

Ergenlerde menstrüel döngü bozuklukları

Menstrual cycle disorders in adolescence

Olca Evliyaoğlu, Müjgan Alikashişoğlu, Oya Ercan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Adölesan Bilim Dalları, İstanbul, Türkiye

Özet

Ergenlerde normal menstrüel döngünün gelişebilmesi için genel vücut sağlığının iyi olması yanında hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin düzgün çalışması gereklidir. Bu nedenle birçok bozukluk birincil-ikincil amenoreye veya menstrüel düzensizliklere neden olabilir. Menarştan sonraki ilk iki yıl genellikle anovulatuvarıdır. Buna bağlı olarak menstrüel hayatın ilk yıllarında normal ergenlerde döngü düzensizlikleri, az veya çok menstrüel kanamalar görülebilir. Bu derlemede normal menstrüel döngünün fizyolojisi, menstrüel bozukluklar, tanı ve tedavi yaklaşımları tartışılmaktadır. (*Türk Ped Arş 2010; 45: 6-12*)

Anahtar kelimeler: Ergen, menstrüasyon

Summary

In adolescence, for the initiation of normal menstrual cycle hypothalamo-pituitary-ovarian axis should be intact in addition to good general health, different disorders can cause primary-secondary amenorrhea or menstrual irregularities. The first two years after menarche is generally anovulatory thus in normal adolescents in the first years of menstrual life irregularities in menstrual cycle and menstrual blood flow can be observed. Physiology of normal menstrual cycle, menstrual disorders, their diagnosis and treatment are discussed in this review. (*Türk Arch Ped 2010; 45: 6-12*)

Key words: Adolescence, menstruation

Giriş

Menstrüel döngü genel sağlık durumu hakkında önemli bilgiler verir. Kan basıncı, kalp ve solunum hızı ölçümleri gibi menstrüel döngünün de değerlendirilmesi sağlık sorunlarının erken dönemde tanınmasını sağlayacaktır (1). Ovulatuvar menstrüel döngülerin başlayabilmesi için hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin normal çalışması gerekir. Bununla birlikte dişi üreme yapılarının, beslenme durumunun ve genel sağlık koşullarının da uygun olması gerekir. Merkezi, gonadal, yapısal veya sistemik sorunlar menstrüel bozukluklara neden olabilir. Menstrüel bozukluklar özellikle menarşdan sonraki ilk 2-3 yıl olmak üzere ergenlik dönemi boyunca sık görülür (2). Menstrüel bozukluklar; amenore (birincil veya ikincil), menstrüel kanama bozuklukları (oligomenore, disfonksiyonel uterus kanamaları), menstrüasyonla birlikte olan bozukluklar (dismenore) olarak sıralanabilir. Menstrüel bozuklukları inceleyebilmek için öncelikle normal pubertal gelişimi ve menarşı gözden geçirmek gerekir.

Normal pubertal gelişim ve menarş

Puberte öncesi dönemde baskılanmış olan hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninin çalışması ile gonadal hormonlar salgınır. Normal menstrüel döngünün başlaması ve ovülasyon için pulsatil gonadotropin salgınımı, yeterli hormon salgılayan gonad, yeterli sayıda ve uyariya cevap veren oositler gereklidir. Hipotalamusun preoptik bölgesindeki nörosekretuar nöronlardan salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) hipofiz portal sistemi boyunca ön hipofize ulaşır ve burada gonadotrof hücreleri uyarak luteinize edici hormon (LH) ve folikül-uyarıcı hormon (FSH) salgınımına neden olur. GnRH gonadal steroidlerin düzeylerine bağlı olarak dalgalı olarak salgınır. GnRH salgınımı ayrıca dopamin, endojen opioidler, norepinefrin, gama amino butirik asit (GABA) gibi birçok nörotransmitter ve kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) tarafından düzenlenir (2).

Puberte ile birlikte GnRH salgınım amplitüdü ve sıklığı artar. Her GnRH dalgasını LH dalgası izler. Folikül-uyarıcı hormonda dalgalar halinde salgınır ancak FSH'nın yarı ömrünün

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Olca Evliyaoğlu, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrin ve Adölesan Bilim Dalları, İstanbul, Türkiye Gsm: +90 533 633 15 64 E-posta: olcayevliyaoglu@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.02.2010

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

uzun (yaklaşık üç saat) olması nedeniyle FSH dorukları fark edilmeyebilir. LH dalgalarının artışı ile birlikte overde östrojen üretimi artar ve pubertenin ilk bulgusu olan telarş gelişir. Gonadotropin salgı düzeni oluşmadan önce, tam düzenlenmemiş hormonal iniş ve çıkışlara bağlı olarak ovulatuvar olmayan menstrüel döngüler oluşabilir. Bu durum pubertenin erken döneminde normal olarak kabul edilir. Menstrüel döngülerin başlaması gibi devam etmesi de merkezi ve gonadal sistemlerin düzgün çalışmalarına bağlıdır. Menstrüel döngüler, başladıktan sonra birçok endokrinolojik, sistemik ve çevresel nedene bağlı olarak aksayabilir.

