

Ella Sikkinen

**AMENORREAN SYYT HORMONI- JA
LAPSETTOMUUSPOLIKLINIKALLA VUOSINA
2013-2015**

TIIVISTELMÄ

Ella Sikkinen: Amenorrean syyt hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla vuosina 2013–2015

Ohjaaja: LT Katja Ahinko

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen lisensiaatin koulutusohjelma

Huhtikuu 2021

Amenorrea tarkoittaa kuukautisten puuttumista. Kuukautisten tulisi alkaa tytöillä 16. ikävuoteen mennessä, mikäli näin ei ole puhutaan primaarisesta amenorreasta. Jos taas jo alkaneet kuukautiset jäävät pois yli kuuden kuukauden ajaksi, puhutaan sekundaarisesta amenorreasta. Kuukautiskierron säätely on monimutkainen prosessi, jota hypothalamus-aivolisäke-munasarja-akselin yhteistoiminta ohjaa. Häiriö missä vain kohdassa säätelyjärjestelmää voi aiheuttaa kuukautiskierron häiriöitä ja johtaa amenorreaan. Amenorrean taustalta on kuitenkin ensimmäisenä suljettava pois normaalit fysiologiset syyt kuten raskaus ja menopaussi. Primaarisen ja sekundaarisen amenorrean etiologiat ovat suurelta osin samoja, mutta taustasyiden yleisyydet ryhmien välillä vaihtelevat. Primaarisen amenorrean taustalla on useammin synnynnäinen, geneettisestä tai rakenteellisesta häiriöstä johtuva syy, kuin sekundaarisessa amenorreassa. Syömishäiriöiden ja obesiteetin lisääntyä viime vuosikymmenillä on epäilty näiden tekijöiden aiheuttavan huomattavan suuren osan kuukautisten puuttumisesta.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitä vuosien 2013–2015 aikana Tampereen yliopistollisen sairaalan (Tays) hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla tutkittujen amenorreatapausten taustalta löytyy, sekä kuvailla amenorreatilaiden ryhmiä iän, painoindeksin ja heidän muiden sairausdiagnoosinsa perusteella. Tutkimusaineisto on kerätty Taysin hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan ensikäynneistä vuosilta 2013–2015 tekemällä haku sähköisestä potilastietojärjestelmästä.

Tutkimusaineisto käsitti 199 potilasta, joista 48 oli tutkittavana primaariamenorrean ja 151 sekundaariamenorrean vuoksi. Primaarisen amenorrean yleisin syy oli hypothalamuksen toiminnallinen häiriö matalan painon, syömishäiriön tai runsaan liikunnan seurauksena, mikä todettiin 40 %:lla potilaista. Seuraavaksi yleisimmät syyt olivat rakenteelliset syyt 19 %:lla, munasarjojen toiminnanhiipuminen 8 %:lla ja munasarjojen monirakkulaoireyhtymä 8 %:lla potilaista. Sekundaarinen amenorrea johtui 48 %:lla potilaista hypothalamuksen toimintahäiriöstä matalan painon, painon pudotuksen tai runsaan liikunnan seurauksena. Toiseksi yleisin syy sekundaariselle amenorrealle oli munasarjojen monirakkulaoireyhtymä 20 %:lla ja kolmanneksi yleisin munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen 11 %:lla potilaista. Aineiston primaariamenorreatilasta 34 % ja sekundaariamenorreatilasta 24 % oli alipainoisia.

Avainsanat: amenorrea, primaariamenorrea, sekundaariamenorrea, kuukautiskierron häiriö, laihuushäiriö, toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

SISÄLLYS

1. JOHDANTO	1
1.1 Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikka	1
1.2 Tutkimuksen tavoitteet	1
1.3 Normaali kuukautiskierto	2
1.3.1 Kuukautiskierron hormonaalinen säätely	2
1.3.2 Munarakkulan kehittyminen	4
1.3.3 Kohdun limakalvon vaiheet kuukautiskierron aikana	6
1.3.4 Edellytykset normaalille kuukautiskierrolle	6
1.4 Amenorrea	7
1.5 Primaariamenorrea	8
1.5.1 Munasarjaperäiset syyt primaariamenorran taustalla	8
1.5.2 Sentraaliset syyt primaariamenorran taustalla	10
1.5.3 Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea	10
1.5.4 Rakenteelliset syyt primaariamenorran taustalla	12
1.5.5 Primaariamenorran muita syitä	13
1.6 Sekundaariamenorrea	13
1.6.1 Munasarjaperäiset syyt sekundaariamenorran taustalla	13
1.6.2 Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä, PCOS	14
1.6.3 Sentraaliset syyt sekundaariamenorran taustalla	15
1.6.4 Rakenteelliset syyt sekundaariamenorran taustalla	17
1.6.5 Sekundaariamenorran muita syitä	17
2. TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT	18
3. TULOKSET	18
3.1 Primaariamenorreapotilaat	18
3.2 Sekundaariamenorreapotilaat	22
4. POHDINTA	26
5. LÄHTEET	29

JOHDANTO

1.1 Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikka

Tampereen yliopistollisen sairaalan hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikka toimii naistentautien vastuualueella. Siellä hoidetaan pääsääntöisesti lapsettomuus-, kuukautishäiriö- ja sukupuolenmoninaisuuspotilaita. Loppuvuodesta 2012 lapsi- ja nuorisogynekologian poliklinikan toiminta siirtyi TAYS:ssa hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan alaisuuteen. Poliklinikka toimii yhtenä päivänä viikossa tehden tiivistä yhteistyötä lastenlääkärien ja nuorisopsykiatrien kanssa. Vuonna 2014 siellä oli käyntejä noin 400. Tämän yhdistymisen jälkeen amenorrea tapauksien määrä hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla on kasvanut, sillä kaikki sairaalassa hoidettavat amenorrea potilaat tutkitaan nyt samassa paikassa.

Reindollar ym ovat julkaisseet vuonna 1981 tilastoja silloisista primaari amenorrean syistä, joista yleisin on ollut sukupuolirauhasten dysgeneesi (43%). Anorexia nervosa sekä painon pudotus ovat tuolloin aiheuttaneet 2% primaarisista amenorreoista. Kliinistä työtä tekevien keskuudessa on herännyt ajatus, että syyt amenorrean takana ovat ehkä muuttuneet. Etenkin syömishäiriöiden ja obesiteetin lisääntyminen ohjaavat ajatukset tähän suuntaan. On myös oletus, että amenorreatapaukset ovat yleistyneet kaikissa hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan potilasryhmissä.

1.2 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, mitä vuosien 2013–2015 aikana hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla tutkittujen amenorrea tapausten taustalta löytyy. Tutkimme syitä, jotka ovat aiheuttaneet amenorrean, paneutuen erityisesti syömishäiriöiden ja obesiteetin vaikutukseen. Amenorrea jaettiin primaariseen ja sekundaariseen, joiden syitä voidaan tarkastella erikseen ja verrata toisiinsa.

Halusimme myös saada selville, keitä amenorrean takia hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalla tutkitaan. Selvitämme potilaiden muita mahdollisia diagnooseja, minkä ikäisiä he ovat ja mistä heidät on hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalle lähetetty.

1.3 Normaali kuukautiskierto

Kuukautisten alkamisikä eli menarke on Suomessa keskimäärin 12,8 vuotta, normaalina vaihteluvälinä pidetään 10-16 vuotta. Murrosiän hormonaalisten muutosten alkamisikä on osin peritty ominaisuus, mutta myös ympäristöllä ja elintavoilla on tähän vaikutusta. Kuukautiset alkavat tavallisesti noin 2 vuotta sekundaaristen sukupuolielinten kehittymisen jälkeen. (Tapanainen ym. 2019.)

Kuukautiskierto jaetaan hormonaalisesti follikulaarivaiheeseen, luteaalivaiheeseen ja ovulaatioon, sekä toisaalta kohdun limakalvon kannalta proliferaatio-, sekreetio- ja deskvamaatiovaiheeseen. Kierron ensimmäisenä päivänä pidetään päivää, jolloin vuoto alkaa. Vuodon kestoa kutsutaan duraatioksi ja se on keskimäärin 5 vuorokautta (normaali 2-8 vuorokautta). Kierron pituus eli periodi on normaalisti 23-35 vuorokautta. (Tapanainen ym. 2019.)

Noin vuosi ennen murrosiän fyysisten muutosten alkamista, tapahtuu muutos aivolisäkkeen erittämien gonadotropiinien FSH:n (follikkelia stimuloiva hormoni) sekä LH:n (lutenisoiva hormoni) erityksessä, mikä johtuu keskushermoston GnRH:n (gonadotropiineja vapauttavan hormonin) eritystä inhiboivan vaikutuksen väistymisestä. Hypotalamus alkaa erittää GnRH:ta pulssittain, minkä johdosta myös LH:n ja FSH:n yöllinen pulssittainen erittyminen moninkertaistuu, LH:n monikymmenkertaiseksi ja FSH:n kaksinkertaistuen. Estrogeenin tuotanto munasarjoissa käynnistyy, kun FSH:n vaikutuksesta munasolut alkavat kypsyä ja tämä edistää murrosiän sekundaaristen sukupuoliominaisuuksien kehittymistä. (Fritz 2011.)

1.3.1 Kuukautiskierron hormonaalinen säätely

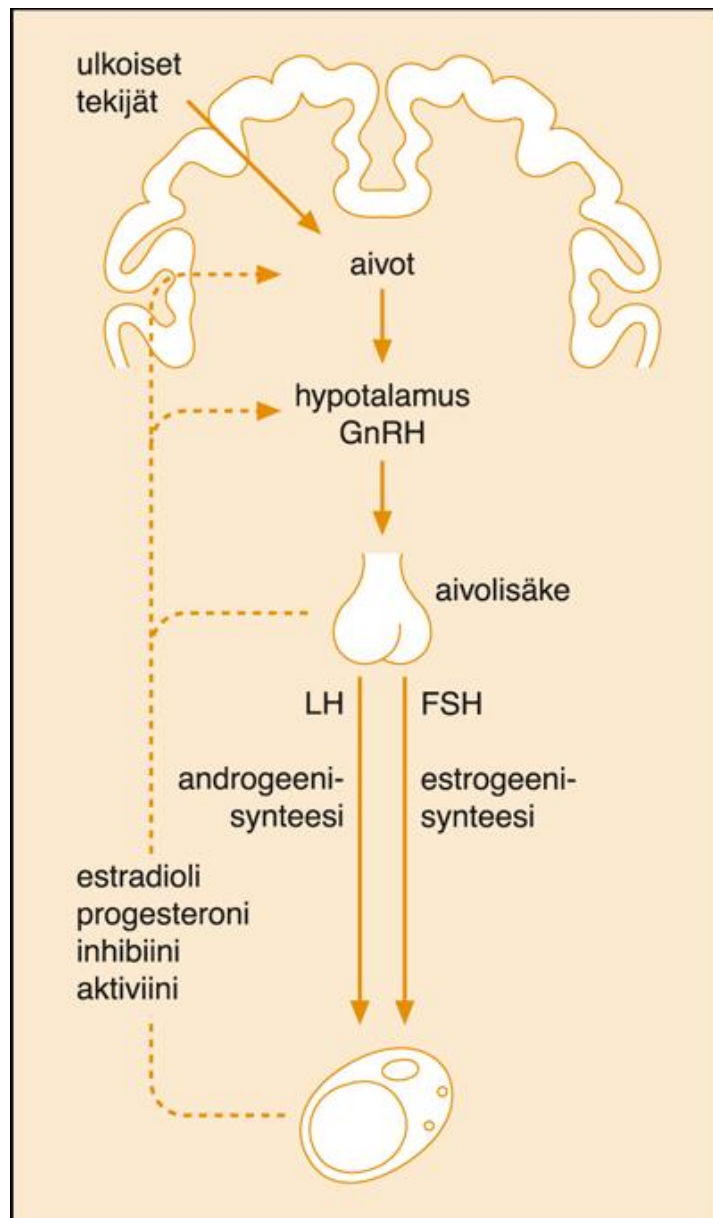
Kuukautiskierto on monimutkainen prosessi, jota hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toiminta ohjaa (kuva 1). Prosessiin vaikuttavat myös monet muut hormonaaliset tekijät sekä esimerkiksi elimistön metabolinen tila, ja näiden häiriöt voivat aiheuttaa häiriöitä myös normaaliin kuukautiskiertoon. Primordiaalifollikkelin kehittyminen kypsäksi munasoluksi kestää puoli vuotta, ja siihen liittyvät hormonaaliset muutokset munasarjoissa ohjaavat myös kohdun limakalvon kehitystä kuukautiskierron eri vaiheissa.

