

Primer amenore

Primary amenorrhea

Engin Oral, Begüm Aydoğan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Primer amenore, normal sekonder seksüel gelişim varlığında 16 yaşına kadar ya da yokluğunda 14 yaşına kadar adet görememe durumu olarak tanımlanır. Primer amenoreli olgularda sekonder seks karakteri yoksa 14 yaş civarında sıklık %0,1-2,5, sekonder seks karakterlerinin varlığında ise 16 yaş civarında sıklık %1-5 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir genç kızın adet görebilmesi için, uterus ve uterus içinde fonksiyonel endometriyum, overleri, hipofiz ve hipotalamusunun olması ve bu organların düzen içinde fonksiyon görmesi gerekmektedir. Primer amenore etyolojisinde %40 endokrin anormallikler, %60 ise gelişim anomalileri sorumludur. Tanıda; anamnez, hormon analizleri, görüntüleme yöntemleri (Ultrason ve Manyetik rezonans) ve laparoskopiden yararlanılır. Primer amenoreli olguda tedavide 3 sorunun yanıtı önemlidir: 1. Adet görüp göremeyeceği, 2. Gebelik olasılığı, 3. Cinsel ilişki. Özellikle gelişim anomalilerinin saptandığı olgularda ek sistem anomalileri araştırılıp, tedavi seçenekleri hasta ve ailesi ile tartışılmalıdır ve hastaya mevcut patolojinin üreme ve/veya cinsel fonksiyonlar ile olan ilişkisi anlatılmalıdır. Gerekli durumlarda primer amenore saptanan ergenlere psikolojik destek verilmelidir. (*Türk Ped Arş 2011; 46 Özel Sayı: 92-6*)

Anahtar sözcükler: Ergenler, etyoloji, primer amenore, tedavi

Summary

Primary Amenorrhea is defined as the absence of menses at age 16 when secondary sexual characteristics are present or absence of menses at age 14 when secondary sexual characteristics are not present. The prevalence of the condition at age 14 is 0.1-2.5% and the prevalence at age 16 is 1-5%. Uterus, endometrial lining, ovaries, pituitary and hypothalamus must function properly and in a harmony for the routine menstrual cycle. Primary amenorrhea results from endocrinologic etiologies in 40% and from developmental abnormalities in 60%. The history of the patient, hormonal parameters, diagnostic tools (such as ultrasound and magnetic resonance imaging) and laparoscopy can all be useful for the diagnosis of the condition. The answers of 3 questions are important for treatment in these patients. One of them is the menstrual flow, the other is probability of pregnancy and finally sexual intercourse. Additional anomalies must be investigated when the underlying pathology is developmental anomalies. Treatment modalities must be discussed with the patient and her family. The important point is to identify the underlying pathology and to discuss the condition in terms of treatment, sexual intercourse, conceiving pregnancy and prognosis. In necessary cases the patients must be consulted with a psychiatrist. (*Turk Arch Ped 2011; 46 Suppl: 92-6*)

Key words: Primary amenorrhea, adolescent, etiology, treatment

Giriş

Ergenlik dönemi kız çocuklarında önemli fizyolojik ve psikolojik değişikliklerin olduğu hassas bir süreçtir. Her patolojik durumun düzeltilmesi hedeflendiği gibi özellikle ergenlerde karşılaşılan süreçlerde daha dikkatli olunmalı ve psikolojik boyutu düşünülerek etraflıca soruna yönelilmelidir.