Pubertenin ve menarşın başlama zamanı birçok çalışmaya konu olmuştur. Biyolojik saatin nasıl işlediği ve bu zamanın yıllar içerisinde değip değişmediği hakkında değişik çalışmalar yapılmıştır. ABD’de 1800’lerden 1950’lere kadar geçen sürede menarş yaşının erkene kaydığı bildirilmişken son 40- 50 yılda menarş yaşında önemli bir değişiklik saptanmamıştır (Tablo 1) (3). Ülkemizde menarş yaşı çeşitli bölgelerden yapılan yayınlarda sırasıyla 12,41;13 ve 12,36 yaş olarak bildirilmiştir (4-6). Menarş yaşı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir; gelişmiş ülkelerde daha erken gelişmemiş ülkelerde de ise daha geç olma eğilimindedir (2). Pubertenin ilk bulgusu olan telarş takiben yaklaşık 2-3 yıl sonra menarş beklenir. Erken telarş başlayan olgularda ise menarşa kadar geçen süre daha uzun (üç yıldan uzun) olabilir. Kızların %98’i 15 yaşına geldiklerinde menarş görmüş olurlar.

Özellikle 1. ve 2. döngü arası olmak üzere ergenlik dönemi boyunca menstrüel döngü genellikle düzensizdir. Dünya Sağlık Örgütü’nün 3073 kız üzerinde yaptığı bir çalışmada menarşdan sonraki ilk döngünün ortanca uzunluğu 34 gün olarak bildirilmiş ve döngülerin %38’inin 40 gününü aştığı vurgulanmıştır (7). Menstrüel hayatın ilk yılları (menarştan sonraki iki yıl) genellikle anovulatuvarıdır. Anovülasyon normal menstrüel kanama ile birlikte olabileceği gibi amenore veya disfonksiyonel kanamalara neden olabilir. Ovülasyonların başlaması, menarş yaşı ve menarşdan sonra geçen süre ile bağlantılıdır (8-10). Erken menarş, ovulatuvar döngülerin erken başlamasına neden olur. Menarş yaşı 12 yaşından küçükse birinci jinekolojik yılda (menarşdan sonraki ilk yıl) döngülerin %50’si ovulatuvar olabilirken (8), geç menarş görenlerde tam ovulatuvar döngülerin gelişebilmesi için 8-12 yıl gerekebilir (10).

Bu kadar değişkenliğe rağmen birinci jinekolojik yılda bile normal menstrüel döngü süresi 21-45 gün gibi dar bir aralıkta değişir (7,11). Bununla birlikte bu dönemde 20 günden kısa ve 45 günden uzun süren döngüler olabilir. Menstrüel düzensizlikler, menarş sonrası ilk üç yılda genellikle uzun döngüler şeklindedir, zamanla döngüler daha kısa ve düzenli olur. Menarşdan sonraki üçüncü yılda mens-

trüel döngülerin %60-80’i, erişkinlerde olduğu gibi 21-34 gün arasında değişir.

Normal menstrüasyon süresi 2-7 gündür. Bir döngüde yaklaşık 30-40 ml kanama olur (12), 80 ml’nin üzerinde kronik kan kaybı anemiye neden olabilir (3). Ancak bu miktarın günlük hayatta ölçülmesi pek mümkün değildir. Menstrüel kan akımını değerlendirmek için kullanılan günlük ped veya tampon sayısı, sosyal ve günlük yaşam alışkanlıklarının değişkenliği nedeniyle çok sağlıklı olmamaktadır. Ancak birçok yazıda günde 3-6 kez ped/tampon değişikliği normal olarak kabul edilmektedir (3). Her bir veya iki saatte bir ped/tampon değişimini gerektiren menstrüel kan akımı, özellikle süresi de yedi günü aşıyorsa aşırı olarak değerlendirilir. Bu şekilde akut menoraji genellikle anovülasyona bağlı olabileceği gibi hematolojik sorunlar, karaciğer yetersizliği, veya malinite gibi ciddi hastalıklar nedeni ile de olabilir (13-15). Menarşda menorajiye neden olan en sık hastalık von Willebrand hastalığıdır. Akut menoraji ile acile başvuran altı kızdan birinde bu hastalık bildirilmiştir (13). Bu olgulara östrojen tedavisi verilmesi, hematolojik faktörleri etkileyerek hematolojik hastalığı gizleyebilir. Bu nedenle hematalolojik bozuklukları taramak için gerekli kan örnekleri alınmadan hormonal tedaviye başlanılmamalıdır.

Normal menstrüel döngünün fizyolojisi

Menstrüel döngü bozukluklarını değerlendirmek için normal menstrüel döngünün fizyolojisini anlamak gerekir. Östrojen, GnRH salınımını negatif geri besleme ile engeller. Bu negatif geri besleme fetal hayatta, çocukluk ve erken puberte dönemlerinde etkilidir. Ancak pubertenin geç döneminde östrojen belirgin düzeye geldiğinde pozitif geri besleme etkisi gösterir ve GnRH salınımını artırır, ardından LH artışı ve ovülasyon tetiklenir.

Normal menstrüel döngünün ‘foliküler fazında’ FSH’nın artışı baskın folikül gelişimini ve östrojen salınımını uyarır. Östrojen belirgin bir noktaya ulaştığı zaman GnRH üzerinde uyarıcı etki gösterir ve LH salınımı ile birlikte ovülasyon gerçekleşir. Ovülasyondan sonra korpus luteum oluşur ve progesteron salgılar. Korpus luteumun oluşumundan sonraki dönem ‘luteal faz’ olarak adlandırılır. Progesteron dönemi yumurtanın tutunabilmesi için endometriyumunu hazırlar. Bu olay gerçekleşmez ise yaklaşık 14 gün sonra korpus luteum geriler ve progesteron düzeyi düşer. Progesteron düşmesi ile birlikte endometriyum bütünlüğünü koruyamaz ve menstrüel kanama gerçekleşir. Endometriyumun işlevsel ve bazal katmanlarında bulunan spiral arteriyoller kasılma özelliğine sahiptirler ve yaklaşık yedi gün içerisinde kanama durur. Luteal fazın süresi hemen hemen sabittir ve yaklaşık 14,0±2 gün sürer.

