

# Dijagnostika i liječenje prijevremene ovarijske insuficijencije

---

Mihoković, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:683994>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Mihoković**

**Dijagnostika i liječenje prijevremene ovarijske  
insuficijencije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

# POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

3 $\beta$ -HSD 3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza

21-OH enzim 21-hidroksilaza

ACA (*eng. adrenocortical autoantibodies*) adrenokortikalna protutijela

AGTR2 receptor angiotenzina II, tip 2

AIRE (*eng. autoimmune regulator*) autoimuni regulator

AKT protein kinaza B

AMH anti-Müllerov hormon

AMPK adenzin-monofosfat aktivirana protein kinaza

APECED autoimuni poliendokrini sindrom

AR androgenski receptor

ASC (*eng. adult stem cells*) adultne matične stanice

ATM (*eng. ataxia telangiectasia mutated*)

$\beta$ HCG humani korionski gonadotropin

BMD (*eng. bone mineral density*) mineralna gustoća kostiju

BMP15 (*eng. bone morphogenic protein 15*) protein koštane morfologije

BMPR1B (*eng. bone morphogenetic protein receptor 1B*)

BRSK1 BR serin/treonin kinaza 1

CDH1 kadherin-1

CDKN1B inhibitor kinaze ovisan o ciklinu 1B

CITED2 (*eng. Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2*)

CNEPC1 centromerni protein C1

CNV (*eng. submicroscopic copy number variations*) submikroskopske varijacije broja kopija

CYP17A1 citokrom P450, obitelj 17, potporodica A, polipeptid 1

CYP19A1 citokrom P450, obitelj 19, potporodica A, polipeptid 1

DEXA (*eng. dual energy x-ray absorptiometry*) denzitometrija

DHH (*eng. desert hedgehog signaling molecule*)

DNA deoksiribonukelinska kiselina

E2 estradiol

eIF2B (*eng. eukaryotic translation initiation factor 2B*)

ESC (*eng. embryonic stem cells*) embrionalne matične stanice

ESHRE Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju

ESR1 estrogenski receptor 1

FAK fokalna adhezijska kinaza

FIGL $\alpha$  (*eng. factor in the germline alpha*)

FMR1 (*eng. fragile X messenger ribonucleoprotein 1*) gen fragilne X mentalne retardacije 1

FOXL2 (*eng. forkhead box L2*)

FSH folikulostimulirajući hormon

FSHR (*eng. follicle stimulating hormone receptor*) receptor folikulostimulirajućeg hormona

GALT (*eng. galactose-1-phosphate uridylyltransferase*) galaktoza-1-fosfat uridiltransferaza

GDF5/9 (*eng. growth differentiation factor 5/9*)

GDP gvanozin-difosfat

GHRH hormon koji oslobađa hormon rasta

GNAS (*eng. guanine nucleotide binding protein (G Protein) alpha stimulating activity polypeptide 1*) protein koji veže gvanin nukleotid (G protein) alfa stimulirajuća aktivnost polipeptida 1

GnRH gonadotropin oslobađajući hormon

GTP gvanozin-trifosfat

HK3 (heksokinaza 3)

HNL hormonsko nadomjesno liječenje

INHA inhibin alfa

iPSC (*eng. induced pluripotent stem cells*) inducirane pluripotentne matične stanice

IVA in vitro aktivacija

IVF in vitro oplodnja

LH luteinizirajući hormon

LHR (*eng. luteinizing hormone receptor*) receptor luteinizirajućeg hormona

MSC (*eng. mesenchymal stem cells*) mezenhimalne matične stanice

mtDNA mitochondrijska deoksiribonukleinska kiselina

NANOS3 (*eng. NANOS homolog 3 (Drosophila)*)

NOG (*eng. noggin*)

NR0B1 (*eng. nuclear receptor subfamily 0, group A, member 1*) nuklearni receptor potporodice 0, grupa B, član 1

NR5A1 (*eng. nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1*) podfamilija nuklearnih receptora 5, grupa A, član )

PGRMC1 (*eng. progesterone receptor membrane protein 1*)

PMM1 fosfomanomutaza 1

POF1/2 (*eng. premature ovarian failure region*) regija prijevremene ovarijske insuficijencije

POI primarna ovarijska insuficijencija PRL prolaktin

PTH paratiroidni hormon

WHI (*eng. Women's Health Initiative*) studija o učincima hormonskog nadomjesnog liječenja

PI pulsatilni indeks

PI3K fosfatidilinozitol-3-kinaza

POLG polimeraza (DNA usmjerena) gama

PRP (*eng. platelet-rich plasma*) plazma bogata trombocitima

PTEN homolog fosfataze i tenzina

RI indeks otpora

SD standardna devijacija

SHOX (*eng. short stature homeobox*)

SNP (*eng. single-nucleotide polymorphism*) polimorfizam jednog nukleotida

SRY (*eng. sex-determining region Y*) regija Y koja određuje spol

StAR (*eng. steroidogenic acute regulatory*)

TPO tiroidna peroksidaza

TSH tiroidni stimulirajući hormon

TGF $\beta$  (*eng. transforming growth factor  $\beta$* ) transformirajući faktor rasta  $\beta$

TGFBR3 (*eng. transforming growth factor  $\beta$  receptor III*) receptor 3

transformirajućeg faktora rasta  $\beta$

VTE venska tromboembolija

ZFY/X (*eng. zinc finger protein, Y-linked/X-linked*)

WNT4 (*eng. wingless-type MMTV integration site family member 4*)

WT1 Wilms tumor 1

# SADRŽAJ

## SAŽETAK SUMMARY

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ETIOLOGIJA.....</b>	<b>2</b>
<b>GENETSKI UZROCI.....</b>	<b>2</b>
ANEUPLOIDIJE .....	2
STRUKTURNE ABNORMALNOSTI X KROMOSOMA.....	3
DRUGE ABNORMALNOSTI SPOLNIH HORMONA.....	3
MUTACIJE U AUTOSOMALNIM GENIMA.....	5
<b>AUTOIMUNI UZROCI .....</b>	<b>10</b>
<b>IJATROGENI UZROCI.....</b>	<b>11</b>
<b>INFEKCIJSKI UZROCI .....</b>	<b>11</b>
<b>3. SIMPTOMI.....</b>	<b>11</b>
<b>GENITOURINARNI SIMPTOMI.....</b>	<b>12</b>
<b>KOŠTANI SIMPTOMI.....</b>	<b>12</b>
<b>KARDIOVASKULARNI SIMPTOMI .....</b>	<b>13</b>
<b>NEURO-PSIHOLOŠKI SIMPTOMI.....</b>	<b>13</b>
<b>4. DIJAGNOZA .....</b>	<b>13</b>
<b>ANAMNEZA I KLINIČKI STATUS .....</b>	<b>14</b>
<b>ANALIZA RAZINE HORMONA.....</b>	<b>15</b>
<b>GENETSKO TESTIRANJE.....</b>	<b>15</b>
<b>TESTIRANJE ANTITIJELA .....</b>	<b>16</b>
<b>RADIOLOŠKE METODE .....</b>	<b>16</b>
<b>5. TERAPIJA.....</b>	<b>17</b>
<b>HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE (HNL) .....</b>	<b>17</b>
<b>NADOMJEŠTANJE ANDROGENA .....</b>	<b>20</b>
<b>DONACIJA OOCITA.....</b>	<b>21</b>
<b>IN VITRO AKTIVACIJA (IVA).....</b>	<b>21</b>
<b>MATIČNE STANICE.....</b>	<b>22</b>
<b>INTRAOVARIJALNA INFUZIJA PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA (PRP) .....</b>	<b>24</b>
<b>PSIHOLOŠKA POTPORA.....</b>	<b>24</b>
<b>DRUGE METODE LIJEČENJA.....</b>	<b>25</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>27</b>
<b>7. ZAHVALE.....</b>	<b>28</b>
<b>8. POPIS LITERATURE .....</b>	<b>29</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>34</b>

