

# Prematür Ovaryan Yetmezlik

## PREMATURE OVARIAN FAILURE

Batuhan ÖZMEN\*, Kemal DİRİBAŞ\*, Bülent BERKER\*\*, Ruşen AYTAÇ\*\*\*

\* Araş.Gör.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

\*\* Uz.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

\*\*\* Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

### Özet

Prematür ovaryan yetmezlik, 40 yaşından önce en az 4-6 ay süreyle adetlerin kesilmesi ve bir ay aralarla ölçülen FSH değerlerinin 40 IU/L'nin üzerinde olması olarak kabul edilmiştir. Etiyoloji tam olarak aydınlatılamamakla beraber, genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Günümüzde genetik alandaki gelişmeler ışığında X kromozomu üzerinde kritik bölgelerdeki (Xq13-26) translokasyon ve delesyonlar tanımlanmaktadır. Klinik takip ve tedavide son yıllarda yeni yaklaşımlar geliştirilmiştir. Takipte özellikle osteoporoz açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir.

Bu makalede, prematür ovaryan yetmezlikle ilgili son literatürler gözden geçirilmiş etiyoloji, tanı ve tedavideki güncel yaklaşımlar ortaya konmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Prematür ovaryan yetmezlik, X kromozomu, İmmünite

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:328-332

### Summary

Premature ovarian failure (POF), is a rare clinical diagnosis with 4-6 months amenorrhea periods before the age of 40 and at least two elevated FSH levels 40 IU/L detected in one month interval. The etiology hasn't been elucidated yet and genetic, autoimmune, environmental factors might play a role in the pathogenesis. Recent publications in genetics suggests that a possible role of X chromosome critical region (Xq13-26) deletions and translocations in etiology of POF. Ultimately new clinical follow-up protocols and treatments are defined. In accordance, risk of severe osteoporosis must be accounted in those patients.

In this paper, the recent literature in POF etiology, treatment, diagnose and links with fragile X syndrome has been reviewed.

**Key Words:** Premature ovarian failure, X chromosome, Immunity

T Klin J Med Sci 2002, 22:328-332

Prematür ovaryan yetmezlik (POY) ilk kez 1930 yılında, adet gecikmesi ve üriner gonadotropin seviyelerinde meydana gelen artış olarak tarif edilmiştir (1). Bu tablo önceleri 40U/L'nin üzerinde FSH seviyeleri ile overde primordial follikül yokluğu ve kalıcı sterilite olarak tanımlanmıştır (2,3). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu tanımlamayı değiştirmiştir. Rebar ve ark. 26 POY'lu hastanın dokuzunda follikül fonksiyonu gözlediklerini, bunlardan beşinde ovülasyon ve bir hastada ise gebelik oluştuğunu bildirmiştir (4). Takip eden yayınlarda Conway ve ark. artmış gonadotropin seviyeleri tespit ettiği POY'lu hastaların yaklaşık %60'ında östradiol seviyelerinin arttığını ve follikül gelişiminin olduğunu bildirmiştir (5). Anasti ve ark. POY tanısı almış normal karyotipli 65 hastanın yarısında östradiol seviyelerinin 50 pg/ml düzeyinde olduğunu, %20'sinde ise ovülasyonun oluştuğunu ve serum progesteron seviyelerinin 3 pg/ml'nin üzerine çıktığını bildirmiştir (6).

Ovaryan farklılaşmanın ilk işaretleri 5. gestasyonel haftada, primordial germ hücrelerinin yolk sac endoderminden ameboid hareketlerle genital kabartıya

miğ-rasyonuyla başlamaktadır. Takip eden haftalarda oogonia olarak bilinen bu hücrelerde mitoz gerçekleşerek gestasyonun 16-20. haftalarında yaklaşık olarak 6-7 milyona ulaşmakta, pubertede ise bu sayı 300.000'e kadar düşmektedir. Apoptozis olarak adlandırılan bu programlanmış hücre ölümünün prematür ovaryan yetmezlik patogenezinde oldukça önemli olduğu bildirilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda; gonadotropinler, östrojen, büyüme faktörleri, sitokinler, aktin-skeletin reorganizasyonu ve nitrik oksit hücreyi apoptozdan koruduğu, ve bunun aksine TNF $\alpha$ , fas ligandları, androjenlerin ise apoptozu uyardığı bildirilmiştir (7-10).

