Prijevremeno zatajenje jajnika

Solina, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:422047

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Sara Solina

Prijevremeno zatajenje jajnika

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Dnevnoj bolnici za medicinski potpomognutu oplodnju Klinike za ženske bolesti i porode KB Merkur, pod vodstvom doc. dr. sc. Doroteje Pavan Jukić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

21-OH	enzim 21-hidroksilaza
17α-OH	enzim 17-alfa-hidroksilaza
ACA	(eng. *adrenocortical autoantibodies*) adrenokortikalna protutijela
APS	autoimuni poliendokrini sindrom
βHCG	humani korionski gonadotropin
BMD	(eng. *bone mineral density)* mineralna gustoća kosti
BPES	blefarofimoza-ptoza-epikantus inversus sindrom
DEXA	(eng. *dual-energy x-ray absorptiometry*) denzitometrija
E2	estradiol
ESHRE	Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju
ET	embriotransfer
FSH	folikulostimulirajući hormon
FXTAS	(eng. *fragile X tremor/ataxia syndrome*) sindrom fragilnog X kromosoma s tremorom i ataksijom
GALT	galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza
HDL	(eng. *high density lipoproteins*) lipoproteini visoke gustoće
HNL	hormonsko nadomjesno liječenje
IVA	in vitro aktivacija
IVF	(eng. *in vitro fertilisation*) izvantjelesna oplodnja
LH	luteinizirajući hormon
MPO	medicinski potpomognuta oplodnja
MPA	medroksiprogesteron acetat
NK	(eng. *natural killer cells*) stanice ubojice
OSC	(eng. *oogonial stem cells*) oogonijske matične stanice
OK	oralni kontraceptivi

PAHs	(eng. *polycyclic aromatic hydrocarbons*) policiklički aromatski ugljikovodici
PCR	(eng. *polymerase chain reaction*) lančana reakcija polimeraze
POI	primarna ovarijska insuficijencija
SAH	(eng. *subarachnoid hemorrhage*) subarahnoidalno krvarenje
SCA	(eng. *steroid-cell autoantibodies*) protutijela usmjerena na enzime uključene u proces steroidogeneze
SEL	sistemski eritematozni lupus
SNRI	inhibitori ponovne pohrane serotonina i adrenalina
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
TPO	tiroidna peroksidaza
TS	Turnerov sindrom
TSH	tiroidstimulirajući hormon
VTE	venska tromboembolija
WHI	(eng. *Women's Health Initiative*) studija o učincima hormonskog nadomjesnog liječenja

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1
2. ETIOLOGIJA 2
   2.1. DEFEKTI KROMOSOMA 2
      2.1.1. SINDROM FRAGILNOG X 3
      2.1.2. MUTACIJE AUTOSOMNIH GENA 4
   2.2. AUTOIMUNI POREMEĆAJI 5
      2.2.1. AUTOIMUNI OOFORITIS 5
   2.3. JATROGENA POI 6
3. PATOGENETSKA KLASIFIKACIJA 7
   3.1. FOLIKULARNA DEPLECIJA 8
   3.2. FOLIKULARNA DISFUNKCIJA 9
4. SIMPTOMI 9
   4.1. KOŠTANI SUSTAV 10
   4.2. KARDIOVASKULARNI SUSTAV 10
5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA 11
   5.1. ANAMNEZA I KLINIČKI STATUS 11
   5.2. ANALIZA RAZINE HORMONA 12
   5.3. KARIOTIPIZACIJA 13
   5.4. GENETIČKO TESTIRANJE NA PREMUTACIJU Fra-X 14
   5.5. DOKAZIVANJE PROTUTIJELA 14
   5.6. DENZITOMETRIJA 15
6. LIJEČENJE 16
   6.1. LIJEČENJE INFERTILITETA I PLANIRANJE OBITELJI 16
      6.1.1. SPONTANA TRUDNOĆA I POI 16
      6.1.2. KRIOPREZERVACIJA 16
      6.1.3. DONACIJA OOCITA 17
      6.1.4. IN VITRO AKTIVACIJA FOLIKULA 18
      6.1.5. UMJETNE GAMETE 19
   6.2. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE 19
      6.2.1. ESTROGENI 20
      6.2.2. GESTAGENI 21

6.2.3. ANDROGENI 22
6.2.4. KONTRAINDIKACIJE ZA HNL 22
6.4. PSIHOLOŠKA POTPORA 23
7. ZAKLJUČAK 25
8. ZAHVALE 26
9. POPIS LITERATURE 27
10. ŽIVOTOPIS 32

SAŽETAK

Prijevremeno zatajenje jajnika

Sara Solina

Prijevremeno zatajenje jajnika ili primarna ovarijska insuficijencija (POI) klinički je sindrom karakteriziran gubitkom funkcije jajnika prije 40. godine života. Kriteriji za postavljanje dijagnoze POI su poremećaji menstruacijskog ciklusa u trajanju od najmanje 4 mjeseca, te FSH u postmenopauzalnim granicama u dva mjerenja u razmaku od barem mjesec dana. Učestalost ovog sindroma je 1% u žena mlađih od 40 godina. Prema etiologiji razlikujemo spontanu, jatrogenu i idiopatsku POI. Kao najčešći poznati uzroci navode se kromosomske i genske abnormalnosti, autoimuni poremećaji, agresivne ginekološke operacije, te kemoterapija i radioterapija. Usprkos tome u 90% slučajeva uzrok ostaje nepoznat, te se govori o idiopatskoj POI. Kao dva vodeća mehanizma nastanka POI navode se folikularna disfunkcija i folikularna deplecija. Neovisno o mehanizmu nastanka POI ostavlja dalekosežne posljedice na fizičko i mentalno zdravlje. Neliječena POI dovodi do porasta incidencije kardiovaskularnih bolesti, te smanjene mineralne gustoće kostiju koja se povezuje s povećanim rizikom nastanka fraktura. Iz tog razloga liječenje mora biti usmjereno na rano postavljanje dijagnoze i rani početak primjene hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL). Neplodnost znatno narušava kvalitetu života mladih žena koje boluju od POI, a šanse za postizanje spontane trudnoće su male stoga se pacijenticama savjetuje medicinski potpomognuta oplodnja (MPO) donacijom oocita ili usvajanje. U žena s rizikom za razvoj POI savjetuje se krioprezervacija jajnih stanica, embrija i ovarijalnog tkiva. Osim navedenog pacijenticama je prije svega potrebno pružiti psihološku potporu.

Ključne riječi: POI, etiologija, liječenje, neplodnost

SUMMARY

Premature ovarian failure

Sara Solina

Premature ovarian failure, also known as primary ovarian insufficiency (POI), is a clinical syndrome defined by the loss of ovarian function before the age of 40. The current criteria for a POI diagnosis include irregularities in the menstrual cycle lasting for at least 4 months and two recordings of FSH serum concentrations whose values are in postmenopausal ranges, measured at least 1 month apart. The prevalence of POI is 1% in women before the age of 40. The etiology consists of spontaneous, iatrogenic and idiopathic POI. The most common, known causes are chromosomal and genetic abnormalities, autoimmunity, aggressive gynecologic surgeries, chemotherapy and radiotherapy. However, in 90% of the cases, the etiology is unknown, and these women are diagnosed with idiopathic POI. POI occurs through two major mechanisms: follicle dysfunction and follicle depletion. Regardless of the etiological mechanism, POI has life-long implications on physical and mental health. Untreated POI is associated with higher incidence of cardiovascular diseases and lower bone mineral density (BMD), which is associated with higher risk of fractures. Thus, timely diagnosis and early initiation of hormone replacement therapy are crucial. Also, infertility in women who suffer from POI has a negative impact on life quality - since the chances of spontaneous conception are low, either assisted conception by using donor oocyte or adoption are recommended. The key strategy in preserving future fertility for women who may be at risk for POI involves cryopreservation of oocytes, embryos, or ovarian tissue. Primarily though, female patients suffering from POI need to be provided with psychological support.