# SAŽETAK

## Dijagnostika i liječenje prijevremene ovarijske insuficijencije

Mia Mihoković

Prijevremena ovarijska insuficijencija klinički je sindrom koji dovodi do gubitka normalne funkcije jajnika prije 40.godine života. Dijagnoza se postavlja na temelju povišenih vrijednosti FSH u rasponima koji se nalaze u menopauzi otkrivenim u najmanje dva navrata u razmaku duljem od mjesec dana. Učestalost pojave ovog sindroma je 1%. Etiologija je u većini slučajeva nepoznata i tada se naziva spontana ili idiopatska POI. Etiologija poznatih uzroka može se podijeliti u nekoliko skupina : genetske abnormalnosti, metabolički poremećaji, autoimunost, ijetrogeni uzroci, infekcije i okolišni čimbenici. Zbog manjkave funkcije jajnika, javljaju se amenoreja i simptomi koji nalikuju onima u menopauzi, kao što su napadaji vrućine. Osim na reproduktivni sustav, POI utječe negativno i na urinarni, koštani i kardiovaskularni sustav, te psihološko zdravlje pacijenata. Uz analizu spolnih hormona i detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu, u dijagnostici se koriste i radiološke metode, genetsko testiranje, te testiranje antitijela. U terapiji se na prvome mjestu primjenjuje hormonsko nadomjesno liječenje. Za rješavanje problema plodnosti, može se primijeniti donacija oocita. Kako bi liječenje bolesti bilo sveuobuhvatno, psihološka je potpora također vrlo bitna. Nove metode liječenja uključuju intraovarijsku infuziju plazme bogate trombocitima, terapiju matičnim stanicama, in vitro aktivaciju i razne druge metode i preparate, koje su u fazama testiranja.

Ključne riječi : POI, etiologija, dijagnoza, terapija



# SUMMARY

## **Diagnosis and treatment of premature ovarian insufficiency**

Mia Mihoković

Premature ovarian failure is a clinical syndrome that leads to the loss of normal ovarian function before the age of 40. The diagnosis is based on elevated FSH values in the menopausal range detected on at least two occasions more than one month apart. The incidence of this syndrome is 1%. In most cases, the etiology is unknown, therefore it is classified as spontaneous or idiopathic POI. The etiology of known causes can be divided into several groups: genetic abnormalities, metabolic disorders, autoimmunity, iatrogenic causes, infections and environmental factors. Due to deficient ovarian function, amenorrhea and menopause-like symptoms occur, such as hot flashes. In addition to the reproductive system, POI also negatively affects bone health, the cardiovascular system, and mental health of patients. In addition to the analysis of sex hormones and a detailed personal and family history, radiological methods, genetic testing, and antibody testing are also used in the diagnosis. The first line of treatment is hormone replacement therapy. Oocyte donation can be used to solve infertility issues. In order for the treatment to be comprehensive, psychological support is also very important. New treatment methods include intraovarian infusion of platelet-rich plasma, stem cell therapy, in vitro activation, and various other methods and substances, which are being tested in numerous trials.

Key words: POI, etiology, diagnosis, treat

# 1. UVOD

Prijevremena ovarijska insuficijencija je sindrom koji obilježava manjak spolnih hormona jajnika i smanjenu rezervu jajnika, što zajedno dovodi do ubrzanog smanjenja funkcije jajnika i ranog nastupa menopauze, prije 40. godine života (1). Američki endokrinolog Fuller Albright opisao je prvi slučaj ovoga sindroma 1942.godine i nazvao ga "primarna insuficijencija jajnika" (2).

Ovaj je sindrom poznat i pod nekoliko drugih naziva, kao što su "preuranjeno zatajenje jajnika" ili "preuranjena menopauza". Ovi termini ukazuju na nastanak ireverzibilnog zatajenja funkcije ovarija s potpuno iscrpljenošću folikula, što se pokazalo uznemirujućim za pacijente. Stoga je Europsko društvo za humanu reprodukciju i embriologiju (ESHRE) na temelju smjernica predložilo korištenje termina "prijevremena ovarijska insuficijencija" u istraživanjima i kliničkoj praksi. Rizik od pojave prijevremene ovarijske insuficijencije iznosi 1%. Postotak mogućnosti obiteljskog pojavljivanja POI iznosi 15%, što sugerira genetsku etiološku pozadinu. Epidemiološke studije pokazale su razlike u pojavnosti POI ovisno o etničkoj pripadnosti, a najveća je u bijele rase, Afroamerikanaca i Hispanoamerikanaca. Etiologija prijevremene insuficijencije jajnika u većini je slučajeva nepoznata i naziva se spontana ili idiopatska POI. Međutim, postoje i oblici za koje je točna etiologija poznata. Većina ih autora grupira prema sljedećim aspektima: genetske abnormalnosti, metabolički poremećaji, autoimunost, ijetrogeni uzroci, infekcije i okolišni čimbenici (3).

Dijagnoza se temelji na povišenim razinama FSH u rasponima koji se nalaze u menopauzi (obično iznad 40 IU/l) otkrivenim u najmanje dva navrata u razmaku duljem od mjesec dana. Patološke značajke POI su disfunkcija i deplecija folikula. Razine gonadotropina su povišene, dok su razine estradiola niske. Znakovi poremećaja hormona koji se javljaju uključuju smanjenje funkcije jajnika i primarnu ili sekundarnu amenoreju/oligomenoreju. Hipoestrogenizam može rezultirati menstrualnim nepravilnostima i simptomima kao što su valovi vrućine, noćno znojenje, nesanica i anksiozni poremećaj. POI ima i dugoročne posljedice, kao što su povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, ranijeg mortaliteta i neurokognitivnih poremećaja (4).

U liječenju se najčešće koristi hormonska nadomjesna terapija (HNL) koja nadomješta estrogen (+ progestin), ali ona ne vraća funkciju jajnika. Nove terapije, kao što su terapija matičnim stanicama, intraovarijalna infuzija plazme bogate trombocitima (PRP), još su u svojim eksperimentalnim fazama, a njihova učinkovitost i sigurnost moraju se prije svega dokazati u kliničkim pokusima (5).

## 2. ETIOLOGIJA

Prijevremena insuficijencija jajnika heterogeni je poremećaj, koji se obično označava kao spontan ili idiopatski jer je etiologija uglavnom nedovoljno utvrđena. Identificirani uzroci POI grupirani su u dvije kategorije: genetski i negenetski uzroci. Genetski uzroci uključuju različite genetske abnormalnosti, kao što su kromosomske abnormalnosti, genetski polimorfizmi i mutacije jednog gena. S druge strane, negenetski uzroci uključuju autoimune i metaboličke poremećaje, infekcije, čimbenike okoliša i ijetrogene postupke (1).

### GENETSKI UZROCI

#### ANEUPLOIDIJE

Defekti X kromosoma uzrokuju razvoj POI, što ukazuje na to da je ovaj kromosom vitalan za normalnu funkciju jajnika. Abnormalnosti X kromosoma sastoje se od duplikacija, delecija i translokacija X-kromosoma, dok se Turnerov sindrom sastoji od potpunog ili djelomičnog gubitka jednog X-kromosoma (1).

Učestalost Turnerovog sindroma je oko 1 od 2500. Češći genotip kromosoma je 45,X, odnosno potpuni nedostatak jednog X kromosoma. Kod genotipa 45,X javlja se disgenezu gonada, sa tračcima jajnika koji se sastoje od fibroznog stromalnog tkiva, s malo ili nimalo jajnih stanica. Ostali bolesnici s Turnerovim sindromom su mozaični, od kojih je najčešći sastav kromosoma 45,X/46,XX (15%), dok delecije 46,XXq ili 46,XXp čine oko 6%.

Točna kariotipska abnormalnost važna je kod djelomične monosomije X, zbog određivanja fenotipa. Delecije na kratkom kraku (p) X kromosoma povezane su s dismornim značajkama kao što su nizak rast i kongenitalne malformacije, dok se djelomična ili potpuna delecija q kraka često očituje u disfunkciji gonada (6).

