

Prematür Ovaryen Yetmezlik Tanımı, Etiyolojisi ve Hastaya Yaklaşım

Premature Ovarian Failure Definition, Etiology and Approach to the Patient

 Aslı AKDÖNER^a,  Derya ÖZTÜRK^a,  Murat CELİLOĞLU^a,  Erkan ÇAĞLIYAN^a,
 Süreyya DEMİR SARITAŞ^a,  Onur YAVUZ^a

^aDokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, TÜRKİYE

ÖZET

Prematür ovaryen yetmezlik, kadınlarda 40 yaşından önce gonadotropin yüksekliğine, düşük östrojen seviyesinin eşlik ettiği erken ovaryen fonksiyon kaybıdır. Prematür ovaryen yetmezlik, genelde, daha önce düzenli olan menstrüel sikluslarda düzensizleşme ile kendini gösterir. Prematür ovaryen yetmezliğin etiolojisinde, iatrojenik, enfeksiyöz, otoimmün, genetik nedenler ve çevresel faktörler yer almaktadır. Hastalarda, kendi yaş grubundaki kontrollerle kıyaslandığında, kardiyovasküler hastalık, inme ve osteoporoz görülme riski artmıştır. Prematür ovaryen yetmezlik tanısı konduktan sonra, hasta, hassas ve özenli bir şekilde bilgilendirilmeli ve duygusal destek için uygun kaynaklara yönlendirilmelidir. Hastaya, geçici remisyon ve spontan gebelik gibi ihtimaller anlatılmalıdır. Prematür ovaryen yetmezlik şüphesi olan hastaların, mevcut olabilecek ek hastalıklar açısından multisistemik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi için, uygun östrojen ve progesteron replasmanı yapılmalıdır. Prematür ovaryen yetmezliğin fiziksel ve sosyal etkilerinin yarattığı zorluklar nedeni ile bu tanıyı alan kadınların ayrıntılı olarak tetkik edilmesi ve her kadın için tedavinin bireyselleştirilmesi son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Prematür ovaryen yetmezlik, genetik, karyotip

ABSTRACT

Premature ovarian failure is early loss of ovarian function in women before age 40, accompanied by high gonadotropin and low estrogen levels. It's usually manifested by irregularity in previously regular menstrual cycles. Iatrogenic, infectious, autoimmune, genetic, environmental factors are involved in etiology of the disease. Patients have increased risk of cardiovascular disease, stroke, osteoporosis compared to controls in their age group. After the diagnosis, the patient should be informed precisely and attentively, directed to appropriate resources for emotional support. Possibilities such as transient remission and spontaneous pregnancy should be explained to patient. Patients with suspected disease should be evaluated multisystemically in terms of additional diseases that may be present. For treatment, appropriate estrogen and progesterone replacement should be done. Due to difficulties caused by physical, social effects of the disease, it's extremely important to examine women who have this diagnosis in detail and to individualize the treatment for each woman.

Keywords: Premature ovarian insufficiency genetics, karyotype

Correspondence: Aslı AKDÖNER

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: drasliakdoner@gmail.com



Peer review under responsibility of Turkish Journal of Reproductive Medicine and Surgery.

Received: 08 Dec 2020

Received in revised form: 11 Jan 2021

Accepted: 29 Jan 2021

Available online: 23 Feb 2021

2587-0084 / Copyright © 2021 by Reproductive Medicine, Surgical Education, Research and Practice Foundation.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

TANIM VE TANI KRİTERLERİ

Prematür ovaryen yetmezlik (POY) terminolojisi biraz kafa karıştırıcı olabilir. POY genellikle kadınların 40 yaşından önce, 4 aydan daha uzun süre, over fonksiyonlarında yetersizlik ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Bu durum kadınların %0,3-1'ini etkilemektedir.^{1,2}

Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda, menopoza, ortalama 48-50 yaş civarında görülmektedir.³ Kadınlarda, 45 yaş sonrasında menopoza girme oranı %88'dir. Ayrıca, %5-10 oranında, 40-45 yaş arasında menopoza görülebilmektedir. Bu durum, erken menopoza olarak adlandırılmaktadır.⁴

Doğumda, sayısı 500.000-1.000.000 civarı olan primordial folikülden, yaklaşık 400'ü, üreme çağındaki bir kadında, matür primer oosite ilerleyerek, ovülasyon ve fertilizasyon kapasitesine ulaşır. Bu primordial hücreler yenilenemez ve değiştirilemez.⁵

Prematür ovaryen yetmezlik, çoğunlukla, menstrüel siklusların düzeninde bozulma ile kendini gösterir. 15 yaşını dolduran ve sekonder seks karakterleri gelişmesine rağmen adet göremeyen ve 13 yaşını doldurmasına rağmen sekonder seks karakterleri gelişmeyen genç kızlarda adet olmaması, ya da düzenli menstrüasyon gören kadınlarda 6 ay boyunca görülen amenore, prematür ovaryen yetmezliği akla getirmeli ve tanıya yönelik inceleme yapılmalıdır.⁶ Kadınlarda, 40 yaşından önce, düzensiz menstrüel sikluslarla birlikte, yüksek folikül stimule edici hormon (FSH) düzeylerinin görülmesi, prematür ovaryen yetmezlik tanısı koydurmaktadır. Aralıklı olarak ovaryen fonksiyonlar geri dönebilir ve adet görülebilir, bu nedenle, amenore olması tanı koymak için kesin şart değildir.^{7,8} Klinik değerlendirme sırasında, öncelikle gebelik dışlanmalıdır. Sonrasında, serum tiroid stimule edici hormon (TSH), prolaktin, FSH, lüteinleştirici hormon (LH), estradiol düzeyi ölçümleri yapılmalıdır.⁹ Yüksek FSH saptanan hastalar, tetkiklerin yenilenmesi için, yaklaşık 4-6 hafta sonra tekrar vizite çağırılmalıdır.¹⁰ Bahsedilen testlerin yanında, anti-müllerian hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFS) değerlendirilmesi de, over rezervini değerlendirmek için en değerli belirteçlerdir.¹¹