Menstrüasyonun zamanında oluşabilmesi ve zamanında durabilmesi için östrojenin hazırladığı endometriyum üzerinden progesteronun çekilmesi gerekir. Yeterli östrojen yok ise, pozitif geri besleme ve ovülasyon gerçekleşmez, ‘östrojen eksik amenoreye’ neden olur. Östrojen yeterli ancak ovülasyon yoksa progesteron geri çekilmesi olmaz ve ‘östrojen yeterli amenore’ karşımıza çıkar. Östrojenin endometriyum üzerindeki etkisi progesteron eksikliği nedeniyle dengelenemez ise olgu kısa dönemde disfonksiyonel uterus kanaması, uzun dönemde ise endometriyum kanseri riski altında kalır (2).

Tablo 1. Ergenlerde normal menstrüel döngü

Menarş ortanca yaş	12,43 yaş
Ortalalama döngü süresi (1. jinekolojik yılda)	32,2 gün
Menstrüel döngü süresi	21-45 gün
Menstrüel kanama süresi	< 7 gün
Menstrüel ürün kullanımı	3-6 tampon-ped/gün

Menstrüel bozukluklar

Amenore

Birincil amenore: Klasik olarak menstrüel kanamanın 16 yaşına gelinmesine rağmen oluşmamasıdır. 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 (Tablo 2) (1). Telarş 13 yaşında gelişmemiş ise tanı puberte gecikmesidir ve olgu bu açıdan değerlendirilmelidir.

Tanım için gelişimsel belirteçler de kullanılabilir; en az bir yıldır Tanner evre 5'de olmasına veya 3-4 yıl önce meme gelişimi başlamasına rağmen menstrüel kanama oluşmamış ise birincil amenorenden bahsedilebilir.

İkincil amenore: Klasik olarak daha önce başlamış olan menstrüasyonların altı ay duraklaması olarak tanımlanır ancak ergen kızlarda menstrüasyonların üç ay veya 90 gün (döngü süresinin 95. yüzdesi) atlaması pek görülmez. Bu nedenle 90 günü aşan durumları normal kabul etmemek ve gerekli incelemeleri yapmak gerekir (3).

Birincil amenoreye neden olabilecek her sorun ikincil amenoreye de neden olabilir. Bu nedenle birincil ve ikincil amenore nedenleri birlikte incelenenektir (Tablo 3) (2).

Hipotalamik ve hipofizer nedenler

Hipogonadotropik hipogonadizm

Hipotalamik veya hipofizer bozukluklara bağlı olarak gonadotropinlerin salınım kusuru pubertal gelişimin ve menarşın oluşmamasına neden olur.

Birçok gen ve transkripsiyon faktörü hipotalamus ve hipofiz gelişiminde görevlidir. Çeşitli genetik bozukluklar gonadotropin hücrelerinin gelişmemesine ve gonadotropin eksikliğine neden olabilir. Bu gen bozukluklarından sadece gonadotropin hücreleri etkilenebileceği gibi diğer hipofizer hormonlar da etkilenebilir. Hipotalamus ve hipofizin gelişimsel

Tablo 2. Değerlendirilmeyi gerektiren menstrüel durumlar	
1	15 yaşında menarş olmaması
2	Menstrüasyonların 90 gün aralıklı olması
3	Telarş başlamasından sonraki 3. yılda menarş olmaması
4	Pubertal bulguların 13 yaşında başlamaması
5	14 yaşında hiperandrojenizm bulguları ile birlikte menstrüasyonların başlamaması
6	14 yaşında aşırı egzersiz veya yeme bozukluğu ile birlikte menstrüasyonların başlamaması
7	14 yaşında yapısal genital anomali kuşkusu ile birlikte menstrüasyonların başlamaması
8	Başlangıçta düzenli olan menstrüasyonların düzensiz hale gelmesi
9	Menstrüel kanamaların 21 günden daha sık ve 45 günden daha uzun aralıklarla olması
10	Menstrüel kanamaların yedi günden uzun sürmesi
11	Sık tampon ve ped değiştirmeyi gerektirmesi (1-2 saatte bir değiştirmek)

anomalileri, yayılımı hastalıkları veya bu bölgeye olacak travmalar hipogonadotropik hipogonadizme neden olabilir.

Kronik hastalıklar

Kronik hastalıklar hipotalamus-hipofiz eksenini etkileyebilir. Özellikle sistemik enflamasyon ve gelişme geriliği ile birlikte olanlar eksen üzerinde baskılayıcı olmaktadır.

Beslenme bozuklukları ve aşırı egzersiz

Anoreksiya nervosa ve aşırı egzersiz puberte öncesi dönemde pubertal gelişimi baskılayabilir. Genellikle bu olgularda puberte başlar ancak menstrüasyonlar başlamaz veya duraklar.

Aşırı egzersiz birincil veya ikincil amenorenin sık görülen nedenlerinden biridir (16,17).