Bir genç hanımın adet görebilmesi için bazı koşulların olması gereklidir, bunlar; uterus ve genital yolların intakt olması, fonksiyonel bir endometriyum tabakasının olması, fonksiyonel overlerin varlığı, hipofiz ve hipotalamusun olması ve tüm bu sistemin bir bütün halinde düzen içinde çalışmasıdır. Primer amenore normal sekonder seksüel gelişim varlığında 16 yaşına kadar ya da sekonder seks karakterleri yokluğunda

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Engin Oral,

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-posta: eoral@enginoral.com

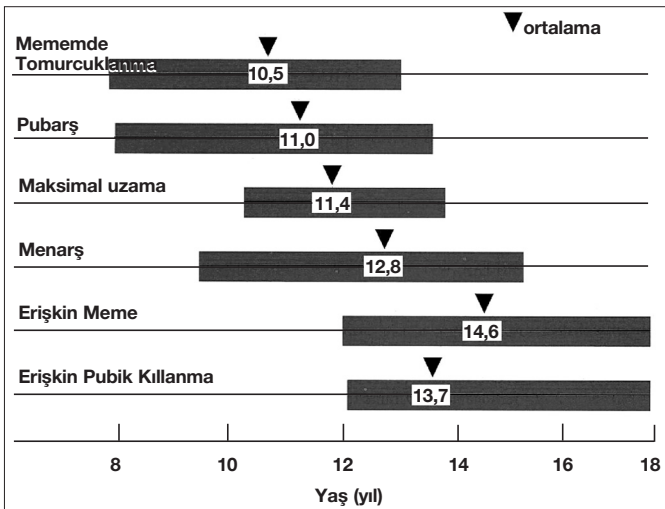
Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, Published by Galenos Publishing.

ise 14 yaşına kadar adet görememe durumudur (1). Ancak 15 yaşına geldiklerinde ergenlerin %98'i menarş görmüş olur. Bu nedenle 15 yaşında henüz menarş görmemiş ergenlerde erken tanı ve tedaviye yönelik tetkikler başlatılmalıdır. Ayrıca 10 yaşından önce normal seksüel karakterlerin olması durumunda meme gelişiminden sonraki beş yıl içinde menstruasyonun olmadığı durumlar da araştırılmalıdır. Yine telarş 13 yaşında başlamamış ise tanı puberte gecikmesidir ve olgu bu açıdan değerlendirilmelidir. En az bir yıldır Tanner evre 5'de olmasına ya da 3-4 yıl önce meme gelişimi başlamasına rağmen menstrüel kanama oluşmamışsa ise birincil amenoreden bahsedilebilir (Şekil 1) (2,3). Primer amenoreli olgularda sekonder seks karakterleri yoksa 14 yaş civarında sıklık %0,1-2,5, sekonder seks karakterlerinin varlığında ise 16 yaş civarında sıklık %1-5 olarak karşımıza çıkmaktadır.

Primer amenoreli olguların %40'ından endokrin anomaliler, %60 kadarında ise gelişim anomalileri sorumludur (4). Özellikle gelişim anomalilerinin saptandığı olgularda ek sistem anomalileri araştırılıp, tedavi seçenekleri hasta ve ailesi ile tartışılmalı ve hastaya mevcut patolojinin üreme ve/veya cinsel fonksiyonlar ile olan ilişkisi anlatılmalıdır. Gerekli durumlarda primer amenore saptanan ergenlere psikolojik destek de verilmelidir. Primer amenoreli olguda tedavide ve yönetimde 3 sorunun cevabı önemlidir; adet görüp göremeyeceği, gebe kalma durumu ve cinsel ilişkide bulunup bulunamayacağı.

Etyoloji

Normal bir menstruel siklusun gerçekleşebilmesi için anatomik ve biyokimyasal olarak hipotalamo-hipofizer aksın bütünlüğü gereklidir. Fonksiyonel iç ve dış genital sistemin



