ve Crohn hastalığında rapor edilmiştir.⁴⁰ Çalışmamızda, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda, %3,1 oranında diyabetes mellitus, %7,7 oranında hipotiroidi, %1,5 oranında FMF olduğu saptandı. Çalışmamızda, anti-TPO pozitifliği %18,5 oranında saptandı. Ayrıca anti-TG pozitifliğini %13,8 ve ANA pozitifliğini de %3,1 olarak saptadık. Olgularımızda TRAB negatif olarak izlendi. Ayrıca anormal karyotipli olgulardaki ft3 değeri, normal karyotipli olgulara göre daha düşük saptandı (p:0,019). 357 idiopatik POY olgusunun dahil edildiği bir çalışmada, olguların %10,1'nin otoimmün hastalık öyküsü mevcuttu ve en sık görülen hastalık tiroid bozuklukları idi. Hastaların %14'ünün anti-TPO pozitifliği mevcuttu.⁴¹ Bu veriler göz önünde bulundurulursa, prematür ovaryen yetmezlikli bir olgunun klinik değerlendirmesinde, hastanın, diğer endokrinolojik parametrelerinin de araştırmaya dahil edilmesinin, multisistemik yaklaşımdan açısından önemi oldukça açıktır.

Çalışmamızda, anormal karyotipe sahip olgularda X kromozom anomalileri saptanmıştır. Prematür ovaryen yetmezlikli hastaların kliniği, geniş bir spektrumda değişkenlik gösterebilmektedir. Bu değişkenliğin, mozaisizmin derecesinden kaynaklandığı söylenebilir. Bizim verilerimizin de desteklediği gibi, X kromozomu mozaisizmi saptanan olgular, spontan menarş sonrasında prematür ovaryen yetmezlik ile kendini gösterebilir. Altta yatan mekanizma, artmış mozaisizm düzeyi nedeni ile hızlanmış oosit yaşlanması ve bunun sonucunda foliküler atrezi ile açıklanabilir. Tüm bunlar göz önüne alınarak, prematür ovaryen yetmezlikli olgularda, sitogenetik araştırmaların, yaştan bağımsız olarak, rutin değerlendirmeye alınması gerektiği söylenebilir. Ayrıca eşlik eden polien-dokrinopatik sendromların da atlanmaması açısından, olguları multisistemik olarak değerlendirmek ve bu bağlamda ek tetkiklerin yapılması önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul onayı alındı (30.03.2017/06-20).

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma.

Ethics Committee Approval: Non-Invasive Research Ethics Committee approval was obtained from Dokuz Eylül University (30.03.2017/06-20).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Retrospective study.

KAYNAKLAR

- Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):606-14. doi.org/10.1056/NEJMcp0808697
- Edwards RG, and Brody SA. Principles and practice of assisted human reproduction, W.B. Saunders, Philadelphia. 1995; 163-171.
- Primer Over Yetersizliği (POY) veya Prematür Over Yetmezliği (Engin Oral-Aslı Somunkıran)[Internet]. [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://www.tjodistanbul.com/egitim/istanbul-kliniklerinden/infertilite/primer-over-yetersizligi-poy-veya-prematür-over-yetmezligi>
- Kodaman PH. Early menopause: Primary ovarian insufficiency and surgical menopause. *Semin Reprod Med*. 2010;28:360-9. doi.org/10.1055/s-0030-1262895
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1990;45(11):763-4. doi.org/10.1097/00006254-199011000-00016
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril*. 2005;84:958-65. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.060
- Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996;81:3615-21. doi.org/10.1210/jcem.81.10.8855811
- Tohoku J, Kinugawa C, Murakami T, Okamura K, Yajima A. "Telomerase activity in normal ovaries and premature ovarian failure; *Exp. Med*. 2000;190:231-238. doi.org/10.1620/tjem.190.231
- Devi AS, Metzger DA, Luciano AA, Benn PA. 45, X/46, XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil. Steril*. 1998;70:89-93. doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00122-8
- van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease?. *Hum. Reprod*. 1999;14:2455-9. doi.org/10.1093/humrep/14.10.2455
- Rajangam S, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhea. *Saudi Med. J*. 2007;28:187-92.
- Ayed W, Amouri A, Hammami W, Kilani O, Turki Z, Harzallah F, Slama CB. Cytogenetic abnormalities in Tunisian women with premature ovarian failure. *Comptes Rendus Biologies*. 2014;337(12):691-4. doi.org/10.1016/j.crvi.2014.09.003
- Ceylaner G, Altinkaya SO, Mollamahmutoglu L, Ceylaner S. Genetic abnormalities in Turkish women with premature ovarian failure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010;110(2):122-124. doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.023
- Geckinli B, Toksoy G, Sayar C, Soylemez M, Yesil G, Aydın H, Devranoglu B. Prevalence of X-aneuploidies, X-structural abnormalities and 46, XY sex reversal in Turkish women with primary amenorrhea or premature ovarian insufficiency. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;182:211-5. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.033
- Lakhal B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, et al. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. *Clin. Genet*. 2010;78(2):181-5. doi.org/10.1111/j.1399-0004.2009.01359.x
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*. 2005;11(4):391-410. doi.org/10.1093/humupd/dmi012
- Toniolo D. X-linked premature ovarian failure: A complex disease. *Curr. Opin. Genet. Dev*. 2006;16(3):293-300. doi.org/10.1016/j.gde.2006.04.005
- Persani L, Rossetti R, Cacciatori C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. *J. Autoimmun*. 2009;33(1):35-41. doi.org/10.1016/j.jaut.2009.03.004
- Jin M, Yu Y, Huang H. An update on primary ovarian insufficiency. *Sci. China Life Sci*. 2012;55(8):677-686. doi.org/10.1007/s11427-012-4355-2
- Christin-Maitre S, Vasseur C, Portnoi MF, Bouchard P. Genes and premature ovarian failure. *Mol. Cell Endocrinol*. 1998;145(1-2):75-80. doi.org/10.1016/S0303-7207(98)00172-5
- Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, et al. Genes and translocations involved in POF. *Am. J. Med. Genet*. 2002;111(3):328-33. doi.org/10.1002/ajmg.10565
- Portnoi MF, Aboura A, Tachdjian G, Bouchard P, Dewailly D, Bourcigaux N, et al. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. *Hum. Reprod*. 2006;21(9):2329-34. doi.org/10.1093/humrep/del174
- Eggermann T, Meschede D, Schuler H, Palm S, Glaser D, Horsthemke B, et al. Premature ovarian failure associated with a small terminal Xq deletion: Narrowing the POF1 region down to Xq27.2/

