

PREMATÜRE OVER YETMEZLİĞİ İLE OTOİMMÜN TİROİDİT İLİŞKİSİ: KESİTSEL ÇALIŞMA

AN ASSOCIATION BETWEEN AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND PREMATURE OVARIAN FAILURE: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Serap SOYTAÇ İNANÇLI¹, Mutlucan KURT², Husniye BAŞER¹, Fatma SAĞLAM¹, Reyhan ERSOY¹, Bekir ÇAKIR¹

ARAŞTIRMA

ÖZET

Amaç: Prematüre over yetmezliği, over fonksiyonlarının beklenenden önceki bir yaşta, genellikle 40 yaş olarak kabul edilmekte, kesilmesidir. Prematüre over yetmezliğinin bir nedeni olarak otoimmün hastalıklar sıkça görülen hastalık grubudur. Bu çalışmada prematüre over yetmezliği olan hastalarda otoimmün tiroidit sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Endokrin polikliniğimize başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar menopoza yaşına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 menopoza yaşı 40 yaş öncesi olanlar ve Grup 2 menopoza yaşı 40 yaş sonrası olanlar. Hastalar tiroid fonksiyon testlerine (sT3, sT4, TSH), tiroid otoantikorlarına (Anti TPO antikor, Anti Tg antikor) ve tiroid ultrasonografilerine göre değerlendirildiler. Hastalara otoimmün tiroidit tanısı tiroid antikorları, ultrasonografiyle de kronik tiroiditi desteklediği zaman kondu.

Bulgular: Seksen hastanın 46'sı Grup 1'e, 34'ü Grup 2'ye dahil edildi. Grup 1'deki ortalama yaş 42,4±7,6 yıl ve ortalama menopoza yaşı 34,5±5,1 yıldır. Grup 2'deki ortalama yaş 48,5 ± 5,4 yıl ve ortalama menopoza yaşı 46,3±5,5 yıldır. Yaş ve menopoza yaşları arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (p<0,001). Grup 1'deki hastaların 72,2%'inde ve Grup 2'deki hastaların 35,3%'ünde otoimmün tiroidit mevcuttu. Çalışmamız göstermiştir ki otoimmün tiroidit 40 yaşından önce menopoza giren hastalarda, 40 yaşından sonra menopoza giren hastalarda istatistiksel olarak da daha sık görülmektedir (p=0,002).

Sonuç: Otoimmünite prematüre over yetmezliğinin en sık nedenlerinden biridir. Kırk yaşından önce menopoza giren hastaların otoimmün tiroidit yönünden araştırılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Over yetmezliği, otoimmünite, tiroidit, prematüreite

Geliş Tarihi/Received: 18/02/2011 Kabul Tarihi/Accepted: 29/03/2011

İletişim

Serap SOYTAÇ İNANÇLI

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Eskişehir yolu 8km, 06800, ANKARA

Email: inanclis@yahoo.com

¹ Department of Endocrinology and Metabolism, Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Bilkent, Ankara, Turkey.

² Department of Family Medicine, Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Bilkent, Ankara, Turkey.

RESEARCH

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to evaluate the frequency of autoimmune thyroiditis in patients with premature ovarian failure.

Patients and Methods: Patients who admitted to our thyroid out patient clinic were included to our study. The patients were divided in to two groups according to their menopause age. Group 1 were patients whose menopause age was before 40, and Group 2 were patients whose menopause age was after 40. The patients were evaluated according to their thyroid function tests (FT3, FT4, TSH), thyroid autoantibodies (AntiTPO Ab, AntiTg Ab) and thyroid ultrasonography. The patients were diagnosed as autoimmune thyroiditis when thyroid markers supported chronic thyroiditis on ultrasonography.

Results: Forty-six of 80 patients were included in to Group 1, and 34 were included into Group 2. In Group 1 mean age was 42.4±7.6 years, mean menopause age was 34.5±5.1 years. In Group 2 mean age was 48.5±5.4 years, mean menopause age was 46.3±5.5 years. There was a statistically significant difference in age and menopause age between two groups (P<0.001). 72.7% of the patients in Group 1 and 35.3% of the patients in Group 2 had autoimmune thyroiditis. Our study has shown that autoimmune thyroiditis is statistically more common in patients who enter menopause before the age of 40 then patients who enter menopause after the age of 40 (P=0.002). The limitation of our study is that the patients were selected from our thyroid out patient clinic.

