



Premature Ovarian Failure and Karyotype Analysis [Prematür Ovaryan Yetmezlik Olgularında Karyotip Analizi]

Senem Arda Duz

Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

Abstract

Premature ovarian failure is identified as a heterogeneous disorder leading to amenorrhea and ovarian failure before the age of 40 years. The first known symptom is menstrual irregularity. The phenotype appearance of POF depends significantly on the variations in hormones. Premature ovarian failure is a hypergonadotropic amenorrhea entity with low levels of gonadal hormones and increased level of gonadotropins. A literature review on recent findings about POF and its association with genomic alterations in terms of genes and chromosomes. Some of POF cases are carriers of a single gene mutation inherited in an autosomal or X-linked manner while a number of patients suffer from a chromosome abnormality like mosaic Turner syndrome. This study detected inversion at 9th chromosome in 2 (6.66%) women of 30 and there was no karyotype abnormality in 28 (93.33%) women. This condition is usually a polymorphism and for excluding a polymorphism, the patients should be examined for pedigree karyotype. While there is a promising association between X chromosome anomalies and specific gene mutations with POF, genome-wide analysis could prove a powerful tool for identifying the most important candidate genes that influence POF manifestation.

Keywords: Amenorrhea, inversion, karyotype, premature ovarian failure

(Rec.Date: Sep 03, 2015

Accept Date: Sep 17, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

E-mail: senem_arda@yahoo.com



Premature Ovarian Failure and Karyotype Analysis [Prematür Ovaryan Yetmezlik Olgularında Karyotip Analizi]

Senem Arda Duz

Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği, Yeşilyurt Devlet Hastanesi, Malatya, Türkiye

Özet

Prematür ovaryan yetmezlik 40 yaşından önce amenore ve ovaryan yetmezlik ile karakterize heterojen bir bozukluktur. Hastalığın bilinen ilk semptomu düzensiz menstrüel kanamalardır. Fenotipik görünüm hormonal duruma göre değişiklik gösterir. Gonadal hormonlarda azalma ve gonadotropinlerde artış ile bir hipergonadotropik amenore durumudur. Literatürde prematür ovaryan yetmezlik ile kromozomlar ve genler arasında bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bazı hastalar, otozomal ve X-kromozomu ilişkili tek gen mutasyonları taşıyıcılarıken, bazı hastalarda Turner sendromu mozaizmi gösterilmiştir. Bu çalışmada 30 kadından 2 (%6,66)'sinde 9. kromozomda inversiyon saptanırken 28 (%93,33) kadında karyotip anormalliği saptanmadı. Ancak bu durum sıklıkla bir polimorfizmdir. Polimorfizm olup olmadığının anlaşılması için bu bireylerin soy ağaçları karyotip açısından incelenmelidir. X kromozomu ve belli bazı genler ile ilişkisi bilinse de genetik çalışmaların genişletilmesi ile prematür ovaryan yetmezlik etyolojisi daha iyi aydınlatılabilecektir.

Anahtar kelimeler: Amenore, inversiyon, karyotip, prematür ovaryan yetmezlik

(Rec.Date: Sep 03, 2015

Accept Date: Sep 17, 2015)

Corresponding Author: Senem Arda Duz, Department of Obstetrics and Gynecology, Yesilyurt State Hospital, Malatya, Turkey

E-mail: senem_arda@yahoo.com

Giriş

Prematür ovaryan yetmezlik (POY), overdeki foliküllerin 40 yaşından önce tükenmesi ile karakterize bir ovaryan bozukluktur ve etyolojisi bir çok olguda hala bilinmemektedir. Sıklığı yaklaşık %1-2'dir [1]. Hala belirlenmiş prognostik kriterleri yoktur. Over rezervinin modern belirteçleri, preantral ve antral folikül sayısı hakkında fikir verse de kişinin primordial folikül havuzunu göstermemektedir [2]. Hormonal ve biyokimyasal testler aylık folikül kaybını ve overlerin gerçek biyolojik yaşını göstermekte yetersiz kalmaktadır.