### Etiyoloji

#### 1. X Kromozom Anomalileri

45 X0 mozaizmi en sık rastlanan kromozomal anomaliler arasında yer almaktadır. POY tanısı konulan hastalarda 45 X0 insidansı %5-40 arasında değişmektedir(11). Burqoyne ve Baker eşleşmemiş seks kromozom çiftlerinin mayotik arreste ve germ hücre

ölümüne neden olduğunu bildirmiştir (12). Sala ve ark. ise bu teoriyi tartışarak kromozomlarda kritik bölgeler bulunduğunu ve bu nedenle 45 X0 olan her hastada POY gözlenemediğine değinmiştir (13).

Yapılan sitogenetik ve klinik çalışmalarda, delesyon ve translokasyonların olduğu bu kritik bölgelerin Xq13-26 loküslerinde olduğu bildirilmiştir (14). Bazı çalışmalarda ise POF-1 geninin Xq21.3-q27 loküsünde olduğu ve Xq26.1-q27'nin over fonksiyonlarında oldukça önemli rol oynadığı bildirilmektedir (15). Powell ve ark. moleküler tekniklerle yine POF-2 geni olarak bilinen paternal orijinli ve POF-1 genine göre daha proksimalde yer alan Xq13.3-q21.1 loküsünü tanımlamıştır (16). Bu çalışmada POF-1 delesyonu bulunan hastalarda, POF-2 delesyonu bulunan hastalara göre daha erken yaşta POY oluşabileceği belirtilmiştir (15,16). Piuetti ve ark. POY'lu hastalarda tanımlanan iki adet dengeli translokasyon bölgesi Xq13-q22 ve Xq22-q26'da yaptıkları inceleme ile XPNPEP2 adlı yeni bir aday gen olduğunu bildirmiştir (17). Bir çok farklı araştırmada SOX 3 geni Xq26-q27 loküsü ve anjiyogenezis II reseptör geni Xq22 loküsü gibi bir çok değişik gen loküslerindeki mutasyonlardan bahsedilmiştir (18).

Bazı çalışmalarda ise özellikle Frajil X premutasyonu ve mutasyonları üzerinde durulmuş ve bunların ailesel POY olgularında rol oynadığı bildirilmiştir (19). Frajil X sendromunun CGG trinükleotidinin FMR-1 gen Xq27.3 loküsündeki fazla sayıdaki tekrarlarıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir (20,21). Murray ve ark. Frajil X olgularında artmış FSH seviyeleri tanımlamıştır (22). Vianna ile Morgante ise bu hastalarda artmış FSH seviyelerinin yükselmiş ikiz gebelik oranlarına neden olduğunu bildirmiştir (23,24).

## 2. Galaktozemi

Galaktozemi galaktoz 1-fosfat üridil transferaz eksikliğine bağlı gözlenen oldukça nadir metabolik bir otozomal resessif bozukluktur. Bu hastalarda galaktoz ve metabolitlerinin vücutta birikmesi sonucunda hepatosellüler, oküler, renal ve nörolojik hasarlar gözlenmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda galaktozemide biriken galaktoz ve metabolitlerinin oositler üzerine de toksik etki yaparak prematür destrüksiyona yol açtıkları bilinmektedir (25).

Bazı hayvan modellerinde, gebe farelere yüksek galaktoz içeren diyet verilmiş ve premayotik dönemde fetal oosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (25). Takip eden çalışmalarda POY'lu olgularda yapılan over biyopsilerinde primordial folliküllerin bulunduğu ancak folliküller büyüme ve gelişmede anormallikler olduğu bildirilmiştir (26).

Galaktozeminin kabul edilen bir diğer etkisi de gonadotropinlerin glikolizasyonunun etkilenecek biyolojik

aktivasyonlarının azalmasıdır. Özellikle FSH ve izoformlarının bu hastalarda nötral bir izoelektrik değere sahip oldukları ve FSH reseptörlerine afiniteleri yeterli düzeyde olsa da adenilat siklaz aktivasyonlarının yetersiz kaldığı bildirilmektedir (27).

