

Bölüm 5

AMENORE

Sevgi AYHAN¹

Giriş

Menstrüel döngüler kadın üreme ve endokrin sistem fonksiyonlarının sağlıklı çalışmasının önemli bir belirticidir. [1]. Düzenli her ay menstruasyon kanaması olması için hipotalomus-hipofizer-ovaryum aksın düzgün çalışması, steroid hormonlara yanıt veren normal endometroid dokusu ve anatomik olarak normal gelişen iç ve dış genital organlar gereklidir. Amenore adet görememe durumu olarak tanımlanır. Amenore başlangıç zamanına göre primer ve sekonder amenore olmak üzere ikiye ayrılır.

Amenore Tanımı

Amenore 16 yaşında hiç adet görmeme durumu veya meme gelişiminden üç yıl sonra adet görmeme durumu olarak tanımlanır[2-3]. 13 yaşında herhangi bir pubertal gelişimin olmaması da geçikmiş puberte durumu olarak tanımlanabilir ve ileri inceleme gerektirir. [3-4]. Sekonder amenore ise düzenli adet gören kadında üç ay adet görmeme durumu veya düzensiz adet siklusları olan kadınlarda altı ay adet görmeme durumu olarak tanımlanabilir [5]. Sekonder amenorenin en sık nedeni gebeliktir [6]. Primer amenore toplum popülasyonunda %0,1-2 oranında rastlanır.

Amenore tanısını koymak gelecek dönemde fertilitiyi korumak amacıyla çok önemlidir. Amenore tanısının pubertal gelişim döneminde atlanması fiziksel ve psikolojik açıdan sıkıntılara yol açabilir. Puberte döneminde hipoestojenizme bağlı ürogenital atrofi sonucunda kadın genital sistemde gelişme geriliği ve atrofiye neden olur[7]. Normal menstrüel siklus döngüsünde, hipotalamustan gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) pulsatil olarak salgılanır. GnRH hormonu, hipofiz bezini uyararak hipofizden folikül uyaran hormon (FSH) ve lüteinleştirici hormon(LH) salınımını uyarır. Hipofizden salgılanan FSH ve LH hormonları, overlere etki ederek östrojen ve progesteron üretimine neden olurlar[8]. Östrojen[7] ve progesteron hormonları endometrium dokusu üzerine etki ederek menstrual siklusun foliküler ve sekretuar aşaması gerçekleşir. Eğer gebelik gerçek-

¹ Dr, Ankara Şehir Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, sevgiserdar@hotmail.com

leşmezse menstruasyon esnasında endometriumun fonksiyonel tabakası dökülür ve menstrual kanama gerçekleşir. Bu normal fizyolojinin herhangi bir seviyesinde aksama amenoreye neden olabilir [5].

Primer Amenore Nedenleri

Hipotalamik ve Hipofizer Nedenler

- Konstitüsyonel gecikme nedeniyle primer amenore tanısı konulabilir. Hipogonadotropik hipogonadizm görülür.
- Psikolojik stres, fazla kilo kaybı, yoğun egzersiz sonucunda hipotalamik-hipofizer askı baskılayarak amenoreye neden olabilir [9-10].
- Kallman sendromu: Konjenital GnRH eksikliği ise ile karakterizedir. Hipogonadotropik hipogonadizm ve anosmi ile karakterizedir. Puberte döneminde kızlarda amenorenin nadir görülen bir nedenidir [11].
- Hipofiz tümörü ve kistleri de amenore neden olabilirler [4].

Anatomik Defektler

Seks karakterleri gelişimi normal fakat uterusu yok ise müllerian sistem agenezisi açısından değerlendirilmelidir. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sendromunda overler ve vajen alt kısmı gelişmesine karşılık müllerian kanaldan gelişen uterus, fallop tüpleri ve vajen üst kısmı gelişmez [12]. Diğer anatomik amenore nedenleri ise imperfore hymen, vaginal agenesis, transvers vajinal septumdur[13].

Genetik Nedenler

Gonadal disgenezi de gonadlar gelişmemiştir. Gonadotropinler yüksektir. Hipergonadotropik hipogonadizm görülür. Karyotipleme yapılması gereklidir. En sık görüleni Turner sendromudur.