Conclusion: Autoimmunity is one of the most common causes of premature ovarian failure. We suggest that patients who enter menopause before the age of 40 should be investigated for autoimmune thyroiditis.

Key words: Ovarian failure, autoimmunity, thyroiditis, prematurity

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir. Otoimmün tiroititler, tiroid otoantijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, ortak özellikleri yanında patolojik ve klinik olarak değişik özelliklere sahip, endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır. Klinik olarak kronik otoimmün tiroitidin en önemli ve en sık görülen formu Hashimoto tiroititi (HT)'dir. Hashimoto tiroititi organ spesifik otoimmün bir hastalıktır. Hashimoto hastalığının tanısı temelde otoantikörlerin ve lenfositik infiltrasyonun mevcudiyetine dayanmaktadır. Hipotiroidinin en sık nedenini oluşturur. AntiTPO antikor vakaların %95'inde, AntiTg antikor %60-80'inde pozitifdir. Antikor pozitifliği genel popülasyonda kadınlarda %10, erkeklerde %5 civarındadır. AntiTPO antikoru (+) hemaglutinasyon ile %95, RIA ile %100; AntiTg Ab (+) hemaglutinasyon ile %56, RIA ile %100'dür. Hemaglutinasyon ile negatif bulunan vakaların %75'i RIA ile (+) bulunur. Antikor (+) hastaların %50-75'i ötiroid, %25-50'si subklinik hipotiroidi, %5-10 hipotiroididir. US da eko yapısı heterojendir (1). Hashimoto tiroititi diğer otoimmün hastalıklarla ve bazı sendromlarla sıklıkla birlikte görülür. Prematüre over yetmezliği (POY)'ini en iyi tanımlayacak ifade "hipergonadotropik amenore" dir (2). Genç kadınlarda bir yıl içinde 3 ya da daha fazla birbirini takip eden menstruasyon kanamamasının olmaması POY' i düşündürmelidir (3). FSH yüksek saptandığında östradiol düzeyi ile birlikte bir kez daha tekrarlanması önerilir. FSH değerinin 30 mIU/mL üzerinde olması tanıyı destekler. E2 düzeylerinin 50 pg/mL nin altında oluşu tipik olarak kadında fonksiyonel follikül kalmadığının bir göstergesidir. FSH' nin folliküller fazda 10 mIU/mL' nin üzerine çıktığı kişilerde over yetmezliği mutlaka akla gelmelidir (2).

Puberte gelişiminin total ya da parsiyel yetersizliği olarak, ya da yetişkin prematüre over yetersizliği olarak sunulan dişi hipogonadizmi, hastaların %60 kadarında bildirilmiştir. Ancak genel kadın popülasyonunda bu otoimmün hastalıkların birlikteliklerinin sıklığı ve otoimmün prematüre over yetmezliğinin izole bulunsa bile sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (2, 4, 5). Yapılan çalışmalarda POY hastalarının over homojenatında ovarian otoantikörler bulunmuştur. Bu otoantikörlerin steroid bağımlı hücre ve enzimler, gonadotropin reseptörleri ve zona pellucida gibi çeşitli over komponentlerine karşı geliştiği varsayılmaktadır.

Otoimmün nedenler POY nedenleri içinde oldukça sık görülen bir gruptur. Otoimmün bir hastalığı olan kadınların %20' den fazlasında bulunur. En sık birlikteliği olan otoimmün hastalık ise kronik otoimmün tiroitit olarak bildirilmiştir. Otoimmün tiroitit tipleri tablo 1'de ve POY nedenleri tablo 2'de belirtildi.

Tablo 1- Otoimmün tiroitit tipleri

Hastalık	Gidiş	Özellikler
Hashimoto Tiroititi (HT)	Kronik	Guatr, lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, tiroid hücre hiperplazisi
Atrofik Tiroitit (AT)	Kronik	Atrofi, fibrozis
Juvenil Tiroitit	Kronik	Genellikle lenfosit infiltrasyonu
Postpartum Tiroitit	Geçici (Kronik tiroidite ilerleyebilir)	Küçük guatr, az sayıda lenfosit infiltrasyonu
Sessiz Tiroitit	Geçici	Küçük guatr, az sayıda lenfosit infiltrasyonu
Fokal Tiroitit	Bazı hastalarda ilerleyici	Otopside tiroid bezlerinin %20'nde saptanır