Yeterince enerji varlığında LH'nın dalgalı salınımı gerçekleşmektedir. Yeterli yağ dokusu varlığında leptin salgılanır ve leptin 'yeterli yağ dokusu var' mesajını üst merkezlere iletir. Leptin menstrüasyon için izin verici görev yapan bir hormondur.

Enerji azalınca, hipoglisemi, hipoinsülinemi, hasta tiroid sendromu, hiperkolesterolemi ve leptin salınımının baskılanması gibi birçok metabolik bozukluk gelişir (18,19).

Tablo 3. Ergenlerde amenore nedenleri		
	Östrojen eksik	Östrojen yeterli
Hipotalamik	Yeme bozuklukları Egzersize bağlı İlaçlara bağlı Kronik hastalıklar Strese bağlı Hipogonadotropik hipogonadizm	HHO ekseninin olgunlaşmamış olması
Hipofizer	Hiperprolaktinemi Prolaktinoma Kraniofarenjiyoma Sadece gonadotropin eksikliği	
Tiroid		Hipotiroidizm Hipertiroidizm
Adrenal		Doğumsal adrenal hiperplazi Cushing sendromu
Over	Gonadal disgenezi (Turner sendromu) Erken over yetersizliği Kemoterapi, radyasyon	Polikistik over sendromu Over tümörü
Uterus		Hamilelik Androjen duyarlılığı Uterus yapışıklıkları (Asherman sendromu) Müller agenezisi Servikal agenezisi
Vajinal		Kapalı himen Tranvers vajinal septum Vajinal agenezisi

HHO: Hipotalamus, hipofiz, over

İlaçlar

Hipotalamus ve hipofizin çalışmasını etkileyerek amenoreye neden olabilecek birçok ilaç vardır. Bunlardan bazıları şunlardır: fenotiyazinler, östrojen ve progestin doğum kontrol hapları ve glukokortikoidler.

Overe ait nedenler

Polikistik over sendromu (PKOS)

Ergen kızlarda ve kadınlarda hiperandrojenizmin en sık nedeni PKOS'dur. 2003 Rotterdam Uzlaşısı'na göre PKOS tanısı için aşağıdaki üç belirtiçten ikisinin bulunması gerekmektedir: oligo- ve/veya anovülasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya laboratuvar bulgusu, ultrasonografide polikistik overler (20). Bu tanı için hiperandrojenizmin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Hangi mekanizmalar ile PKOS'un oluştuğu kesinlik kazanmamıştır. Ancak dokuya özel insülin direnci önemli bir rol oynuyor gibi gözükmektedir. Hiperinsülinemi ve şişmanlıktan bağımsız olan insülin direnci iskelet kası ve yağ dokusunu etkilerken, over ve adrenal dokularda insülin duyarlılığı artmıştır. İnsülin fazlalığı androjen yapımını farklı mekanizmalar ile uyarır. Overdeki insülin almaçlarını etkileyerek P450c17 enzimini uyarır ve over kaynaklı androjen sentezini artırır. Artmış insülin düzeyleri seks hormonu bağlayan globülin (SHBG) düzeylerini düşürür. Bunun sonucunda dolaşımdaki serbest testosteron düzeyleri artar. İnsülin bozukluğu uzun dönemde dislipidemi, glukoz intoleransı ve merkezi şişmanlığa yol açarak erken kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir.

Over disgenezileri

İyi gelişmemiş overler gonadotropin uyarısına yanıt veremezler ve hormon üretemezler. Bunun sonucunda negatif geri besleme olmadığı için daha fazla gonadotropin üretilir ve hipergonadotropik hipogonadizm oluşur.

Turner sendromu gonadal disgenizilerin en sık nedenidir. Turner belirtiçleri çok değişkendir. Ancak genel özellikleri kısa boy, band gonad, puberte gelişiminin olmaması ve çeşitli somatik bozukluklardır (yele boyun, kısa dördüncü metakarpal, kubitus valgus, ve aorta koarktasyonu gibi). Turner sendromunu oluşturan genetik yapı mozaik özellik gösterebilir. Genetik bozukluğun özelliğine göre farklı fenotipik görüntüler oluşabilir. X kromozomunun yapısal bozuklukları da farklı fenotipik görüntülere neden olabilir. Uzun kol delesyonları sıklıkla band gonad ve pubertenin gelişmemesine neden olur ancak boy normaldir ve somatik bozukluklar görülmez. Kısa kol delesyonları ise Turner sendromu fenotipik bulgularına neden olur (12).

Otoimmün nedenler

Otoimmün ooforit tek başına olabileceği gibi başka otoimmün endokrinopatiler ile birlikte de olabilir. Otoimmün poliglandüler sendrom (OPS) tip 1'li olguların %60'ında ooforit bildirilmiştir. Otoimmün poliglandüler sendrom tip 2'de ise daha nadir (%10-25) görülür (21).

Adrenal nedenler

Doğumsal adrenal hiperplazi

En sık görülen formu 21 hidroksilaz eksikliğidir. Enzim eksikliğinin derecesine bağlı olarak, klasik ve klasik olma-

yan şekil olmak üzere iki ana klinik formda görülür. Kortizol ve aldosteron biyosentez yollarının kapanması androjen sentezinin artmasına neden olur. Androjen fazlalığı hipotalamus-hipofiz-over eksenini doğrudan engeller.

Cushing sendromu

Fazla kortizol doğrudan hipotalamo-hipofiz eksenini basıklar. Olgular amenore veya oligomenore ile başvurabilirler.