Hypotalamus erittää gonadotropiiniin vapauttajahormonia (GnRH), joka ohjaa aivolisäkkeen etuosaa erittämään gonadotropiineja LH:ta sekä FSH:ta. GnRH:n erityks tapahtuu pulsseina, minkä on todettu olevan välttämätöntä gonadotropiiniin erityksen stimulaatiossa. Myös aivolisäke erittää gonadotropiineja pulssittain, ja mikäli GnRH pitoisuus pysyy tasaisena, aivolisäke väsyy ja hormonien pulssittainen erityks estyy. Hypotalamuksen toimintaa säätelevät munasarjoista erittyvät hormonit niin kutsutun negatiivisen palautejärjestelmän välityksellä.

Aivolisäkkeen erittämät FSH ja LH vaikuttavat munasarjoissa kohdesoluihinsa ja siten säätelevät siellä sekä hormonien tuotantoa että munasolujen kypsymistä.

Gonadotropiiniin pitoisuudet veressä vaihtelevat kuukautiskierron eri vaiheissa. Tyypillisesti pitoisuudet ovat korkeimmillaan keskikierrosta, jolloin LH- pitoisuudessa tapahtuu voimakas nousu (ns. LH-piikki) ja samanaikaisesti FSH:n erityksessä on lyhyt kiihtyminen.

Munasarjoissa tuotettaviin steroidihormoneihin kuuluvat progesteroni, estrogeenit ja androgeenit. Munarakkulat muodostuvat granuloosa- ja teekasoluista, joista granuloosasolut tuottavat FSH:n vaikutuksesta estrogeeneja ja teekasolut LH:n vaikutuksesta androgeeneja. Progesteronin tuotanto käynnistyy kuukautiskierron loppupuolella, jolloin keltarauhasen muodostuessa granuloosasolut lutenisoituvat ja alkavat erittää progesteronia.



Kuva 1: Hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin säätely. Katkoviiva kuvaa positiivista tai negatiivista palautesäätelyä. (Välimäki ym. 2009.)

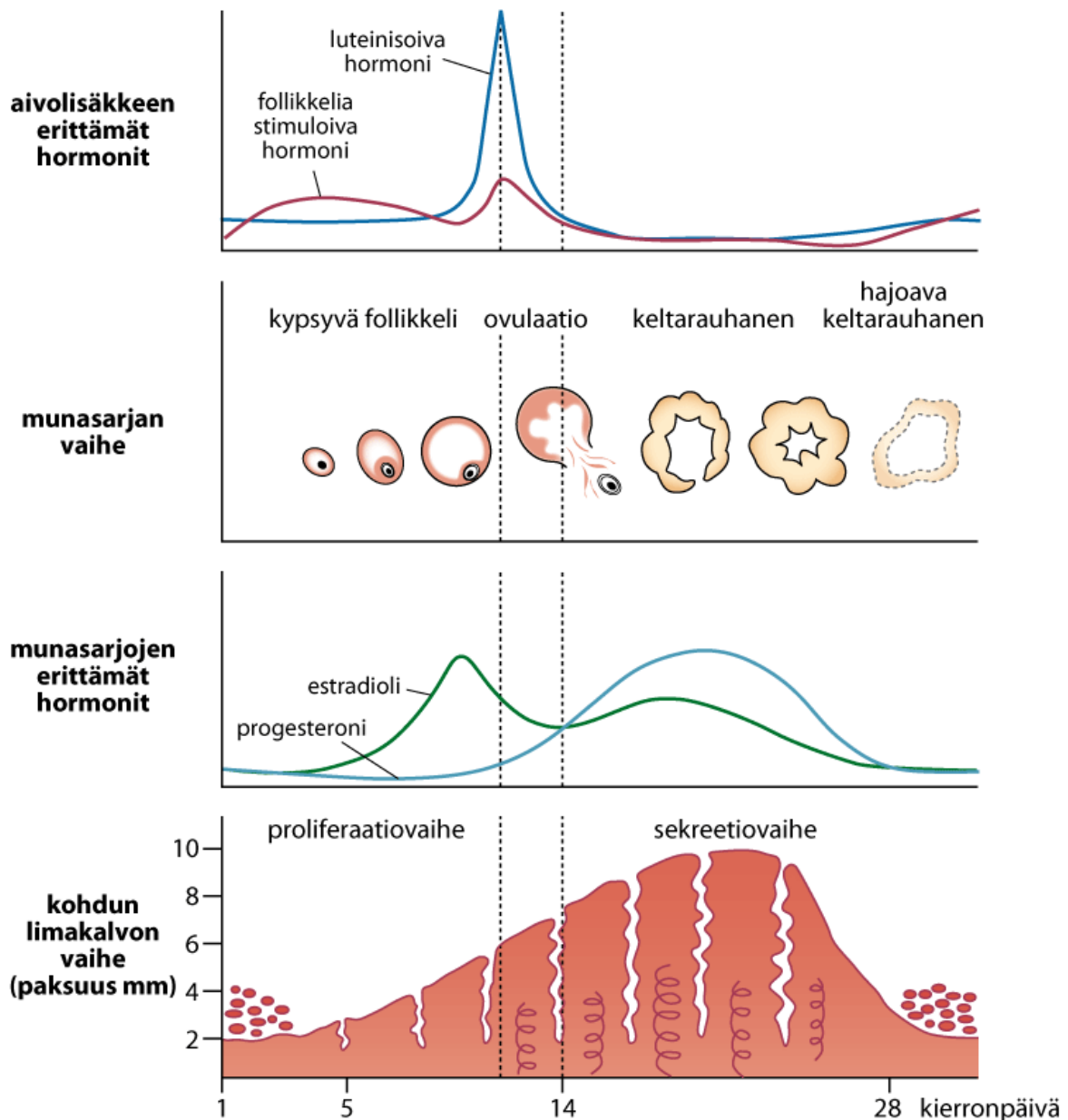
1.3.2 Munarakkulan kehittyminen

Kierron alussa niin kutsutussa follikkelivaiheessa FSH:n erityks lisääntyy aikaansaaden munarakkuloiden eli follikkelien kypsymisen ja estrogeenin erityksen lisääntymisen munasarjojen granuloosasoluissa. Useampi munarakkula alkaa kasvaa eli värväytyy, mutta näistä vain yksi valikoituu johtavaksi munarakkulaksi ja kehittyä preovulatoriseksi rakkulaksi asti toisten surkastuessa.

Keskivaihetta lähestyttäessä munarakkulan granuloosasolut alkavat tuottaa progesteronia ja estrogeenin pitoisuus on korkeimmillaan. Estrogeenin korkea pitoisuus aiheuttaa

positiivisen palautesäätelyn kautta nopean nousun gonadotropiinien erityksessä. LH-pitoisuuden nousun vaikutuksesta munarakkula puhkeaa ja vapauttaa munasolun, eli tapahtuu ovulaatio.

Luteaali- eli keltarauhasvaiheessa kierron loppupuolella munarakkulan jäänteestä muodostuu keltarauhanen (corpus luteum). LH säätelee keltarauhasen toimintaa ja se alkaa tuottaa progesteronia sekä estrogeenia, valmistuen kohdun limakalvoa vastaanottamaan hedelmöittyneen munasolun. Mikäli hedelmöitystä ei tapahdu, alkaa keltarauhasen toiminta hiipua ja se surkastuu.



Kuva 2: Endometriumin vaiheet kuukautiskierron aikana. (Tapanainen ym. 2019.)

1.3.3 Kohdun limakalvon vaiheet kuukautiskierron aikana

Kohdun limakalvo muodostuu kahdesta eri kerroksesta: funktionaalinen kerros, joka uusiutuu joka kuukausi, sekä basaalinen kerros, joka rajoittuu kohdun lihaskerrokseen ja jonka tehtävä on vastata limakalvon uusiutumisesta. Limakalvon toiminta on munasarjoista erityyvien hormonien sekä paikallisten kasvutekijöiden säätelämä.

Kierron päivinä 5–14 on limakalvolla meneillään proliferaatio- eli kasvuvaihe (kuva 2). Estrogeeni stimuloi limakalvon solujen nopeaa jakautumista ja limakalvo paksuuntuu. Keskikierrossa tapahtuva gonadotropiinien erityspiikki johtaa ovulaatioon ja keltarauhasen muodostumiseen ja päättää proliferaatiovaiheen kohdun limakalvolla.

Proliferaatiovaihetta seuraa kierron päivinä 15–28 sekreetio- eli eritysvaihe. Keltarauhasen muodostuttua se alkaa tuottaa progesteronia, joka muuttaa kohdun limakalvon rauhasrakenteita. Limakalvo valmistautuu hedelmöittyneen munasolun implantaatioon alkaen tuottaa erilaisia proteiineja ja limakalvon basaalikerrokseen kehittyvät spiraalivaltimot. Limakalvo ei tässä vaiheessa enää kasva paksuutta.

Mikäli hedelmöitystä ja implantaatiota ei tapahdu, keltarauhanen alkaa surkastua ja toiminta hiipua. Tämä johtaa progesteronipitoisuuden nopeaan laskuun ja laukaisee deskvamaatio- eli menstuaatiovaiheen kierron päivinä 1–5. Spiraalivaltimot supistuvat, ja funktionaalinen kerros limakalvosta nekrotisoituu ja suuri osa siitä poistuu kuukautisvuodon mukana. Verta menetetään vuotona keskimäärin 35 ml.

1.3.4 Edellytykset normaalille kuukautiskierrolle

Säännöllisen kuukautiskierron ja kuukautisvuotojen edellytyksenä on hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin ja kohdun limakalvon häiriötön toiminta. Lisäksi sisäsynnyttimien anatomian tulee olla sellainen, että vuoto pääsee poistumaan kohdusta.

Anovulaatio eli munasolun irtoamishäiriö usein johtaa joko amenorreaan tai kuukautisten epäsäännöllisyyteen, mutta ovulaatio ei ole edellytys kuukautisvuodolle. Vuoto voi ilman keltarauhasen muodostumista ja progesteronivaikutusta tapahtua pitkittyneen estrogeenivaikutuksen seurauksena. (Välimäki ym. 2009.)

Elimistön metabolinen tila sekä rasvakudoksen määrä vaikuttavat myös hypotalamuksen toimintaan. Rasvakudos erittää peptidejä, joista esimerkiksi leptiini ja adiponektiini vaikuttavat GnRH:n sykliiseen eritykseen. Liian vähäisen energiansaannin on todettu vaikuttavan hypotalamuksen toimintaan ja johtavan amenorreaan. Elimistön rasvaprosentin ollessa alle 17-22 GnRH:n erityks usein häiriintyy, mikä on yleistä monien urheilulajien sekä syömishäiriöiden yhteydessä. (Tapanainen ym. 2019.)

1.4 Amenorrea

Kuukautiskierron häiriöt ovat yleisiä etenkin hedelmällisen iän ääripäissä, ja niitä voi tilapäisenä esiintyä kaikilla naisilla. Kuukautishäiriöihin kuuluvat kuukautisten puuttuminen (amenorrea), tiheät kuukautiset (polymenorrea), harvat kuukautiset (oligomenorrea), runsaat kuukautiset (menorragia) sekä välivuodot (metrorragia). (Hurskainen 2018, Tapanainen ym. 2019.)