Fertilitenin azalmasının yanı sıra POY ile ilişkili mortaliteyi artıran kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve diyabet, tiroit ve adrenal bezin otoimmün bozuklukları gibi birçok hastalığın da sıklığı artar [3].

POY'da epigenetik ve genetik faktörlerin rol aldığına inanılmaktadır. Çoğu olguda X kromozom anormallliği gösterilmiştir. X kromozom inaktivasyonu demek, dişi somatik hücrelerinde iki X kromozomundan birinin inaktivasyonu demektir. X kromozomunda geniş delesyonlar ve dengesiz translokasyonlar X kromozom inaktivasyonuna neden olur ve organizma asimetrik paternde inaktive olmuş X kromozomu taşıyan bir çok hücreye sahip olur [4]. X kromozom bozuklukları X kromozomunun herhangi bir bölgesinde olabilmekle birlikte en sık Xq13 ve Xq26 bölgelerinde görülmektedir [5-8]. X kromozomundaki delesyonlar da fertilitiyi azaltmaktadır. Delesyonlar genellikle Xq21.3-Xq27 bölgesinde görülürken (POY 1), dengeli X/otozomal kromozom translokasyonu genellikle Xq13.3-Xq21.1 bölgelerinde (POY 2) görülür [9]. POY 1 bölgesindeki delesyonlar POY fenotipi ile en çok ilişkili olan durumdur.

Bir diğer POY nedeni ise tek gen bozukluklarıdır. FMR1 premutasyonu ve POY arasında bir ilişki bildirilmiştir. FMR1 geninde CGG üçlü tekrarları frajil X sendromu, frajil X ilişkili tremor/ataksi sendromu ve frajil X ilişkili POY gibi bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. FMR1 premutasyonu taşıyan kadınların yaklaşık %20'sinde POY bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada 30 POY olgusunda kromozomal bozukluk sıklığı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim dalında 2015 yılı Ocak - Temmuz ayları arasında POY tanısı alan, 30 hasta retrospektif olarak incelenerek bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların detaylı obstetrik hikayesi bunun yanı sıra jinekolojik, medikal, cerrahi ve sosyal hikayeleri alınmıştır. Takiben hastalar, genel fiziksel ve pelvik muayeneye alınmışlardır. Hastaların folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerine bakılmış ve karyotip analizi yapılmıştır. POY tanısı en az iki kez aralıkla bakılan serum FSH düzeyi 40 mIU/ml olması durumunda koyulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden sabah aç karınla antekübital venden 10 cc venöz kan alınarak kemilüminesans yöntemi ile FSH düzeyleri tespit edilmiş ve kültüre edilip karyotip analizi çalışılmıştır. Veriler Microsoft Excel 2010 programına girilerek, ortalama (minimum-maksimum) değerler belirlenmiş ve karyotip anormallikleri yüzde olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar

Hastaların ortalama yaşı 30,06 (21-37), gravida ortalamaları 0,4 (0-4), parite ortalamaları 0,2 (0-3), abort sayısı ortalamaları 0,2 (0-3) ve yaşayan çocuk sayısı ortalamaları 0,2 (0-3) olarak saptandı.

Hastaların serum FSH düzeyleri ortalama 64,76 (40-166) mIU/ml olarak bulundu.

30 kadından 1 (%3,33)'inde 9. kromozomda p11q13 inversiyonu (inv(9)(p11q13)) ve 1 (%3,33)'inde yine 9. kromozomda p12q13 inversiyonu (inv(9)(p12q13)) saptandı. 28 (%93,33) kadında karyotip anormalliği saptanmadı.

Tartışma

Bu çalışmada ele alınan 30 POY vakasının hiçbirinde X kromozom anormalliği saptanmazken sadece 2 (%6,66) hastada inv(9) saptanmıştır. Bu inversiyonlar inv(9)(p11q13) ve inv(9)(p12q13) bölgelerindedir. Bu durum sıklıkla bir polimorfizmdir.

