

**T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
KÜRSÜSÜ**

**AMENORELERDE OVER BİOPSİLERİNİN  
TANISAL DEĞERİ**

174353

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Feride SÖYLEMEZ**

**Ankara – 1979**

## Ö N S Ö Z

Jinekolojik hastaların yakınmalarının önemli bir bölümünü oluşturan amenore, uzun yıllardır jinekologların ilgisini çekmiş bir belirtidir. Tanı ve tedavide kullanılan türlü yöntemlerin içinde overlerden alınan biopsilerin histopatolojik incelenmelerinin değeri gittikçe artmaktadır.

Amenorelerde over biopsilerinin tanısal değerini kapsayan bu çalışmada değerli yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. E. KANDEMİR'e, kliniğimizin tüm öğretim üyelerine ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Feride Söylemez

Ankara-1979

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ .....	:	1 - 7
MATERYAL ve METOD .....	:	8 - 9
BULGULAR .....	:	10 - 27
TARTIŞMA .....	:	28 - 34
SONUÇ .....	:	35
ÖZET .....	:	36
KAYNAKLAR .....	:	37 - 42

## G İ R İ Ş

Amenore jinekolojide sık raslanan bir belirtidir. (11,23)\* Menstrüel siklus, normal hipotalamus-hipofiz-over üçlüsü ile normal uterus ve dış genital sistem varlığına bağlıdır. (23) Normal menarş yaşı ortalama 12,5 olup, 9-16 yaşları arasında değişmektedir (23, 50). 16-18 yaşlarda olan menarş gecikmiş menarş olarak tanımlanır. 16 yaşında puberte belirtilerinin yokluğu gecikmiş puberteden çok anormal over fonksiyonunu gösterir.

Amenorenin çeşitli tanı yöntemlerinden birisi de over biopsilerinin histolojik incelenmesidir. Bu inceleme overlerin fonksiyonel gücü, fizyolojisi ve ovarial disfonksiyonun tanısı açısından büyük değer taşımaktadır.

Over biopsisinin tarihi geçen yüzyıla rastlamaktadır. 1844 de Cherau tarafından overlerdeki büyük sklerokistik değişimler tanımlanmıştır. 1897 den önce Avrupa'da Gusserow, Martin, Wiedow, Zweifel tarafından overlere kısmi rezeksiyon uygulanmıştır. Findley, 1904 yılında overlerin kistik dejenerasyonunu anlatmıştır. (17)

Endoskopik inceleme yöntemlerinden olan laparoskopi, Jacobaeus tarafından 1910 yılında insanda ilk kez uygulanmıştır (13,39). Tedavi amacı ile wedge rezeksiyon Stein ve Leventhal tarafından 1935 de polikistik overli hastalarda laparotomi ile yapılmıştır. (17,28,32). 1956 yılında Palmer tarafından uygulanan laparoskopi ve over biopsisinin tanıda ve tedavideki değeri günümüzde gittikçe artan oranda önem kazanmaktadır (4,29).

---

\* Parantez içindeki sayılar kaynak numaralarıdır.

Amenore türlü şekillerde sınıflandırılmaktadır. Klâsik olarak primer ve sekonder diye ikiye ayrılır.

PRIMER AMENORE: 18 yaşına dek menstrüasyonun başlamamasıdır. %60 oranında gonadal, %40 oranında ekstragonadal orijinlidir (14).

Gonadal ve kromozomal anomaliler, gonadal farklılaşmada yetersizlik, gonadal agenezi, gonadal disgenezi şeklinde özetlenebilir. Primer amenoreli olguların %40 ında neden ya gonadal disgenezi, ya da genetik yönden erkek olan kadın fenotipindeki gonadal yetersizliktir (23,50).

Gonadal disgenezi olgularının histolojik incelenmesinde follikül bulunmaz. Normal kalınlıkta kapsül, çok ince korteks, fibröz görünümlü telse bir stroma vardır. Hiler doku ya çok az ya da yoktur (2). Gonadal gelişmede anormal farklılaşma vardır. Testiküler doku ya tek başına ya da over dokusu ile birlikte bulunur.

Küçük hipoplazik overler ile az sayıda primordial follikül, normal ya da hafifçe yükselmiş gonadotropin düzeyi gösteren primer amenoreli kadın genotipinde ender görülen bir durum; overlerin normal, gonadotropik stimulusa dirençli olmalarıdır. Bu durum "rezistan over sendromu" diye adlandırılmıştır (23,36). Ovulasyon ve gebelik yüksek doz gonadotropin kullanılmasıyla sağlanabilir.

Merkezi sinir sistemi ve hipofiz lezyonları primer amenoreye neden olabilir. Bu olgularda nörolojik semptomlar daha belirgin olup, amenoreden önce ortaya çıkarlar (23).

Primer amenore nedenleri arasında primer amenore ve anosmi ile karakterize Kallman sendromu (46), izole gonadotropin eksikliği ile

karakterize hipofiz disfonksiyonu (41), imperfore himen (41), vajenin alt 1/3 yokluğu ve tüberküloz, sistozomiasis gibi enfeksiyonlarla oluşan endometrium destrüktif lezyonları ve doğmalık endometrium yokluğu sayılabilir (5,40). Doğmalık ve sonradan olan uterus cevapsızlığında normal over histolojisi bulunmuştur.

Konjenital adrenal hiperplazi ekstragonadal primer amenore'nin başka bir nedenidir (13,23,28).

Müller kanalı defekti olan olgularda, sekonder seks karakterleri gelişmiş, karyotipleri 46XX olup gonadotropin düzeyleri de normaldir. Over makroskopisi normaldir. Overlerin histolojik incelenmesinde dejenere korpus luteum, iyi oluşmuş kapsül, bol miktarda geniş stromal hücreler ve az sayıda follikül bulunur (2).

**SEKONDER AMENORE:** Önceleri normal menstrüel düzeni olan kadında menstrüasyonun belli bir süre yokluğu olarak tanımlanır. Adet görmeme süresi konusunda görüş birliği yoktur. Genellikle üç ay ve daha uzun süre adet görmeme sekonder amenore olarak kabul edilir. Türlü şekillerde sınıflandırılarak anlatılmaya çalışılmıştır. Over fonksiyonları göz önüne alınarak şu şekilde sınıflandırılabilir (23,50):

**A- Normal over fonksiyonu olanlar:**

1. Ashermann sendromu (Intrauterin sineşi)
2. Endometrial destrüksiyon (Tbc, sistozomiazis, radyasyon)

**B- Azalmış over fonksiyonu olanlar:**

1. Gonadotropin düzeyleri yüksek olanlar:
  - a- Prematür over yetmezliği
  - b- Cerrahi kastrasyon

c- Radyasyon ile kastrasyon

2. Gonadotropin düzeyleri düşük yada normal olanlar:

a- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

b- Psikojenik nedenler (Anoreksia nervosa, psödosyezis)

c- Beslenme faktörleri

d- Gonad dışı endokrin nedenler (Troid, pankreas, adrenal)

e- Sistemik enfeksiyon ve kronik hastalıklar

f- Farmakolojik ajanlar (Gebelik önleyici haplar, psikoterapötik ilaçlar, ilaç alışkanlıkları)

g- İdiopatik nedenler

h- Merkezi sinir sistemi lezyonları (Vasküler, travmatik, tümöral)

i- Feminizan over tümörleri (Granülosa hücreli ve Teka hücreli tümörler)

C- Over androjen sekresyonu artmış olanlar:

a- Polikistik over sendromu

b- Maskülinizan over tümörleri (Arrhenoblastoma, hilus hücre tümörü, adrenal benzeri tümör, ginandroblastoma).

Normal over fonksiyonlu sekonder amenorenin nedenlerinden biri, travmatik intrauterin sineşidir (Ashermann sendromu). Yapışıklıklar genellikle doğum ve düşük sonrası yapılan küretajlar ve gelişen endometrit sonucu oluşmaktadır (23,50,51). Over fonksiyonları normaldir.

Yüksek gonadotropin ve düşük östrojen düzeyiyle karakterize olan bir amenore nedeni de prematür over yetmezliğidir (23,32,50).

Bu olgularda over dokusunun histolojisi tanı, tedavi ve hatta prognoz yönünden çok önemlidir. Kinch ve arkadaşları prematür over

yetmezliğinde overlerin histolojik incelenmesinde folliküler ve afolliküler olmak üzere 2 tip saptamışlardır (27,49). Kinch tarafından tanımlanan folliküler tipin özde literatürdeki "Gonadotropin rezistan sendromu" na benzer olduğu bildirilmiştir (25,43,50). Follikül olsun ya da olmasın, prematür over yetmezliğinde over histolojisinde tipik olarak kapsül kalınlaşması, stromal sellülaritede azalma, fibröz elemanlarda artma ve follikül olgunlaşmasının olmaması dikkati çeker (3,31). Etiyoloji kesin olarak bilinmemektedir. Son yıllarda otoimmün mekanizmaya dayanan hipotez önem kazanmıştır (23,42,49,50).

Hipotalamo-hipofizer disfonksiyonlu hastalar düşük ya da normal gonadotropin düzeyiyle karakterize sekonder amenorelerin büyük bir çoğunluğunu içerir. Gonadotropin releasing faktör kullanılarak hipotalamik ve hipofizer amenorenin tanısı yapılabilir (23,50). Bu hastaların over biopsilerinin histolojik incelenmesinde büyük bir olasılıkla kortikal stromanın değişikliği ile ilgili olarak kapsülde kalınlaşma bulunur. Primordial folliküller yeterli ölçüdedir. Az sayıda atrezik antral folliküller görülür. Mitotik aktivite yoktur. Tekal gelişim salt antral folliküllerin çevresindedir (3).