U monosomiji X (45,X), javlja se gonadalna disgeneza s primarnom amenorejom i gubitkom rezerve jajnika prije puberteta. Otprilike 10% pacijenata s monosomijom dostigne menarhu, manji postotak nego u slučajevima 45,X/46,XX mozaicizma, od kojih 40% može imati menstruaciju nekoliko godina prije nego što se razvije potpuna POI (7).

Trisomija X, posebno genotip 47XXX, povezana je s hipogonadotropnom insuficijencijom jajnika (1).

## STRUKTURNE ABNORMALNOSTI X KROMOSOMA

Od strukturnih je abnormalnosti najčešći Xq izokromosom, zbog čega pacijenti obično imaju tračke gonada i Turnerove stigme. Delecije i translokacije češće se javljaju na X kromosomu nego na autosomima u pacijenata s POI, osobito na dugom kraku X kromosoma. Na dugom se kraku X kromosoma mutacije javljaju u kritičnoj regiji (Xq13,2-q27), gdje se nalaze dvije glavne regije s najvećim brojem prijelomnih točaka: jedna je poznata kao POF1 (Xq26-Xqter), gdje su delecije češće, a drugi je POF2 (Xq13.3-Xq21,1), gdje su češće translokacije. Međutim u POI se najčešće javljaju uravnotežene translokacije X-autosoma, osobito u regiji između Xq13 i Xq27.

Preraspodjele na kratkom kraku kromosoma X također su relevantne, posebno u kritičnoj regiji, između Xp11.1 i Xp21. Oko polovice pacijenata s 46,X,del(Xp)(p11) razvija primarnu amenoreju i gonadalnu disgenezu. U POI se također mogu naći delecije između Xp21.1 i Xp22.1.22 (7).

## DRUGE ABNORMALNOSTI SPOLNIH HORMONA

Od ostalih je slučajeva disgeneze gonada značajan Swyerov sindrom (46,XY) ili pak 46,XY, odnosno čista disgeneza gonada. U tih je pacijenata javljaju bilateralni tračci gonada s posljedičnom primarnom amenorejom. U tih je pacijenata preporučena ovarijsktomija, zbog veće mogućnosti razvoja raka jajnika.

Primjermi gena kandidata za gonadalnu disgenezu u ovom sindromu uključuju SRY (regija Y koja određuje spol), u distalnoj regiji kratkog kraka Y kromosoma (Yp11.3), zatim NR5A1 (potporodica nuklearnih receptora 5, grupa A, član 1), smješten na kromosomu 9, u bolesnika s kariotipom 46,XX.

NR0B1 (nuklearni receptor potporodice 0, grupa B, član 1), smješten na X kromosomu, također može utjecati na razvoj embrija i DHH (*eng. desert hedgehog signaling molecule*) koji je bitan za razvoj testisa, a nalazi se na 12.kromosomu (7).

## MUTACIJE U GENIMA NA X KROMOSOMU

### GENI NA DUGOM KRAKU X KROMOSOMA

Gen fragilne X mentalne retardacije 1 (FMR1) koji se nalazi na q kraku X kromosoma, važan je u kontekstu POI. Fragilni X sindrom, najčešći uzrok obiteljske mentalne retardacije, rezultat je nasljedne mutacije tripleta CGG u genu FMR1. Normalan broj CGG ponavljanja u neprevedenom području gena FMR1 manji je od 40. Duljina ponavljanja između 55 i 200 naziva se premutacija, a duljina ponavljanja veća od 200 predstavlja punu mutaciju. Pacijenti s premutacijom u genu FMR1 imaju rizik od razvoja POI, dok oni s potpunom mutacijom nisu pod većim rizikom od opće populacije. Premutacije gena FMR1 prisutne su u čak 14% do 20% pacijenata s obiteljskim POI i nalaze se u do 2% do 5% pacijenata s izoliranim POI (6).

Gen fragilne X mentalne retardacije 2 (FMR2) također uzrokuje mentalnu retardaciju, a uočene mikroleucije u ovom genu povezane s 1,5 % slučajeva POI, što je veći postotak nego kod preostale populacije (8).

Gen PGRMC1 (*eng. progesterone receptor membrane protein 1*) kodira protein koji veže progesteron. U različitim je oblicima neplodnosti njegova ekspresija promijenjena, stoga se čini da igra ulogu u regulaciji razvoja folikula i u preživljavanju i mitozu granuloza stanica (9).

Gen AR (androgenski receptor) postao je kandidat nakon što je kod žena s POI otkrivena veća duljina ponavljanja CAG nego kod kontrolne skupine.

Gen AGTR2 (receptor angiotenzina II, tip 2) povezan je s POI. On kodira integralni membranski protein koji je visoko izražen u fetusu i granulozna stanicama (7).

## GENI NA KRATKOM KRAKU X KROMOSOMA

BMP15 (protein koštane morfologije) spada u skupinu transformirajućih faktora rasta  $\beta$  (TGF $\beta$ ) i nalazi se na X kromosomu, u regiji Xp11.2 koja je bitna za diferencijaciju jajnika. GDF9 (*eng. growth differentiation factor 9*) također je član skupine TGF $\beta$  i nalazi se u na 5. kromosomu u regiji 5q31.1.

Kao čimbenici koji se izlučuju u oociti bitni su u razvoju primordijalnog folikula, procesu ovulacije, formiranju žutog tijela, proliferaciji granuloznih stanica i sazrijevanju oocita kroz parakrine/autokrine signalne putove. Razni genotipovi BMP15 pojavljuju se s visokom učestalošću u pacijenata s dijagnozom POI (10).

ZFX (*eng. zinc finger protein, X-linked*) gen i njemu homologan ZFY (*eng. zinc finger protein, Y-linked*), smatraju se mogućim aktivatorima transkripcije.

Gen SHOX (*eng. short stature homeobox*) povezuje se s fenotipom niskog rasta u pacijenata s Turnerovim sindromom, a kriptična duplikacija koja uključuje ovaj gen pronađena je kod pacijenta s POI (7).

## MUTACIJE U AUTOSOMALNIM GENIMA

### GENI POVEZANI SA SINDROMSKIM POI

Gen FSHR (receptor folikulostimulirajućeg hormona) bio je prvi pojedinačni gen za koji se posumnjalo da bi mogao uzrokovati nesindromski POI. FSHR je G-protein-vezani receptor koji se može naći u granulozna stanicama primarnih folikula, osobito tijekom folikulogeneze. Nakon vezanja sa FSH, FSHR djeluje na signalne putove zaslužne za pokretanje sazrijevanja folikula i proizvodnje estrogena. Prva homozigotna mutacija koja je dovela do dramatičnog smanjenja funkcije FSHR, zabilježena je u finskoj populaciji. Sugerira se kako je FSH potreban za rast folikula nakon primarne faze (11).

Mutacije u genu LHR (receptor luteinizirajućeg hormona) koji kodira LH receptor, neophodan za ovulaciju, rezultira otpornošću na luteinizirajući hormon (LH), što uzrokuje primarnu i sekundarnu amenoreju, visok serumski LH i LH/FSH omjer i neplodnost (7).

Pseudohipoparatiroidizam tip 1a generalizirani je oblik hormonske rezistencije koji uključuje bubrežnu rezistenciju na paratiroidni hormon (PTH), koja se očituje hipokalcemijom i hiperfosfatemijom. Također se javlja rezistencija na tiroidni stimulirajući hormon (TSH), gonadotropine i hormon koji oslobađa hormon rasta

(GHRH). Fenotip koji se pojavljuje uz ove rezistencije poznat je kao Albrightova nasljedna osteodistrofija. Često se pojavljuje i disfunkcija gonada s odgođenim ili nepotpunim spolnim sazrijevanjem, amenoreja ili oligomenoreja i/ili neplodnost. U oko 70-80% slučajeva uzrok je od majke naslijeđena heterozigotna varijanta gubitka funkcije u GNAS genu. GNAS gen (*eng. guanine nucleotide binding protein (G Protein) alpha stimulating activity polypeptide 1*), protein koji veže gvanin nukleotid (G protein) alfa stimulirajuća aktivnost polipeptida 1, kodira protein  $G_{\alpha}$ , prvi intracelularni element nizvodno od gonadotropnih receptora čija aktivacija povezuje stimulaciju FSH i LHR na njihov enzimski efektor, adenilil ciklazu. Zbog toga se u ovih pacijenata razvija POI (12).