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİK NEDENLERİ

1) Genetik Nedenler: Prematür ovaryen yetmezlikli hastaların, genetik değerlendirmesinde, sayısal ve yapısal X kromozom anomalileri ve ayrıca, X kromozomu ve otozomal kromozomlar üzerinde prematür ovaryen yetmezlikle ilişkili genler belirlenmiştir.¹² Genom çalışmalarında, bazı otozomal kromozomlar (5, 6, 13, 19, 20. kromozomlar) üzerinde, kadınlarda doğal menopoza yaşıyla ilişkili genler saptanmıştır.^{13,14}

PREMATÜR OVARYEN FAİLURE-1(POF1) VE PREMATÜR OVARYEN FAİLURE-2(POF2) BÖLGELERİ

Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda yapılan araştırmalarda, X kromozomunun q kolunda prematür ovaryen yetmezlik için 2 major bölge saptanmıştır. Bu bölgeler POF1 (Xq26.2-q28) ve POF2 (Xq13.3-q22) olarak adlandırılmıştır.¹⁵ POF1'de, FMR1 (Fragile X Mental Retardasyon 1), HS6ST2 (Heparan Sülfat 6-O-Sulfotransferaz 2), TFDP3 (Transcription factor DP Family Member 3), GPC3 (Glypikan3) genleri ve POF2'de, DIAPH2 (Diaphorous-related Formin 2), DACH2 (Dachshung Homolog 2-Drosophila), POF1B genleri prematür ovaryen yetmezlik için aday genler olarak sunulmuştur.¹⁶

-Turner Sendromu: Turner sendromu, X kromozomu ve materyallerinin eksikliği ile seyreden farklı karyotiplerle prezente olabilen bir genetik bozukluktur.¹⁷ Overler, karakteristik bağ dokusundan oluşur, folikül içermez veya atretik folikül içerir ve "streak gonad" şeklinde adlandırılırlar. Çoğunda, pubertal gelişim yoktur, primer amenore ve çoklu morfolojik bozukluk ile başvururlar. Bazıları, normal pubertal gelişim gösterip, sekonder amenore ile de başvurabilirler. Morfolojik bozukluk izlenmeyebilir.¹⁸ 45-X karyotipe sahip 8 fetusun değerlendirildiği bir çalışmada, 12 haftalık gebeliğe ait gonadlarda yapılan incelemede, primordial germ hücreleri saptanmış olup ilerleyen haftalarda folikül sayılarının azaldığı tespit edilmiştir. Bu durum, over yetmezliği sebebinin anormal germ hücresi oluşumu değil, hızlanmış atreziden kaynaklandığını düşündürmektedir.¹⁹

-Gonad gelişim bozuklukları: Saf gonadal disgenezi (46,XX) ve Swyer sendromu (46,XY) bu

grup içinde sayılabilir. Etkilenen bireylerde, over dokusu fonksiyonel değildir(bilateral streak gonad). Bireyler primer amenore ile prezente olurlar. Y kromozomu mozaizmi olan olgularda, gonadoblastom riskinden dolayı, gonadektomi önerilebilir.²⁰

-Frajil X Premutasyonu: Frajil X Mental Retardasyon 1 geni (FMR1), kromozom Xq27.3'de lokalizedir. Genin, 5' ucunda CpG metilasyon bölgesi ve birinci ekzonun translate olmayan kısmında CGG (sitozin, guanin, guanin) trinükleotit tekrarları bulunmaktadır. CGG trinükleotid dizisinin tekrarlarından kaynaklanan dinamik mutasyon, ekspansiyon ve anormal metillenme ile genin fonksiyonunu bozar ve Frajil X sendromu (FXS) (OMIM 300624)(Online Mandalianİnheritance in Man) oluşur.²¹ Frajil X sendromu, mental retardasyonun eşlik ettiği hastalıklar grubunda, Down sendromundan sonra ikinci sırada bulunmaktadır. Ailesel mental retardasyonlar grubunda ilk sırada bulunmaktadır. Ortalama olarak, kadınlarda 1/8000, erkeklerde 1/4000 gözlenmektedir. *FMR1* üzerindeki nükleotid dizisi, normalde 5-44 tekrara sahipken, 45-54 tekrar gri bölge, 55-200 tekrar Frajil X premutasyon allelleri olarak tanımlanmıştır. Nükleotid dizisinin 200'den fazla tekrara sahip olduğu bireylerde tam mutasyon mevcuttur. Klinikte, hiperaktivite, otizm, bağ doku bozuklukları, dikkat eksikliği (ADD/ADHD) ve konvülsiyonlar görülebilir. Mozaizm durumunda bulgular daha hafiftir.²² Nükleotid tekrar sayısının 55-200 arasında olduğu premutasyon taşıyıcılarının, bu sayının artışıyla tam mutasyona dönüşme riski mevcuttur. Prematür ovaryen yetmezlikli hastalarda yapılan araştırmalarda, olguların %3-15'nin premutasyon kaynaklı olduğu saptanmıştır. Prematür ovaryen yetmezlik, genel popülasyonda %1 oranında görülürken, premutasyon taşıyıcısı olan kadınlar arasında yaklaşık %20 oranında POY gözleendiği saptanmıştır. Ayrıca, prematür ovaryen yetmezlikli kadınların %6'sında, premutasyon taşıyıcılığı olduğu saptanmıştır.^{23,24}