Artmış androjen yapımı ile birlikte giden amenoreler en çok polikistik over sendromunda görülür (Stein-Leventhal sendromu, sklerokistik over hastalığı). Bu sendrom bilateral polikistik overler, amenoreye dek varan adet düzensizlikleri, infertilite, kıllanma ve şişmanlık ile karakterizedir (17,28,29,32,47). Polikistik overde, büyüme olsun ya da olmasın, ovulasyonun aksaması en önde gelen belirtidir.

Polikistik over sendromunda makroskopik olarak overler gri-beyaz görünümlü, genellikle büyük, polikistik ve düzgün yüzeylidir. Histolojik



incelemede kapsül kalınlaşması ve kapsül altında 2-6 mm'ye varan çok sayıda kistlerin bulunması tipiktir.Çoğu zaman kistler, granülosa hücrelerinden oluşan bir tabaka ile kaplıdır. En tipik bulgu teka interna hiperplazisidir (20,28,47). Tekada lüteinizasyon görülebilir. Korpus luteum ve korpus albicans yoktur (20,32). Gelişmekte olan sayısız folliküller ve stromal hiperplazi vardır.Bu değişiklikler boyutları normal olan overlerde de görülebilir (47).

Bu olguların endometriyumlarının histolojik incelenmesinde proliferasyon, hiperplazi, ender olarak adenokanser görülebilir (17).

Polikistik overlerde en az iki enzim sisteminin bozuk olduğu ortaya konulmuştur (17,47). İlki 3-Beta-ol-hidroksi-steroid dehidrogenaz enzimi yetersizliği ikincisi androstenodionu östrojene dönüştüren aromatisasyon sistemindeki bozukluktur. Sonuçta zayıf androjenik etkili ön maddeler oluşur. Bunlar kolaylıkla testesterona çevrilebilir.

Polikistik over sendromlu ve hirsutismuslu kadınların büyük çoğunluğunda androjenlerin ana kaynağının over olduğu gösterilmiştir (16,47).

Hastalığa neden olan primer bozukluğun overde, adrenalde ya da hipofiz, hipotalamus gibi daha yüksek merkezlerde olduğu günümüzde tartışma konusudur. Cooper ve arkadaşları hastalığın otozomal dominant olarak taşındığını ileri sürmüşlerdir (17). Polikistik over sendromunda tedavinin amacı, fertilitenin yeniden kazandırılması ve kıllanmanın olabildiğince geriletmesidir (17,47).

Yukarıda da belirtildiği gibi amenorenin türlü nedenleri vardır. Bu nedenler arasında özellikle over kökenli amenorelerin tanı ve tedavisinde over biopsisi ile overlerin histolojik incelenmelerinin değeri büyüktür. Over fonksiyonları, gonadotropin ve steroid hormonların serum

ve idrardaki düzeylerinin saptanması ile değerlendirilebilir. Ancak gonadotropin ve steroid hormonların saptanması ekonomik ve teknik nedenlerle günümüzde yaygınlaşmamıştır. Sonuçlar uzun sürede alınmakta ve yanıtıcı olabilmektedir. Bu nedenle over biopsilerin histolojik incelenmesi ile overlerin germinatif ve dolaylı olarak vejetatif fonksiyonları saptanmaya çalışılmıştır.

Bu çalışma, amenore tanısı ile kliniğimize başvuran, bir çoğunda daha önce türlü tıbbi tedaviler denenmiş hastalarda, overlerin direkt olarak gözlenmesi ve overlerden alınan biopsilerin histolojik incelenmesi ile tanı ve tedaviye yardımcı olabilmeyi amaçlamaktadır.



## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde 1975-1979 tarihleri arasında yürütülmüştür. Primer ve sekonder amenore nedeniyle kliniğe yatırılan hastalardan over biopsisi yapılan 68 hastayı içermektedir.

Primer amenorelilerin jinekolojik muayene ile iç genital organları ele gelmeyenlerine laparoskopi yapılmış, over agenezisi ya da fibrotik over saptananlardan biopsi alınmamıştır.

Sekonder amenoreli hastalar, önceleri normal olan adet düzenlerindeki bozukluğun ovarial nedenlere bağlı olduğu düşünülen olgulardır.

Tüm hastaların 45'i (%68,18) evli, 23'ü (%33,82) bekârdı. Over biopsilerinin 2'si laparoskopi ile 66'sı laparotomi ile yapıldı. Biopsi materyalleri %90 luk alkol ve %10 luk formalinin eşit orandaki karışımında fikse edildi. Rutin histopatolojik yöntemle izlenerek hematoksilen eozin boyası ile boyandı. Işık mikroskopunda incelendi. Özel bir boyama yapılmadı. Biopsi materyalinin ortalama 1 cm boyunda olmasına dikkat edildi.

Laparoskopi ile yapılan over biopsilerinde, laparoskopdan sokulan elektrobistüri ile biopsi bölgesi olarak seçilen yerden wedge rezeksiyon yapıldı. Biopsiler 15X7X7 mm boyutlarında idi. İşlemin ikinci bölümünde gene laparoskopdan sokulan yakalama pensinin yardımı ile kesilen parça, laparoskop ile beraber, trokar kılıfından dışarıya alındı.

Over biopsileri değerlendirilirken, germinal elemanların var olup olmadığı, hangi matürasyon düzeyine dek var olduğu, sayıca ne ölçüde

bulunduğu, over kapsülünün ve korteksin kalınlığı ve kortekste luteinizasyon, follikül kistleri gibi değişikliklerin olup olmadığı göz önüne alındı.

Amenore ve kılınma yakınması olan hastaların 24 saatlik idrarlarında 17-Ketosteroid ve 17-Hidroksisteroid düzeyleri saptandı.

Evli ve dullarda küretaj, bekârlarda vajen yan duvarından öze ile smir yapıldı. Küretaj materyali %90 lık alkol, smirler alkol ve eterin eşit orandaki karışımları ile fikse edilerek rutin histolojik işleme alındı. Hormonal değerlendirme yapıldı.

Primer amenoreli hastalarda yanak mukozasından alınan smirde seks kromatini arandı. Periferik kanda bu hastaların kromozom analizleri yapıldı.

## B U L G U L A R

Bu çalışmada 68 amenoreli hastaya over biopsisi yapıldı. Bu olguların en küçüğü 14, en büyüğü 35 yaşında olup, ortalaması 22,90 olarak saptandı (Tablo 1.).

Tablo 1: Yaş Grubu Dağılımı :

Yaş Gurubu	Olgu Sayısı	%
19 ve altı	15	22,06
20-24	25	36,76
25-29	17	25,00
30 ve üzeri	11	16,18
Toplam	68	100,00

Bu sonuçlar sorunun daha çok adolesan ve üreme devresine özgü olduğunu göstermektedir. Hastaların 45'i evli 23'ü bekârdı. Evlilerin 4'ünde primer, 41'inde sekonder amenore, 32 sinde infertilite sorunu vardı (Tablo 2.).

Tablo 2: Olguların Dağılımı :

	Olgu Sayısı	%
Primer amenore	13	19,12
Sekonder amenore	55	80,88
	68	100,00

Laparoskopik over biopsisi ve wedge rezeksiyonla alınan materyallerin tanısal yönden aynı değerde olduğu saptandı.

PRİMER AMENORE: Bu gurup tüm olguların %19,12 sini içeriyordu. Olguların en küçüğü 14, en büyüğü 30 yaşında olup ortalama yaş 19,62 olarak bulundu. 2 Olgu dışında seks kromatini müsbet olup, karyogramları 46XX bulundu. (Tablo 3). Tüm olguların sella ve kafa grafileri normaldi.

4 Nolu olguda teknik nedenlerle laparoskopi ile salt sağ over biopsisi yapılabildi. 12 Nolu olguda sol over retroperitoneal olduğu için salt sağ over biopsisi yapılabildi. Diğer olgularda bilateral biopsi yapılmıştır.

Primer amenoreli 13 olgunun özellikleri Tablo 3 de özetlendi. %61,53 olguda uterus küçüktü. 13 hastadan 4'ü evli olup, infertilite sorunları vardı. 7 olguya vajinal smir yapıldı. %71,42 sinde östrojen etkisi görüldü.

Bu bölümde incelenen 1,2 ve 3 nolu olgular klinik ve over biopsi histolojisi ile polikistik over sendromuna uyuyorlardı. Birisi evli olup infertilite sorunu vardı.

10 ve 11 nolu hastalar gonad olarak testise sahiptiler. Spermatogenez yoktu. Karyogramları 46 XY bulundu. Sekonder seks karakterleri gelişmemiştir (Resim: 4).