FOXL2 (*eng. forkhead box L2*) izražen je u granulozna stanicama jajnika i gonadotropnim stanicama prednje hipofize, te se pretpostavlja da bi mogao imati ključnu ulogu u regulaciji razvoja i održavanja jajnika. Mutacije u ovom genu povezane su s blefarofimoza-ptozom-epikantus inversus sindromom (BPES), genetskom bolešću koju karakteriziraju blefarofimoza, ptiza, epikantus inversus i telekantus. Ovaj sindrom ima dva podtipa, od koji je prvi je povezan s POI, dok drugi ne utječe na plodnost (13).

Mutacije u genu GALT (galaktoza-1-fosfat uridiltransferaza) uzrokuju galaktozemiju, rijedak genetski metabolički poremećaj karakteriziran nemogućnošću metaboliziranja galaktoze u glukozu. POI je najčešća dugoročna komplikacija prijavljena u pacijenata s teškim nedostatkom GALT, s učestalošću od >80% i možda >90%. POI se u galaktozemiji može javiti kao primarna amenoreja, sekundarna amenoreja ili oligomenoreja (14).

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 (APS-1), poznat i kao autoimuna poliendokrinopatija-kandidijaza-ektodermalna distrofija/displazija (APECED), uzrokovan je mutacijom u autoimunom regulatornom genu (AIRE) koji se nalazi na kromosomu 21. On kodira nuklearni transkripcijski faktor važan u timusu, a može biti uključen i u rad regulatornih T stanica i toleranciju vlastitog imunskog sustava na njih. Pretpostavlja se da će 45-60% pacijenata s AIRE mutacijama razviti POI, vjerojatno zbog postojanja autoantitijela na stanice koje proizvode steroide. APS-1 se većinom očituje kao primarna adrenalna insuficijencija, mukokutana kandidijaza i hipoparatiroidizam.

APS tip II, poznat i kao Schmidt Carpenterov sindrom, autosomno je dominantna bolest, koja se može očitovati kao Addisonova bolest ili dijabetes tipa 1. 10-25% pacijenata s ovom bolešću razvit će POI (15).

StAR (*eng. steroidogenic acute regulatory*) protein translocira kolesterol u mitohondrije, gdje se kolesterol pretvara u steroide. Mutacije uzrokuju lipoidnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju. U teškim oblicima zbog nedostatka steroida dolazi do adrenalne krize, koja može dovesti i do neonatalne smrti. U manje teškim oblicima mutacije rezultiraju nekласičnom lipoidnom kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom. Jajnici ovaj protein ne izražavaju do puberteta pa su prije puberteta pošteđeni, ali nakon početka puberteta počinju se nakupljati lipoidi, što može dovesti do razvoja POI.

Mutacije izravno u genima CYP17A1 (citokrom P450, obitelj 17, potporodica A, polipeptid 1) i CYP19A1 (citokrom P450, obitelj 19, potporodica A, polipeptid 1), koji kodiraju enzime za hidrosilaciju pregnenolona/progesterona i aromatizaciju estrogena, dovode do razvoja POI različite težine (16).

Mutacije u genima eIF2B (*eng. eukaryotic translation initiation factor 2B*), posebno u EIF2B2, EIF2B4 i EIF2B5, koji kataliziraju razmjenu GDP vezanog na eIF2 za GTP, povezane su s degeneracijom bijele tvari mozga i POI (7).

Gen NOG (Noggin) kodira izlučeni polipeptid koji se veže na i inaktivira članove skupine TGF- $\beta$  (tj. BMP2, 4, 7, 14 i GDF5). NOG se izražava u jajnicima. NOG mutacije uzrokuju proksimalno sraštanje falangi i sindrom višestrukih sinostoza. Opisani su slučajevi heterozigotnih mutacija s pojavom proksimalnog sraštanja falangi i POI.

Mutacije mtDNA često utječu na mišićni i neurološki sustav. Jedna od tih bolesti je progresivna vanjska oftalmoplegija, koja se očituje proksimalnom miopatijom, senzornom ataksijom i parkinsonizmom. Uzrok tog sindroma je mutacija u genu koji kodira polimerazu gama (POLG), odgovornu za replikaciju i popravak mtDNA. Uz navedene se poremećaje u ovom sindromu može javiti i POI (17).

ATM (*eng. ataxia telangiectasia mutated*) serin/treonin kinaza koja pripada obitelji PI3/PI4-kinaza. Igra ključnu ulogu u kontrolnim točkama signalnih puteva staničnog ciklusa, potrebnih za stanični odgovor na oštećenje DNA i stabilnost genoma. ATM ima ulogu u funkciji jajnika, a nedostatak može izazvati POI. Gonade pacijenata s ATM mutacijama su hipoplastične, te im nedostaju zametne stanice (18).



Kongenitalni poremećaj glikozilacije tipa-1a autosomno je recesivni poremećaj uzrokovan mutacijom gena PMM2 (fosfomanomutaza). Gen PMM2 kodira fosfomanomutazu, izomerazu koja pretvara manozu-6-fosfat u manozu-1-fosfat tijekom ranog koraka u N-glikozilaciji. Ovaj poremećaj zahvaća više organa, a može uzrokovati i povišene razine gonadotropina i izostanak puberteta, što vodi u POI (19). Mutacija gena BMPR1B (*eng. bone morphogenetic protein receptor 1B*), uzrokuje novi tip akromezomelijske hondrodisplazije, nasljedne bolesti s abnormalnostima kostura uzrokovane mutacijama u GDF5 (*eng. growth differentiation factor 5*), dodatno karakteriziran genitalnim abnormalnostima i amenorejom (Demirhanov sindrom). Pacijenti sa samostalnim mutacijama u GDF5 nemaju te abnormalnosti (7).

#### GENI POVEZANI SA NESINDROMSKIM POI

Gen INHA (inhibin alfa) kodira podjedinicu inhibina  $\alpha$ . Inhibini su dimerni glikoproteini koji se uglavnom proizvode u gonadama. Oni reguliraju lučenje FSH u normalnom menstrualnom ciklusu i omogućavaju ovulaciju jednog zrelog folikula. Sumnja se na povezanost inhibina A i POI, s obzirom da nedostatan lučenje inhibina može uzrokovati povećanu koncentraciju FSH, regrutiranje folikula, promjenu i prerano iscrpljivanje zalihe folikula jajnika (20).

Gen NOBOX (*eng. NOBOX oogenesis homeobox*) kodira transkripcijski faktor specifičan za jajnike izražen u primordijalnim zametnim stanicama, cistama zametnih stanica, primordijalnim folikulima i oocitima u rastu. Važan je i za rast folikula i njihovo preživljavanje nakon primordijalne faze. Mutacija ubrzava postnatalni gubitak jajnih stanica i uzrokuje nemogućnost prijelaza primordijalnih folikula u rastuće folikule kod mišjih modela (21).

Gen TGFBR3 (*eng. transforming growth factor,  $\beta$  receptor III*) kodira receptor  $\beta$ -glukana, koji se veže na TGF $\beta$ , i dio je njegove prezentacije signalnim receptorima. Mutacija ovog gena u zametnoj liniji može uzrokovati gubitak regulacije FSH posredovane inhibinom (7).

Gen FIGL $\alpha$  (*eng. factor in the germline alpha*) kodira faktor transkripcije specifičan za spolne stanice koji je uključen u stvaranje primordijalnih folikula i ekspresiju gena zone pellucide. Sporadične mutacije ovog gena nađene su u POI.