Amenorrea jaetaan edelleen kahtia sen mukaan ovatko kuukautiset alkaneet ennen amenorrean ilmenemistä. Sekundaarinen amenorrea on yleisempi ilmenemismuoto ja sitä esiintyy 1–5 %:lla, kun primaarista muotoa esiintyy 0,1–2,5 %:lla naisista. (Tapanainen ym. 2019.)

Amenorreapotilaan tutkimuksiin kuuluvat tarkka anamneesi, jossa kiinnitetään huomiota oireiden ja gynekologisten esitietojen lisäksi etenkin painon muutoksiin, liikunnan määrään, sukutaustaan ja perussairauksiin sekä lääkityksiin. Kliinisessä tutkimuksessa tärkeää on painon ja pituuden suhde, primaari amenorrean kohdalla puberteettiasteen arviointi sekä gynekologisten elinten anatomia, merkit hyperandrogenismista, rintojen tutkimus sekä kilpirauhasen tutkiminen. Laboratoriokokeista ensimmäisenä tutkitaan raskauden poissulkua varten istukahormoni hCG verikokeella. Kun raskaus on poissuljettu, tärkeimpiä hormonitutkimuksia ovat FSH, LH, PRL eli prolaktiini, kilpirauhaskokeet TSH ja T4V. Tapauksen mukaan voidaan lisäksi tutkia estrogeeni-, testosteroni- tai muita hormonipitoisuuksia sekä geeni- ja kromosomitutkimuksia. Etiologiaa selvittäessä voidaan kuvantamistutkimuksista käyttää gynekologista ultraäänitutkimusta tai vatsanalueen sekä pään magneettitutkimuksia. (Klein ym. 2019.)

1.5 Primaari amenorrea

Primaariamenorrealla tarkoitetaan tilannetta, jossa 14-vuotiaan tytön puberteettikehitys ei ole vielä käynnistynyt tai kuukautiset eivät ole alkaneet 16 ikävuoteen mennessä muun kehityksen ollessa normaalia. Primaariamenorrea on syy lähettää nuori erikoissairaanhoidon, jotta taustalla oleva tekijä saadaan selville.

Syyt amenorrean taustalla voidaan jaotella rakenteellisiin, munasarjaperäisiin, aivolisäkeperäisiin tai hypotalamuksesta johtuviin. Yksittäisenä tärkeimpänä syynä primaariamenorrealle on pidetty munasarjojen toiminnan ennen aikaista hiipumista. (Tapanainen ym. 2019).

1.5.1 Munasarjaperäiset syyt primaariamenorrean taustalla

Munasarjojen toiminnan ennen aikainen hiipuminen eli POI (engl. premature ovarian insufficiency) johtaa amenorreaan. POI voi johtua autoimmuuni ooforiiteista, säde- tai solunsalpaajahoitojen aiheuttamista vaurioista tai erilaisista kromosomipoikkeavuuksista kuten Turnerin oireyhtymä, 46XX-sukupuolirauhasdysgeneesi ja androgeeniresistenssi. Myös munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS) on mahdollinen primaariamenorrean aiheuttaja, mutta tämä on tyypillisempää sekundaariamenorrean kohdalla.

Kromosomipoikkeavuudet, etenkin kun ne esiintyvät sukupuolikromosomien yhteydessä, aiheuttavat häiriöitä sukupuolielinten kehityksessä. Eri tutkimusten mukaan 16-50 % primaariamenorrean syistä on kromosomipoikkeavuuksista johtuvia (Samarakoon ym. 2012). Yleisimpänä primaariamenorreaa aiheuttavista kromosomipoikkeavuuksista on pidetty Turnerin syndroomaa ja sen mosaiikkimuotoja. Turnerin syndroomassa toinen X-kromosomeista tai osa sitä puuttuu ja tytön kromosomiston karyotyyppi on 45X (Morgan 2007). Mosaiikkimuodossa karyotyyppi voi olla esimerkiksi 45X/46XX tai 45X/47XXX. Turnerin syndrooman esiintyvyys on noin 1:2700 ja Suomessa syntyy vuosittain 10 – 15 lasta, joilla syndrooma todetaan. (Tapanainen ym. 2019.)

Turnerin syndroomassa munasarjojen kehitys jää vaillinaiseksi ja niistä on havaittavissa vain munasarjojen stroomakudosta muistuttavat sidekudoksiset juosteet. Näin ollen munasarjojen tuottamien hormonien kuten estrogeenin eritystä ei tapahdu tai se on hyvin vähäistä. Turnerin syndroomassa puberteetti kehitys jää usein vaillinaiseksi. Puberteetti

alkaa noin 20 %:lla ja menarken saavuttaa 2 – 5 %, jonka jälkeen munasarjojen toiminta hiipuu nopeasti johtaen sekundaariamenorreaan. (Vuori-Holopainen & Laine 2015, Tapanainen ym. 2019.)

Turnerin syndroomaan liittyy lyhytkasvuisuutta sekä tyypillisiä ulkonäköpiirteitä kuten pienikokoisuus, vastasyntyneen käsien ja jalkapöytien turvotus, leveä rintakehä, hypoplastiset nännit, leveät hartiat, lyhyt kaula ja niskan ihopoimu. Myös sydämen rakennevikojen on todettu liittyvän syndroomaan. Kliininen kuva on kuitenkin vaihteleva ja ensimmäinen oire syndroomasta voi olla primaarinen amenorrea. (Morgan 2007.)

Munasarjojen toiminnan tai rakenteen häiriö voi johtua myös kromosomimosaiikeista, joissa X-kromosomeja voi osassa soluista olla yhdestä kolmeen, X-kromosomin rakenne voi olla poikkeava tai mukana voi olla Y-kromosomimosaikismia. Tilanne, jossa nuorella on naisen genitaalit, mutta kromosomit ovat miestyypiset 46XY aiheuttaa myös munasarjojen toimimattomuuden tai jopa puuttumisen.

Androgeeniresistenssi on X-kromosomissa resessiivisesti periytyvä tila, jossa fenotyypiltään naisen kromosomisto on 46XY. Ulkoiset sukupuolielimet kehittyvät naiselle tyypillisesti, mutta kohtu ja munasarjat puuttuvat. Sukupuolirauhaset ovat kivesten kaltaiset ja sijaitsevat usein vatsaontelossa tuottaen testosteronia. Androgeenireseptorimutaation takia testosteroni ei kuitenkaan pääse vaikuttamaan kohde-elimissään ja kainalo- sekä häpykarvoitus puuttuvat. (Hughes ym. 2012, Tapanainen ym. 2019.)

Suomalaiseen tautiperimaan kuuluva 46XX-sukupuolirauhasdysgeneesi eli Aittomäen tauti on harvinainen, autosomaalisesti periytyvä tauti, jossa munasarjat eivät reagoi FSH:n eritykseen. Muita primaariamenorreaa aiheuttavia harvinaisia yhden geenin mutaatioita ovat LH-resistenssi sekä FMR1 eli Fragiili X -premutaatio. (Tapanainen ym. 2019.)

Sytostaattihoidot, vatsaonteloon kohdistuvat sädehoidot sekä leikkaukset aiheuttavat herkästi häiriötä munasarjojen toiminnalle, ja syöpähoidot lapsuudessa ovat yleinen iatrogeeninen syy primaariselle amenorrealle (Taskinen ym. 2005). Sikotauti voi aiheuttaa tulehduksen munasarjoihin, mutta rokotusten myötä sikotaudin aiheuttamat ooforiitit Suomessa ovat harvinaistuneet. (Tapanainen J 2019). POIn taustalta voidaan löytää myös autoimmuunitaudin aiheuttama ooforiitti tai endometriooosi, joka häiritsee munasarjan normaalia toimintaa (Kirshenbaum & Orvieto 2019).

1.5.2 Sentraaliset syyt primaariamenorreaan taustalla

Primaarista amenorreaa aiheuttavat sentraaliset syyt voidaan jakaa hypotalamuksen toiminnanhäiriöihin, sekä aivolisäkeperäisiin syihin. Hypotalamusperäinen amenorrea on usein toiminnallista, mutta myös elimelliset syyt tulehduksen tai vamman seurauksena sekä Kallmanin syndrooma ovat mahdollisia aiheuttajia. Aivolisäkeperäisiin syihin kuuluvat hyperprolaktinemia, hypopituitarismi sekä tyhjä sella.

Kallmanin oireyhtymässä todetaan GnRH:n puutos. Se on harvinainen hypogonadotropiisen hypogonadismien syy, johon liittyy myös hajuaistin häiriöitä sekä puberteettikehityksen puuttuminen. Häiriö periytyy autosomaalisesti ja on yleisempi miehillä. (Tapanainen ym. 2019.)

Aivolisäkkeen toiminta voi häiriintyä kasvaimen tai sen hoidon, infektion tai tapaturman, esimerkiksi Whiplash-vamman seurauksena. Kasvaimet voivat häiritä aivolisäkkeen toimintaa joko estämällä gonadotropiinien eritystä tai tuottamalla prolaktiinia (Välimäki ym. 2009). Keskushermoston sädehoito voi viivästyttää puberteettia lamaamalla aivolisäkkeen toimintaa tai aiheuttaa gonadotropiinien puutetta ja sekundaarista hypogonadismia tuhoamalla aivolisäkkeen hormoneja erittäviä soluja (Taskinen ym. 2005).

Tyhjä sella -oireyhtymässä todetaan sella turcican näyttävän osittain tai täysin tyhjältä aivolisäkekudoksesta esimerkiksi kraniofaryngeooman hernioituttua sella turcicaan (Auer ym. 2018). Tila voi johtaa aivolisäkkeen vajaatoimintaan tai olla oireeton ja tulla esiin sattumalöydöksenä päänkuvantamisen yhteydessä. (Välimäki ym. 2009.)

Hyperprolaktinemia, esimerkiksi kasvaimen takia on mahdollinen primaariamenorreaan aiheuttaja, mutta aiheuttaa tyypillisemmin sekundaarista amenorreaa ja käsitellään siksi tarkemmin myöhemmin.

1.5.3 Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea

Toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea eli FHA (engl. functional hypothalamic amenorrhea) on kroonisen anovulaatio muoto, jolle ei löydy elimellistä taustaa (Gordon ym. 2017). FHA voi olla matalasta painosta, runsaasta liikunnasta tai emotionaalisesta

stressistä johtuvaa ja tulisi diagnosoida vasta kun elimelliset syyt amenorrealle on poissuljettu. (Gordon ym. 2017, Pape ym. 2021.)

Stressitekijät kuten niukka energiataso vaikuttavat neuroendokriinisten välittäjäaineiden kautta hypotalamuksen toimintaan aiheuttaen häiriöitä GnRH:n syklittäiseen eritykseen. Tämä johtaa LH:n pulssittaisen erityksen vähenemiseen, ja madaltuneet gonadotropiinien tasot eivät enää ylläpidä munasarjoissa normaalia ovulatorista toimintaa ja follikkelien kehitystä, mikä voi johtaa hypoestrogeniseen tilaan. Stressin poistuttua tai energiavajeen korjaannuttua hypotalamuksen toiminnalliset häiriöt yleensä myös paranevat ja kuukautiset palaavat tai pääsevät alkamaan. (Gordon ym. 2017)

Syömishäiriöt ovat yleinen hypotalamuksen toiminnallisen amenorreaan aiheuttaja. Syömishäiriöihin sairastutaan tyypillisesti 12 – 24-vuotiaana (Syömishäiriöt. Käypä hoito. www.kaypahoito.fi) ja ne voivat aiheuttaa primaarista tai sekundaarista amenorreaa riippuen onko menarke tapahtunut ennen syömishäiriöön sairastumista. Laihuushäiriö (anoreksia nervosa) johtaa useammin amenorreaan, kun taas ahmimishäiriöön (bulimia nervosa) liittyy useammin muita kuukautiskierronhäiriöitä (Arojoki & Anttila 2000, Syömishäiriöt. Käypä hoito. www.kaypahoito.fi). Laihuushäiriö voi myöhästyttää puberteettia ja menarkea useammalla vuodella sekä pysäyttää pituuskasvun. Laihuushäiriö kroonistuu noin 20 %:lla ja 25 %:lle jää pysyvästi kuukautiskierron häiriöitä (Tapanainen ym. 2019).