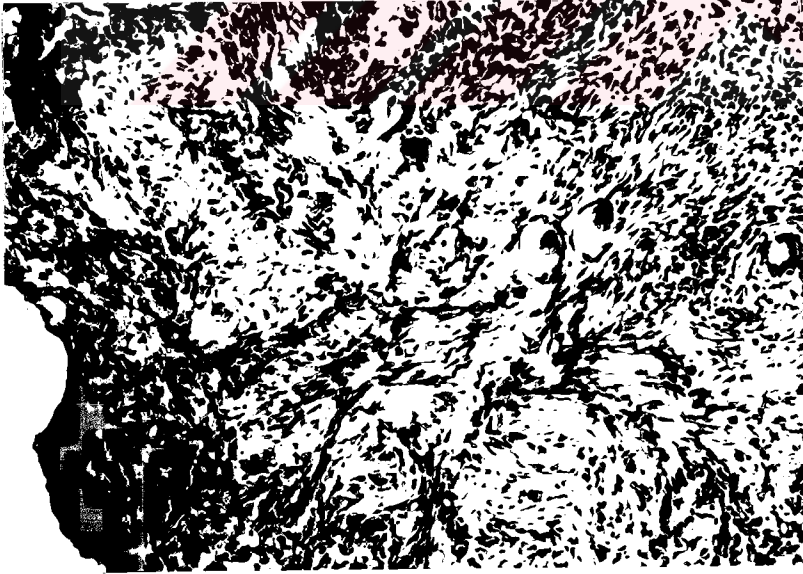
Streak overi olan 13 nolu olguda over biopsisinde follikül görülemedi. Sekonder seks karakterleri gelişmemiştir. Karyogramı 46XX olarak saptandı. Vajinal smirde düşük östrojen etkisi görülüyordu (Resim: 1).

TABLO : 3 Primer Amenorede Bulgular

Olgu No.	Adı	Protokol Tarihi	Yaş	Dış Genital Organlar.	Sekonder Seks Karakteri	Uterus	Overler	Karyogram	17-KS	17-OH	Smir	Küretaj	Over Biopsi Histopatolojisi
1	H.C.	22953/1978	22	Normal	Normal	N. küçük	Polikistik	46XX	-	-	-	Yetersiz	Kapsül kalınlaşması; bol follikül kistleri; primordiyal folliküller; tekal hiperplazi.
2	Z.K.	27129/1977	14	Normal	Kılılanma	N. küçük	Sklerotik	46XX	6,5	7,5	Östrojen etkisi	-	Kapsül kalınlaşması; primer ve sekonder folliküller; bol follikül kisti.
3	G.S.	29972/1978	20	Normal	Normal	Normal	N. küçük	46XX	-	-	Progesteron	-	Kapsül kalınlaşması; follikül kistleri; primordiyal, sekonder ve atrezik folliküller.
4	S.B	31857/1978	18	Normal	Normal	N. küçük	Polikistik	46XX	-	-	Östrojen etkisi	-	Primordiyal ve atrezik folliküller.
5	D.K	28045/1977	20	Normal	Pubik ve aksiller kıllanma yok	N. küçük	Normal	46XX	-	-	-	Parça alınmadı	Primordiyal ve atrezik folliküller.
6	Z.G	22985/1976	16	Normal	Normal	Normal	Normal	46XX	2,3	-	Östrojen etkisi	-	Damardan zengin korteks ve medulla; primordiyal folliküller.
7	M.D	28680/1977	19	Normal	Normal	N. küçük	N. küçük	46XX	-	-	Östrojen etkisi	-	T. albugineada kalınlaşma; primordiyal ve atrezik folliküller.
8	F.G	26303/1977	16	Klitoris 5-6 cm	Gelişmiş ka- lin ses, yüzde maskülen kıllanma,	N. küçük	Sklerotik	46XX	86	-	Atrofik	-	Sağ arrihenublastoma; sol primordiyal folliküller.
9	D.A	33106/1978	21	Klitoris hipertrofik vajen 5-6 cm	Maskülen kıllanma	N. küçük	N. küçük	46XX	85,5	89,8	-	-	Az sayıda primordiyal ve atrezik folliküller.
10	H.B	33143/1978	21	Klitoris hipertrofik vajen 3 cm	Göğüsler gelişmemiş	Yok	Ovoid gonad	46XY	9	6	-	-	Testis dokusu
11	H.U	33590/1978	22	Klipoplazi vajen 6cm üretra vajene açılıyor	Göğüsler gelişmemiş	Yok	Ovoid gonad	46XY	23	7	-	-	Testis dokusu
12	E.B	35561/1979	30	Vajen agenezisi	Normal	Normal	Sol N. küçük	46XX	-	-	-	-	Normal Over dokusu
13	N.D	28744/1977	16	Normal	Gelişmiş	N. küçük	Streak	46XX	4,1	-	Düşük Östrojen etkisi	-	Ovarial stromaya benzer bağ dokusundan oluşmuş, damardan zengin folliküler doku.

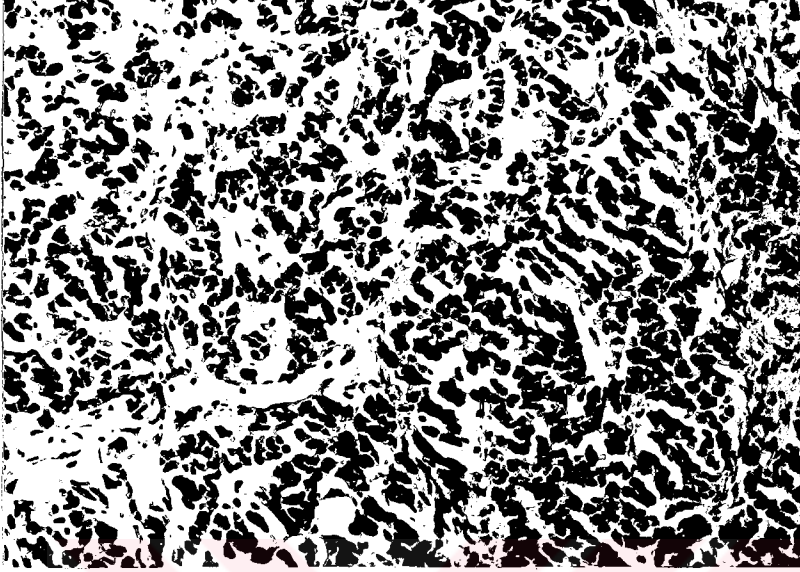


RESİM I: Primer Amenore Streak Over  
(N.D. 28744/1977) (H + E, 40X)

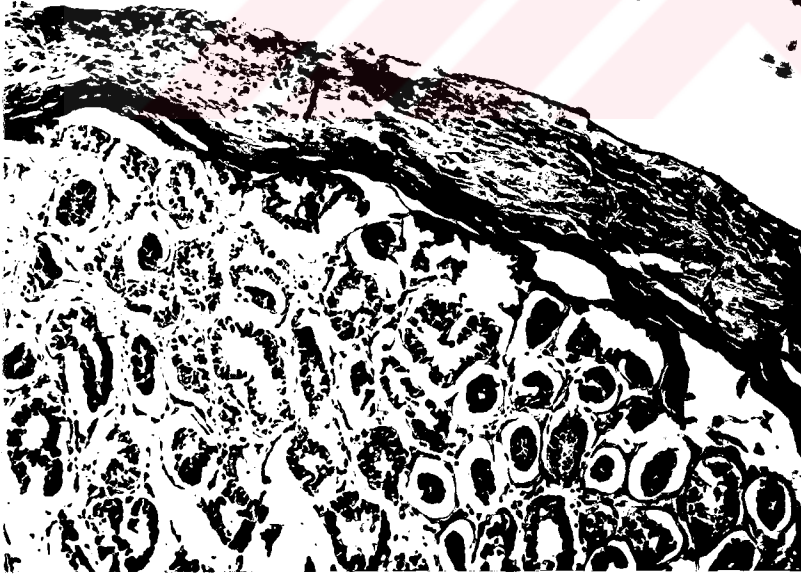


RESİM II: Primer Amenore Primer Foliküller  
(D.K. 28045/1977) (H + E, 100X)





RESİM III: Primer Amenore Sertoli-Leydig Cell Tümör  
(F.G. 26303/1977) (H + E, 100X)



RESİM IV: Primer Amenore Testis Dokusu  
(H.Ş. 33143/1978) (H + E, 100X)

SEKONDER AMENORE: Bu bölümde total sayının %80,88 ini oluşturan 55 olgu incelendi. Yaşlar 17-35 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 24,91 idi. Hastaların 41'i evli, bunların 27'si infertil idi (Tablo 4.).

Tablo 4: Sekonder amenoreli olguların amenore süreleri:

Amenore Süreleri (Ay)	3-6	7-12	13-24	25-36	37-48	49 ve üstü
Sayılar	16	6	6	10	3	14
%	29,09	10,91	10,91	18,18	5,45	25,45
Bekar	6	2	1	2	-	3
Fertil	3	2	2	3	-	4
Infertil	7	2	3	5	3	7

Sekonder amenore tanısı ile incelenen 55 hastadan 32'si östrojen ve progesteron kombinasyonları ile adet gören fakat ilacı bıraktıktan sonra amenorenin devam ettiği olgulardır. Bu grup hastaların dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: İlaçla adet gören sekonder amenoreli olguların dağılımı:

Amenore Süreleri (Ay)	3-6	7-12	13-24	25-36	37-48	49 ve üstü
Sayılar	2	4	2	9	3	12
%	6,25	12,50	6,25	28,13	9,38	37,50
Bekâr	1	1	-	2	-	3
Fertil	-	2	1	3	-	3
Infertil	1	1	1	4	3	6

Sekonder amenoreli hastaların klinik laboratuvar ve over biopsi histolojileri tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6'da yapılan işlem ve sonuçları sunulan olgularımızdan 1,14,41 ve 53 numaralı hastalarımızda değişik nedenlerle tek taraflı over biopsisi yapılmıştır. 14 nolu olgunun biopsisi laparoskopi ile alınmıştır.

Tüm olguların 19'unda (%34,54) uterus normalden küçük, hipoplazikti. %7,27 olguda tek taraflı ovarial kist vardı.