-Diğer X Kromozomu Delesyonu ve Translokasyonları: X kromozomu delesyonları, duplikasyonları, inversiyonları ve dengeli X kromozomu otozomal translokasyonları da POY'liğin en yaygın ne-

denleridir. X kromozomundaki küçük delesyonlar ve kırılmaların otozomal translokasyonları da over gelişimi ve fonksiyonunu etkileyebilmektedir; Xq22, Xq13, Xq26.²⁵

X KROMOZOMU ÜZERİNDEKİ DİĞER GENLER:

X kromozomunun p kolunda lokalize bazı aday genler, BMP15(Bone Morphogenetic Protein 15), ZFX (Zinc Finger X)ve SHOX (Short Stature Homeobox)genleridir. BMP15 geni, X kromozomunun p11.2 kolunda lokalizedir. Bu bölgenin mutasyonları ile oluşan fenotip OMIM'de POF4 olarak tanımlanmıştır ve ayrıca, GDF9b olarak da adlandırılmıştır. Bone morphogenetic protein 15, primer folikül oositinden eksprese olur. Granüloza hücre proliferasyonunu arttırarak, folikül gelişiminin, primer evreden FSH bağımlı evreye geçmesini sağlar. Ayrıca, FSH tarafından indüklenen progesteron üretimini baskılar. BMP15 geni oosit dışındaki, gonad dokularında da eksprese olmaktadır.¹⁶ BMP15'in protein ürününün, GDF9 ile %52 benzerlik göstermesinden dolayı, bu proteinlerin over fonksiyonları üzerindeki etkileri sinerjiktir. Yapılan çalışmalarda, amenore ile ilişkili POY olgularının %1,5-12'sinde, 46,XX karyotipi saptanırken, idiyopatik prematür ovaryen yetmezlikli olguların %4,2'sinde, BMP15 genine ait mutasyonlar saptanmıştır.^{16,26} Bu mutasyonların, doğal tip BMP15'in granüloza hücre büyümesi üzerindeki etkisini antagonize ederek granüloza hücre büyümesini azalttığı gösterilmiştir.²⁷ Zinc finger X geni, transkripsiyon aktivatörü olarak etki göstermektedir. Bazı çalışmalarda, ZFX geninin çıkarılması ile germ hücre sayısının azaldığı bildirilmiştir.²⁸ Short stature homeobox(SHOX) gen delesyonlarının Turner sendromunda kısa boy ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı genin duplikasyonlarının ise prematür ovaren yetmezlik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁹

SOMATİK KROMOZOMAL DEFEKTLER

Galaktozemi; Prematürovaryen yetmezlik, galaktozemili kadınlarda da görülebilir. Galaktoz metabolitlerinin toksik etkilerinden dolayı gonadotropinlerin biyoaktivitesinin azaldığı düşünülmektedir.¹⁹ Postmenopozal dönemdeki 104 kadının değerlendirildiği bir çalışmada, galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz aktivitesinde azalma ve jel elektroforezinde anormal bir transferaz alleli saptanan15 kadının menopoz yaşlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.³⁰

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİK İLE İLİŞKİLİ OTOZOMAL GENLER

Sendromik Prematür Ovaryen Yetmezlik İle İlişkili Genler: FSHR(FSH Reseptörü), GNAS, FOXL2, GALT(Galaktozil 1 Fosfat Üridil Transferaz), AIRE(Autoimmune Regulator Gene), STAR (Steroidegenic Acute Regulatory), CYP17A1, CYP19A1, EIF2B (Eucaryoticinitiation Factors2B), NOG, ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated), POLG (Polymerase (DNA-directed) Gamma), PMM1 (Phosphomamomutase 1), BMPR1B(Bone Morphogenetic Protein Receptor 1B), ADAMTS19 ve GJA4 genleri sendromik preatür ovaryen yetmezlik ile ilişkili bulunmuştur.³¹ Blefarofimozis /Pitozis/Epikantus inversus sendromu (BPES) ile ilişkili FOXL2 gene mutasyonu, BPES tip 1 POY ile ilişkilidir (32, 33, 34). Bloom Sendromu, büyüme geriliği, maligniteye yatkınlık, kromozomal instabilite ve POY ile karakterize, 15. kromozom üzerindeki RecQ protein benzeri 3 mutasyonu sonucu oluşur (19). EIF2B2(14q), EIF2B4(2p) ve EIF2B5(3q) mutasyonlarının da nörolojik bozukluklar ve POY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁹ DNA polimeraz gamma (POLG) mutasyonu sonucu,mitokondrial bir bozukluk olan progresif dış oftalmopleji olan kadınlarda, POY riskinin arttığı gösterilmiştir.³⁵ Perrault sendromu, sensorinöral sağırılık ve nörolojik bozuklukların olduğu bir bozukluktur. Mitokondrial işlevin etkilenmesi sonucu POY'e neden olduğu düşünülmektedir.³⁶

Non-Sendromik Prematür Ovaryen Yetmezlik İle İlişkili Genler: Pek çok aday gen izole prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bazıları, INHA (İnhibin A), GDF9 (Growth Differentiation Factor 9), TGFBR3 (Transforming Growth Factor β Reseptör 3), NOBOX (Newborn Ovary Homeobox Protein), NANOS3 (Nanos Homolog 3-Drosophila), FIGL α , FOXO1 (Forkhead Box O 1), FOXO3 (Forkhead Box O 3), ESR1 (Estrogen Receptor 1), WT1(Wilm's Tumor 1), PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog), CDKN1B (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1B), CITED2, SF1 (Splicing Factor-1), WNT4, DMC1(DNA Meiotic Recombinase 1), HFM ve MSH5 olarak sayılabilir.²⁸

