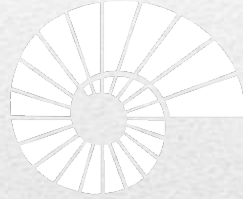


Prematür Over Yetmezliği



KOÇ

ÜNİVERSİTESİ

Dr. Ramazan Mercan

Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı





Terminoloji

- Prematür menopoz
- Prematür over yetmezliği
- Prematür over yetersizliği



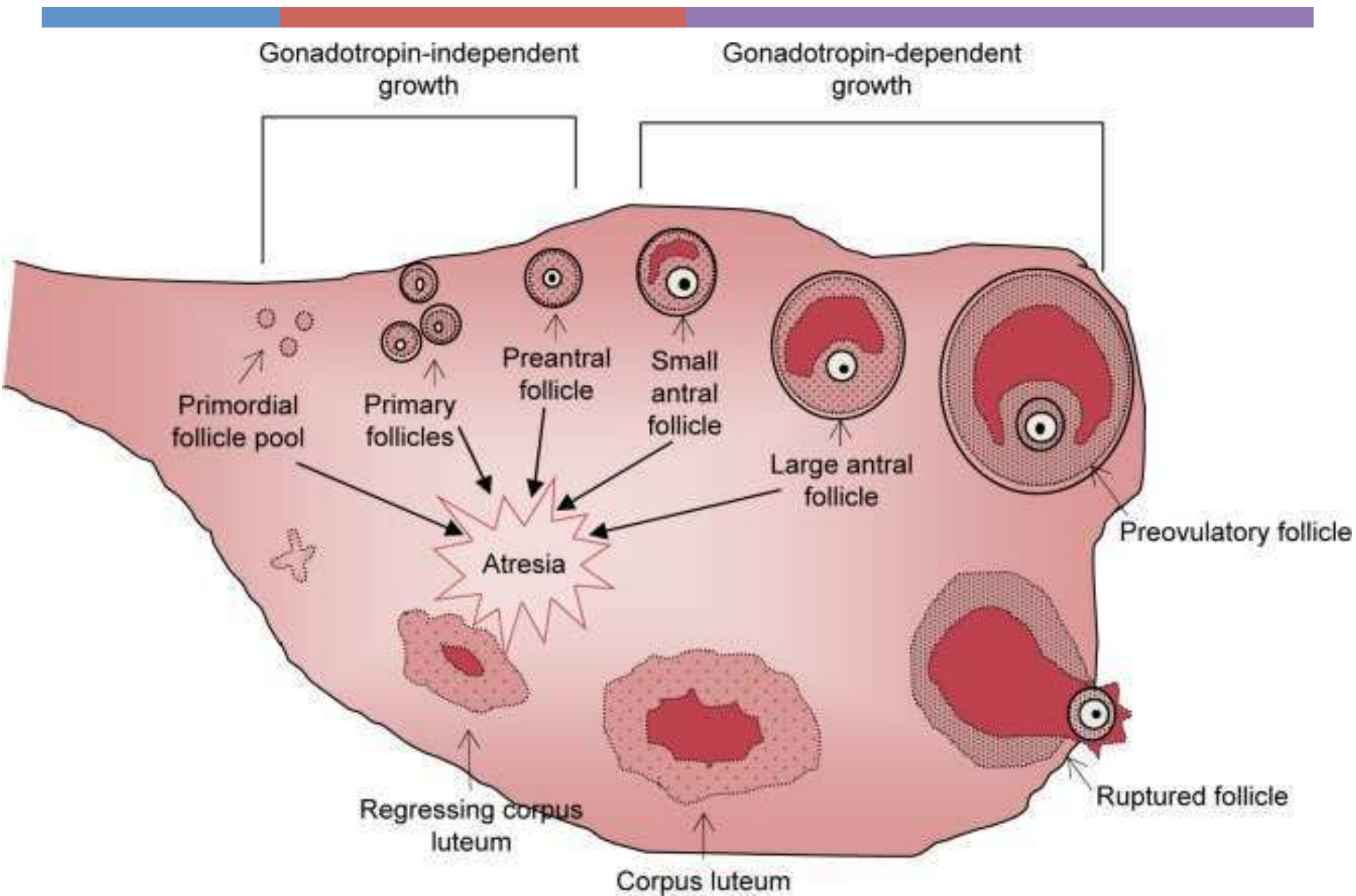


Tanım

- 40 yaşından önce menstruasyonun kesilmesi
- Hypergonadotropik hipogonadizm
- İnsidans: %0.3-%3
- Spontan veya indüklenmiş