Bekârlarda ve kürtajda parça gelmeyen hastaların bir kısmında vaginal smir yapıldı. Bunlar olguların %32,72'si idi. Smirlerin %77,77 sinde östrojen etkisi, %22,23 ünde progesteron etkisi saptandı. Küretaj yapılan olguların %31,03 ünde yetersiz materyal, %51,72 sinde çeşitli devrelerde proliferasyon, %6,89 da atrofik endometrium, %3,44 luteal faz eksikliği, 1 olguda adenomatöz, 1 olguda kistik glandüler hiperplazi bulundu.

Bu bölümde sunulan hastalar over biopsi histolojisi sonucuna göre: polikistik over sendromu (1-28 nolu olgular), follikül kisti içeren overler (29-36 nolu olgular), mitotik aktivite göstermeyen overler (37-42 nolu olgular), stromal hiperplazi gösterenler (43-44 nolu olgular), follikül içermiyen overler (45 nolu olgu), normal overler (46-52 nolu olgular) ve tümör içeren overler (53-55 nolu olgular) olmak üzere 7 alt guruba ayrılabilir.

Stein-leventhal tanısı konulan ilk 28 hastanın yaşları 18-31 yaş arasında değişmektedir. Bu olguların 10'u bekâr 18'i evli olup, %66,66 olguda infertilite, %53,47 olguda kılınma vardı. Olguların %75'inde polikistik over gözlemlendi (Resim: 7-8).

45 nolu olguda over biopsisinde follikül saptanamadı. Kapsül kalındı. Küretaj sonucu proliferatif endometrium bulundu. Bu bulgularla afollikül prematüre over yetmezliği olarak nitelendirildi (Resim: 10).



TABLO: 6. Sekonder Amenoreli Olguların Bulguları, Yapılan İşlemler ve Sonuçları

Olgu No	Adı	Protokol Tarihi	Yaş	Amenore Süresi (ay)	Uterus	Overler	İnfer-tilite Kıtlatma	17-KS (mg) 24 saat	17-OH (mg) 24 saat	Kürtaj	Smir	Over Biopsisi Sonuçları
1	S.B.	30241/1978	17	3	N.	N.	B +	4,4	9,1	-	Östrojen etkisi	T.Abugineada kalınlaşma; korteks de incelme; primordiyal follikül sayısının da azalma; Follikül kistleri.
2	H.D.	26003/1977	18	4,5	N.Küçük	Sklerokistik	B +	7,5	6,2	-	Progesteron etkisi	Kapsül kalınlaşması; bol follikül kisti; çok sayıda atrezik folliküller; tekal hiperplazi.
3	N.K.	33186/1978	18	24	N.Küçük	Sklerokistik	B +	3,7	5,2	-	Östrojen etkisi	Kapsül kalınlaşması; follikül kistleri; atrezik, primordiyal ve sekonder folliküller; yer yer fibrotik sahalar
4	G.A.	19996/1976	18	3,5	N.	Sklerokistik	B +	8,3	7,2	-	Östrojen etkisi	T.Abugineada fibroz kalınlaşması; follikül kistleri; atrezik folliküller
5	S.A.	30709/1978	19	36*	N.	Polikistik	B +	1,9	2,3	-	Östrojen etkisi	Kapsülde kalınlaşma; follikül kistleri; atrezik folliküller; sekonder folliküller.
6	K.M.	29638/1978	19	24*	N.Küçük	N.	+	-	-	Veter-siz Ma-teryal	-	Kapsül kalınlaşması; bol follikül kisti; primordiyal ve sekonder folliküller.
7	U.G.	30981/1978	19	4	N.	Polikistik	B +	1,2	9,6	-	Östrojen etkisi	Kapsül kalınlaşması; bol miktarda primordiyal follikül; follikül kistleri
8	E.Ü	29505/1978	20	36*	N	N.	-	-	-	Proli-feratif	-	Kapsülde kalınlaşma; bol miktarda follikül kisti; primordiyal ve sekonder folliküller; atrezik folliküller.
9	N.Ü	31675/1978	21	3	N.	Polikistik	B +	9,5	8,6	-	Östrojen etkisi	Kapsülde kalınlaşma; az sayıda primordiyal ve sekonder follikül; follikül kistleri; tekal hiperplazi
10	S.S.	36302/1979	22	6	N	Polikistik	+	-	-	Yüksek Östrojen etkisi	-	Kapsülde kalınlaşma; bol follikül kistleri; bir tane korpus albicans.

TABLO: 6'nın Devamı

11	B.Y.	30685 1978	24	30*	N.Küçük	Polikistik	B. +	3,6	7,5	-	Progesteron etkisi	T. albuginea kalınlaşması; follikül kisti; pramordial folliküllerde azalma.
12	M.C.	2.gelis 1979	24	8*	N	Soikistik	-	-	-	Kistik gl.Hyp- erplazi	-	Kapsül kalınlaşması; kapsül altında follikül kistleri; primordial ve sekonder folliküller; atrezik folliküller.
13	D.Y.	33013 1978	24	96*	N.Küçük	Polikistik	B. +	13	9,6	-	Östrojen etkisi	Bol miktarda primordial follikül; follikül kisti; korteks kalınlaşması.
14	H.V.	26519 1977	24	3	N.	N.	-	-	-	-	-	Aşırı derecede kalınlaşmış korteks altında atrezik folliküller; granuloza hücreleri ile döseli follikül kistleri.
15	G.G.	30599 1978	24	72*	N.	Polikistik	+ -	-	-	Yeter- siz ma- teryal	-	Kortekste kalınlaşma; çok sayıda follikül kistleri; bir kaç tane atrezik follikül.
16	A.K.	21370 1976	25	108*	N.Küçük	Sklerokistik	B -	-	-	-	Östrojen etkisi	Kortekste kolla genöz fibroz doku artımı; değişik büyüklükte ve çok sıralı germinal epitelle döseli follikül kistleri; stroma ve bağ dokusunda artma; primordial ve atrezik folliküller.
17	M.B.	19593 1978	25	3	N	Sklerokistik	+ -	-	-	-	-	Kapsül kalınlaşması, altında çok sayıda follikül kistleri; tekal hiperplazi.
18	E.K.	31355 1978	25	3	N.Küçük	Polikistik	+ -	6,6	9	-	-	T. albugineada kalınlaşma; kapsül altında bol miktarda follikül kisti; atrezik folliküller.
19	E.A.	13318 1976	27	60*	N	Sklerokistik	+ -	8,2	6,8	-	-	Kapsül kalınlaşması; follikül kistleri; primordial, sekonder ve atrezik folliküller.
20	B.E	31043 1978	27	30*	N	N.Büyük	- +	9,2	7,6	-	-	T. albuginea kalınlaşması; bol miktarda follikül kistleri.
21	Z.Ö	26496 1977	27	24*	N	Polikistik	- -	-	-	Yeter- siz ma- teryal	-	Korteks kalınlaşması; çok sayıda follikül kistleri; atrezik folliküller.

TABLO: 6'nın Devamı

22	N.O	$\frac{20633}{1976}$	28	156*	N.	Polikistik	+	7	9,1	Yetersiz materyal	-	Kapsül kalınlaşması; çok sayıda granulosa hücreleri.
23	G.M.	$\frac{21268}{1976}$	28	3	N.	Sklerokistik	+	14	9	-	Progesteron etkisi	T. albuginea kalınlaşması, çok sayıda follikül kistleri.
24	H.Z	$\frac{2.gelis}{1978}$	28	120	N.	Sklerokistik	+	11	8,2	Proliferatif düşük östrojen etkisi	-	Kalınlaşmış T. albuginea; değişik büyüklükte follikül kistleri.
25	F.K	$\frac{28435}{1978}$	28	96*	N.	Sklerokistik	-	-	-	Proliferatif	-	Kapsülde kalınlaşma; primordial folliküller; kistik oluşumlar; medulla bağ dokusunda artma.
26	A.G	$\frac{24496}{1978}$	28	36*	N.	N.Büyük	+	-	-	Proliferatif	-	Kapsül kalınlaşması; bol miktarda follikül kistleri.
27	S.G.	$\frac{2.gelis}{1976}$	30	36*	Subserözom	Polikistik	+	16,8	7,3	Proliferatif	-	T. albugineada fibroz kalınlaşma; polikistik görünüm.
28	S.Ç	$\frac{33475}{1978}$	31	48*	N.Küçük	Polikistik	+	-	-	Yetersiz materyal	-	Kapsülde kalınlaşma; follikül kistleri; 1-2 tane korpus albicans.
29	A.E	$\frac{23175}{1976}$	18	5*	N	Polikistik	B	11,6	9	-	Östrojen etkisi	Primordial; sekonder graaf follikülü; korpus luteum ve follikül kistleri.
30	R.D.	$\frac{35534}{1979}$	24	4	N	Polikistik	+	-	-	Adenomatöz hiperplazi	Progesteron etkisi	Granuloza hücreleri ile döşeli bol follikül kistleri; korpus albicans.
31	G.Ü	$\frac{31552}{1978}$	24	30*	N	Sağ kistik	+	-	-	Proliferatif	-	Korteks de yağlanma; atrezik folliküller; follikül kistleri; az sayıda primordial folliküller; korpus albicans.
32	H.K.	$\frac{31369}{1978}$	24	24	N	Polikistik	+	-	-	Yetersiz materyal	Östrojen etkisi	Primordial ve sekonder folliküller; korpus albicans; atrezik folliküller; follikül kistleri
33	F.B.	$\frac{32807}{1978}$	26	6	N	Polikistik	-	-	-	Proliferatif	-	Kapsül kalınlaşması; follikül kistleri; korpus albicans; primordial ve sekonder folliküller.