Tablo 2- Prematüre Over Yetersizliğinin Nedenleri

<ol style="list-style-type: none"> 1. X kromozomuna bağlı nedenler <ol style="list-style-type: none"> A. X kromozomunda mutasyon veya X kromozomunun olmaması B. Tizomi X (Mosaizim var veya yok) 2. 46,XY karyotiple ilişkili mutasyonlar <ol style="list-style-type: none"> A. Swyer Sendromu B. Diğer mutasyonlar 3. Otozomal nedenler <ol style="list-style-type: none"> A. Üreme için önemli enzimleri kodlayan genlerde mutasyon B. Üreme için önemli enzimlerin reseptörlerinde mutasyon veya uyarı iletiminde defekt C. Diğer mutasyonlar 4. Çevresel faktörler <ol style="list-style-type: none"> A. Kemoterapi B. Radyasyon C. Viral Enfeksiyonlar D. Cerrahi hasar veya ekstirpasyon 5. İmmünolojik nedenler <ol style="list-style-type: none"> A. Otoimmün Poliglandüler Sendromun bir komponenti olarak B. İzole Otoimmün ooforit C. Konjenital timik aplazi ile birlikte 6. İdiyopatik

Tablo 3- Bazı otoimmün endokrinopatiler, antijenler ve otoantikörler

Hastalıklar	Salgı Bezi	Otoantijen	Otoantikör
Otoimmün (lenfositik) hipofizit Granüloamatöz hipofizit	Hipofiz	Pituiter sitozolik protein	Antipituiter
Graves Hastalığı	Tiroid	TBHR,TPO	TSI,TBII,anti-TPO
Hashimoto Tiroiditi	Tiroid	TPO,Tg	Anti-TPO,anti-Tg
Otoimmün (idiyopatik) hipoparatiroidizm	Paratiroid	Ca-SR	Antiparathyroid
Tip1 Diabetes Mellitus	Pankreas (beta hücreleri)	GAD65,IA-2,İnsülin	Anti-GAD,Anti-IA-2(ICA),Anti-insülin
Akantozis nigrikanslı Tip B İnsülin rezistansı(nadir)	Adipozit,kas hücreleri	İnsülin reseptör	İnsülin reseptör blokan
Otoimmün Addison Hastalığı(Otoimmün Adrenal Yetersizlik)	Adrenal	21-Hydroxylase 17-alfa-Hydroxylase P450scc	Anti-21 Hydroxylase(ACA) Anti-17-alfa-Hydroxylase Anti-P450scc(SCA)
Otoimmün Ooforit (Premature Ovarian Yetmezlik)	Overler	Açık olarak henüz tam aydınlatılmadı, 17-alfa-Hydroxylase P450scc	Adrenal yetersizlik ile ilişkili SCA
Otoimmün Orşit Erkek İnfertilitesi (bazı formlar)	Testisler	Sperm	Anti-sperm

Addison hastalığına eşlik etmeyen idiyopatik premature over yetersizlikte de otoimmünitenin bazı kanıtları vardır (hüresel immün anomaliler, bazı hastalarda çeşitli ovarian antikörlerin varlığı ve Tip 1 DM ile Myastenia gravis birlikteliği); bununla birlikte histolojik doğrulamanın yokluğu (histopatolojik olarak ooforitin gösterilememesi), otoimmün patojenezi daha az güvenilir kılmaktadır (2, 6, 7). Otoimmün POY de de ovarian antikörlerin varlığı bazı olgularda saptanabilse de güvenilirliği yüksek bir test olarak değerlendirilmemektedir bu nedenle anti ovarian antikör testi rutin olarak günümüzde kullanılmamaktadır (2, 3). Bazı otoimmün endokrinopatiler ve bu hastalıklarda görülen otoantijen ve otoantikörler tablo 3’de belirtilmiştir. Tedavide amaç; primer ve sekonder seksüel fonksiyonları düzenlemek, kardiyovasküler risk faktörlerini minimize etmek, normal vücut gelişimini ve kompozisyonunu sağlamak, normal kemik kitlesini sağlamak ve devam ettirmek, fertilitiyi sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır.

POY ile başvuran hastalarda Hashimoto hastalığını tespit edip sıklığını belirlemek amacıyla çalışmamızı planladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğine herhangi bir nedenle ilk kez başvuran ve menopozda olan 80 hasta alındı.