En sık karyotip 45 XO'dır, mozaik paternlerde görülebilir[14].

Gonad gelişme bozuklukları

Saf gonadal disgenesis (46XX) ve Swyer sendromu (46 XY) olarak bu grupta sınıflandırılırlar. Swyer sendromunun kromozom yapısı 46 XY'dir. Bu sendromda SRY gen defekti nedeniyle testis gelişimi olmaz ve dış genital yapılar dışı yönünde farklılaşırlar. Primer amenore mevcuttur[15].

Testiküler feminizasyon

Kromozom yapısı 46 XY 'dir. Hastalarda testisler inguinal kanaldan skrotuma inmemiştir. Testeron düzeyleri kanda yüksektir fakat periferik dokularda androjenlere reseptörlerine duyarsızlık mevcuttur. İntrauterin hayatta reseptör düzeyde duyarsızlık olduğu için wolf kanalları gelişmediği için iç genital organlar erken

yönünde gelişmemiştir. İnguinal kanalda yerleşmiş olan testislerin sertoli hücrelerinden müllerian inhibe edici faktör salgılandığı için de ve müllerian kanal gelişmez ve iç genital organlar dışı olarak farklılaşmaz. Fenotip olarak etkilenen olgular dışı görünümde dirler. Kör vajen vardır. Puberte döneminde primer amenore şikayeti ile başvururlar. 20 yaşında malignite gelişme riskinden dolayı olgulara gonadektomi önerilir[16].

Enzim Defektleri

17 alfa hidroksilaz ve 17-20 desmolaz eksikliği durumunda gonadlarda ve adrenallerde steroid hormon sentezi yapılamaz ve hastalar primer amenore nedeniyle başvururlar. Pubik ve aksiller tüylenme olmaz. Sıklıkla hipertansiyon erken dönemde görülür[17]. Aromataz enzim eksikliği intrauterin olarak plasental aromataz eksikliğine neden olduğu için fetal androjenler plasentada östrojene çevrilemezler ve annenin dolaşımında artan androjenler annede virilizasyona neden olurlar. Puberte döneminde primer amenore tanısıyla başvururlar [18].

Hiperprolaktinemi

Prolaktin yüksekliği, gonadotropin releasing hormone salınımını inhibe eder ve gonadotropin salgılanması baskılayarak amenoreye neden olabilir. Antipsikotik ilaçlar, gebelik, emzirme, hipofiz adenomları prolaktin yüksekliğine neden olurlar. Semptomatik hiperprolaktinemiler dopamin agonistleri ile tedavi edilirler [19].

Değerlendirme

Primer amenore tanısı ile başvuran hastalarda klinisyenler öykü, fizik muayene, endokrinolojik değerlendirme ve görüntüleme yöntemleri istenmelidir. Detaylı anamnez alınarak psikolojik stress, kilo kaybı, ailesel geç menarş ayırıcı tanısı konulabilir[20]. Sekonder seks karakterleri gelişimi açısından fiziksel muayene yapılmalıdır. Normal meme gelişimi dolaşımında yeterli östrojen düzeyi varlığını gösterir. Atrofik vajinal mukoza düşük östrojen düzeyini, kısa vajen müllerian kanal gelişim problemlerin belirtici olabilir. Menarşdan önce ovulasyon başlayabileceği için gebelik ekarte edilmek için gebelik testi istenmelidir. Ayrıca hastalarda serum folikül hormon, lütein hormon, prolaktin ve troid stimulan hormon ve serum testleri istenmelidir Kan gonadotropin düzeyleri ölçülerek hipotalama-hipofizer ve gonadal defektler ayırıcı tanısı konulabilir. Fonksiyonel hipotalamik amenorede düşük FSH, LH ve düşük östrojen seviyeleri tespit edilir [21]. Hipergonadotropik hipogonadizimli olgularda gonadal disgenezis açısından tetkik edilmelidir.

Pelvik ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri genital anatomik defektleri tespit etmek için kullanılır. Karyotip analizi kromozom de-

fektlerini belirlemek için istenmelidir [22]. Kranal MR ile hipofiz adenomlarının, tümörlerinin ayırıcı tanısı konulabilir [23].