TABLO 6: 'nın Devamı

34	F.O.	$\frac{32730}{1978}$	30	24	N.Küçük	Sklerokistik	-	-	-	-	-	-	Primordial ve sekonder folliküller; çok sayıda granulosa hücreleri ile döşeli follikül kistleri; korpus luteum ve korpus albicans.
35	N.K.	$\frac{33788}{1978}$	30	18	N.	N.küçük	+	-	-	-	-	-	Primer ve sekonder folliküller; korpus luteum hemorajik; korpus albicans; follikül kistleri.
36	F.E.	$\frac{31327}{1978}$	33	3*	N	Sağda kist	+	11,4	16,8	-	-	-	Normal korteks; follikül kisti.
37	N.A.	$\frac{34971}{1979}$	22	48*	N.küçük	N.küçük	+	-	-	-	-	-	Primer folliküller; bir sahada küçük bir kalsifikasyon odağı.
38	A.G.	$\frac{33183}{1978}$	23	36*	N.küçük	Polikistik	+	-	-	-	-	-	Kapsül kalınlaşması; primordial, sekonder ve atrezik folliküller.
39	C.S.	$\frac{21001}{1976}$	24	60*	N.küçük	N.	B	-	-	-	-	-	Kapsül kalınlaşması; bol miktarda primordial follikül; atrezik follikül; kapsül altında follikül kistleri
40	G.O.	$\frac{32740}{1978}$	25	96*	N.küçük	N.küçük	+	-	-	-	-	-	T.albugineada kalınlaşma; primordial follikül azalmış; sekonder ve atrezik folliküller.
41	M.B.	$\frac{22776}{1977}$	35	12*	N.	Sağ Op. yokluğunda	-	-	-	-	-	-	Primordial ve sekonder follikül; bol atrezik follikül.
42	A.B.	$\frac{20875}{1976}$	35	120*	N.küçük	N.küçük	+	-	-	-	-	-	Stromada hücre artımı; çok sayıda damar kesitleri; primordial folliküller.
43	N.D.	$\frac{34038}{1978}$	26	60*	N.küçük	N.	-	-	-	-	-	-	Stromal hiperplazi; bir kaç primer follikül; 1-2 tane sekonder follikül; 3-4 tane korpus albicans; bol atrezik follikül.
44	S.C	$\frac{2.gelis}{1978}$	27	144*	N	Polikistik	+	6,6	3,5	-	-	-	Kapsülde kalınlaşma; follikül kistleri çok sayıda primordial follikül; çok sayıda korpus albicans; stromal hiperplazi.
45	H.K.	$\frac{23716}{1977}$	23	84*	N.küçük	N.küçük	+	-	-	-	-	-	Kapsül kalınlaşması; afolikuler doku.



TABLO: 6'nın Devamı

46	E.G.	$\frac{33061}{1978}$	17	12	N. küçük	N.	N. küçük	B	-	-	-	Üstrojen etkisi	Primer ve sekonder folliküller; korpus luteum; korpus albicans.
47	P.S.	$\frac{23163}{1976}$	20	48*	N.	N.	N.	+	-	-	-	Üstrojen etkisi	Primordial ve sekonder follikül; graaf follikülü.
48	G.K.	$\frac{28527}{1978}$	20	12*	N. küçük	N. küçük	N. küçük	B	-	-	-	Üstrojen etkisi	P imordial ve sekonder follikül; korpus luteum ve korpus albicans.
49	M.H.	$\frac{22637}{1976}$	23	12*	N.	N.	N.	+	7,5	6,7	Prolife-ratif	-	Korteks kalınlaşması; korpus albicans ve korpus luteum.
50	Z.D.	$\frac{34249}{1979}$	30	5*	N.	N.	N.	-	15	10	Prolife-ratif	-	Çok sayıda primordial follikül; sekonder ve gra f follikül; korpus albicans.
51	Y.A	$\frac{2.gelis}{1978}$	34	12*	N.	N.	N.	+	-	-	Atrofik	-	Bol primordial follikül; korpus luteum
52	B.A.	$\frac{28468}{1977}$	35	36*	N.	N.	N.	-	-	-	Prolife-ratif	-	Primer ve sekonder folliküller; korpus luteum.
53	D.Y.	$\frac{33618}{1978}$	20	6*	N.	N.	N.	-	+	-	-	-	Overin lipid hücreli tümörü
54	C.S	$\frac{30861}{1978}$	27	96*	N. küçük	N. küçük	N. küçük	-	-	-	Yetersiz materyal	-	Pseudomüsinöz; kistadenoma; korteks kalınlaşması.
55	S.T.	$\frac{31658}{1978}$	26	36*	N.	N.	N.	+	-	-	-	-	Papiller seroz kist adenom; T. albuginea kalınlaşması; Tek sıra epitel ile döseli kistler.

Not: Tabloda :

N: Normal

N. küçük: Normalden küçük,

N. büyük: Normalden büyük,

B: Bekâr,

\* ilaçla adet görenler

dir.



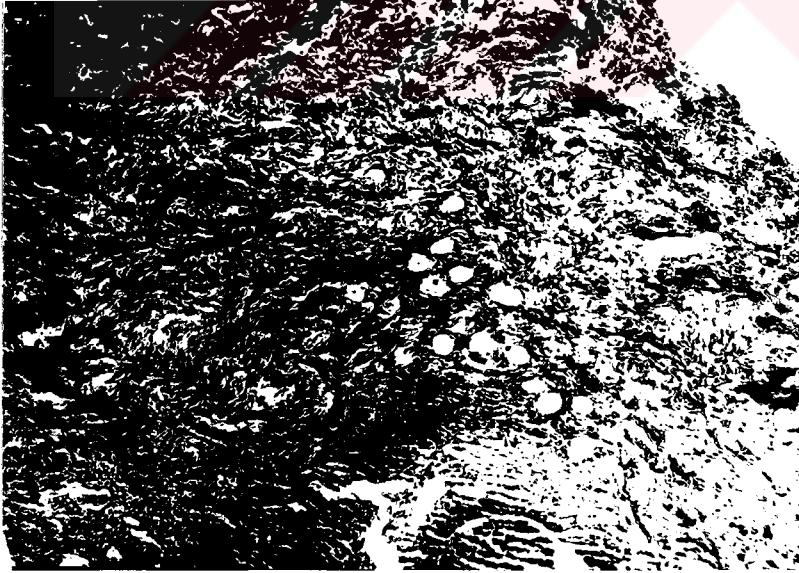
RESİM V: Sekonder Amenore Tunika Albuginea Kalınlaşması  
(G.O. 32740/1978) ( H + E, 40X)



RESİM VI: Sekonder Amenore Follikül Kisti ve Kapsül Kalınlaşması  
(F.B. 32807/1978) (H + E, 40X)



RESİM VII: Polikistik Over Sendromunda Graaf Follikülü  
(Korpus albicans yok)  
(A.K. 21370/1976) (H + E, 40X)



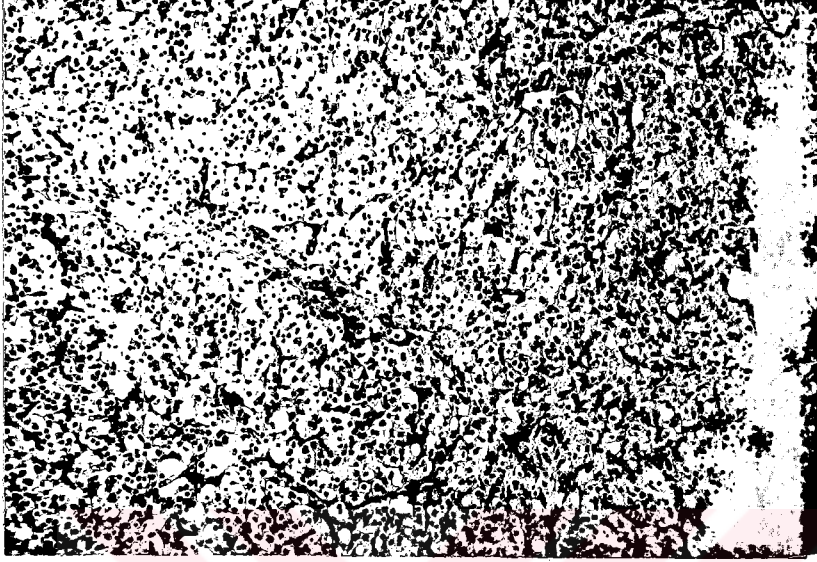
RESİM VIII: Polikistik Over Sendromunda Kalın Kapsül, Bol Primordial  
Folliküller  
(V.G. 30981/1978) (H + E, 40X)



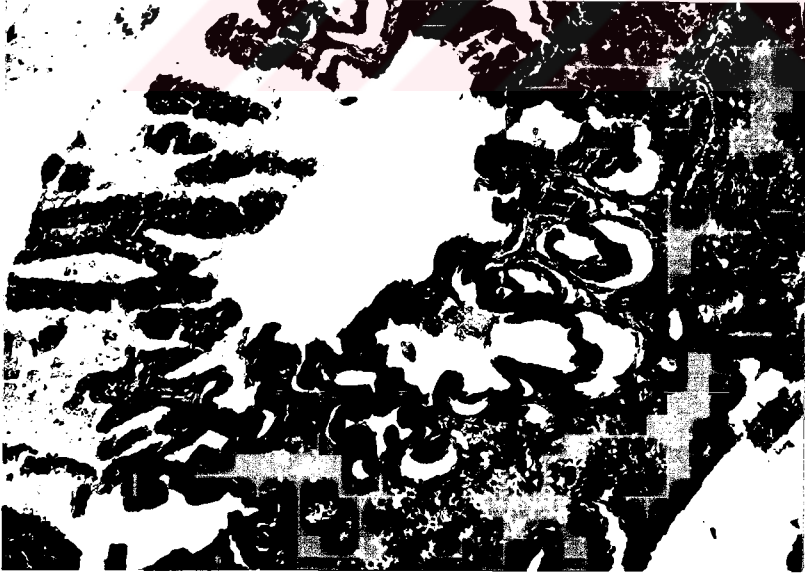
RESİM IX: Sekonder Amenore Primer Folliküller  
(M.B. 22776/1977) (H + E, 250X)