Şekil 1. Puberte fizyolojik evreler [Atasü T., Şahmay S. 2000 (3)]

ve yeterli seviyede hormonal ortamın varlığı gereklidir. Etyolojik açıdan inceleme kolaylığı ve tedaviye yönelim açısından primer amenorenin nedenlerini kompartmanlar altında gruplamak mümkündür. Etyoloji %43 hipergonadotropik hipogonadal nedenler, %31 hipogonadotropik hipogonadal nedenler ve %26 ise ögonadal olarak ayrılmıştır (5). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim-dalı Reprodüktif Endokrinoloji 2006-2009 kayıtlarındaki primer amenore olgularının dağılımı; hipogonadotropik-hipogonadizm olan 34 olgu (%42,5), Müllarian agenezi (ögonad) olan 25 olgu (%31,2), gonadal disgenezi olan 20 olgu (%25) şeklindedir. Kliniğimizde bu olguların tanı ve tedavileri düzenlenmiş olup, takipleri devam etmektedir. Testiküler feminizasyon olan bir olgumuza gonadektomi operasyonu yapıp gerekli hormon replasman tedavisi düzenlenmiştir. Komplet müllarian agenezi olan olgularda ise Mc-İndoe operasyonu yapılmıştır.

Ergenlerde primer amenore etyolojisinde en sık neden gonadal disgenezilerden Turner sendromudur, ikinci sırada Müllarian anomalilerden Rokitansky-Kuster-Mayer-Hauser sendromu (RKMH sendromu), üçüncü sırada ise Androjen insensitivite sendromu (AIS) takip eder.

Amenore olguları kompartmanlara göre sınıflanabilir:

1. *Kompartman*; uterus- vajina ile ilgili, dışarı akış yolları ya da hedef organ uterus ve endometriyal kavite bozukluklarını içermektedir. Bu grupta; Müllarian anomaliler, androjen insensitivite sendromu, himen imperforatus, transver vajinal septum, Asherman sendromu, servikal stenoz sayılabilir.

2. *Kompartman*; ovarian nedenleri içerir. Ovarian nedenler kalıtsal ya da edinsel olabilmektedir. Bu grupta; Turner sendromu, XY gonadal disgenezi (Swyer sendromu) gibi overleri etkileyen kromozomal anomaliler, rezistan over sendromu, prematür over sendromu, Kemoterapi ve/veya radyoterapi etkisi, galaktozemi, polikistik over sendromu sayılabilir.

3. *Kompartman*; ön hipofiz patolojilerini içerir. Hipofiz lezyonları, hipofizer apopleksi, hipofiz tümörleri; prolaktinoma ya da non-fonksiyonel tümörler, tüberküloz gibi enfeksiyonlar, hipofiz cerrahisi ya da radyoterapi uygulaması bu grupta sayılabilir.

4. *Kompartman*; hipotalamus ve santral sinir sistemi lezyonlarını içerir. Kallman sendromu, konjenital GnRH eksikliği, konstitüsyonel puberte gecikmesi gibi konjenital nedenler yanında edinsel nedenler de vardır. Kraniofarengioma gibi bası yapan durumlar, aşırı egzersiz, hızlı ve fazla kilo verilmesi, anoreksi nervoza da bu grupta değerlendirilmektedir.

Ayrıca tüm olgularda mutlaka gebelik dışlanmalı ve tiroid, adrenal sistem gibi diğer endokrin patolojiler sorgulanmalıdır. Hastada sistemik hastalık varlığı ve aldığı medikal tedaviler mutlaka sorgulanmalıdır.

Primer amenorenin değerlendirilmesi

Öykü-muayene

Bu hasta grubunda öykü, büyüme gelişme hikayesi ve muayene önemli yer tutmaktadır. Öncelikle ister primer, isterse sekonder amenore olsun adet düzensizliği olan her hastada gebelik mutlaka dışlanmalıdır. Öyküde dikkat edilmesi gereken hususlar;

- Hastanın somatik ve seksüel gelişim hikayesi (büyüme-gelişiminin değerlendirilmesi, gerçek yaş tayini).
- Hastada ya da ailesinde tanısı olan herhangi bir kromozomal anomali ya da metabolizma hastalığının varlığı
- Beslenme düzeni, kilo alımı ya da kaybı, ağır egzersiz varlığı, psikolojik travma öyküsü, emosyonel stres varlığı.