Nopea painonpudotus normaalipainoisellakin voi aiheuttaa ns. laihdutusamenorreaan (Välimäki ym. 2009). 10 – 15 % kehonpainosta on riittävä määrä vähentämään rasvakudosta normaalipainoisella noin 30 %, mikä johtaa kuukautiskierron säätelyn häiriintymiseen. (Arojoki & Anttila 2000).

Naisurheilijan triadi on oireyhtymä, jonka oireisiin kuuluvat vähäinen energiansaanti, kuukautishäiriöt sekä luuntiheyden pienentyminen, joka voi johtaa esimerkiksi rasisuurmurtumiin. Oireyhtymä johtuu liian niukasta energiansaannista verraten sen kulutukseen (Mervaala ym. 2019). Oireyhtymä on yleinen etenkin kestävyyslajeissa, lajeissa, joissa kilpailijoiden suoriutumista arvioidaan subjektiivisesti kuten voimistelu ja taitoluistelu sekä lajeissa, joissa kilpailijat jaetaan painoluokkiin (Matzkin ym. 2015, Mervaala ym. 2019). Pitkänmatkan juoksijoista sekä balettianssijoista jopa 40 – 50 %:lla esiintyy toiminnallista amenorreaa (Välimäki ym. 2009). Naisurheilijan oireyhtymän oireita

voi kuitenkin olla minkä vain urheilulajin edustajalla riippuen harjoittelun intensiteetistä ja ruokailutottumuksista (Matzkin ym. 2015, Mervaala ym. 2019).

Myös normaali variaatioon kuuluva myöhäisempi puberteetin alku luokitellaan hypotalamuksen toiminnalliseksi häiriöksi. Myöhäisen puberteetin taustalla voi olla joko synnynnäinen tai hankittu syy, mutta useimmiten tila on perinnöllinen eikä sen taustalla ole elimellistä sairautta. (Vuori-Holopainen & Laine 2015).

1.5.4 Rakenteelliset syyt primaariamenorreaan taustalla

Rakennepoikkeavuuksiin liittyviä syitä primaariamenorrealle ovat Müllerin tiehyiden anomaliat, emättimen väliseinät ja hymen imperforatus.

Hymen imperforatus eli aukoton immenkalvo sekä emättimen väliseinät voivat johtaa kryptomenorreaan eli piilokuukautisiin. Kuukautisten alkaessa vuoto ei pääse ulos vaan kerääntyy kohtuun tai emättimeen aiheuttaen syklittäisiä alavatsakipuja. Hymen imperforatusta esiintyy 1:1000 tytöllä ja emättimen väliseiniä 1:50000. (Vuori-Holopainen & Laine 2015).

Müllerin tiehyiden kehityshäiriöt sikiökaudella voivat aiheuttaa rakenteellisia poikkeavuuksia, jotka johtavat primaariamenorreaan. Müllerin tiehyistä kehittyvät munajohtimet, kohtu, sekä emättimen ylin kolmannes ja kehityshäiriöt voivat johtaa kohdun osittaiseen tai täydelliseen puuttumiseen, kohdun rakennehäiriöihin sekä kohdunkaulan ja emättimen yläosan puuttumiseen. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserin syndroomaksi kutsutaan kehityshäiriötä, jossa kohtu ja emättimen ylin kolmannes puuttuvat kokonaan (Aittomäki ym. 2001, Jacquinet ym. 2016).

Müllerin tiehyiden anomalioiden esiintyvyys on arviolta 1:4000 – 5000 (Tapanainen ym. 2019). Kohdun rakenteellista poikkeavuutta esiintyy arviolta 7 %:lla naisista (Bhagavath 2017, Jacquinet 2016), mutta tähän lukeutuu myös niin kutsuttu arcuate uterus, jota usein pidetään kohdun normaali varianttina (Jacquinet 2016). Toimivan kohdun puuttuminen johtaa kuukautisten puuttumiseen, mutta kaikki kohdun rakenteelliset poikkeavuudet eivät aiheuta amenorreaa.

1.5.5 Primaariamenorreaan muita syitä

Primaari amenorreaan taustalta voidaan myös diagnosoida jokin yleissairaus, kuten hypotyreoosi, keliakia, Cushingin oireyhtymä, anemia tai muu krooninen tulehduksellinen sairaus (Tapanainen ym. 2019, Vuori-Holopainen & Laine 2015). Vaikean obesiteetin ajatellaan vaikuttavan munasarjojen toimintaan pääasiallisesti insuliiniresistenssin kehittymisen kautta, mikä voi johtaa anovulatoriseen tilanteeseen ja primaariamenorreaan.

1.6 Sekundaari amenorrea

Sekundaarisesta amenorreasta on kyse, kun henkilöllä, jonka kuukautiset olivat jo alkaneet jäävät vuodot pois kuuden kuukauden ajaksi. Useimmiten syyn taustalla on normaali fysiologinen tilanne, kuten raskaus, imetys tai menopaussi. Myös useat ehkäisyvalmisteet voivat aiheuttaa amenorreaan niiden käytön ajaksi. Nuorilla sekundaarisen amenorreaan taustalla on yleisemmin sentraalinen, hypotalamus-aivolisäkeakselin toimintahäiriö, kun taas vanhemmilla sekundaarinen amenorrea liittyy tavallisemmin munasarjojen toimintaan. Raskauden jälkeen yleisimmät yksittäiset syyt sekundaariselle amenorrealle ovat PCOS ja toiminnallinen hypotalaaminen amenorrea (Gordon ym. 2017).

1.6.1 Munasarjaperäiset syyt sekundaari amenorreaan taustalla

Sekundaarinen amenorrea johtuu noin 10 %:lla munasarjojen toiminnan ennenaikaisesta hiipumisesta (Tapanainen ym. 2019). Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen, eli POI (engl. primary ovarian insufficiency) on kyseessä, kun kuukautiset jäävät pois kokonaan tai vähintään 4-6 kuukauden ajaksi alle 40-vuotiaalta henkilöltä, jolla hormonipitoisuusmäärityksessä todetaan menopausaaliset arvot (Nelson 2009). Munasarjojen toiminnan hiipuessa ovulaatiot keskeytyvät ja estrogeenin tuotanto vähenee. Tällöin negatiivisen palautesäätelyn puuttuessa FSH:n erityös aivolisäkkeestä lisääntyy ja hormonipitoisuusmäärityksissä todetaan korkea FSH sekä matala estrogeenitaso. (Oksjoki & Jokimaa 2015.)

Vuotohäiriöiden ja hedelmättömyyden lisäksi POI:hin usein liittyy kardiovaskulaarisia ongelmia sekä osteoporoosin kehittyminen. Estrogeenin matala taso voi myös johtaa

tyypillisesti menopaussiin liitettyihin oireisiin kuten hikoilu, kuumat aallot, mielialan muutokset, limakalvojen kuivuminen sekä unihäiriöt. (Oksjoki & Jokimaa 2015.)

Munasarjojen toiminnan hiipuminen johtuu joko munarakkuloiden toiminnanhäiriöstä tai munarakkuloiden tuhoutumisesta ja ennenaikaisesta vähenemisestä (Nelson 2009). Tämä voi johtua hankinnaisista syistä kuten säde- tai solunsalpaajahoidoista, infektiosta tai autoimmuunitaudista tai olla synnynnäisestä syystä johtuvaa. Arviolta 65 – 90 % tapauksista on idiopaattisia, jolloin selkeää syytä toiminnan hiipumiselle ei saada selville (Oksjoki & Jokimaa 2015, Nelson 2009).

Synnynnäisiä syitä munasarjojen toiminnan hiipumiselle ovat kromosomi- sekä geenimutaatiot. Turnerin oireyhtymä aiheuttaa tyypillisimmin primaarisen amenorrean, mutta noin 20 %:lla Turner potilaista kuukautiset käynnistyvät ja tila johtaa myöhemmin sekundaariseen amenorreaan. Sekundaariamenorrean taustalla on yleisemmin Turner mosaikismi kuin täysi Turnerin oireyhtymä (45X0). POI:hin voidaan liittää noin 20 eri geenin mutaatioita. (Oksjoki & Jokimaa 2015). Näistä esimerkkejä ovat suomalaisen tautiperintöön kuuluvat FSH-reseptorigeenin mutaatio sekä APECED-oireyhtymään johtava AIRE-geenin mutaatio (Oksjoki & Jokimaa 2015).

1.6.2 Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä, PCOS

Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä eli PCOS (engl. polycystic ovarian syndrome) on yleisin fertiili-ikäisten naisten endokrinologinen sairaus, joka aiheuttaa tyypillisesti kroonisesta anovulaatiosta johtuvaa infertiliteettiä (Bellver ym. 2018, Solomon 2016). Sen esiintyvyys hedelmällisessä iässä olevilla naisilla on arviolta 10-18% (Morin-Papunen & Piltonen 2018).

PCOSn diagnoosia varten tulee täyttyä vähintään kaksi seuraavista: anovulatorinen kuukautishäiriö, kliininen tai biokemiallinen hyperandrogenismi ja ultraäänitutkimuksella todettu monirakkulainen munasarjojen rakenne. Kliiniseen kuvaan voi kuulua kuukautishäiriöitä, hirsutismia tai aknea merkkinä androgeenitasojen noususta, sekä obeseiteettia. PCOS yhdistyy myös moniin muihin endokrinologisiin ongelmiin sekä metabolisiin häiriöihin, esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen riski on PCOS potilailla kohonnut. (Morin-Papunen 2018, The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group 2004.)

PCOSn ilmiö vaihtelee eri ikäisillä naisilla. Se voi ilmetä jo lapsuudessa esimerkiksi ennenaikaisena adrenarkena ja puberteettina, nuoruudessa ja hedelmällisessä iässä esiintyy tyypillisesti ylipainoa, anovulaatiota, kuukautishäiriöitä ja infertilitettä sekä raskauskomplikaatioita ja vanhuudessa kardiovaskulaarisia ongelmia, dyslipidemiaa ja tyyppin 2 diabetesta. (Bellver ym. 2018) Yli puolet PCOS-potilaista on ylipainoisia tai lihavia (Morin-Papunen & Pilttonen 2018).

Osassa lähteistä PCOS luetellaan amenorrean kohdalla munasarjaperäiseksi amenorrean aiheuttajaksi. Oireyhtymän on kuitenkin todettu olevan enemmän yleissairauden kaltainen metaboliseen ja endokrinologiseen elinjärjestelmään liittyvä oireyhtymä, ja siten eroavan munasarjojen toiminnan hiipumisesta aiheutuvasta amenorreasta. Nimestään huolimatta PCOS ei ole pelkästään gynekologinen sairaus.

Oireyhtymää pidetään monitekijäisenä, eikä sen patofysiologia ole vielä täysin selvillä. Taudinkuvaan kuuluvat insuliiniresistenssistä johtuva hyperinsulinemia, hyperandrogenismi sekä vyötärölihavuus, jotka muodostavat noidankehän pahentuen toisiaan. PCOS-potilaiden joukossa on kuitenkin metabolisilta riskitekijöiltään erilaisia potilaita, jotka voidaan jakaa neljään erilaiseen PCOS-fenotyyppiin. (Morin-Papunen & Pilttonen 2018.)

1.6.3 Sentraaliset syyt sekundaariamenorrean taustalla

Sekundaarisen amenorrean sentraaliset syyt jaetaan hypotalamuksen ja aivolisäkkeen toiminnanhäiriöistä johtuviin syihin. Hypotalamuksen toimintahäiriöt muodostavat 35% sekundaarisista amenorreista ja syy on yleensä toiminnallinen. Aivolisäkeperäisiin syihin kuuluvat hyperprolaktinemia, ehkäisytablettien syöminen, Sheehanin oireyhtymä sekä erilaiset aivolisäkkeen kasvaimet.