- 1 yıl menstruasyon olmaması
- Daha önce menstruasyon düzeni normal iken 3 aylık amenore



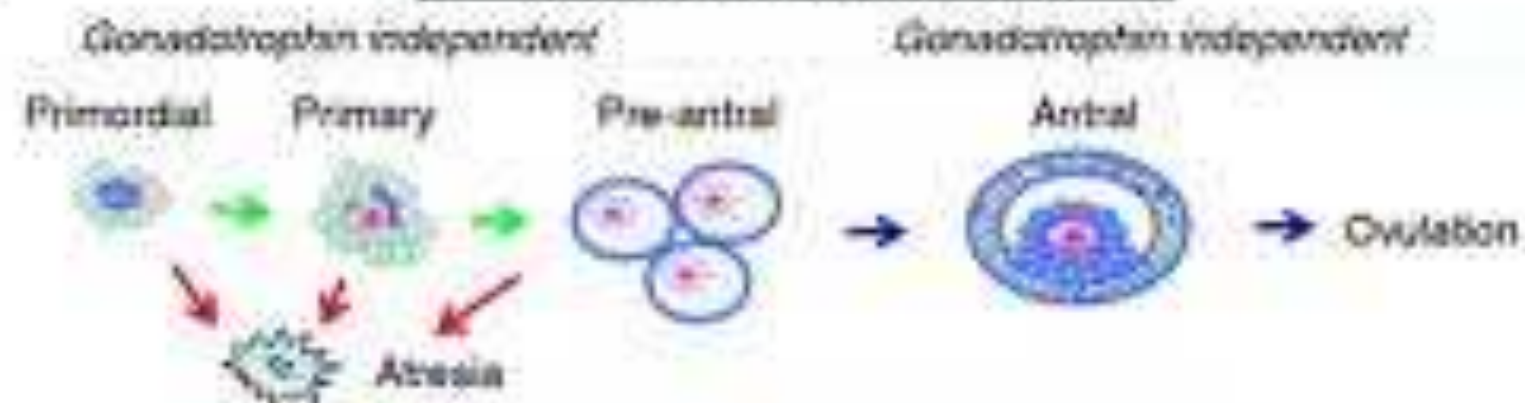
A

Follicular dynamics in physiology

Life stages	Number of total follicles (primordial/primary)	Atresia	Ovulation
Gestation (20th week)	7×10^6		
Birth	1×10^6		
Puberty	300000		
Pre-menopause	<1000		
Menopause	0		400 - 500

B

Stages of the folliculogenesis



Possible mechanism at the origin of POI

 Number of primordial follicles
  Atresia
 Altered follicular maturation



POF Ön Bulguları

- Düşük doğal fekundite
- Düşük ART başarısı
- FSH stimülasyonuna düşük yanıt
- FSH konsantrasyonu: 12-15 mIU/ml
- Düşük AMH
- Düşük İnhibin
- Ultrasonda düşük antral follikül sayısı



Etyoloji

- %90-nedeni bilinmeyen
- Kromozom anomalileri
 - Sekonder amenore: %13
 - Primer amenore: %50
- X-kromozomu anomalileri
 - Turner sendromu: %3-5
 - X-kromozomunun uzun veya kısa kolunda delesyonlar: Kritik alan: Xq13.3-Xq27
- Frajil X sendromu: Premutasyon taşıyıcıları
 - POF'lu kadınların %3-%12
 - Frajil X sendromlu kadınların %20'sinde POF
 - Ailede zeka geriliği ve ataxi öyküsü

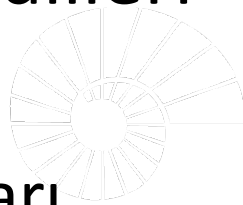


Mendelian Geçişli Hastalıklar

- Otozomal kromozomal anomaliler
 - Trizomi 13 ve 18
- Dengeli otozomal translokasyonlar
- Otoimmün poliendokrin sendromlar (APS)
 - APS 1 : AIRE gen mutasyonu
- Perrault sendromu: Connexin geni
 - POF ve işitme kaybı
- Ataksi telenjektazi: ATM gene mutasyonu
- Tip I blefarofimozis, epikantus inversus sendromu: FOXL2 mutasyonu