Üreme sisteminin yapısal bozuklukları

Müller yapıların gelişimsel bozuklukları; uterus veya vajinal kanal anomalileri birincil amenoreye neden olabilir.

Menstrüel kanama bozuklukları

İkincil amenoreye neden olan bütün bozukluklar menstrüel kanama bozukluklarına yol açabilir.

- Oligomenore; 45 günden uzun aralıklar ile oluşan düzensiz kanamalıdır.
- Polimenore; 21 günden daha kısa aralıklarla oluşan kanamalıdır.
- Menoraji (Hipermenore); miktarı fazla (>80 ml) veya süresi uzun (>7 gün) ancak düzenli olan kanamalıdır.
- Metroraji; zamanı düzensiz kanamalıdır.
- Menometroraji; zamanı düzensiz, sık aralıklı, fazla miktarda, uzun süreli kanamalıdır.
- Hipomenore; miktarı azalmış zamanı düzenli kanamalıdır.

Ergenlerde vajinal kanama sadece menstrüel döngü bozuklukları nedeni ile değil, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, hormon ilaç kullanımına uyumsuzluk, cinsel istismar, vulvovajinit, travma, deri lezyonları, yabancı cisimler ve tümör nedenleri ile de oluşabilir.

Hipotalamik anovülasyon

Östrojen eksikliğine neden olmayacak hafif GnRH eksikliği nedeni ile gelişir. Hipotalamik anovülasyon tanısı diğer nedenler elenerek konulur. Bir çeşit kısmi gonadotropin eksikliğidir; bazal östrojen salınımını sağlayabilecek seviyededir. Ancak salgılanan östrojen ovülasyon öncesi LH salınımını gerçekleştirebilecek düzeyde değildir. Nöroendokrin sistem, overlerden midfoliküler faz düzeyinde östrojen salınımına neden olur ancak foliküler gelişim yetersizdir ve normal baskın folikül oluşmaz. Ovülasyonun olmaması amenore veya oligomenore gelişmesine neden olur. Bazı olgularda disfonksiyonel uterus kanamasına neden olabilecek kadar östrojenizasyon olabilir (22). Organik merkezi sinir sistemi bozuklukları hipotalamik amenoreye neden olabilir. İşlevsel hipotalamik amenore stres ve beslenme bozukluklarına bağlı görülebileceği gibi idiyopatik olarak da değerlendirilebilir.

Disfonksiyonel uterus kanaması (DUK)

Herhangi bir yapısal patoloji, sistemik hastalık veya endokrinolojik bozukluk olmaksızın sık veya aşırı anovulatuvar vajinal kanama olarak tanımlanır. Neden ne olursa olsun sonuçta aşırı östrojen üretimi söz konusudur. Ergenlerde en sık görülen menstrüel kanama bozukluğudur ve bu döneme özgü fizyolojik anovülasyonun belirtilerinden biridir.

Disfonksiyonel uterus kanamasının ergenlerdeki en sık nedeni hipotalamus-hipofiz-over eksenin olgunlaşmamasıdır. Menarşta görülen menoraji altta yatan bir kanama bozukluğuna bağlı da olabilir (14).

Dismenore ve premenstrüel sendrom

Dismenore, menstrüasyon sırasında ağrı oluşmasıdır ve ergenler arasında oldukça sık (%20-80) görülür. Organik veya anatomik bozukluklara bağlı pelvik ağrı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Luteal fazda ortaya çıkan ciddi ve hayatı etkileyici davranışsal ve somatik bulgular 'premenstrüel sendrom' olarak adlandırılır. Döngüsel olarak beklenen bu bulgular menstrüasyonların başlamasıyla hızlıca kaybolur. Bu sendromun sıklığı %2,5'e kadar bildirilmiştir (23). Premenstrüel sendromun nedeni tam bilinmemektedir. Ancak luteal fazda serotoninerjik etkinin azalmasına ve/veya γ -aminobutirik asit almaç yanıtının bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (24).

Tanı

Öykü, fizik inceleme ve uygun laboratuvar testleri ile amenore, oligomenore, menoraji veya DUK değerlendirilmesi yapılır. Öncelikle gebelik olmadığı ispatlanmalıdır.

Öyküde sistemik hastalıklara ait olabilecek ipuçları değerlendirilmelidir. Beslenme şekli, ağırlık değişiklikleri kaydedilmelidir. Hipofiz-hipotalamusa ait organik patolojiler açısından başağrısı, görme değişiklikleri, geçmiş veya devam eden hastalıklar sorgulanmalıdır. Özellikle tiroid hastalıkları iyi değerlendirilmelidir, hafif tiroid işlev bozuklukları bile menstrüel düzensizliklere yol açabilir.

Olgunun fiziksel gelişim öyküsü ayrıntılı değerlendirilmeli, telarş ve adrenarş zamanı, pubertal büyüme sıçramasının olup olmadığı belirlenmelidir. Psikiyatrik hastalıklar, fiziksel ve duygusal stresler, beslenme ve fiziksel egzersiz alışkanlıkları sorgulanmalıdır. Cinsel öyküsü alınmalı, doğum kontrol yöntemlerini kullanıp kullanmadığı öğrenilmelidir. Androjen fazlalığına bağlı olabilecek bulgular, (akne ve androjenik saç dağılımı gibi) değerlendirilmelidir.