Bu hastalar menopoz varlığı açısından sorgulandı. Menopoz tanısı temel olarak bir yıldan uzun süre menstrüel siklusun olmaması ve serumda FSH düzeyinin >40 mIU/ml varlığı ile konuldu. Hastaların menopoz yaşı sorgulandı. Menopoz yaşı 40 yaş altında olan hastalar “prematüre over yetmezliği” olarak değerlendirildi (6, 9). Hastaların muayenelerini takiben tiroid fonksiyon testleri [serumda serbest Triiyodotironin (sT3), serbest Tiroksin (sT4) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) değerleri], tiroid otoantikörleri (Serum Tg, Anti-TPO antikoru ve Anti-Tg antikoru düzeyleri), Follikül Stimulan Hormon (FSH), Luteinizan Hormon (LH) ve Östradiol (E2) düzeyleri ölçüldü. Tiroid ultrasonografisi deneyimli bir uzman tarafından aynı cihaz ile (Esaote Technos- MPX, Geneva, Italy) yapıldı. Tiroid glandı üç boyutta incelendi. Her lobun kalınlık, genişlik (transvers düzlemde) ve uzunluğu (longitudinal düzlemde) ölçüldü.

Tiroid parankimi homojen veya değişik derecelerde heterojen (hafif, orta, ileri derecede) olarak değerlendirildi (10). Ultrasonografide saptanan nodüllerin sayısı ve boyutları kaydedildi. Tiroid fonksiyon testleri, FSH, LH ve E2 düzeyleri için Saat 08.00–09.00 arasında 3 cc alınan kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika santrafuj edildi. İmmunolite 2000 cihazında ceciluminesans immünassay yöntemi ile çalışıldı. Serum Tg, Anti-TPO antikoru ve Anti-Tg antikoru düzeyleri ticari kitler kullanılarak radioimmünassay yöntemi ile çalışıldı.

Kronik otoimmün tiroidit tanısı temel olarak serumda tiroid otoantikörlerinin varlığı ile konuldu. Tiroid ultrasonografisine göre değerlendirmede nodül varlığı ve

tiroid parankiminin görünümü ön planda tutuldu. Buna göre tiroid parankimi homojen, ultrasonografik olarak nodül saptanmayan, Anti-TPO antikoru ve Anti-Tg antikoru düzeyleri normal sınırlarda olan olgular 'normal' ; tiroid parankimi değişik derecelerde heterojen olan ve tiroid antikoru pozitif saptanan olgular 'tiroidit' olarak değerlendirildi. Nodül tespit edilen olgular ultrasonografide görülen toplam nodül sayısına göre 'nodüler' veya 'multinodüler' olarak gruplandırıldı. Kronik otoimmün tiroidit tanısında sonografik olarak dokudaki düzensiz görünüm, fibröz doku artışı ile tiroid bezinde küçülme veya yaygın hipoekojenik görünüm ile birlikte bez boyutlarında büyüme ve otoantikör pozitifliği göz önünde tutuldu (9, 11, 12, 13).

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler nümerik değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortalama \pm standart sapma (minimum - maksimum), nominal değişkenler için ise gözlem sayısı (%) olarak gösterildi. Bağımsız gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Student-T testi, Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) veya Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun anlamlı görüldüğü yerlerde Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi yapılarak farka neden olan grup belirlendi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki-Kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların (N=80) yaş ortalaması 45.01 ± 7.42 yıl (21-65 yıl) idi. Hastaların 74'ü evli (%92.5), 6'sı (%7.5) bekar olup 67 hasta çocuk sahibi idi. On hastanın gebelik ya da çocuk öyküsü yokken, 3 hastanın gebeliği abortus ile sonuçlanmıştı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde 37 hastada (%46.3) abortus öyküsü mevcuttu. Hastaların 46' sısı (%57.5) 40 yaşından önce, 34'ü (%42.5) 40 yaş sonrasında menopoza girmişti.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ultrasonografi sonuçlarına göre: 14 hasta normal (%17.5), 8 hastada minimal heterojen tiroid glandı (%10), 20 hastada kronik tiroidit, 10 hastada nodüler guatr (%12.5), 5 hastada multinodüler guatr (%6.3), 11 hastada kronik tiroidit zemininde nodüler guatr (%13.8) ve 12 hastada kronik tiroidit zemininde multinodüler guatr (%15.0) saptandı. Çalışma grubuna ait tanımlayıcı veriler Tablo 4'de izlenmektedir.