Key words: POI, etiology, treatment, infertility

1. UVOD

Prijevremeno zatajenje jajnika ili primarna ovarijska insuficijencija (POI) je klinički sindrom karakteriziran gubitkom funkcije jajnika prije 40. godine života. (1) Prvi puta ga spominje američki endokrinolog Fuller Albright 1942. godine koji pojmom primarna ovarijska insuficijencija prepoznaje lokaciju problema u jajniku. (2)

U literaturi postoji više sinonima za ovo stanje. Među najčešćima navode se primarna ovarijska insuficijencija, prijevremeno ovarijsko zatajenje, hipergonadotropni hipogonadizam, prijevremena menopauza. Temeljem konsenzusa liječnika Europskog društva za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) kao najispravniji uzima se „ Prijevremena ovarijska insuficijencija “ . Termin insuficijencija sugerira intermitentnu aktivnost jajnika i ostavlja mogućnost spontanog začeća nakon postavljanja dijagnoze, a termin prijevremena da se iz populacije pacijentica isključe žene u menopauzi koja je nastupila primjereno za dob. (1)

Prijevremenu ovarijsku insuficijenciju karakterizira poremećaj menstruacijskog ciklusa koji uključuje amenoreju ili oligomenoreju u trajanju od najmanje 4 mjeseca, te povišena razina gonadotropina i niska razina estradiola (E2) u žena mlađih od 40 godina.

Učestalost ovog sindroma je 1% u žena mlađih od 40 godina, 0,1% mlađih od 30 godina i 0,01% ispod 20 godina.(3) Postoji više razloga za nastanak POI od kojih su najčešće abnormalnosti spolnih kromosoma, autoimune bolesti, ginekološke operacije, te radioterapija i kemoterapija.

Pravovremeno dijagnosticiranje i liječenje je od izuzetne važnosti obzirom da žene s dijagnosticiranom POI imaju male šanse za spontano postizanje trudnoće, češće

obolijevaju od kardiovaskularnih bolesti, imaju smanjenu gustoću kosti i nemalo važno, imaju velike psihološke probleme.

Liječenje mora biti usmjereno na rano dijagnosticiranje POI i upotrebu hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL) kako bi se izbjegao negativan utjecaj na kardiovaskularni sustav i gustoću kosti. Osim toga pacijentice se mora uputiti na mogućnost liječenja i postizanja trudnoće, uputiti ih na zdravi način života, tjelovježbu i na kraju pružiti im potrebnu psihološku potporu.

2. ETIOLOGIJA

POI je heterogeni i multifaktorijalni poremećaj koji prema etiologiji može biti spontani, jatrogeni ili idiopatski. Može biti uzrokovan kromosomskim i genskim abnormalnostima (10-12%) koje uključuju defekte kromosoma, fragilni-X sindrom, te mutacije autosomnih gena. Drugi mogući uzročnici spontane POI su autoimuni poremećaji (5-30%), infekcije, te okolišni faktori poput pušenja, alkohola i prehrane.(4) Ukoliko je sindrom POI nastao kao posljedica agresivnih ginekoloških operacija, kemoterapije ili radioterapije govorimo o jatrogenoj POI. Usprkos ovim spoznajama, u većine žena s dijagnosticiranom POI uzrok ostaje i dalje nepoznat (90%), te tada govorimo o idiopatskoj POI . (5)

2.1. DEFEKTI KROMOSOMA

Studije su pokazale da 10-12% žena s dijagnosticiranom POI ima određene kromosomske abnormalnosti. U većine (94%) je riječ o abnormalnostima X kromosoma (strukturalne abnormalnosti ili aneuploidije). (1)

Najčešća aneuploidija koja se povezuje s POI je Turnerov sindrom ili monosomija X (45,X). Riječ je o fenotipski ženskim osobama niska rasta koje se prezentiraju gonadalnom disgenezom i primarnom amenorejom zbog ubrzane folikularne atrezije

koja rezultira gubitkom ovarijske rezerve prije puberteta. Menarha nastupa samo u 10% pacijentica s Turnerovim sindromom, a nešto češće (40%) u onih s kromosomskim mozaicizmom 45,X/46,XX koje zbog blaže kliničke slike mogu imati menstruacijske cikluse kroz nekoliko godina do nastupa kliničke slike POI. Mogućnost spontanog začeća zabilježena je u 1.8% do 7.6% slučajeva iako je vjerojatnost trudnoće veća nakon donacije oocita (45-60%). Usprkos tome polovica završi spontanim pobačajima zbog anomalija uterusa, a ujedno takva trudnoća nosi visok rizik od maternalne smrtnosti te zato zahtijeva detaljnu prekoncepcijsku dijagnostičku obradu. (6)

Strukturalne abnormalnosti koje uključuju delecije i translokacije u pacijentica s dijagnosticiranom POI češće se javljaju na X kromosomu nego na drugim autosomima. Razlog tome je što se na dugom kraku kromosoma X nalazi kritična regija Xq13.3-q27 odgovorna za razvoj i pravilnu funkciju ovarija. (7) Posljedično tome ukoliko dođe do delecije dugog kraka X kromosoma prisutna je ovarijska disfunkcija.

2.1.1. SINDROM FRAGILNOG X

Sindrom fragilnog X je X-vezano dominantno nasljedna bolest uzrokovana mutacijom FMR-1 gena (prema engl. *fragile-X mental retardation 1*) koji se nalazi na dugom kraku X kromosoma (Xq27.3). U normalnoj populaciji na tom se mjestu nalazi slijed od 6 do 54 istovjetna trinukleotida CGG, dok zahvaćene osobe sa sindromom fragilnog X na tom mjestu imaju više od 200 pa do nekoliko tisuća ponavljanja trinukleotida CGG. Oni su nositelji pune mutacije i pokazuju znakove mentalne zaostalosti i autizma. Težina i pojavnost bolesti korelira s brojem ponavljanja tripleta. Osobe koje imaju između 55 i 200 istovjetnih tripleta su nositelji premutacije Fra-X. Te osobe su zdrave, ali nose rizik od pojave bolesti u potomaka. Prevalencija razvoja POI u žena nositeljica premutacije je između 13% i 26%. Treba naglasiti da se rizik od razvoja POI ne

povećava linearno s povećanjem broja ponavljanja tripleta već on doseže plato ili čak u nekim slučajevima pada kada broj ponavljanja pređe 100. (8) Još se uvijek ne zna koji je točan mehanizam koji dovodi do oštećenja ovarijske funkcije u nositeljica FMR1 premutacije, no neke od potencijalnih mogućnosti su da dolazi do ubrzane atrezije folikula ili smanjenja inicijalnog broja folikula.

Osim POI u žena, premutacija Fra-X može u muškaraca uzrokovati pojavu ozbiljnog sindroma tremora/ataksije (FXTAS engl. *Fragile X tremor/ataxia syndrome*) povezanog sa fragilnim X sindromom. Zbog toga kao i zbog studija koje su potvrdile veću pojavnost Fra-X premutacije u žena s pozitivnom obiteljskom anamnezom POI, te mogućnosti razvoja fragilnog X sindroma u potomstva svaku pacijenticu sa dijagnosticiranom POI potrebno je testirati na premutaciju Fra-X. (1)

2.1.2. MUTACIJE AUTOSOMNIH GENA

Brojni se autosomni geni smatraju odgovornim za nastanak POI. Za određeni broj tih gena postoje jasno definirane mutacije, dok se ostali smatraju genima „kandidatima“ za koja su potrebna daljnja istraživanja. Mutacija GALT (galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza) gena za posljedicu ima nastanak galaktozemije, autosomno recesivnog poremećaja karakteriziranog nemogućnošću metaboliziranja galaktoze u glukozu. Usprkos strogim dijetama koje ograničavaju unos mlijeka i mliječnih proizvoda u većine pacijentica se kao dugoročna komplikacija razvije POI. Točan mehanizam koji stoji u podlozi razvoja POI nije poznat, ali pretpostavlja se da bi galaktoza ili neki njeni metaboliti mogli imati izravan toksični učinak na ovarije. (9) Postoji još jedna mutacija koju gotovo uvijek prati razvoj POI, a to je mutacija FOXL2 gena koja je odgovorna za nastanak BPES (blefarofimoza, ptoza, epicanthus inversus) sindroma tip 1. U slučaju pacijentica koje se prezentiraju fenotipom karakterističnim za ovaj sindrom, a pate od

POI potrebno je napraviti genetsko testiranje kako bi se potvrdila sumnja na tu mutaciju.(1)