RESİM X: Sekonder Amenore Prematüre Over Yetmezliği  
(H.K. 23716/1977) (H + E, 100X)



RESİM XI: Sekonder Amenore Lipid Hücreli Tümör  
(D.G. 33618/1978) (H + E, 100X)



RESİM XII: Sekonder Amenore Seröz Papiller Kist Adenom  
(S.T. 31658/1978) (H + E, 40X)

## T A R T I Ő M A

Amenoreli hastaların ovarial fonksiyonlarının aydınlatılması için genellikle dolaylı yöntemler kullanılmıştır. (Bazal vücut ısısı, servikal müküs, endometrial ve vajinal sitoloji, üriner steroid analizi gibi) (39,44). Üriner steroidlerin kökenlerini ayırmanın olanaksızlığı nedeniyle, ovarial aktivitenin açıklanması daha da zordur. Ayrıca Graaf follikülü çatlamadan lüteinize olabilir ve yanlış sonuçlarla karşılaşmamıza yol açabilir (45).

Ovarial germinatif fonksiyonların kesin olarak saptanması ise, ancak overlerin laparotomi ya da endoskopik yöntemlerle direkt görülmesi ile olasılaşır. Overler hakkında endoskopik olarak değerlendirme yapmak bazen güç olmaktadır. Fakat overlerden alınacak örnekler, overlerin histopatolojik ve fonksiyonel yönlerini açığa çıkarır, bize tanı ve tedavide yardımcı olur (3,7,8,9,31,47).

Over biopsileri, laparoskopi ile laparotomi kadar güvenle yapılabilir. Primer amenoreli hastaların tanısı, prognozu ve ileri izlenmesi açısından overlerin direkt olarak gözlenmesi ve gonad biopsisinin değeri tartışılmaz. Disgenetik gonadlar incelenip gerekli destekleyici hormonal tedavi güvenle uygulanabilir (1,2,44). Gonad tümörleri ekarte edilebilir ya da gonadektomi endikasyonu konulabilir. Menstrüasyon ve gebeliği bozan yapısal defektlerin varlığında normal over fonksiyonu saptanabilir (8). Ovarial disfonksiyonlara bağlı sterilitelere, ovarial biopsi ile normal doku gösterilebildiği zaman, tedaviden sonra gebelik oranı %63 olarak bulunmuştur (45).



Overlerin genel görünümü ile histolojik görünümleri arasındaki ilişki sekonder amenore durumundaki bir çok olgu için aydınlatıcı olmuştur (12,38,44,45). Over biopsisi polikistik overlerin tanı ve tedavisinde yardımcıdır (6,38).

Over biopsisi sonucunun tüm overi nitelediği fikri yaygındır (2,3,7,49). Fertilité çağındaki kadınlarda kapsülün dış tabakasında primordial folliküller homojen bir dağılım gösterirler (2,7). Doğuşta belli bir follikül deposu vardır. Bunun sayısal değerinin doğuşta  $2 \times 10^6$  olduğu ve 7 yaşında  $3 \times 10^5$ 'e düştüğü kabul edilmektedir. Yani bir anlamda overin yaşlanması doğumla başlayıp yaşam boyu sürmektedir. Genelde bu yaşlanma belli bir düzende ve ilerleyici biçimde gerçekleşmektedir. Primordial folliküllerde yavaş yavaş olan bu azalış, giderek ovarial korteksin incilmesi ile sonuçlanmaktadır (26). 18-45 yaşları arasındaki normal kadınlardan yapılan bir dizi over kesitlerinin incelenmesi, her kesitteki ortalama ovum sayısının yaşla doğru orantılı olarak azaldığı gerçeğini ortaya koymaktadır. Ancak herhangi bir yaş gurubunda over korteksinin her linear milimetresinde ovum sayısı geniş bir sınırla belirgindir. Bu da ovum depolarındaki sayısal değişikliklerin embrionik hayata dayandığı gerçeğini yansıtmaktadır. Seri kesitlerin çevre arkı uzunluğu, 1 cm (2,44), 4-5 mm (7,53) olan over doku parçası ile primordial follikül frekansına doğru bir yaklaşım göstermektedir. Bu doku parçası overlerin hücre yapısı ve fonksiyonu hakkında doğru bilgi verebilir.

Bu çalışmada çevre arkı uzunluğu 1 cm, derinliği 5 mm olan over biopsileri alınmıştır. Kanamanın önlenmesi için mümkün olduğu kadar over hilusundan uzak biopsi yapılmıştır.

PRİMER AMENORE: Primer amenorelerin %60'ında gonadal, %40'da ekstragonadal anomaliler vardır (23,50). Gonad agenezisi ve displazisi, primer amenorelerin %12 (33) ve %44 (22) arasında değişen oranlarda önemli bir bölümünü oluşturur.

Turner sendromunda over yoktur veya ancak rudimenter bir taslak halindedir (5,35,48). Bu overlerin biopsilerinde over yapısının tanımlanması güçtür. İnce bir kapsülleri vardır (50 m $\mu$ ) Follikül içermezler. Stroma fibröz yapıdadır (2). Bu çalışmada bu olguya rastlanmamıştır.

Testiküler feminizasyon primer amenore nedeni olarak nadir görülen ailevi bir genetik bozukluktur (14,34). Sunulan seride iki olguda testiküler feminizasyon tanısı konuldu.(Tablo 3,10 ve 11 nolu olgular). Karyogramları 46 XY olup, X kromatini saptanamadı. Gonad biopsilerinde testis dokusu saptandı (Resim 4). Spermatogenez yokdu, 17-KS'ler bir olguda hafif yüksek değerinde normaldi. Bu bulgular literatürdeki bulgularla uyum halindedir (5,14,34,50). Bu hastalarda gonad biopsisi tanıda yardımcıdır. Ayrıca kromozom çalışmaları,gonadotropin ve testosteron düzeyleri araştırılmalıdır (37,50).

Streak gonad tanısı overlerin histopatolojik incelenmesi ile kesinleşir (24). Bir olgumuzda sekonder seks karakterleri gelişmemiş, uterus hipoplazik, overler normalden çok küçük, uzun, beyaz renkte idi (Tablo: 3, No:13). Biopsinin histolojik incelenmesinde ovarial stromaya benzer bağ dokusundan oluşmuş damardan zengin, follikülsüz doku görüldü. Bu bulgular literatürdeki bulgularla uyum halinde idi (2,27). Vajinal smirde düşük östrojen etkisi vardı. Bu hastalarda gonadotropin düzeyi yüksektir (14).



Adrenogenital sendromun sonradan oluşan şeklinde adrenallerden androjenlerin aşırı salgılanması sonucunda hipofiz ön lobunda gonadotropin salgılanması engellenir. Uterus ve overler hipoplaziktir (5,14). Bu seride de adrenogenital sendrom tanısı konulan hastadan yapılan over biopsilerinde sadece primordial folliküller görüldü. Hiç olgunlaşmaya rastlanmadı. (Tablo: 3, 9 nolu olgu) Hastanın gonadotropin düzeyleri de düşüktü. Bu değerlerle over biyopsi sonuçları birleştiginde over stimülasyonu olmadığı görülmektedir.

Arrhenoblastoma daha fazla sekonder amenorede neden olursa da Pedowitz ve O'Brien'in (1960) çalışmalarında %12 oranında primer amenore nedeni olduğu bildirilmiştir (18). Bu çalışmada incelenen bir hastada sekonder seks karakterleri gelişmemiştir. Virilizm belirtileri vardı. Uterus normalden küçük her iki over siklerokistik görünümde idi. Atrofik smir saptandı. Over biopsilerinin histolojik incelenmesinde bir tarafta over dokusu, öbür tarafta ise arrhenoblastoma (Sertoli-Leydig hücreli tümör) tesbit edildi (Tablo:3,8 nolu olgu. Resim 3). Literatürde (Flannery, 1950; Persone ve Mikkonen,1958; Pedowitz ve O'Brien, 1960; Graben O'Rourke ve Sturman, 1961; Laitikainen, Pelkonen ve Vinko, 1972) 17-ketosteroid ve 17-Ketogenik steroidleri normal ya da normalin biraz üstünde bulmuşlardır.

Uterus ve overleri normal, vajinası kısa ve kapalı olan bir hastanın kromozom analizi 46 XX olup, sekonder seks karakterleri iyi gelişmişti (Tablo:3). Sol böbrek hipoplazisi vardı. Over biopsisinde normal over bulundu. Bu bulgular literatürdeki bulgularla uyum halindedir (2).

Olguların bir kısmında normal kapsülle birlikte primordial ve atrezik folliküller vardı (Tablo 3, olgu no: 4,5,6). Hiç bir gerçek korpus luteum ve albikansa rastlanmadı (Resim 2). Bu durum gonadotropin yetmezliğini kanıtlar. Literatürde bu durumda gonadotropin tedavisinden yararlanılması için follikül varlığı ve sayısının prognoz yönünden kriter olduğu belirtilmektedir (2).

