

BÖLÜM 37

PRİMER AMENORE TANI VE TEDAVİSİ

Perihan GÖÇER ÜNAL¹

GİRİŞ

Amenore menstrual siklus kanamasının olmamasıdır. Amenore; primer amenore ve sekonder amenore olarak ikiye ayrılır. Primer amenore sekonder seks karakterlerinin büyüme ve gelişim yokluğu ile 14 yaşına kadar adet görememe veya normal büyüme ve sekonder seks karakteri gelişimine bakılmaksızın 16 yaşına kadar adet görememe olarak tanımlanır. Primer amenorenin insidansı % 0,1-2 arasında değişir (1). Meme gelişimi 10 yaşından önce başlayan hastalarda ise meme gelişimi sonrası 5 yıl içinde menstruasyon beklenir yoksa primer amenore nedenleri için ayırıcı tanı yapılmalıdır. Meme gelişiminin 13 yaşına kadar olmaması da araştırılması gereken bir durumdur (2). Sekonder amenore ise düzenli adet gören kadınlarda üç siklus; düzensiz adet görenlerde ise 6 ay veya daha uzun süreyle adet yokluğudur (3).

Normal menstrual siklus döngüsü ve kanamasında anatomik ve biyokimyasal olarak normal hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks ile çıkış yolu (uterus, serviks ve vajina) arasında kompleks bir etkileşim vardır.

Etiyoloji ve patolojinin var olduğu yer ile ilgili olarak ve tedavi planı için primer amenorenin nedenleri kompartmanlar altında incelenmektedir (4). Primer amenore nedenleri 4 kompartmana ayrılarak sınıflandırılabilir:

1. Kompartman: Çıkış yolu anomalileri (uterus ve vajina)
2. Kompartman: Ovaryan nedenler
3. Kompartman: Hipofiz bezi patolojileri
4. Kompartman: Hipotalamus ve santral sinir sistemi patolojileri

Primer Amenorenin Değerlendirilmesi

Primer amenore tanı ve yönetimi öncelikle ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, hormonal ve biyokimyasal değerlendirme, gerekli durumlarda sitogenetik ve karyotip incelemesi ve görüntüleme yöntemleri ile başlar (5).

Pubertedeki kızlar için major bir endişe olan primer amenore hastanın fiziksel, psikolojik, mental ve sosyal yaşamını etkiler. Bu sebeple primer amenoresi olan hastayı değerlendiren ekip jinekolog, genetik bilimci, psikolog ve pediatristten oluşmalıdır (5).

¹ Uzm. Dr. Perihan GÖÇER ÜNAL, Yüreğir Devlet Hastanesi, perihan.gocer@hotmail.com



D. Konstitusyonel (Yapısal) Gecikme

GnRH pulsatil sisteminin geç olgunlaşmasına bağlıdır. Bu olgularda aile öyküsü önemlidir. Gecikmiş puberte, pozitif bir aile öyküsü, kısa boy, sekonder seks karakterlerinde gecikme ve gecikmiş epifiz maturasyonu (direk grafide el kemik maturasyonu ile tanımlanır) ile karakterizedir. Nihai boyun prognozu, ebeveyn persentillerine uygun aralıkta kalır. Diğer nedenler dışlandıktan sonra puberte hormon replasmanı ile indüklenmelidir (40).

SONUÇ

İlk olarak primer amenoresi olan tüm kadınlara nedeni, olası tedavisi ve üreme potansiyelleri hakkında bilgi verilmelidir. Bunun yanı sıra psikolojik danışmanlık müllerian yapıları olmayan ve Y kromozumu olan hastalarda özellikle önemlidir.

Primer amenoreli olgularda en kritik nokta anamnezdır. Pelvik ve rektal muayeneyi de içeren fizik muayene ile obstrüktif anomaliler yakalanabilir. Bu veriler laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle gerektiğinde desteklenmelidir.

