

Bölüm 56

AMENORE

Gülşen DOĞAN DURDAĞ¹

GİRİŞ

Pubertal gelişimin başlamasından sonra yaklaşık 2-3 yıl içinde menarş başlar. Pubertenin ilk bulgusu çoğunlukla büyümenin hızlanmasıdır. Bunu meme gelişimi, pubik kıllanma ve menarş takip eder. Sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sonra 3 yıl içinde ya da 15 yaşına kadar menstruasyonun başlamaması primer amenore olarak tanımlanır. Önceden düzenli olan sikluslarda 3 ay süre ile ya da önceden düzenli olmayan sikluslarda 6 ay süre ile menstruasyon olmaması ise sekonder amenore olarak adlandırılır ⁽¹⁾. Kitabın bu bölümünde amenore nedenleri, ayırıcı tanı ve tedavisi değerlendirilecektir.

NORMAL MENSTRÜEL SIKLUS

Düzensiz menstruel sikluslar menarş sonrası ilk yılda pubertal geçiş sürecinin bir parçası olarak görülebilir. Siklusların menarş sonrası 3 yıla kadar 21-45 günde bir olması, 3 yıldan perimenopozal döneme kadar 21-35 günde bir olması ya da yılda en az 8 siklus görülmesi normal kabul edilir ⁽²⁾. Normal menstrüel siklus, otokrin ve parakrin mekanizmaları içeren endokrin sinyallerin uyum içinde çalışmasını gerektirir. Bu sinyaller hipotalamus, hipofiz bezi, overler ve genital yol üzerinde etki gösterir. Bu sistemlerin herhangi birinde konjenital ya da kazanılmış bir fonksiyon bozukluğu amenoreye sebep olabilir. Amenore sebepleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre ise, WHO grup I hastalarda endojen östrojen üretimi yoktur, folikül stimule edici hormon (FSH) seviyeleri normal ya da düşüktür, prolaktin seviyeleri normaldir. WHO grup II hastalarda östrojen üretimi vardır, prolaktin ve FSH seviyeleri normaldir. WHO grup III hastalarda serum FSH seviyeleri artmıştır ve gonadal yetmezliği gösterir ⁽³⁾.

Amenoreli Hastanın Değerlendirilmesi

Değerlendirmede öncelikle gebelik dışlanmalıdır. Detaylı anamnez, muayene ve laboratuvar testleri ile çoğu hastada tanı konabilmektedir. Primer ve sekonder amenore nedenlerinin çoğu benzerdir. Primer amenore çoğunlukla primer overyan yetmezliğe neden olan kromozom anomalilerine ya da anatomik bozukluklara bağlı olmakta, sekonder amenore ise sıklıkla polikistik over sendromu, hipotalamik amenore, hiperprolaktinemi ya da primer overyan yetmezliğe bağlı olabilmektedir ^(4,5). Primer amenoreli hastaların değerlendirilmesinde uterusun mevcut olup olmaması özellikle önemli olmakla birlikte, sekonder amenoreye sebep olan tüm durumların primer amenore değerlendirmesinde de düşünülmesi gerekir ⁽⁴⁾.

Anamnezde hastanın aile hikayesi, beslenme ve egzersiz düzeni, vücut ağırlığı değişiklikleri, önceden vajinal kanaması olduysa düzeni, ilaç kullanımı, kronik hastalıkları, galaktore varlığı, hiperandrogenizm bulguları, anormal tiroid fonk-

¹ Uzman Doktor, Başkent Üniversitesi Adana Dr Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, gulshen-dogan@hotmail.com

Adolesanlarda ise oligo-anovulasyon ve hiperandrogenizm bulgularının her ikisinin de olması gerekir, ultrason tanı için önerilmemektedir ⁽²⁾.

Biyokimyasal hiperandrojenizmi değerlendirmek için serbest testosteron ve androjen indeksi kullanılır. Klinik hiperandrojenizm akne, alopesi, hirsutizm gibi bulguları içerir. Hirsutizm değerlendirilirken modifiye Ferriman Gallwey gibi standart görsel ölçekler kullanılır. Polikistik over morfolojisi, vajinal ultrason kullanılarak yapılan görüntülemelerde her overde ≥ 20 folikül olması ve/veya over hacminin her overde ≥ 10 ml olması ve korpus luteum ya da dominant folikül bulunmamasıdır ⁽²⁾.

PKOS'lu tüm kadınlar kardiyovasküler risk açısından değerlendirilmelidir. Gestasyonel diabetes, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes riski PKOS hastalarında anlamlı olarak yüksektir. Glisemik durum tanı zamanında ve diğer risk faktörlerinin varlığına göre her 1-3 yılda bir değerlendirilmelidir. Değerlendirmede oral glukoz tolerans testi (OGTT), açlık plazma glukozu ya da HbA1c kullanılabilir ^(2,26). Yüksek riskli kadınlarda OGTT bakılması önerilmektedir. Gebelik planlayan tüm PKOS hastalarına prekonsepsiyonel 75g OGTT önerilir ⁽²⁾.

Fazla kilolu hastalarda %5-10 kilo kaybı klinik bulguları iyileştirmektedir. Kombine oral kontraseptifler PKOS'lu yetişkin kadınlarda hiperandrojenizm ve düzensiz vajinal kanamaların yönetiminde önerilir. Farklı preparatların hirsutizmi tedavi etmedeki etkinliği benzerdir. En düşük östrojen dozları (20-30 µg etinilöstradiol ya da eşdeğeri) ve doğal östrojen preparatları tercih edilir. Venöz tromboemboli riski nedeni ile 35 µg etinilöstradiol ve siproteron asetat preparatları ilk seçenek olarak düşünülmemelidir ^(2,4). Metformin esas olarak metabolik bozuklukların yönetimi için kullanılmaktadır. Letrozol infertilite tedavisi için ilk tercih edilecek tedavidir, klomifen ve metformin de kullanılabilir. PKOS ve anovulatuvar infertilitede ikinci basamak tedavi gonadotropinlerdir ⁽²⁾.