NANOS3 (*eng. NANOS homolog 3 (Drosophila)*) gen pripada obitelji gena NANOS, koji su potrebni za održavanje i razvoj primordijalnih spolnih stanica. Nađene su heterozigotne i homozigotne mutacije kod pacijenata s POI.

Gen PTEN (homolog fosfataze i tenzina) je bitan u ranoj aktivaciji primordijalnih folikula, gdje utječe na put PI3K, te u miševa izaziva fenotip sličan POI u ljudi.

Gen CDKN1B (inhibitor kinaze ovisan o ciklinu 1B (P27, Kip1)) kodira inhibitor kinaze ovisan o ciklinu koji regulira proliferaciju i diferencijaciju u različitim tkivima. Uzrokuje nemogućnost obnavljanja zalihe folikula i aktivaciju folikula, te potiče atreziju folikula. U miševa se zbog njegove povećane aktivacije javlja prijevremena folikularna deplecija. Mutacije su nađene u pacijenata s POI.

Gen CITED2 (*eng. Cbp/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2*) uzrokuje anomalije u razvoju gonada kod nokautiranih miševa. Mutacije su nađene u pacijenata s POI.

Gen WNT4 (*eng. wingless-type MMTV integration site family member 4*) kodira izvanstanični signalni protein koji je u ljudskim jajnicima eksprimiran rano u fetalnom razvoju. Osim toga, važan je i u određivanju i diferencijaciji ženskog spola. U jajnicima mutiranih miševa, stopa apoptoze progresivno se povećavala tijekom razvoja folikula. Mutacije su nađene u pacijenata s POI (17).

Geni ESR1 (estrogenski receptor 1), HK3 (heksokinaza 3) i BRSK1 (BR serin/treonin kinaza 1), povezuju se s POI i prirodnom menopauzom. Estrogen dovodi do cikličkog oslobađanja gonadotropina na osovini hipotalamus-hipofiza-jajnici pomoću estrogenskog receptora  $\alpha$ , (Er- $\alpha$ ), koji je kodiran s ESR1 i pospješuje razvoj folikula pomoću ER- $\beta$  kodiranog s ESR2. Kod miševa s Er- $\alpha$  mutacijom javljaju se anovulacija i potpuna neplodnost. HK3, član obitelji heksokinaza, sudjeluje u metabolizmu ugljikohidrata putem fosforilacije glukoze za proizvodnju glukoza-6-fosfata. HK3 se može naći u maternici, placenti, plućima i masnom tkivu. BRSK1 je gen koji kodira kinazu povezanu s AMP-aktiviranom protein kinazom (AMPK), te je visoko izražen u ljudskom mozgu i umjereno izražen u jajnicima sisavaca. BRSK1 može utjecati na izlučivanje gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH) iz hipotalamusa (22).

Gen WT1 (Wilms tumor 1) kodira faktor transkripcije bitan u urogenitalnom razvoju sisavaca. Povezan je s Wilmsovim tumorima (recesivni dječji nefroblastom), a mutacija ili prekomjerna ekspresija WT1 može dovesti i do glomeruloskleroze bubrega, disgeneze gonada i leukemije. Također se ekspimiraju i u Sertolijevim stanicama testisa i granulozna stanicama folikula jajnika. Miševi s WT1 mutacijom neplodni su zbog poremećaja u razvoju folikula. Identificirane su heterozigotne mutacije u ovom genu kod pacijenata s POI, a ta je mutacija rezultirala i poremećenom

transkripcijom nizvodnih gena, uključujući AMH, FSHR, CYP19 i CDH1 (kadherin-1) (23).

Zbog razvoja 'DNA microarray' tehnologije, počelo se s istraživanjem submikroskopskih varijacija broja kopija (CNV). SNP ili komparativna genomska hibridizacija (CGH) mogu detektirati submikroskopske CNV koje se ne mogu detektirati konvencionalnom kariotipizacijom. Korištenjem tehnologija nizova temeljenih na SNP ili CGH kod pacijenata bez kromosomskih anomalija, mnoge su studije identificirale veliki broj CNV koji uključuju gene i regije koje utječu na razvoj jajnika u POI. Ovisno o razlučivosti korištene platforme niza, stope otkrivanja CNV za objašnjenje fenotipa POI variraju. Konkretno, studije nizova visoke razlučivosti identificirale su mnoge nove lokuse i gene povezane s funkcijama jajnika. CNV slijedovi FMN2 (1q43) i SGOL2 (2q33.1) uključeni u mejotičku progresiju i TBP (6q27), SCARB1 (12q24.31), BNC1 (15q25) i ARFGAP3 (22q13.2) odgovorni za rast folikula i sazrijevanje oocita, pokazali su se bitnima u POI. Nekoliko je studija pokazalo povezanost mnogih gena uključenih u razvoj struktura jajnika, mejozu i replikaciju DNA s POI. Od ovih gena, 8 (HFM1, MSH5, STAG3, SYCE1, C14ORF39, MCM8, POF1B, DIAPH2) bilo je povezano s mejozom, 4 (ERCC6, XRCC2, FANCM, HSF2BP) s popravkom DNA, 3 (FIGLA, NOBOX, BNC1) s postnatalna diferencijacija oocita, 1 (GDF9) s folikulogenezom jajnika, 1 (NR5A1) sa steroidogenezom i 1 (BMP15) s rastom i sazrijevanjem jajnika (24).

## AUTOIMUNI UZROCI

U više od 20% pacijenata s POI javljaju se i druge autoimune bolesti. Najčešće se radi o autoimunim poremećajima štitnjače (Gravesova ili Hashimotova bolest), koji su vidljivi u 20% do 30% slučajeva. Drugi najčešći poremećaj povezan s POI je autoimuno zatajenje nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest). Može se utvrditi u 3% slučajeva, te ima najteže zdravstvene posljedice ako se ne otkrije. U 2,5% slučajeva, susreće se dijabetes melitus tipa I (6).

## IJATROGENI UZROCI

Učinak kemoterapije ovisi o lijeku, dozi i dobi bolesnika. Oocite su otpornije na kemoterapiju od granulosa i teka stanica jajnika. Tijekom kemoterapeutskog liječenja, pacijenti mlađi od 40 godina razviju amenoreju s visokim koncentracijama gonadotropina u serumu. Međutim, menstruacija i plodnost mogu se vratiti nekoliko mjeseci do godina nakon prestanka kemoterapije. S druge strane, jajne stanice i stroma jajnika izrazito su osjetljive na terapiju zračenjem. Oštećenje jajnika također ovisi o dozi i dobi pacijentice.

U nekim studijama o dozi zračenja koja bi uzrokovala insuficijenciju jajnika kod 97,5% pacijentica potrebna doza pri rođenju bila je 20,3 Gy, u dobi od 10 godina 18,4 Gy, u dobi od 20 godina 16,5 Gy i u dobi od 30 godina 14,3 Gy. Nepovratno oštećenje jajnika vjerojatno će se razviti kod primjene bilo kojeg tretmana zračenjem na području zdjelice (25).

## INFEKCIJSKI UZROCI

Nekoliko prikaza slučajeva iz literature pokazalo je da virusne infekcije mogu biti praćene zatajenjem jajnika. Međutim, samo se ooforitis u sklopu zaušnjaka smatra dokazanim uzrokom POI, te on čini 3-7% slučajeva POI (26).

## 3. SIMPTOMI

Simptomi koji se pojavljuju u sklopu POI različiti su, te se ne razlikuju od onih povezanih s menopauzom. Javlja se teškoće sa začećem i novonastale menstrualne nepravilnosti. Ostali simptomi mogu uključivati amenoreju koja traje tri uzastopna mjeseca, valunzi vrućine, noćno znojenje, suhe oči i smanjena seksualna želja (1).