Primer amenorenin tedavisi, mümkünse altta yatan patolojiyi düzeltmeye, kadının fertilitte isteğine yardımcı olmaya ve amenorenin sebep olduğu osteoporoz, koroner kalp hastalıkları gibi komplikasyonlarını önlemeye yönelik olarak yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30: 287-302. doi: 10. 1016/s0889-8545(03)00027-5
2. 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;99:505-12
3. Reeja T, Sunil S. *Primary amenorrhoea*. Available at <http://www.medindia.net>. Accessed on 3April 2008
4. Samal R, Habeebullah S. Primary amenorrhea: a clinical review. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* Samal R et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Nov;6(11):4748-475.
5. Kriplani A, Goyal M, Kachhawa G. Etiology and management of primary amenorrhoea: A study of 102 cases at tertiary centre. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017 Dec;56(6):761-764. doi: 10. 1016/j. tjog. 2017. 10. 010
6. Austin CA, Mahmood T. Primary amenorrhoea. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 28:9. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2018.08.004>
7. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S148-55. doi: 10. 1016/j. fertnstert. 2006. 08. 013.
8. Grimbizis GF, Campo M. Congenital malformations of the female genital tract: the need for a new classification system. *Fertil Steril* 2010; 94: 401-7.
9. Hongling DU, Molecular regulation of mullerian development by Hox genes. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1034:152-65. doi: 10. 1196/annals. 1335. 018.
10. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L et all. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina)-phenotypic manifestations and genetic approaches. *J Negative Results in Bio Med*. 2006;5:1
11. Ismail-Pratt IS, Bikoo M, Liao LM. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in complete androgen insensitivity syndrome and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod* 2007;22:2020-4
12. Lee, K., Hong, J., Jung, H. et al. (2019). Imperforate hymen: a comprehensive systematic review. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 56.
13. Langman J, Wilson DB (1982). Embryology and congenital malformations of the female genital tract. In: Kurman RJ, editor. (ed.) *Pathology of the female genital tract* (pp 1-12). New York: Springer.
14. E. K. Saks, B. Vakili, A. C. Steinberg, Primary amenorrhea with an abdominal mass at the umbilicus, *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*. 22 (1) (2009) e1-3.
15. C. E. Williams, R. S. Nakhal, M. A. Hall-Craggs, et al. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes, *BJOG* 121 (13) (2014) 1653-1658.
16. Deligeorgiou E, Iavazzo C, Sofoudis C, et al. Management of hematoocolpos in adolescents with transverse vaginal septum, *Arch. Gynecol. Obstet*. 285 (04) (2012) 1083-1087, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-011-2114-4>.
17. Opoku BK, Kwarteng RO, Prempeh PA. Transverse vaginal septum with menouria and unilateral renal agenesis-case report. *Gynecol*. 2015;3:1.
18. R. Miller, L. Breech. Surgical correction of vaginal anomalies, *Clin. Obstet. Gynecol*. 51 (2008) 223-236.
19. Rock JA, Jones HW Jr. Vaginal forms for dilatation and/or to maintain vaginal patency. *Fertil Steril*. 1984;42:187-90.
20. Shah TN, Venkatesh S, Saxena RK, et al. Uterovaginal anastomosis for complete cervical agenesis and partial vaginal agenesis: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;174:154-155.
21. Rock JA, Schlaff WD, Zacur HA, et al. The clinical management of congenital absence of the uterine cervix.