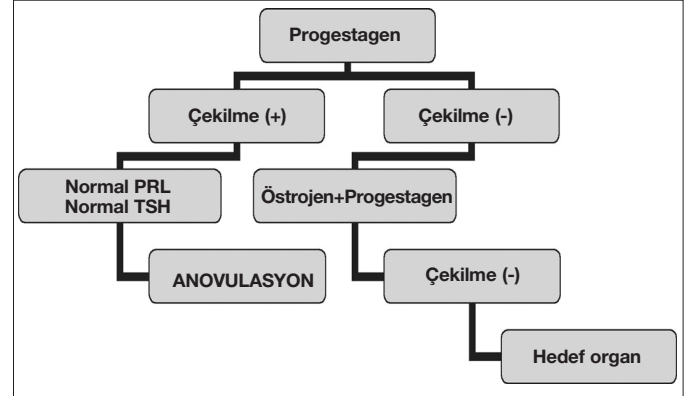
Şimdiki boy, ağırlık, BKİ (beden kitle indeksi), Tanner evrelemesinin yapılması, genital sistem muayenesi ve gonadların değerlendirilmesi şarttır. Genital muayene primer amenore ile başvuran olguların %15' inde anormaldir (2). Meme gelişimi ve pubik kıllanma gelişimi yönünden her iki Tanner evresi düşükse tanı, menstruel fonksiyonu içerecek şekilde gecikmiş puberte olabilir. Hem meme gelişimi ve hem pubik kıllanma yönünden Tanner evresi ileri ise puberte menstruel fonksiyon dışında normal ilerlemiştir. Meme gelişimi ve pubik kıllanma gelişimi yönünden her iki Tanner evresi eşit değilse östrojen ve androjen ile ilgili asenkron durum vardır (1). Hastada istenilecek tetkikler arasında; prolaktin, TSH, folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), östradiol, 17 alfa hidroksiprogesteron, total ve serbest testosteron, dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS) ve anti-Müllerian hormon (AMH) tayinleri yer alır. Over rezervinin bir göstergesi olarak kullanılan AMH, ayrıca prematür over yetmezlik olgularında ve hipergonadotropik ve hipogonadotropik olguların ayırımında da kullanılabilir (6,7).

Değerlendirme

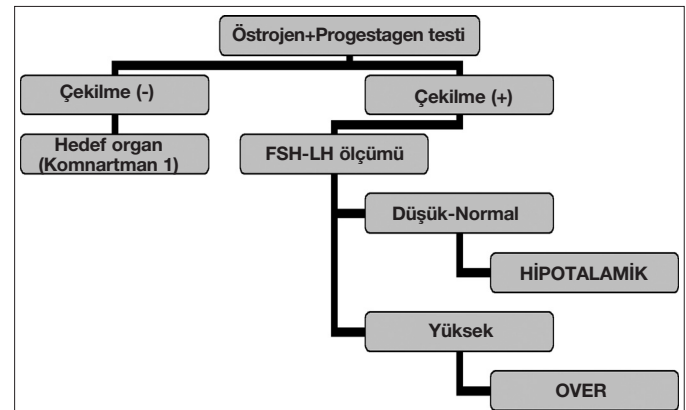
Primer amenore ile başvuran hastaya gebelik dışlandıktan sonra yukarıda sayılan hormonal parametreler değerlendirilmeli ve Progesteron "Challenge" test (PCT) ile endojen östrojenizasyon varlığı araştırılmalıdır. PCT'in amacı; endojen östrojen düzeyini, fonksiyonel bir endometriyum ve genital traktusun bütünlüğünü göstermektir. Hastaya saf progesteron içeren bir drog; örneğin medroksiprogesteron asetat (MPA) 2x5 mg şeklinde 10-12 gün oral olarak verilir. İlaç bitiminden 2-7 gün sonrasında bir çekilme kanaması beklenmektedir. Kanama gerçekleşirse sebep anovuluar amenoredir. 1. kompartmanda sorun yoktur ancak, fonksiyonel endometriyum bazal düzeyde östrojen ile uyarılmamaktadır. Muhtemel patoloji ya overlerde (2. kompartmanda) ya da daha üst merkezlerde (3. veya 4. kompartman) (Şekil 2).