Yapılan çalışmalarda galaktozemili 47 kadının %81'inde POY geliştiği tespit edilmiş ve bunların yaklaşık %83'ünün sekonder amenore şikayeti ile tanı aldığı bildirilmiştir (28). Bir diğer önemli nokta kalsiyum alımı ve kollajen sentezinde meydana gelen bozukluklar sayesinde bu vakalarda ciddi osteoporoz riskinin mevcudiyetidir. Yapılan çalışmalarda galaktozdan fakir diet ve hormon replasman tedavisi ile kemik dansitometre değerlerinde tatminkar artışlar sağlanabildiği bildirilmektedir (28).

## 3. Kemoterapi ve Radyoterapi

Kemoterapötikler değişik bir çok yoldan hücreleri etkilemektedir ve daha çok hızlı mitoz gösteren hücreler etkilenmektedir. Alkilleyici ajanların hücresel DNA'da meydana getirdikleri değişikliklerle etki gösterdikleri bilinmektedir. Kırk yaş ve altındaki kadınlarda siklofosamid tedavisi sonrasında 2 kat daha fazla POY olduğu bildirilmiştir (29). Ancak hastalarda hangi dozların ovaryan yetmezliğe neden olabileceği bilinmemektedir (29). Prepubertal kadınların alkilleyici ajanların etkisine daha dirençli oldukları bildirilmiştir (30). Kemoterapinin bu olumsuz etkilerinden ovülasyonun baskılanması yoluyla overlerin korunabileceği düşüncesi ile bir çok çalışma yapılmış ve bu amaçla hastalara oral kontraseptif ve GnRH analogları verilmiş, fakat olumlu bir sonuç elde edilemediği bildirilmiştir (30).

Radyasyonun overlere etkisi, yaşa ve doza bağlı olarak değişmektedir. 600 cGy ve üstü dozların 40 yaş ve üzerindeki kadınlarda kişisel farklılıklar göstermekle birlikte POY'a neden olabileceği bildirilmiştir (30,31). Pelvik radyoterapi öncesinde cerrahi olarak overlerin radyoterapi sahası dışına taşınmasının başarılı olduğunda bildirilmektedir (31).

Günümüzde kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu POY'u engellemek ve fertilizasyonu korumak amacıyla over dokusu kriyoprezervasyon ve otoplastik transplantasyonu denenmektedir. Kutluk ve ark. yaptıkları çalışmada, iki vakaya kanser cerrahisi ve pelvik radyoterapi öncesinde overin kriyoprezervasyonunu takiben 6-10 ay içerisinde ön kol cilt altı dokusuna otoplastik ovaryan transplantasyon uygulanmış ve premenopozal serum östradiol, FSH ve LH seviyeleri elde ettiğini bildirmiştir (32).

## 4. Enzim Eksiklikleri

Enzim eksiklikleri östrojen sentez bozuklukları ve pubertal gelişim bozukluklarına neden olarak, primer amenore ve ovaryan yetmezliğine sebep olabilmektedir

(33). Kolesterol desmolaz,  $17\alpha$  hidroksilaz, 17-20 desmolaz ve aromataz enzim eksiklikleri klinik ve histolojik bozukluklara neden olabileceği bildirilmiştir (34). Kolesterol desmolaz eksikliğinde, hastalar biyolojik olarak aktif steroid üretememekte ve nadir olarak erişkin yaşa gelebilmektedir.  $17\alpha$  Hidroksilaz eksikliğinde ise hastalarda hipertansiyon, hipokalemi ve ovaryan yetmezlik ile ovaryan–adrenal steroid sentezinde defektler gözlenmektedir. 17-20 desmolaz eksikliğinin tek başına POY’ a yol açabileceği bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada  $17\alpha$  Hidroksilaz enzim eksikliği bulunan bir kadında tespit edilemeyen östrojen seviyelerine rağmen fertilize ovumlar saptandığı bildirilmiştir(35).