Hasta grubu menopoza giriş yaşı göz önünde tutularak iki gruba ayrıldı: 40 yaş altında menopoza girenler (I. Grup) ve 40 yaş üzerinde menopoza girenler (II. Grup).

Tablo 4- Çalışma grubunun tanımlayıcı özellikleri

		N=80	%
Yaş (Yıl)		45.01 ± 7.42 (21-65)	-
Medeni Durum	Evli	74	92.5
	Bekar	6	7.5
Gebelik	Var	70	87.5
	Yok	10	12.5
Abortus	Var	37	46.2
	Yok	43	53.8
USG	Normal	14	17.5
	Min. Heterojen	8	10.0
	Nodüler Guatr	10	12.5
	Multinodüler Guatr	5	6.3
	Kronik Tiroidit	20	25.0
	K.Tiroidit + Nodüler G	11	13.8
K.Tiroidit + Multinodüler G		12	15.0

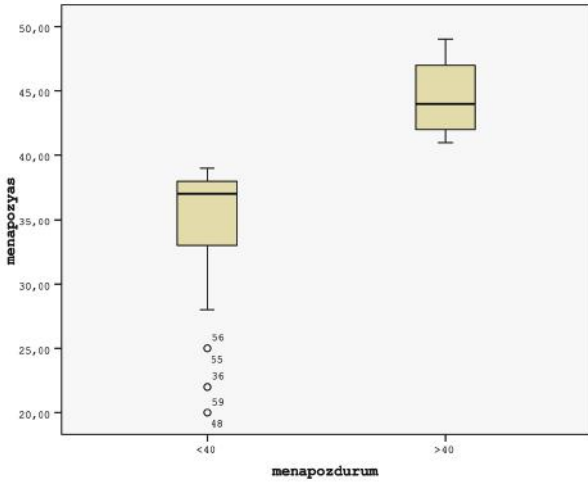
Başvuru sırasında I. Grup'taki hastaların yaş ortalaması 42.4 ± 7.6 yıl, II. Grup'taki hastaların yaş ortalaması 48.5 ± 5.4 yıl idi. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

I. Grup'taki hastaların menopoz yaş ortalaması 34.5 ± 5.1 yıl, II. Grup'taki hastaların yaş ortalaması 46.3 ± 5.5 yıl idi. Gruplar arasındaki menopoz yaşı farkı da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

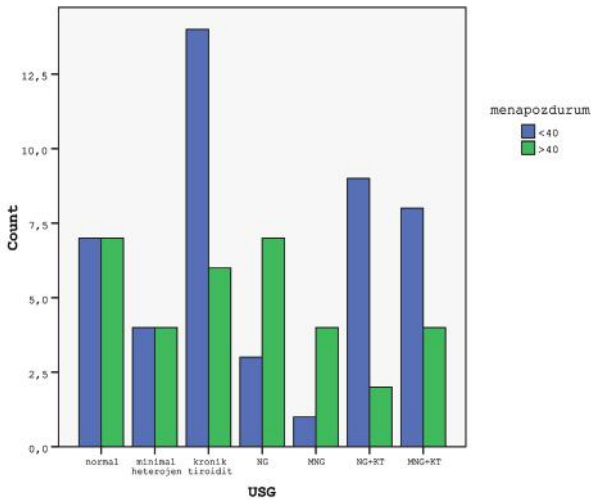
Grupların sT3, sT4, TSH, AntiTPO antikoru ve AntiTg antikoru ortalamaları karşılaştırıldı. Gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$). Grupların yaş, menopoz yaşı ve tiroid fonksiyon testleri ile karşılaştırmalı verileri Tablo 5'te ve Resim 1'de izlenmektedir.