PCT (-) olan olgularda ya hedef organ çalışmıyordur ya da endometriyum proliferasyonu yetersizdir. Bu sefer hastaya östrojen+progesteron verilir. Eğer endometriyum işlevsel ve

genital traktus açık ise kanama olur. Endometriyum proliferasyonunu sağlamak için hastaya 21 gün 1,25 mg/gün dozda konjuge östrojen ve bunun son 10 gününde 2x5 mg/gün dozunda MPA eklenilir. Kanama gerçekleşmez ise sorun hedef organda yani 1. kompartmandadır. Bu durumda uterusun; testiküler feminizasyonda olduğu gibi tam yokluğu ya da Rokitansky-Kuster-Hauser-Mayer sendromunda olduğu gibi komplet-inkomplet müllerian ageneziler akla gelmelidir. Ayrıca, servikal agenezi, vajinal atrezi, vajinal septum, imperfore himen gibi uterin kavitenin patensi ile ilgili sorunlar da olabilir. Östrojen+Progesteron testinde kanama olan olgularda endometriyum proliferasyonunun yetersizliğinin ayırımı için FSL, LH düzeylerine bakılmalıdır. FSH-LH ölçümlerinin etkilenmemesi için östrojen+progesteron testinden 2 hafta sonra yapılması uygundur. FSH ve LH düşük ya da normal olan olgularda hipotalamik nedenler düşünülürken, FSH-LH yüksek olan olgular hipergonadotropik hipogonadizm olgularıdır ve over patolojileri akla gelmelidir. Hipergonadotropik hipogonadizm olan tüm ergen olgulara karyotip tayini yapılmalıdır. Galaktozemi ve 17 hidroksilaz eksikliği olan olgularda da over yetmezliği gelişir. Y kromozomu saptanılan olgularda mutlaka gonadektomi yapılmalıdır (Şekil 3).



Şekil 2. Progesteron "challenge" testi



Şekil 3. Östrojen + Progesteron testi akış şeması

Kompartmanlara göre primer amenore nedenleri

1. Kompartman: Hedef Organ ve Menstruasyon Akım Bozuklukları

A) Müllerian anomaliler ve müllerian agenezi

Müllerian ageneziler, gonadal disgenezilerden sonra ikinci en sık primer amenore nedenidir. Müllerian anomaliler; uterus ve vajen agenezisinden, parsiyel yokluğa ya da bu sistemlerin duplikasyonuna ya da minor uterin kavite anomalilerine kadar değişen geniş bir spektrumu oluştururlar ve toplumdaki insidansı %7'dir (8). Müllerian anomaliler Amerika fertilité cemiyeti (AFS) tarafından sınıflandırılmışlardır (9). Komplet Mülleryen Agenezi (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu) grubun %10' unu oluşturur ve 1/5000 gebelikte gözlenir. Sporadik ortaya çıkar, kalıtsal geçiş yoktur. Karyotip 46XX olup, fenotip dişi görünümündedir. Vajina yoktur ya da hipoplastiktir. Uterus genellikle bulunmaz ancak rudimenter yapıda olabilir. Rudimenter uterus endometriyum dokusu içermeyebilir. Eşlik eden üriner sistem anomalileri sıktır. Yüzde otuz civarında (renal agenezi, pelvik böbrek, atnal böbrek..vb) üriner sistem anomalileri ve %12 oranında da başta vertebral anomaliler olmak üzere iskelet sistemi anomalileri eşlik etmektedir. Over fonksiyonu normaldir (normogonadotropik normogonadizm). Diğer Mülleryen sistem anomalileri; imperfore himen 1/1000 sıklıkta, transvers vajinal septum 1/80,000 sıklıkta görülebilir ve bu durumlarda siklik kasık ağrısı, hematokolpos, hematometra olabilir. Tanıda ultrason ve Manyetik Rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Ayrıca laparoskopi ve vajinoskopi ilave yöntem olarak kullanılabilir.