2.2. AUTOIMUNI POREMEĆAJI

U 30% slučajeva dijagnosticirane POI patogenetski mehanizam leži u autoimunim poremećajima. (10) Autoimune poremećaje karakterizira prisutnost autoreaktivnih T-stanica i organ-specifičnih ili nespecifičnih autoantitijela, stoga biopsijom jajnika ili prisutnošću cirkulirajućih ovarijskih i/ili adrenalnih autoantitijela možemo postaviti dijagnozu autoimunog ooforitisa. Autoimuni ooforitis nađe se u 5% dijagnosticiranih slučajeva POI, a od toga se 60-80% slučajeva veže uz autoimune poremećaje nadbubrežne žlijezde s time da je predominantno riječ o Addisonovoj bolesti u sklopu autoimunog poliendokrinog sindroma (APS). (11) Osim u sklopu Addisonove bolesti autoimuni POI se pojavljuje i u drugim lokaliziranim i sistemskim autoimunim bolestima. Druga najčešća autoimuna bolest koja se povezuje s POI je hipotireoza (25-60%), a odmah iza nje slijedi šećerna bolest tip 1 (2.5 %). (10) Iako u manjem postotku, ne smijemo isključiti druge autoimune bolesti koje se povezuje s POI kao što su vitiligo, sistemni eritematozni lupus (SEL), reumatoidni artritis, multipla skleroza, mijastenija gravis, celijakija, upalna bolest crijeva, Sjögrenov sindrom, autoimuna hemolitička anemija, perniciozna anemija, autoimuna trombocitopenična purpura, primarna bilijarna ciroza i glomerulonefritis. Na temelju ovog možemo zaključiti da se autoimune bolesti češće javljaju u pacijentica s dijagnosticiranom POI kao što se i POI češće javlja u pacijentica koje boluju od autoimunih bolesti. (1)

2.2.1. AUTOIMUNI OOFORITIS

Autoimuni ooforitis predstavlja invaziju leukocita na teka stanice preantralnih i antralnih folikula što za konačni rezultat ima folikularnu disfunkciju. (3) U većini slučajeva riječ je o asimptomatskom stanju iako se može prezentirati poremećajima menstruacijskog

ciklusa, multiplim folikularnim cistama ili slikom akutnog abdomena. Iako je pojavnost POI istodobno s autoimunim bolestima česta, to nije slučaj s autoimunim ooforitisom. Autoimuni ooforitis se gotovo isključivo javlja u sklopu POI koja se povezuje s autoimunom Addisonovom bolesti. Razlog tome je prisutnost cirkulirajućih ovarijskih i/ili adrenalnih autoantijela usmjerenih na enzime uključene u proces steroidogeneze (eng. *steroid-cell autoantibodies* – SCA). Bez prisutnosti SCA nema ni stanične infiltracije jajnika makrofazima, NK stanicama (eng. *Natural killer cells*) ,T-limfocitima, plazma stanicama niti B-limfocitima što je patognomonično za autoimuni ooforitis. (10) Treba naglasiti kako su infiltracijom zahvaćeni samo folikuli u razvoju dok su primordijalni i primarni folikuli pošteđeni. SCA su usmjerena protiv antigena eksprimiranih u kori nadbubrežne žlijezde, ovarijima, placenti i testisima. Enzimi uključeni u sintezu steroidnih hormona najčešća su meta SCA, a u većini slučajeva su to 17α-hidroksilaza (17α-OH) ili enzim P450sc. (1) Cirkulirajuća SCA se mogu izolirati iz periferne krvi nekoliko godina prije postavljanja kliničke dijagnoze POI stoga se ta metoda koristi u pacijentica koje boluju od Addisonove bolesti kako bi se predvidio rizik od razvoja POI. Nekolicina autora smatra da prisutnost antitijela na enzim 21-hidroksilazu (21-OH) u serumu pacijentica s autoimunom POI može identificirati one pod rizikom za razvoj životno ugrožavajuće autoimune nadbubrežne insuficijencije. (12) Iz tog razloga danas je u svih pacijentica s POI preporučeno provoditi probir na 21-OH antitijela kako se ne bi previdjela subklinička ili latentna Addisonova bolest.(13) Ukoliko su pacijentice pozitivne na 21-OH antitijela potrebna je daljnja obrada endokrinologa.

2.3. JATROGENA POI

Kemoterapija ili radioterapija uslijed liječenja malignoma ima gonadotoksično djelovanje koje rezultira smanjenom ovarijskom rezervom i folikularnom deplecijom.

Rizik od razvoja POI nakon radioterapije ovisi o primljenoj dozi zračenja, dobi pacijentice te polju koje se zrači. Najveći rizik od razvoja POI je uslijed zračenja područja zdjelice i abdomena. Potpuni gubitak funkcije jajnika prisutan je uz dozu zračenja od 20 Gy kod žena ispod 40 godina i 6 Gy iznad 40 godina, dok su prepubertalni jajnici relativno rezistentni na radioterapiju i kemoterapiju. Ovariopeksija čuva funkciju jajnika u 60% do 100% slučajeva. Gonadotoksični efekt kemoterapije također uvelike ovisi o vrsti i dozi primijenjenog lijeka, te dobi. Kemoterapija prije 20. godine života nosi četiri puta veći rizik od razvoja POI, a primjena alkilirajućih lijekova npr. ciklofosfamida devet puta veći rizik.(3) Svaka manipulacija u području zdjelice predstavlja rizik od razvoja jatrogene POI bilo zbog narušene vaskularizacije ili pak resekcije jajnika, a dokazano je da nakon obostrane operacije ovarijske endometrioze 36,4% žena razvije POI. (14)

3. PATOGENETSKA KLASIFIKACIJA

Normalan razvoj folikula započinje još *in utero*. Već u prvom mjesecu embrionalnog života započinje migracija spolnih prastanica od žumanjčane vreće prema osnovama gonada. U gonadama se ove stanice dijele i nastaju oogonije. Ta mitoza je toliko intenzivna da se do 20. tjedna trudnoće u jajnicima fetusa nalazi između 6 i 7 milijuna oogonija.(15) Već početkom trećeg mjeseca gestacije oogonije ulaze u profazu prve mejotske diobe i ondje se njihov rast zaustavlja sve do nastupa spolne zrelosti. Takve stanice se nazivaju primarnim oocitama, a okružuju ih spljoštene folikularne stanice i čine primordijalne folikule. Broj primordijalnih folikula je do sedmog mjeseca trudnoće konačan i predstavlja ovarijsku rezervu. Otprilike u tom periodu, a prema nekim autorima i ranije započinje folikularna atrezija, degenerativni proces koji označava trajno smanjenje broja folikula i koji se nastavlja do nastupa menopauze. Pri rođenju prisutno je 1 do 2 milijuna primordijalnih folikula, a do puberteta se njihov broj smanji

na 300 000. Budući da generativno razdoblje žene normalno traje 30 – 40 godina, ukupno kroz ovulacije prođe oko 450 jajnih stanica, a ostale nestanu atrezijom.(16)

Folikulogeneza se odvija u dvije odvojene faze. Prva faza je neovisna o gonadotropinima i odvija se pod utjecajem lokalnih faktora rasta. Ona završava paralelno s pojavom preantralnih folikula i na nju se nastavlja faza ovisna o gonadotropinima koja pak završava s pojavom preovulacijskog folikula. (17) Glavni gonadotropini su FSH (folikulostimulirajući hormon) i LH (luteinizirajući hormon) koji stimuliraju razvoj folikula preko svojih receptora na granuloza i teka stanicama. Ukoliko dođe do poremećaja u nekom od stadija folikulogeneze moguć je razvoj POI.

Dva su vodeća mehanizma nastanka POI : folikularna deplecija ili folikularna disfunkcija. (18)

3.1. FOLIKULARNA DEPLECIJA

Folikularna deplecija označuje stanje kada u jajniku više nema prisutnih primordijalnih folikula.(18) Razlog tome može biti inicijalno smanjen broj folikula kao što je u slučaju BPES sindroma zbog mutacije FOXL2 gena koja dovodi do bloka u razvoju primordijalnih folikula. Inicijalno nizak broja folikula prisutan je i u slučajevima čiste gonadalne disgeneze, aplazije/hipoplazije timusa, a može biti i idiopatski. Drugi razlog je ubrzana folikularna atrezija što je prisutno u pacijentica s Turnerovim sindrom zbog nedostatka aktivnog X kromosoma i kao posljednji predloženi mehanizam nastanka folikularne deplecije uzima se izloženost okolišnim toksinima posebice policikličkim aromatskim ugljikovodicima (engl. *polycyclic aromatic hydrocarbons* – PAHs) iz duhanskog dima. (19) PAHs dovode do povećane ekspresije proapoptotičkog proteina BAX u oocitama, te promijenjene ekspresije Bcl-2 i aktivacije kaspaza koje uzrokuju apoptozu i time prijevremeno gašenje jajnika.