- Somatik gen anomalileri
 - FSH reseptör
 - LH gen mutasyonları



KOÇ
ÜNİVERSİTESİ



Diğer Genetik Hastalıklar

- Gonadal disgenesis: Primer amenorede
- Galaktozemi
 - GALT mutasyonu
 - Mental retardasyon, karaciğer ve böbrek yetmezliği
- Genome-wide association studies (GWAS)

Table 1

POF candidate genes and their functions in relation to POF pathogenesis

Gene	Chromosomal location	Gene function
<i>FMR1</i>	Xq27.3	Oocyte development and maturation
<i>NR5A1</i>	9q33.3	Ovarian steroidogenesis
<i>NOBOX</i>	7q25	Early folliculogenesis
<i>FIGLA</i>	2p12	Regulation of zona pellucida genes
<i>FOXL2</i>	3q23	Granulosa cell differentiation and follicle development
<i>SOHLH</i>	13q13.3	Early folliculogenesis



- Enfeksiyonlar
 - Kabakulak, tüberküloz, malaria, varicella ve şigella
- Otoimmün Hastalıklar
 - %20
 - Antiovarian antikorlar: %10-69
 - Otoimmün tiroiditis ve hipotiroidi: %25
 - Adrenalitis: %3, addisonlu hastaların %10'unda 5-14 yıl önce prematür over yetmezliği görülüyor
 - Tip I DM: %2.5
 - Otoimmün poliglandüler sendromlar: Tip I'de prematür over yetmezliği: %60
 - Otoimmün lenfositik ooforit



- İyatrojenik
 - Cerrahi
 - Kemoterapi
 - Antraksilin ve alkilleyici ajanlar
 - Radyoterapi





Semptomlar

- Adet görememe
- Primer amenore: %10
- Menopozal semptomlar
 - Ateş basması, terleme, terleme, emosyonel labilite, vajinal kuruluk ve uyku bozuklukları
- Subfertilite

Common Signs and Symptoms of Early Menopause

- Irregular periods
- Decreased libido
- Emotional changes
- Bladder irritability
- Vaginal dryness
- Hot flashes
- Insomnia





Uncommon Signs and Symptoms of Early Menopause

Signs

- Generalized pain of the joints, also known as Carpal tunnel syndrome
- Water retention due to increased progesterone levels
- Hormonal fluctuations causing extreme mood swings.
- Fluctuating levels of estrogen and progesterone
- Erratic levels of estrogen can affect blood vessels.
- Unusually low levels of estrogen
- Low levels of estrogen affect body hydration.
- Hypothyroidism, a condition that affects hormonal levels.



Uncommon symptoms

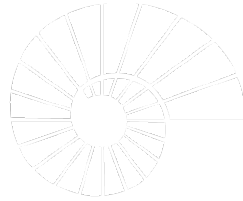
- Aching, sore joints, muscle, and tendons
- Bloating
- Depression
- Hair loss
- Dizziness
- Burning tongue
- Brittle fingernails
- Tinnitus





Tanı

- Öykü
- Fizik inceleme
- Pelvik ultrason
- Laboratuvar
 - hCG
 - Serum FSH, LH, estradiol
 - Serum TSH ve prolaktin
 - Karyotip
 - Frajil X taşıyıcılığı için tarama
 - Dual enerji X-ray absorbsiometri taraması