Tablo 5- Grupların yaş, menopoz yaşı ve tiroid fonksiyon testleri ile karşılaştırmalı verileri

	I. Grup	II. Grup	p
N (%)	46	34	0.786
Yaş (Yıl)	42.4 ± 7.6	48.5 ± 5.4	0.000
Menopoz Yaşı (Yıl)	34.5 ± 5.1	46.3 ± 5.5	0.000
ST3 (pg/mL)	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.6	0.789
ST4 (ng/dL)	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	0.855
TSH (μ Iu/ml)	2.1 ± 1.7	3.2 ± 4.0	0.082
Anti-TPO Ab	189.3 ± 341.2	147.0 ± 297.6	0.564
Anti-Tg Ab	72.3 ± 171.9	207.4 ± 709.6	0.217
FSH	81.3 ± 35.2	74.5 ± 22.3	0.341
LH	32.4 ± 14.8	26.3 ± 12.4	0.062
Estradiol	31.4 ± 12.4	30.8 ± 11.1	0.848



Resim 1- Grupların menapoz yaşına göre karşılaştırılması ($p<0.001$)



Resim 2- Ultrason bulgularının gruplara göre dağılımı

Ultrasonografik bulguların gruplara göre dağılımı karşılaştırıldı. Ultrasonografik dağılıma göre gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.094$). Dağılımlar Tablo 6 ve Resim 2’de gösterilmiştir.

Bununla birlikte kronik tiroidit varlığı göz önünde tutularak gruplar değerlendirmeye alındığında I. Grup’ ta 32 hastada (%72.7), II. Grupta 12 hastada (%35.3) kronik tiroidit saptandı. Kronik tiroidit varlığına göre gruplar arasında bu kez istatistiksel olarak da anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.002$). Kronik tiroidit varlığına göre dağılım Tablo 7’de ve Resim 3’te gösterilmiştir.

Kronik tiroidit varlığına göre hastaların TSH, Anti TPO antikor ve Anti Tg antikor düzeyleri karşılaştırıldı. Buna göre antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenirken ($p<0.001$) TSH düzeyleri kronik tiroidit olan ve olmayan hastalarda benzer

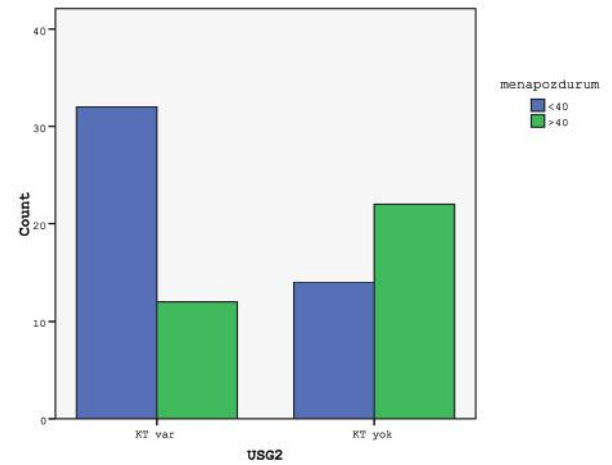
bulundu ($p>0.05$). TSH, Anti TPO antikor ve Anti Tg antikor düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılık Tablo 8’de ve TSH düzeylerinin karşılaştırılması Resim 4’de izlenmektedir.

Tablo 6- Ultrasonografik bulguların gruplara göre dağılımı

	I. GRUP	II. GRUP	TOPLAM
Normal	7	7	14
Minimal Heterojen	4	4	8
Nodüler Guatr	3	7	10
Multinodüler Guatr	1	4	5
Kronik Tiroidit	14	6	20
K.Tiroidit + Nodüler Guatr	9	2	11
K.Tiroidit+Multinodüler Guatr	8	4	12
TOPLAM	46	34	80

Tablo 7- Gruplarda Kronik Tiroidit varlığına göre dağılım

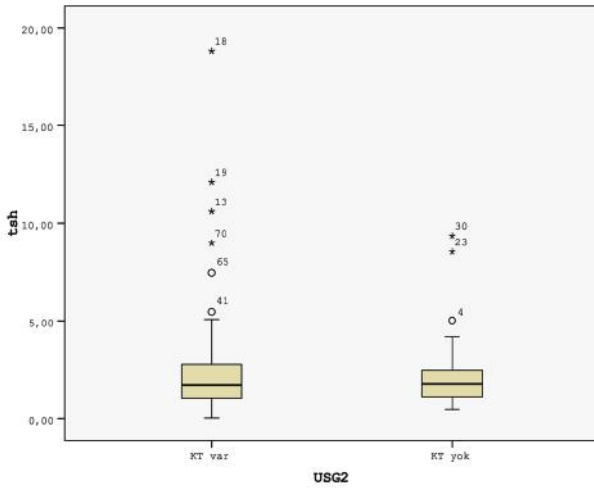
	I. GRUP	II. GRUP	TOPLAM
Kronik Tiroidit (+)	32 (%72.7)	12 (%35.3)	44
Kronik Tiroidit (-)	14 (%27.3)	22 (%64.7)	36
TOPLAM	46	34	80