### 5. İmmünoloji

İmmün sistem bozukluklarına bağlı olarak follikül harabiyeti ve POY oluşabileceği bildirilmiştir. Hoek ve ark. bazı immün mekanizmaları bir araya getirerek POY’ da immünolojik rolü destekleyen kanıtlardan bahsetmiştir (36), (Tablo 1). Guinet ve Pammatau ilk kez 1954’te Addison hastalığı olan bir olguda POY tanısı koyduğunu bildirmiştir (37). POY hastalarının %3’ünde immünolojik etioloji ve poliglandüler endokrin yetmezlik sendromları gözlemlendiği bildirilmektedir (38). Bazı çalışmalarda POY’ lu olgularda otoimmün bozukluklara rastlanılmadığı halde, bazılarında ise olguların %57’ sine eşlik eden otoimmün endokrin hastalık bulunduğu bildirilmektedir. En sık endokrin bozukluk olarak hipotiroidizm bildirilmektedir (39). Anasti ve ark. prospektif olarak 119 normal karyotipli POY’ lu hasta taramış, %27 oranında hipotiroidizm, %2.5 oranında Addison hastalığı ve %2.5 oranında ise Diabetes Mellitus tespit ettiğini bildirmiştir(40).

#### 5.1. Spesifik Antikorlar

Spesifik antikorların özel bağlanma noktaları ile hücre reseptörlerine bağlanıp bazı patolojik mekanizmalar sayesinde bir çok değişik hastalığa yol açtığı bildirilmektedir. Irvine ve ark. steroid üreten hücrelere karşı antikor fikrini ilk olarak ortaya koymuş ve primer amenoreli Addison hastalarında %95, sekonder amenoreli olanlarda ise %60 oranında antisteroid antikorları tespit ettiklerini bildirmiştir (41). Adrenal yetmezlikli ve normal ovaryan fonksiyona sahip hastaların %40’ında spesifik antikorların bulunduğu ve bu hastalarda 10-15 yıl içerisinde POY gelişebileceği bildirilmiştir (38). Betterle ve ark. 165 Addisonlu hastadan 13’üne POY tanısı koymuş ve bunların %85’inde antisteroid antikorları, %92’inde ise  $17\alpha$  hidroksilaz ile sitokrom P450 enzim kompleksine karşı antikorların varlığını tespit etmiştir (42). Ahonen ve ark. ise tip 1 poliglandüler endokrin yetmezlik sendromu bulunan ovaryan ve adrenal yetmezlikli hastalarda antisteroid antikorlarını göstermiştir (43). Yapılan çalışmalarda antisteroid antikorlarının ovaryan yetmezliği tespit edebilme sensitivitesi %100, spesifitesi ise %56 olarak bildirilmektedir (43,44). Aynı antikorların hücre kültüründe

**Tablo 1.** POY’ da immünolojik bağlantı

- Diğer otoimmün hastalıklarla sık olan beraberlik
- Dolaşan antikorların mevcudiyeti
- Lenfositik ooforit histolojik bulguları
- Enfeksiyöz etioloji ile ilişkisi
- Değişen hücresel-bağımlı immünolojik reaksiyonlar
- İmmünesupresif tedaviyle menstrüel siklusların geri dönüşü
- Neonatal hayvan modellerinde timektomideki ovaryan yetmezlik

**Tablo 2.** POY’ da tanı protokolü

- Anamnez (İatrojenik, immünolojik ayırıcı tanı)
- Bir aylık aralarla, en az iki kez 40 IU/L > FSH değerlerinin tespit (<40yaş) (LH, FSH, E<sub>2</sub>, Progesteron, Prolaktin)
- Karyotip tayini (X kromozom anomalileri delesyon, translokasyon)
- Otoimmün sendromların tayini (Serbest T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, Kortizol, PTH, Ca, PO<sub>4</sub> Kalsitonin, Hidroksiprolin, idrarda Ca- PO<sub>4</sub>, Açlık glukoz)

granüloza hücrelerine sitotoksik olduğu bildirilmiştir (45). Aynı çalışmada POY’ lu vakalarda %3 oranında antisteroid antikorlarının saptandığı ve bu antikorların ovaryan yetmezliğin gelişebileceğini göstermede başarılı olduğu bildirilmiştir (44,45).