3.2. FOLIKULARNA DISFUNKCIJA

Folikularna disfunkcija je stanje u kojem imamo normalan broj folikula u jajnicima, ali je njihova funkcija poremećena. Uzrok tome mogu biti defekti u signalizaciji nastali zbog abnormalnosti gonadotropinskih receptora (FSH-R i LH-R) ili abnormalnosti u signalnim putevima (mutacija G-proteina), zatim deficijencija enzima uključenih u steroidognezu posebice deficit 17α-hidroksilaze, 17-20-desmolaze ili aromateze koja rezultira nemogućnošću sinteze estradiola i vodi do hiperstimulacije i uvećanja jajnika. Također autoimuni limfocitni ooforitis s pozitivnim adrenalnim protutijelima i prisutnom limfocitnom infiltracijom teka stanica, te nedovoljan broj folikula zbog luteinizacije Graafovih folikula (više od njih 60%) smatraju se vodećim razlozima folikularne disfunkcije.

4. SIMPTOMI

Pacijentice s POI prezentiraju se tipičnim simptomima menopauze. Kao posljedica estrogenske deficijencije javljaju se vazomotorni simptomi u obliku valova vrućine i noćnog znojenja. Zbog estrogenskog manjka dolazi do vaginalne atrofije i posljedično dispareunije. Drugi često prisutni simptomi su: poremećaji spavanja, promjene raspoloženja, gubitak koncentracije, ukočenost, smanjen libido i gubitak seksualnog zadovoljstva. (1) Za simptome koji se javljaju karakteristično je da mogu biti prolaznog karaktera i da variraju u svom intenzitetu što je zapravo odraz intermitentne aktivnosti jajnika koja se pojavljuje u sklopu nastanka spontane POI. Zamijećeno je da u većine mlađih pacijentica s primarnom amenorejom u odnosu na one sa sekundarnom izostaju simptomi manjka estrogena. (20) Ukoliko se simptomi ne liječe u većine pacijentica oni spontanu nestanu, ali njihovo trajanje se ne može predvidjeti. Osim fizičkih simptoma ove pacijentice zbog gubitka plodnosti, te osjećaja starenje pate od niza psiholoških simptoma od anksioznih poremećaja do stanja depresije.

4.1. KOŠTANI SUSTAV

Vršna koštana masa postiže se između 30. i 35. godine života. (21) Pod utjecajem je genetskih i endokrinih faktora, nutritivnog statusa, te fizičke aktivnosti i na temelju nje možemo procijenit rizik budućih fraktura. Među endokrinim faktorima najznačajniju ulogu ima estrogen zbog svog inhibitornog djelovanja na koštanu resorpciju. Posljedično tome u stanjima estrogenske deficijencije, kao što je slučaj u pacijentica s POI, dolazi do disbalansa između aktivnosti osteoklasta i osteoblasta što rezultira progresivnim gubitkom trabekularne kosti. (22) Povećana aktivnost osteoklasta povećava koštanu resorpciju i dovodi do neto gubitka koštane mase usprkos istovremenoj aktivaciji osteoblasta koji su odgovorni za formiranje nove kosti. Dodatno mineralizacija novonastalog koštanog tkiva značajno je usporena, a sve to doprinosi smanjenju mineralne gustoće kostiju (eng. *bone mineral density* – BMD) koja u pacijentica s POI ovisi o prisutnosti, stupnju i trajanju estrogenske deficijencije.(1) U više kliničkih studija je potvrđeno da pacijentice s POI neovisno o etiologiji imaju smanjenu BMD, a prevalencija osteoporoze je između 8 -14%. (23) Smanjena BMD u žena s POI se povezuje s povećanim rizikom od fraktura kasnije u životu, ali to zasada nije potvrđeno. (1)

4.2. KARDIOVASKULARNI SUSTAV

Zbog gubitka ovarijske funkcije i smanjene proizvodnje endogenih estrogena u pacijentica s POI postoji povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti. Normalno estrogen djeluje kardioprotektivno svojim blagotvornim učinkom na metabolizam kolesterola smanjujući formaciju aterosklerotskih plakova, te prevenira konstrikciju koronarnih krvnih žila modulacijom aktivnosti katekolamina.(24) Na temelju ovog nije iznenađujuće da su brojna istraživanja potvrdila kako u pacijentica s POI postoji ranija pojavnost koronarne bolesti srca kao i povećani mortalitet od kardiovaskularnih bolesti.

(1) Osim disfunkcije vaskularnog endotela i pojave preuranjene ateroskleroze ove pacijentice imaju i promjene u lipidogramu sa značajno povišenim trigliceridima i marginalno niskim HDL-om što predstavlja dodatan kardiovaskularni rizik. Iz tog razloga važno je sve pacijentice s POI savjetovati na prestanak pušenja, redovitu tjelovježbu i održavanje zdrave težine.

5. DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Dijagnozu POI u žena mlađih od 40 godina potvrđujemo na temelju postojanja amenoreje ili oligomenoreje u trajanju od najmanje 4 mjeseca i nalazu povišenih vrijednosti FSH u dva uzastopna mjerenja s razmakom od 4 tjedna. Kada smo potvrdili dijagnozu POI potrebno je napraviti dodatne testove (kariotipizacija, testove na protutijela) da se otkrije koji je uzrok i na temelju toga usmjeriti daljnje liječenje.

5.1. ANAMNEZA I KLINIČKI STATUS

Dijagnostika POI je kompleksna, zahtjeva detaljnu obradu i multidisciplinarni pristup. Ne prezentiraju se sve pacijentice tipičnim simptomima, a zbog intermitentne aktivnosti jajnika laboratorijski nalazi ne odgovaraju uvijek stanju hipergonadotropnog hipogonadizma stoga je potrebno nekoliko uzastopnih ponavljanja nalaza.

Svaku pacijenticu kod koje posumnjamo na POI prvo moramo ispitati osobnu i obiteljsku anamnezu. Bitno je znati s koliko godina je nastupila menarha, ukoliko se pacijentica prezentira sekundarnom amenorejom koliko su uobičajeno trajali mjesečni ciklusi i da li je bilo kakvih abnormalnosti u ritmu krvarenja (polimenoreja ili oligomenoreja), da li su ta krvarenja bila bolna, obilna ili produljena i je li ikad dolazilo do nepravilnih, intramenstrualnih krvarenja. Treba pitati uzima li kakve lijekove i da li je prethodno bila izložena gonadotoksičnim agensima koji bi mogli direktno ošteti ovarijsku funkciju. Pošto znamo da su poremećaji u radu endokrinih žlijezda česti u

pacijentica s POI treba pitati boluju li od dijabetesa tip 1, Hashimotova tireoiditisa ili drugih autoimunih bolesti. Što se tiče obiteljske anamneze bitno je znati s koliko godina je nastupila menopauza kod majke, ima li netko u 1. ili 2. koljenu dijagnozu POI i da li je kod nekog zabilježena mentalna retardacija ili neki oblik autizma, a pogotovo u muških članova obitelji što bi sugeriralo na postojanje nositeljice za premutaciju Fra-X u obitelji. Ukoliko u obitelji postoje neke druge genetske i autoimune bolesti to je isto potrebno zabilježiti. (25)