Bir olgumuzda kapsül kalınlaşması, primordial sekonder ve atrezik folliküller vardı. Esas bozukluğun overlerdeki kapsül kalınlaşması yanında hipotalamo-hipofizer bir disfonksiyon olduğunda söylenebilir. Primer amenore olgularında kapsül kalınlaşmasının amenore nedeni olup olamayacağı tartışmalıdır (2). Bu hastanın overleri normalden küçük bulunmuştur (Tablo: 3,7 nolu olgu). Erişkin over büyüklüğü kısmen stromal yapıdaki artıma bağlıdır. Bu artımın tekrarlayan follikül olgunlaşmasıyla ilgili olarak yeni formasyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu overlerin küçüklüğü, bu nedenle folliküllerin seyrek ve yetersiz olgunlaşmasına bağlı olabilir (2).

Klinik ve over makroskopisiyle polikistik over sendromuna uyan üç olguda kapsül kalınlaşması, follikül kistleri, teka hücrelerinde hiperplazi, primer, sekonder ve atrezik folliküller görüldü (Tablo: 3). Bu bulgular literatürdeki bulgularla uyum halindeydi (6,21,47). Literatürde primer amenore nedenleri arasında polikistik overe %10 rastlanıldığı bildirilmektedir (50). Olgulardan birinde overlere yapılan wedge rezeksiyonu takiben spontan olarak menstrüasyon başladı.

**SEKONDER AMENORE:** Bu grupta incelenen 55 hastanın 28'i (%50,90) klinik ve over biopsi histolojisi ile polikistik over sendromuna uyuyordu. Bu hastaların %53,57 sinde kılınma, %17,85 inde şişmanlama,

18 evli hastanın %66,66 sında infertilite sorunu vardı (Tablo 6). Bunlar klasik olarak bildirilen polikistik over semptom ve bulguları ile benzerlik göstermekteydi (6,17,20,21,28,29,47). Olgularımızda hepsinin amenoreli olduğu düşünülürse, en yaygın görülen bulgu kısırılık olmuştur.

Bu hastaların over biopsilerinin incelenmesinde, kapsül kalınlaşması, kapsül altında çok sayıda değişik büyüklükte follikül kistleri, teka hiperplazisi ve luteinizasyon saptandı. Hiçbirisinde yeni bir korpus albicans ve gerçek bir korpus luteum görülemedi. (Tablo 7). Bu bulgular literatürde ki bulgularla uyum halinde idi (6,10,20,28,32 ).

Bu hastaların 13'ünde yapılan vajinal smearde 10 olguda östrojen, 3 olguda progesteron etkisi saptandı. Progesteron etkisi, uzun süreli düşük östrojen etkisinin yanlış olarak değerlendirilmesine bağlanabilir (52).

Bu gruptaki hastaların 17-Ketosteroid değerleri normal veya normalin az üzerinde idi. Bu değerler lezyonun asıl kökeninin veya hiç olmazsa semptom ve bulguların overdeki bozukluğa ait olduğunu göstermektedir (6).

Polikistik over sendromunda over biopsisi tanı yönünden olduğu kadar tedavi açısından yararlıdır (6,12,20,29,38,44,45,47). Bu seride wedge rezeksiyonu takiben takip edilen hastaların bir kısmında siklus normale dönüşmüş ve hatta 3'ünde de gebelik oluşmuştur (4,8,17 nolu olgular).

Olgularımızın bir kısmında primer, sekonder ve atrezik folliküller vardı (Tablo: 6). Kapsül bir kısmında kalınlaşmıştı, mitotik aktivite yoktu (Resim: 5-9). Tekal aktivite sınırlı idi. Bu bulgular hipotalamo-hipofizer disfonksiyonu düşündürmektedir (63).

Kapsül kalınlaşması, folliküllerin bulunmaması, stromada fibrozis ile karakterli bir olgumuzda prematüre menopoz tanısı konuldu (Tablo 6,45 nolu olgu). Bu bulgular literatürdeki bulgularla uyum halinde idi (3,12,31,39,42,49). Over biopsisinin prematüre over yetmezliği olan hastaların tanısında kullanılacak en emin yol olduğu bildirilmiştir (12,31,39). Prematüre over yetmezliğinde yüksek FSH, LH ile düşük östrojen değerleri gözlenir. Gonadotropinlerin tayin yöntemlerinin zorluğu nedeni ile klomifene klinik cevapta test olarak kullanılabilir. Klomifene klinik cevabın olmaması (servikal mukus, çekilme kanaması, bazal ısı) prematüre over yetmezliği tanısında yardımcıdır (31,49). Kendi olgumuzda da bu test ile klinik cevap alınamamıştır. Prematüre over yetmezliğinde eğer birkaç follikül varsa, yüksek doz gonadotropinle tedavi mümkündür; hatta gebelik bildirilmiştir (49).

Olgularımızın bir kısmında (Tablo 6, 29-36 nolu olgular) kapsül kalınlaşması, primer, sekonder ve atrezik folliküller, follikül kistleri ve eski korpus luteumlar görüldü (Resim: 6 ). Follikül kistleri içeren overler kısa süreli amenore nedeni olabilirler (10). Ancak uzun süreli amenorelerde başka nedenler aranmalıdır.

Maskülinizan over tümörlerinden olan lipid hücreli over tümörüne (Adrenal korteks adenomu, adrenal rest tümör, luteoma masculinovoblastoma) sunulan seride 1 tane rastlanmıştır (Tablo 6, 53 nolu olgu). Sarı renkli olan bu tümörün mikroskopik incelenmesinde (Resim: 11) adrenal korteksine benzer doku görülmüştür. Bu bulgular literatürdeki bulgularla uyum halindedir (10,15).

Tek bir overi tutan papiller seröz kist adenom ya da pseudomüsinöz kistadenomun menstrüel siklusüzerine direkt bir etkisinin olmadığı

bildirilmiştir (10). Bu seride sunulan olgularımızda tümörlerin tek taraflı oldukları gözönüne alınırsa, amenore nedeni olmaları şüphelidir. Başka nedenler araştırılmalıdır.

Sykes, hipotalamik sekonder amenorede over biopsisinin tanısal değeri üzerinde önemle durmuştur. Follikül sayısı azalmış olan hastalarda düşük gebelik oranı ve follikülleri olmayan kişilerde amenorenin devam ettiği gözlenmiştir (31).



## S O N U Ç

Amenorede over biopsisi tanı, tedavi ve hatta prognozun saptanmasında yardımcıdır. Over biopsisi laparoskopi ve laparotomi ile yapılabilir. Bu operasyonların komplikasyonları azdır. 1 cm uzunluğunda korteks ve medullayı içeren over boyutunun tüm overi temsil ettiği kabul edilmektedir. Over biopsisi primer amenoreli, seks kromatini müsbet, 46 XX karyogramlı eunuchoidal kadınlarda gonadal disgenezis ve over disgenezisini ayırmakta özellikle yardımcıdır.

Sekonder amenore nedenlerinden prematüre over yetmezliğinde over biopsisinin tanısal değeri, follikül varlığı ve yokluğu ile sayı azlığını göstermesine dayanır. Follikül varlığında yüksek doz gonadotropin tedavisi ile gebelik oluşabilir. Follikülsüz bir overe sahip olan hastanın boş ümitler peşinde koşması önlenabilir. Tedavi planı over biopsi sonucuna göre saptanabilir.

Polikistik over sendromunda over biopsisi tanı ve tedavide yardımcıdır. Takip edilen olgularımızın bir kısmında menstrüasyonlar normal düzene girmiş, hatta gebelik bile gözlenmiştir.

Sekonder amenorede over biopsisi ile hipotalamo-hipofiz fonksiyonu hakkında dolaylı bilgi elde edilebilir.

Sonuç olarak denilebilir ki over biopsisi ile overlerin germinatif ve dolaylı olarak vejetatif fonksiyonları hakkında bilgi edinilebilir. Amenore ve özellikle infertilite sorunu olan hastalarda over biopsisi tanı ve tedavinin planlanmasında güvenle kullanılacak bir yöntemdir.

## Ö Z E T

Bu çalışma 1975-1979 yılları arasında A.O.Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde over biopsisi yapılan 68 amenoreli hasta üzerinde uygulanmıştır.

Olguların 13'ü primer, 55'i sekonder amenore idi. Over biopsisine ilâveten bekâr hastalarda vajinal smir, evli hastalarda küretaj ile hormonal durum kontrol edildi. Kılınma şikâyeti olan hastalarda 17-KS ve 17-OH steroid düzeyleri saptandı.

Primer amenorede ovarial yetersizlik afolliküler olarak gözleendi. Düşük östrojen etkili smir vardı.

Primer amenoreli 2 hastada 46XY kromozom yapısı görüldü. Gonad biopsilerinde testis dokusu saptandı.

Sekonder amenorede özellikle prematüre menepoz düşünülen hastalarda over biopsisinin önemi gözleendi.

Polikistik over sendromunda, kapsül kalınlaşması, kapsül altında follikül kistleri ve teka hiperplazisi bulundu. Over biopsisi'nin tanı ve tedavideki değeri saptandı.

Mitotik aktivitenin olmadığı olgularda hipotalamo-hipofizer disfonksiyon veya yetersizlik olduğu kanısına varıldı.