### Klinik Tanı

Hastalarda klinik bulgu olarak, 40 yaşından önce düzenli menstrüel siklusların 4-6 aydan uzun süre kesilmesi ve hastaların FSH düzeylerinin birer ay aralarla 40 IU/L düzeylerinde ölçülmesi ile tanı konulabileceği bildirilmiştir (46) (Tablo 2). Pek çok hastanın ortak noktası ise; oral kontraseptif kullanımının bırakılması veya gebelik sonrasında adetlerin başlamaması olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda özellikle sıcak basması gibi vazomotor semptomlarla beraber pollaküri, disüri, vajinitis ve disparoni gözlenmektedir. Ayırıcı tanıda kromozomal, immünolojik, iatrojenik nedenler, enzim eksiklikleri, timik disfonksiyonlar ve endokrin nedenler düşünülmelidir. Hikayede özellikle geçirilmiş cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Eşlik eden bulgu olarak kilo kaybı, anoreksiya, abdominal ağrı, güçsüzlük görülebildiği bildirilmiştir.

POY’ da en sık karşılaşılan kromozomal anomali Turner (45XO) sendromu olarak bildirilmiştir (47). Oldukça az gözlenen ve otozomal resesif geçiş gösteren Perrault sendromunda ise ailesel sağırılık ve POY bir aradadır (48).

Pelvik incelemede östrojen düşüklüğüne bağlı bulguların yanı sıra uterus ve adneksiyel alanlar da ayırıcı tanı için dikkatle incelenmelidir (Tablo 3). Adneksiyel

**Tablo 3.** POY'da ayırıcı tanı

• Anormal karyotip	• İdyopatik
• Saf gonadal disgenez	➢Gonadotropin antikorları
• İatrojenik POY	➢İzole gonadotropin yetmezliği
• Hipotirodizm	➢Perrault sendromu
• Psödohipoparatiroidizm	➢Enzim defektleri
• Timik bozukluklar	17 $\alpha$ -Hidroksilaz
➢Di-George sendromu	17-20 dezmolaz
➢Ataksi-telenjektazi	Kolesterol dezmolaz
• Tümörler	Galaktozemi

**Tablo 4.** POY'da tedavi

- Bilgilendirme
- Konsepsiyon
- Replasman
- İzlem

alanlarda overlere ait büyüme ve kitleler özellikle araştırılmalıdır.

### Tedavi ve Prognoz

POY tedavisindeki asıl amaç; hastayı erken karşılaştığı bu hormonal eksikliğin sebep olduğu kardiyolojik ve metabolik etkilerden mümkün olduğunca koruyabilmektir. Buradaki temel tedavi modalitesi ise hormon replasman tedavisi (HRT) olmalıdır (Tablo 4). Hastanın bu sayede erken hormonal yetersizlikten mümkün olduğunca az zarar göreceği bildirilmiştir (49). Konjuge östrojen ve progesteronler siklik veya sürekli uygulama şeklinde verilebilmektedir. Anasti ve ark. vazomotor semptomların kontrolü için POY olgularında yaş bağımlı daha yüksek östrojen dozlarına ihtiyaç duyulduğunu bildirmiş, bu nedenle tedavide 0.625 mg yerine 1.25 mg konjuge östrojen verilmesi ve endometrial hiperplaziden korunma amacıyla günde 5-10 mg MPA'nın 10-14 gün, kesintisiz tedavide ise 1.25 mg konjuge östrojene düşük doz MPA 2.5 mg/gün sürekli olarak eklenmesini önermektedir (50). Oral preparat kullanmak istemeyen hastalarda 17 $\beta$  östradiol içeren transdermal preparatlar tercih edilebilir. Spontan remisyon oranları %5-10 olduğu için düşük doz oral kontraseptiflerin replasman ve kontrasepsiyon amacıyla kullanılabilirliği bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda; GnRH analogları ile gonadal supresyon uygulaması ile fayda sağlamamıştır (50). Ledger WL ve ark. analog ile supresyon sonrasında FSH ve LH seviyelerinin 9. haftada tekrar tedavi öncesi seviyelere yükseldiğini göstermiştir(51). Sachdev ve ark. ise 1998 yılında bu vakalarda idrarda artmış pregnanediol glukuronid seviyelerinin adrenal kaynaklı progesteron ile ilişkili olduğunu ve ovaryan rezervin geri dönmediğini belirtmiştir(52). Ancak immünsupresif tedaviler ile ovaryan fonksiyonların geri döndüğü az sayıda vaka sunumları da bildirilmiştir(53).