2)Otoimmün Hastalıklar: Otoimmünite, adrenal ve ovaryen yetmezlik nedeni olarak ileri sürül-

mektedir. Vakaların çoğunda, endokrin bezler ve diğer organları etkileyen, poliglandüler otoimmün yetmezlik sendromu tip 1 ve tip 2'nin eşlik ettiği otoantikorlar bulunur. Ayrıca myastenia gravis de POY ile ilişkilendirilmiştir.¹⁹

Çok sayıda endokrin (adrenal hastalıklar, diyabet, hipoparatiroidi, tirodit, hipofizit) ve non-endokrin (kronik aktif hepatit, idiopatik trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus, alopesi, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, sjögren sendromu, otoimmün hemolitik anemi, myasthenia gravis, kronik kandidiyazis, primer biliyer siroz, vitiligo, crohn hastalığı) otoimmün tablo prematür ovaryen yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.^{37,38} Addison hastalığı, otoimmün ovaryen yetmezliğe eşlik edebilmektedir. Over ve adrenal dokularına karşı oluşan otoantikorların benzerliğinin bu duruma yol açtığı düşünülmektedir. Otoimmün prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, zona pellüsida, LH reseptörü, FSH reseptörü ve bazı ovaryen antijenlere karşı gelişen anti-ovaryen antikorlar saptandığı bildirilmiştir.³⁹ Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, anti-adrenal antikor pozitifliği %4'tür ve bu hastalar %50 oranında adrenal yetmezlik için risklidir.⁴⁰ Bu nedenle, bu kadınların anti-adrenal antikor açısından da taranması son derece önemlidir.⁴¹

3)Enfeksiyonlar: Bazı enfeksiyöz hastalıklar gonadlara etki etmelerinden dolayı, prematür ovaryen yetmezlik açısından risklidirler. Puberte sonrasında kabakulak enfeksiyonu geçiren kadınlarda, prematür ovaryen yetmezliğin %3 ila 7 oranında görülebileceği bildirilmiştir.⁴² Bunun dışında, varisella da ooforit etkeni olabilmektedir. Ayrıca, özellikle immunsuprese hastalarda, CMV(sitomegalovirüs) ve HIV(human immunodeficiency virus) enfeksiyonları sonrasında ooforit nedeni ile prematür ovaryen yetmezlik gelişebilmektedir.^{8,43,44}

4)İyatrojenik Nedenler: Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik(KT) ajanlar ve radyoterapi(RT) prematür ovaryen yetmezlik nedeni olabilmektedirler. Bu tedavilerin etkileri nedeni ile over fonksiyonlarında önemli miktarda bozulma meydana gelebilir. Overlerin, KT ve RT'ye direkt maruziyet derecesine göre, foliküler atrezinin oranı değişmektedir.⁴³ Ovaryen hasarı azaltmak için,

kemoterapiye başlanmadan önce, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti ile FSH ve LH sekresyonu süprese edilebilmektedir. Ayrıca, oral kontraseptif ajanlarla da miktar koruyuculuk sağlanabildiği bildirilmiştir.⁴³

Radyoterapi, over dokusuna, kemoterapiden daha çok hasar verebilmektedir.⁴² Prepubertal dönemde radyoterapi uygulanan kadınlarda, tedaviyi ilerleyen yaşlarda alan kadınlara göre, daha az sıklıkta prematür ovaryen yetmezlik olduğu saptanmıştır.⁴⁵ Bu hastaların over dokusunun korunması için, over transpozisyonu ve GnRH analoglarının kullanımı gibi yöntemler denenmiş ve bu sayede over fonksiyonlarındaki kayıp azaltılabilmektedir.^{46,47} Over transpozisyonunun, %60-100 oranında over fonksiyonlarını koruduğu bildirilmiştir.⁴⁸

5)Çevresel Toksinler: Çevresel toksinler içerisinde, sigara, alkol, yiyecekler ve stres sayılabilir.⁸ Çevresel toksinler; GnRH'ın, hipotalamustan pulsatil salınımını baskılayarak, oosit sayısının azalmasına ve bu nedenle over disfonksiyonuna yol açabilmektedirler.⁴⁹ Sigara ile POY arasında kesin bir bağlantı gösterilememiştir. Fakat sigara içenlerle içmeyenler kıyaslandığında, sigara içenlerin, içmeyenlere göre 1-4 yıl daha erken menopoza girdiği bildirilmiştir.⁵⁰

6)Diğerleri: Prematür ovaryen yetmezlik insidansı, etnik kökenle ilişkili olabilmektedir. Japonlar ve beyaz Asya ırkında %1 oranında görülmektedir. Çinlilerde %0,5 oranında görülmektedir. Amerikalılar, Afrikalılar, Hispaniklerde %1,4 oranında görülmektedir.⁵¹ Prematür ovaryen yetmezliğin, medeni durum, eğitim düzeyi ve yerleşim bölgesi ile ilişkisi hakkında yeterli sonuç yoktur.

Depresyon ve anti-depresan tedavi, erken menopoza ilişkilendirilmekle birlikte, depresyon, over fonksiyonlarının erken kaybının bir markeri olarak da kabul edilmektedir.