## GENITOURINARNI SIMPTOMI

Hipoestrogenizam, koji se javlja kao posljedica POI, dovodi do smanjene transudacije kroz vaginalni epitel i smanjene sekrecije cervikalnih žlijezda. Javlja se vaginalna atrofija koja se manifestira suhoćom, svrbežom, žarenjem, iritacijom, iscjetkom i dispareunijom. Ti simptomi pojavljuju se postupno ili iznenada, te su obično progresivni što je duži period nedostatka estradiola. Mogu se pojaviti i simptomi donjeg urinarnog trakta, kao što su hitnost, nokturija i disurija. Inkontinencija urina i rekurentne infekcije češće se bilježe nakon menopauze. Neće svi pacijenti sa smanjenom funkcijom jajnika patiti od genitourinarnih simptoma, međutim pokazalo se da će barem 50% pacijenata iskusiti neki od ovih simptoma (27).

## KOŠTANI SIMPTOMI

Utvrđeno je da se 90% vršne koštane mase postiže do dobi od 18 godina. Smanjena koncentracija estrogena u pacijenata s dijagnozom POI doprinosi gubitku i trabekularnog i kortikalnog dijela kosti. Mineralna gustoća kostiju (BMD) iz toga je razloga značajno smanjena, posebice zato što se nedostatak estrogena može pojaviti u fazi intenzivnog povećanja koštane mase. Smanjen BMD procjenjuje se denzitometrijom (DEXA) lumbalne kralježnice i vrata bedrene kosti. Gubitak trabekularne kosti veći je od gubitka kortikalne kosti, stoga je u dijagnozi POI značajno smanjen BMD, osobito u kralješcima lumbalne kralježnice.

Kemoterapija u mladoj dobi može pridonijeti razvoju POI. Važno je naglasiti kako se kod pacijenata nakon provedenih protokola kemoterapije, smanjenje u BMD nije očitivalo odmah nakon liječenja, već nakon više od 18 mjeseci. Ovo opažanje može ukazati da razlog smanjenju BMD nije bila kemoterapija, nego smanjena koncentracija estrogena, koju nalazimo u POI.

Za razvoj smanjenog BMD u POI, najvažniji su čimbenici stupanj i trajanje nedostatka estrogena kao i nepridržavanje uzimanja nadomjesne estrogenske terapije. Dodatni čimbenici rizika su dijagnoza POI u ranoj životnoj dobi, više od godinu dana kašnjenja u dijagnozi POI, koncentracija vitamina D ispod 32 ng/ml, nizak unos kalcija i nedostatak tjelesne aktivnosti (28).

## KARDIOVASKULARNI SIMPTOMI

Razvoju kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s dijagnozom POI pridonose endotelna disfunkcija, autonomna disfunkcija, abnormalni lipidni profil, poremećaji djelovanja inzulina i metabolički sindrom. Pokazalo se da je funkcija endotela, mjerena kao dilatacija brahijalne arterije posredovana protokom, značajno smanjena u pacijenata s POI. Smanjena je i količina cirkulirajućih endotelnih prekursorskih stanica, te ona korelira sa smanjenom razinom estradiola u serumu. Kod pacijenata s POI povećana je debljina intime medije karotide i dijastolička funkcija lijeve klijetke. Pronađene abnormalnosti u lipidnom profilu daju proturječne rezultati u pogledu pojedinih lipoproteina.

POI dovodi do ranijeg početka koronarne bolesti srca i uzrokuje povećanu smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Kasniji početak menopauze, dovodi i do kasnijeg razvoja kardiovaskularnih bolesti, te se pokazalo kako svaka godina odgode menopauze smanjuje rizik od kardiovaskularne smrtnosti za 2%. Smatra se da je rizik smrtnosti od ishemijske bolesti srca približno 80% veći među pacijentima s POI u usporedbi sa osobama u menopauzi u dobi od 49-55 godina (29).

## NEURO-PSIHOLOŠKI SIMPTOMI

Kod nekih pacijenata s dijagnozom POI opaženo je opadanje kratkoročnog pamćenja i kognitivnih funkcija te povećana incidencija Alzheimerove bolesti, ali ti fenomeni nisu uočeni prije ili nakon menopauze primjerene dobi (26).

Čini se da je POI povezan i s visokim rizikom od razvoja depresije i anksioznosti (30).

## 4. DIJAGNOZA

Dijagnoza POI postavlja se u pacijenata s kliničkim simptomima amenoreje ili rijetke menstruacije koja traje najmanje četiri mjeseca, te povišene razine FSH > 25 IU/l koja se dobiva u dva uzastopna mjerenja u razmaku od četiri tjedna. Za dijagnozu etiologije

POI potrebno je provođenje daljnje obrade (kariotipizacija, testiranje protutijela) koje će usmjeriti liječenje (3).

## ANAMNEZA I KLINIČKI STATUS

Kod sumnje na POI treba ispitati osobnu medicinsku anamnezu, te usmjeriti pažnju na obiteljsku anamnezu, koje će olakšati proces dolaska do pravovremene i točne dijagnoze. Utvrđivanje kronologije događaja, osobna izlaganja i obiteljsku povijest od osobite su važnosti.

Detaljna anamneza menstruacijskih ciklusa prijeko je potrebna, te uključuje podatke o menarhi, učestalosti i trajanju menstruacija.

Na rezervu i funkciju jajnika također utječu bolesti izvan genitourinarnog sustava, propisani lijekovi i prethodna gonadotoksična izlaganja. Druge bolesti koje mogu biti povezane s POI su endokrinopatije (kao što je dijabetes melitus tipa 1 i hipotireoza povezana s Hashimotovim tireoiditisom), te se njihovo postojanje treba zabilježiti. Izloženost duhanu (aktivna kao i pasivna) povezana s ranom menopauzom i šteta je duhana za biologiju jajnika priznata, njezina važnost za uzročnost POI ostaje nejasna. Podaci o tome kada se menopauza pojavljuje u prvom ili drugom koljenu srodnika (osobito majke) mogu biti relevantni, kao i povijest mentalne retardacije (osobito u muškog potomstva), ponovljeni gubitak trudnoće i povijest drugih autoimunih ili genetskih poremećaja u obitelji. Drugi bitni simptomi uključuju simptome umora i poremećaja spavanja, vaginalne suhoće, pojavu valova vrućine, te fluktuacije težine, subfertilitet ili infertilitet. Uključenost bolesti mišićno-koštanog i pokrovnog sustava također može biti značajna. Fizikalnim pregledom traže se stigme bilo kojeg podležećeg poremećaja (na primjer, depigmentacija ili hiperpigmentacija kože može biti uzrokovana autoimunim poremećajem, kao i dokaz guše) i hipoestrogenizma. U većini slučajeva POI klinički je pregled neupadljiv, međutim mogu se otkriti znakovi nedostatka estrogena obilježeni manjkom ili usporenim razvojem sekundarnih spolnih karakteristika (kada se POI javlja prije početka puberteta) ili obilježjima genitalne atrofije. Tijekom pregleda također treba obratiti pozornost na stigme koje bi mogle upućivati na osnovni poremećaj koji uzrokuje POI, kao što su kožni znakovi koji upućuju na autoimuna stanja ili fenotipska obilježja kromosomskog poremećaja (na

primjer, nizak rast, cubitus valgus i dorzalni cervikalni masni jastučić upućuju na Turnerov sindrom) (6).

## ANALIZA RAZINE HORMONA

Ako znakovi i simptomi upućuju na POI, dijagnoza zahtijeva biokemijski dokaz hipergonadotropnog hipogonadizma. Za isključivanje trudnoće potrebno je napraviti test razine humanog korionskog gonadotropina ( $\beta$ HCG) (6).

Za postavljanje dijagnoze POI potrebne su povišene razine folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u serumu ( $>25$  IU/L) u dvije odvojene prilike u razmaku od najmanje mjesec dana, s istodobnim niskim razinama estradiola (E2) ( $<50$  pg/mL) i amenorejom tijekom najmanje 4 mjeseca u pacijenata mlađih od 40 godina (31).