Tedavi

Tedavide normal pubertal gelişimi sağlamak, fertlityeyi korumak ve osteoporoz gibi komplikasyonları önlemek amaçlanır. Konjenital anatomik defektler; imperfore himen, transvers vajinal septum cerrahi yöntemle tedavi edilirler. Gonadal yetmezlik olan ve östrojen düzeyi düşük olan primer amenoreli kadınlarda sekonder seks karakterlerin gelişmesi ve ürogenital atrofiyi engellemek için siklik östrojen-progesteron tedavisi düzenlenir. Hipofiz tümörleri cerrahi olarak tedavi edilebilirler. Hiperprolaktinemi ve prolaktinomalar dopamin agonistleri ile tedavi edilirler. Psikolojik stres, ağır egzersizin neden olduğu hipogonadatropik hipogonazim tedavisinde psikolojik destek ve egzersiz kısıtlaması faydalı olabilir[7].

Sekonder amenore nedenleri

- Kronik anovulasyon (Polikistik over sendromu)
- Endometrial patolojiler
- Endokrin nedenler(tiroid fonksiyon bozuklukları, hiperprolaktinemi)
- Hipogonadatropik hipogonadizm (Düşük GNRH seviyeleri ve düşük östrojen seviyeleri)
- Prematür overyen yetmezlik
- Gebelik ve emzirme fizyolojik sekonder amenore nedenleridir.
- Kronik hastalıklar (Böbrek yetmezliği)

Polikistik over sendromu

Kadınlarda yaygın görülen kronik anovulasyon, hiperandojenizm, polikistik overler ile karakterize endokrin bir bozukluktur. Sekonder amenorenin en sık nedenlerindendir. İnsülin rezistansı, hiperlipidemi, obezite sıklıkla klinik olarak gözlenir. Uzun dönemde kardiyovasküler, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom geliştirme riski vardır [24].

Endometrial Patolojiler

Asherman sendromu endometriyumun cerrahi müdahalesi sonrasında meydana gelen adezyonlar sonucunda oluşur ve sekonder amenore nedenidir [25].

Hipotalamik- Hipofizer Fonksiyonel Bozukluk

Kilo kaybı, malnutrisyon bozuklukları, yoğun egzersiz, psikolojik stres sekonder amenoreye neden olabilir [6]. Hipotalamik GnRH salınımı fonksiyon bozukluğuna bağlı amenore gelişir [26]. Hipotalamus veya hipofizdeki inflamasyon, iskemi, enfeksiyon, travma, tümörde amenoreye neden olabilir[4].

Endokrin nedenler

Hipertroidizm ve hipotroidizmde amenoreye neden görülebilir[27]. Primer hipotroidizm tanılı hastalarda artan tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamusta sentez edilir. Artan TRH düzeyi ön hipofizden TSH ve prolaktin düzeyini artırır [28]. Artan prolaktin düzeyi hiperprolaktinemiye yol açarak amenoreye neden olur. Hipotroidizm tedavi edildikten sonra prolaktin düzeyi yüksek kalmaya devam ediyorsa sella grafisi veya CT-MR çekilerek hipofiz adenomu açısından teyit edilmelidir[29].

Prematür overyen yetmezlik

Bu hastalarda 40 yaşından önce over folikül rezervinin tükenmesine bağlı olarak prematür overyen yetmezlik gelişir. Amenore, artmış gonadotropin hormon düzeyleri östrojen düşüklüğü ile karakterizedir[30]. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı olarak overyen yetmezlik gelişebilir ve sekonder amenoreye neden olur.

Sekonder Amenore Değerlendirmesi

Sekonder amenore olgularından gebelik testi, serum luteinize hormon, folikül stimulan hormon, prolaktin ve tiroid salgılatan hormon testleri istenmelidir. Eğer hiperandrojenizm işaretleri varsa total ve serbest testosteron, androstenedion, dehidroepiandrosteron sülfat ve 17-hidroksiprogesteron hormon düzeyleri istenmelidir [20]. Amenore süresi uzarsa metabolik, kemik, kardiovasküler ve üreme fonksiyonları için risk faktörü olabilir [31].