POY'lu hastaların takibinde yılda en az bir kez kontrol muayenesi yapılmalıdır. Replasman dozları ayarlanmalı ve semptomlar değerlendirilerek hormon düzeyleri, kemik mineral dansitometresi, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili, biyokimya, mammografi ve diğer rutin tetkikler gerekli görülen aralıklarla uygulanmalıdır. Yeni tedavi modalitelerinde kullanılan östrojen analoglarının endometriumu etkilemeden sistemik etki yaratabileceği bildirilmekle birlikte bu konuda yorum yapmak için klinik deneyimlere ihtiyaç vardır.

### KAYNAKLAR

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet.Gynecol* 1986; 67: 604-6.
2. Atria A. La menopausia precoz y tratamiento hormonal. *Rev Med Chil* 1950; 78:373-7.
3. Goldenberg RL, Grodin RL, Rodbard D, Ross GT. Gonadotropins in women with amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:1003-9.
4. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990; 53: 804-10.
5. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-41.
6. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, et al. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1470-5.
7. Amsterdam A, Dantes A, Selvaraj N, Aharoni D. Apoptosis in steroidogenic cells: structure-function analysis. *Steroids* 1997; 62:207-11.
8. Kaipia A, Hsueh AJ. Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 1997;59: 349-63.
9. Billig H, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Gonadal cell Apoptosis: hormone-regulated cell demise. *Hum Repro. Update* 1996; 2:103-17.
10. Zinn AR, Page C, Fisher EM. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1993;9: 90-3.
11. Healy DL, Bacher J, Hodgen GD. Thymic regulation of primate fetal ovarian-adrenal differentiation. *Biol Reprod* 1985;32: 1127-33.
12. Burgoyne PS, Baker TG. Meiotic pairing and gametogenic failure. *Symp Soc exp Biol* 1984; 38: 349-362.
13. Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, Philippe C, Jonveaux P, Sloan F, Labella T, Toniolo D. Eleven X chromosomes breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15- Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997; 40: 123-31.
14. Sarto GE, Therman E, Patau K. X inactivation in man: a woman with t(Xq-;12q+). *Am J Hum Genet* 1973; 25: 262-70.
15. Krauss CM, Turksoy RN, Atkins L, McLaughlin C, Brown LG, Page DC. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome. *N Engl J Med* 1987; 317: 125-31.
16. Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, et al. Molecular and cytogenetic studies of an X; Autosomal translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52: 19-26.
17. RL Piuett, JL Ross, Zinn AL. Physical mapping of Xq translocation breakpoints an identification of XPNPEP2 as a premature ovarian failure candidate gene. *Cytogenet. Cell Genet.* 2000; 89(1-2):44-50.