Dodatni laboratorijski testovi pripomažu u postavljanju dijagnoze, te mogu ukazati na temeljni mehanizam (ili mehanizme) nastanka POI. Sumnju na POI može usmjeriti izrazito niska do nemjerljiva razina anti-Müllerovog hormona (AMH) u serumu uz povišeni FSH i niske razine E2 (6). Anti-Müllerov hormon (AMH) je važan pokazatelj smanjene rezerve jajnika, međutim, ne koristi se za postavljanje dijagnoze (25).

Osim navedenih hormona, može se mjeriti i razina prolaktina (PRL), tiroidnog stimulirajućeg hormona (TSH) i inhibina B. smanjenje razine inhibina B obično prethodi porastu koncentracije FSH (32).

## GENETSKO TESTIRANJE

Kromosomska se analiza provodi u svih pacijenata s POI koji nije uzrokovan ijatrogenim djelovanjem. Treba se provesti testiranje na Y-kromosomski materijal i preporučiti pacijentima s pozitivnim nalazom gonadektomiju. Također je indicirano testiranje fragilne-X premutacije. Kod dijagnoze POI autosomno genetsko testiranje trenutno nije indicirano, osim ako nema dokaza koji upućuju na specifičnu mutaciju (npr. BPES: blefarofimoza–ptoza–epicanthus inversus sindrom) (31).



## TESTIRANJE ANTITIJELA

Kod dijagnoze POI nepoznatog uzroka ili sumnje na imunološki poremećaj, treba razmotriti ispitivanje antitijela na enzim 21-hidroksilaza (21OH-Ab) ili alternativno adrenokortikalna antitijela (ACA). U slučaju pozitivnog test na 21OH-Ab/ACA, pacijente treba uputiti endokrinologu radi testiranja nadbubrežne funkcije i isključivanja Addisonove bolesti. Probir na antitijela štitnjače (TPO-Ab) treba provesti u dijagnozi POI nepoznatog uzroka ili ako se sumnja na imunološki poremećaj. U slučaju pozitivnih TPO-Ab, TSH treba mjeriti svake godine (31).

## RADIOLOŠKE METODE

Radiološke metode, kao što su transvaginalni ultrazvuk i denzitometrija (DEXA) mogu također pomoći u postavljanju dijagnoze POI. Transvaginalnim se ultrazvukom mogu prikazati tanak endometrijski odjek (<4 mm), mali volumen jajnika i nizak broj antralnih folikula (<5), koji su u skladu sa slikom POI (6).

Ovarijska arterija važna je krvna žila za razvoj folikula. Pomoću ultrazvučne metode mogu se indeks otpora (RI) i pulsatilni indeks (PI) krvnih žila. Pokazalo se kako su RI i PI viši u pacijenata s POI, nego u zdravih. Što su RI i PI veći, lošija je prokrvljenost jajnika i maternice te postoji poremećaj opskrbe krvlju. Ovi nalazi sugeriraju da je otpor protoka krvi pacijenata s POI veći nego kod zdravih osoba, a perfuzija jajnika i maternice loša (33).

Denzitometrija se smatra zlatnim standardom procjene BMD lumbalne kralježnice (kralješci L1-L4), kuka (vrat bedrene kosti, cijeli kuk) i podlaktice (1/3 distalnog radijusa). Dobiveni se rezultati prikazuju kao srednja vršna BMD i standardna devijacija (SD) ili kao T-vrijednost ili Z-vrijednost. T-vrijednost izračunava se iz pacijentove trenutne BMD i normalne referentne sredine za mlade (30 godina).

Z-rezultat se izračunava iz BMD pacijenta i normalne BMD koja odgovara dobi, te se koristi za prikaz BMD kod mlađih pacijenata ili onih koji boluju od teške osteoporoze. Prema međunarodnim smjernicama, osteoporoza se može dijagnosticirati kada je

T-vrijednost BMD na lumbalnoj kralježnici ili vratu femura ispod  $-2,5$  SD, a osteopenija kada je  $-2,5$  SD < T-vrijednost <  $-1,0$  SD. Prvo mjerenje BMD treba napraviti u trenutku dijagnoze POI (28).

## 5. TERAPIJA

Nedostatak estrogena dovodi do ranog starenja krvnih žila, kostiju i drugog tkiva i skraćuje očekivani životni vijek pacijenata. U liječenju POI je iz tog razloga važno je nadomjestiti estrogen koji nedostaje, upotrebom HNL. Uz HNL, važno je i odgovarajuće savjetovanje i psihološka podrška (26).

Osim toga, trenutno se razvijaju obećavajuće nove strategije liječenja, kao što su in vitro aktivacija (IVA), terapija matičnim stanicama i egzosomima, te intraovarijska infuzija PRP (5).

### HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE (HNL)

HNL indicirano u liječenju simptoma niskog estrogena u pacijenata s dijagnozom POI. HNL ima ulogu u primarnoj prevenciji bolesti kardiovaskularnog sustava i zaštiti kostiju (31).

HNL se uvodi u vrijeme dijagnoze POI i nastavlja se do prosječne dobi menopauze. U primjeni su različite vrste pripravaka estrogena i progestagena, svaka sa posebnim načinom primjene i doziranja.

Dostupni estrogeni su  $17\beta$ -estradiol, estradiol valerat, etinilestradiol i estriol. Primjenjuju se sustavno, u oralnom ili transdermalnom obliku ili lokalno (vaginalni gelovi, kreme i prstenovi). U slučaju postojanja intaktne maternice potrebno je dodati progestagen kako bi se spriječila hiperplazija i karcinom endometrija. Primjena gestagena može biti oralna, vaginalna i preko intrauterinog uložka. Nema podataka o zaštitnom utjecaju progestagena primijenjenog intramuskularnim injekcijama i supkutanim implantatima na endometriju. Metode terapije se HNL i kombinirani oralni kontraceptivi. HNL bolje oponaša fiziološke koncentracije estrogena i progesterona od oralnih kontraceptiva. Oralna kontracepcija obično sadrži etinilestradiol, koji podiže

razinu estrogena iznad fizioloških vrijednosti i ima nepovoljan učinak na serumski lipidni profil, te uzrokuje povećanu produkciju faktora koagulacije. Češće se primjenjuje kod potrebe za učinkovitom kontracepcijom, jer u POI i dalje postoji 5%-tni rizik od spontane trudnoće.

Transdermalni je put primjene  $17\beta$ -estradiola u dozi od 100  $\mu\text{g}$  dnevno poželjniji jer oponaša fiziološku koncentraciju estradiola u serumu i smanjuje simptome menopauze. Prednost ovog tretmana nedostatak je učinka prvog prolaza kroz jetru, nepostojanje učinka na hemostatske čimbenike, povoljnije djelovanje na lipidni profil, markere upale i krvni tlak. U usporedbi s etinilestradiolom, za mineralnu je gustoću i smanjenje resorpcije kosti bolji  $17\beta$ -estradiol.

Mikronizirani progesteron, dostupan u oralnom i vaginalnom obliku, ima mogući povoljniji učinak na kardiovaskularni sustav i smanjenje rizik od raka dojke u usporedbi sa sintetskim progestagenima.

U pacijenata s prepubertetskim POI, nadomjestak spolnih hormona neophodan je za razvoj sekundarnih spolnih karakteristika, adekvatan rast, postizanje optimalne mineralne gustoće kostiju i dovoljan razvoj maternice za buduću reprodukciju. Preporučeno je početi terapiju estrogenom u dobi od 12-13 godina. HNL treba uskladiti s postepenim fiziološkim rastom koncentracije estrogena tijekom puberteta. Terapija se započinje s vrlo niskim dozama (6,25  $\mu\text{g}$ /dan putem flastera; 0,25 mg/dan oralno). Za indukciju puberteta mogu se koristiti različite vrste estrogena, a najbolji je izbor transdermalni  $17\beta$ -estradiol, koji daje koncentracije najbližije fiziološkim razinama estradiola u krvnom serumu. Doze estrogena povećavaju se svakih 6-12 mjeseci, tijekom razdoblja od 2-3 godine, do doza koje se koriste u pacijenata s POI (50-100  $\mu\text{g}$ /dan putem flastera ili 1-2 mg/dan oralno). Nakon 2-3 godine terapije estrogenom ili kada se pojavi probojno krvarenje, treba dodati progestagen. Progestageni štite endometrij, važni su za normalan razvoj dojki i maternice, te redovit prestanak krvarenja. Preporučeni gestageni su mikronizirani progesteron (100-200 mg/dan) ili didrogesteron (5-10 mg/dan) tijekom 12-14 dana ciklusa (34).