Hypotalamusperäiset häiriöt ovat yleensä toiminnallisia, mutta myös tulehdukset, kasvaimet, vammat ja iatrogeeniset syyt voivat olla toimintahäiriön taustalla. Toiminnalliset häiriöt liittyvät ympäristön tai elintapojen muutokseen, fyysiseen ja psyykkiseen stressiin sekä äkillisiin painon muutoksiin. Näitä toiminnallisen hypotalaamisen amenorrean syitä on käsitelty tarkemmin edellä primaariamenorrean yhteydessä.

Sheehanin oireyhtymässä hypotalamuksen ja aivolisäkkeen välinen yhteistyö on vaurioitunut ohimenneen verenkierron estymisen vuoksi. Tila on mahdollinen esimerkiksi hypovoleemisen sokin tai synnytyksenaikaisen runsaan verenvuodon jälkiseurauksena, mutta on nykyään hyvin harvinainen. (Tapanainen ym. 2019.)

Hyperprolaktinemiassa elimistön prolaktiinipitoisuus on normaalia korkeampi. Prolaktiinin eritystä tapahtuu aivolisäkkeen etulohkosta ja normaalisti se on jatkuvan inhibition alla hypotalamuksen dopaminergisten ratojen välityksellä (Melmed ym. 2011).

Prolaktiinipitoisuuden nousu inhiboi GnRH eritystä, johtaen hypogonadotrooppiseen hypogonadismiin (Inder ym. 2011). Munasarjojen toiminta hidastuu, estrogeenin eritystä vähenee ja follikkelien kehitys hidastuu.

Hyperprolaktinemian fysiologisia syitä ovat raskaus ja imettäminen, mutta lisäksi yhdyntä, gynekologinen tutkimus, stressi ja hypoglykemia voivat lisätä prolaktiinin eritystä hetkellisesti. Tila voi olla idiopaattinen, mutta tyypillisiä aiheuttajia ovat aivolisäkkeen prolaktiinia erittävät adenoomat, tyhjän sellan oireyhtymä, hypotalamuksen vammat tai kasvaimet, sekä useat eri lääkeaineet. Hyperprolaktinemia voi olla oireeton tai johtaa hypogonadismiin, infertiliteettiin ja galaktorreaan (Melmed ym. 2011).

Tyypillisiä hyperprolaktinemiaa aiheuttavia lääkkeitä ovat useat antipsykootit, Dopamiini₂-reseptorin antagonistit kuten metoklopramidi, jotkin masennuslääkkeet, hormonivalmisteet, dopamiinin vähentäjät kuten metyyliidopa, opiaatit sekä verapamiili (Tapanainen ym. 2019). Lääkkeet aiheuttavat hyperprolaktinemiaa estämällä dopamiinin liittymistä D₂-reseptoreihin keskushermostossa, jolloin dopamiinin jarruttava vaikutus prolaktiinin eritykseen estyy (Inder ym. 2011).

40 % aivolisäkkeen kasvaimista on niin kutsuttuja prolaktinomia, jotka aiheuttavat hyperprolaktinemian (Melmed ym. 2011). Muutkin aivolisäkkeen alueen kasvaimet kuten meningeoomat, glioomat ja adenoomat voivat vaikuttaa aivolisäkkeen toimintaan aiheuttaen sekundaarisen amenorreaan.

Ehkäisytabletit vaikuttavat aivolisäkkeen hormonien eritykseen, ja etenkin progesteronivalmisteiden käytön aikana kuukautisten pois jääminen on normaalia. Kuukautiskierto kuitenkin yleensä käynnistyy ehkäisyvalmisteen käytön loputtua, mutta

harvoin yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön jälkeen kuukautisten käynnistyminen kestää useita kuukausia, jolloin puhutaan post-pill amenorreasta.

1.6.4 Rakenteelliset syyt sekundaariamenorreaan taustalla

Kohdun sairaudet, kuten Ashermanin oireyhtymä, tulehdukset, kryptomenorrea sekä kohdun poisto aiheuttavat pienen osan sekundaarisesta amenorreasta. Kryptomenorrealla tarkoitetaan tilannetta, jossa kohdun limakalvon vaiheet ovat normaalit, mutta anatomisen esteen vuoksi vuodon ulos valuminen on estynyt. Sekundaariseen amenorreaan johtavan kryptomenorreaan voi aiheuttaa esimerkiksi vuotokanavan tukkiva kasvain.

Ashermanin oireyhtymässä muodostuu kohdunsisäisiä kiinnikkeitä ja usein endometriumin basaalikerros vaurioituu. Tämä tapahtuu tyypillisesti synnytykseen tai keskenmenoon liittyneen kaavinnan jälkeen. Kiinnikkeet voivat tukkia kuukautisvuodon normaalin kulkureitin tai basaalikerroksen vaurioituttua endometrium ei enää proliferoi ja oireena on tyypillisesti kuukautisvuodon väheneminen tai amenorrea, sykliset alavatsakivut ja ongelmia raskaaksi tulemisessa. (Salazar ym. 2017.)

Iatrogeenista rakenteellista amenorreaa voivat aiheuttaa lisäksi muut kohdunkaulaan tai kohtuun kohdistuvat toimenpiteet kuten sähkösilmutkähoidot, kohdun väliseinän halkaisu sekä myoomien ja polyyppien poistot. Tulehduksista esimerkiksi genitaalituberkuloosi voi myös aiheuttaa arpeutumista ja kiinnikkeitä kohtuun johtaen amenorreaan, mutta tämä syy on Suomessa harvinainen. (Heinonen 2010, Tapanainen ym. 2019.)

1.6.5 Sekundaariamenorreaan muita syitä

Amenorrean taustalla voi olla diagnosoimaton systeemisairaus, joka vaikuttaa hypotalamus-aivolisäke-munasarja-akselin toimintaan tai jonkin muun endokrinologisen elimen sairaus. Tyypillisesti amenorreaa aiheuttavat kilpirauhasen ja lisämunuaisen sairaudet. Sekä kilpirauhasen liikatoiminta, että vajaatoiminta voivat aiheuttaa amenorreaa ja tyreotropiinipitoisuus tulisikin aina tutkia amenorrea potilailta. Hyperandrogenisen amenorrean kohdalla on erotettava, onko taustasyynä PCOS vai kenties Cushingin syndrooma, androgeenejä erittävä tuumori tai synnynnäinen lisämunuaisen kuorikerroksen hyperplasia. (Klein ym. 2019.)

2 TUTKIMUSAINEISTO JA MENETELMÄT

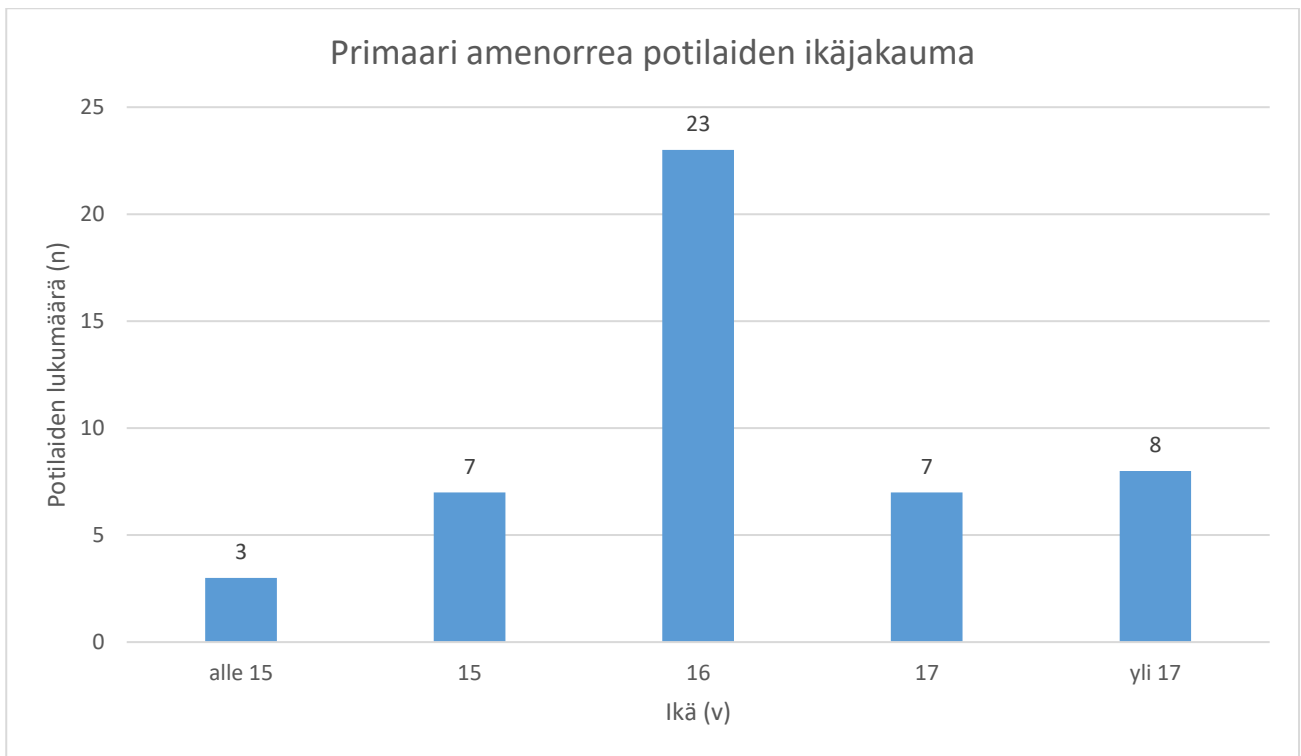
Aineiston haku Tampereen yliopistollisen sairaalan sähköisestä potilastietojärjestelmästä ajettiin 14.6.2016. Ajossa otettiin mukaan kaikki Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan ensikäynnit ajalta 1.1.2013 – 31.12.2015, joissa diagnoosikoodiksi oli merkitty amenorrea, tai sen oireisiin tai tunnettuihin syihin liittyvä diagnoosi. Haulla saatiin yhteensä 262 osumaa, joista rajattiin ulos uusintakäynnit, potilaat, joilla ei todettu amenorreaa, sekä Turner-potilaiden kontrollikäynnit. Rajausten jälkeen käsiteltäväksi jäi 199 amenorrea potilasta, joista primaari amenorrea potilaita oli 48 ja sekundaari amenorrea potilaita 151.

Tiedot kerättiin Uranus-potilastietojärjestelmästä. Potilastiedoista aineistoon taulukoitiin ikä poliklinikalle tullessa, amenorrean tyyppi (primaari vai sekundaari), amenorrean syy, poliklinikalle lähettänyt taho, muut sairaudet, BMI tutkimusten hetkellä sekä mahdollista muuta huomioitavaa (esim. tarkennus amenorrean syyn taustalta). Tiedot kerättiin ja niitä analysoitiin Microsoft Office Excel-ohjelmassa.

3 TULOKSET

3.1 Primaari amenorrea potilaat

Aineiston amenorrea potilaista primaari amenorrea oli 24 %:lla (n=48). Primaari amenorrea potilaiden ikäjakauma oli 12–28 vuotta ja heistä lähes puolet (48 %) oli 16-vuotiaita. (Kuva 3)



Kuva 3: Primaari amenorrea potilaiden ikäjakauma (n=48)

Amenorrean taustalla oli useimmiten (40 %) laihuudesta, painon pudotuksesta tai runsaasta liikunnasta johtuva hypogonadotrooppinen tila. Toiseksi yleisimpiä olivat rakenteelliset syyt (19 %), joista lähes kaikki johtuivat Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserin syndroomasta. Kolmanneksi yleisimmät etiologiat olivat PCOS (8 %) sekä munasarjaperäiset (8 %) ongelmat. (Taulukko 1)

Kaiken kaikkiaan hypotalamus-aivolisäkeakselin ongelmaa pidettiin syyllisenä yli puolella potilaista. Näistä selkeästi isoin osa oli laihuudesta tai liikunnasta johtuvaa, mutta aineistossa oli mukana myös kaksi idiopaattista hypogonadotrooppista hypogonadismia, yksi Kallmannin syndrooma potilas, yksi, jolla todettiin Rathken taskun kysta sekä yksi, jonka hypogonadotrooppista tilaa pidettiin hydrokefaluksen aiheuttamana. Kolmen potilaan kohdalla taustalta löytyi normaaliin vaihteluun kuuluva puberteetin myöhäisempi käynnistyminen.