B) Androjen insensitivite sendromu (AIS)

Androjen reseptör genindeki mutasyon sonucu hedef dokularda androjen etkisine direnç gelişmesiyle oluşur. Sonuçta komplet androjen rezistans sendromundan (CAIS) parsiyel androjen rezistans sendromuna (PAIS) kadar değişen bir hastalık spektrumu oluşur. 1/20000-1/64000 canlı doğumda görülür ve CAIS daha sıktır (1/20000) (10). Androjen reseptörü en çok mutasyona uğrayan steroid reseptördür. Mutasyonların %70'i X-geçişli, %30 denovo'dur. CAIS kesin olarak AR gen mutasyonuna bağlı iken PAIS'de mutasyon saptanma oranı azdır (11). Hastalık CAIS olduğunda testiküler feminizasyon olarak isimlendirilir. 1/60,000 olguda görülüp, primer amenoreli hastaların %5 inde izlenir. Üçüncü en sık primer amenore sebebidir. 46 XY karyotipi ancak dişi fenotipi olan hastalardır. Aksillar ya da pubik kıllar çok azdır. Bazı hastalarda rudimenter Wolf kanalı, epididim ve vaz deferens olabilir. Gonad dokusu testistir ve abdomende ya da inguinal kanaldadır. Uterus ve overler yoktur, distal vajen kısa ve kör uçludur. Bu hastalarda inguinal herni yaygındır. Hormonal olarak, testosteron hipofizi yeterince baskılayamadığı için orta derecede FSH ve LH yüksekliği mevcuttur ve hipergonadotropik hipogonadizm vardır. Bu hastalarda androjenlerin periferik aromatisasyonu nedeniyle artan östrojenden dolayı meme gelişimi olurken, pubik ve aksiller kıllanma buna aynı oranda eşlik etmez ve sonuç olarak asenkron pubertal gelişim mevcuttur.

2. Kompartman: Overle ilgili bozukluklar

A) Turner sendromu

Primer amenorenin en sık nedeni gonadal disgenezdir. Turner Sendromu en sık primer amenore nedeni olan gonadal yetmezlik sendromudur. Pek çok kromozomal bozukluklar gonadal agenez ya da disgenez ile karakterizedir. En sık gonadal disgeneze yol açan kromozomal bozukluk 45X0 yapıya sahip Turner Sendromudur. 1/5000 canlı doğumda görülür. Turner sendromu aynı zamanda en sık primer amenore sebebidir (%40). Saf Turner olguları nadirdir, genellikle mozaik formlar görülür ve bunlarda belirgin stigmatalar görülmeyebilir. Saf olgular klinik olarak; kısa boy, yele boyun, kalkan göğüs, yüksek arklı damak, düşük saç çizgisi, seksüel infantilizm ve streak gonadlar ile tanınırlar. Turner sendromunda kardiyak, renal ve otoimmün hastalık insidansı artmıştır. FSH değerleri >40 mIU/L üzerindedir. Turner mozaikleri ise puberte dönemine girseler de menarş çoğunda görülmez ya da menarşın görüldüğü olgular kısa zamanda sekonder amenoreik duruma girerler.

B) XY gonadal disgenezi (Swyer sendromu)

Karyotip 46 XY'dir. Y kromozomunda sex determine edici bölge mutasyonu bulunur. Fenotipik olarak dişi görünümüne sahiplerdir. Klinikte primer amenoreik, normal boylu, seksüel gelişim geriliği olan ve karyotipik olarak 46 XY bireylerdir. Saf gonadal disgenez prepubertal olarak over yetmezliğine sebep olacak genler varlığında 46 XX olgularda da görülebilir. 46 XX ve 46 XY gonadal disgeneziler fenotipik olarak tamamen benzerdirler. 46 XY gonadal disgenezi olgularında %25 gonadoblastom ya da disgerminom gelişme riski vardır. Tespit edildiğinde gonadektomi yapılmalıdır. Bu yüzden hipergonadotropik hipogonadizm olan ergenlerde mutlaka karyotip istenilmelidir.