Klinički status je u većine pacijentica neupadljiv, ali može otkriti neke druge poremećaje koji se vežu uz POI. (4) Hipotenzija, smanjena aksilarna i pubična dlakavost i vitiligo ukazuju na autoimunu adrenalnu insuficijenciju dok fizikalni nalaz uvećane štitnjače, egzoftalmus, tahikardija i bradikardija, te znojna ili suha koža bude sumnju na poremećaje rada štitnjače. Ukoliko nije došlo do razvoja sekundarnih spolnih obilježja i pacijentice se prezentiraju primarnom amenorejom moguće je da je došlo do razvoja POI prije nastupa puberteta. Isto tako tijekom fizikalnog pregleda potrebno je potražiti da li postoje fenotipske značajke karakteristične za određene kromosomske bolesti kao što je nizak rast i kubitus valgus tipična za Turnerov sindrom. Ginekološki pregled često otkriva atrofični vaginitis zbog smanjene razine estrogena u tijelu. Jajnici su mali i nisu palpabilni, jedino se mogu naći uvećani u nekim slučajevima autoimunog ooforitisa. Na transvaginalnom ultrazvučnom pregledu može se vidjeti slika stanjenog endometrija (<4mm), mali volumen jajnika i mali broja antralnih folikula (<5), ali nije dijagnostička pretraga kojom bismo mogli postaviti dijagnozu POI. (25)

5.2. ANALIZA RAZINE HORMONA

Kod pacijentica koje se prezentiraju amenorejom prvo moramo isključiti moguću trudnoću na temelju vrijednosti izmjerenog βHCG-a (humani korionski gonadotropin). Jednom kada smo isključili trudnoću moramo započeti inicijalnu obradu amenoreje

koja uključuje mjerenje serumskog prolaktina, FSH i tireotropina (TSH). (18) Ukoliko je amenoreja uzrokovana stresom razina serumskog FSH biti će smanjena ili normalna, no ako je FSH povišen i njegova razina je istovjetna onoj u predmenopauzalnih žena potrebno je ponoviti nalaz za mjesec dana i provjeriti razinu serumskog estradiola (E2). Nekada se je primjenjivao progesteronski (gestagenski) test kako bi se ispitala ovarijska funkcija. Pacijenticama bi se kroz 5 do 7 dana primjenjivao neki gestagen, a po prekidu testa bi se gledalo dolazi li do uterinog krvarenja ili ne. Ukoliko dođe krvarenja test je pozitivan i sigurno je da žena ima jajnike, uterus i prohodni spolni sustav, te dovoljnu razinu estrogena, ali nedostaje progesteron. Ako bi test bio negativan (izostanak krvarenja) potrebno je daljnje istraživanje uzroka amenoreje. Ovaj test je danas napušten kao dijagnostička metoda POI jer je 50% pacijentica imalo pozitivan test unatoč menopauzalnim razinama gonadotropina što onda dovodi samo do kasnijeg postavljanja dijagnoze. (20) Iz tog razloga danas se mjerenje razine serumskog FSH smatra zlatnim standardom za postavljanje dijagnoze POI. (1) Povišeni serumski FSH (>25 IU/L) u dva mjerenja s razmakom od najmanje mjesec dana kojeg prati snižena razina E2 (<50 pg/mL) i amenoreja u trajanju od minimalno 4 mjeseca potvrda su dijagnoze POI. (25)

5.3. KARIOTIPIZACIJA

Zbog velikog broja (10-12%) pacijentica sa spontanom POI u kojih su utvrđene određene kromosomske abnormalnosti danas je kromosomska analiza sastavni dio dijagnostičke obrade POI.(1) Osim što je definitivna potvrda određenih kromosomskih anomalija ujedno je i informacija ostalim članovima obitelji na moguću pojavu neplodnosti kod planiranja obitelji. Određene studije su potvrdile da je incidencija abnormalnog kariotipa veća u pacijentica koje se prezentiraju primarnom amenorejom (21%) u odnosu na one sa sekundarnom amenorejom (11%). (26) Ukoliko se u

genetskom materijalu pacijentice otkrije prisutnost Y kromosoma njima se preporučuje gonadektomija zbog povećanog rizika za razvoj neoplazmi. Isto tako prisutnost Y kromosoma nije rijetkost u pacijentica s Turnerovim sindromom, te je usprkos njihovom karakterističnom fenotipu potrebna detaljna kromosomska analiza pomoću klasične ili molekularne kariotipizacije.

5.4. GENETIČKO TESTIRANJE NA PREMUTACIJU Fra-X

Na dugom kraku kromosoma X nalazi se FMR1 gen koji kodira stvaranje istoimenog proteina koji sudjeluje u razvoju središnjeg živčanog sustava. Mutacija ovog gena uzrok je nastanka fragilnog-X sindroma čije je glavno obilježje mentalna retardacija. Žene nositeljice premutacije Fra-X imaju povećan rizik razvoja POI, a uočena je i veća pojavnost ove premutacije u onih s familijarnim oblikom POI (14%) u odnosu na one sa sporadičnom POI (2%).(27) Iz navedenih razloga testiranje na premutaciju Fra-X indicirano je u svih pacijentica s POI. Obzirom da je riječ o X-vezanoj nasljednoj bolesti postoji mogućnost da je netko od preostalih članova obitelji također nositelj mutacije što nosi povećan rizik za razvoj POI kao i rizik za potomstvo sa sindromom fragilnog-X, stoga je prije svakog testiranja potrebno genetičko savjetovanje kako bi se pacijentice upoznalo sa svim rizicima koje nosi ova mutacija. Status nositeljice premutacije zasniva se na broju ponavljanja tripleta CGG što se određuje pomoću lančane reakcije polimeraza (PCR) ili uz pomoć Southern blot metode. (8)

5.5. DOKAZIVANJE PROTUTIJELA

U svih pacijentica s POI nepoznata uzroka ili u onih u kojih se sumnja na autoimuni poremećaj potrebno je provesti skrining na adrenkortikalna protutijela (ACA) točnije na enzim 21-hidroksilazu (21-OH) koji se smatra najosjetljivijim markerom autoimune POI. U više od 90% pacijentica s prisutnim cirkulirajućim protutijelima na 21-OH na kriostatskim preparatima jajnika pomoću imunoflorescencije dokazana su protutijela

na stanice uključene u steroidogenezu (SCA) koja su odgovorna za limfocitnu infiltraciju jajnika i oštećenje njihove funkcije.(1) Iz tog razloga prisutnost protutijela na 21-OH dokaz je autoimune etiologije POI, no osim toga pacijentice s pozitivnim nalazom treba uputiti i endokrinologu kako bi se isključila mogućnost subkliničke ili latentne Addisonove bolesti. Ukoliko u pacijentica nije dokazana prisutnost navedenih protutijela i nema kliničkih simptoma i znakova koji bi odgovarali kliničkoj slici nadbubrežne insuficijencije nema potrebe za ponovnim testiranjem.

Ukoliko smo isključili prisutnost adrenalnih protutijela, a i dalje imamo nejasnu etiologiju POI i sumnju na autoimuni poremećaj potrebno je odrediti protutijela na tiroidnu peroksidazu (TPO) jer je POI u 14-27% slučajeva povezana s autoimunim poremećajima štitnjače. (28) Ukoliko su protutijela na TPO pozitivna potrebno je jednom godišnje izmjeriti razinu tireotropin stimulirajućeg hormona (TSH) i pacijenticu uputiti endokrinologu. Iako subklinička hipotireoza nije životno ugrožavajuće stanje potrebno ju je liječiti u slučaju trudnoće ili ako pacijentica planira trudnoću zbog mogućeg neurokognitivnog zastoja u razvoju fetusa i stoga se danas probir na TPO protutijela preporučuje svim pacijenticama s POI. (1)

5.6. DENZITOMETRIJA

Manjak estrogena u pacijentica s POI negativno utječe na mineralnu gustoću kostiju, te su one pod povećanim rizikom za razvoj fraktura i osteoporoze. Za procjenu mineralne gustoće kostiju potrebno je odmah po dijagnozi POI napraviti denzitometriju (engl. *dual-energy x-ray absorptiometry* – DEXA) kako bi mogli započeti pravovremeno liječenje. Dijagnostički kriterij za osteoporozu je T-vrijednost manja od -2,5 SD na kralježnici i/ili kuku, a za osteopeniju T-vrijednost manja od -1 SD i veća od -2,5 SD.(1) T-vrijednost je razlika između aktualne mineralne gustoće kosti pacijentice i prosječne vršne gustoće kosti zdravih žena za tu dob.

6. LIJEČENJE

Dijagnoza POI utječe kako na fizičko tako i na mentalno zdravlje, stoga liječenje mora biti usmjereno na oboje i vrlo često zahtijeva multidisciplinarni pristup.