Obez kadınlarda endojen estrogen yüksek, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) değerleri düşüktür. Böylece foliküler büyüme sürekli olarak uyarılıp, daha hızlı bir folikül tüketimine yol açabilir. Artan vücut kitle endeksi ve doğal menopoza yaşı arasındaki ilişki ile ilgili epidemiyolojik çalışmalara ait net sonuçlar bildirilmemiştir.⁵²

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİKLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Prematür ovaryen yetmezlik, kabullenmesi zor bir tanı olduğundan dolayı, hasta, hassas ve özenli bir şekilde bilgilendirilmeli ve duygusal destek için uygun kaynaklara yönlendirilmelidir.⁵³ Hastaya tanı anlatılırken geçici remisyon dönemleri ve spontan gebelik ihtimali gibi prematür ovaryen yetmezliği, normal menopozdan ayıran özellikler üzerinde de durulmalıdır.⁵⁴

Hastalar, primer amenore, sekonder amenore, oligomenore, östrojen eksikliğine bağlı ateş basması ve vajinal kuruluk şikayetleri ile başvurabilir. Amenore ile başvuran hastalarda gebelik mutlaka dışlanmalıdır. Ayrıca POY tanısı koyulan hastalarda over fonksiyonları her zaman durmaz. POY tanısı alan hastalarda spontan gebelik şansı normal menopozun aksine imkansız demek değildir.⁴

Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlar, normal yaşlıları ile karşılaştırıldıklarında, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler olay ve osteoporoz gibi hastalıkları açısından artmış risk altındadırlar. Bu kadınlarda, seks hormonlarının azlığı nedeniyle ürojinekolojik patolojiler de görülebilmektedir.⁵⁵ Prematür ovaryen yetmezliği olan kadınlar, östrojen eksikliğinin etkilerini, daha uzun yaşar ve bu durum da, daha fazla tıbbi soruna yol açabilmektedir. Doğal menopoza göre daha fazla koroner kalp hastalığına ve mortaliteye neden olabilir.⁵⁶⁻⁵⁸ Son çalışmalarda, POY'liğin depresif belirtiler ve düşük yaşam kalitesi dahil olmak üzere, uzun vadeli sağlık sorunlarına yol açabildiği gösterilmiştir.⁵⁹ Prematür ovaryen yetmezlikte, ovaryen hormon üretiminin yetersizliğinden dolayı, osteoporoz ve beraberinde menopoza etkileri daha erken ortaya çıkmaktadır.⁵⁵ Östrojen, kadınlarda, sağlıklı bir iskelet sistemi için gereklidir. Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, kontrol grubuna göre, kemik yoğunluğunun daha düşük olduğu saptanmıştır.⁶⁰ Östrojen hormonunun azlığının, yüksek trigliseride, HDL (high-density lipoprotein) ve insülin duyarlılığının azalmasına neden olarak, kardiyovasküler hastalıklar için riski arttırdığı saptanmıştır. Prematür ovaryen yetmezlik tanısı alan kadınların, iskemik kalp hastalığına bağlı mortalite oranı, normal yaşta menopoza giren kadınlarla kıyaslandığında, %80 daha yüksek saptanmıştır.⁶

Bazı çalışmalarda, 43 yaşından önce bilateral ooferektomi yapılan ve östrojen replasmanı almayan hastalarda demans riskinde artış ve bilişsel fonksiyonlarda kayıp gösterilmiştir. Bu durum spontan POY için de geçerlidir.⁶¹ POY tanısı koyulan kadınlarda depresyon ve anksiyete bozuklukları görülmektedir. Bunlar tanı almadan önce de ortaya çıkabilir. Ergenlik döneminde ortaya çıkması halinde aile ile iş birliği içerisinde hareket etmek gerekmektedir.⁶²

Hipotiroidizm, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, diyabet, Addison hastalığı gibi bazı otoimmün hastalıklar, prematür ovaryen yetmezlikli kadınların en az %20'sinde saptanabilmektedir. Bu kadınlarda, adrenal otoimmün patolojilerin eşlik etmesi durumunda, Addison hastalığı ve adrenal yetmezlik durumu gelişme ihtimali %50'dir. Eğer, tanıda geç kalınırsa, bu durumlar ölümcül seyredebilmektedir.⁴

Kadınlarda, prematür ovaryen yetmezlikten şüphe edildiğinde, serumda geniş bir hormon paneli (TSH, fT3, fT4, prolaktin, kortizol, insülin, Anti-TPO, Anti-TG, FSH, LH, estradiol anti-adrenal antikorlar) bakılması, olguların eşlik edebilecek ek hastalıklar açısından multisistemik olarak taranmasını sağlamaktadır.

Ayrıca, karyotip analizi, FMR1 premutasyon testleri ve diğer genetik testler, klinik gereklilik durumuna göre yapılmalıdır.

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİKTE TEDAVİ

Prematür ovaryen yetmezlik tanısı alan hastalar, estrojen yetersizliği semptomları, kemik metabolizması ve kardiyovasküler sistem sorunları, psikolojik sorunlar, infertilite, seksüel fonksiyon bozukluğu ve primer adrenal yetersizlik gelişim riski açısından değerlendirilmeli ve uygun tedavi düzenlenmelidir. Örneğin, primer amenore ile başvuran kızlarda veya genç kadınlarda sekonder seks karakterlerinin gelişimi açısından düşük doz östrojen ile tedaviye başlanır. Başlangıçta progesteron eklenmez, kademeli bir şekilde pubertal olgunlaşma taklit edilir.⁶³

Son dönemlerde, prematüre ovaryen yetmezlikli kadınlarda, hormon replasman tedavisinde, ilk seçe-

nek için, ağırlıklı olarak transdermal ya da transvajinal estradiol tedavisi önerilmektedir. Bu doğrultuda, günlük 0,1 mg estradiol salan vajinal halka ya da transdermal yamalar öncelikli olarak tercih edilmektedir. Oral formlar da benzer dozajı sağlayabilir. Ancak, transdermal yama ya da vajinal halka, oral estradiolün karaciğerden ilk geçiş etkisinde bağlı yan etkilerinden hastayı koruyabilmektedir. Venöz tromboemboli riski transdermal tedavide, oral tedaviye kıyasla daha az sıklıkta saptanmıştır. Oral kontraseptif ajanlar, fizyolojik hormon replasman tedavisinde göre daha yüksek dozlarda steroid hormon maruziyetine neden olmaktadır. Bu durum, kardiyovasküler sistemde, yüksek kan basıncı, inme, tromboemboli, kötü lipid profili, subaraknoid kanama, kardiyometabolik risk artışı gibi istenmeyen yan etkilerin sıklığını arttırabilmektedir. Ayrıca, oral kontraseptiflerin yaklaşık 1 haftalık hormonsuz aralığı olması neden ile bu süreçte kadınlar menopozun istenmeyen yan etkilerine maruz kalabilmektedirler.^{64,65} İntakt bir uterusu sahip olan tüm kadınlara, hormon replasman tedavisi estrojen ve progesteron olarak önerilmektedir. Endometriumun korunması için siklik progesteron tercih edilmektedir. Bu amaçla, medroksiprogesteron asetat, 10 mg/gün(ayda 12 gün boyunca) olarak etkin bir şekilde kullanılabilir.^{64,66}

Prematür ovaryen yetmezlikli kadınlarda, fizyolojik hormon replasman tedavisinin, kemik sağlığını dengelemek için, KOK ile devamlı kombine tedaviden daha etkin olduğu konusunda destekleyici kanıtlar vardır. Bazı çalışmalarda, bu etki gösterilmiştir.^{67,68}

Tedavi, tüm hastalar için, ortalama olarak, 50-51 yaşa kadar devam etmelidir. Bundan sonraki dönemde, eğer hastanın menopoz semptomları devam ediyorsa, her hasta için risk-yarar karşılaştırması yapılarak ve tedaviler her hasta için bireyselleştirilerek devam edilebilir.⁵²

Hormon replasman tedavisi tüm etkinliğine rağmen yan etkilerle ilişkilidir. Bu etkilerden bazıları memelerde hassasiyet, şişkinlik, duyu durum değişiklikleri, uterin kanama gibi daha hafif olsa da, venöz tromboemboli ve kanser riski gibi daha ciddi yan etkiler de söz konusu olabilmektedir.⁶⁹ Son zamanlarda, ovaryen doku kriyoprezervasyonu ve

transplantasyonu, menopozu geciktirmek için alternatif bir yöntem olarak sunulmuştur.⁷⁰ Bu, daha genç bir yaşta kriyoprezerve edilen over dokusunun, transplantasyonu sonrasında sekrete ettiği, reproduktif hormonlar sayesinde başarılmaktadır.⁷¹ Bu seçenek, kanser tedavisi planlanan çocuklar ve genç kadınlar için reproduktivitenin korunması için önemli bir yöntemdir.⁷² Fertilitenin korunması, prematür ovaryen yetmezlik riski altındaki genç kadınlar için oldukça önemlidir. Her ne kadar, deneysel bir yöntem olsa da, ovaryen doku kriyoprezervasyonu, fertilitenin korunmasını sağlarken, aynı zamanda, endokrin fonksiyonlarında düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu yöntem fertilite korunmasında hızla öne çıkan bir seçenek olmasına rağmen, doku hormon replasman tedavisi olarak etkinliği ve güvenliği klinik çalışmalarla desteklenmelidir.⁷³

Prematür ovaryen yetmezliğin, fiziksel, üreme ve sosyal etkileriyle başa çıkmada karşılaşılabilecek zorluklar göz önüne alındığında, prematür ovaryen yetmezlikli her kadının, kapsamlı yönetimi önemlidir. Prematür ovaryen yetmezlik tanısı alan kadınlar multisistemik olarak değerlendirilmeli ve yakından takip edilmelidirler. Bu kadınlara spontan gebelik ihtimali anlatılarak, gebelik istemi olmaması durumunda, kontrasepsiyon seçeneği de sunulmalıdır.

Ayrıca, tedavinin de, her hasta için bireyselleştirilerek, gereksinimlerine göre planlanması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Aslı Akdöner; **Tasarım:** Aslı Akdöner; **Denetleme/Danışmanlık:** Murat Celiloğlu, Erkan Çağlıyan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Aslı Akdöner, Derya Öztürk, Onur Yavuz, Süreyya Sarıdaş Demir; **Analiz ve/veya Yorum:** Aslı Akdöner; **Kaynak Taraması:** Aslı Akdöner, Derya Öztürk, Onur Yavuz, Süreyya Sarıdaş Demir; **Makalenin Yazımı:** Aslı Akdöner, Derya Öztürk; **Eleştirel İnceleme:** Murat Celiloğlu, Erkan Çağlıyan.

KAYNAKLAR

- Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad D. Do Etiologies Of Premature Ovarian Aging (POA) Mimic Those Of Premature Ovarian Failure (POF)? Hum Reprod. 2009;24(10):2395-400. [Crossref] [PubMed]
- Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher A, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence Of Autoimmune Disease in Women With Premature Ovarian Failure. 2020;5187.
- Edwards RG, Brod SA. Principals And Practice Of Assisted Human Reproduction. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p.163-71.
- Nelson LM. Primary ovarian insufficiency, New England Journal of Medicine. 2009;360(6): 606-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. Reproduction. 2020;159(1): R15-R29. [Crossref] [PubMed]
- De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010;376(9744): 911-21. [Crossref]
- 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. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1994;79(5): 1470-5. [Crossref] [PubMed]
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical Features of Young Women with Hypergonadotropic Amenorrhea. Obstetrical & Gynecological Survey. 1990;45(11):763-4. [Crossref]
- Panay N, Kalu E. Management of Premature Ovarian Failure. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2009;23(1):129-40. [Crossref] [PubMed]
- Nippita T, Baber R. Premature Ovarian Failure: a Review. Climacteric. 2007;10(1):11-22. [Crossref] [PubMed]
- Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, HoPek A, Beerendonk CCM, et al. Anti-Müllerian Hormone, İnhibin B, And Antral Follicle Count in Young Women With Ovarian Failure. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(3):786-92. [Crossref] [PubMed]
- He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, -Paré G, Hankinson SE, et al. Genome-Wide Association Studies Identify Loci Associated with Age at Menarche and Age at Natural Menopause. Nature Genetics. 2009;41(6): 724-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Perry JR, Stolk L, Franceschini N, Lunetta KL, Zhai G, McArdle PF, et al. Meta-analysis of Genome-wide Association Data Identifies Two Loci Influencing Age at Menarche. Nature Genetics. 2009;41(6):648-50. [Crossref] [PubMed] [PMC]

14. Fassnacht W, Mempel A, Strowitzki T, Vogt P. Premature Ovarian Failure (POF) Syndrome: Towards the Molecular Clinical Analysis of Its Genetic Complexity. *Current Medicinal Chemistry*. 2006;13(12):1397-410. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Persani L, Rossetti R, Cacciatori C. Genes Involved in Human Premature Ovarian Failure. *Journal of molecular endocrinology*. 2010;45(5):257-79. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Cheng DH, Tan YQ, Di YF, Li LY, Lu GX. Crypt Y Chromosome Fragment Resulting From an X; Y Translocation in a Patient with Premature Ovarian Failure. *Fertility and Sterility*. 2009;92(2):828. e823-828. e826. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Gravholt CH, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:G1-G70. [\[Crossref\]](#)
18. 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Crowley WF. Pathogenesis And Causes Of Spontaneous Primary Ovarian Insufficiency (Premature Ovarian Failure). 2020;1-22.
20. Loutradis D, Patsoula E, Stefanidis K, Drakakis P, Antonakis G, Bletsas R, et al. Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Mutations Are Not Evident in Greek Women with Premature Ovarian Failure and Poor Responders. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2006;61(1):56-60. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Sherman SL. Premature Ovarian Failure in The Fragile X Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2000;97(3):189-94. [\[Crossref\]](#)
22. Bennett CE, Conway GS, Macpherson JN, Jacobs PA, Murray A. Intermediate Sized CGG Repeats Are Not a Common Cause of Idiopathic Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*. 2010;25(5):1335-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
23. Welt CK. Primary Ovarian Insufficiency: a More Accurate Term for Premature Ovarian Failure. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(4):499-509. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Bussani C, Papi L, Sestini R, Baldinotti F, Buciantini S, Bruni V, et al. Premature Ovarian Failure and Fragile X Premutation: a Study on 45 Women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;112(2):189-91. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Knauff EA, Richardus R, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, de Jong FJ, Fauser BC, et al. Heterozygosity For The Classical Galactosemia Mutation Does Not Affect Ovarian Reserve And Menopausal Age. *Reprod Sci*. 2007;14(8):780-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Tachdjian G, Aboura A, Portnoi MF, Pasquier M, Bourcigaux N, Simon T, et al. Cryptic Xp Duplication Including the SHOX Gene in a Woman with 46, X, del (X)(q21.31) And Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*. 2008;23(1):222-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L. Hypergonadotropic Ovarian Failure Associated With An Inherited Mutation Of Human Bone Morphogenetic Protein-15 (BMP15) Gene. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):106-11. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, et al. Identification Of New Variants Of Human BMP15 Gene In A Large Cohort Of Women with Premature Ovarian Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1976-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Luborsky J, Meyer P, Sowers M, Gold E, Santoro N. Premature Menopause in a Multiethnic Population Study of the Menopause Transition. *Human Reproduction*. 2003;18(1):199-206. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Fierabracci A, Bizzarri C, Palma A, Milillo A, Bellacchio E, Cappa M. A Novel Heterozygous Mutation of The AIRE Gene in a Patient with Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy Syndrome (APECED). *Gene*. 2012;511(1):113-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Simpson JL. Genetic and Phenotypic Heterogeneity in Ovarian Failure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1135(1):146-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Crisponi L, Deiana M, Loi A, Chiappe F, Uda M, Amati P, et al. The Putative Forkhead Transcription Factor FOXL2 is Mutated in Blepharophimosis/Ptoxis/ Epicanthus Inversus Syndrome. *Nat Genet*. 2001;27(2):159-66. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Raile K, Stobbe H, Tröbs RB, Kiess W, Pfäffle R. A New Heterozygous Mutation Of The FOXL2 Gene is Associated With A Large Ovarian Cyst And Ovarian Dysfunction in An Adolescent Girl With Blepharophimosis/Ptoxis/Epicanthus Inversus Syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(3):353-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Settas N, Anapliotou M, Kanavakis E, Fryssira H, Sofocleous C, Dacou-Voutetakis C, et al. A Novel FOXL2 Gene Mutation And BMP15 Variants in A Woman With Primary Ovarian Insufficiency And Blepharophimosis-Ptoxis-Epicanthus Inversus Syndrome. *Menopause*. 2015;22(11):1264-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Pagnamenta AT, Taanman JW, Wilson CJ, Anderson NE, Marotta R, Duncan AJ, et al. Dominant Inheritance of Premature Ovarian Failure Associated With Mutant Mitochondrial DNA Polymerase Gamma. *Hum Reprod*. 2006;21(10):2467-73. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Jenkinson EM, Clayton-Smith J, Mehta S, Bennett C, Reardon W, Green A, et al. Perault Syndrome: Further Evidence For Genetic Heterogeneity. *Journal of neurology*. 2012;259:974-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Doldi N, Belvisi L, Bassan M, Fusi F, Ferrari A. Premature Ovarian Failure: Steroid Synthesis and Autoimmunity. *Gynecological Endocrinology*. 1998;12(1):23-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage H. Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity 1. *Endocrine Reviews*. 1997;18(1):107-34. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Khole V. Does Ovarian Autoimmunity Play a Role in the Pathophysiology of Premature Ovarian Insufficiency? *Journal of Mid-Life Health*. 2010;1(1): 9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
40. Bakalov V, Vanderhoof V, Bondy C, Nelson L. Adrenal Antibodies Detect Asymptomatic Auto-Immune Adrenal Insufficiency in Young Women with Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Human Reproduction*. 2002;17(8):2096-100. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
41. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental Toxicants and Female Reproduction. *Fertility and Sterility*. 1998;70(4):613-22. [\[Crossref\]](#)
42. Anasti JN. Premature Ovarian Failure: An Update. *Fertility and Sterility*. 1998;70(1):1-15. [\[Crossref\]](#)
43. Cox L, Liu JH. Primary Ovarian Insufficiency: an Update. *International Journal of Women's Health*. 2013;6:235-43. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
44. Familiari U, Larocca L, Tamburrini E, Antinori A, Ortona L, Capelli A. Premenopausal Cytomegalovirus Oophoritis in a Patient with AIDS. *Aids*. 1991;5(4):458. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility Preservation For Young Patients with Cancer: Who is At Risk and What Can Be Offered? *The Lancet Oncology*. 2005;6(4):209-18. [\[Crossref\]](#)
46. Davis VJ. Female Gamete Preservation, Cancer. 2006;107(S7):1690-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
47. Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of Cancer Treatment on Ovarian Function, Fertility and Sterility. 2009;92(2):417-27. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
48. Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D. Ovarian Transposition for Patients with Cervical Carcinoma Treated by Radiosurgical Combination. *Fertility and Sterility*. 2000;74(4):743-8. [\[Crossref\]](#)

49. Vermeulen A. Environment, Human Reproduction, Menopause, and Andropause. *Environmental Health Perspectives*. 1993;101(2): 91. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
50. Mark-Kappeler CJ, Hoyer PB, Devine PJ. Xenobiotic Effects on Ovarian Preantral Follicles. *Biology of Reproduction*. 2011;85(5): 871-83. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
51. Pouresmaeili F, Fazeli Z. Premature Ovarian Failure: a Critical Condition in the Reproductive Potential with Various Genetic Causes. *Int J Fertil Steril*. 2014;8(1):1-12.
52. Alici-Davutoglu E, Akhan S, Bastu E, Gungor-Ugurlucan F, Iyibozkurt AC, Topuz S. Impact of Premature Ovarian Failure and Hormone Replacement Therapy on Androgens and Bone Mineral Density in Caryotypically Normal (46,XX) Patients. *Minerva Ortopedica e Traumatologica*. 2013;64(1):89-96.
53. Alzubaidi NH, Chapin HL, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM. Meeting the Needs of Young Women with Secondary Amenorrhea and Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(5 Part 1): 720-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
54. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-79. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, et al. Assessing The Emotional Needs Of Women With Spontaneous Premature Ovarian Failure. *Fertil Steril*. 2005;83(6):1734-41. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
57. Tao X, Zuo A, Wang J, Tao F. Effect Of Primary Ovarian Insufficiency and Early Natural Menopause on Mortality: a Meta-analysis, Climacteric. 2016;19(1):27-36. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
58. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-Term Health Consequences of Premature or Early Menopause and Considerations For Management. *Climacteric*. 2015;18(4):483-91. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
59. Maclaran K, Horner E, Panay N. Premature Ovarian Failure: Long-Term Sequelae. *Menopause International*. 2010;16(1):38-41. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
60. 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):1373-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
61. Ryan J, Scali J, Carrière I, Amieva H, Rouaud O, Berr C, et al. Impact Of a Premature Menopause on Cognitive Function in Later Life. *BJOG*. 2014;121(13):1729-39. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial Adjustment in Women With Premature Menopause: a Cross-sectional Survey. *Climacteric*. 2012;15(5):481-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Committee Opinion no. 605: Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):193-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
64. Shannon D, Sullivan MD. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588-99. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
65. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003;362:428-32. [\[Crossref\]](#)
66. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. *Scandinavian Long Cycle Study Group. Maturitas*. 1999;32: 161-70. [\[Crossref\]](#)
67. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HO, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:707-14. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
68. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomised controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;jc20154063. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. McNeil M. Menopausal Hormone Therapy: Understanding Long-term Risks and Benefits. *Jama*. 2017;318(10):911-3. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
70. Donnez J, Dolmans MM. Natural hormone replacement therapy with a functioning ovary after the menopause: dream or reality? *Reprod Biomed Online*. 2018;37(3):359-66. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
71. Donnez J, Dolmans MM. The ovary: from conception to death. *Fertil Steril*. 2017;108(4): 594-5. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Kolibianakia EE, Goulisb DG, Kolibianakis EM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation to delay menopause: facts and fiction. *Maturitas*. 2020;142:64-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Vuković P, Kasum M, Orešković D, Čehić E, Raguž J, Elezaj S, et al. Importance of ovarian tissue cryopreservation in fertility preservation and anti-aging treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(11):919-23. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)