Bir çok çalışmada genetik bozuklukların POY etyolojisinde yeri olduğu gösterilmiştir [11-17]. Bu durum, bu hastaların reproduktif yönetiminde sitogenetik analiz ve genetik danışmanlığın yeri olması gerektiğini göstermektedir. POY hastalarında tespit edilen kromozomal bozukluklar özellikle X kromozomu kaynaklıdır. Bunlar arasında X kromozomunda yapısal anomaliler, otozomal kromozomlar ile X kromozomu translokasyonları, izokromozomlar ve ilişkili anöplöidiler sayılabilir [18-22].

Xq13.3-Xq27 arası bölge over gelişimi ve fonksiyonu üzerinde etkili kritik bir bölgedir [23]. X kromozomunun uzun ve kısa kolundaki delesyonlar erken primer ve sekonder amenore ile ilişkili bulunmuştur [24]. Bu durum over fonksiyonu ile ilişkili genlerin X kromozomunun her iki kolunda da olabileceğini öne sürmektedir [25]. Bazı sporadik olgularda Robertsonian translokasyon (13,14) gösterilmiştir [17,26,27].

Hipergonadotropik hipogonadizm ile seyreden bazı trizomi X olgularında da POY'a rastlanmıştır [28]. Ancak sitogenetik analizler POY hastalarında trizomi X sıklığının düşük olduğunu göstermiştir [25,29,30].

Ayed ve ark.'nın 100 POY tanısı alan kadın ile yapmış oldukları bir çalışmada 18 hastada X kromozomunda sayısal ve yapısal anormallikler saptanmıştır [31]. X kromozomundaki delesyonların 16-21 yaş arasında amenoreye neden olduğu gösterilmiştir [7,32]. Turner sendromundaki gibi tek X kromozomunun olduğu durumlarda ovaryan foliküller doğumdan itibaren hızla atreziye gitmektedir. Bu durum over gelişimi için gerekli olan bir ya da daha fazla genin diploid dozajlarının azalması ile ilişkilidir [33].

Literatürde POY tanısı alan iki olguda disentrik izokromozom X anomalisi bildirilmiştir [34]. Ayrıca literatürde sınırlı sayıda ring X kromozom olgusu da mevcuttur [35]. FSH ve LH reseptörlerinin ekspresyonunu düzenleyen genler 2. kromozom üzerindedir. Bazı primer amenore olgularında FSH reseptör geni ile ilgili mutasyonlar gösterilmiştir [36]. 9. ve 2. kromozom anormallikleri POY olgularında gösterilememiştir. Ancak 9. kromozomda inversiyon (inv(9)) olan infertilite ve başka konjenital anomaliler bildirilmiştir [36].

Over gelişiminde ve dolayısı ile POY gelişiminde etkili olabileceği gösterilen sayısız gen çalışmaları mevcuttur. FMR1 premutasyonunda CGG tekrarları vardır ve 100-200 kadında bir görülür. POY ile en çok ilişkilendirilmiş gendir [37-39]. FMR1 premutasyon taşıyıcılarında

POY insidansı normal popülasyona göre 13 kat artmıştır [40]. POY tanısı alan birkaç vakada ise FMR2 geninde mikrodelesyon gösterilmiştir [25,41]. İnhibin alfa gen polimorfizminin de POY etyolojisinde yer aldığını gösteren çalışmalar vardır [42,43].

Sonuç olarak literatüre bakıldığında özellikle X kromozomu yapısal ve sayısal anomalileri ile POY etyolojisi arasında bir ilişki olduğu söylenebilir. Ayrıca ilişkili olduğu kuvvetle öne sürülen bazı otozomal kromozom anormallikleri ve tek gen çalışmaları da mevcuttur.