C) Prematür over yetmezliği (POF)

Ergenlerde primer ya da sekonder amenore nedeni olabilir. Kromozom anomalilerine bağlı hızlanmış atrezi, otoimmün hastalıklar, enfeksiyon, radyasyon, kemoterapi neden olabilir. 30 yaş altındaki insidansı %0,1 olarak gösterilmiştir (12). Karyotip normal fakat özellikle 30 yaş altındaki olgularda seks kromozomlarında translokasyon, kısa kolda delesyon ya da okkult Y kromozomu olabilir (13). Fajil X kromozomu için premutasyon taşıyıcılarının %16'sında POF gelişmektedir. Bu olguların %40'ında tiroid, paratiroid, sürrenal ve diyabet gibi endokrin otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. En sık eşlik eden otoimmün durum; otoimmün tiroiddir. Tanı ile ilgili süreçte; 40 yaşın altında olan olgularda; hipöstrojenizm bulgu ve semptomlarının bulunması, en az 1 ay ara ile iki defa ölçülen serum FSH değerinin >40mIU/L olması, 4 aylık amenore periodunun bulunması gerekmektedir. Etiyoloji: %47 idiopatik, %25 genetik, %17 immünolojik ve %11 kemoterapi, radyasyon ve ilaca bağlıdır.

İdiopatik POF olan olgularda birkaç yıl sonra %50 ovulasyon olabilir (14). Yine bu olgulara otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (15). Bir diğer nedende galaktozemidir, bu olguların iyi kontrollü bir diyetle rağmen POF prevalansı %70-80' dir.

3. Kompartman (Hipofiz)

A) Hipofiz lezyonları

Hipofiz hasarlanması; travma, tümör ya da cerrahi takiben iyatrojenik olarak karşımıza çıkabilir. Bu bölgedeki lezyonlarda tipik olarak artmış prolaktin sekresyonu ve panhipopitüitarizm tablosu görülür. Çocuklukta büyüme ve puberte gecikmesi ile başvurlar, puberte sonrasında ise amenore, galaktore, hipotiroidizm ve diyabetes insipidus gelişir. Kranyofarinjoma gibi orta hatta yerleşen tümörler daha çok görme alanı defektlerine neden olsalar da hipofiz lezyonuna neden olabilirler. Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve büyüme hormonu (GH) salgılayan tümörler de akromegali, Cushing hastalığı, hipertroidizm gibi klinik bulgular çıkmadan önce amenore ile gelebilirler.

B) Hipofizer apopleksi

Daha önceden var olan tümörün akut dejeneratif değişiklikleri ya da ağır obstetrik kanama sonrasında postpartum olarak karşılaşılan tablodur.

C) Prolaktinoma

Hipofizin en sık tümörü prolaktin salgılayan adenomlardır. Çocukluk ve ergenlik dönemindeki intrakranial tümörlerin %2'sinden azını oluştururlar (16). Yetişkinlere göre çocuklarda makroadenomlar mikroadenomlara göre daha sıklırlar.

Hipofiz tümörleri dolayısıyla prolaktinomalar çocukluk çağında nadir görülürler fakat klinik tablo olarak başağrısı, görme defekti ve amenore ile başvuru olabilirler. Galaktore şikayeti varsa ya da prolaktin (PRL) 100 ng/ml üzerindeyse MRI yapılmalıdır. Ayrıca hiperprolaktinemi yapan diğer nedenler ayırıcı tanıda yer almalıdır. PRL 1000 ng/ml üzerinde olduğunda lokal invazif tümörlerle birlikte olabilmektedir (5).