6.1. LIJEČENJE INFERTILITETA I PLANIRANJE OBITELJI

Gubitak ovarijske funkcije za većinu pacijentica ujedno znači i gubitak fertilne sposobnosti. Obzirom da se POI često javlja u žena mlađih dobnih skupina koje još nisu rađale, a planiraju obitelj treba ih upoznati s danas dostupnim metodama potpomognute oplodnje. Ukoliko se radi o pacijenticama pod visokim rizikom za razvoj POI njih treba savjetovati na metode očuvanja plodnosti kao što je krioprezervacija oocita, embrija ili ovarijskog tkiva.

6.1.1. SPONTANA TRUDNOĆA I POI

Intermitentna aktivnost jajnika posebno je izražena u prvoj godini od postavljanja dijagnoze POI. U tom periodu u 5% pacijentica je zabilježena pojava spontane trudnoće. (1) Spontana trudnoća u pacijentica s idiopatskom POI ne nosi povećani rizik za razvoj opstetričkih komplikacija kao ni rizik za nepovoljni neonatalni ishod. (25) Zbog nepredvidive ovarijske funkcije pacijentice s POI treba savjetovati na uzimanje kontracepcije ukoliko žele izbjeći trudnoću.

6.1.2. KRIOPREZERVACIJA

Metode očuvanja vlastite plodnosti prvenstveno su namijenjene ženama pod rizikom za razvoj POI, bilo da je riječ o ženama s inicijalno smanjenim brojem folikula u jajniku ili je smanjen broj folikula posljedica bolesti ili medicinskih intervencija. Uglavnom je riječ o ženama koje su se u djetinjstvu ili adolescenciji liječile od maligniteta te zbog toga bile izložene gonadotoksičnom učinku kemoterapije i zračenja ili o ženama čije sestre imaju POI. U takvih pacijentica kao metoda izbora očuvanja plodnosti je krioprezervacija oocita i/ili embrija. (29) Stopa živorođene djece uslijed krioprezervacije

embrija je 30-40%, dok je nešto niža za metodu krioprezervacije oocita. (30) Vitrifikacija (brzo zamrzavanje) na -196 stupnjeva je metoda krioprezervacije koja se danas koristi. Kvaliteta kriopohranjenih oocita/ embrija preduvjeti su uspjeha, a samo zamrzavanje ne povisuje rizik od aneuploidija i kongenitalnih abnormalnosti. Danas se još kao metoda očuvanja fertiliteta razmatra mogućnost kriopohrane ovarijskog tkiva posebno u pacijentica koje zbog neodgodivog početka liječenja maligniteta ne stignu proći kroz niti jedan ciklus stimulacije ovulacije koji je neophodan za uspješnu krioprezervaciju oocita ili embrija. Metoda kriopohrane ovarijskog tkiva podrazumijeva uzimanje djelića ovarijskog korteksa s folikulima koji se onda vitrificira. Nakon potpune remisije maligniteta zamrznuto ovarijsko tkivo se odmrzava i transplantira u zdjelicu (ortotopična transplantacija) ili u izvanzdjelično subkutano tkivo podlaktice ili abdomena (heterotopična transplantacija). Ortotopična transplantacija zbog blizine jajovoda, te mogućnosti prirodnog začeća ima prednost nad heterotopičnom. Ovarijska funkcija traje do 5 godina nakon transplantacije. (29) Usprkos zabilježenim uspješnim trudnoćama ova se metoda i dalje smatra eksperimentalnom.

6.1.3. DONACIJA OOCITA

Donacija oocita je najuspješnija metoda postizanja trudnoće u pacijentica s dijagnozom POI. (1) Stopa živorođene djece iznosi 50 do 60% po jednom embrio transferu (ET). (30) Uspješnost trudnoće ne ovisi o dobi primateljice već prvenstveno o dobi donora oocita. Prije ET sve pacijentice moraju uzimati hormonsku nadomjesnu terapiju kako bi se osiguralo pravilno dozrijevanje receptivnog endometrija. Usprkos velikoj uspješnosti ove metode trudnoća postignuta donacijom oocita nosi određeni opstetrički rizik koji se najčešće veže uz samu etiologiju POI. Moguće su rane i kasne komplikacije trudnoće u pacijentica koje su bile izložene zračenju, pogotovo zračenju zdjelice, zbog oštećene funkcije uterusa. Kod njih je zabilježena veća učestalost

pobačaja, fetalne smrti, prematuriteta, smanjena porođajna težina djeteta, te postpartalnih krvarenja.(1) U pacijentica koje su u djetinjstvu bile izložene zračenju nije došlo do normalnog rasta uterusa, a zabilježen je i smanjen odgovor uterusa na egzogenu stimulaciju hormonima. Na temelju toga možemo pretpostaviti da postoji korelacija između rizika za razvoj komplikacija trudnoće i dobi izloženosti zračenju. Pod posebno velikim rizikom za razvoj komplikacija u trudnoći su pacijentice s Turnerovim sindromom zbog kardiovaskularnih komorbiditeta. Procjenjuje se da je postotak maternalnog mortaliteta u pacijentica s TS 3,5%, a tome najviše pridonose anomalije luka aorte i aortalnog zalistka. (31) Trudnoća u takvih pacijentica povećava rizik od rupture aorte za tri do pet puta stoga je u njih potrebna detaljna prekoncepcijska obrada.

6.1.4. IN VITRO AKTIVACIJA FOLIKULA

In vitro aktivacija (IVA) folikula i autotransplantacija svježeg tkiva jajnika, kako bi se izbjegao potencijalni gubitak folikula krioprezervacijom nova je metoda očuvanja plodnosti u pacijentica s POI koja još uvijek nije ušla u rutinsku kliničku primjenu jer su potrebne daljnje randomizirane kliničke studije koje bi potvrdile učinkovitost ovog oblika liječenja. Ova metoda pobija tradicionalnu hipotezu prema kojoj autologna transplantacija tkiva jajnika u pacijentica s primarnom insuficijencijom jajnika nema smisla jer su endokrina i reproduktivna funkcija jajnika prestale. Za japanske znanstvenika IVA se pokazala kao uspješna metoda liječenja pacijentica s POI. Kod svake pacijentice učinjena je laparoskopska ovariektomija nakon koje je jajnik odmah bio prebačen u inkubator i podvrgnut obradi s AKT stimulatorima. Nakon dva dana IVA svježe tkivo jajnika je laparoskopski autotransplantirano ispod seroze oba jajovoda. U 6 pacijentica od ukupno njih 14 (43%) došlo je do aktivacije folikula unutar 6 mjeseci od transplantacije, a nakon IVF postupka od prikupljenih oocita razvio se zametak i

učinjen je ET i rođen je jedan zdrav dječak. (32) Za razliku od donacije oocita ova metoda roditeljima omogućuje biološko potomstvo i zbog toga će u budućnosti sigurno biti više istraživana.

6.1.5. UMJETNE GAMETE

Još jedna revolucionarna metoda na području liječenja POI je manipulacija matičnim stanicama i otkriće oogonijskih matičnih stanica (engl. *oogonial stem cells* – OSC) za koje se smatra da bi mogle biti značajan doprinos postnatalnoj produkciji oocita. (30) OSC uspješno su izolirane iz svježeg i zamrznutog ovarijskog tkiva i u ksenonotransplantacijskom modelu zabilježen je razvoj struktura nalik oocitama, no usprkos tome fiziološki značaj OSC u žena još nije poznat. (25) Smatra se da bi ovakva manipulacija matičnim stanicama omogućila „genetsko roditeljstvo“ svima, ali uz brojne etičke implikacije koje se odnose na dugoročno zdravlje djece, nejednaku dostupnost tehnologije i moguć otklon u kontroverznije postupke. (3)

6.2. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) indicirano je u svih pacijentica s POI s ciljem uklanjanja trenutačnih simptoma i dugoročnih posljedica manjka estrogena. Vazomotorni simptomi su jedna od vodećih indikacija za primjenu HNL-a. Studija provedena na pacijenticama s POI induciranom kemoterapijom potvrdila je značajnu redukciju valova vrućine, nesanice, te čestih promjena raspoloženja u pacijentica koje su uzimale HNL u odnosu na one koje nisu. (1) Druga indikacija za primjenu HNL su genitourinarni simptomi gdje se prvenstveno misli na vaginalnu atrofiju i smanjenu lubrikaciju što je često razlog dispareunije i seksualne disfunkcije. Ublažavajući navedene simptome, primjena HNL značajno doprinosi podizanju kvalitete života ovih pacijentica, a ujedno je i prevencija za razvoj kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, te neurokognitivnih poremećaja stoga je bitno terapiju započeti što ranije i nastaviti s

njenom primjenom do dobi nastupa normalne menopauze, a prema potrebi i dulje.