Bu çalışmada ele alınan 30 POY vakasının hiçbirinde X kromozom anormalliği saptanmazken sadece 2 (%6,66) hastada inv(9) saptanmıştır. Bu inversiyonlar inv(9)(p11q13) ve inv(9)(p12q13) bölgelerindedir. Bu durum sıklıkla bir polimorfizmdir. Ancak inv(9) mekanizması biraz karmaşıktır. Bu durumun, 9. kromozom varyantı olan polimorfik kalıtım paterni olup olmadığını göstermek için bu hastaların soy ağaçları incelenip karyotip analizi yapmak mümkün olmamıştır. inv(9)'un POY mekanizması ile ilişkili olup olmadığını söylemek bu veriler ile pek mümkün gözükmemektedir. Daha yüksek hasta sayısı ile ve polimorfik kalıtım paterni olma durumunu dışlamak açısından soy ağacı karyotip analizleri de yapılarak elde edilen sonuçlara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(4):499-509.
2. Gleicher N, Weghofer A, Barad D. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. Reprod Biol Endocrinol. 2011;9:23.
3. Quilter CR, Karcianas AC, Bagga MR, Duncan S, Murray A, Conway GS, Sargent CA, Affara NA. Analysis of X chromosome genomic DNA sequence copy number variation associated with premature ovarian failure (POF). Hum Reprod. 2010;25(8):2139-50.
4. Sato K, Uehara S, Hashiyada M, Nabeshima H, Sugawara J, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K. Genetic significance of skewed X-chromosome inactivation in premature ovarian failure. Am J Med Genet. 2004;130A(3):240-4.
5. Sarto GE, Therman E, Patau K. X inactivation in man: a women with t(Xq-12q+). Am J Hum Genet. 1973;25(3):262-70.
6. Madan K. Balanced structural changes involving the human X: effect on sexual phenotype. Hum Genet. 1983;63(3):216-21.

7. Therman E, Laxova R, Susman B. The critical region on the human Xq. Hum Genet. 1990;85(5):455-61.
8. Therman E, Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. Hum Genet. 1990;85(2):175-83.
9. Shelling AN. Premature ovarian failure. Reproduction. 2010;140(5):633-41.
10. Sullivan AK, Marcus M, Epstein MP, Allen EG, Anido AE, Paquin JJ, Yadav-Shah M, Sherman SL. Association of FMR1 repeat size with ovarian dysfunction. Hum Reprod. 2005; 20(2):402-12
11. Castillo S, Lopez F, Tobella L, Salazar S, Daher V. The cytogenetics of premature ovarian failure. Rev Chil Obstet Ginecol. 1992;57(5):341-5.
12. Portnoi MF, Aboura A, Tachdjian G, Bouchard P, Dewailly D, Bourcigaux N, Frydman R, Reyss AC, Brisset S, Christin-Maitre S. Molecular cytogenetic studies of Xq critical regions in premature ovarian failure patients. Hum Reprod. 2006;21(9):2329-34.
13. Ceylaner G, Altinkaya SO, Mollamahmutoglu L, Ceylaner S. Genetic abnormalities in Turkish women with premature ovarian failure. Int J Gynaecol Obstet. 2010;110(2):122-4.
14. Janse F, Knauff EA, Niermeijer MF, Eijkemans MJ, Laven JS, Lambalk CB, Fauser BC, Goverde AJ; Dutch Premature Ovarian Failure Consortium. Similar phenotype characteristics comparing familial and sporadic premature ovarian failure. Menopause. 2010;17(4):758-65.
15. Lakhal B, Braham R, Berguigua R, Bouali N, Zaouali M, Chaieb M, Veitia RA, Saad A, Elghezal H. Cytogenetic analyses of premature ovarian failure using karyotyping and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) in a group of 1000 patients. Clin Genet. 2010;78(2):181-5.
16. Baronchelli S, Conconi D, Panzeri E, Bentivegna A, Redaelli S, Lissoni S, Saccheri F, Villa N, Crosti F, Sala E, Martinoli E, Volontè M, Marozzi A, Dalprà L. Cytogenetics of premature ovarian failure: an investigation on 269 affected women. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:370195.
17. Jiao X, Qin C, Li J, Qin Y, Gao X, Zhang B, Zhen X, Feng Y, Simpson JL, Chen ZJ. Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. Hum Reprod. 2012;27(7):2201-7
18. Devi A, Benn PA. X-chromosome abnormalities in women with premature ovarian failure. J Reprod Med. 1999;44(4):321-4.
19. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, Pilia G, Forabosco A. Genes and translocations involved in POF. Am J Med Genet. 2002;111(3):328-33.
20. Toniolo D, Rizzolio F. X chromosome and ovarian failure. Semin Reprod Med. 2007;25(4):264-71.
21. Bertini V, Ghirri P, Bicocchi MP, Simi P, Valetto A. Molecular cytogenetic definition of a translocation t(X;15) associated with premature ovarian failure. Fertil Steril. 2010;94(3):1097.e5-8.