18. Banfi S, Borsani G, Bulfon A & Ballobo. A Drosophila-related expressed sequences. *Human Molecular Genetics* 1997; 6: 1745-53.
19. Partington MW, Moore DY, Turner GM. Confirmation of early menopause in Fragile X carriers. *Am J Genet* 1996; 64: 370-2.
20. Uzielli ML, Guarducci S, Lapi E, Cecconi A, Ricci U, Riccotti G, Biondi C, Scaselli B, Viri F, Scarnato P, Gori F & Serni A. Premature ovarian failure and X premutation females: from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data. *American Journal of Medical Genetics* 1999; 84: 300-3.
21. Patsalis PC, Hettinger JA, Sismoni C FMRL repeat analysis in patients with ovarian dysfunction or failure *Am J. Med. Genet* 1999 2;83(4): 329-30.
22. Murray A, Webb J, Mac Swiney F, Shipley EL, Morton NE, Conway GS. Serum Concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women *Hum. Reprod.* 1999 May; 14(5):1217-8.
23. Vianna – Margante Am. Twinning and premature ovarian failure in premutation Fragile x carriers. *Am J Med Genet* 1999 Apr 2; 83(4): 326.
24. Hundscheid RD, Sistermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeny LA, Oostra BA, Smits AP. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 2000 Feb; 66(2): 413-8.
25. Chen YT, Mattison DR, Feigenbaum I, Fukui H, Schulman JD. Reduction in Oocyte number of following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science* 1981; 214: 1145-7.
26. Levy HL, Driscoll SG, Porensky RS, Wender DF. Ovarian failure in Galactosemia. *N Engl J Med* 1984; 310:50.
27. Prestoz LL, Couto AS, Shin YS, Petry KG. Altered follicle stimulating hormone Isoforms in female galactosaemia patients. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 116-20.
28. Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in Galactosamia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990; 13:802-18.
29. Apperly JF, Reddy N. Mechanism and management of treatment-related Gonadal failure in recipients of high dose chemotherapy. *Blood Rev.* 1995; 9:93-116.
30. Morris ID, Shalet SM. Protection of gonadal function from cytotoxic Chemotherapy and irradiation. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990; 4:97-118.
31. Thibaud E, Ramirez M, Brauner R, Flamant F, Zucker JM, Fekete C, et al. Preservation of ovarian function by ovarian transposition performed before pelvic irradiation during childhood. *J Pediatr* 1992; 121: 880-4.
32. Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001 Sep 26; 286(12):1490-3.
33. Yanase T, Sanders D, Shibata A, Matusi N, Simpson ER, Waterman MR. Combined 17 $\alpha$  hydroxylase/17,20 lyase deficiency due to a 7-basepair duplication in the N-terminal region of the cytochrome P 450. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1325-31.
34. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fsher C, Qin K. Aromatase Deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3689-98.
35. Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente D, et al. In Vitro fertilization and primary embryonic cleavage are possible in 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17 $\beta$ -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 693-7.
36. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian Autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107-34.
37. Guinet P, Pommatau E. Le pseudo-panhypopituitarisme par insuffisances Associées ovarienne, thyroïdienne, et semenale. *Ann Endocrinol (Paris)* 1954; 15 : 327-32.
38. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, et al. Premature ovarian failure autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 35-43.
39. LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in Premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1988; 16: 115-22.
40. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine Endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 777-9.
41. Irvine WJ, Chan MMW, Scarth L. The further characterization of autoantibodies reactive with extra-adrenal steroid-producing cells in patients with adrenal disorders. *Clin Exp Immunol* 1969; 4:489-503.
42. Betterle C, Volpato M, Pedini B, Chen S, Smith BR, Furmaniak J. Adrenal cortex autoantibodies and steroid-producing cells autoantibodies in patients with Addison's disease: comparison of immunofluorescence and immunoprecipitation assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Feb; 84(2) :618-22.
43. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type 1 and risk of adrenocortical and ovarian failure *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 494.
44. McNatty KP, Short RV, Barnes EW, Irvine EW. The cytotoxic effect of serum from patients with Addison's disease and autoimmune ovarian failure on human granulosa cell in culture. *Clin Exp Immunol* 1975; 22: 378-84.
45. Chen S, Sawicka J, Betterle C, Powell M, Prentice L, Volpato M, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1871-6.
46. Amati P, Gasparini P, Zlotogora J, Zelante L, Chomel JC, Kitzis A, et al. A gene for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1089-92.
47. Plouffe L, McDonough PG. Ovarian agenesis and dysgenesis. In : Adashi EY, Rock JA, Rozenwaks Z, editors. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Lippincott-Raven, 1995: 1365-84.
48. Nishi Y, Hamamoto K, Kajiyama M, Kawamura I. The Perrault syndrome: clinical report and review. *Am J Med Genet* 1988; 31: 623-9.
49. Lobo RA. Benefits and risk of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982-9.
50. Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, White B, Nelson LM. A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1994; 62: 726-30.
51. Ledger WL, Thomas EJ, Browning D, Lenton EA, Cooke ID. Suppression of gonadotrophin secretion does not reverse premature ovarian failure. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 Jul; 96(7):881.
52. Sachdev R, Von Hagen S, Kamnani A, Santoro N. Persistent pregnanediol glucuronide secretion after gonadotrophin suppression indicates adrenal source of progesterone in premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1998 Aug; 13(8):2061-3.
53. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, DeCherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:69-75.

**Geliş Tarihi:** 20.06.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. Batuhan ÖZMEN  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA