

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI



**35 YAŞ ALTI DÜŞÜK OVER REZERVİ OLAN
HASTALARDA OTOİMMÜN MARKER TARAMASI
(UZMANLIK TEZİ)**

Dr. İpek Merve EVRÜKE

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cemil AKGÜL

İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Bu süreçte bana olan yardımlarını esirgemeyen, her zaman daha iyiyi hedeflemem için destek olup önüme ışık tutan tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Cemil AKGÜL'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

“Saat kaç olursa olsun bana ulaşın, yanınızdayım.” sözleri ile bana karşılaştığım her durumla sakince başa çıkabilme cesaretini aşılayan saygıdeğer hocam İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Alkan YILDIRIM'a teşekkür ederim.

Beni yeri geldiğinde evladından ayırmayan, en zorlu anlarda bile bana olan güven ve inancından vazgeçmeyip her zaman elimden tutan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Halil SAYGILI'ya tüm emekleri için gönülden teşekkür ederim.

Kendimi bildim bileli bu mesleğe olan aşkını ve özverisini bir gün olsun kaybetmeyen, her zaman insanıyeti ve vicdanı ile hareket eden, farkında bile olmasa da bu mesleği bir an dahi düşünmeden seçmeme ön ayak olan canım babam Prof. Dr. İsmail Cüneyt EVRÜKE'ye ve her zaman yanımda olan en büyük destekçilerim annem Seher ve kardeşim Cansu'ya sonsuz teşekkür ederim.

Üzerimde en çok emekleri olan, beni ilk günden itibaren sahiplenip sabırla ve sevgiyle yetiştiren, bilgileri, yaklaşımları ve yönetimleri ile hep en doğru ve en iyiyi hedefleyip bizlere öğreten, her zaman arkamda olduklarını bildiğim ve sonsuza kadar minnet duyacağım Doç.Dr.Cenk YAŞA, Doç.Dr.Özlem DURAL ve Doç.Dr.Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN'a yürekten teşekkür ederim.

Asistanlık sürecime dönüp baktığımda yüzümde tebessüme sebep olan ve hayatıma dokunan İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ailesine sonsuz teşekkürler...

KISALTMALAR

POY	: Prematür Over Yetmezliği
DOR	: Düşük Over Rezervi
AAA	: Anti-Adrenal Antikor
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Luteinizan Hormon
AMH	: Anti-Müllerian Hormon
E2	: Östradiol
AF	: Antral Folikül
PRL	: Prolaktin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TG	: Tiroglobulin
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
WHO	: World Health Organization
İVF	: İnvitro Fertilizasyon
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
TCR	: T hücre reseptörü
StCA	: Steroid Hücre Antikoru
AOA	: Anti-Ovaryan Antikor
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
KISALTMALAR.....	III
ÖZET.....	4
ABSTRACT.....	5
1. GİRİŞ.....	6
1.1. Prematür Over Yetmezliği.....	6
1.1.1. Terminoloji.....	6
1.1.2. Tanım.....	6
1.1.3. Epidemiyoloji.....	7
1.1.4. Semptomlar.....	7
1.1.5. Tanı.....	8
1.1.6. Etiyoloji.....	9
1.1.6.1. Kromozomal ve Genetik Defektler.....	9
1.1.6.2. Otoimmün Hastalıklar.....	11
1.1.6.3. Enfeksiyöz.....	15
1.1.6.4. İyatrojenik.....	15
1.1.6.5. Çevresel Etkenler.....	16
1.1.6.6. İdiopatik.....	16
1.1.7. Aile Öyküsü ve Tarama.....	16
1.2. İmmün Sistem.....	19
1.2.1. İmmün Yanıt.....	19

1.2.1.1. Dendritik Hücreler	19
1.2.1.2. T Hücreler	20
1.2.1.3. B Hücreler	20
1.2.1.4. Efektör Hücreler	20
1.2.2. İmmün Tolerans	21
1.2.2.1. Klonal Delesyon	21
1.2.2.2. Klonal Anerji	21
1.2.2.3. Regülatuar T Hücreleri (Süpressör)	21
1.3. Otoimmünite	22
1.3.1. Otoimmünite ve Over Fizyolojisi	22
1.3.1.1. Hücresel İmmünite	23
1.3.1.2. Hümorale İmmünite	23
1.3.1.3. Otoimmün Ooforit	24
1.3.2. Anti-Adrenal Antikor ve Diğer Otoantikorlar	24
1.3.2.1. Etki Mekanizması	27
1.3.2.2. İndirekt İmmüno Floresan/İmmünopresipitasyon Yöntemleri	28
1.3.2.3. Addison Hastalığı	30
1.3.3. Ovaryan Otoimmünite	32
1.3.3.1. Adrenal Otoimmünite İlişkili POY	33
1.3.3.2. Adrenal Dışı Otoimmünite İlişkili POY	34
1.3.3.3. Otoimmün Poliglandüler Sendrom	35
1.4. Prematür Over Yetmezliği ve İnfertilite	35
1.4.1. Ovulatuvar Disfonksiyon	36
1.4.1.1. Over Rezervi ve Yaş	37
1.4.1.2. Over Rezervi Değerlendirmesi	38

1.4.1.3. Düşük Over Rezervi	39
1.5. Çalışmanın Amacı	41
2. MATERYAL VE METOD	42
3. SONUÇ	44
4. TARTIŞMA	65
4.1. AAA Pozitivite Değerlendirmesi	68
4.2. DOR Alt Grubu Değerlendirme	69
4.3. NOR Alt Grubu Değerlendirme	70
5. EKLER	74
6. KAYNAKÇA	77

ÖZET:

Giriş: Prematür over yetmezliği olan kadınlarda etyolojide %10-30 oranında otoimmünite yer almaktadır. Bu nedenle idiyopatik POY ve/veya ek otoimmün hastalığın duruma eşlik ettiği durumlarda serumda anti-adrenal antikor(AAA) / 21-hidroksilaz antikor bakılması önerilmektedir. Düşük over rezervi saptanan hasta popülasyonunun da POY ile benzer etyolojilere sahip olduğu düşünülmektedir.

Amaçlar: Çalışmada düşük over rezervi ve normal over rezervi olan olgularda kanda AAA varlığının araştırılması ve AAA pozitifliğinin serum FSH, E2, AMH, antral folikül sayısı gibi over rezervi belirteçleri ile eş zamanlı aile öyküsü (erken menopoz öyküsü, bilinmeyen infertilite öyküsü ve birinci derece akrabalarda otoimmün hastalık öyküsü) ile korelasyonu saptanmaya çalışılmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Ocak 2019-Nisan 2020 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi İnfertilite ve Reprodüktif Endokrinoloji bilim dalına başvurmuş ve çalışmaya katılmaya razası olan 35 yaş altı 35 düşük over rezervi olan çalışma grubu ile 35 yaş altı 35 normal over rezervi olan sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde toplam 70 kadın dahil edilip , alınan serumda indirekt immunfloresan yöntemi ile AAA varlığı araştırılmıştır.

Sonuçlar: Düşük over rezervi olan çalışma grubunda AAA pozitiflik prevalansı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. AAA(+) ve AAA(-) saptanan gruplar arası ailede birinci derece akrabada otoimmün hastalık öyküsü karşılaştırıldığında AAA (+) grup ile ailede otoimmün hastalık öyküsü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. DOR olan çalışma grubu alt grup olarak ele alındığında, AAA(+) DOR grubu hastalar ile ailede otoimmün hastalık öyküsü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. DOR için risk faktörü olan ve ailede genetik / otoimmün hastalık öyküsü tarifleyen kadınlarda AAA'nın tanısal değerlendirmede etkin olabilecek bir belirteç olduğu belirlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELELER: Prematür over yetmezliği, düşük over rezervi, otoimmünite, anti-adrenal antikor, 21-hidroksilaz antikor, infertilite

ABSTRACT:

Objective: The etiology of premature ovarian insufficiency (POI) is multifactorial and autoimmunity is responsible of the cases with a rate of 10-30%. Screening for anti-adrenal antibody(AAA) / 21-hydroxylase antibody is recommended in women with POI of unknown case or if an immune disorder is suspected. Patients with diminished ovarian reserve (DOR) is thought to have similar etiologies to POI.

Aim: The aim of this study is to find the prevalence of AAA presence in women with DOR and functional ovarian reserve (FOR) and to find a correlation between anti-adrenal antibody positivity with ovarian reserve markers such as serum FSH, E2, AMH, and antral follicle count and concurrent family history (early menopause history, unknown infertility history and history of autoimmune disease in first-degree relatives).

Material and Methods: A total of 70 women, 35 study group with DOR and 35 control group FOR, under 35 years of age who applied to the Department of Infertility and Reproductive Endocrinology at the Istanbul Medical Faculty between January 2019 and April 2020 and consented to participate in the study was included and AAA screening was done by using indirect immunofluorescence method.

Conclusion: Although the prevalence of AAA positivity was higher in the study group with DOR compared to the FOR group, there was no statistically significant difference between the two groups. When the history of autoimmune disease in the first degree relative in the family between the groups with AAA (+) and AAA (-) was compared, a statistically significant relationship was found between the AAA (+) group and the family history of autoimmune disease. When the study group with DOR was considered as a subgroup, a statistically significant relationship was found between the AAA (+) DOR patients and the family history of autoimmune disease. It has been determined that AAA is an autoimmune marker that can be effective in diagnostic evaluation in women who have a risk factor for DOR and who describe a family history of genetic / autoimmune disease.

KEYWORDS: Premature ovarian insufficiency, diminished ovarian reserve, autoimmunity, anti-adrenal antibody, 21-hydroxylase antibody,infertility

1. GİRİŞ

1.1 Prematür Over Yetmezliği

1.1.1. Terminoloji

Prematür over yetmezliği (POY) ilk olarak 1942 yılında Fuller Albright tarafından “Primer Over Yetmezliği” adı ile tanımlanmıştır. (1) Durumun hipofiz bezinin gonadotropin hormonu salgılamasındaki merkezi bir kusurdan ziyade, birincil olarak overlerden kaynaklandığını vurgulama amacı ile “primer over yetmezliği ” uygun isim olarak önerilmiştir.(1)

Hastalık yıllar içinde erken menopoz, prematür ovaryan kayıp, hipergonadotropik hipogonadizm, hipergonadotropik amenore, gonadal disgenezi, primer over yetmezliği , menopoz prekoks gibi durumun heterojenitesini tanımlayan birçok isimle anılmıştır. (2)

Günümüzde primer teriminin menarş ile ilişkili amenore için kullanılması ve iki durumun birbirini yansıtmaması nedeni ile prematür , kayıp terimi yerine durumun değişkenlik gösteren doğası nedeni yetersizlik teriminin kullanılması önerilmektedir ve son yıllarda “Prematür over yetmezliği” terimi kullanılmaktadır. (3)

1.1.2. Tanım

Prematür over yetmezliği , 40 yaşından önce over fonksiyonunun kaybına bağlı amenore olarak tanımlanan klinik bir sendromdur. Yüksek gonadotropin ve düşük östradiol düzeyleri ile bu durumun yol açtığı fiziksel , psikolojik problemler sebepli hayat kalitesini etkileyen bir tablodur. (4) 40 yaş klinik gözlem ve çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda limit olarak kabul edilmiştir. Ortalama doğal menopoza yaşı olan 50 ± 4 yaşa göre istatistiksel olarak 2 standart sapma altıdır. (5)

1.1.3. Epidemiyoloji

İlk olarak 1986 yılında Coulam ve ark. Tarafından yapılan çalışmada, reproduktif çağıdaki kadınların (<40 yaş) %1'inin prematür over yetmezliğinden etkilendiği gösterilmiştir.(6) İnsidansı yaş ile birlikte artmakta olup, 40 yaş öncesi %1, 30 yaş öncesi ise %0.1 oranında görülmektedir. (7,8)

Prevelansı etkileyen faktörler arasında etnisite, yaşam stili, sosyo-ekonomik faktörler gösterilebilir. Etnik gruplar arasında gözlemlenen bu farklılık hastalık etiolojisinde genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir. (9,10,11)

1.1.4. Semptomlar

POI ile ilişkili semptomların çoğu doğrudan overlerde salgılanan hormonun eksilmesine bağlı ortaya çıkmaktadır. Özellikle östrojen eksikliğine bağlı olarak menopoza semptomları (sıcak basmaları, gece terlemeleri, dispareni, cinsel isteksizlik ve vajinal kuruluk) görülmektedir. (12,13)

Uykusuzluk, duygu durum bozuklukları(depresyon, anksiyete bozuklukları) gibi semptomlar , östrojen eksikliği sebebiyle nörotransmitterlerin (norepinefrin, dopamin ve serotonin), nöropeptidlerin ve nörosteroidlerin vücut konsantrasyonlarındaki değişime bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. (14, 15) Hipoöstrojenizmin bir sonucu olarak POF'lu bireyler

normal popölasyona göre artmış bir osteoporoz, osteoartrit ve kardiyovasküler hastalık riskine sahiptir. (16,17)

1.1.5. Tanı

Tanı , 40 yaşın altında dört aydan uzun süre oligo/amenoresi olan kadında, en az dört hafta aralıklarla bakılan iki FSH değerin 25 IU/L'den yüksek saptanması ile konulur.(3) POY tanısının konulmasında folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri altın standart olarak kabul edilmektedir.

Goldenberg ve ark. yaptığı bir çalışmada FSH seviyelerinin primer ve sekonder amenoreli kadınlarda değışkenlik gösterdiği saptanmıştır. (18) La Marca ve ark. yaptığı bir çalışmada otoantikör pozitifliği olan otoimmün POY hastalarının FSH değerlerinin önemli ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. (19) Bunlar göz önüne alındığında FSH> 25 IU / l seviyesinin limit değeri olarak kullanılmasına karar verilmiştir.

Over rezervini antimülleryen hormon (AMH) gibi doğrudan gösteren belirteçler araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle normo-ovulatuvar genç kadınlarda serum AMH düzeylerindeki geniş aralık, AMH 'ın POY için iyi bir özgüllük ve duyarlılığa sahip bir belirteç olmasına engel olmaktadır. (20) Düşük AMH değerleri düzenli menstrüel siklusları olan ve düşük over rezervi (DOR) olan kadınlarda da bulunabilmekte olup tanıda tek başına kullanılmamaktadır. (21)

Hubayter ve ark. yaptığı bir çalışmada POY'lu kadınların % 73'ünde ultrasonografi ile antral folikül varlığı gösterilmiştir . Ultrasonografi , POY'lu kadınlarda overlerde foliküler aktivite görülebilmesi ve over aktivitesinin değışken doğası nedeniyle tanıya dahil edilmemektedir.(3)

POY olan kadınların yaklaşık % 5-10'unda spontan gebelik ile sonuçlanan folikül gelişimi ve ovulasyon bildirilmiştir. (22) Bu hasta grubunun DOR ile ilişkili prematür over yetmezliğinin bir varyantı olan okült (gizli) prematür over yetmezliğine sahip oldukları düşünülmektedir. POY tanı anındaki klinik ve laboratuvar bulgularına göre üç alt grupta incelenebilir;

1. *Gizli POY* ; İnfertilite, düzenli menstrüel sikluslar ve artmış serum FSH düzeyleri ile karakterizedir. Düşük over rezervi olup infertilite nedeni başvuran hasta popülasyonunda gözlenmektedir. (23)
2. *Biyokimyasal POY*, artmış serum FSH düzeyleri ile varlığını gösterebilmektedir.
3. *Aşikar POY* ise , amenore ve artmış serum FSH düzeyleri ile karakterizedir. (24)

1.1.6. Etiyoloji

POY olgularının büyük çoğunluğunun etyopatolojisi bilinmemektedir ve idiyopatik POY olarak isimlendirilmektedir. (22) Çoğu olgu idiyopatik olarak nitelendirilmesine karşın POY ile ilişkilendirilebilen etyolojiler arasında sayısal ve yapısal kromozom anomalileri, Frajil X premutasyonu, otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi gibi iyatrojenik nedenler gösterilmektedir.(23)

1.1.6.1.Kromozomal ve Genetik Defektler

i. Kromozomal Anomaliler

Kromozomal anomaliler prematür over yetmezliği nedenlerinin yaklaşık % 10-12'sini oluşturmaktadır. Bunların %90'ını X ve Y kromozomu mozaizmini içeren sayısal

anormallikler , geri kalanını ise X kromozomu translokasyonları, delesyonlar ve diğer yapısal anormallikler oluşturur. (24)

Turner Sendromu en sık görülen kromozomal anomaliler arasında yer almaktadır ve çoğunlukla primer amenore ve karakteristik fenotipik özellikleri ile karşımıza çıkmaktadır. Prematür over yetmezliği olgularında kromozomal anomali görülme sıklığı göz önüne alınarak kromozomal analiz önerilmektedir. (25)

Turner sendromu olan hastalarda kromozomal analiz için karyotipleme altın standart kullanılan yöntemdir. Y kromozomu varlığında SRY gen mutasyonuna bakılmaksızın gonadal tümör gelişim riski hakkında hasta bilgilendirilmeli ve gonadektomi önerilmelidir. (26)

ii. Frajl-X sendromu

Frajl-X sendromu, FMR1 geninde bir mutasyonun neden olduğu X'e bağlı genetik geçişli bir tablodur. FMR1 gen Xq27.3 loküsündeki CGG trinükleotidinin tekrar sayısında artış ile meydana gelmektedir. (27,28) 55-200 arası tekrar sayısı premutasyon taşıyıcılığını gösterirken, 200'den fazla tekrar sayısı ful mutasyon olarak değerlendirilip Frajl-X sendromuna neden olmaktadır. (29)

Fra-X taşıyıcıları ile 40 yaş altı amenore arasındaki bir ilişki ilk olarak 1994 yılında Schwartz ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Tam mutasyon (> 200 CGG tekrarı) mental retardasyon ile sonuçlanabilirken ,bu kadınlarda POY gelişme riskinin artmadığı gözlenmiştir. Premutasyonu taşıyan kadınlarda (55-200 CGG tekrarı) mental retardasyon gelişme riskinde artış yoktur, ancak bu hasta grubunda %13 ila 26 oranında POY gelişme riski olduğu kanısına varılmıştır. (30) **POY tanısı alan kadınlarda Frajl-X sendromu için tarama önerilmektedir.** (31)

Tanı konulması ile Frajl-X sendromu saptanan bireyler için tedavi fırsatının doğması ilk faydasıdır. İkinci olarak, Frajl-X sendromu genetik geçişli bir hastalık olduğundan, bir bireyin tanı alması ailenin diğer üyelerinin de araştırılmasına olanak sağlayacaktır. Aile

üyelerinin araştırılması ile taşıyıcı olan bireyler var ise belirlenip , POY gelişme riski /FXS'lu çocuk sahibi olma riski saptanabilir. (32)

iii. Otozomal Gen Mutasyonları

Çeşitli otozomal genlerdeki mutasyonlar, prematür over yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir. Genetik çalışmaların çoğu, araştırmacıların folikülogenez veya over fonksiyonunda rol oynadığı bilinen genleri tarama üzerine yapılmıştır. Folikülogenezde rol oynayan genler (NR5A1, NOBOX, FIGLA ve FOXL2), folikülogenez büyüme faktörleri (BMP15, GDF9, inhibin A), over steroidogenezinde rol oynayan genler (FSH, FSHR, LH, LHR) veya POY ile ilişkili sendromlarda tanımlanan genler (BLM, WRN, RTS) araştırılmıştır. (33)

Ancak sendrom ilişkili olmayan POY'lu bireylerde nedensel genin belirlenmesi, aile hikayesinin olmaması nedeni çok zordur. Dahası POY tanısı alan ve otozomal gen mutasyonu olan hasta grubu çok nadirdir. Mutasyonların çoğunun rolü net olarak bilinmemektedir. (34,35)

Bu sebepten otozomal gen mutasyonları için spesifik bir sendrom şüphesi olmadıkça rutin tarama önerilmemektedir. (3)

1.1.6.2. Otoimmün Hastalıklar

Otoimmünite POY tanısı almış bireylerin yaklaşık % 4-30'unda neden olarak gösterilmektedir. POY ile eş zamanlı otoimmün hastalık görülme prevalansı % 10 ile 55 arasında seyretmektedir . Bunlar arasında endokrin nedenli (tiroidit, adrenal hastalıklar, hipoparatiroidi, diabetes mellitus ve hipofizit) ve endokrin dışı (kronik kandidiyazis, idiopatik trombositopenik purpura, vitiligo, alopesi, otoimmün hemolitik anemi, pernisiyöz anemi, sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Crohn hastalığı, Sjögren sendromu, myasthenia gravis, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit) otoimmün hastalıklar gösterilebilir. (36,37)

En sık birliktelik görülen otoimmün tiroid bozukluklarıdır ve hastaların% 12-40'ında saptanabilir. İkinci sırada adrenal otoimmünite görülür iken, vakaların% 2,5'inde diabetes mellitus görülmektedir. (38,39,40)

Klinik olarak POY ile ilişkili en önemli tablo otoimmün Addison hastalığıdır. Adrenal yetmezlik POY tanısı almış bireylerin yaklaşık %2-10'una eşlik etmekte olup ve buna bağlı otoimmün ooforit tablosu gelişmektedir. (41) Tedavi edilmemiş Addison hastalığı hayatı tehdit edici komplikasyonlar ile sonuçlanabileceği için ilişkili adrenal otoimmünite ve subklinik adrenal yetmezliği olan POY hastalarının belirlenmesi zorunludur. Bu nedenle POY tanısı almış bireylerde Addison hastalığı veya Otoimmün Poliglandüler Sendrom (APS) varlığını araştırmak amacıyla danışmanlık ve tarama yapılmalıdır. (42)

i. **Adrenal Otoimmünite**

POY , Addison hastalarının yaklaşık % 10-20'sinde eş zamanlı görülebilmektedir. POY tanısı almış kadınlarda adrenal otoimmünite ilişkili semptom görülme oranı ise ortalama % 2.5 ila 20 olarak belirtilmiştir.

Addison hastalığı ile olan bu önemli ilişki nedeniyle otoimmün POY hastaları üç grup altında incelenebilir. (43,44)

- 1- Adrenal otoimmünite ile ilişkili POY
- 2- Adrenal olmayan otoimmünite ile ilişkili POY
- 3- İzole, idiyopatik POY

Otoimmün POY, Addison hastalığının da dahil olduğu Poliglandüler Sendrom Tip 1 ve 2'nin bir parçası olarak da karşımıza çıkmaktadır.

Tip 1 Poliglandüler Sendrom (APECED), sıklıkla çocukluk çağında görülen mukokutanöz kandidiazis, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik ile karakterizedir. Tip 1 poliglandüler sendrom olgularına POY yaklaşık % 50- 60 oranında eşlik etmektedir. AİRE geninde mutasyon sonrası gelişen otoimmün süreçler sonucu gelişmektedir.

Tip 2 Poliglandüler Sendrom ise adrenal yetmezlik ve hipotiroidi ile karakterize bir tablo olup , olguların yalnızca %10'una POY eşlik ettiği gösterilmiştir. (45)

POY ile adrenal otoimmünite arasındaki ilişkinin, steroid üreten hücreler üzerindeki antijenlere karşı gelişen otoantikorların bu sistemler üzerinde yarattığı çapraz reaksiyon sonucu olduğu ve sonucunda overlerde otoimmün ooforit bulgularının geliştiği düşünülmektedir. (37,39)

Otoimmün ooforitin en önemli ayırt edici özelliği, sekonder ve antral folikülleri çevreleyip primordial folikülleri çevrelemeyen lenfatik infiltrasyondur. Bu lenfatik infiltrasyonun teka hücrelerinde steroid hormonu üreten hücrelere karşı geliştiği ileri sürülmektedir. (46) Yapılan çalışmalarda otoimmün ooforit tanısı almış kadınların neredeyse tamamında anti-adrenal antikor varlığı ve/veya 21-hidroksilaz, 17 α -hidroksilaz gibi steroidojenik enzimlere karşı otoantikor varlığı gösterilmiştir. Bu otoantikorlar arasında en sık görülenleri anti-adrenal antikor(AAA) ve 21-hidroksilaz antikorlarıdır.Bu otoantikorların saptanmaması halinde over infiltrasyonu ve ooforit bulguları gösterilmemiştir. (47)

Bu bağlamda otoimmün POY ve otoimmün ooforit tanısı koymak için AAA/21-hidroksilaz antikor bakılmasının yeterli olduğu gösterilmiştir. Over biyopsisi ile otoimmün ooforit varlığının gösterilmesi otoimmün POY tanısı için endike değildir ve rutinde önerilmemektedir. (48)

Periferik kanda bakılan otoantikörlerin varlığıyla saptanan adrenal otoimmüniteye sahip POY'lu kadınlarda ilerleyen yıllarda otoimmün adrenal yetmezlik gelişme riski yaklaşık %50'ye kadar çıkmaktadır. Bu sebepten POY tanısı almış kadınlarda eş zamanlı subklinik otoimmün adrenal yetmezliğin varlığının araştırılması için bir tarama olarak, serum anti-adrenal antikor ve/veya 21-hidroksilaz antikorları ölçülmelidir. (49) Bununla birlikte, nadir durumlarda, indirekt immünofloresan yöntemi ile belirlenen AAA pozitifliğine karşın 21-hidroksilaz antikorları negatif olabilir (17-hidroksilaz gibi diğer steroidojenik enzimlere karşı antikorların varlığı nedeniyle)

AAA veya anti-tiroid peroksidaz (anti-TPO) pozitifliği saptanan hastaların endokrinologa sevk edilmesi önerilmektedir. AAA (+) saptanan hastalar, sabah (6: 00-9: 00) serum kortizol düzeyi ölçülerek asemptomatik adrenal yetmezliği ekarte etmek için ayrıca değerlendirilmelidir.

POY , adrenal yetmezlik semptomlarının başlamasından yıllar önce tanı alabileceğinden AAA(-) olan hastalar, takip edilmeli ve adrenal yetmezliğin bulgularına dair şüphe halinde test tekrar edilmelidir. (49)

ii. **Tiroid Otoimmünitesi**

POY'un en sık birlikteliği otoimmün tiroid bozuklukları ile gösterilmiştir. (%12-40) Otoimmün tiroid bozukluklarının birincil olarak POY'a neden olup olmadığına dair literatürde birçok farklı çalışma yer almaktadır. Magri ve ark. Yaptığı bir çalışmada ,IVF sonuçlarının otoimmün tiroid hastalığından olumsuz etkilendiğini ancak TSH <2.5mIU / mL olan hastalarda IVF sonuçları üzerine olumsuz etkinin kaybolduğu gösterilmiştir. (50) Chen ve ark. 2017 yılında yaptığı bir çalışmada ise idiopatik DOR saptanan Çinli kadınlarda over rezervinde azalma tiroid fonksiyonundan ziyade anti-TPOAb pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur.(51)

Günümüzde tiroidit prevalansı POY'lu hastalarda nispeten yüksek olduğundan (% 14-27) ve tiroid otoantikorlarının varlığının, otoimmün tiroid hastalığı gelişme riskini tayin etmesi sebebiyle **kanda anti-TPOAb bakılması, POY'lu hastalarda rutin taramada önerilmektedir.** Anti-TPOAb(+) olan hastalarda TSH seviyeleri yıllık olarak , negatif saptanan grupta ise 5 yıllık aralıklarla takip edilmelidir. (52)

1.1.6.3. Enfeksiyöz Nedenler

Prematür over yetmezliğinin ; kabakulak, HIV, herpes zoster, sitomegalovirüs, tüberküloz, sıtma, suçiçeği ve shigella gibi çeşitli enfeksiyonların ardından ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmalar ve vaka bildirilerinde enfeksiyon ve POY tanısı arasında ilişkiye dair yeterli kanıt bulunamamıştır. Bu sebepten POY tanısı almış hastalarda rutin tarama önerilmemektedir. (53)

1.1.6.4. İyatrojenik Nedenler

İyatrojenik nedenlere bağlı gelişen POY, çoğunlukla radyasyona veya kemoterapötik ajanlara maruz kalan onkoloji hastalarında görülmektedir. (54)

Hastanın yaşı, radyasyon dozu ve radyasyon alanı over hasarının derecesini belirleyen faktörlerdendir. Yaş arttıkça overler radyasyonun etkilerine daha duyarlı hale gelir. Radyasyon alanına pelvik bölgenin dahil edilmemesi ya da overlerin radyasyon alanından çıkartılması amacı ile elektif over transpozisyonu cerrahisi yapılması halinde , kemoterapi olmaksızın pelvik radyasyon alan hastalarda gonadal fonksiyonların korunması sağlanabilir. (55,56)

Kemoterapi, ilaca ve doza bağılı primordiyal foliküler tükenmeye yol açan POY'un yaygın nedenlerinden biridir. Kemoterapi sonrası görülen over yetmezliği riskinin hastanın yaşı ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Buna sebep olarak yaşı artması ile birlikte rezidüel folikül havuzunun azalması ve tedavinin neden olduğu hasarın artması gösterilmiştir. (57)

1.1.6.5. Çevresel Etkenler

Sigara, alkol ve beslenmenin kadınlarda menopoza yaşını etkilediği düşünülmektedir. Ancak henüz bu etkenlerin POY ile doğrudan ilişkisine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hardy ve ark. yaptığı bir çalışmada sigara, bağımsız olarak erken menopoza ile ilişkili bulunmuştur. (58)

1.1.6.6. İdiyopatik POY

POY tanısı alan önemli sayıda hastada neden bulunamamış olup, bu hasta grubu açıklanamayan/idiyopatik POY olarak adlandırılmaktadır. İdiyopatik POY prevalansı için yapılmış birincil bir çalışma olmamakla yapılan çalışmalarda , vakaların yaklaşık % 90'ında etiolojinin bilinmediği veya çoğunlukla idiyopatik olduğu belirtilmektedir. (59)

1.1.7. Aile Öyküsü ve Tarama

Populasyon , aile ve ikiz çalışmaları, genetik faktörlerin otoimmün endokrin hastalığa yatkınlık üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Ailede iki veya daha fazla POY tanısı almış birey varlığında genetik

bir etiyoloji araştırılması önerilmektedir, ancak aile hikayesi olmasına karşın POY her zaman genetik ile ilişkilendirilememektedir. (60)

Van Kasteren'in yaptığı retrospektif bir çalışmada 63 idiyopatik POY tanılı hasta incelenmiş olup, bunlardan yalnızca 8'inde ileri değerlendirme ile ailesel POY varlığı ortaya konulmuştur. (%12.7) Bununla birlikte, idiyopatik POY olan kadınların diğer kadın akrabalarında POY gelişme riski genel popülasyon ile benzer oranlarda bulunmuştur. (60)

AIRE Gen Mutasyonu ve Otoimmünite

İnsanlarda AIRE gen mutasyonu otozomal resesif geçişli olup, kronik mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik ve POY dahil diğer otoimmün süreçler şeklinde ortaya çıkan Otoimmün Poliglandüler Sendrom tip 1'den (APS-1) sorumludur. AIRE, otoreaktif T hücrelerinin negatif seçiminden sorumludur. Bunun yapılmaması, otoreaktif T hücrelerinin, bir otoimmün hastalık ile sonuçlanan periferik sisteme kaçışına izin verir.

Jasti vd. AIRE eksikliği olan fareleri incelediği bir çalışmada % 96'sında T hücresi infiltrasyonu varlığı ve bunun foliküler tükenmede bir faktör olduğu sonucuna varmıştır.İnfertilitenin Aire gen mutasyonları sonucu overlerde gelişen otoimmün süreç ile ortaya çıkan pozitif otoimmün antikorlar ve Thücre infiltrasyonu ile gelişen foliküler kayıp nedenli geliştiğini göstermişlerdir. (61)

Otoimmün reaksiyonlara bağlı gelişen over yetmezliği durumlarında otoimmünitenin altında yatan bir genetik faktör de olabileceği akılda tutulmalı ve hastalardan dikkatli anamnez ve aile öyküsü alınmalıdır.

Tablo:1 POY Tanısı Alan Hastada Tarama (ESHRE Kılavuzu 2016)

TEST	POZİTİF	NEGATİF
Genetik/Kromozomal		
Karyotip Analizi (Turner Sendromu)	Endokrinoloji, kardiyoloji ve genetiğe yönlendirilmeli	Epitel hücrelerinde karyotip analizi (yüksek şüphe halinde)
Y-kromozom varlığı	Gonadektomi hakkında bilgilendirme	
Frajl-X sendromu	Genetiğe yönlendirilmeli	
Otozomal genetik analiz*		
Otoantikor**		
AAA/21-OH antikor	Endokrinolojiye yönlendirilmeli	Şüphe halinde test tekrarı
Anti-TPO	Yıllık TSH takibi	Şüphe halinde test tekrarı

** spesifik bir mutasyonu düşündüren bir durum olmadıkça rutinde önerilmemektedir.*

***İdiopatik POY veya immün bozukluk şüphesi halinde önerilir.*

1.2. İmmün Sistem

1.2.1. İmmün Yanıt

1.2.1.1. *Antijen Sunan Hücreler/Dendritik Hücreler*

Makrofajlar, B hücreleri ve özellikle dendritik hücreler (DC) en profesyonel antijen sunan hücrelerdir (APC). (62). Doku uyumluluk kompleksi (MHC) , APC üzerinde bulunan ve antijenin tanınmasını sağlayan zar proteinleridir ve 2 gruba ayrılır.

Eksojen antijenler esas olarak MHC sınıf II molekülleri ile birlikte sunulur. Antijen-MHC sınıf II kompleksi yalnızca CD4 (+) T hücrelerine sunulabilir, çünkü CD4 molekülü, MHC sınıf II molekülleri için özel bir reseptördür.(63,64) Endojen antijenler, MHC sınıf I moleküllerine verilir.(65) Antijen-MHC 1 kompleksini , yalnızca CD8 (+) T hücreleri tanıyabilir. Çünkü CD8 molekülü, MHC sınıf I molekülleri için özel reseptördür.

Ne sınıf I ne de sınıf II MHC molekülleri **kendi ve kendi olmayan** arasında ayrım yapamaz (66, 67). MHC molekülü-antijeni-T hücresi reseptörü (TCR) kompleksi, T hücresinin yeterli aktivasyonu için yetersizdir. Tam aktivasyon için, antijen sunan hücreler üzerinde bulunan adezyon moleküllerinin T hücreleri ile etkileşimi gereklidir(69).Bu adezyon molekülleri ile sağlanan bağlanma ile T hücresi tam aktive olur. (70)

1.2.2.2. T Hücreler

T hücre üzeri CD4 ve CD8 molekülleri, MHC sınıf II ve MHC sınıf I molekülleri için koreseptör görevi görür (71,72). TCR / MHC-II / CD4 kompleksi ve TCR / MHC-I / CD8 kompleksi, sinyal transdüksiyonunda rol oynar.

CD4(+) T hücreleri iki alt gruba ayrılmaktadır : Bir alt küme, IFNgama ve IL-2 sentezleyerek Th1 alt kümesini oluşturur. Diğer alt küme olan Th2 ise IL-4 ve IL-5 üretir. Sentezlenen sitokinlerdeki farklılıklar , T hücrelerinin farklı düzenleyici mekanizmalara sahip olmalarını sağlar.

Th1 hücreleri , makrofajları ve dolayısıyla hücre aracılı immüniteyi ve makrofaj aracılı hücresel immüniteyi uyarmaktadır. Th2 hücreleri , B hücrelerini uyarır ve dolayısıyla humoral immüniteyi uyarmaktadır. (73,74)

1.2.2.3. B Hücreler

B hücreleri, antijeni tanıdığında ve yeterli ek uyarıcı sinyaller sağlandığında proliferasyon meydana gelecektir. Çoğalan B hücreleri daha sonra, immünoglobülin salgılamaya başlayan plazma hücrelerine farklılaşacaktır. Böylelikle antikorlar sentezlenmeye başlayacaktır. Antikorlar farklı izotiplerde (IgA, IgG, IgM, IgE, IgD) sentezlenebilir. (75,76)

1.2.2.4. Efektör Hücreler

İmmün yanıtta rol oynayan efektör hücreler, makrofajlar, doğal öldürücü (NK) hücreler ve sitotoksik CD8(+) T hücreleridir.(77)

1.2.2. İmmün Tolerans

İmmün sistemin ana görevlerinden biri, kendi ve kendi olmayan arasında ayrım yapabilmektir. İmmün sistemin kendine karşı bir immün yanıt geliştirmemesi amacı ile down-regülasyon sağlayan belirli mekanizmalar vardır.

Bu mekanizmalarda gelişebilecek bir defekt halinde vücudun kendine karşı istenmeyen bir immün yanıt geliştirmesi ve sonucunda otoimmün hastalığa gidişat kaçınılmaz hale gelmektedir.(78)

1.2.2.1. *Klonal Delesyon*

İmmün yanıtta görevli efektör hücrelerden olan otoreaktif T hücrelerinin büyük çoğunluğu, timusta olgunlaşma esnasında yokedilmektedir, bu süreç "klonal delesyon" olarak ifade edilmektedir.(79).

1.2.2.2. *Klonal Anerji*

Antijen sunan hücreler tarafından yeterli yardımcı sinyal etkileşimlerinin sağlanmaması sonucunda T hücreleri tam olarak aktive olamaz ve bu durum T hücre anerjisi ile sonuçlanacaktır . (80)

1.2.2.3. *Aktif İmmünsüpresyon*

Normal koşullarda denge immünsüpressör sistem lehine iken, gelişen bir otoimmün hastalık durumunda denge immün yanıtı sebep olan efektör hücreler lehine değişecektir. (80)

1.3. Otoimmünite

Etkilenen dokuya spesifik antijenlere karşı immün toleransta başarısızlık ve sonucunda gelişen hücresel ve humoral immün yanıtlar, otoimmün hastalığa sebep olmaktadır. (81,82)

İmmün toleransın bozulması ; antijen sunan hücrelerdeki artış ile otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını , proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını ve otoreaktif B hücrelerinin farklılaşması ile organa özgü otoantikörlerin üretimi ile sonuçlanan olaylar zincirine yol açar. (83)

Bu olaylar otoimmün hastalıklarda görülen doku hasarından sorumludur ve hedef organın fonksiyon bozukluğuna yol açar. Genetik ve çevresel faktörlerin de karmaşık etkileşimi ile aşikar endokrin organ bozukluğuna kadar ilerleyebilir. (84,85)

Endokrin yetmezlikler arasında hipotiroidizm , IDDM (Langerhans adacıklarının yetmezliği) ve Addison hastalığı (adrenal yetmezlik) sayılabilir. Otoimmün yetmezliğin patogenezinin çok aşamalı bir süreç olduğu ve genetik etkileşimlerin patogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir. (86)

1.3.1. Otoimmünite ve Over Fizyolojisi

POY'lu kadınların yaklaşık %10-30'una bir otoimmün hastalığın eşlik ettiği tahmin edilmektedir . Addison hastalığı , POY ile en güçlü otoimmün ilişkiye sahip otoimmün hastalıktır. Addison hastalığı dışında POF hipotiroidizm, insüline bağımlı diabetes mellitus ve adrenal anormalliklerle birlikte bir otoimmün poliglandüler sendromun bir parçası olarak da karşımıza çıkmaktadır. (87)

Prematür over yetmezliğinin otoimmün sebepleri ; idiopatik POY veya ilişkili otoimmün hastalık varlığında araştırılmalıdır. (88)

1.3.1.1 Hücresel immünite

POY olan hastaların periferik kan örnekleri incelendiğinde ; CD4(+) T hücreleri sayı ve aktivitesinde artma, CD8(+) sitotoksik T hücreleri sayı ve aktivitesinde ise azalma olduğu gösterilmiştir. (89) İmmün tolerans basamaklarında etkin rollerde olan dendritik hücre, NK hücre ve regülatuar T hücre sayılarında azalma olduğu da ayrıca yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bozulmuş hücresel immün tolerans mekanizmaları sonucunda açığa çıkan sitokinlerin foliküler atreziye neden olabileceği de tanımlanmıştır. (90)

1.3.1.2 Humoral immünite

Ovaryan otoimmünite ilk olarak 1966 yılında ovaryan ve adrenal dokularda steroid sentezleyen hücreler ile reaksiyona giren ovaryan antikorlar ve steroid hücre antikorlarının keşfi ile tanımlanmıştır. (91)

Bu tür steroid hücre antikorları, IgG sınıfı antikorlar olup ; adrenal korteks, over teka interna, korpus luteum hücreleri ve plasental trofoblastlar gibi steroid sentezleyen hücrelere yönelik gelişmektedir.. Bu nedenle steroid hücre antikorları (StCA) olarak tanımlanmışlardır.(91)

Addison hastalığı ve POY birlikteliğinde StCA prevalansının %87-100 ile en yüksek oranına ulaştığı bildirilmiştir. Addison hastalığı olmadan gözlenen izole POY veya POY ile Addison hastalığı dışı otoimmün bozuklukların birlikteliğinde StCA prevalansı < %10 olarak bildirilmiştir. (92)

Açıklanamayan infertiliteye sahip kadınların % 50-60'ında anti-ovaryan antikorların varlığı gösterilmiştir. Buna karşın , anti-ovaryan antikorlarda (AOA) saptanan yüksek yanlış pozitif sonuç oranları nedeniyle AOA seviyeleri ile hastalığın şiddeti arasında zayıf bir korelasyon vardır ve rutinde taranması önerilmemektedir. (93)

1.3.1.3 Otoimmün Ooforit

Over dokusunun hasarı,atrofisi ve fibrozisi ile sonuçlanan bir otoimmün enflamasyon ile karakterize bir tablodur. Humoral ve hücrel mekanizmalarda meydana gelen bozukluklar sonucunda prematüre over yetmezliğine neden olmaktadır. (94)

Primordial foliküller etkilenmeden ,gelişmekte olan foliküllere ve korpus luteuma spesifik mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu karakteristik bulgusudur ve infiltrasyon plazma,B ve T hücrelerini içermektedir. Granüloza hücreleri bu süreçte korunmuş olup, teka hücreleri seçici olarak fibrozise uğramaktadır. (95)

İlk olarak Addison hastalığı ve adrenal otoimmünite varlığında tanımlanmıştır. Dikkat çekici olarak , adrenal olmayan otoimmün durumlar ile ilişkili POY hastalarında histolojik olarak otoimmün ooforit bulgusu bulunması çok nadirdir. (44,47)Over dokusunun otoimmün tahribatının gösterilmesinde over biyopsisi altın standart yöntem olarak gösterilmekte idi ancak günümüzde tanıda önerilmemektedir.(3)

1.3.2 Anti-Adrenal Antikor ve Diğer Otoantikörler

Kolesterol, tüm steroid hormonlarının sentezi için substrattır. Başlıca steroid hormonları, adrenal korteksin farklı bölgelerinde sentezlenir:

- zona fasciculata (ZF) ve zona retikularis (ZR) içinde glukokortikoidler (özellikle kortizol), androjenler ve östrojenler;
- zona glomerulozada aldosteron.

Adrenal korteksin hücreleri ya dolaşımdan kolesterol alabilir ya da asetattan de novo kolesterol sentezleyebilir. Steroidojenez dokudan dokuya farklılıklarla birlikte birçok enzim aracılık etmektedir. (96)

Steroidojenik enzimler; dehidrojenazlar veya sitokromP450 oksidaz grubunun üyeleridir. Sitokrom P450, oksidatif enzimler ailesi için genel bir terimdir. İnsan genomu sitokrom P450 enzimi için kodlanmış 57 adet gen vardır; Bu enzimlerin 7'si mitokondriye ve 50'si endoplazmik retikuluma yerleşir. Aşağıdaki farklı P450 enzimleri, steroidojenezde rol oynar:

→*P450scc* (*3β-hidroksisteroid dehidrojenaz*), kolesterolün pregnenolona dönüşümüne aracılık eder. Dönüşüm mitokondride gerçekleşir.

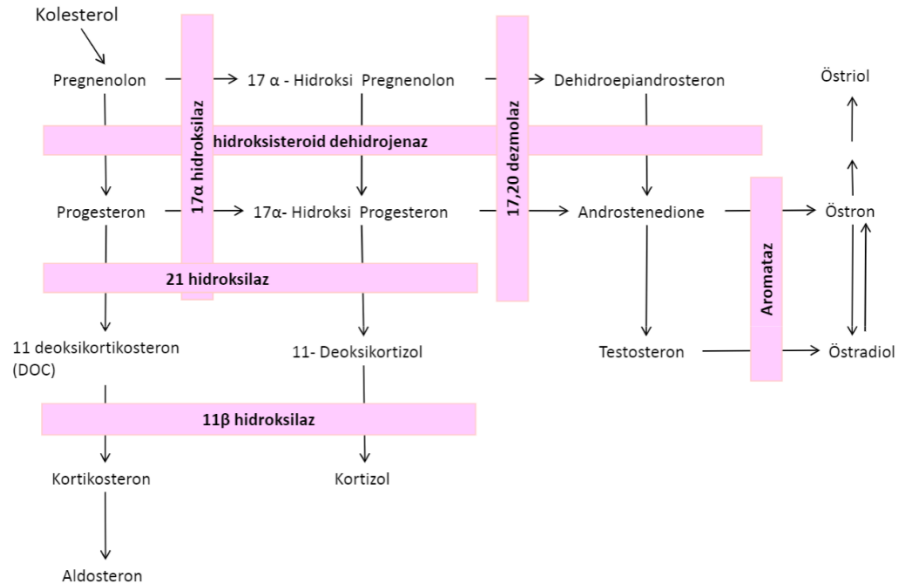
→*P450c17* (*17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz*) , endoplazmik retikuluma bağlanır ve 10q24.32 kromozomu üzerindeki CYP17A1 geni tarafından kodlanır.

→*P450c21* (*21-hidroksilaz*), progesteron ve 17α-hidroksiprogesteronun hidroksilasyonuna aracılık eder. CYP21'in gen kodlamasının kromozom 6p21.3'te bulunduğu gösterilmiştir. (Şekil 1.)

17α-hidroksilaz, desmolaz (P450-yan zincir bölünmesi), 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz ve 21-hidroksilaz gibi steroidojenik enzimlerin otoimmün reaksiyonlarda görevli otoantikorlar için önemli antijenik hedefler olduğu gösterilmiştir. Bu antikorlar steroidojenik enzim antikorları olarak adlandırılıp IgG sınıfı otoantikorlardır.

Otoantikor varlığının gösterilmesi için yapılan çalışmalarda indirekt immünfloresan yöntemi kullanılarak serum antikorlarının adrenal korteks ile olan reaksiyonu araştırılmıştır. (97) İndirekt immünfloresan incelemede spesifik bir antijene özgü IgG antikor tespit edilmemekte olup , herhangi bir adrenal kortekse karşı gelişmiş IgG antikoru saptanabilmektedir. Bu nedenledir ki , incelemenin antijene özgü olmadığını belirtmek amacı ile varlığı tanımlanan antikorlar “anti-adrenal antikor(AAA)” olarak adlandırılmıştır. (98)

Şekil 1: Adrenal Steroidogenez



İleri çalışmalarda anti-adrenal antikorların dokuların indirekt immünfloresan tekniği ile incelenmesi sonucu esas olarak 21-hidroksilaz ve 17-alfa hidroksilaz'a karşı geliştiği gösterilmiştir. (99) Bunu daha nadir olarak görülen P450scc (yan zincir bölünme enzimi)'ne karşı olan antikorlar izlemektedir. (100)

Anti-adrenal antikorların ana hedefi olan 21-hidroksilaz (21-OH) overlerde sentezlenmemektedir. 21-hidroksilaz enziminin farklı olarak kolesterolü pregnenolona dönüştüren P450scc (yan zincir bölünme enzimi) ve progesteronu 17-hidroksiprogesterona dönüştüren 17-alfa hidroksilaz enzimleri overlerde sentezlenebilmektedir. Ve bu iki enzime karşı gelişen otoantikorlar overin bir otoimmün hedef haline gelmesine sebep olabilirler.(101)

21-hidroksilaz antikorları , AAA'lar içinde en yaygın olarak saptanan olarak belirtilmiştir ve sağlıklı popülasyonun yaklaşık % 0,5'inde tespit edilebilmektedir. Adrenal

fonksiyonları normal olan bireylerde saptanabilen AAA insidansı düşük olup , %2 civarında bulunmuştur. (102)

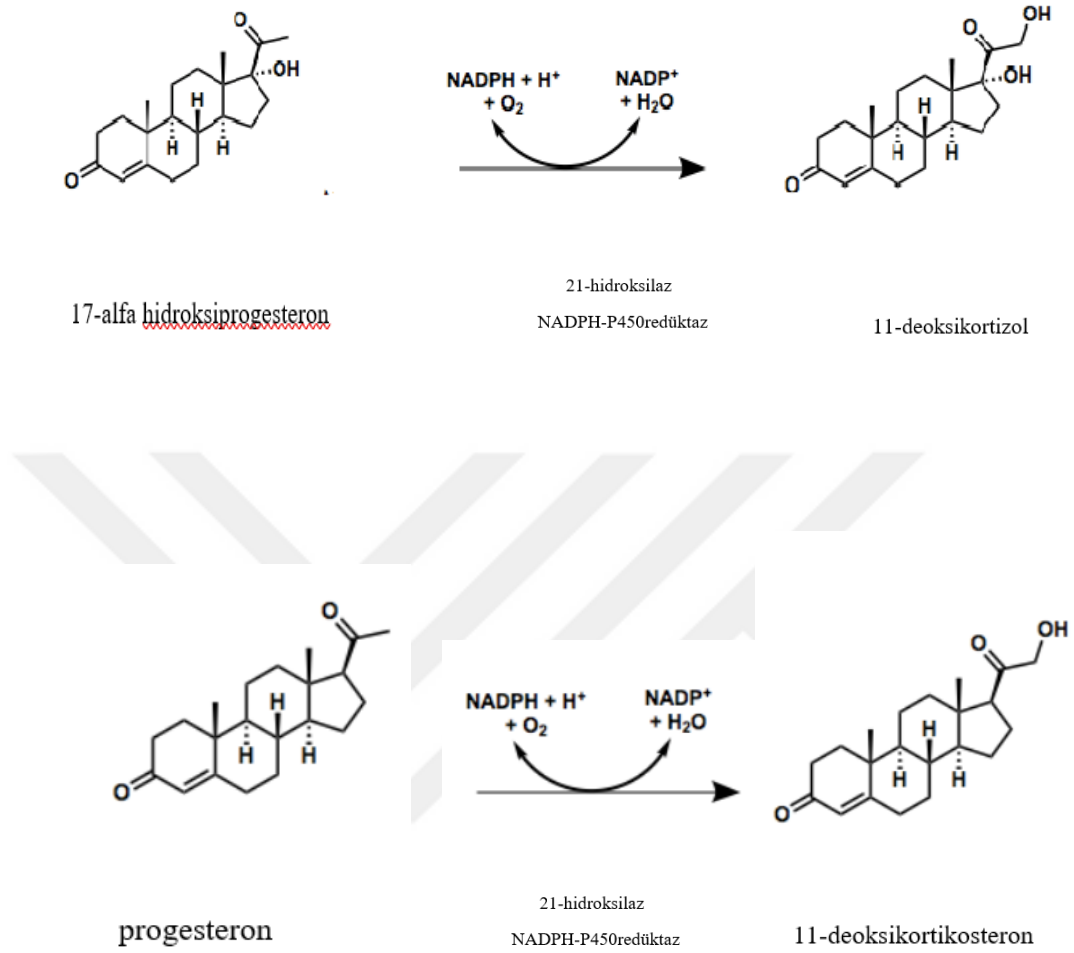
1.3.2.1 Etki Mekanizması

21-hidroksilaz, progesteron ve 17a-hidroksiprogesteronun sırasıyla deoksikortikosteron (DOC) ve 11-deoksikortizole hidroksilasyonunu katalize eden, içeriğinde ‘‘hem’’ olan bir enzimdir.

Hidroksilasyon reaksiyonları, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat indirgenmiş (NADPH), NADPH-sitokrom P450 redüktaz (CPR) yoluyla moleküler oksijen ve elektron transferleri gerektirmektedir. ‘‘Hem’’ bağlanma bölgesi ve CPR ile etkileşim bölgesi, P450 C21 molekülünün C-terminal bölgesinde yer alır. (102)

21-hidroksilaza karşı gelişen otoantikorlar , 21-OH molekülünün C-terminal kısmında bulunan konformasyonel epitoplarla reaksiyona girer. Ayrıca 21-hidroksilaz üzerinde bulunan antikor bağlanma bölgelerinin enzim aktivitesini sağlayan bölgeler ile yakın ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. (103)

Şekil 2: 21-Hidroksilaz Etki Mekanizması



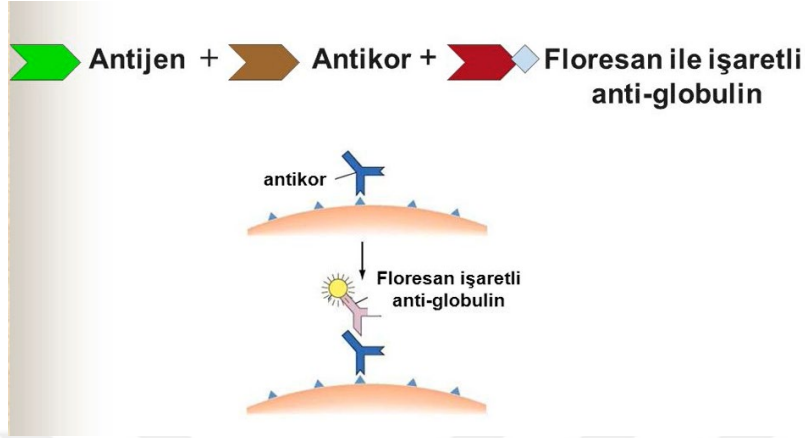
(Şekil 2, devamı.)

1.3.2.2. İndirekt İmmüno Floresan İnceleme / İmmünopresipitasyon testi

İmmüno floresan, hücrelerdeki ve dokulardaki proteinleri görselleştirmek için floresan işaretli ikincil antikorları kullanır ve belirli bir proteinin doku dağılımı ve hücre altı dağılımı hakkında bilgi sağlayabilir. (104)

Tek kat tabakalanmış adrenal korteks hücre kültürlerinde uygun inkubasyon süresinden sonra hastadan alınan serum eklenir ve 1 saat 37°C'de inkube edilir. İnkubasyonu takiben, hücre yüzeyleri yıkanır ve konjugat (fluoresin isotiyosiyanat ile boyanmış IgG- antikor) ilave edilerek 37°C'de 1 saat bekletilir. Hazırlanan preparatta hasta serumunda bulunan

otoantikorların yoğunluğuna paralel floresan boya bulunmaktadır. İnkubasyon ve yıkamayı takiben hücreler floresan mikroskopta incelenir. Floresan boyanın yoğunluğuna göre ışıma verir. (105)

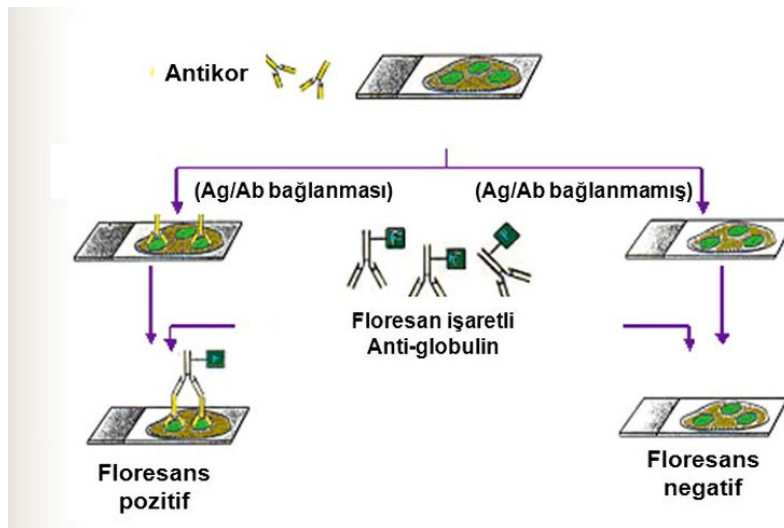


Şekil 3: İndirekt İmmünfloresan İnceleme

Floresan ışıma (+) ise,İndirekt IFT(+)'dir. (Şüpheli serumda adrenal kortekse spesifik antikor vardır).

Floresan parıldama(-)ise, İndirekt IFT (-)'dir. (Şüpheli serumda adrenal kortekse spesifik antikor yoktur)

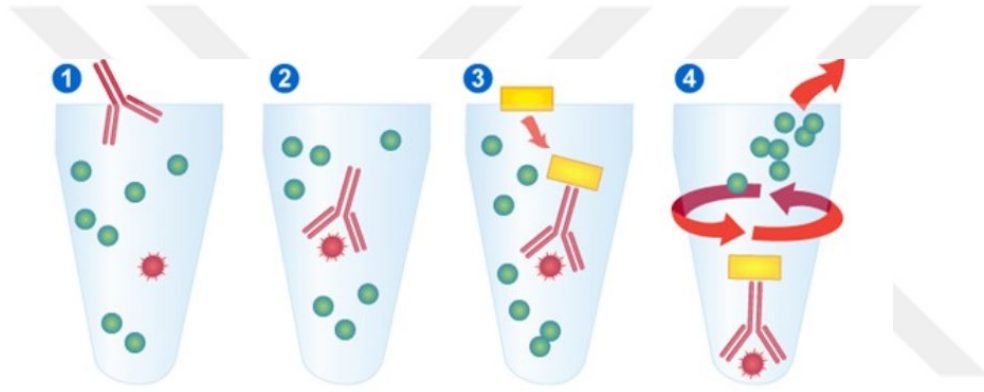
Ayrıca yoğun ışımının görüldüğü prepatlara ait serumlara dilüsyon yapılarak aynı ölçüde serumda bulunan otoantikor miktarı belirlenebilir. (titre)



Şekil 4: İndirekt İmmünfloresan İnceleme

21-hidroksilaz antikorlarının saptanması için ^{125}I ile etiketlenmiş rekombinant insan 21-OH'ı ve oluşan immünkomplekslerin katı faz protein A ile çöktürülmesine dayanan bir immünopresipitasyon testi geliştirilmiştir. (106)

AAA'lar ve 21-hidroksilaz antikorlar tarafından tanınan epitoplar benzerdir. Anti-adrenal antikorların immünfloresan veya immünopresipitasyon testleri ile ölçümü eşdeğerdir.



1-antikorun eklenmesi, 2-antijen-antikor kompleksinin oluşması, 3-antijen-antikor kompleksini çözünmesini engelleyen protein A/G eklenmesi, 4-çökelme

Şekil 5: İmmünopresipitasyon Testi

1.3.2.3. Addison Hastalığı

Primer adrenal yetmezliğin en sık nedeni Addison hastalığıdır.(otoimmün adrenalit)Addison hastalığı, adrenal korteks, steroidojenik hücre ve enzimlere karşı gelişen serum antikorlarının varlığı ile karakterize bir tablodur. AAA'ların periferik kan örneklerinde varlığını ; hem primer adrenal yetmezliğin etyolojisinin belirlenmesi hem de gelecekte

gelişebilecek otoimmün Addison hastalığı için yüksek riskli grupların belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. (102)

AAA'lar, otoimmün Addison hastalığının neden olduğu primer adrenal yetmezliğinde hastaların periferik kan örneklerinde %60-80 oranında bulunmuştur. 21-hidroksilaz antikoru adrenal otoantikorlar içinde en yaygın olarak saptanan olarak belirtilmiştir. 21-hidroksilaz antikoru, Addison hastalığı için yüksek tanısal spesifite ve sensitiviteye sahip olup, idiopatik adrenal yetmezlik olgularının yaklaşık %95'inde saptanabilen bir belirteçtir. (107)

Adrenal yetersizliğin gelişim basamaklarında patojenik bir rol almamaktadır. Buna bağlı olarak 21-hidroksilaz antikoru için, otoimmün adrenal yetmezliğin oldukça spesifik bir immün belirteci olup, otoimmünitenin yarattığı adrenal destrüksiyonda rol oynadığı söylenebilir. (108)

Otoantikorların titresi de tanıda önemli bir yere sahiptir. Düşük titrelerde bulunan anti-adrenal antikor/ 21-OH otoantikorlarının otoimmün adrenal yetmezlik için kesin tanı sağlayamayacağı, hatta tüberküloz sonrası gelişen Addison hastalığında da düşük titrelerde sporadik olarak saptanabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu durumda adrenal yetmezliğin infiltratif formlarını (tüberküloz sonrası, sarkoidoz veya adrenal olmayan tümörlerin metastatik lokalizasyonu gibi) dışlamak için adrenal görüntüleme yapılması önerilmektedir. (109)

AAA'lar, primer adrenal yetmezliğin etyolojisi için tetkik edilmesi gereken ilk belirteçtir. Hem AAA hem de 21-OH antikoru aynı anda varlığının gösterilmesi halinde, otoimmün Addison hastalığı için >%99 doğru tanı konulabilmektedir.

Endokrin otoimmün hastalıkları olan bireylerin anti-adrenal antikor/ 21-OH antikor varlığı açısından taranması, subklinik otoimmün Addison hastalığı olan bireylerin tanımlanmasına olanak sağlamaktadır. (110)

Diğer Otoantikolar

AAA ve 21-hidroksilaz antikorları dışında steroid sentezleyen hücrelere karşı gelişen otoantikolar da otoimmün süreçte rol oynamaktadır. 1968'de Anderson ilk olarak, otoimmün Addison hastalığı olan ancak gonadal yetmezlik izlenmeyen iki olgunun doku kesitlerinde IIF yöntemi ile steroid üreten hücrelere karşı gelişen otoantikoları tanımlamıştır. (StCA) Overlerin teka ve luteal hücrelerinin yanı sıra adrenal korteksi, plasental sinsitiyotrofoblast hücrelerini, testislerin Leydig hücrelerini hedef alabilmeleri sebebiyle 'steroid hücre' (StC) antikorları olarak adlandırılmaktadır. (107)

StCA'lar, otoimmün Addison hastalığı olan ve prematür over yetmezliği olan hastaların neredeyse % 100'ünde tespit edilmiştir. Tanı anında overlerde lenfosit infiltrasyonu (sözde lenfositik ooforit) söz konusudur. Açıklanamayan infertiliteye sahip kadınların % 50-60'ında anti-ovaryan antikorların varlığı gösterilmiştir, ancak başta anti-ovaryan antikor olmak üzere steroid hücre otoantikolarının non-spesifik doğası nedeniyle birincil tanı belirteci olarak kullanılmamaktadır. (111)

1.3.3 Ovaryan Otoimmünite

POY ; azalmış oosit havuzu, artmış foliküler atrezi yada bozulmuş folikülogeneze bağlı olarak ortaya çıkabilir. (12) İki ana histopatolojik POY türü tanımlanmıştır.

Tip 1 ,afoliküler : overde foliküllerin tükenmesi söz konusudur. Bu gonadal disgenezi yada kromozomal anomaliler sebepli olabilir. Foliküllerin olmaması germ hücrelerinin gelişmemesi/ olmaması nedenli ortaya çıkmaktadır.

Tip 2 , foliküler : overde folikül yapıları korunmuştur, uygun tedavi halinde over fonksiyonlarının geri kazanılabileceği belirtilmiştir. (112)

Otoimmün POY gelişmesindeki temel mekanizma ; % 80'inden fazlasında varlığı gösterilen steroid hücre antikorları, lenfatik ve plazma hücre ooforitisi ve immün tolerans basamaklarında bozulma sonucu gelişen T-hücre infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır [8].

İnfiltrasyon esas olarak teka interna hücrelerinde görülmektedir. (43)

Bir otoimmün ilişki durumunda, otoimmün POY üç farklı alt gruba ayrılmaktadır :

- (i) Adrenal otoimmünite ile ilişkili;
- (ii) Adrenal olmayan otoimmünite ile ilişkili, en sık olarak tiroid otoimmünitesi,
- (iii) İzole/ idiyopatik POY.

1.3.3.1 Adrenal otoimmünite ile ilişkili POY

POY ile adrenal otoimmünite gibi diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki ilk kez Duff ve Bernstein tarafından 1933 yılında tanımlanmıştır. (113)POY tanısı almış bireylerde eş zamanlı otoimmün hastalık görülme prevalansı % 10 ile 55 arasında değişmektedir.

Bunlardan en yaygın olanı %12-40 arasında görülen tiroid bozukluklarıdır , ancak adrenal otoimmünite POY ile en güçlü beraberliği oluşturmaktadır.POY olgularında yaklaşık %2.5 oranında diyabetes mellitus birlikteliği de vardır. (114)

Otoimmün Addison hastalarının yaklaşık % 10-20'sinde eş zamanlı POY saptanabilmekte olup, POY tanısı almış kadınların % 2.5-20'si adrenal otoimmünitenin bazı

kanıtlarını göstermektedir (115).Tedavi edilmeyen Addison hastalığı hayatı tehdit edici ciddiyette komplikasyonlar ile ilişkii bulunduğundan , POY tanısı almış bireylerde ilişkili adrenal otoimmünite / subklinik Addison hastalığının belirlenmesi mutlak önerilmektedir. (116)

Bu hastalarda subklinik otoimmün adrenal yetmezliği saptamak için indirekt immüno Floresan tekniği ile anti-adrenal otoantikörlerin ölçümü veya immünopresipitasyon testi ile 21-OH otoantikörlerinin ölçülmesi önerilen tarama testlerini oluşturmaktadır. (117)

Otoimmün ooforit ve adrenal otoimmünite arasındaki ilişki o kadar güçlüdür ki, 21-OH antikörleri otoimmün POY tanısı için diğer steroid otoantikörlerinden (17-OH antikör, p450scc antikör) çok daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Kaldı ki, yapılan çalışmalarda POY olan kadınlarda StCA, 17OH antikör ve P450scc antikörlerin varlığı yalnızca 21OH antikörü pozitif olan hastalarda gösterilebilmiştir. (117)

Klinik olarak idiyopatik POY olan kadınların yaklaşık % 4-8'inde AAA/ 21-OH antikör pozitifliği ve histolojik olarak otoimmün ooforit saptanabilmektedir. POY'un adrenal otoimmünite ile ilişkili olmadığı hastalarda enflamatuvar infiltrasyon görülme olasılığı çok nadirdir. (108).

1.3.3.2 Adrenal Dışı Otoimmünite ile İlişkili POY

Adrenal otoimmünite ile ilişkisiz POY grubunda , bilinen en yaygın birliktelik %25-40 oranı ile tiroid otoimmünitesi olmuştur. Tiroid bozuklukları içinde en sık Hashimoto tiroiditi görülmektedir ve POY'un ilk tanı anında kadınların %14 ila 27'sinde Hashimoto tiroiditi mevcuttur.

Bu nedenle, POY tanısı sonrasında tiroid hormon düzeylerini ölçmek ve tiroid peroksidaz antikorlarının varlığını araştırmak önerilmektedir. Anti-TPOAb varlığı saptanan tüm kadınlar , ileri değerlendirme ve takip amacıyla endokrinoloğa yönlendirilmelidir. (118)

1.3.3.3. Otoimmün Poliglandüler Sendromlar

İki veya daha fazla endokrin organa karşı otoimmünite ile karakterize hastalık tablosu Otoimmün poliglandüler sendromlar olarak adlandırılmaktadır. APS 1,2 ve 3 olarak üç alt gruba ayrılmaktadır.

APS-1:otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis ektodermal distrofi (APECED) veya Whitaker sendromu olarak bilinmektedir. Daha sık olarak çocuklarda görülmekte olup , mukokutanöz kandidiyazis, ektodermal kusurlar, hipoparatiroidizm, Addison hastalığı ve POY ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Otoimmün bir düzenleyici olan AIRE geninde mutasyon sonucu ortaya çıkmaktadır. AIRE geni mutasyonu halinde otoreaktif T hücreler aktive olacak otoimmün süreçler sonucu halinde çeşitli organlarda destrüksiyon görülecektir.

Sterlz ve ark. yaptığı bir çalışmada, APS-1 görülen olgularda yaklaşık %23 oranında AAA pozitifliği saptanmıştır. (119) POY , APS tip 1 olan hasta grubunun yaklaşık %41-72'sinde tabloya eşlik etmektedir.

APS-2 : otozomal dominant geçişli , Schmidt-Carpenter sendromu olarak da bilinen bir hastalık olup, primer adrenal yetmezlik (Addison hastalığı), otoimmün tiroidit, insülin bağımlı diyabetes mellitus ve çölyak hastalıklarının oluşturduğu klinik bir tablodur. POY görülme prevalansı %10-25 arasında değişmektedir. (120)

*****POY, APS-1 hastalarında Addison hastalığı sonrası ortaya çıkmakta iken, APS-2 hastalarında daha sıklıkla POY tanısı sonrası Addison hastalığının geliştiği gözlemlenmiştir.**

1.4 POF VE İNFERTİLİTE

İnfertilite, reproduktif çağıdaki 35 yaş altı kadınlarda 12 ay, 35 yaş üstü kadınlarda 6 ay korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi durumunu ifade eder. Fekundabilite ise bir menstrüel siklustaki gebelik ihtimali olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite insidansı, 15-34 yaş arası kadınlarda % 7,3-9,1 iken, 35-39 yaş arasında %25 , 40-44 yaş arası kadınlarda >%30lara ulaşmaktadır.

Düzensiz menstrüel siklusları olan, endometriozis, geçirilmiş pelvik enflamatuar hastalık öyküsü olan veya genital trakt malformasyonları gibi infertilite için bilinen risk faktörleri olan kadınlarda daha erken değerlendirme faydalı olacaktır.

Başlıca infertilite nedenleri ;

- Erkek faktörü (hipogonadizm, testis sonrası kusurlar, seminifer tübül disfonksiyonu) - %26
- Ovulatuvar disfonksiyon - %21
- Tubal hasar - %14
- Endometriozis - % 6
- Koital problemler - % 6
- Servikal faktör - % 3
- Açıklanamayan - % 28 olarak belirtilmiştir. (124)

İnfertilite nedenlerinin insidansı yaş arttıkça değişkenlik göstermektedir. Tezimle ilişkili esas konu olduğundan ovulatuvar disfonksiyon ve düşük over rezervi kavramlarına değinmek istiyorum.

1.4.1 Ovulatuvar Disfonksiyon

Düzenli adet gören ve memelerde hassasiyet, dismenore, şişkinlik gibi adet ile ilgili semptomları olan kadınlar sıklıkla ovulatuvar olarak kabul edilmektedir. Aksi durumlarda oligo/anovulasyon varlığı düşünülmelidir. Oligoovulasyon ve anovulasyon fertilize olacak oosit bulunmaması nedeniyle infertiliteye sebep olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü anovulasyonu üç ana başlık altında değerlendirmektedir:

1- DSÖ sınıf 1: Hipogonadotropik hipogonadal anovulasyon % 5-10,

Azalmış GnRH sekresyonuna veya GnRH'a azalmış yanıtı bağlı azalmış FSH ve E2 konstrasyonları ile karakterizedir.

2- DSÖ sınıf 2: Normogonadotropik normoöstrojenik anovulasyon %70-85

Normal gonadotropin ve östrojen salgılanmasına karşın foliküler fazdaki FSH sekresyonu azalmıştır. (en sık polikistik over sendromu (PKOS))

3-DSÖ sınıf 3: Hipergonadotropik hipoöstrojenik anovulasyon %10-30

(Prematür over yetersizliği (POY) , ovaryan rezistans

Hiperprolaktinemi bunlardan ayrı olarak ele alınmıştır. Gonadotropin ve dolayısıyla östrojen sentezini inhibe ederek anovulasyona neden olmaktadır. Ancak gonadotropin seviyeleri genellikle normal sınırlardadır.

1.4.1.1. Over Rezervi ve Yaş

“Over rezervi” , mevcut foliküllerin sayı ve kalitesini belirtmek için oluşturulmuş bir kavramdır. Overlerin fonksiyonel kapasitesini yansıtmaktadır.

Gebeliğin 20. haftasında fetusun overlerindeki toplam primordiyal folikül sayısı maksimum değer olan 6-7 milyon civarındadır. Sonrasında mitozun durması ile atrezi başlar;

doğum zamanı folikül sayısı 1-2 milyon arası olarak belirtilmiştir. Puberteye kadar azalarak 300 bin kalan foliküllerden yalnızca ortalama 400'ü tüm reproduktif çağ boyunca ovüle olmaktadır. Menopoz ile overlerde 1000'in altında oosit kalır. (121)

Çocuk sahibi kadınların ortalama yaşı son on yılda ortalama ~5 yıl artmıştır. Artan yaş , beraberinde oosit sayı ve kalitesini azalmakta olup fekundabiliteyi negatif etkilemektedir. Oosit olgunlaşması ve embriyonik gelişim üzerine olan negatif etkileri de gösterilmiştir. (122)

Azalan sayı ile düzenli ovulasyon belki devam edebilir, fakat oosit kalitesindeki bozulma infertilite ile sonuçlanabilir. Oosit kalitesindeki yaşa bağlı azalmanın mayoz bölünmedeki ayrılma kusuru nedeni olduğu bilinmemektedir. Bu durum oosit ve embriyolarda anöploidi riski artışı ve artan yaş ile abortus riskinin artışı açıklamaktadır. (123) Sigara, radyasyon, kemoterapi ve otoimmün hastalık gibi ek sebepler folikül kaybını hızlandırabilir.

Okült Prematür over yetmezliği

İlk kez 1988 yılında Cameron IT ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Prematür over yetmezliğinin erken aşaması olarak değerlendirilmektedir. Düzenli menstrüel siklus , infertilite ve yüksek FSH düzeyi gizli over yetmezliğinin triadı olarak tanımlanmıştır. Bu kadınların çoğunluğu infertilite şikayeti ile başvurana kadar tanı alamamaktadır ve bu gecikmiş tanıya sebebiyet verebilir. Literatüre bakıldığında , henüz yapılmış olan çalışmalar yetersiz olup bu hasta grubunda over rezervinin değerlendirilmesi büyük öneme sahiptir. (124,125)

1.4.1.2. Over rezervinin değerlendirilmesi

Over rezervinin değerlendirilmesi için ideal bir test bulunmamaktadır. En doğru değerlendirme yolu testlerin kombine edilmesi olarak gösterilmektedir. Over rezerv testleri,

foliküler havuzun hem sayı, hem kalitesi hakkında fikir veren biyokimyasal ve ultrasonografik (USG) değerlendirmeleri içerir.

AMH düzeyi, 3.gün FSH ve E2 düzeylerine birlikte bakılması over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Transvaginal ultrasonografi ile antral folikül sayısı(AFC) da değerlendirilebilir. (125)

Normal over rezervine sahip kadınlarda gelişen foliküllerden salınan İnhibin B ve E2 etkisiyle FSH baskılanarak düşük düzeylerde ölçülür. Foliküllerin azalmasıyla birlikte düşen inhibin seviyelerine bağlı FSH artış gösterir. FSH ölçümü, oosit kalitesinden çok oosit sayısı hakkında fikir vermektedir. Azalmış over rezervi olan kadınlarda yetersiz İnhibin B ve E2 salınımını takiben FSH artmış düzeylerde ölçülür.(126)

FSH değeri <10 mIU/ml olan kadınlarda over rezerv değerinin yeterli olduğu düşünülürken 10-15 mIU/ml arası borderline olarak kabul edilir. FSH için üst sınır ölçüm metodu ve standardına bağlı olarak laboratuvarlar arasında 10 ila 25 mIU/ml arasında değişkenlik gösterebilir. (126)3.gün E2 düzeyi de ovar rezervinin değerlendirilmesi ve ovaryan cevabın öngörülmesi amacıyla kullanılmaktadır fakat güvenilirliği düşüktür. (127)

AMH TGF- β süperailisine ait bir dimerik glikoproteindir. AMH'nin serum düzeyleri siklus boyunca sabit seyretmektedir. AMH düzeyi primordial folikül rezervini göstermektedir.Over rezervini yansıtan en önemli parametrelerdendir. AMH düzeyi yaşa bağlı primordial folikül rezervinin azalması ile kademeli olarak düşer ve menopoza sonrası tespit edilemeyecek düzeylerde olur. AMH düzeyi azalmış over rezervini erken dönemde ve doğrudan gösteren önemli bir belirteçtir. (128)

1.4.1.3. Düşük Over Rezervi

Düşük over rezervi (DOR) , aynı yaş grubundaki kadınlara göre azalmış fertilite kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. DOR'un bir sonucu olarak zayıf ovaryan yanıt (POR)

ortaya çıkacaktır. DOR'lu kadınların over stimülasyonundan önce tanımlanması, POR öngörülerek düzenlenecek olan tedavi ve protokollerin daha fazla kişiselleştirilmesini sağlar.(129)

Düşük over rezervi ve yaşlanma zayıf cevabın nedeni olduğu gibi, bu hasta grubunun menopoza daha erken girmeye eğilimli olduğu görülmüştür. Yani normalden önce hem folikülerin yaşlandığını, hem de tüketimin hızının arttığını bildirerek erken sonun habercisi olmaktadır. Over rezervinin tükenme hızının artması , düşük over rezervine gidişat, tablonun ağırlaşması ile prematür over yetersizliği gelişmesi endokrin sistemin bazı genetik mutasyonları ya da immün sistem disfonksiyonuna bağlı görülebilecek tablolardandır.

Bu sebeptendir ki ; çeşitli çalışmalarda okült POY ile düşük over rezervi arasında yakından ilişki olduğu, DOR tanısı almış hastaların okült POY olarak değerlendirilip zaman içinde aşık ar over yetmezliğine ilerleyebileceği bildirilmiştir.

2009'da Streuli ve ark. , 40 yaş altı kadınlarda, infertilite, yüksek FSH seviyeleri, düşük AMH seviyeleri ve / veya düzenli/düzensiz siklusları olan kadınlarda ovaryan stimülasyona zayıf yanıtı kısmi over yetmezliği olarak tanımlamışlardır. (130) 2010 yılında Oktay ve ark. , okült over yetmezliğini ; infertilite ve in vitro fertilizasyon tedavilerine zayıf over yanıtı olarak tanımlamıştır.(131) 2017'de Güzel ve ark. okült prematür over yetmezliğini serum AMH seviyesinin 1.1 ng / mL'in altında olması olarak tanımlayıp , düşük over rezervi tanımı ile birbirlerini yansıttıklarını belirtmiştir. (132) Humaidan ve ark. 2016'da yeni bir zayıf ovaryan yanıt/düşük over rezervi sınıflama ve standardizasyonu önermiştir. Ve kriterleri ;yaş >35 ve AFC <5 veya AMH <1.2 ng / mL olarak belirlemiştir. (133)

Düşük over rezervi tanısı koymak için evrensel olarak kabul edilmiş bir kriter bulunmamaktadır. Tanımlamadaki farklılıklar nedeniyle hasta gruplarına yaklaşımda görüş ayrılıkları ortaya çıkmaktadır. Günümüzde yaygın kullanılmakta olan ve düşük over rezervli

hasta grubunu tanımlamada kullanılan kriterler ESHRE/ASRM tarafından Bologna kriterleri olarak öne sürülmüştür. Bologna Kriterleri;

1- yaş ≥ 40

kötü over yanıtının (POR) için diğer risk faktörlerin varlığı:

2- Daha önce konvansiyonel stimülasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi

3- Anormal over rezerv testi varlığı (AFC < 5-7 veya AMH 0,5-1,1 ng / ml).

Bu kriterlerden en az ikisinin varlığı düşük over rezervini ve zayıf ovaryan yanıtı göstermektedir. (3)

POY'in genetik ve otoimmün etyolojileri literatürde iyi bir şekilde belgelenmiştir, ancak DOR için henüz aynı etyolojilerin geçerli olduğuna dair yeterli kanıt öne süren çalışma yoktur. Ancak DOR'nin benzer etyolojilere sahip olduğu bilinmektedir. Henüz DOR'un altında yatan genetik ve otoimmün nedenleri tanımlamak için bir standart mevcut değildir.

1.5.Çalışmanın Amacı

DOR, genetik, otoimmün, idiyopatik ve iyatrojenik dahil olmak üzere POY ile benzer birçok etiyolojiye sahip olabilir. Yaş, DOR için başka bir risk faktörüdür. Kadınlar, yaşın artması ile zaman içinde DOR kriterlerini karşılayacaktır. Bu nedenle, yaşa bağlı DOR tipi fizyolojik DOR olarak kabul edilmektedir.

Otoimmün ve idiyopatik gibi DOR'un diğer nedenleri, fizyolojik DOR tablosunun üzerine eklenen anormal over yaşlanmasını yansıttığı için patolojik DOR olarak kabul edilmektedir. Patolojik DOR, yaşla birlikte over fonksiyonundaki normal fizyolojik azalmayı hızlandıran bir süreci yansıtır. Farklı hasta gruplarını temsil ettikleri için iki süreci ayırt etmek önemlidir. DOR'un altta yatan otoimmün,genetik gibi patolojik nedenlerini infertilite tedavisi öncesi belirleyebilmek, uygun danışmanlığa izin verir ve hasta için uygun beklentiler oluşturmaya yardımcı olabilir.

Bu çalışmada DOR olan hastalarda anti-adrenal antikor varlığının araştırılması ile otoimmün etyolojinin varlığının gösterilmesi ve ailede var olan otoimmün hastalık ve genetik öykü ile korelasyonunun araştırılması amaçlanmıştır.

POF ile benzer spektrumda olması nedenli DOR risk faktörlerine sahip (yaş, aile öyküsü) ve/veya semptomatik hasta gruplarında otoimmün etyolojilerin araştırılması adına kanda otoantikor tayininin tanısal değerlendirmeye dahil edilmesi amaçlanmıştır.

POY ile en güçlü birlikteliğin adrenal otoimmünite olarak karşımıza çıkması sebebiyle tercih edilen yöntem indirekt immünfloresan ile anti-adrenal antikor varlığının araştırılması olmuştur. Anti-adrenal antikor pozitifliği saptanan bireylerde, ileride gelişebilecek,özellikle Addison hastalığı olmak üzere, otoimmün hastalıklar için tarama, takip ve tedavi planları geliştirmek olası olacaktır.

2.MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Ocak 2019 – Nisan 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfertilite ve Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı'na infertilite şikayeti ile başvurmuş ve çalışmaya katılmaya razası olan 35 yaşın altında 35 düşük over rezervi olan çalışma grubu ile 35 normal over rezervi olan kontrol grubu dahil edilmiştir. Etik kurul onayı, ‘‘ 2020/1055 ‘‘ dosya numarası ile İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışma güncel Helsinki Bildirgesi ve iyi klinik uygulamaları ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Düşük over rezervi olan çalışma grubu, tanıda ‘‘Bologna Kriterleri’’ baz alınarak seçilmiştir. Düzenli menstrüel siklus ile , normal serum hormon profili olan olgular kontrol grubu olarak seçilmiştir. Çalışmadan; 35 yaş üzeri bilinen over cerrahisi öyküsü, radyoterapi veya kemoterapi öyküsü, bilinen otoimmün hastalık öyküsü olan kadınlar hariç tutulmuştur.

Birinci bağımsız araştırmacı tarafından grupların yaşı, boyu, kilosu ve menstrüel siklus düzeni sorgulanmıştır. Rutin jinekolojik muayene ve transvaginal-USG uygulanarak overlerde var olan antral folikül sayıları belirlenmiştir. Her kadının son 6 ay içinde serum AMH düzeyi, anti-TPO düzeyi ile siklusun 3. Gününde serumda FSH, LH, E2, PRL ve TSH düzeylerine bakılmıştır. Çalışmaya katılan tüm kadınlardan alınan periferik kan örneği santrifüj edilip, -20 derecede serum halinde dondurularak saklanmıştır. Devamında bu serum örneklerinde indirekt immünfloresan yöntemi ile anti-adrenal antikor varlığı araştırılmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Chi-square testi kullanılmıştır. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

Çalışma ve kontrol grupları önce kendi içinde yaş, BMI, alışkanlık, hastalık ve aile öyküsü anamnezleri alınarak değerlendirilmiştir. Devamında her iki grup anti-adrenal antikor pozitiflik prevalansına göre değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan tüm kadınlar AAA pozitif ve negatif saptananlar olarak iki gruba ayrılıp bu iki grup arasında serum FSH, AMH düzeyleri ile antral folikül sayıları kıyaslanmıştır. Hastalarda anti-adrenal antikor pozitifliği ile aile öyküsü (erken menopoş, bilinmeyen infertilite, otoimmün hastalık) arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma grubu ve kontrol grubu kendi içlerinde AAA pozitif ve negatif bireyleri arası serum FSH, AMH düzeyleri, antral folikül sayıları ile kıyaslanıp, aile öyküsü ile korelasyon araştırılmıştır.



3.SONUÇ

Tablo 2: Düşük Over Rezervi Olan (Çalışma) Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Verileri

DOR Grubu	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>
<i>Yaş</i>	32,31±2,53	26-35 (33)
<i>Vücut Kitle İndeksi</i>	24,8±3,78	17,8-35 (24,2)
<i>Menars Yaşı</i>	12,77±1,35	11-17 (13)
<i>Antral Folikül</i>	3,83±2,9	0-12 (3)
<i>AMH (ng/ml)</i>	0,49±0,33	0,01-1 (0,4)
<i>TSH (mIU/L)</i>	2,79±1,65	0,7-10 (2,4)
<i>LH (mIU/ml)</i>	6,83±3,14	1,3-14,1 (5,7)
<i>FSH(mIU/ml)</i>	10,06±5,04	1,46-22,7 (8,2)
<i>PRL(µg/L)</i>	18,2±12,49	3-60 (12,2)
<i>Estradiol (pg/ml)</i>	71,11±85,74	5-440 (48)

Çalışmaya katılan düşük over rezervli hasta grubunun yaş değeri ortalama 32,31±2,53 bulunmuştur. Vücut kitle indeksi değeri ortalama 24,8±3,78 bulunmuştur. Menars yaşı değeri ortalama 12,77±1,35 bulunmuştur. Antral folikül sayısı ortalama 3,83±2,9 , AMH düzeyi 0,01 ile 1 arasında değişmekte olup ortalama 0,49±0,33 bulunmuştur. TSH düzeyi ortalama 2,79±1,65 , LH düzeyi ortalama 6,83±3,14 , FSH düzeyi ortalama 10,06±5,04 , PRL düzeyi ortalama 18,2±12,49 ve estradiol düzeyi ortalama 71,11±85,74 bulunmuştur. (Tablo:2)

Tablo 3. Normal Over Rezervi Olan (Kontrol) Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Verileri

NOR Grubu	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>
<i>Yaş</i>	30,8±2,52	24-35 (30)
<i>Vücut Kitle İndeksi</i>	24,69±3,68	17-34,5 (24,4)
<i>Menars Yaşı</i>	13,17±1,22	12-16 (13)
<i>Antral Folikül</i>	11,23±6,17	2-20 (10)
<i>AMH</i>	1,95±2,28	1,1-12,2 (1,05)
<i>TSH(mIU/L)</i>	1,9±0,92	0,55-4,27 (1,6)
<i>LH(mIU/ml)</i>	7,13±4,43	0,1-25 (6,1)
<i>FSH(mIU/ml)</i>	8,87±4,15	1,76-12,6 (7,93)
<i>PRL(µg/L)</i>	19,29±10,17	3,98-42,9 (16)
<i>Estradiol(pg/ml)</i>	55,47±48,51	8,6-270 (45,6)

Yaş değeri ortalama 30,8±2,52 bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ortalama 24,69±3,68 bulunmuştur. Menars yaşı ortalama 13,17±1,22 bulunmuştur. Antral folikül sayısı ortalama 11,23±6,17 bulunmuştur. AMH değeri ortalama 1,95±2,28, TSH değeri ortalama 1,9±0,92, LH değeri ortalama 7,13±4,43, FSH değeri ortalama 8,87±4,15 bulunmuştur. PRL değeri ortalama 19,29±10,17 olup, estradiol değeri ortalama 55,47±48,51 bulunmuştur. (Tablo:3)

Tablo 4: Menstrüel Siklus Düzenine Göre Dağılım

		n	%
DOR Grubu	Düzenli	30	83,4
	Düzensiz	5	16,6
NOR Grubu	Düzenli	35	100

Çalışma grubunun, %83,4'ü (n=30) siklusu düzenli , %16,6'sının (n=5) ise menstrüel siklusu düzensiz iken, normal over rezervi olan kontrol grubun tamamının menstrüel sikluları düzenli bulunmuştur.(Tablo:4)

Tablo 5: Bilinen Hastalık Dağılımı

		n	%
DOR Grubu	Yok	34	97,1
	Epilepsi	1	2,9
NOR Grubu	Yok	34	97,1
	Epilepsi	1	2,9

DOR grubunun, %97'sinin (n=34) hastalığı yok iken, %2,9'unda (n=1) epilepsi hastalığı vardır. Kontrol grubunun , %97,1'inde (n=34) bilinen hastalık yok iken, %2,9'unda (n=1) epilepsi hastalığı vardır. (Tablo:5)

Tablo 6: İlaç Kullanımına Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Yok	35	100
NOR Grubu	Yok	34	97,1
	Topamax	1	2,9

DOR grubunun, %97.'inde (n=34) ilaç kullanımı yok iken, %2,9'u (n=1) topamax kullanmaktadır.Kontrol grubunun , %100'ü (n=35) ise ilaç kullanmamaktadır.(Tablo:6)

Tablo 7: Sigara Kullanımına Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Yok	28	80,0
	Var	7	20,0
NOR grubu	Yok	33	94,3
	Var	2	5,7

DOR grubunun %80'i (n=28) sigara içmiyor iken, %20'si (n=7) ise sigara kullanmaktadır. Kontrol grubunun %94,3'ü (n=33) sigara içmiyor iken, %5,7'si (n=2) ise sigara kullanmaktadır. (Tablo:7)

Tablo 8: Geçirilmiş Cerrahi Öyküsüne Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Yok	27	77,1
	L/S Bilateral Salpenjektomi	1	2,9
	Diagnostik Histeroskopi	3	8,6
	Laparotomik Myomektomi	2	5,7
	Diagnostik Laparoskopi	2	5,7
NOR grubu	Yok	28	80,0
	L/S Bilateral Salpenjektomi	1	2,9
	Diagnostik Histeroskopi	2	5,7
	Histeroskopik Polipektomi	2	5,7
	L/S Unilateral Salpenjektomi	1	2,9
	Diagnostik L/S + H/S septum rezeksiyonu	1	2,9

DOR grubunun , %77,1'inde (n=27) geçirilmiş cerrahi öyküsü yok iken , %2,9'u (n=1) laparoskopik bileteral salpenjektomi, %8,6'sı (n=3) diagnostik histeroskopi, %5,7'si (n=2) laparotomik myomektomi, ve %5,7'si (n=2) diagnostik laparoskopi ameliyatı olmuştur.

Kontrol grubunda ise, %80'inde (n=28) geçirilmiş cerrahi öyküsü yok iken, %2,9'u (n=1) laparoskopik bileteral salpenjektomi, %5,7'si (n=2) diagnostik histeroskopi, %5,7'si (n=2) histeroskopik polipektomi %2,9'u (n=1) laparoskopik unilateral salpenjektomi ve %2,9'u (n=1) diagnostik laparoskopi + histeroskopik septum rezeksiyonu yapılmıştır.(Tablo:8)

Tablo 9: Anti-TPO Varlığına Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Anti-TPO(-)	29	82,9
	Anti-TPO(+)	6	17,1
NOR grubu	Anti-TPO(-)	28	80,0
	Anti-TPO(+)	7	20,0

Kontrol grubunun , %80'i (n=28) anti-TPO negatif iken, %20'si (n=7) ise pozitifdir. Çalışma grubunun, %82,9'u (n=29) anti-TPO negatif iken, %17,1'i (n=6) ise pozitifdir. (Tablo:9)

Tablo 10: Anti-TG Varlığına Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Anti-TG(-)	28	80,0
	Anti-TG(+)	7	20,0
NOR grubu	Anti-TG(-)	30	85,7
	Anti-TG(+)	5	14,3

DOR grubunun %80'i (n=28) anti-TG negatif iken, %20'si (n=7) ise pozitifdir. Kontrol grubunda ise bu oran %85,7'si (n=30) anti-TG negatif iken, %14,3'ü (n=5) ise pozitif olarak bulunmuştur.(Tablo:10)

Tablo 11: Anti-Adrenal Antikor (AAA) Varlığına Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	AAA(-)	23	65,7
	AAA(+)	12	34,3
NOR grubu	AAA(-)	29	82,9
	AAA(+)	6	17,1

DOR grubunun, %34,3'ü (n=12) AAA (+) iken, %65,7'si (n=23) AAA(-) bulunmuştur. Kontrol grubunun ise,%17,1'i (n=6) AAA(+) iken, %82,9'u (n=29) bulunmuştur. (Tablo:11)

Tablo 12: Ailede Erken Menopoz Öyküsüne Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Yok	29	82,9
	Var	6	17,1
NOR grubu	Yok	31	88,6
	Var	4	11,4

DOR grubunda, %82,9 (n=29) ailede erken menopoz öyküsü yok iken, %17,1’inde (n=6) ise erken menopoz öyküsü vardır. Kontrol grubunun %88,6’sında (n=31) ailede erken menopoz öyküsü yok iken, %11,4’ünde (n=4) ise vardır. (Tablo:12)

Tablo 13: Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsüne Göre Dağılım

		n	%
DOR Grubu	Yok	25	71,4
	Var	10	28,6
NOR Grubu	Yok	28	80,0
	Var	7	20,0

DOR grubunun, %71,4'ünde (n=25) ailede bilinmeyen infertilite öyküsü yok iken, %28,6'sında (n=10) ise vardır. Kontrol grubunun, %80'inde (n=28) ailede bilinmeyen infertilite öyküsü yok iken, %20'sinde (n=7) ise vardır.(Tablo:13)

Tablo 14: Birinci Derece Akrabada Otoimmün Hastalık Öyküsüne Göre Dağılım

		n	%
DOR grubu	Yok	23	65,7
	Var	12	34,3
NOR grubu	Yok	28	80,0
	Var	7	20,0

DOR grubunun, %34,3'ünün (n=12) birinci derece akrabasında otoimmün hastalık öyküsü mevcut iken , %65,7'sinde (n=23) aile öyküsü yoktur. Kontrol grubunun %20'inde (n=7) ailede bilinmeyen infertilite öyküsü mevcut iken, %80'inde (n=28) ise yoktur.(Tablo:14)

Tablo 15: Ailede Görülen Otoimmün Hastalıklar

		n	%
DOR grubu	Yok	23	65,7
	Tiroidit	8	22,9
	Tip 1 Diyabetes Mellitus	4	11,4
NOR grubu	Yok	26	74,3
	Tiroidit	5	14,3
	Tip 1 Diyabetes Mellitus	4	11,4

DOR grubunun, %65,7'sinde (n=23) ailesinde otoimmün hastalık öyküsü yok iken, %22,9'unda (n=8) tiroid bozuklukları, %11,4'ünde (n=4) tip 1 diyabetes mellitus öyküsü saptanmıştır. Kontrol grubunun ise , %74,3'inde (n=26) ailesinde otoimmün hastalık öyküsü yok iken, %14,3'ünde (n=5) tiroid bozuklukları, %11,4'ünde (n=4) tip 1 diyabetes mellitus bulunmuştur. (Tablo:15)

Tablo 16: Çalışma ve Kontrol Grupları Anti-TPO Varlığına Göre Parametreleri Karşılaştırma

		<i>Anti-TPO</i>		p
		(-)	(+)	
<i>Grup</i>	<i>DOR</i>	29 (%41,4)	6 (%8,6)	0,759
	<i>NOR</i>	28 (%40)	7 (%10)	

^b*Chi-Square Testi* * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Çalışma ve kontrol grupları arası anti-TPO varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:16)

Tablo 17: AAA Varlığı ile Anti-TPO Varlığına Göre Parametreleri Karşılaştırma

		<i>Anti-TPO</i>		p
		(-)	(+)	
<i>Grup</i>	<i>AAA(+)</i>	14 (%20)	4 (%5,8)	0,643
	<i>AAA(-)</i>	43 (%61,3)	9 (%12,9)	

^b*Chi-Square Testi* * $p<0,05$ ** $p<0,01$

AAA pozitif ve negatif bireyler arasında anti-TPO varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:17)

Tablo 18: Çalışma ve Kontrol Grupları Arası Anti-Adrenal Antikor (AAA) Varlığını Karşılaştırma

		<i>Anti-Adrenal Antikor</i>		p
		(-)	(+)	
<i>Grup</i>	<i>DOR</i>	23 (%32,8)	12 (%17,1)	0,101
	<i>NOR</i>	29(%41,5)	6 (%8,6)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$

*****Çalışma ve kontrol grupları arası, DOR grubunda anti-adrenal antikor pozitiflik oranları kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmasına karşın, aralarında anti-adrenal antikor pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:18)**

Tablo 19: AAA Pozitifliği ile Biyokimyasal ve USG Parametreleri Karşılaştırma

		<i>N</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>	<i>p</i>
<i>AMH</i>	<i>AAA (-)</i>	52	2±2,06	0,01-8,38 (1,33)	0,084
	<i>AAA (+)</i>	18	1,68±2,94	0,1-12,2 (0,48)	
<i>FSH</i>	<i>AAA (-)</i>	52	8,97±4,43	1,76-22,7 (7,75)	0,624
	<i>AAA (+)</i>	18	9,32±4,81	1,46-20,7 (8,2)	
<i>Antral Folikül</i>	<i>AAA (-)</i>	52	7,33±5,61	0-20 (6)	0,865
	<i>AAA (+)</i>	18	8,11±7,37	0-20 (6)	

Mann Whitney Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Çalışma ve kontrol grubunda olan toplam 70 hasta içinde %25,8'inin (n=18) alınan serum örneğinde AAA pozitifliği saptanmış olup, %74,2'sinde (n=52) AAA (-) bulunmuştur.

AAA varlığına göre antikor pozitif ve negatif olan gruplar arası AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). AAA pozitif ve negatif saptanan gruplar arası TV-USG ile tespit edilen antral folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). AAA pozitif ve negatif saptanan gruplar arası FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:19)

Tablo 20: AAA Varlığına Göre Demografik Verileri Karşılaştırma

		<i>N</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max</i> <i>(Median)</i>	<i>p</i>
<i>Yaş</i>	<i>AAA(-)</i>	2	31,4±2,97	24-35	0,957
	<i>AAA(+)</i>	8	31,6±2,51	26-35	
<i>BMI</i>	<i>AAA(-)</i>	2	24,98±3,8	17,8-35	0,806
	<i>AAA(+)</i>	8	24,05±3,1	17-30,1	
<i>Mann Whitney Testi *p<0,05 **p<0,01</i>					

AAA pozitif ve negatif olan gruplar arası yaş ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:20)

Tablo 21: AAA Varlığına Göre Ailede Erken Menopoz Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Erken Menopoz Öyküsü</i>		p
<i>Grup</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	0,503
	<i>AAA(-)</i>	45 (%64,3)	7 (%10)	
	<i>AAA(+)</i>	15 (%21,4)	3 (%4,3)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$

AAA pozitif ve negatif gruplar arası ailede erken menopoz öyküsünün olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:21)

Tablo 22: AAA Varlığına Göre Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü</i>		p
<i>Grup</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	0,090
	<i>AAA(-)</i>	42 (%60)	10 (%14,3)	
	<i>AAA(+)</i>	11 (%15,7)	7 (%10)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$

AAA pozitif ve negatif gruplar ile ailede bilinmeyen infertilite öyküsü olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:22)

Tablo 23: AAA Varlığına Göre Ailede Otoimmün Hastalık Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Birinci Derece Akrabada Otoimmün Hastalık Öyküsü</i>		p
<i>Grup</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	<i>0,006*</i>
	<i>AAA(-)</i>	41 (%58,6)	11 (%15,7)	
	<i>AAA(+)</i>	8(%11,4)	10(%14,3)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$

AAA pozitif ve negatif gruplar ile ailede otoimmün hastalık öyküsü olması kıyaslandığında, **AAA pozitif grup ile ailede otoimmün hastalık öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,006$, $p<0,05$)**(Tablo:23)

Tablo 24: AAA(+) DOR ve NOR Grupları Arası Biyokimyasal ve USG Parametrelerini Karşılaştırma

		<i>N</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>	<i>p</i>
<i>AMH</i>	<i>NOR</i>	6	4,38±4,03	1,1-12,2 (3,15)	<i>0,001**</i>
	<i>DOR</i>	12	0,38±0,23	0,1-0,8 (0,4)	
<i>Antral Folikül</i>	<i>NOR</i>	6	17±5,62	6-20 (20)	<i>0,001**</i>
	<i>DOR</i>	12	3,67±2,23	0-7 (3)	
<i>FSH</i>	<i>NOR</i>	6	7,26±2,94	4,33-12,4 (6,43)	0,111
	<i>DOR</i>	12	10,35±5,33	1,46-20,7 (8,45)	

Mann Whitney Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

AAA (+) olan çalışma grubu hastalarının AMH değerinin kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$) AAA (+) saptanan düşük over rezervli çalışma grubunun saptanan antral folikül sayısının kontrol grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$) Gruplara göre FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:24)

Tablo 25: AAA(+) DOR ve NOR Grupları Arası Ailede Erken Menopoz Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Erken Menopoz</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
Grup	NOR	5 (%27,8)	1 (%5,6)	0,730
	DOR	10 (%55,5)	2 (%11,1)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$

Gruplar ile ailede erken menopoz öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:25)

Tablo 26: AAA (+) DOR ve NOR Grupları Arası Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede İnfertilite Öyküsü</i>		p
<i>Grup</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	0,428
	<i>NOR</i>	3 (%16,7)	3 (%16,7)	
	<i>DOR</i>	8 (%14,3)	4 (%8,6)	

^bChi-Square Testi * $p < 0,05$

Gruplar ile ailede infertilite öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). (Tablo:26)

Tablo 27: AAA(+) Çalışma ve Kontrol Grupları Arası Ailede Otoimmün Hastalık Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Birinci Derece Akrabada Otoimmün Hastalık Öyküsü</i>		p
<i>Grup</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	0,737
	<i>NOR</i>	3 (%16,7)	3 (%16,7)	
	<i>DOR</i>	5 (%14,3)	7 (%8,6)	

^bChi-Square Testi * $p < 0,05$

Gruplar ile ailede otoimmün hastalık öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). (Tablo:27)

Tablo 28: DOR Alt Grubu AAA Varlığına Göre Biyokimyasal ve USG Parametrelerini Karşılaştırma

		<i>N</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>	<i>p</i>
<i>AMH</i>	<i>AAA(-)</i>	23	0,55±0,36	0,01-1 (0,5)	0,168
	<i>AAA(+)</i>	12	0,38±0,23	0,1-0,8 (0,4)	
<i>Antral Folikül</i>	<i>AAA(-)</i>	23	3,91±3,23	0-12 (3)	0,929
	<i>AAA(+)</i>	12	3,67±2,23	0-7 (3)	
<i>FSH</i>	<i>AAA(-)</i>	23	9,9±5	4,4-22,7 (7,95)	0,444
	<i>AAA(+)</i>	12	10,35±5,33	1,46-20,7 (8,45)	

Mann Whitney Testi **p*<0,05 ***p*<0,01

AAA pozitif ve negatifliğine göre gruplar arası AMH değerleri kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05). Gruplar arası antral folikül sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05). Gruplar kıyaslandığında FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05). (Tablo:28)

Tablo 29: DOR Grubunda AAA Varlığına Göre Ailede Erken Menopoz Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Erken Menopoz Öyküsü</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
<i>DOR</i>	<i>AAA(-)</i>	19 (%)	4 (%)	0,957
	<i>AAA(+)</i>	10 (%)	2 (%)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Çalışma grubu içinde AAA pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında ailede erken menopoz öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:29)

Tablo 30: DOR Alt Grubunda AAA Varlığına Göre Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
<i>DOR</i>	<i>AAA(-)</i>	17 (%)	6 (%)	0,652
	<i>AAA(+)</i>	8 (%)	4 (%)	

^bChi-Square Testi ** $p<0,05$ ** $p<0,01$

Çalışma grubu içinde anti-adrenal antikor pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında ailede bilinmeyen infertilite öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:30)

Tablo 31: DOR Alt Grubunda AAA Varlığına Göre Ailede Otoimmün Hastalık Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Birinci Derece Akrabada Otoimmün Hastalık Öyküsü</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
DOR	AAA(-)	18 (%)	5 (%)	0,030*
	AAA(+)	5(%)	7 (%)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Çalışma grubu içinde AAA pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında **anti-adrenal AAA(+) DOR grubunda birinci derece akrabada otoimmün hastalık öyküsü sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0,030$, $p<0,05$).** (Tablo:31)

Tablo 32: NOR Alt Grubu için AAA Varlığına Göre Biyokimyasal ve USG Parametrelerini Karşılaştırma

		<i>N</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>	<i>p</i>
<i>AMH</i>	<i>AAA(-)</i>	29	3,2±2,07	1,1-8,38 (2,6)	0,511
	<i>AAA(+)</i>	6	4,38±4,03	1,1-12,2 (3,15)	
<i>Antral Folikül</i>	<i>AAA(-)</i>	29	10,03±5,65	2-20 (8)	0,026*
	<i>AAA(+)</i>	6	17±5,62	6-20 (20)	
<i>FSH</i>	<i>AAA(-)</i>	29	7,78±2,55	1,76-12,6 (7,14)	0,406
	<i>AAA(+)</i>	6	7,26±2,94	4,33-12,4 (6,43)	

*Mann Whitney Testi *p<0,05 **p<0,01*

Kontrol grubu AAA pozitif ve negatif bireyler kıyaslandığında, AMH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Gruplar arası FSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). **AAA(+) olan grubun TV-US ile saptanan antral folikül sayısının AAA(-) olan gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,026;p<0,05$).** (Tablo:32)

Tablo 33: NOR Alt Grubunda AAA Varlığına Göre Ailede Erken Menopoz Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Erken Menopoz Öyküsü</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
<i>NOR</i>	<i>AAA(-)</i>	26 (%)	3 (%)	0,658
	<i>AAA(+)</i>	5 (%)	1 (%)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Kontrol grubu AAA pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında ailede erken menopoz öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo:33)

Tablo 34: NOR Alt Grubunda AAA Varlığına Göre Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Ailede Bilinmeyen İnfertilite Öyküsü</i>		p
		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	
<i>NOR</i>	<i>AAA(-)</i>	25 (%)	4 (%)	0,044*
	<i>AAA(+)</i>	3 (%)	3 (%)	

^bChi-Square Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$

Kontrol grubu AAA pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında AAA(+) sağlıklı bireylerin ailelerinde bilinmeyen infertilite öyküsü olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,044;p<0,05$). (Tablo:34)

Tablo 35: NOR Alt Grubunda AAA Varlığına Göre Ailede Otoimmün Hastalık Öyküsü Karşılaştırma

		<i>Birinci Derece Akrabada Otoimmün Hastalık Öyküsü</i>		p
<i>NOR</i>		<i>Yok</i>	<i>Var</i>	0,135
	<i>AAA(-)</i>	23 (%)	6 (%)	
	<i>AAA(+)</i>	3 (%)	3 (%)	

^b*Chi-Square Testi* * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Kontrol grubu AAA pozitif ve negatif gruplar kıyaslandığında birinci derece akrabada otoimmün hastalık görülmesi ile gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). (Tablo:36)

4.TARTIŞMA

Otoimmün patogeneze, prematür over yetmezliği olgularında %10 ila 30 arası altta yatan etiyoloji olarak gösterilmektedir. Ovaryan otoimmünitenin erken tanımlanması; over fonksiyonları geri dönüşümsüz kaybedilmeden tedavi seçeneklerinin oluşturulmasına olanak sağlayabilir. (87)

POY tanısı almış kadınlarda eş zamanlı otoimmün hastalık görülme sıklığı %10-55 arası değişmektedir. (113)

Düşük over rezervi olan kadınlarda altta yatan etyolojilerin POY ile benzer olduğu ve DOR saptanan hasta grubunda otoimmünitenin ve genetik yatkınlığın araştırılmasının gerekliliğini belirtebilmek adına çalışmada iki faktöre odaklanılmıştır : ailede bilinen otoimmün hastalık, erken menopoz, bilinmeyen infertilite öyküsü ve serum anti-adrenal antikorların varlığı.

Çalışmada; ailede bilinen otoimmün hastalık öyküsü, ailede erken menopoz ve bilinmeyen infertilite öykülerinin varlığı açısından çalışma ve kontrol gruplarının anamnezleri alınmıştır.

Benzer konuda yapılmış çalışmaların bulguları ile korele olarak aile öykülerinde tiroid bozuklukları yaygın olarak saptanmıştır. Tiroid bozukluklarına ek olarak ailede tip 1 diyabetes mellitus öyküleri de bulunmuştur.

Düşük over rezervi olan yada okült POY olan hastalar POY spektrumunda, hatta POY ön habercisi durumlar olarak değerlendirilip POY semptomlarından daha çok infertilite şikayeti ile karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta grupları için kabul edilmiş, evrensel bir tanı kriteri bulunmamaktadır. Düşük over rezervi/zayıf ovaryan yanıt için günümüzde ‘‘Bologna Kriterleri’’ kullanılmaktadır. Bologna Kriterleri ;

1- yaş $\geq$ 40

kötü over yanıtının (POR) için diğer risk faktörlerin varlığı:

2- Daha önce konvansiyonel stimulasyonla ≤ 3 oosit elde edilmesi

3- Anormal over rezerv testi varlığı (AFC< 5-7 veya AMH 0,5-1,1 ng / ml).

Üç kriterden en az ikisini karşılaması DOR/POR tanısı için yeterli sayılmaktadır.(3)

DOR ve okült POY hasta gruplarında tanıda gecikme sonucu over rezervi tükenme hızının artması sonucunda aşikar prematür over yetmezliği gelişebilir. Bu sebeptendir ki, bu hastalarda altta yatan etyolojinin belirlenmesi giderek önem kazanmaktadır.

4.1. AAA Pozitivite Değerlendirmesi

Çalışmada 35 yaş altı olup, düşük over rezervi olan 35 çalışma grubu ile normal over rezervi olan 35 kontrol grubu arasında anti-adrenal antikor varlığı araştırılmıştır. Düşük over rezervi olan çalışma grubunun %34,3'ünde (n=12) AAA pozitifliği saptanmış iken, normal over rezervi kontrol grubunda bu oran %17,1(n=6) olarak bulunmuştur.

Çalışmada, literatür ile uyumlu olacak şekilde düşük over rezervi olan grupta AAA pozitifliği daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p>0.05) Örneklem grubunun küçük olmasının çalışmanın anlamlı sonuç elde edebilmek için yetersiz kalmasına sebebiyet verdiği düşünülmektedir.

Erken menarş ve sigara düşük over rezervi ve prematür over yetmezliği için gösterilebilecek risk faktörlerindendir. DOR grubunda ortalama menarş yaşı $12,77 \pm 1,35$, kontrol grubunda ise $13,17 \pm 1,22$ 'dir. Sigara içiciliği DOR grubunda %80 (n=7), kontrol grubunda ise %5,7 (n=2) olarak bulunmuştur. Her iki veri sonuçları literatür ile örtüşmektedir.(134,135)

DOR ve kontrol grupları kıyaslandığında anti-TPO varlığı ile gruplar arası istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. (p>0,05) Ayrıca AAA pozitif ve negatif bireyler arasında da anti-TPO varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

POY tanısı alan bireylerde en sık otoimmün birliktelik otoimmün tiroid hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir. Ancak over rezervinde azalmayı anti-TPO ve tiroid hormonları ile ilişkilendiren ana

patofizyoloji henüz aydınlatılamamıştır. DOR ve tiroid otoimmünitesi üzerine yapılmış birçok çalışma ile sonuçların değişkenlik gösterdiği izlenmiştir. 5000 Belçikalı kadın üzerinde yapılan bir çalışmada düşük over rezervi ile tiroid otoimmünitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bahri ve ark. yaptığı 775 reproduktif çağda sağlıklı kadını içeren bir çalışmada, popülasyonun 12 yıllık takibi sonrasında düşük over rezervi gelişen grupta anti-TPO düzeylerinin diğer gruplara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Düşük over rezervi ile hipotiroidizm ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma literatürde yer almaktadır. (136,137,138)

AAA varlığına göre gruplar kıyaslandığında; AAA pozitif ve negatif gruplar arası serum FSH,AMH düzeyleri ve antral folikül sayılarında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Normal over rezervi olup AAA pozitif saptanan kontrol grubu kadınlarda henüz otoimmün bozukluğun klinik semptomları ortaya çıkmamış olabilir. AAA pozitif saptanması ardından ilerleyen dönemde eşlik eden otoimmün bozukluk (DOR/POY) görülmesi muhtemel olacaktır. (39,106)

Çalışmada AAA pozitif ve negatif bireylerde, ailede erken menopoza öyküsü ve bilinmeyen infertilite öyküsü ile aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. (p değeri : 0,503)

Etyolojide otoimmünitenin yer aldığı DOR ve POY olgularında eşlik eden otoimmün hastalık prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmada AAA pozitifliği saptanan grupta ailede otoimmün hastalık öyküsü ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Literatür de bu doğrultuda veriler sunmaktadır. Kosir ve ark. yaptığı 37 kadını kapsayan bir çalışmada, 20 POY tanılı çalışma grubunda %55'e varan oranlarda ailede otoimmün hastalık öyküsü saptanmıştır. (139)

AAA pozitif saptanan bireyler kendi içinde AAA pozitif DOR çalışma grubu ve AAA pozitif NOR kontrol grubu olarak alt gruplara ayrıldığında ;

AAA pozitif çalışma grubu serum AMH düzeylerinin kontrol grubuna düşük saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,001, p<0,01$) AAA pozitif çalışma grubu antral folikül sayısının kontrol grubuna kıyasla düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,001, p<0,01$) Literatürdeki veriler de AMH ve antral folikül sayısının düşük over rezervi olan olgularda düşük saptandığını destekler niteliktedir. (140)

AAA pozitif çalışma ve kontrol grupları aile öyküleri ile kıyaslandığında; çalışma ve kontrol grupları ile ailede erken menopoza, bilinmeyen infertilite ve otoimmün hastalık öyküsü arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. İki grupta da aile öyküsünün benzer oranlarda bulunmuş olması, otoimmünitenin aile öyküsü ve genetik faktörler ile ilişkisini destekler niteliktedir.

4.2. DOR Alt Grubu Değerlendirme

Düşük over rezervi olan çalışma grubu ayrı bir alt grup olarak ele alındığında, %34,3'ünde ($n=12$) AAA pozitifliği saptanmıştır.

Anti-adrenal antikor (AAA), subklinik Addison hastalığının mevcudiyetini gösteren veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde Addison hastalığı gelişme riskini gösteren en hassas belirteçlerdendir. (39) Spontan POY saptanan AAA pozitif hasta grupları Addison hastalığı açısından risk altındadır. (106)

Jing ve ark. yaptığı bir çalışmada 250 idiopatik POY tanısı almış, 256 sağlıklı kontrol grubu olan toplam 406 kadın arasında indirekt immünfloresan ile AAA varlığı (AAA) karşılaştırılmıştır. İdiopatik POY grubunda AAA pozitifliği %19,2 iken kontrol grubunda bu oran %5,9 bulunmuştur. ($P < 0,01$) Dikkat çekici olan ise adrenal fonksiyonları takip edilen 15 POY ve AAA pozitif hastadan birinde 3 yıl sonra adrenal yetmezlik semptomları gelişmiştir. Literatürde AAA pozitif saptanan olguların subklinik Addison hastalığı araştırılması amacıyla ileri değerlendirmesi önerilmektedir.

AAA pozitif ve negatif gruplar arasında serum FSH, AMH düzeyleri ve antral folikül sayıları ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Gleicher ve ark. yaptığı bir çalışmada düşük over rezervi, okült prematür over yetmezliği durumları ile prematür over yetmezliği arasında etyolojik açıdan benzerlikler olduğu

belirtilmiştir. Bu benzerlik, 40 yaş altı düşük over rezervi olgularının erken over rezerv kaybı ile prematür over yetmezliğinin hafif bir öncüsü olabileceği tartışmasını desteklemektedir.

Düşük over rezervi olgularında altta yatan etyoloji farketmeksizin östrojen, inhibin ve AMH sentezinde azalma ile karakterize düşük AMH ve yüksek FSH düzeyleri mevcuttur. Bu durum çalışma grubunda AAA pozitif ve negatif gruplar arası serum FSH,AMH düzeyleri ve antral folikül sayısında istatistiksel anlamlı farklılık olmamasını açıklamaktadır.

Çalışmada AAA pozitif ve negatif DOR olan çalışma grubu hastaları kıyaslandığında, gruplar arası ailede bilinmeyen infertilite ve erken menopoz öyküsü ile istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte AAA pozitif grup ile ailede otoimmün hastalık öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. ($p=0.006, p<0.05$) Genetik yatkınlığın düşük over rezervi ve prematür over yetmezliği etyolojisinde yer almasının yanı sıra, otoimmünitenin de primer nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Antikor pozitifliği ve otoimmün hastalık arasındaki sıkı ilişkiyi literatürde de destekleyen veriler mevcuttur.

4.3. NOR Alt Grubu Değerlendirme

Normal over rezervi olan kontrol grubu bir alt grup olarak ele alınıp, AAA pozitif ve negatifliğine göre kıyaslandığında ; gruplar arası serum FSH,AMH düzeylerine göre istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ancak beklenenin aksine AAA pozitif olan grubun antral folikül sayısının AAA negatif gruba kıyasla yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu durum, normal over rezervi olan kontrol grubunun polikistik over sendromu olan kadınları da içeriyor olması ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda PKOS ile otoimmünite arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Otoimmün tiroidit ve anti-tiroid antikor prevalansları PKOS'ta daha yüksektir.

Kontrol grubunda, AAA pozitifliği %17,1'dir.(n=6) Bu oran literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha yüksek bulunmuştur. Falorni ve ark. yaptığı bir çalışmada AAA pozitifliği, Graves'li 3/92 (% 3) hastada, tip 1 diyabetes mellitus'ta 1/180'de (% 0,6) ve 0/106 sağlıklı gönüllüde bulunmuştur. (103)

Dal Pra ve ark. yaptığı bir çalışmada POY ve Addison hastalığı olan hastalarda % 93 AAA pozitifliği tespit ederken, POY ve adrenal dışı otoimmün hastalığı olanlarda sadece % 8 ve izole POY'da % 10 olarak saptanmıştır.

Kontrol grubu AAA pozitif ve negatif alt grupları aile öykülerine bakılarak karşılaştırıldığında, ailede erken menopoz ve otoimmün hastalık öyküsü ile aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Gruplar arasında ailede bilinmeyen infertilite öyküsü ile istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p= 0,044$) PKOS ile etyolojisinde rol oynayan genetik ve otoimmün faktörler bu durumu açıklayabilmektedir.

Literatürde düşük over rezervi olan olgularda anti-adrenal antikor taranması ve antikor pozitifliği ile aile öyküsü ile genetik yatkınlığın korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Örneklem sayısının az olması çalışmanın temel kısıtlaması olduğu söylenebilir. Ancak elde edilen veriler doğrultusunda düşük over rezervi saptanan bireylerde detaylı bir anamnez alınması ve aile öyküsünün detaylandırılması ardından DOR risk faktörleri olan ve aile öyküsü olan bireylerde anti-adrenal antikor araştırılmasının etyolojik ve tanısal değerlendirmeye dahil edilmesi yanlış olmayacaktır. Literatür ile korele daha anlamlı veriler elde etmek adına ileri çalışmaların daha geniş bir popülasyon üzerinde yapılması uygun olacaktır.

6. EKLER

EK-1 : Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

- Bu bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı infertilite kliniğine başvuran kadınları '35 Yaş Altı Düşük Over Rezervi Olan Hastalarda Otoimmün Marker Taranması ' araştırmasına davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Sorumlu Araştırmacının adı,soyadı : İpek Merve Evrûke

Araştırmayı yürütecek kuruluşun adı : İstanbul Üniversitesi -İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Araştırmanın adı : 35 Yaş Altı Düşük Over Rezervi Olan Hastalarda Otoimmün Marker Taranması

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim dalının İnfertilite bölümü tarafından tasarlanan çalışma kapsamında planlanmış olan yukarıda adı yazılı çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir.
- Çalışmanın amacı yaş altı olup 'Bologna Kriterleri'ne göre düşük over rezervi saptanmış olan hastalarda, hastalardan alınan periferik kan örneklerinde otoimmün belirteç (anti-tiroid antikor, anti-adrenal antikor) araştırılması ve antikor varlığının taranmasıdır. Düşük over rezervi ve prematür over yetmezliği nedenlerinde otoimmünite bir risk faktörü olup fertilitiyi etkilemektedir.
- Çalışmaya 35 yaş altında olup 'Bologna Kriterleri'ne göre 'düşük over rezervi' saptanan hastalar dahil edilmektedir. Kontrol grubu olarak ise 35 yaş altında olup 'Bologna Kriterleri'ni karşılamayan, düşük over rezervi olmayan hastalar dahil edilmektedir. Geçirilmiş over cerrahisi olan ve ek otoimmün hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.
- Çalışmaya 70 gönüllü dahil edilecektir. Gönüllüler Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının İnfertilite bölümünde düşük over rezervi nedenli İVF planlanan hastalar ve kontrol grubu olarak erkek faktörü nedenli İVF planlanan hastalardan oluşmaktadır.
- Gerek görüldüğünde biz doktorlarınız tarafından araştırmadan çıkarılma, araştırmadan kendi isteğinizle veya tarafımızca çıkarıldığınız taktirde mevcut takibiniz ve tedavisi açısından aksama olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız halinde sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra

araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

- Size sunulan bilgilerden herhangi birini anlamakta güçlük çekerseniz hekiminize açıklaması için lütfen danışınız

Çalışmada size veya bağlı bulunduğunuz sağlık kurumuna (özel sigorta ve benzeri) herhangi bir mali yükümlülük getirilmeyecektir. Bu çalışma Çalışmaya katılanların ve katılmak istemeyenlerin, genel tıbbi bakımlarında herhangi özel bir değişiklik yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmamakta veya imzaladıktan sonra herhangi bir zamanda sebep belirtmeksizin ayrılmakta özgürsünüz. Bu araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra herhangi bir şekilde vazgeçmeniz, daha sonraki tıbbi takip ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız takdirde elde edilecek tıbbi bilgiler, her zaman kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı ve aynı fakültenin Etik Komitesinin incelemesine açık olacaktır. Araştırmada elde edilecek bilgiler yurt içi ve yurt dışında bilimsel toplantılarda ve dergilerde açıklanabilir. Ancak herhangi bir rapor ya da yayında hiçbir şekilde kimliğinizi belirtecek bilgi bulunmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya katılmayı kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

“Doktor tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda 35 yaş altı düşük over rezervi olan hastalarda otoimmün marker taranması konusunda, hastalardan kan alınarak, periferik kan örneklerinde otoantikör varlığının taranmasına dair bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü”

olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin,gizlilik içinde,bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum.Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir.İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.....'yi'dan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım.Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum

Gönüllü bilgileri (adı, soyadı, adres, telefon), tarih ve imza :

Araştırmacının bilgileri (adı, soyadı, adres, telefon), tarih ve imza:İpek Merve Evrûke

Adres : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

7. KAYNAKÇA

- 1) Albright F SP, Fruser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature:report of 11 cases with a digressionan hormonal control of axillary and pubic hair. Am J Med Sci. 1942;204:625-48.
- 2) Cooper, A.R., et al., The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. Fertility and sterility, 2011. 95(6): p. 1890-1897.
- 3) Webber, L., et al., European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod, 2016. 31(5): p. 926-937.
- 4) Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. J ObstetGynaecol 2007;27:16, 10)Cox, L. and J.H. Liu, Primary ovarian insufficiency: an update. International journal of women's health, 2014. 6: p. 235.
- 5) Cox, L. and J.H. Liu, Primary ovarian insufficiency: an update. International journal of women's health, 2014. 6: p. 235.
- 6) - Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1986;67(4):604-6.
- 7) PH K. early menopause:primary ovarian insufficiency and surcigal menopause. Semin Reprod Med. 2010;28:360-69.
- 8) A.J. Fenton Premature Ovarian Insufficiency: Pathogenesis and Management J Midlife Healt, 6 (2015), pp. 147-153.
- 9) Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod 2003;18: 199-206.
- 10) Gold EB, Crawford SL, Avis NE, Crandall CJ, Matthews KA, Waetjen LE, Lee JS, Thurston R, Vuga M, Harlow SD. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. Am J Epidemiol 2013;178: 70-83.
- 11) Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: analyses from the breakthrough generations study. Am J Epidemiol 2012;175: 998-1005
- 12) Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009; 360:606–14.