Aile öyküsünde, tiroide ait ve diyabet gibi hastalıklar sorgulanmalıdır. Anne ve kız kardeşlerin puberteye giriş ve menarş yaşları belirlenmeli ve ailede menstrüel kanama sorunu olanların varlığı araştırılmalıdır.

Fiziksel inceleme

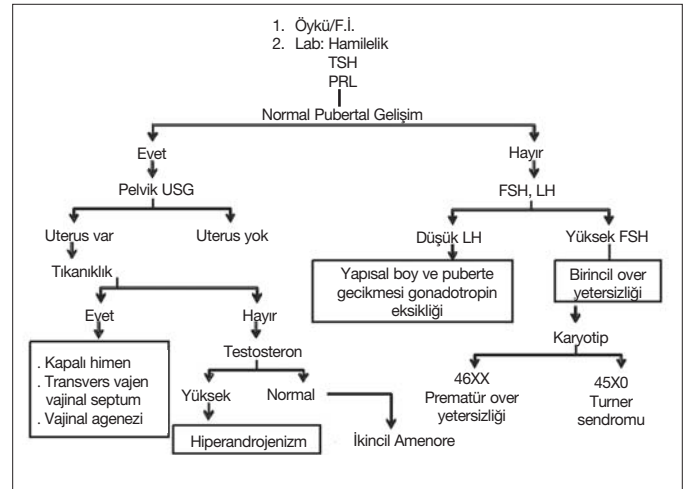
Antropometrik ölçümler ve tam fizik inceleme yapılmalıdır. Sistemik hastalıklar ve malnütrisyona bağlı olabilecek bulgular taranmalıdır. Androjen fazlalığına bağlı görülebilecek akne, hirsutizm gibi bulgular araştırılmalıdır. Diğer endokrin hastalıklara ait belirtiler olan guatr, akantozis nigrikans, Cushing görüntüsü ve galaktore değerlendirilmelidir. Kanama hastalıklarına ait olabilecek peteşi, ekimoz gibi bulgular araştırılmalıdır.

Laboratuvar incelemesi

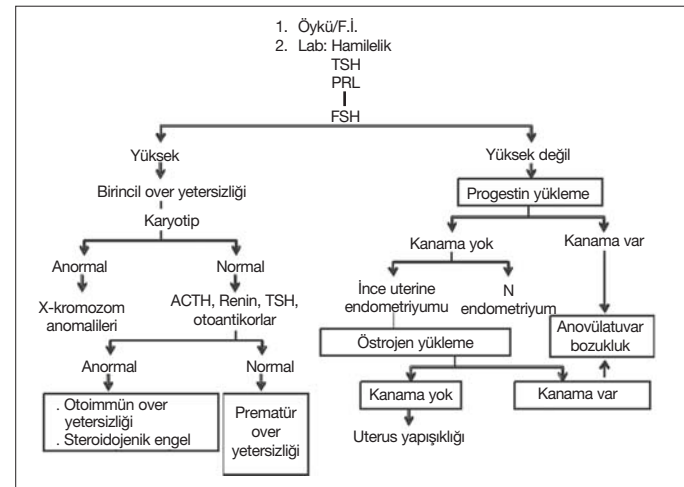
Laboratuvar incelemeleri olgunun fizik inceleme bulgularına göre yapılır. Sistemik hastalıklar, hamilelik, hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları elendikten sonra birincil amenore ile başvuran ergenin meme gelişimi yoksa serum LH ve FSH düzeyleri değerlendirilir. Serum FSH düzeyi yüksek ise birincil over yetersizliği düşünülür. Serum LH düzeyinin düşük olması hipotalamus-hipofiz ekseninin iyi çalışmadığını gösterir. Gonadotropin düşüklüğü yapısal puberte gecikmesi, hipogonadotropik hipogonadizm, yeme bozuklukları veya aşırı egzersiz gibi sebeplere bağlı

olabilir. Pubertal gelişim normal ise dış genital organların ve pelvik yapıların incelenmesi gerekir. Sorun dış genital organlarda ise (vajinal aplazi, kapalı himen gibi) olgu bu yönde değerlendirilir. Pelvik ultrasonografide uterus yok ise karyotip incelenmesi yapılır. Karyotip 46 XX ise Müller-yen agenezi (Rokitanski sendromu), 46 XY ise androjen direnci düşünülür. Pelvik ultrasonografide uterus var ve normal görünüyorsa serum androjen düzeyleri değerlendirilir. Androjenler yüksek bulunursa tanı hiperandrojenizmdir. Androjen düzeyleri normal ise olgu ikincil amenore gibi değerlendirilir (Şekil 1).

İkincil amenore ile başvuran bir olgu ilk aşamada birincil amenorede olduğu gibi sistemik hastalıklar, hamilelik, prolaktin düzeyleri ve tiroid işlev testleri ile değerlendirilir. Bu açılardan normal olarak değerlendirilen olgunun serum FSH düzeyi ölçülür. Serum FSH düzeyi yüksek ise birincil over yetersizliği tanısı konulur. Serum FSH düzeyi yüksek değil ise progesterin yükleme testi (progesterin 10 mg/gün, 5 veya 10 gün boyunca) yapılır. Bu test sonucunda kanama olması olguda östrojen yetersizliğinin olmadığını gösterir ve anovülatuar bozukluklara yönelinir. Progesterin yükle-



Şekil 1. Birincil amenore tanı akış şeması



Şekil 2. İkincil amenore tanı akış şeması

me testi sonrasında kanama olmaması olguda östrojen eksikliği olduğunu belirtir. Bu durumda tek döngü boyunca, içinde 30-35 µg etinil östradiyol bulunan doğum kontrol hapı tedavisi verilir. Tedavi sonunda kanama olması anovulatuvar bozuklukları düşündürür. Kanama olmaz ise intrauterin yapışıklıklar araştırılmalıdır (Şekil 2).