- Int J Gynaecol Obstet.* 1984;22:231-5
22. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 16: 271-321
 23. Nina Tyutyusheva, Ilaria Mancini, Giampiero Igli Baroncelli et al. Complete Androgen Insensitivity Syndrome: From Bench to Bed. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb; 22(3): 1264.
 24. Bertelloni S. Gonadal Surgery in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: A Debate. *Sex Dev.* 2017; 11(4):169-170
 25. Song YN, Fan LJ, Zhao X et al. Clinical phenotype and gene analysis of 86 cases of 5 alpha reductase deficiency. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2019 Feb 02;57(2):131-135.
 26. Byne W. Developmental endocrine influences on gender identity: implications for management of disorders of sex development. *Mt Sinai J Med.* 2006 Nov;73(7):950-9.
 27. Sultan C, Paris F, Terouanne B, et al. Disorders linked to insufficient androgen action in male children. *Hum Reprod Update.* 2001 May-Jun;7(3):314-22.
 28. Houk CP, Hughes IA, Ahmed SF, et al. Writing Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. *International Intersex Consensus Conference. Pediatrics.* 2006 Aug;118(2):753-7.
 29. Kojima Y, Mizuno K, Nakane A, et al. Long-term physical, hormonal, and sexual outcome of males with disorders of sex development. *J Pediatr Surg.* 2009 Aug;44(8):1491-6
 30. Virginia PS, Elizabeth MC. Turner's Syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351:1227-38.
 31. Saenger P. (2008) Turner Syndrome. In: Sperling MA. Eds. *Pediatric Endocrinology 3 rd ed.* (pp 610-61) Philadelphia: Saunder.
 32. Boechat MI, Westra SJ, Lippe B. 1996. Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45, X karyotype. *Pediatr Radio.* 26:37-39.
 33. Leigh B. Gonadal dysgenesis *Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol.* 2009;5(2):82-94.
 34. Swyer syndrome. *National Organization for Rare Disorders (NORD).* Updated 2019; <https://rarediseases.org/rare-diseases/swyer-syndrome/>.
 35. Meyer KF, Freitas Filho LG, Silva KI, et al. The XY female and Swyer syndrome. *Urol Case Rep.* 2019;26:100939. Published 2019 Jun 7. 2019; 26:100939).
 36. Cotinot C, Pailhoux E, Jaubert F, et al. Molecular genetics of sex determination. *Semin Rep. Med* 2002;20: 157-167
 37. Amati P, Gasparini P, Zlotogora J et al. A gen for premature ovarian failure associated with eyelid malformation maps to chromosome 3q22-q23. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 1089-92.
 38. Plouffe L, McDonough PG (1995). Ovarian agenesis and dygenesis. In :Adashi EY, Rock JA, Rozenwaks Z, editors. *Reproductiv endocrinology, surgery, and technology* (pp:1365-84). 1 st ed. New York: Lippincott-Raven.
 39. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107-34.
 40. Hayden CJ, Balen AH Primary amenorrhoea: investigation and treatment. *Article in Obstetrics Gynaecology & Reproductive Medicine · July 2007.* DOI: 10. 1016/j.ogrm. 2007. 05. 004
 41. Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, et al. A controlled study of danazol for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1994; 62: 726-30.
 42. Li Y, Pan P, Yuan P, et al. Successful live birth in a woman with resistant ovary syndrome following in vitro maturation of oocytes. *J Ovarian Research.* 2016;9:54.
 43. Zeng Y, Mei L, Liang L et al. Clinical and genetic analysis of a patient with 17-hydroxylase/17, 20-lyasedeficiency. 2020 Sep 10;37(9):997-1000
 44. Lijun Fan· Beibei Zhang· Lele Li· 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.
 45. Claire E Higham, DPhil, Prof Gudmundur Johannsson, MD. *Hypopituitarism* P2403-2415. Volume 388, Issue 10058, November 12, 2016
 46. Cannavo S, Venturino M, Curto L, et al: Clinical presentation and outcome of pituitary adenomas in teenagers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58(4):519-527, 2003.
 47. Speroff L, Fritz MA. (2005) Amenorrhea. In: Speroff L, Fritz MA (ed)s. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (401-63). 7th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins.
 48. Monsma FJ Jr, McVittie LD, Gerfen CR, et al. Multiple D2 dopamine receptors produced by alternative RNA splicing. *Nature* 342(6252):926-929, 1989.
 49. Castinetti F, Regis J, Dufour H, et al. Role of stereotactic radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Nat Rev Endocrinol* 6(4):214-223, 2010.
 50. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1990;130:1-25.
 51. Aishah A Ekhzaimy, Muhammad Mujammami, Shabana Tharkar et al. Clinical presentation, evaluation and case management of primary empty sella syndrome: a retrospective analysis of 10-year single-center patient data. *BMC Endocr Disord.* 2020 Sep 17;20(1):142. doi: 10. 1186/s12902-020-00621-5.
 52. Maira G, Anile C, Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients. *J Neurosurg* 2005;103:831.
 53. Benson JC, Nascene D, Truwit C, et al. Septo-optic dysplasia: assessment of associated findings with special attention to the olfactory sulci and tracts.. *Clin Neuroradiol.* 2019;29:505-513.
 54. Iolascon G, Frizzi L, Bianco et al. Bone involvement in males with Kallmann disease. *Aging Clin Exp Res.* 2015 Oct;27 Suppl 1:S31-6.
 55. Bettocchi C, Rinaldi M, Sebastiani F. GnRH in the treatment of Hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Pharm Des.* 2020 Nov 24. doi: 10. 2174/1381612826666201125113319.
 56. Smink FRE, Hoeken D, Oldehinkel AJ, et al. Prevalence and severity of DSM-5 eating disorders in a community cohort of adolescents. *Int. J. Eat. Disord.* 2014;47 (6),



610–619.

57. Herpertz S., Herpertz-Dahlmann B., Fichter M, et al. (2011). *S3-Leitlinie Diagnostik und Behandlung der Essstörungen* (pp:47-155). Springer; Berlin, Germany.
58. Pauli SA, Berga SL. Athletic amenorrhea: energy deficit or psychogenic challenge? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1205:33- 8.