KOÇ
ÜNİVERSİTESİ

Box 1

Most commonly performed initial workup

Serum FSH

Karyotype

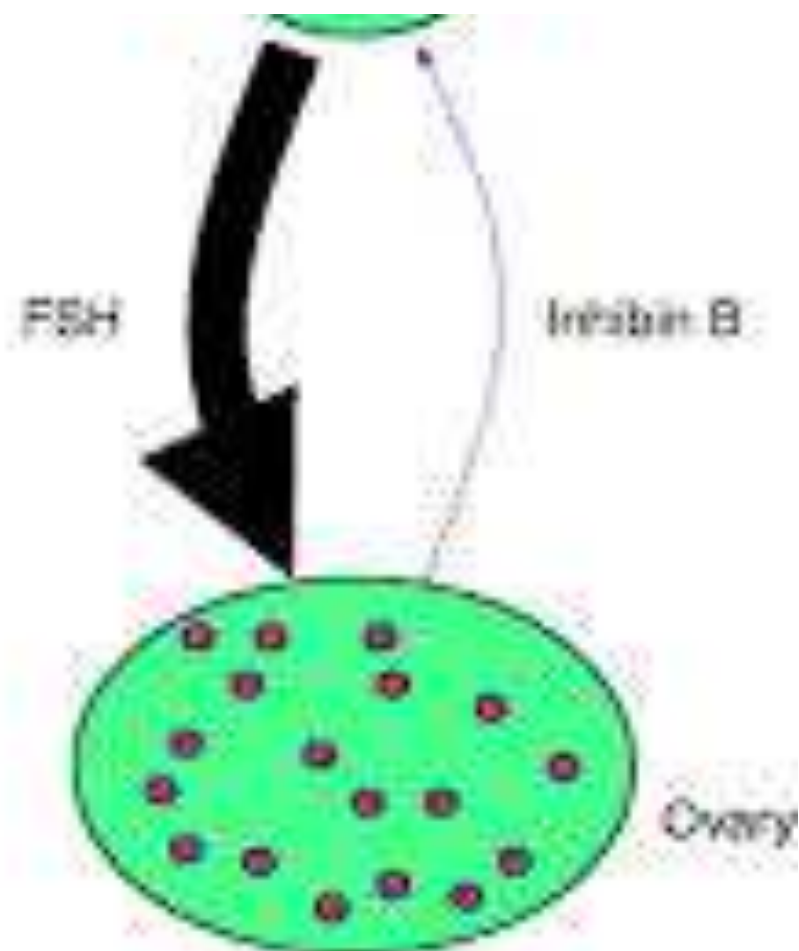
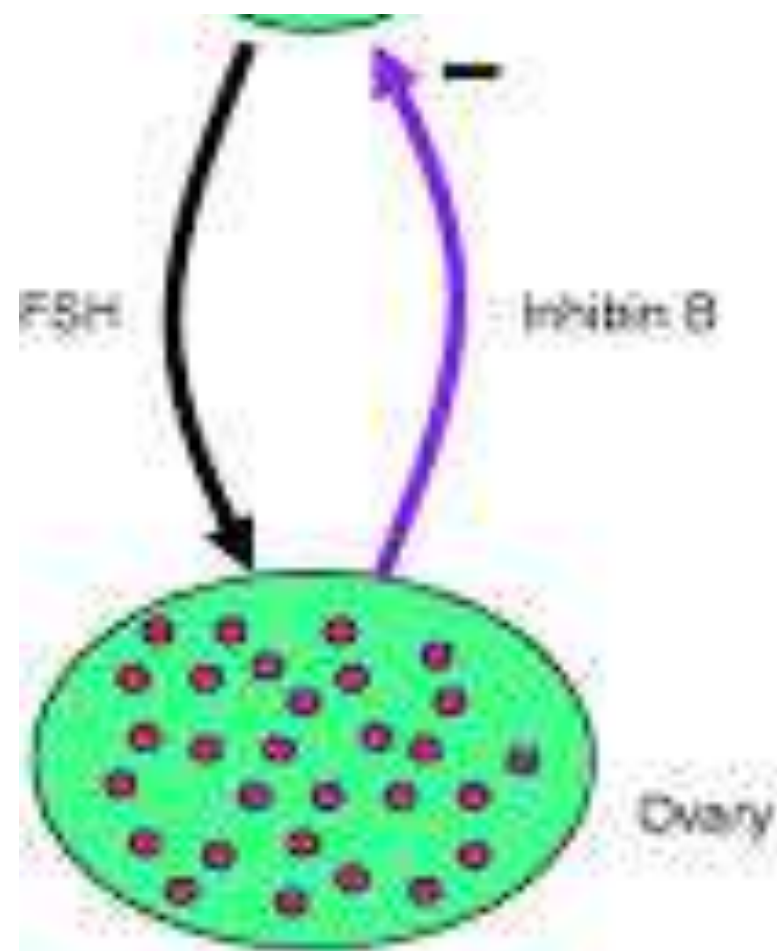
Fragile X carrier screening

Serum TSH

Dual energy x-ray absorptiometry scan



- Gebelik testi
- Progesteron Challenge Test
 - Yanıltıcı olabilir
- FSH: En az iki defa yapılan ölçüm >20 mIU/ml
- $E2 < 30$ pg/ml
- AMH: FSH değerleri yükselmeden önce 0'a kadar düşebilir, tanı için önerilmez