22. Saranya B, Kavitha Devi D, Chandra RS, Jayashankar M, Santhiya ST. Translocation t(X; 11) (q22; q25) in a woman with premature ovarian failure. Sex Dev. 2013;7(4):216-21.
23. Persani L, Rossetti R, Cacciatores C, Bonomi M. Primary ovarian insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. J Autoimmun. 2009;33(1):35-41.
24. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. N Engl J Med. 2004; 351(12):1227-38.
25. Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: a literature review. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(3):635-43.
26. Kopakka N, Dalvi R, Shetty DL, Das BR, Mandava S. Balanced autosomal translocation and double Robertsonian translocation in cases of primary amenorrhea in an Indian population. Int J Gynaecol Obstet. 2012;116(3):253-7.
27. Hosseini S, Vahid Dastjerdi M, Asgari Z, Samiee H. Premature ovarian failure in a woman with a balanced 15;21 translocation: a case report. J Med Case Rep. 2011;5:250.
28. Holland CM. 47, XXX in an adolescent with premature ovarian failure and autoimmune disease. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2001;14(2):77-80.
29. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47, XXX). Orphanet J Rare Dis. 2010;5(11):8.
30. Villanueva AL, Rebar RW. Triple-X syndrome and premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1983;62 Suppl 3:70s-73s.
31. Ayed W, Amouri A, Hammami W, Kilani O, Turki Z, Harzallah F, Bouayed-Abdelmoula N, Chemkhi I, Zhioua F, Slama CB. Cytogenetic abnormalities in Tunisian women with premature ovarian failure. C R Biol. 2014;337(12):691-4.
32. Shelling AN. X chromosome defects and premature ovarian failure. Aust N Z J Med. 2000;30(1):5-7.
33. Loughlin SA, Redha A, McIver J, Boyd E, Carothers A, Connor JM. Analysis of the origin of Turner's syndrome using polymorphic DNA probes. J Med Genet. 1991;28(3):156-8.
34. Wu MH, Tzeng CC, Kuo PL. Dicentric isochromosome X with premature ovarian failure: report of two cases. J Formos Med Assoc. 1993;92(9):848-50.
35. Blumenthal AL, Allanson JE. Turner syndrome in a mother and daughter: r(X) and fertility. Clin Genet. 2008;52(3):187-91.
36. Aittomäki K, Herva R, Stenman UH, Juntunen K, Ylostalo P, Hovatta O, de la Chapelle A. Clinical features of primary ovarian failure caused by a point mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene. J Clin Endocrinol Metab. 1995;81(10):3722-6.
37. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: I. Correlation of triple CGG repeats on the FMR1 gene to ovarian reserve parameters FSH and anti-Müllerian hormone. Fertil Steril. 2009;91 (5):1700-6.

38. Dombrowski C, Lévesque S, Morel ML, Rouillard P, Morgan K, Rousseau F. Premutation and intermediate-size FMR1 alleles in 10572 males from the general population: loss of an AGG interruption is a late event in the generation of fragile X syndrome alleles. *Hum Mol Genet.* 2002;11(4):371-8.
39. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, Khandjian EW, Morgan K. Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMRI gene--and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995;57(5):1006-18.
40. Hagerman RJ, Leavitt BR, Farzin F, Jacquemont S, Greco CM, Brunberg JA, Tassone F, Hessel D, Harris SW, Zhang L, Jardini T, Gane LW, Ferranti J, Ruiz L, Leehey MA, Grigsby J, Hagerman PJ. Fragile-X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in females with the FMR1 premutation. *Am J Hum Genet.* 2004;74(5):1051-6.
41. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet.* 1999;36(10):767-70.
42. Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):39-50.
43. Kim H, Chun S, Gu BS, Ku SY, Kim SH, Kim JG. Relationship between inhibin- α gene polymorphisms and premature ovarian failure in Korean women. *Menopause.* 2011;18(11):1232-6.