Resim 3- Kronik tiroidit varlığına göre dağılım

Tablo 8- Kronik Tiroidit varlığına göre hastaların TSH, Anti TPO ve Anti Tg düzeyleri ile gruplar arasındaki farklılık

	Kronik Tiroidit (+)	Kronik Tiroidit (-)	P
TSH (μ Iu/ml)	2.9 \pm 3.6	2.2 \pm 1.9	0.317
Anti-TPO Ab	268.9 \pm 383.3	20.2 \pm 13.8	0.000
Anti-Tg Ab	211.6 \pm 640.3	19.7 \pm 11.7	0.000



Resim 4- Kronik tiroidit varlığına göre TSH ortalamalarının karşılaştırılması ($p>0.05$)

TARTIŞMA

POY terimi beklenen menopoza yaşından önce over fonksiyonlarının yetersizliğini tanımlar ve genel olarak kabul gören yaş sınırı 40' dır. Sıklığı konusunda bir fikir birliği yoktur. Literatürde %0.3-10 arasında farklı oranlar bildirilmiştir (2). Çalışmamız sonucunda kronik otoimmün tiroiditin 40 yaşın altında menopoza giren hastalarda, 40 yaşın üzerinde menopoza giren hastalara göre istatistiksel olarak da daha sık bulunduğu sonucuna vardık ($p=0.002$). Bu sonuç aynı zamanda prematüre over yetmezliğinin, otoimmün poliglandüler yetmezlik Tip 2'nin nadir görülen bir komponenti olmadığını da düşündürmektedir.

Otoimmün nedenler POY nedenleri içinde oldukça sık görülen bir gruptur. Otoimmün bir hastalığı olan kadınların %20' den fazlasında bulunur. En sık birlikteliği olan otoimmün hastalık ise kronik otoimmün tiroidit olarak bildirilmiştir.

POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliğinin araştırıldığı Betterle ve ark.'nın çalışmasında 50 POY tanısı olan hasta değerlendirilmiştir (14). Bu hastaların %18' de otoimmün tiroidit hastalığının klinik bulguları mevcutken %10 hastada tiroid otoantikörleri pozitif bulunmuştur.

Bir başka çalışmada Shah ve arkadaşları 37 Hintli hastada POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliğini araştırmış ve %22 olguda tiroid disfonksiyonu saptamıştır (15).

Goswami ve ark.'nın çalışmasında 58 POY olan hasta alınmış, bu hastaların %24' de AntiTPO antikor pozitifliği saptanmıştır. Hastaların %20.6' da ise tiroid

disfonksiyonu olduğu bildirilmiştir (16). Bu oranlar 100 kontrol olgusunun verileri ile karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliği %72.7 oranında kontrol grubunda ise %35.3 oranında saptanmıştır. POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliği çalışmamızda literatüre oranla daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza sadece idiopatik POY'lu hastalar dahil edilip diğer POY sebepleri dışlandı için, POY ve kronik otoimmün tiroidit birlikteliğinin oranı literatürde belirtildiğinden daha yüksek bulunduğunu düşündük.

POY ile klinik olarak önemli bir birliktelik de Addison hastalığıdır. Hipoparatiroidizm ve Tip 1 DM' da POY ile birlikte görülebilir (17). Otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmektedir. Ancak genel kadın popülasyonunda bu otoimmün hastalıkların birlikteliklerinin sıklığı ve otoimmün prematüre over yetmezliğinin izole bulunsa bile sıklığı konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (2, 17).

Yapılan çalışmalarda POY hastalarının over homojenatında ovarian otoantikörler bulunmuştur. Bu otoantikörlerin steroid bağımlı hücre ve enzimler, gonadotropin reseptörleri ve zona pellucida gibi çeşitli over komponentlerine karşı geliştiği varsayılmaktadır. Son zamanlarda bazı büyüme faktörleri ve hücre yüzey molekülleri oosit büyümesinde kritik madde olarak tanımlanmaktadır. Bunlarda POY' a sebep olan otoantikörlerin hedef antijenleri olma adaylarındandır (7, 17, 18, 19).