PCOS oli syy primaari amenorreaan neljällä potilaalla ja yhdellä syynä katsottiin olevan vaikea obeseetti. Rakenteellisia primaari amenorrean aiheuttajia olivat Mayer-Rokitansky-Küster-Hauserin syndroomasta johtuva kohdun puuttuminen kahdeksalla potilaalla, sekä yksi hymen imperforatus. Yhden potilaan kohdalla katsottiin amenorrean johtuvan epilepsialääkkeen aiheuttamasta anovulaatiosta.

Munasarjaperäisiksi amenorreiksi luokiteltiin geneettiset viat, joita oli kolmella potilaalla sekä idiopaattinen POI (primary ovarian insufficiency) yhden potilaan kohdalla.

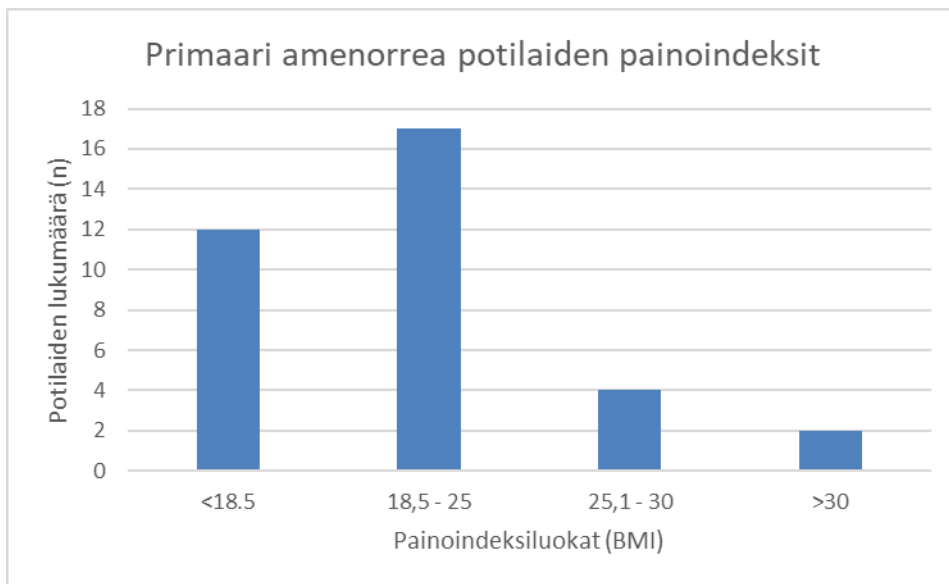
Geneetisiin syihin kuului yksi Turnerin oireyhtymä, yksi Turner mosaikismi (45X/46XY) sekä yksi kromosomipoikkeavuus, jossa kromosomisto 46X, sukukromosomi poikkeava (Xq-varren osittainen monosomia) sekä 22q-varren osittain trisomia.

Kahden potilaan kohdalla selvittelyt amenorrean syystä jäivät kesken.

Taulukko 1: Primaari amenorrean taustalta löytyneet syyt (n=48)

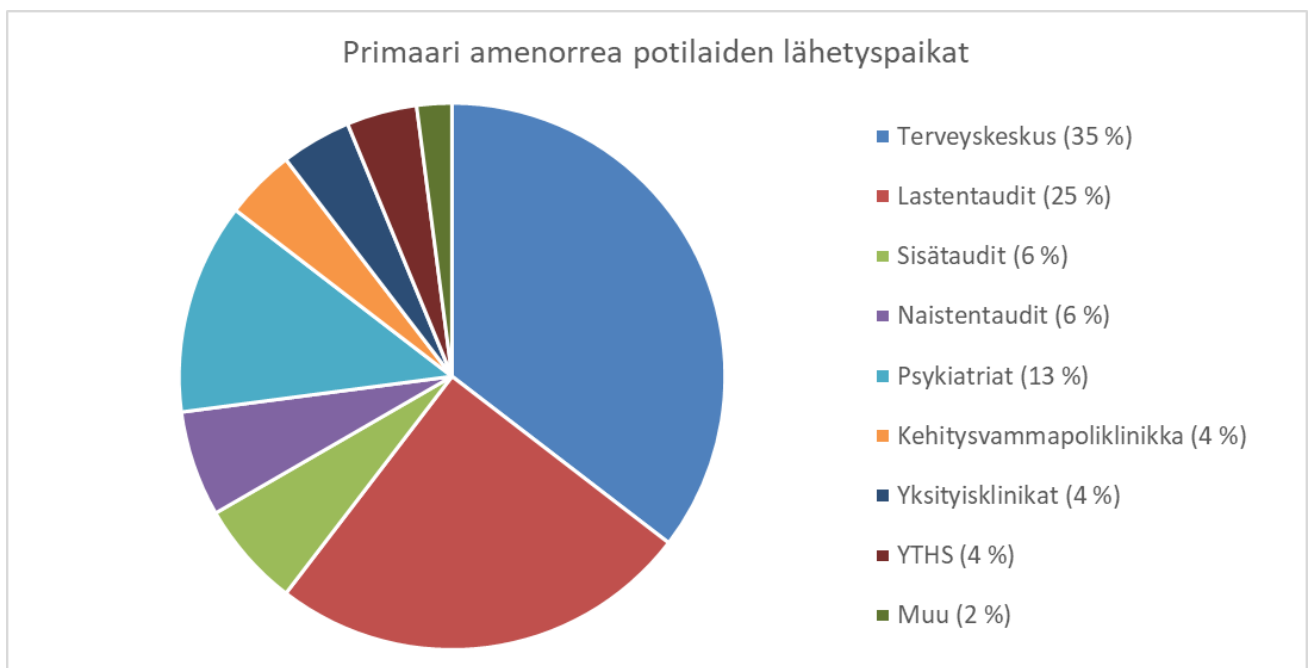
Syy	n	%
Hypotalaaminen	27	56
<i>Laihuushäiriö</i>	19	40
<i>Idiopaattinen (FSH matala)</i>	2	4
<i>Kallmann</i>	1	2
<i>Rathken taskun kysta</i>	1	2
<i>Hydrokefalus</i>	1	2
<i>Myöhäinen puberteetti</i>	3	6
PCOS	4	8
Obesiteetti	1	2
Rakenteellinen	9	19
<i>Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser</i>	8	17
<i>Hymen imperforatus</i>	1	2
latrogeeninen	1	2
Munasarjaperäinen	4	8
<i>Geneettinen</i>	3	6
<i>POI</i>	1	2
Selvittelyt jäivät kesken	2	4

Primaari amenorrea potilaista 35:n (73 %) painoindeksi (BMI) tutkimusten hetkellä saatiin kerättyä. Matalin BMI oli 15,5 ja korkein BMI 42. Keskiarvo painoindeksille oli 21,7. Alipainoisia (BMI < 18,5) oli potilaista 34 %, normaalipainoisia (BMI 18,5–25) 49 %, ylipainoisia (BMI 25–30) 11 % ja obeeseja (BMI > 30) 6 %. (Kuva 4)



Kuva 4: Primaari amenorrea potilaat jaoteltuna painoindeksiluokittain (n=35)

Suurin osa primaari amenorrea potilaista tuli Tays:n hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalle läheteellä terveyskeskuksista (35 %). Toiseksi eniten potilaita oli lähetetty lastentaudeilta (25%). Muilta sairaalan erikoisaloilta (sisätaudit, naistentaudit, psykiatria ja nuorisopsykiatria, kehitysvammapoliklinikka) lähetettiin yhteensä 29 % potilaista. Psykiatialta lähetetyistä potilaista viisi lähetettiin nuorisopsykiatrian ja yksi aikuispsykiatrian puolelta. Lisäksi yksityisklinikoiden ja Ylioppilaiden terveydenhuoltosäätiön vastaanotoilta lähetettiin yhteensä neljä potilasta. Neljä potilaista oli lähetetty Pirkanmaan ulkopuolelta Tays:n erityisvastuualueelta. (Kuva 5)

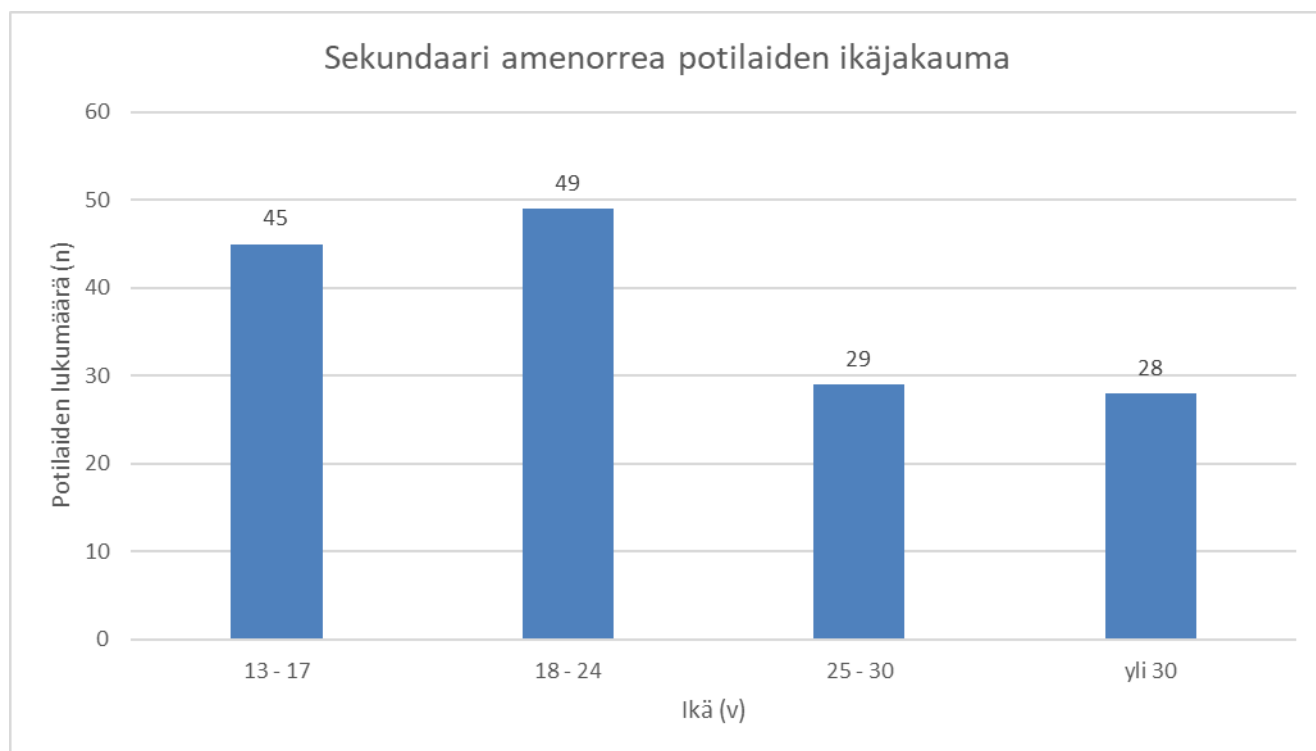


Kuva 5: Paikat, joista primaari amenorrea potilaat lähetetty hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalle (n=48)

Muita sairauksia tai asetettuja diagnooseja oli primaari amenorrea potilaista noin puolella. Näistä yleisin oli laihuushäiriö tai muu syömishäiriö (n=13). Yksittäisillä potilailla todettiin psyykkisiä (masennus, ADHD, sopeutumishäiriö) tai endokriinisiä sairauksia (hypotyreoosi, tyypin 1 diabetes). Lisäksi kahdella nuorella oli diagnoosina epilepsia ja kahdella kehitysvamma. Yksittäisinä diagnooseina esiintyivät myös keliakia, Crohnin tauti ja migreeni.