- 13) Davis SR, Jane F. Sex and perimenopause. *Aust Fam Physician* 2011;40: 274-278.
- 14) Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000;56: 643-649.
- 15) Luisi, S., Orlandini, C., Regini, C. *et al.* Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management. *J Endocrinol Invest* 38, 597–603 (2015).
- 16) Qin Y, Sun M, You L, et al. ESR1, HK3 and BRSK1 gene variants are associated with both age at natural menopause and premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:5.
- 17) Yang J, Cho L, Lim Y, et al. Estrogen receptor-1 genetic polymorphisms for the risk of premature ovarian failure and early menopause. *J Women's Health.* 2010;19(2):297–304.
- 18) R.L. Goldenberg, Jay M. Grodin, D. Rodbard, Griff T. Ross, Gonadotropins in women with amenorrhea: The use of plasma follicle-stimulating hormone to differentiate women with and without ovarian follicles, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 116, Issue 7, 1973.
- 19) La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G, Marzotti S, Volpe A, Falorni A. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22: 277-282.
- 20) Visser, J., Schipper, I., Laven, J. *et al.* Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* 8, 331–341 (2012).
- 21) La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A. Serum anti-müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006;85: 1547-1549.
- 22) Nelson, L. M., Covington, S. N. & Rebar, R. W. An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil. Steril.* 83, 1327–1332 (2005).
- 23) Rebar RW, Cedars MI. Hypergonadotropic form of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21(1):173–191.
- 24) Jiao, X., et al., Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Human reproduction*, 2012. 27(7): p. 2201-2207.
- 25) Freriks K, Timmers HJ, Netea-Maier RT, Beerendonk CC, Otten BJ, van Alfen-van der Velden JA, Traas MA, Mieloo H, van de Zande GW, Hoefsloot LH, Hermus AR, Smeets DF. Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome. *Eur J Med Genet* 2013;56: 497-501.
- 26) Michala L, Goswami D, Creighton SM, Conway GS. Swyer syndrome: presentation and outcomes. *BJOG* 2008;115: 737-741.

- 27) Uzielli ML, Guarducci S, Lapi E, Cecconi A, Ricci U, Ricotti G, et al. Premature ovarian failure (POF) and fragile X premutation females: from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data. *Am J Med Genet.* 1999;84(3):300-3.
- 28) Patsalis PC HJ, Sismoni C. FMRL repeat analysis in patients with ovarian dysfunction or failure. *Am J Med Genet.* 1999;2;83(4):329-30.
- 29) Myrick, L. K. *et al.* Fragile X syndrome due to a missense mutation. *Eur. J. Hum. Genet.* 22, 1185–1189 (2014).
- 30) Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM. The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 2007;87: 456-465.
- 31) Allen, V.M. & Wilson, Robert. (2006). Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 28. 220-250.
- 32) McConkie-Rosell, A. *et al.* Recommendations from multi-disciplinary focus groups on cascade testing and genetic counseling for fragile X-associated disorders. *J. Genet. Couns.* 16, 593–606 (2007).
- 33) Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *Int J Womens Health* 2015;7: 799-810.
- 34) Shelling AN. Premature ovarian failure. *Reproduction.* 2010;140(5):633–641.
- 35) Woad KJ, Watkins WJ, Prendergast D, Shelling AN. The genetic basis of premature ovarian failure. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 2006;46(3):242–244.
- 36) LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1988;16(3):115–22.
- 37) Dal Pra C, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Pedini B, Moscon A, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):565–70.
- 38) Lebovic DI, Naz R. Premature ovarian failure: Think “autoimmune disorder.”. *Sex Reprod Menopause.* 2004;2:230–3.
- 39) Reato G, Morlin L, Chen S, Furmaniak J, Rees Smith B, Masiero S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1255–61.

- 40) Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1985;66:9–14.
- 41) Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev.* 1997;18(1):107-34.
- 42) Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfa E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13: 427- 430.
- 43) Kim JG, Moon SY CY and LJ. Autoimmune premature ovarian failure. *J Obstet Gynecol.* 1995;59–66.
- 44) D. Goswami, G.S. Conway Premature ovarian failure *Hum Reprod Update*, 11 (2005), pp. 391-410.
- 45) Nagamine K PPSH. Positional cloning of the APECED gene. *Nature Genetics.* 1997;17:399-403.
- 46) Welt CK, Falorni A, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels, *J Clin Endocrinol Metab* 90:3069, 2005.
- 47) Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:118–22.
- 48) Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong Z-B, Nelson LM, Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation, *BMC Women's Health* 3:2, 2003.
- 49) 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* 89:777, 1997.
- 50) Magri F, Capelli V, Gaiti M, et al. Impaired outcome of controlled ovarian hyperstimulation in women with thyroid autoimmune disease. *Thyroid.* 2013;23(10):1312-1318.
- 51) Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, Huang RL, Chen CH. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid.* 2017;27(9):1194-1200.
- 52) Tommaselli AP, Valentino R, Savastano S, Randazzo G, Scalfi L, Contaldo F, Dorato M, Lombardi G, Altered glycosylation of pituitary gonadotropins in anorexia nervosa: an alternative explanation for amenorrhea, *Eur J Endocrinol* 132:450, 1995.
- 53) Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. *Gynecol Endocrinol* 2010;26: 555-562.

- 54) Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in long - term survivors of radiation –and chemotherapy treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5307–5314.
- 55) Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27: 927-943.
- 56) Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, Jaffe N, Li FP, Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy, *Am J Obstet Gynecol* 139:62, 1981.
- 57) Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y, Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer, *Cancer* 39:1403, 1977
- 58) Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol* 2000;29: 845-851.
- 59) Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15: 72-75
- 60) Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74: 63- 66.
- 61) Jasti S, Warren BD, McGinnis LK, Kinsey WH, Petroff BK, Petroff MG. The autoimmune regulator prevents premature reproductive senescence in female mice. *Biol Reprod.* 2012;86(4):110
- 62) 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: 2455-2459.
- 63) Hill JA, Welch WR, Faris HMP, Anderson DJ 1990 Induction of class II major histocompatibility complex antigen expression in human granulosa cells by interferon gamma: a potential mechanism contributing to autoimmune ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 162:534–540
- 64) Freudenthal PS, Steinman RM 1990 The distinct surface of human blood dendritic cells, as observed after an improved isolation method. *Proc Natl Acad Sci* 87:7698–7702
- 65) Rock KL, Rothstein L, Gamble S, Fleischacker C 1993 Characterization of antigen-presenting cells that present exogenous antigens in association with class I MHC molecules. *J Immunol* 150:438–446

- 66) Rudensky AY, Preston-Hulburt P, Hong SC, Barlow A, Janeway Jr CA 1991 Sequence analysis of peptide bound to MHC class II molecules. *Nature* 353:622–627
- 67) Falk K, Rotzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG 1991 Allele-specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 351:290–296
- 68) Teh HS, Kisielow P, Scott B, Kishi H, Vematsu Y, Bluthmann H, von Boehmer H 1988 Thymic major histocompatibility complex antigens and the alpha-beta T cell receptor determine the CD4/CD8 phenotype of T cells. *Nature* 335:229–233 67.
- 69) Germain RN 1994 MHC dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell* 76:287–299
- 70) Austyn JM, Smith KG, Morris PJ 1987 T cell activation by anti-CD3 antibodies: function of Fc receptors on B cell blasts, but not resting B cells, and CD18 on the responding T cells. *Eur J Immunol* 17: 1329–1335 70.
- 71) Bohmig GA, Kovarik J, Holter W, Pohanka E, Zlabinger GJ 1994 Specific downregulation of proliferative T cell alloresponsiveness by interference with CD2/LFA-3 and LFA-1/ICAM-1 in vitro. *J Immunol* 152:3720–3728
- 72) Collins TL, Kassner PD, Bierer BE, Burakoff SJ 1994 Adhesion receptors in lymphocyte activation. *Curr Opin Immunol* 6:385–393
- 73) Bierer BE, Sleckman BP, Ratnoffsky SE, Burakoff SJ 1989 The biologic roles of CD2, CD4, and CD8 in T-cell activation. *Annu Rev Immunol* 7:579–599
- 74) Scott P 1993 IL-12: initiation cytokine for cell-mediated immunity. *Science* 260:496–497
- 75) Moore KV, O’Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR 1993 Interleukin 10. *Annu Rev Immunol* 11:165–190
- 76) Trinchieri G 1989 Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 47:187–316
- 77) Herberman RB, Nunn ME, Holden HT, Lavrin DH 1975 Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells. *Int J Cancer* 16:230–239
- 78) Kiessling R, Klein E, Pross H, Wigzell H 1975 “Natural” killer cells in the mouse II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cell. *Eur J Immunol* 5:117–121
- 79) Murphy KM, Heimberger AB, Loh DY 1990 Induction of antigen of intrathymic apoptosis of CD41CD81TCR1 thymocytes in vivo. *Science* 250:1720–1723

- 80) Miller A, Hafler DA, Weiner HL 1991 Tolerance and suppressor mechanisms in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for immunotherapy of human autoimmune diseases. *FASEB J* 5:2560–2566
- 81) Goodnow CC. Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 2007;130:25-35.
- 82) Abbas AK, Lohr J, Knoechel B, Nagabhushanam V. T cell tolerance and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2004;3:471-5.
- 83) Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *N Engl J Med* 2011;365:1612-3
- 84) Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13:391-7.
- 85) McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42:252-65.
- 86) Munir S, Waseem M. Addison Disease [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
- 87) Nicolaides NC, Chrousos, Charmandari E. Adrenal Insufficiency. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA); 2013
- 88) LM N. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–614.
- 89) Pekonen F, Sieberg R, Mäkinen T, Miettinen A, Yli-Korkala O. Immunological disturbances in patients with premature ovarian failure. *Clin Endocrinol.* 1986;25(1):1–6
- 90) Kobayashi M, Nakashima A, Yoshino O, Yoshie M, Ushijima A, Ito M, et al. Decreased effector regulatory T cells and increased activated CD4+ T cells in premature ovarian insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2019;81(6):e13125.
- 91) Vallotton M, Forbes A. Antibodies to cytoplasm of ova. *Lancet.* 2003;2(7457):264–5
- 92) Ruehsen M, De M, blizzard GM, Garcia-Bunuel R, Jones GS. Autoimmunity and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(5):693-703
- 93) A. . Lass Assessment of ovarian reserve—is there a role for ovarian biopsy? *Hum Reprod* , 16 (2001), pp. 1055-1057
- 94) J. Luborsky, R. Pong Pregnancy outcome and ovarian antibodies in infertility patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation *Am J Reprod Immunol*, 44 (2000), pp. 261
- 95) Erichsen MM, et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J*

- 96) Fleseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(1):51-70
- 97) Dalin F, et al. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016, jc20162522
- 98) Bornstein SR, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:364–89.
- 99) O. Winqvist, F.A. Karlsson, O. Kämpe 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease *Lancet*, 339 (1992), pp. 1559-1562
- 100) Song YH, Connor EL, Muir A, et al. Autoantibody epitope mapping of the 21-hydroxylase antigen in autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1108.
- 101) Chen S, Sawicka J, Betterle C, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease, and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1871.
- 102) C. Betterle, C. Dal Pra, F. Mantero, R. Zanchetta Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction *Endocr Rev*, 23 (2002),
- 103) Alberto Falorni, Measuring adrenal autoantibody response: Interlaboratory concordance in the first international serum exchange for the determination of 21-hydroxylase autoantibodies, *Clinical Immunology*, Volume 140, Issue 3, 2011, Pages 291-299, ISSN 1521-6616
- 104) Im K, Mareninov S, Diaz MFP, Yong WH. An Introduction to Performing Immunofluorescence Staining. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:299-311.
- 105) Hoffman GE, Le WW, Sita LV. The importance of titrating antibodies for immunocytochemical methods. *Curr Protoc Neurosci.* 2008;Chapter 2
- 106) - Lin JS, Lai EM. Protein-Protein Interactions: Co-Immunoprecipitation. *Methods Mol Biol.* 2017;1615:211-219.
- 107) A. Falorni, A. Nikoshkov, S. Laureti, et al. High diagnostic accuracy for idiopathic Addison's disease with a sensitive radiobinding assay for autoantibodies against recombinant human 21-hydroxylase *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (1995), pp. 2752-2755.

- 108) C. Betterle, C.D. Pra, B. Pedini, *et al.* Assessment of adrenocortical function and autoantibodies in a baby born to a mother with autoimmune polyglandular syndrome Type 2 *J Endocrinol Invest*, 27 (2004), pp. 618-621.
- 109) K. Nomura, H. Depura, T. Saruta Addison's disease in Japan: characteristics and changes revealed in a nationwide survey *Intern Med*, 33 (1994), pp. 602-604.
- 110) A. Falorni, A. Brozzetti, F. Calcinaro, *et al.* Recent advances in adrenal autoimmunity *Expet Rev Endocrinol Metabol*, 4 (2009), pp. 333-348.
- 111) Flora Sotsiou, G.F. Bottazzo & Deborah Doniach, Department of Immunology, Middlesex Hospital Medical School, London, Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germline cells in endocrine disease and infertility, *Clin. exp. Immunol.* (1980) 39, 97-111.
- 112) R.A.H. Kinch, E.R. Plunkett, M.S. Smout, D.H. Carr Primary ovarian failure: clinicopathological and cytogenetic study *Am J Obstet Gynecol*, 91 (1965), pp. 630-641.
- 113) C DG and B. Five cases of Addison's disease with socalled atrophy of adrenal cortex. *Johns Hopkins Med J.* 1933;52:67-83.
- 114) Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1985;66:9-14.
- 115) Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic autoimmune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2096-100.
- 116) Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. *J Endocrinol Investig.* 2003;26(7):698-702
- 117) De Bellis A, Bellastella G, Falorni A, *et al.* Natural history of autoimmune primary ovarian insufficiency in patients with Addison's disease: from normal ovarian function to overt ovarian dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(4):329-337.
- 118) M. Abalovich, L. Mitelberg, C. Allami, S. Gutierrez, G. Alcaraz, P. Otero Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility *Gynecol endocrinol*, 23 (2007), pp. 279-283
- 119) Sterzl I, Hrdá P, Matucha P, Vavrejnová V, Vondra K, Zamrazil V. Polyglandulární aktivace autoimunity jako projev subklinických endokrinopatií [Polyglandular activation of autoimmunity as a manifestation of subclinical endocrinopathies]. *Cas Lek Cesk.* 2007;146(3):256-261.
- 120) Martins SC, Venade G, Teixeira M, *et al.* Autoimmune Polyglandular Syndrome type 2. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(12):1434-1437.

- 121) Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291(6510): 1693-1697.
- 122) Baker TG. Radiosensitivity of mammalian oocytes with particular reference to the human female. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:746.
- 123) Te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update*. 2002;8:141–154.
- 124) Cameron IT, O'Shea FC, Rolland JM, et al. Occult ovarian failure: a syndrome of infertility, regular menses and elevated follicle-stimulating hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1190–4.
- 125) Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod* 2004; 19:893.
- 126) Jain T, Soules MR, Collins JA. Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82:180.
- 127) Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64:991.
- 128) Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2011; 95:747.
- 129) A low number of retrieved oocytes at in vitro fertilization treatment is predictive of early menopause. *de Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER, Burger CW, Klip H, van Leeuwen FE, OMEGA-project group. Fertil Steril*. 2002 May; 77(5):978-85.
- 130) Streuli I, Fraisse T, Ibecheole V, et al. Intermediate and premutation FMR1 alleles in women with occult primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2009; 92: 464–470.
- 131) Oktay K, Kim JY, Barad D, et al. Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. *J Clin Oncol* 2010; 28: 240–244.
- 132) Guzel Y, Aba YA, Yakin K, et al. Menstrual cycle characteristics of young females with occult primary ovarian insufficiency at initial diagnosis and one-year follow-up with serum AMH level and antral follicle count. *PLoS One* 2017; 12: e188334.

- 133) Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, et al. The novel POSEIDON stratification of ‘low prognosis patients in assisted reproductive technology’ and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res* 2016; 5: 2911.
- 134) Freour T, Masson D, Dessolle L, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(4):1177-1182.
- 135) Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas*. 2019;123:82-88.
- 136) Bahri S, Tehrani FR, Amouzgar A, et al. Overtime trend of thyroid hormones and thyroid autoimmunity and ovarian reserve: a longitudinal population study with a 12-year follow up. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):47.
- 137) Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, Poppe K, Camus M, Tournaye H. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1690–1696.
- 138) Hiraoka T, Wada-Hiraike O, Hirota Y, Hirata T, Koga K, Osuga Y, et al. The impact of elevated thyroid stimulating hormone on female subfertility. *Reprod Med Biol*. 2016;15(2):121–126.
- 139) Košir Pogačnik R, Meden Vrtovec H, Vizjak A, Uršula Levičnik A, Slabe N, Ihan A. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency. *Int J Fertil Steril*. 2014;7(4):281-290.
- 140) Victoria M, Labrosse J, Krief F, Cédric-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Müllerian Hormone: More than a biomarker of female reproductive function. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(1):19-24.