Anovulatuvar bozuklukları değerlendirmek için östradiyol ve prolaktin düzeyleri ölçülür. Her ikisi de normal ise disfonksiyonel uterus kanaması, beslenme ve egzersiz öyküleri sorgulanır, testosteron ve kortizol düzeyleri ölçülür. Bu değerlendirmeler sonucunda hiperandrojenizm, beslenme ve egzersiz bozuklukları tanıları konulabilir. Son bahsedilen değerlendirmelerin hepsi ve beyin manyetik rezonansı (MR) normal ise hipotalamik amenore düşünülür (2,12,22) (Şekil 3).

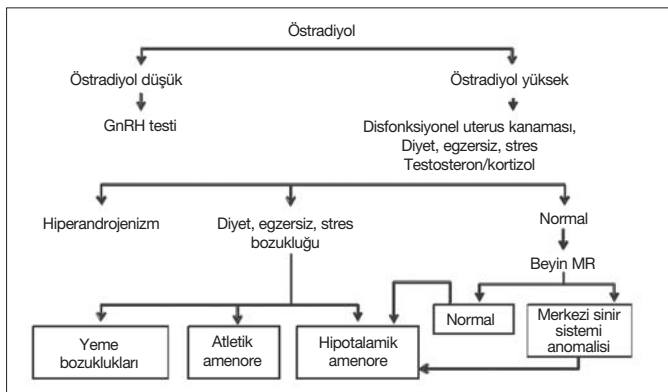
Tedavi

Tedavi nedene göre planlanır.

Hipogonadotropik hipogonadizm: Öncelikle normal pubertal gelişim oluşturulmalıdır. Tedaviye düşük doz östrojen ile başlanır, östrojen dozu zaman içinde giderek artırılır ve belli bir doza ulaşıldığında veya kırıma kanaması görüldüğünde tedavide progesteron eklenir. Bu amaçla etinil östradiyol veya içinde konjuge östrojen bulunan premarin kullanılabilir:

Premarin ile tedavi: İçinde 0,3 mg konjuge östrojen bulunan premarin veya eşdeğeri ağızdan başlanır ve bu tedavi 1-2 yıl sürdürülür. Özellikle kısa boylu ergenlerde düşük doz östrojen ile tedaviye başlamak erken epifiz kapanmasını önlemek açısından önemlidir. Premarin dozu giderek artırılır ve 0,62-1,25 mg'a çıkarılır. İki yıl östrojen tedavisinin ardından veya kırıma kanaması oluşuktan sonra tedaviye progestin eklenir (22). Östrojen döngünün 1-25. günleri arasında kullanılır. Progestin 5-10 mg/gün dozunda döngünün 16-25. günleri arasında eklenir. Menstrüel döngünün düzenlenmesi için, içinde 20-35 µg etinil östradiyol ve progestin bulunan düşük doz doğum kontrol hapları da kullanılabilir.

Etinil östradiyol ile tedavi: Etinil östradiyol 1 veya 2 µg günde başlanır ve bu tedavi altı ay sürdürülür. Sonraki altı ayda doz giderek artırılır ve sonunda günde 10-15 µg'lık doza ulaşılır. İki yıl östrojen tedavisinin ardından veya kırıma kanaması oluşuktan sonra tedaviye progestin eklenir (25).



Şekil 3. Anovulatuvar bozukluklar tanı akış şeması

Polikistik over sendromu: Ergenlerde amenorenin sık nedenlerinden biridir. Çekilme kanamasını oluşturmak ve disfonksiyonel uterus kanaması kısır döngüsünü kırmak için medroksiprogesteron asetat 10 mg tek başına 10 gün süreyle ayda bir, bir veya iki ay boyunca verilebilir. Bu olgularda birincil veya ikincil amenore tedavisinde doğum kontrol hapları ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Hirsutizmi de olan ergenlerde antiandrojenler tedaviye eklenebilir. İnsülin direnci ve hiperinsülinizm olan olgularda metformin gibi insülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar kullanılabilir (12,26).

Menoraji: Aşırı menstrüel kanamanın tedavisi altta yatan bozukluğa ve şiddetine bağlı olarak değişir. Tedavinin amaçları östrojen ile kanamayı durdurmak ve progesteron ile endometriyum stabilizasyonunu sağlamaktır.

Eğer hafif anemi varsa (Htc %33'den veya Hb 11 g/dL'den fazla ise) sadece demir tedavisi vermek ve menstrüasyonların normalleşmesini beklemek yeterlidir. Olgu cinsel olarak aktif ise doğum kontrol hapları verilebilir. Orta derecede anemi belirlenmiş ise (Htc %27-%33 veya Hb 9-11 g/dL arasında) içinde 30-35 mcg etinil östradiyol bulunan düşük dozlu doğum kontrol hapları kullanılabilir. Ciddi menorajilerde (Htc %27'nin altında veya Hb 9 g/dL'nin altında) hemodinamik dengeyi sağlamak için olguyu hastaneye yatırmak gerekebilir. Bu durumda yüksek doz (50 mcg etinil östradiyol) doğum kontrol hapları veya damardan östrojen (premarin 4-6 saatte bir 25 mg) verilebilir. Disfonksiyonel uterus kanamalarını önlemek amacıyla östrojen eksikliği olmayan uzamış oligomenoreli olgularda medroksiprogesteron 5-10 mg/gün 10 gün boyunca her 6-8 haftada bir çekilme kanaması oluşturmak amacı ile önerilebilir (12,27).