- Antiovarian antikor taraması gerek yok
- Laparoscopi ve over biyopsisine gerek yok





- Frajil-X taraması: ACOG önerisi
- Otoimmün hastalıklarına yönelik taramalar
 - TSH
 - Antitiroid antikorlar rutin değil, önerilebilir
 - Addison Hastalığı: Sabah kortizol düzeyi ve kortikotropin stimülasyon testi
 - Tip I DM: Açlık glukoz ve insülin düzeyleri



Uzun Dönem Riskler

Box 2

Long-term consequences of premature ovarian failure

Infertility

Psychological distress and depression

Decreased sexual and general well-being

Autoimmune disorders

Osteoporosis

Ischemic heart disease

Increased risk for mortality

Box 3

Autoimmune diseases associated with premature ovarian failure

Hypothyroidism

Adrenal insufficiency

Type 1 diabetes mellitus

Pernicious anemia

Hypoparathyroidism

Myasthenia gravis

Rheumatoid arthritis

Systemic lupus erythematosus



Mortalite

- Genel Mortalitede artış
 - İskemik kalp hastalıkları
 - Serebrovasküler olaylar
 - Kanser



Tedavi

- Hormon Replasman Tedavisi
- Oral kontraseptifler: 2-4 kat fazla estrogen
- Tromboemboli riski taşıyan hastalar
 - Transdermal tedavi
- Transdermal tedavi
 - Derin ven trombozu riski artmaz
 - Serebrovasküler olay riski artmaz
- Progesteron
 - Oral mikronize progesteron



Hormon Replasman Tedavisi

- Transdermal: 100 $\mu\text{g/gün}$
 - Oral estradiol: 1-2 mg/gün
 - Konjuge estrojen: 0.625-1.25 mg/gün
 - Raloksifen
- 1 mg mikronize 17β -estradiol=50 μg
transdermal estradiol=0.625 mg
konjuge estrojen



- Topikal tedavi
 - Vajinal estrogen ve progesteron
- Vajinal Atrofi
 - Topikal estrogen
 - Ospemifen
 - Östrojenik etki: vajinal mukoza
 - Antiöstrojenik etki: Meme





- **Progesteron**

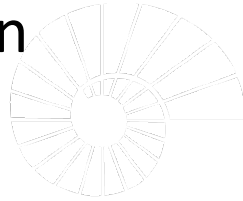
- 100-200 mg oral mikronize progesteron 10-12 gün, 10-12 gün
- Medroksiprogesteron asetat: 10 mg/gün, 10 gün
- Levonorgestrel-salgılayan intrauterin araç
- Progesteron vajinal jel
- Vajinal tablet

- Tedavi süresi: 50 yaşına kadar



Osteoporoz

- Kalsiyum: 1000-1500 gr/gün
- D vitamini: 800 IU/gün
- Bifosfonatlar
 - Alendronate
 - Ibandronate
 - Risedronate
 - Zoledronik asit
 - Denosumab
 - İbandronat
- Teriparatide



KOÇ
ÜNİVERSİTESİ



Semptomatik Tedavi

- Serotonin reuptake inhibitörleri
 - Norepinefrin reuptake inhibitörleri
 - GABAerjik ajanlar
- Hormon kontrendikasyonu olan hastalar



Ek Tedaviler

- Psikolojik Destek
- Üreme ile ilgili Sorunlar
 - İntermittant ovarian aktivite: %50
 - Spontan ovulasyon: %25
 - Spontan gebelik: %5-10
- Üreme ile ilgili Tedavi Seçenekleri
 - IVF
 - Oosit veya embryo donasyonu
 - Turner sendromu: Taşıyıcı annelik



Gebelik Dönemi

- Turner Sendromu
 - Aort disseksiyonu riski
 - Gebelik önerilmez
 - 5 yılda bir ekokardiografi
- Gebelikte tiroid fonksiyonlarının taranması
- Diabet taraması



Diğer Hastalıkların İzlenmesi

- **Tiroid**

- Yılda bir tiroid fonksiyonu

- **Adrenal**

- Yılda bir antiadrenal antikor bakılması
- Antikoru pozitif olan hastalarda kortikotropin stimülasyon testi

A