Tiroid ve Adrenal Hastalıkları

Amenore değerlendirmesinde serum TSH ölçümü de yapılmalıdır. Hafif hipertiroidizm ya da

hipotiroidizme göre şiddetli hipertiroidizm daha sıklıkla amenore sebebi olmaktadır ⁽⁴⁾.

Ayrıca, hiperandrojenik amenore değerlendirmesinde PKOS'un ayırıcı tanısında geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi (KAH), androjen salgılayan tümörler ve Cushing sendromu düşünülmelidir ⁽⁴⁾. Non-klasik KAH kortizol sentezindeki çeşitli enzimlerin eksikliğinde görülebilir de çoğunlukla önemli bir basamak olan 21-hidroksilaz eksikliğine bağlıdır. Etkilenen bireylerde 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) 11-deoksikortikosterona dönüştürülemez. Foliküler fazda bakılan 17-OHP'nin >2 ng/mL olması ACTH stimülasyon testi ile ileri incelemeyi gerektirir ⁽²⁷⁾.

SONUÇ

Üreme çağındaki kadınlar için düzenli menstrüel siklus önemlidir. Amenore etyolojisinin değerlendirilmesinde tam bir anamnez, aile hikayesi ve dikkatli bir fizik ve jinekolojik muayene gerekir. Erken tanı konulması amenoreye yol açan bir çok durumda tedavi başarısını etkileyecektir.

Anahtar Kelimeler: amenore, hiperprolaktinemi, hipotalamik amenore, polikistik over sendromu, prematür overyan yetmezlik

KAYNAKÇA

1. Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systemic Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2019;100(1):39-48.
2. Teede HJ, Misso ML, Costello AD, et al., on behalf of the International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2018;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256.
3. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008;90:S219-S225. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.038.
4. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: An Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2013;87(11):781-788.
5. Korgaonkar S, Dhargar S, Kulkarni V, et al. Chromosomal Aberrations in Primary Amenorrhea: A retrospective Study. J Hum Reprod Sci. 2019;12(2):92-97. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_107_16.
6. Deligeorgiou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, et al. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. Ann NY Acad Sci. 2010;1205:23-32. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05669.x.
7. Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, and Treatment: ACOG Committee Opinion, Number 728.

- Obstet Gynecol. 2018;131(1):e35-e42. doi: 10.1097/AOG.0000000000002458.
8. Diagnosis and Management of Hymenal Variants: ACOG Committee Opinion, Number 780. Obstet Gynecol. 2019;133(6):e372-e376. doi: 10.1097/AOG.0000000000003283.
9. Management of Acute Obstructive Uterovaginal Anomalies: ACOG Committee Opinion, Number 779. Obstet Gynecol. 2019;133(6):e363-e371. doi: 10.1097/AOG.0000000000003281.
10. Dreisler E, Kier JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. Int J Womens Health. 2019;11:191-198. doi: 10.2147/IJWH.S165474.
11. Zhang H, Qu H, Ning G, et al. MRI in the evaluation of obstructive reproductive tract anomalies in paediatric patients. Clin Radiol. 2017;72(7):612.e7-612.e15. doi: 10.1016/j.crad.2017.02.002.
12. Shankar RK, Backeljauw PF. Current best practice in the management of Turner syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. 2018;9(1):33-40. doi: 10.1177/2042018817746291.
13. Saikia UK, Sarma D, Yadav Y. Delayed Presentation of Turner Syndrome: Challenge to Optimal Management. J Hum Reprod Sci. 2017;10(4):297-301. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_114_17.
14. Pal AK, Ambulkar PS, Sontakke BR, et al. A Study on Chromosomal Analysis of Patients with Primary Amenorrhea. J Hum Reprod Sci. 2019;12(1):29-34. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_125_17.
15. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(6):504-510. doi: 10.1097/MED.000000000000113.
16. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. Prz Menopauzalny. 2018;17(3):105-108. doi: 10.5114/pm.2018.78550.
17. 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):926-937. doi: 10.1093/humrep/dew027.
18. Kanj RV, Ofei-Tenkorang NA, Altaye M, et al. Evaluation and Management of Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Adults. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2018;31(1):13-18. doi: 10.1016/j.jpag.2017.07.005.
19. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
20. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. Semin Reprod Med. 2017;35(3):256-262. doi: 10.1055/s-0037-1603581.
21. Lania A, Gianotti L, Gagliardi I, et al. Functional hypothalamic and drug-induced amenorrhea: an overview. J Endocrinol Invest. 2019;42(9):1001-1010. doi: 10.1007/s40618-019-01013-w.
22. Chou SH, Mantzoros C. Bone metabolism in anorexia nervosa and hypothalamic amenorrhea. Metabolism. 2018;80:91-104. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.009.
23. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, et al. Insulin and the polycystic ovary syndrome. Diabetes Res Clin Pract. 2017;130:163-170. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
24. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:103-114. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008.
25. Luciana M, Duguech M, Legro RS. Pharmacologic Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Alternate and Future Paths. Semin Reprod Med. 2017;35(04):326-343. doi: 10.1055/s-0037-1603729.
26. Dhesi AS, Murtough KL, Lim JK, et al. Metabolic screening in patients with polycystic ovary syndrome is largely underutilized among obstetrician-gynecologists. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(5):579.e1-579.e5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.043.
27. Kurtoglu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017;9(1):1-7. doi: 10.4274/jcrpe.3378.