Dismenore ve premenstrüel sendrom: Dismenore için steroid dışı antienflamatuvar ilaçlar önerilir (28). Ovulasyonun baskılanması amacı ile doğum kontrol hapları da kullanılabilir (29). Ciddi premenstrüel sendrom için serotonin geri alımını engelleyen ilaçlar önerilmektedir (30). GnRH agonistleri, hipofizer gonadotropin salınımını engelleyerek tedavide etkili olabilirler ancak östrojen eksikliğine bağlı yan etkilere neden olurlar (22,31).

Sonuç olarak; ergenlerde menstrüel döngünün düzenli ve normal olması genel sağlık belirteçlerinden birisidir. Hipotalamus-hipofiz-gonad ekseninde dışında birçok sorun menstrüel bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle adolesan değerlendirmesinde menstrüel döngünün irdelenmesi birçok hastalık için uyarıcı olabilir. Menarşdan sonraki ilk yıllarda menstrüel düzensizlikler sık görülmektedir. Menstrüel döngü düzensizliği gösteren olgular takip ve gerekirse tedavi edilmelidirler.

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. Golden NH, Carlson JL. The pathophysiology of amenorrhea in the adolescent. Ann N Y Acad Sci 2008; 1135: 163-78. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
3. American Academy of Pediatrics American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Pediatrics 2006; 118: 2245-50. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)

4. Semiz S, Kurt F, Kurt DT, Zencir M, Sevinc O. Pubertal development of Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 951-61. (Abstract)
5. Ekerbicer HC, Celik M, Kiran H, Kiran G. Age at menarche in Turkish adolescents in Kahramanmaraş, Eastern Mediterranean region of Turkey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12: 289-93. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
6. Neyzi O, Alp H, Orhon A. Sexual maturation in Turkish girls. *Ann Hum Biol* 1975; 2: 49-9. (Abstract) / (PDF)
7. World health organization task force on adolescent reproductive health. World health organization multicenter study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls. II. longitudinal study of menstrual patterns in the early postmenarcheal period, duration of bleeding episodes and menstrual cycles. *J Adolesc Health Care* 1986; 7: 236-44.
8. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal evaluation of the different gonadotropin pulsatile patterns in anovulatory cycles of young girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 836-41. (Abstract) / (PDF)
9. Apter D, Vihko R. Early menarche, a risk factor for breast cancer, indicates early onset of ovulatory cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 82-6. (Abstract) / (PDF)
10. Vihko R, Apter D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 231-6. (Abstract)
11. Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann Hum Biol* 1984; 11: 495-508. (Abstract) / (PDF)
12. Fleischman A, Gordon C. Adolescent menstrual abnormalities. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. New York: Informa Healthcare USA, Inc; 2007: 349-63.
13. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 277-80. (Abstract)
14. Bevan JA, Maloney KW, Hillery CA, Gill JC, Montgomery RR, Scott JP. Bleeding disorders: A common cause of menorrhagia in adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 856-61. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
15. Ellis MH, Beyth Y. Abnormal vaginal bleeding in adolescence as the presenting symptom of a bleeding diathesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 127-31. (Abstract) / (PDF)
16. Goodman LR, Warren MP. The female athlete and menstrual function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 466-70. (Abstract)
17. Gidwani GP. Amenorrhea in the athlete. *Adolesc Med* 1999; 10: 275-90. (Abstract)
18. American Academy of Pediatrics. Committee on sports medicine and fitness. Medical concerns in the female athlete. *Pediatrics* 2000; 106: 610-3. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
19. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318-21. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
20. Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
21. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39: 35-43. (Abstract) / (PDF)
22. Rosenfield M, Cooke D, Radovick S. Puberty and its disorders in female. In: Sperling M (ed). *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 530-609.
23. Mortola JF. Premenstrual syndrome-pathophysiologic considerations. *N Engl J Med* 1998; 338: 256-7. (Abstract) / (PDF)
24. Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 845-59. (Abstract)
25. Dattani MH, Hindmarsh PC. Normal and abnormal puberty. In: Brook C, Clayton P, Brown R (eds). *Book's Clinical Pediatric Endocrinology*. Fifth ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd, 2005: 183-210.
26. Baysal B. Polikistik over sendromu ve hirsutizm. In: Ercan O, Alıkaşifoğlu M (yazarlar). *Adolesan Sağlığı*. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, 2008: 99-107.
27. Matytsina LA, Zoloto EV, Sinenko LV, Greydanus DE. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents: concepts of pathophysiology and management. *Primary Care Clin Office Pract* 2006; 33: 503-15. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
28. Bravender T, Emans SJ. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 545-53. (Abstract)
29. Rosenfield RL, Barnes RB. Menstrual disorders in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 491-505. (Abstract)
30. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin-reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. *Lancet* 2000; 356: 1131-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
31. Muse KN, Cetel NS, Futterman LA, Yen SC. The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy". *N Engl J Med* 1984; 311: 1345-9. (Abstract)