Usprkos dokazanoj dobrobiti mnogi preispituju sigurnost primjene HNL-a. Studija koja je doprinijela značajnom padu upotrebe HNL je bila Women's Health Initiative (WHI). Ta studija je dokazala da upotreba kombinirane hormonske terapije povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara i karcinoma dojke, te je stoga i bila prijevremeno prekinuta.(33) Obzirom da je studija bila provedena nad postmenopauzalnim ženama prosječne dobi od 63 godine nije opravdano ove rezultate primijeniti na populaciju pacijentica s POI kod kojih je razina estradiola znatno snižena u odnosu na žene iste dobi. Iz tog razloga većina se stručnjaka slaže da je upotreba kombiniranog HNL opravdana u mladih žena s POI. (18)

6.2.1. ESTROGENI

Idealna hormonska terapija u pacijentica s POI trebala bi oponašati fiziološko lučenje estrogena tijekom menstruacijskog ciklusa. Prosječna razina serumskog estradiola (E2) u žena s normalnim menstruacijskim ciklusom iznosi oko 100 pg/ml. (18). Da bi se to postiglo danas se kao prva linija HNL koristi primjena transdermalnog naljepka ili transvaginalnog prstena koji dnevno u cirkulaciju isporuče 100 µg E2. (33) Ovakav način administracije ima prednost nad oralnom primjenom estrogena iz nekoliko razloga. Prvi je da se transdermalnom ili transvaginalnom administracijom hormoni isporučuju neposredno u cirkulaciju, te zaobilaze efekt prvog prolaza u jetri, a drugi razlog je značajno viši rizik od venskih tromboembolijskih incidenata u slučaju oralne primjene estrogena. (34) Primjena oralnih kontraceptiva se ne preporuča zbog toga što osigurava suprafiziološke razine estrogena i progesterona, te se povezuje s rizikom razvoja tromboembolije, moždanog udara i SAH-a. Osim toga može doći i do porasta krvnog tlaka i promjena u lipidogramu što dodatno doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti. Većina oralnih kontraceptiva se primjenjuje 21 dan sa 7 dana pauze i u tom

periodu pauze može doći do deficijencije estrogena i ponovne pojave neželjenih menopauzalnih simptoma. Nedavna studija uspoređivala je utjecaj primjene transdermalnog E2 uz dodatak cikličnog progestina i kombiniranih oralnih kontraceptiva na kardiovaskularni sustav pacijentica s POI. U usporedbi s primjenom oralnih kontraceptiva, primjena transdermalnog E2 rezultirala je značajno nižim arterijskim tlakom, boljom renalnom funkcijom i smanjenom aktivacijom renin-angiotenzin-aldosteron sustava. Ovo je dokaz da primjena transdermalnog E2 u fiziološkim granicama ima superiorniji učinak na zaštitu karidovaskularnog zdravlja nego kombinirana oralna kontracepcija. (35)

6.2.2. GESTAGENI

Poznato je da neoponirano egzogeno davanje estrogena povećava rizik za razvoj hiperplazije i karcinoma endometrija, te se iz tog razloga danas u pacijentica s POI i intaktnim uterusom primjenjuje isključivo kombinirana terapija estrogenom i progesteronom.(1) Oponirajući učinak progesterona je takav da djeluje suprimirajuće na estrogenske receptore u jezgri žljezdanih epitelnih stanica endometrija putem kojih estradiol normalno kontrolira njihov stanični ciklus. (36) Razlikujemo prirodne i sintetske progesterone. Sintetske progesterone ili gestagene možemo podijeliti u derivate progesterona, derivate nortestosterona i derivate spironolaktona. (37) Danas su najčešće primjenjivani derivati progesterona medroksiprogesteron acetat (MPA) i mikronizirani progesteron čija je učinkovitost najsličnija onoj prirodnog progesterona. MPA se primjenjuje u dozama od 10 mg dnevno kroz 12 dana svaki mjesec, a oralni ili vaginalni mikronizirani progesteron u dozama od 100 mg ili 200 mg dnevno kroz 10 do 12 dana svaki mjesec. Do sada nisu provedene studije koje bi usporedile djelovanje različitih gestagenskih pripravaka u pacijentica oboljelih od POI. Jedina do danas provedena studija koja je za cilj imala evaluaciju nadomjesnog liječenja u pacijentica s

POI je NIH studija koja je potvrdila da se liječenje transdermalnim E2 (100 µg/d) s oralnim MPA (10 mg/d kroz 12 dana) dobro podnosi. (25) Iako danas postoje dokazi na mikronizirani progesteron u postmenopauzalnih žena ima bolji kardiovaskularni sigurnosni profil i manji rizik od razvoja karcinoma dojke, sekvencijska primjena oralnog MPA se i dalje pokazala kao najbolja zaštita endometrija.

6.2.3. ANDROGENI

U premenopauzalnih žena 50% endogenog testosterona sintetizira se u nadbubrežnoj žlijezdi, a 50% u ovarijima stoga se može pretpostaviti da pacijentice s POI osim manjka estrogena i progesterona imaju i prisutan manjak testosterona. (38) Smatra se da bi nadomjesna terapija mogla imati pozitivan učinak na dugoročne posljedice POI kao što su seksualna disfunkcija, neurokognitivne smetnje i osteoporoza. Obzirom da još nisu poznate dugoročne posljedice ovakve terapije ukoliko se odlučimo za terapiju androgenima potrebne su kontrole svakih 3 do 6 mjeseci i ne bi se trebali primjenjivati duže od 24 mjeseca. (1)

6.2.4. KONTRAINDIKACIJE ZA HNL

HNL je generalno kontraindicirano u pacijentica koje su imale rak dojke. Takvim pacijenticama se za smanjenje vazomotornih simptoma savjetuje nehormonska terapija selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), te zdrav način života. No, u žena nositeljica mutacije BRCA1/2 nakon profilaktičke bilateralne salpingooforektomije i bez prethodne anamneze raka dojke indicirano je HNL. (1)

U postmenopauzalnih žena s rizičnim faktorima za razvoj venske tromboembolije (VTE) kao što su pretilost, poremećaji koagulacije i prethodna epizoda VTE, HNL je kontraindicirano. Nasuprot tome nema studije koja bi potvrdila povećan rizik ponovne VTE u pacijentica s POI i prethodno VTE uz primjenu HNL-a. Iz tog razloga pacijentice

s POI i rizikom za razvoj VTE prije početka uzimanja HNL treba uputiti hematologu. (1)

6.3. OČUVANJE KOŠTANOG ZDRAVLJA

Žene s POI imaju smanjenu mineralnu gustoću kostiju (BMD) u odnosu na svoje vršnjakinje, te ih zato treba informirati o mogućim strategijama očuvanja koštanog zdravlja. Prvenstveno treba ih savjetovati o zdravom načinu života koji uključuje prestanak pušenja i konzumaciju alkohola, redovitu tjelovježbu, pravilnu prehranu, održavanje zdrave tjelesne težine, te adekvatan unos kalcija i vitamina D. Pravilna prehrana trebala bi zadovoljiti preporučeni dnevni unos kalcija od 1000 mg/dan i vitamina D 800 IU/dan. (1) Ukoliko se to ne postigne adekvatnom prehranom potrebna je primjena suplemenata. Estrogensko nadomjesno liječenje preporuča se u pacijentica s POI kako bi se očuvalo koštano zdravlje i spriječila osteoporoza. Oralni kontraceptivi (OK) mogu se primijeniti u nekih žena, ali njihov utjecaj na BMD nije značajan kao što je to u slučaju HNL. Studija provedena nad pacijenticama s POI različite etiologije pokazala je kako dolazi do značajnog porasta BMD lumbalne kralježnice tijekom primjene HNL (transdermalni E2 i vaginalni progesteron), ali ne i tijekom primjene OK. Također markeri koštane formacije bili su povišeni u slučaju primjene HNL, a smanjeni tijekom primjene OK dok su markeri koštane resorpcije bili sniženi u obje grupe.(39) Farmakološka terapija bisfosfonatima se ne preporučuje zbog njihova dugog poluvijeka života i zadržavanja u kostima do nekoliko mjeseci, a posebice ne u pacijentica koje planiraju trudnoću zbog potencijalno toksičnog učinka na fetus. (18)

6.4. PSIHOLOŠKA POTPORA

Dijagnoza POI ima negativan utjecaj na psihološko zdravlje i kvalitetu života žena. Neočekivana dijagnoza kao i vrlo vjerojatna neplodnost, strah od preuranjenog starenja, te sama percepcija da se razlikuju od svojih vršnjakinja za ove mlade žene

predstavlja izuzetno velik psihološki stres. Većina pacijentica s POI je izjavila kako ima sniženo samopouzdanje, te da pate od socijalne anksioznosti, a također navode i simptome depresije. (25) Iz tog razloga potrebno je zagovarati rano i kontinuirano psihološko savjetovanje ovih pacijentica kako bi njihove potrebe bile na vrijeme prepoznate.