- Xq27.3-qter. *Clin. Genet.* 2005;67(5):434-7. doi.org/10.1111/j.1399-0004.2005.00427.x
24. Rossetti F, Rizzolio F, Pramparo T, Sala C, Bione S, Bernardi F, et al. A susceptibility gene for premature ovarian failure (POF) maps to proximal Xq28. *Eur. J. Hum. Genet.* 2004;12(10):829-34. doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201186
25. Hanson L, Bryman I, Barren ML, et al. Genetic analysis of mosaicism in 53 women with Turner syndrome. *Hereditas.* 2001;134(2):153-9. doi.org/10.1111/j.1601-5223.2001.00153.x
26. Cameron M, Grover S, Moore P, Jayasinghe Y. Nonchromosomal, non-iatrogenic premature ovarian failure in an adolescent population: A case series. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2008;21(1):3-8. doi.org/10.1016/j.jpag.2007.07.003
27. Hreinsson JG, Ojala M, Fridström M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002;87(8):3618-23. doi.org/10.1210/jc.87.8.3618
28. Zinn AR. The X chromosome and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2001;8(1):34-6. doi.org/10.1016/S1071-5576(00)00104-0
29. Guttenbach M, Koschorz B, Bernthaler U, Grimm T, Schmid M. Sex chromosome loss and aging: In situ hybridization studies on human interphase nuclei. *American Journal of Human Genetics.* 1995;57(5):1143-50.
30. Wojda A, Witt M. Manifestations of ageing at the cytogenetic level. *Journal of Applied Genetics.* 2003;44(3):383-99.
31. Davison RM, Davis CJ, Conway GS. The X chromosome and ovarian failure. *Clinical Endocrinology.* 1999;51(6):673-9. doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00926.x
32. Pal L, Santoro N. Premature ovarian failure (POF): Discordance between somatic and reproductive aging. *Ageing Research Reviews.* 2002;1(3):413-23. doi.org/10.1016/S1568-1637(02)00009-0
33. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. *Obstetrics and Gynecology.* 1983;62(3):70-3.
34. Brambila-Tapia AJL, Rivera H, Garcia-Castillo H, Dominguez-Quezada MG, Davalos-Rodriguez IP. 47,XXX/45,X/46,XX mosaicism in a patient with Turner phenotype and spontaneous pubertal development. *Fertility and Sterility.* 2009;92(5):1747.e5-1747.e7. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.07.1008
35. Holland CM. 47,XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.* 2001;14(2):77-80. doi.org/10.1016/S1083-3188(01)00075-4
36. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 [SR Y-related high-mobility group (HMG) box 9]. *Endocr. Rev.* 2003;24(4):466-87. doi.org/10.1210/er.2002-0025
37. Kelly TE, Franko JB, Rogol A, Golden WL. Discordant phenotypes and 45,X/46,X,idic(Y). *J. Med. Genet.* 1998;35(10):862-4. doi.org/10.1136/jmg.35.10.862
38. Baronchelli S, Conconi D, Panzeri E, Bentivegna A, Redaelli S, Lissoni S, Sala E. Cytogenetics of premature ovarian failure: an investigation on 269 affected women. *Bio Med Research International.* 2011;1-2. doi.org/10.1155/2011/370195
39. Voorhuis M, Onland-Moret N, Fauser B, Ploos v. AH, van der Schouw Y, Broekmans F. The association of CGG repeats in the FMR1 gene and timing of natural menopause. *Human Reproduction (Oxford, England).* 2013;28(2):496-501. doi.org/10.1093/humrep/des392
40. Cohen I, Speroff L. Premature ovarian failure: Update. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46:156-62. doi.org/10.1097/00006254-199103000-00015
41. Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al. POF-GIS study group. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur. J. Endocrinol.* 2009;161:179-87. doi.org/10.1530/EJE-09-0231