Over biopsisinin primer veya sekonder amenorede tanı, tedavi ve prognoz hakkında katkısı küçümsenemez. Diğer tanısal yöntemlerin eşliğinde daha önemli sonuçlar sağlayabilir.

## K A Y N A K L A R

- 1- Boczkowski, K.: Further Observations on the Syndrome of Pure Gonadal Dysgenesis. Am. J.Obstet.Gynecol. 106: 1178, 1970.
- 2- Black.P.W and Govan, A.D.T.: Laparoscopy and Gonadal Biopsy for Assessment of Gonadal Function in Primary Amenorrhea. Brit.Med.J. 11: 672-675, 1972.
- 3- Black, P.W and Govan, A.D,T.: Laparoscopy and Ovarian Biopsy for the Assessment of Secondary Amenorrhea. Am.J. Obstet, Gynecol. 114: 739, 1972.
- 4- Cohen.: Laparoscopy, Culdoscopy and Gynecography. W.B. Sounder Company, Philadelphia, London, Toronto. 1970.
- 5- Çanga, Ş., Ünder, İ.: Amenore. Kadın Hastalıkları. Beşinci Baskı. Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi, 1979. s. 111.
- 6- Çanga, Ş., Yavuz, H., Ölker, M., Gürgüç, A.: Stein-Leventhal Sendromu.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 24:243, 1971.
- 7- Egger, H. The Representability of Laparoscopic Ovarian Biopsies for the Cellular Structure and Function of the Ovaries. Arch. Gynak. 218: 323-329, 1975.
- 8- Egger, H., Kinderman, G und Eberlein, F.: Die Ovarial Biopsie bei der Amenorrhoe. Arch. Gynak. 219: 577, 1975.
- 9- Egger, H., Kindermann, G., Eberlein, F.: Laparoscopic ovarian biopsy in Seventy-one amenorrhoeic patients.Arch. Gynak. 220: 43-54, 1975.



- 10- Esendal, A.Ş., Yavuz, H.: Over Tümörleri. İkinci Baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara, 1976.
- 11- Farber, M., Türksoy, N., Mitchell, G.W.: Amenorrhea. A Review of Forty Cases. Obstet. Gynec. 74: 115, 1976.
- 12- Fayez, J.A., Jonas, H.S.: Assessment of the Role of Laparoscopic Ovarian Biopsy. Obst. Gynec. 48: 397, 1976.
- 13- Frangenheim, H.: Die Laparoskopie und die Kuldoskopie in der Gynakologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2 Aufl, 1971.
- 14- Friedrich E, Hans and Davis, M. Edward. Diagnosing the Amenorrhea. Survey of Causes and Means of Detection Gynecologic Endocrinology Second Edition. Edited by Gold J.J. 1975 s. 191.
- 15- Gerbie, A.B and Gerbie M.V.: Hormone Producing Tumors of the Ovaries and Plasenta. Gynecologic Endocrinology Second Edition. Edited by Gold J.J. 1975. s.491.
- 16- Gold, J.J.: Hirsutism and Virilism. Gynecologic Endocrinology. Edited by Gold, J.J. Second Edition. s.455.
- 17- Goldzieher, J.W. : Polycystic Ovarian Disease. Progress in infertility. Second Edition. Edited by Behrman, J.S. and Kistner. W.R. Boston. s.325.
- 18- Govan A.D.T.: Ovarian Tumours. Clinical and Pathological Features. Clinics in Obstetrics and Gyneacology. 3: 89, 1976.
- 19- Griffin, J.E., Wilson, J.D.: Hereditary Male Pseudohermaphroditism. Clinics Obst. Gynec. 60:117, 1950.

- 20- Ingersoll F.M. and Mc Dermott. W.V.: Bilateral Polycystic Ovaries. Stein Leventhal syndrome. Am.J.Obst.Gynec. 60: 117, 1950.
- 21- Israil, L.S., Rakoff, A.E.: The Ovary. Clin.Obst. Gynecology. 8: 62, 1965.
- 22- Jagiello, M.G., Kaminetsky, H.M.: Primary Amenorrhea. A Cytogenetic and Endocrinologic Study of 18 Cases. JAMA. Oct. 3. 198: 30, 1966.
- 23- Jewelewicz, R.: The Diagnosis and Treatment of Amenorrheas. Fertil. Steril. 27: 1347, 1976.
- 24- Jones, H.W.Jr., Scott, W.W.: Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders. Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1971. s.92.
- 25- Jones, S.G., Moraes, R.H.: New Syndrome of Amenorrhea in Association with Hypergonadotropism and Apparently Normal Ovarian Follicular Apparatus. Am.J.Obst.Gynec. 104: 597, 1969.
- 26- Keettel, W.C., Bradbury, J.T.: Premature Ovarian failure, Permanent and Temporary. Am.J.Obst.Gynec. 89: 83, 1964.
- 27- Kinch, R.A., Plunkett, E.R., Smout, M.S. et al.: Primary Ovarian Failure. A clinicopathologic and Cytogenetic Study. Am.J.Gynecol. 91: 630, 1965.
- 28- Little A.B.: Gynecologic Endocrine Disorders. Third edition. Edited by Danforth N.D. New York. Harper and Row. 1977, s.797.
- 29- Macnaughton M.C. Abnormalities of Ovarian Function. Clin. Obstetrics and Gynecology. 3: 181, 1976.

- 30- Mintz, Michel; de Brux, Jean: A new method of ovarian biopsy. J. Reprod. Med. 13-33. 1974. s.33-36.
- 31- Nargesh, D., Motoshow, M.D.; Hamida, K.H., Saudamini D.A.: The Scope and Limitations of Laparoscopic Ovarian Biopsy in the Diagnosis of Secondary Amenorrhea. T.Reprod. 18, 1977.
- 32- Novak, E.R., Jones, G.S and Jones, H.W.: Stein-Leventhal Ovary. Novaks Textbook of Gynecology. Ninth edition. Baltimore-Williams and Wilkins. 1975. s.650.
- 33- Philip, J., Selev, T.: Primary Amenorrhea.A Study of 101 cases. Fertil. Steril. 16: 795, 1965.
- 34- Pion, J.R., Digman, J.W., Lamb, J.E.: Testicular Feminization. Am. J.Obst Gynecol. 93: 1067, 1965.
- 35- Richardson, G.S.: Hormonal Physiology of the Ovary. Gynecologic Endocrinology. Edited by Gold J.J. Second Edition. 1975. s.56.
- 36- Sarto, G.E.: Primary Amenorrhea. Gynecology and Obstetrics. Edited by Sciarra.J.J. Harper and Row. Publishers. Maryland. 1: 14, 1977.
- 37- Scommegna, A.: Therapy of Menstrual Disorders, Gynecologic Endocrinology. Second Edition. Edited by Gold. J.J. 1975. s.335.
- 38- Semm, K.: Atlas of Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy. First edition. Toronto, London. Saunders, 1977.
- 39- Sharf, M., Israeli, I., Graff, G.: The Value of Ovarian Biopsy in the Diagnosis and Treatment of Amenorrhea-Related Sterility. Obstet. Gynecol. 39: 89-94, 1972.

- 40- Speroff, L., Glass, R.M., Kase, N.G.: Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. Baltimore, Williams and Wilkins Co. 1973. s.78.
- 41- Spitz, I.M., Diamont, Y., Rosen, E., Bell, I.; Ben David W.Z., Robinson, D.: Isolated gonadotropin deficiency. N.Engl. J. Med. 290: 10, 1974.
- 42- Straup, J., Sele, V.: Premature Ovarian Failure. Acta Obst. and Gynec. Scandinav. 52: 259, 1973.
- 43- Starup, J., Sele, V., Henriksen, B.: Amenorrhoea Associated with Increased Production of Gonadotrophins and a Morphologically Normal Ovarian Follicular Apparatus. Acta. End. 66: 248-256, 1971.
- 44- Steele, S.J., Beilby, J.O.W. and Papadaki, L.: Visualization and Biopsy of the Ovary in the Investigation of Amenorrhoea. Obst. Gynec. 36: 899, 1970.
- 45- Sykey, D.W. and Ginsburg, J.: Laparoscopic Ovarian Biopsy. Am.J.Obst. Gynecol. 112: 408, 1972.
- 46- Tagatz, G., Fiolkow, H.J.; Smith, O., Spadani, L.: Hypogonadotropic Hypogonadism Associated with Anosmia in the Female. N.Engl. J. Med. 283: 1326, 1970.
- 47- Taymor, L.M. and Berger, J.M.: Polycystic Ovary Syndrome. Gynecologic Endocrinology Second Edition. Edited by Gold J.J. 1975. s.461.
- 48- Turner, H.H.: A Syndrome of Infertilism. Congenital Webbed Neck and Cubitus Valgus. Endocrinology. 23: 566, 1938.
- 49- Vaidya R.A., Aloerkar, S.D., Rege, R.N.: Premature Ovarian Failure the Journal of Reproductive Medicine. 19: 348, 1977.

- 50- Williams, R.H.: Amenorrhea. Textbook of Endocrinology. Fifth edition. Philadelphia. W.B. Saunders. 1974. s.400.
- 51- Yavuz, H.; Travmatik Intrauterin Sineşi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 24: 852, 1971.
- 52- Yıldırım, M.: Lohusalarda Vaginal Sitoloji. İhtisas tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği, 1977.
- 53- Zographos, G., Zakarja, S., Bergier et al. : Problems in the Interpretation of Ovarion Biopsies Infunctional Gynecologic Disorders and Sterility of Ovarian Origin. J.Reprod.Med. 10: 295, 1973.