Diğer otoimmün hastalıkların varlığında (tiroidit, Addison vs) POY' un da otoimmün olabileceği tahmin edilebilir. Bu hastalıklarda dolaşımdaki otoantikör düzeylerinin kontrolü tanıya yardımcıdır ve duyarlılıkları yüksektir. Otoimmün POY' da da ovarian antikörlerin varlığı bazı olgularda saptanabilse de güvenilirliği yüksek bir test olarak değerlendirilmemektedir. Kısacası POY tanısında anti ovarian antikor testi rutin olarak günümüzde kullanılmamaktadır (2, 3). Biz de çalışmamızda hastaların anti ovarian antikor düzeylerini değerlendirmeye almadık.

Yapılan bir çalışmada poliendokrinopati hasta sayısının az olmasına rağmen bu hastaların hepsinde ovarian antikörler pozitif saptanmıştır (20). Bu çalışmada infertilitenin patogeneğinde ovarian antikörlerin pozitif bir role sahip oldukları gösterilememiştir ancak ovarian antikörli immünsüpre hastalarda bu antikörlerin over fonksiyonlarını etkileyerek hastaları infertil duruma getirebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bazı deneysel çalışmalarda corpus luteuma karşı antikor içeren Addison hastalarının serumları, in vitro ortamda granüloza hücrelerine eklendiğinde sitotoksik etki yaparak progesteron üretiminde azalma olduğu da gözlenmiştir (21).

Sonuç olarak, POY sıklıkla otoimmün nedenlere bağlı olduğu için 40 yaş altında menopoza giren hastaların, başta kronik otoimmün tiroidit olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar açısından da sorgulanması ve araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

- Özgen AG. Tiroiditler. Endokrinoloji El Kitabı. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Güven Kitapevi, İzmir, 3.Basım, sf. 217–28.
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009 Jun;113(6):1355–63.
- Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 1990;53:804–10.
- LaBarbera AR, Miller MM, Ober C, Rebar RW. Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988;16:115–22.
- Lucky AW, Rebar RW, Blizzard RM, Goren EM. Pubertal progression in the presence of elevated serum gonadotropins in girls with multiple endocrine deficiencies. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:673–8.
- Koyama G, Hasegawa A. Premature ovarian failure syndrome may be induced by autoimmune reactions to zona pellucida proteins. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2006;3:94–7.
- Elder M, Maclaren N, Riley W. Gonadal autoantibodies in patients with hypogonadism and/or Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52:1137–42.
- Rebar RW, Erickson GF, Yen SS. Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 1982;37:35–41.
- Kokuludağ A. Otoimmün tiroid hastalıkları. *Klinik Tiroid*. Ed:Hatemi H, Kabalak T, Erdoğan G. 1th ed. Kelebek, İstanbul, 2001 Bölüm 1: sf. 59-68.
- Vitti P, Rago T. Thyroid ultrasound as a predictor of thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 2003;26:686–9.
- Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: Further development in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788–830.
- Utiger RD. Chronic autoimmune thyroiditis/ Hypothyroidism. In: *Endocrinology & Metabolism*. Ed: Felig P, Frohman LA. McGraw Hill co. 4th ed. 2001,315–27.
- Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. *Werner and Ingbar's The Thyroid* Ed: Braverman LE, Utiger RD, 8th ed. Lippincott- Raven Publishers Philadelphia New York, 2000, Section 53: p. 721–32.
- Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:35–43.
- Shah A, Mithal A, Bhatia E, Godbole MM. Extraovarian endocrine abnormalities in North Indian women with Premature ovarian failure. *Natl Med J India* 1995;8:9–12.
- Goswami R, Marwaha RK, Goswami D et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4256-9. Epub 2006 Aug 8.
- Dean J. Oocyte-specific genes regulate follicle formation, fertility and early mouse development. *J Reprod Immunol* 2002;53:171-80.
- Arif S, Vallian S, Farzaneh F et al. Identification of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase as a novel target of steroid cell autoantibodies: association of autoantibodies with endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4439–45.
- Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS et al. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol* 2005;66:53–67.
- Damewood MD, Zacur HA, Hoffman GJ, Rock JA. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;68:850–4.
- Alper MM, Garner PR. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1987;70:144.