3.2 Sekundaari amenorrea potilaat

Aineiston potilaista 76 %:lla (n=151) oli sekundaari amenorrea. Sekundaari amenorrea potilaiden ikäjakauma oli 13–48 vuotta. Yleisin ikä oli 17-vuotta (n=18) ja keskiarvo 23,5-vuotta. (Kuva 6)



Kuva 6: Sekundaari amenorrea potilaiden ikäjakauma (n=151)

Sekundaari amenorrean syy oli suurimmalla osalla (48%) hypotalaaminen, ja näistä lähes kaikki liittyivät matalaan painoon, painon pudotukseen tai runsaaseen liikuntaan. Toiseksi yleisin syy oli PCOS 20 %:lla ja kolmanneksi yleisimpänä munasarjaperäiset syyt 11 %:lla. (Taulukko 2)

Hypotalamus-aivolisäkeperäisiä tapauksia aineistossa oli 72, joista 68 katsottiin laihuuteen, painon pudotukseen tai runsaaseen liikuntaan liittyvänä, mutta mukana oli myös kaksi idiopaattista hypotalamuksen toiminta häiriötä, yksi meningeooma sekä yksi aivovammasta johtuva hypogonadotrooppinen tila.

Hyperprolaktinemia aiheutti sekundaari amenorrean kahdeksalle potilaalle. Kolme hyperprolaktinemia tapauksista oli psyyke- ja hermokipulääkkeiden aiheuttamia. PCOS oli sekundaari amenorrean syynä 30 tapauksessa ja obesiteetti viidessä tapauksessa.

Sekundaari amenorrea johtui kuudella potilaalla iatrogeenisestä syystä ja näistä viittä tapausta pidettiin ehkäisytablettien aiheuttamana niin kutsuttuna post-pill syndroomana. Yhdessä tapauksessa amenorrea oli epilepsialääkkeen aiheuttama.

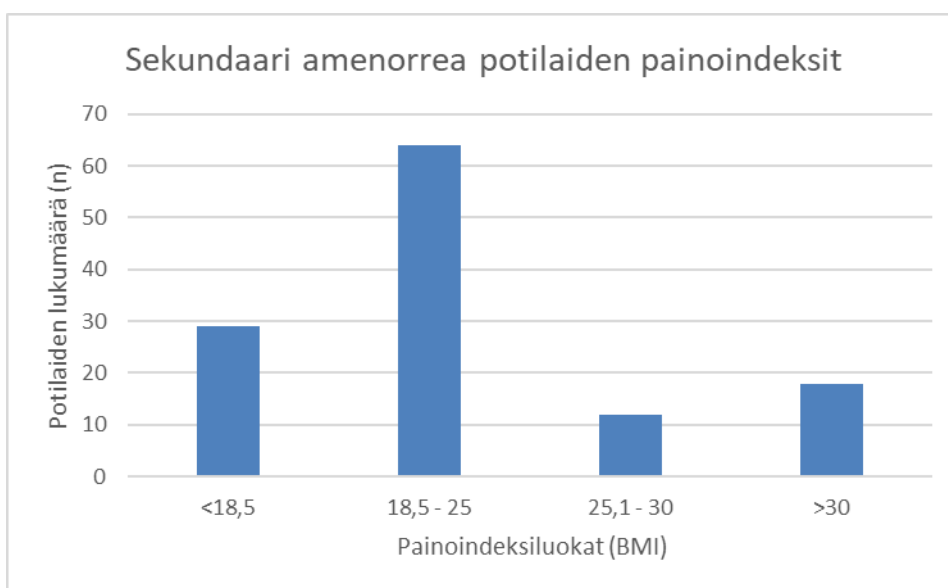
Kymmenellä todettiin idiopaattinen munasolun irtoamishäiriö (anovulaatio). Munasarjaperäisiä syitä oli yhteensä 16. Näistä kaksi johtuivat geneettisistä syistä, joista toinen Turnerin syndrooman mosaiikki muodosta ja toinen FSH-reseptorigeenin mutaatiosta. Yhdellä potilaalla munasarjaperäisen amenorrean syynä oli Hodgkinin lymfooman hoitojen aiheuttama munasarjojen toiminnan hiipuminen, ja loput olivat idiopaattisesta munasarjojen toiminnan ennenaikaisesta hiipumisestä johtuvia.

Muita syitä sekundaari amenorrean taustalla olivat 21-hydroksylaasin puutos sekä hyperkortisolismi. Yhden potilaan kohdalla amenorrea selvitykset jäivät kesken tämän tullessa raskaaksi.

Taulukko 2: Sekundaari amenorrean taustalta löytyneet syyt (n=151)

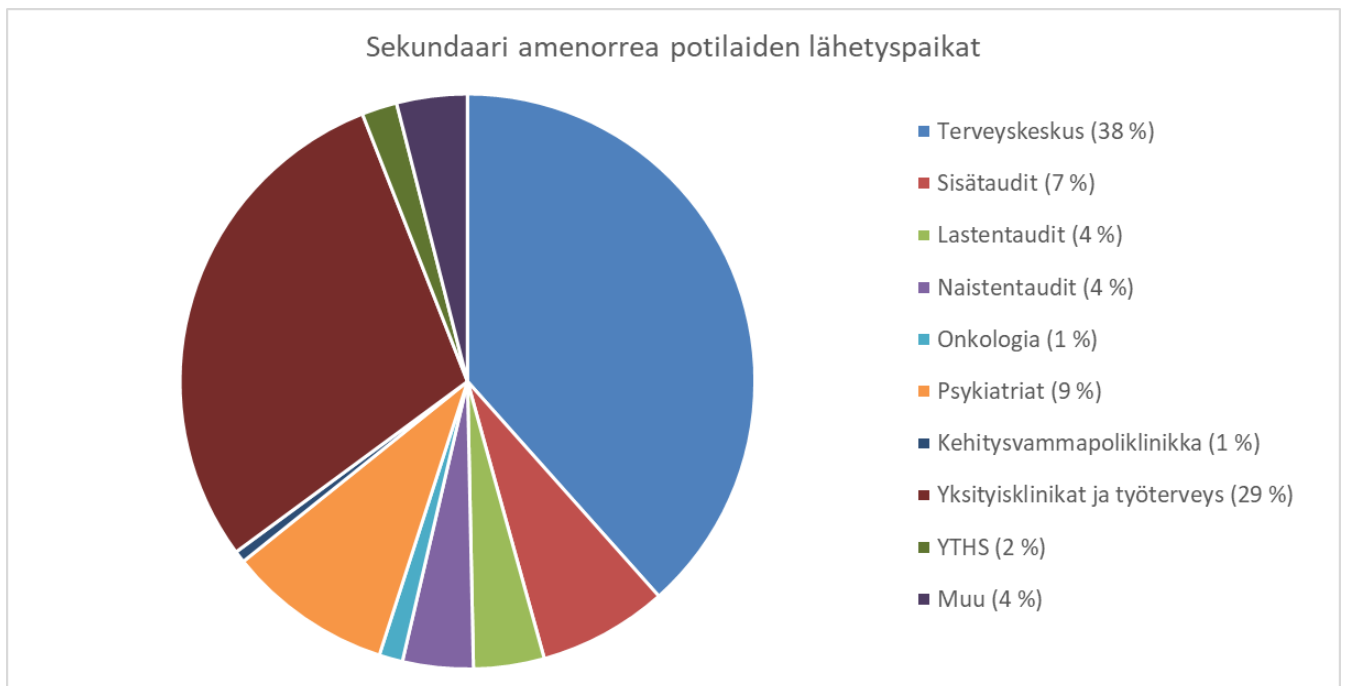
Syy	n	%
Hypotalaaminen	72	48
Laihuushäiriö	68	45
Idiopaattinen (FSH matala)	2	1
Kasvain	1	1
Aivovamma	1	1
Hyperprolaktinemia	8	5
PCOS	30	20
Obesiteetti	5	3
latrogeeninen	6	4
Idiopaattinen (anovulaatio)	10	7
Munasarjaperäinen	17	11
Geneettinen	2	1
POI	14	9
latrogeeninen	1	1
Muu endokrinologinen syy	2	1
21-hydroksylaasin puutos	1	1
Hyperkortisolismi	1	1
Selvittelyt jäivät kesken	1	1

Painoindeksi amenorrea tutkimusten hetkellä saatiin kerättyä 123:lta (81 %) sekundaari amenorrea potilaalta. Pienin BMI oli 14,3, suurin 73 ja painoindeksien keskiarvo oli 23,7. Alipainoisia (BMI < 18,5) oli potilaista 24 %, normaalipainoisia (BMI 18,5–25) 52 %, ylipainoisia (BMI 25–30) 10 % ja obeeseja (BMI > 30) 15 %. (Kuva 7)



Kuva 7: Sekundaari amenorrea potilaat painoindeksiluokittain (n=123)

Sekundaari amenorrea potilaita lähetettiin eniten terveyskeskuksista, joista lähetettiin 38 % potilaista. Yksityisklinikoilta sekä työterveydestä lähetettiin 29 %. Sairaalan muilta erikoisaloilta lähetettiin yhteensä 26 %, joista eniten sisätaudeilta sekä psykiatialta. Psykiatialta lähetetyistä potilaista 10 lähetettiin nuorisopsykiatialta ja neljä aikuispsykiatrian puolelta. YTHS:n vastaanotoilta lähetettiin 3 potilasta. Muita lähetyspaikkoja olivat fysiatrian poliklinikka, ihotautien poliklinikka sekä Oulun ja Kuopion yliopistolliset sairaalat. (Kuva 8)



Kuva 8: Paikat, joista sekundaari amenorrea potilaat lähetettiin TAYS:n hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalle. (n=151)

Muita sairauksia oli noin kolmasosalla sekundaari amenorrea potilaista. Näistä yleisimpiä olivat endokrinologiset sairaudet, esimerkiksi kilpirauhasen vajaatoiminta sekä diabetes. Seuraavaksi yleisimpiä olivat mielenterveysongelmat kuten eri asteinen masennus ja ahdistuneisuus, mutta mukana oli myös muutama psykoosisairaus. Astma oli kuudella ja migreeni neljällä potilaalla ja kolmella oli suolistosairaus. Epilepsia, älyllinen kehitysvamma ja verenpainetauti esiintyivät kahdesti. Muita yksittäisiä diagnooseja olivat akne, lastenreuma, IgA-nefropatia, alopecia, neurofibromatoosi, C-hepatiitti, ADHD ja endometrioosi.

4 POHDINTA

Tutkimuksen tarkoituksena oli kuvailla Tampereen yliopistollisen sairaalan hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan amenorrea potilaita mm. amenorrean laadun ja syyn osalta, sekä vertailla syiden yleisyyksiä 1980-luvulla tehtyihin tutkimuksiin. Tarkoituksena oli myös selvittää, pitääkö klinikoiden havainto siitä, että laihuuteen ja painon pudotukseen liittyvä amenorrea olisi yleistynyt paikkaansa.

Tuloksista selviää, että hypotalaaminen, matalaan painoon ja runsaaseen liikuntaan liitetty amenorrea on yleistynyt selkeästi sekä primaari, että sekundaari amenorrea potilaiden joukossa. Reindollar ym. 1981 julkaisemissa tilastoissa anoreksia ja matala paino ovat olleet syynä 2 % primaari amenorreoista ja Reindollarin ym. vuoden 1986 julkaisemassa tutkimuksessa sekundaari amenorrean taustalla on ollut laihuus tai painon pudotus 15,5 %:ssa tapauksista, kun taas tässä tutkimuksessa primaari amenorreoista 40 % ja sekundaari amenorreoista 45 % on ajateltu matalasta painosta, anoreksiasta tai painon pudotuksesta ja runsaasta liikunnasta johtuviksi.