4. Kompartman (Hipotalamus)

A) Konstitüsyonel puberte gecikmesi

Bu olgularda aile hikayesi önemlidir ve kısa boy, gecikmiş epifiz maturasyonu ile karakterizedir. Altta yatan bir hastalık yoktur. Pubertal yaş ve kemik yaşı birbiriyle uyumludur.

B) Konjenital GnRH eksikliği

GnRH eksikliği kısmi ya da tam olarak karşımıza çıkabilmektedir. Tam eksiklik olan olgularda sekonder seks karakter gelişimi olmaz. Bu durum sıklıkla orta hat defektleri ya da anosminin de eşlik ettiği Kallman sendromu gibi durumlarda karşımıza çıkmaktadır. X'e bağlı, otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş olabilmektedir (5). Kısmi olan olgularda ise değişik düzeyde sekonder seks karakter gelişimi vardır ve genellikle diğer hormonlar etkilenmediği için izole GnRH eksikliği olarakta bilinir (17).

C) Hipotalamik amenore

Bu olgularda GnRH'nın pulsatil salınımı bozulmuştur. Klinik tabloda; amenoresi olan, galaktoresi olmayan, görüntüleme bulguları normal olan, gonadotropinleri normal ya da düşük olan hastalardır. Etiyolojik faktörler arasında; psikolojik stres, ani ve hızlı ağırlık değişimleri, yetersiz beslenme ya da aşırı egzersiz yer alır. Anoreksi nervoza, profesyonel sporcular özellikle maraton koşucuları, malabsorpsiyon, malignite,

immün yetmezlik sendromları ya da kronik hastalığı olan ergenler risk grubundadır.

D) Anoreksiya nervoza

Ergenlerin %1-3' ünü etkiler. Amenore sıklıkla ağırlık kaybından önce görülmektedir. Hastalığın 4 tanı kriteri vardır: Amenore, yaşa göre normal ya da çok az üzerinde olan beden ağırlığını reddetmek, düşük ağırlıklı olduğunda bile ağırlık almaktan korkmak, beden şekline aşırı ilgi göstermek. Hastaların gonadotropin düzeyleri prepubertal dönemdeki gibi düşük kalmaya devam eder.

5. Diğer Endokrinopatiler

On yedi-hidroksilaz eksikliği gibi kongenital adrenal hiperplazi olan olgular da enzim defektine göre primer amenore, sekonder amenore ya da oligomenore ile başvuru olabilirler. Ayrıca Cushing hastalığında da oligo-amenore görülebilmektedir (17).

Kaynaklar

1. Diaz A, Laufer MR, Breech LL. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118: 2245-50. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
2. The Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril* 2004; 82: 33-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. Turgay Atasü, Sezai Şahmay (ed). *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları)* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi: 2001:137.
4. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Human Reproduction Update* 2003; 9: 493-504. (Abstract) / (PDF)
5. Speroff L, Fritz MA. Amenorrhea. In: Speroff L, Fritz MA (eds). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2005: 401-63.
6. Joso N, di Clemente N, Gouedard L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 179: 25-32. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
7. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 603-10. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
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. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Buttram VC. Müllerian anomalies and their management. *Fertil Steril* 1983; 40: 159-63. (Abstract)
10. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al, (eds). *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003; 842-1002.
11. Morel Y, Rey R, Teinturier C, et al. Aetiological diagnosis of male sex ambiguity : a collaborative study. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 49-59. (Abstract)
12. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6. (Abstract)
13. Rebar RW. Premature ovarian "failure" in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 138-45. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
14. Kalantaridou SN, Nelson LM. POF is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 393-402.
15. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 16-9. (Abstract)
16. Colao A, Loche S. Prolactinomas in Children and Adolescents. *Pediatric Neuroendocrinology* 2010; 17: 146-59. (Abstract) / (PDF)
17. Reid RL. Amenorrhea. In: Copeland LJ(ed). *Textbook of gynecology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 541-69.