7. ZAKLJUČAK

U zadnjih nekoliko godina prošireno je saznanje o etiologiji POI, ali i dalje većina kliničkih slučajeva ostaje nerazjašnjena. Neovisno o etiologiji, POI je stanje estrogenske deficijencije koje se prezentira klasičnim simptomima menopauze, ali također ostavlja dugoročne štetne posljedice na koštani i kardiovaskularni sustav. S ciljem uklanjanja trenutačnih simptoma kao i dugoročnih posljedica u svih pacijentica s POI indicirano je HNL koje se nastavlja do dobi nastupa normalne menopauze, a po potrebi i dulje. Osim fizičkog u pacijentica s POI narušeno je i psihičko zdravlje stoga kako bi se očuvala primjerena kvaliteta života liječenje je potrebno usmjeriti na oboje. U budućnosti su potrebna nova istraživanja koja će otkriti testove koji će kliničarima omogućiti otkrivanje uništavanja folikula i smanjeni broj folikula u ranoj fazi bolesti te na taj načini omogućiti postupcima MPO veću uspješnost postizanja trudnoće. Dotada donacija oocita ostaje najuspješnija metoda postizanja trudnoće u pacijentica s dijagnozom POI dok se onima pod rizikom za razvoj POI kao metoda očuvanja vlastite plodnosti savjetuje krioprezervacija oocita i/ili embrija. Krioprezervacija ovarijalnog tkiva usprkos zabilježenim uspješnim trudnoćama i dalje se smatra eksperimentalnom metodom kao i IVA folikula, no njihova će primjena zasigurno u budućnosti biti više istraživana.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Doroteji Pavan Jukić na pristupačnosti, uloženom vremenu, savjetima i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima Rosani i Reneu, baki Vesni i dedi Franji na bezuvjetnoj ljubavi i podršci tijekom cijelog mog školovanja, što su se zajedno sa mnom veselili svakom položenom ispitu, ali i bili uz mene kada je bilo teško.

Također veliko hvala mojim dragim kolegama i mojim prijateljima Ani, Klari, Mii i Antoniu koji su ovo putovanje učinili lakšim i ljepšima.

9. POPIS LITERATURE

1. Society E, Reproduction H. POI Guideline Development Group. 2015;(December).

2. Albright F, Smith PH, Fraser R. A SYNDROME CHARACTERIZED BY PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY AND DECREASED STATURE. Am J Med Sci. 1942;

3. Kuna K, Bolanča I. Primarna ovarijska insuficijencija i IVF. 2015;

4. Komorowska B. Autoimmune premature ovarian failure. Vol. 15, Przeglad Menopauzalny. Termedia Publishing House Ltd.; 2016. p. 210–4.

5. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. Vol. 11, Women's Health. Future Medicine Ltd.; 2015. p. 169–82.

6. Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review. J Assist Reprod Genet. 2014;31(12):1573–85.

7. Cordts EB, Christofolini DM, Dos Santos AA, Bianco B, Barbosa CP. Genetic aspects of premature ovarian failure: A literature review. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(3):635–43.

8. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, et al. The FMR1 premutation and reproduction. Fertil Steril. 2007;87(3):456–65.

9. Gubbels CS, Land JA, Rubio-Gozalbo ME. Fertility and impact of pregnancies on the mother and child in classic galactosemia. Obstet Gynecol Surv. 2008;63(5):334–43.

10. Ebrahimi M, Asbagh FA. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. Iran J Reprod Med. 2015;13(8):461–72.

11. Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev. 2014;13(4–5):427–30.

12. Schwartz CE, Dean J, Howard-Peebles PN, Bugge M, Mikkelsen M, Tommerup N, et al. Obstetrical and gynecological complications in fragile X carriers: A multicenter study. Am J Med Genet. 1994;51(4):400–2.

13. Welt CK. Autoimmune oophoritis in the adolescent. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:118–22.

14. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. Hum Reprod. 2011;26(11):3000–7.

15. Cox E, Takov V. Embryology, Ovarian Follicle Development [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2020 Apr 22]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30335333

16. Junqueira L, Carneiro J. Basic Histology: Text & Atlas. Statrefcom. 2005;

17. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: A narrative review of animal and human data. Vol. 16, Environmental Health: A Global Access Science Source. BioMed Central Ltd.; 2017.

18. Nelson LM. NIH Public Access - Primary Ovarian Insufficiency. N Engl J Med.

2009;360(11):606–14.

19. Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, et al. Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. PLoS Med. 2018;15(11):1–19.

20. Rebar RW, Connolly H V. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea**Supported by grant HD-19542 from the National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Fertil Steril. 1990 May 1;53(5):804–10.

21. de Sá MFS. Premature ovarian insufficiency and bone health care: A concern of the gynecologist [Internet]. Vol. 40, Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia. 2018 [cited 2019 Dec 10]. p. 305–8. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1667112

22. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010;376(9744):911–21.

23. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, Cizza G, Reynolds JC, Sebring N, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women. J Clin Endocrinol Metab. 2009;

24. Lindsay D, Poole-Wilson PA. Angina and normal coronary arteries in women: Gynecologic findings. Am J Obstet Gynecol. 1992;167(2):467–71.

25. Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management [version 1 ; referees : 3 approved] Saioa Torrealday Referee Status : 2018;6(0):1–15.

26. Kalantari H, Madani T, Zari Moradi S, Mansouri Z, Almadani N, Gourabi H, et al. Cytogenetic analysis of 179 Iranian women with premature ovarian failure. Gynecol Endocrinol. 2013 Jun;29(6):588–91.

27. Panay N, Gynaecologist C, Kalu E, Gynaecologist C. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2009;23(1):129–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2008.10.008

28. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 1997;

29. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. New England Journal of Medicine. 2017.

30. Chae-Kim JJ, Gavrilova-Jordan L. Premature ovarian insufficiency: Procreative management and preventive strategies. Vol. 7, Biomedicines. MDPI AG; 2019.

31. Hadnott TN, Gould HN, Gharib AM, Bondy CA. Outcomes of spontaneous and assisted pregnancies in Turner syndrome: The U.S. National Institutes of Health experience. Fertil Steril. 2011;

32. Su Y. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients. 2016 [cited 2020 May 10]; Available from: https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/101/11/4405/2765030

33. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Vol. 106, Fertility and Sterility. Elsevier Inc.; 2016. p. 1588–99.

34. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet. 2003;

35. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, et al. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. Hypertension. 2009;

36. Radakovi B. U Ginekologiji I Humanoj Reprodukciji Natural Micronized Progesterone. 2003;12(3):111–6.

37. Šimunić V, Baldani DP, Goldštajn MŠ, Škrgatić L. Hormone replacement therapy: Benefits and risks [Hormonsko nadomjesno lije{Č}enje: Dobrobiti i rizici]. Gynaecol Perinatol. 2013;

38. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril [Internet]. 2016;106(7):1588–99. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046

39. Crofton PM, Evans N, Bath LE, Warner P, Whitehead TJ, Critchley HOD, et al. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: Effects on bone mass acquisition and turnover. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. rujna 1995. godine u Zagrebu gdje sam završila Osnovnu školu Augusta Šenoe. Svoje srednjoškolsko obrazovanje nastavila sam u V. gimnaziji u Zagrebu. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./2015. Tijekom svog fakultetskog obrazovanja bila sam demonstrator na katedri za Medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju, te član teniske sekcije.