Nykykäsityksen mukaan ajatellaan primaari amenorreoista 45 %:n olevan munasarjaperäisiä, 17 %:n johtuvan rakenteellisesta syystä, 15 %:n keskushermostoperäisistä syistä, 13 %:n johtuvan fysiologisista syistä, joihin lukeutuvat myös syömishäiriöt ja liiallinen liikunta ja lopun 10 % johtuvan yleissairauksista (Tinkanen 2018). Tämän tutkimuksen tulokset eroavat käsityksestä siinä, että fysiologisesta syystä johtuvia oli 46 % ja munasarjaperäisestä syystä 8 % primaari amenorrea tapauksista. Syynä erolle on todennäköisesti se, että tuoreita tutkimuksia aiheesta ei ole ollut.

Sekundaari amenorrean kohdalla uusimpien oppikirjojen mukaiset prosentit ovat lähempänä tässä tutkimuksessa saatuja tuloksia. Puolessa tapauksista on taustalla hypotalaaminen syy, vajaassa 20 %:ssa aivolisäkeperäinen syy ja 10 %:ssa munasarjojen toiminnan hiipumisesta johtuva syy (Tapanainen ym. 2019). Tässä tutkimuksessa vastaavat prosenttiosuudet olivat hypotalaamisia syitä 51 %, aivolisäkeperäisiä 8 % ja munasarjaperäisiä 11 %. Anatomisesta syystä johtuvaa sekundaariamenorreaa ei tässä tutkimuksessa todettu kertaakaan, kun taas aikaisemmin anatominen syy, tarkemmin Ashermanin oireyhtymä on ollut syynä 7 %:lla sekundaari amenorrea potilaista (Reindollar ym. 1986). Ashermanin syndroomasta kärsivät naiset ovat yleensä lapsettomuuspotilaita

ja saattaa olla, että amenorrea diagnoosia ei ole kirjattu heidän kohdallaan oikein eivätkä he siksi tule esiin tässä tutkimuksessa.

Tämän tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää etenkin primaari amenorrean kohdalla pieneksi jäänyttä otoskokoja. Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalle lähetettävä potilasmateriaali on myös hyvin valikoitunutta ja osalla potilaista amenorrean syy on saattanut selvitä ilman poliklinikalle lähettämistä. Esimerkiksi Turner-potilaita on mahdollisesti tutkimusaineistossa vähemmän kuin todellisuudessa, sillä heidän hoitonsa ohjautuu ensisijaisesti lastentautienpoliklinikalle, sillä Turner diagnoosi on yleensä tehty jo ennen puberteettia. Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikalle he ohjautuvat puberteetininduktioon ja amenorrea diagnoosi jää kirjaamatta. Myös syöpähoitojen aiheuttamia amenorreatapauksia pitäisi olla enemmän, kuin tämän tutkimuksen aineistossa tulee esille. He ovat myös lastenlääkärin hoidossa, kunnes tulevat puberteetininduktioon. Tämän vuoksi tulokset eivät välttämättä ole yleistettävissä kaikkiin amenorrea potilaisiin, mutta ne kuvaavat Tays:n hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan potilasmateriaalia tietyllä ajan jaksolla.

Tutkimus aineiston ikäjakaumissa on nähtävissä luonnollinen jakauma, jossa primaari amenorrea potilaat ovat sekundaari amenorrea potilaita nuorempia. Suurin osa primaari amenorrea potilaista on lähetetty erikoissairaanhoidon tutkimuksiin 16-vuotiaana, mikä onkin asetettu ikärajaksi tutkimusten käynnistämiseksi, mikäli kuukautiset eivät ole siihen mennessä alkaneet. Myös tätä ikärajaa vanhempia potilaita voi tulla primaari amenorrean vuoksi vastaanotolle, sillä yksilöllisen kehityksen vuoksi osalla myöhäisempi menarke on normaalia ja osa potilaita on esimerkiksi muuttanut toisesta maasta Suomeen ja alkuperäisessä kotimaassa asiaa ei ole tutkittu. Sekundaari amenorrea potilaiden ikäjakaumassa sen sijaan on enemmän hajontaa. Tutkimuksiin tulevien huippu on 17 ikävuoden kohdalla, jonka jälkeen 20–30-vuotiaita tutkimuksiin tulee tasaisesti. Vanhin sekundaari amenorrea potilas tutkimusaineistossa on jo lähes menopausi-ikäinen. Vanhemmilla potilailla kuukautishäiriöt liittyvät tyypillisesti menopausiin tai munasarjojen toiminnan häiriöihin, mutta on mahdollista, että amenorrean taustalla on myös esimerkiksi syömishäiriö tässäkin ikäryhmässä.

Tutkimuksen mukaan suurin osa potilaista lähetetään hormonipoliklinikalle perusterveydenhuollon puolelta terveystieteiden keskuksista ja työterveyshuollosta. Primaari

amenorrea potilaista iso osa lähetetään myös lastentautien puolelta sillä potilaat ovat pääsääntöisesti alaikäisiä.

Tutkimuksessa todettiin, että primaari amenorrea potilaista huomattavan suuri osa on alipainoisia. Nuoremmilla potilailla olisi pitänyt käyttää BMI:n sijaan ennemmin ISO-BMI:tä, mikä voi jonkin verran vaikuttaa potilaiden painoindexijakaumaan. Tyttöillä ISO-BMI ei 16-ikävuoden jälkeen enää merkittävästi poikkea normaalista BMI:stä, sillä pituuskasvu saavutetaan selvästi ennen sitä ja täysi puberteetti on saavutettu.

Sekundaari amenorrea potilaissa oli eniten normaalipainoisia, mutta myös alipainoisten osuus oli huomattavan suuri. Tässä potilasryhmässä oli edustettuna myös todella suuret BMI:t, mikä osoittaa hyvin kuukautiskierron häiriöiden esiintymisestä painoindexin molemmissa ääripäissä. Monella normaalipainoisellakin oli ajateltu sekundaarisen amenorrean johtuvan laihuudesta, liikunnan määrästä tai painon pudotuksen aiheuttamasta elimistön stressitilasta tai liian alhaisesta rasvaprosentista.

Tutkimuksessa selvinneet amenorrea potilaiden muut sairaudet liittyivät isolta osalta muihin endokrinologisten elinten sairauksiin sekä sairauksiin, joiden hoitojen tai joiden itsessään tiedetään aiheuttavan amenorreaa ja kuukautiskierron häiriöitä. Diagnoosit siis pitkälti liittyivät mahdolliseen amenorrean syyhyn tai samaan oirekokonaisuuteen. Sekundaari amenorrea potilaista selkeästi yli puolet olivat niin kutsutusti perusterveitä, kun taas primaari amenorrea potilaista perusterveitä olivat puolet.

Yhteenvetona voisi todeta, että kliininen havainto siitä, että laihuuteen liittyvät syyt amenorrean taustalla olisivat ajan saatossa lisääntyneet pitää tämän tutkimuksen tuloksien perusteella paikkansa.

5 LÄHTEET

Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of incidence of Müllerian aplasia in Finland. *Fertil Steril* 2001; 76:624-5.

Arojoki M, Anttila L. Syömishäiriöt, laihuus ja hedelmättömyys. *Läketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 2000; 116(3):259-264.

Auer MK, Stieg MR, Crispin A, Sievers C, Stalla GK, Kopczak A. Primary Empty Sella Syndrome and the Prevalence of Hormonal Dysregulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(7):99-105. doi:10.3238/arztebl.2018.0099

Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(1):25-39. doi:10.1007/s10815-017-1047-7

Bhagavath B, Ellie G, Griffiths KM, Winter T, Alur-Gupta S, Richardson C, Lindheim SR. Uterine Malformations: An Update of Diagnosis, Management, and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2017 Jun;72(6):377-392. doi: 10.1097/OGX.0000000000000444. PMID: 28661551.

Fritz, Marc A., and Leon Speroff. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Print.

Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439. doi:10.1210/jc.2017-00131

Heinonen PK. Kohtukiinnikkeet ja Ashermanin oireyhtymä. *Duodecim* 2010;126(21):2486-91

Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380(9851):1419-1428. doi:10.1016/S0140-6736(12)60071-3

Hurskainen R. Vuotohäiriöt. Lääkärin käsikirja 2018 (internetversion viimeisin muutos 9.12.2020)

Inder WJ, Castle D. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2011;45(10):830-837. doi:[10.3109/00048674.2011.589044](https://doi.org/10.3109/00048674.2011.589044)

Jacquinet A, Millar D, Lehman A. Etiologies of uterine malformations. *Am J Med Genet A*. 2016 Aug;170(8):2141-72. doi: 10.1002/ajmg.a.37775. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27273803.

Kirshenbaum, M., Orvieto, R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 36, 2207–2215 (2019). <https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1007/s10815-019-01572-0>

Klein DA, Paradise SL, Reeder RM. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):39-48. PMID: 31259490.

Koivunen R, Morin-Papunen L. Insuliiniresistenssi ja hedelmättömyys. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2002;118(5):509-515

Matzkin, Elizabeth MD; Curry, Emily J.; Whitlock, Kaitlyn PA-C Female Athlete Triad, Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons: July 2015 - Volume 23 - Issue 7 - p 424-432 doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00168

Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, Wass JAH, Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 96, Issue 2, 1 February 2011, Pages 273–288, <https://doi-org.libproxy.tuni.fi/10.1210/jc.2010-1692>

Mervaala A, Laukka P, Keski-Rahkonen A. Naisurheilijan oireyhtymä: liikaa urheilua ja liian vähän ruokaa. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. 2019; 135(1):61-8.

Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2007 Aug 1;76(3):405-10. PMID: 17708142.

Morin-Papunen L. Munasarjojen monirakkulaoireyhtymä (PCOS). Lääkäriin käsikirja 2018

Morin-Papunen L, Piltonen T. Munasarjojen monirakkulatauti, metabolinen oireyhtymä ja sepelvaltimotautiriski. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2018;164(3):240-7

Nelson, L. M., M.D. (2009). Primary ovarian insufficiency. The New England Journal of Medicine, 360(6), 606-614. doi:<http://dx.doi.org.libproxy.tuni.fi/10.1056/NEJMcp0808697>

Oksjoki S, Jokimaa V. Munasarjojen toiminnan ennenaikainen hiipuminen - uhka naisen terveydelle? Duodecim 2015;131(2):136-42

Pape, J, Herbison, A, Leeners, B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. Hum Reprod Update. 2021;27(1):130-153. doi:10.1093/humupd/dmaa032.

Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG. Delayed sexual development: a study of 252 patients. Am J Obstet Gynecol 1981;140:371

Reindollar RH, Novak M, Tho SPT, McDonough PG. Adult-onset amenorrhea: A study of 262 patients. Am J Obstet Gynecol 1986;155:531

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004 Jan;19(1):41-7. «PMID: 14688154»

Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. Curr Opin Obstet Gynecol. 2017 Aug;29(4):249-256. doi: 10.1097/GCO.0000000000000378. PMID: 28582327.

Samarakoon L, Sirisena ND, Wettasinghe KT, Prevalence of chromosomal abnormalities in Sri Lankan women with primary amenorrhea. J Obstet Gynaecol Res. 2013; 39(5):991-7. Epub 2012 Dec 21.

Solomon CG. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 2016; 375:54–64.

Syömishäiriöt. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen ja Suomen Psykiatriyhdistys Ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 24.04.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkikallio K (toim.). Naistentaudit ja synnytykset [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2019

Taskinen M, Unkila-Kallio L, Tiitinen A. Syövän hoitojen aiheuttamat gynekologiset ongelmat lappsuus- ja nuoruusiässä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2005; 121(17):1909-15

Tinkanen H. Amenorrea. Lääkärin käsikirja 2018

Vuori-Holopainen E, Laine T. Tytön viivästynyt puberteetti. Suomen lääkärilehti 26-32/2015 vsk 70

Välimäki M, Sane T, Dunkel L (toim.). Endokrinologia [online]. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 2009