Tedavisi

Sekonder amenore tedavisi etyolojiye göre düzenlenmelidir. Hastanın fertilitte isteği durumuna göre tedavi şekli düzenlenir. Prematür overyen yetmezlik tanısı konulan hastalar oral kontraseptifler ile tedavi edilebilirler. Asherman's sendromunun tedavisinde ise cerrahi müdahale ile yapışlıkları açmak gerekebilir. Polikistik over sendromunda kilo verdirici diyetler, egzersiz ile amenore düzeltilebilir. Hipotroidi olgularında tiroid hormon replasmanı ile amenore düzeltilebilir. Hipotalamik amenore olgularında varsa davranış değişiklikleri, kalori alımı, stres azaltılması gibi yaşam değişiklikleri ile ovulatuvar fonksiyonlar düzeltilebilir.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. ACOG Committee opinion no. 651: menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(6):e143-e146.
3. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the pediatric research in office settings network. *Pediatrics.* 1997;99(4):505-512.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

4. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, et al. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(9):590-599.
5. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3572-83. doi: 10.1210/jc.2013-1770. Epub 2013 Aug 2. PMID: 23913942; PMCID: PMC3763969.
6. Gordon CM. Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 2010;363:365-371.
7. Deligeorgiou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, et al. (2010). Evaluation and management of adolescent amenorrhea. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1205:23-32.
8. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1135:163-78. doi: 10.1196/annals.1429.014.
9. Gibbs JC, Nattiv A, Barrack MT, et al. Low bone density risk is higher in exercising women with multiple triad risk factors. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(1):167-176
10. Chamberlain R. The female athlete triad: recommendations for management. *Am Fam Physician*. 2018;97(8):499-502.
11. Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*. 2018 Sep;86:124-134. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.012.
12. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee opinion no. 728: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol*. 2018;131(1):e35-e42.
13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2008. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil. Steril*. 90(Suppl 3): 219-225.
14. Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, et al. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Oct;15(10):601-614. doi: 10.1038/s41574-019-0224-4.
15. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Dec;21(6):504-10. doi: 10.1097/MED.0000000000000113.
16. Manuel, M., P.K. Katayama & H.W. Jones Jr. 1976. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 124: 293-300.
17. Biglieri EG. 17 Alpha-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol Invest*. 1995 Jul-Aug;18(7):540-4. doi: 10.1007/BF03349765.
18. Fan L, Zhang B, Li L, et al. Aromatase deficiency: A case series of 46, XX Chinese children and a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Dec;93(6):687-695. doi: 10.1111/cen.14277. Epub 2020 Jul 27.
19. Melmed S, Casanueva FF, Ho man AR, et al.; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):273-288.
20. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2013 Jun 1;87(11):781-8.
21. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
22. Marti KA, Anderson R, Chang R, et al (2018). Evaluation and treatment premenopausal women an Endocrine Society clinical practice guideline in *Endocrinol Metab*. 103(4):1233-1257.
23. Molitch ME (2003). Diagnosis and treatment of pituitary adenomas a review. *JAMA*, 17:516-524.
24. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep;53(3):407-420. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.008.
25. Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: current perspectives on diagnosis and management. *Int J Womens Health*. 2019 Mar 20;11:191-198. doi: 10.2147/IJWH.S165474.
26. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: Current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:4-11.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları III

27. Practice Committee of American Society Reproductive Medicine Current evaluation of amenorrhea Fertil Steril 2008;90(5 suppl):219-225.
28. Urayama A, Yamada S, Kimura R, et al. Neuroprotective effect and brain receptor binding of taltirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogue, in transient forebrain ischemia of C57BL/6J mice. Life Sci. 2002 Dec 20;72(4-5):601-7. doi: 10.1016/s0024-3205(02)02268-3.
29. Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, et al. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. Pituitary 2008;12:186-189.
30. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences. Curr Vasc Pharmacol. 2019;17(6):604-609. doi:10.2174/1570161117666190122101611.
31. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. J Am Coll Cardiol 2003;41:413-419.