HNL ima povoljan učinak na koštani sustav pacijenata s POI. BMD lumbalne kralježnice dokazano je smanjen u pacijenata s POI, u usporedbi s pacijentima bez ove dijagnoze, koji se po dobi i težini ne razlikuju od onih s POI. Provedba HNL povećava BMD bolesnika u usporedbi s njihovim početnim vrijednostima (35).

Smanjenje BMD značajno je i u femuru, te je povećana incidencija osteopenije i osteoporoze u pacijenata s POI koji prekidaju HNL nakon godinu dana liječenja, u

usporedbi sa onima koji ga nastavljaju najmanje pet godina. Povoljniji učinak na koštanu masu u lumbalnoj kralježnici imaju transdermalni estradiol i vaginalni progesteroni. Uz HNL, u pacijenata se s dijagnozom POI preporučuje i dnevno uzimanje 1200 mg kalcija i 800-1000 IU vitamina D.

Pretpostavlja se da hormonska terapija sprječava moguće štetne promjene u kardiovaskularnom sustavu, a istraživanja su pokazala da vraća funkciju endotela unutar šest mjeseci od početka liječenja.

Što se tiče neuroloških simptoma, nema podataka o utjecaju HNL na poboljšanje verbalne i memorijske funkcije. Međutim, pretpostavlja se da smanjuje rizik od kognitivnog oštećenja. Čini se da HNL, uglavnom s estrogenima, umanjuje poremećaje raspoloženja, te simptome depresije (34).

Mnoga se istraživanja bave povezanosti folikularnog razvoja i POI. Jedno od tih istraživanja, pružilo je informacije o razdoblju praćenja i razvoju folikula u bolesnika s POI tijekom HNL. Pokazalo se da što je dulje razdoblje tijekom kojeg nije uočen razvoj folikula, to je manja vjerojatnost da će se nakon toga otkriti razvoj folikula. Nakon jednogodišnjeg praćenja, kumulativna stopa razvoja folikula iznosila je 70%, a razvoj folikula uočen je s vjerojatnošću od 49,1% nakon 3 mjeseca, 33,4% nakon 6 mjeseci i 8,3% nakon 12 mjeseci praćenja (36).

U jednom su se drugom istraživanju proučavale promjene crijevnog mikrobioma i metaboloma u serumu u pacijenata s POI i učinci HNL, s ciljem razotkrivanja patološkog mehanizma u podlozi POI. Uočena je abnormalno povišena količina gram-pozitivnih *Eggerthella* bakterija, iz roda *Coriobacteriaceae*, što sugerira da bi *Eggerthella* mogla biti uključena u razvoj POI. Količina tih bakterija smanjena je primjenom HNL. HNL dodatno ublažava crijevnu mikrobnu disbiozu, koja je navodno povezana s fibrozom. Ovo istraživanje pokazalo je da HNL može ublažiti i abnormalnosti u profilu metabolita u krvi pacijenata s POI, posebice abnormalne razine ABC transportera - skupine transmembranskih proteina, koji pokazuju ključne funkcije u staničnoj homeostazi, uključujući homeostazu mitohondrijskog željeza, metabolizam kolesterola, imunitet i odgovor na lijekove. Podatci iz istraživanja ukazuju da HNL smanjuje i ekspresiju TGF- $\beta$ 1 - glavnog regulatora nakupljanja izvanstaničnog matriksa, potencijalno ključnog pokretača fibroze, za koji je utvrđeno da snažno potiče proizvodnju fibronektina i kolagena. TGF- $\beta$ 1 je također i supresor prekomjerne upale, te je povećan u bolesnika s POI bez HNL (37).

Istraživana je i uloga HNL u mogućnosti ostvarivanja trudnoće i poroda. Pokazano je kako sama primjena HNL daje nižu stopu živorođenih u usporedbi s kombiniranom primjenom HNL i neke vrste ovarijske stimulacije. Međutim, dob u vrijeme dijagnoze POI i trajanje HNL bili su značajni čimbenici koji utječu na stopu živorođenih. Pacijenti koji su započeli s uzimanjem HNL u mlađoj dobi i primali terapiju dulje trajanje imali su veće izgleda za uspješnu trudnoću i porod (38).

Što se tiče rizika i nuspojava, skupina pacijenata s POI nedovoljno je istraživana, a rezultati studija koje procjenjuju sigurnost HNL u postmenopauzalnoj populaciji ne mogu se jednostavno primijeniti na mlade pacijente s POI. Nema dokaza o povećanom riziku od raka dojke povezanom s estrogenskom terapijom u usporedbi sa zdravim pacijentima koje ne primaju takav tretman. Korist ranije preventivne mamografije ili ultrazvučnog pregleda nije dokazana. Pokazan je manji utjecaj mikroniziranog progesterona na razvoj karcinoma dojke nego sintetskih gestagena. Rizik od pojave venske tromboembolije (VTE) ovisi o formulaciji estrogen i o vrsti progestagena. Etinilestradiol pokazuje veći rizik od tromboembolijskih događaja. Druga generacija sintetskih gestagena, poput levonorgestrela, pokazuje manji rizik od VTE u usporedbi s novijim generacijama (gestoden, dezogestrel, ciproteronacetat, drospirenon). Veća je vjerojatnost nastanka VTE kod primjene kombiniranih kontraceptiva, nego fiziološki nadomjesnih režima spolnih hormona (transdermalni estradiol s oralnim ili vaginalnim mikroniziranim progesteronom).

Suradljivost uzimanja terapije HNL među POI pacijentima je niska. Oko 40% pacijenata s POI prekine terapiju unutar prve godine liječenja. Preferencije pacijenta za optimalan put, lijek i vrstu hormonske terapije trebale bi biti ključne u odabiru liječenja. Nastavak terapije ključan je u prevenciji dugotrajnih komplikacija i općem zdravstvenom stanju bolesnika s POI (34).

## NADOMJEŠTANJE ANDROGENA

U POI su znatno snižene i razine androgena, uključujući testosteron i dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), u usporedbi sa pacijentima s normalnom funkcijom jajnika. Niske razine androgena mogu doprinijeti različitim simptomima i

zdravstvenim problemima povezanim s POI, kao što su smanjeni libido, smanjena gustoća kostiju i narušeno psihološko stanje.

Korištenje androgene nadomjesne terapije kao dodatka već postojećoj nadomjesnoj terapiji baziranoj na estrogenu moglo bi biti korisno u ublažavanju zdravstvenih tegoba i promicanju kvalitetnijeg života kod pacijenata s POI, međutim potrebna su daljnja istraživanja u tome području (39).

U slučaju započinjanja androgenske terapije, učinak liječenja treba procijeniti nakon 3-6 mjeseci i po mogućnosti ga treba ograničiti na 24 mjeseca (31).

## DONACIJA OOCITA

Prva donacija jajnih stanica obavljena je 1984. godine, te je od tada popularnost ove metode rasla. Donacija jajnih stanica kod pacijenata s POI je učinkovita, a stopa trudnoće nakon jednog ciklusa donacije iznosi 40%, nakon četiri ciklusa doseže i 70-80%. Zbog visoke stope kardiovaskularnih anomalija, pacijenti s Turnerovim sindromom prije nego što pokušaju zatrudnjeti trebaju proći liječničku i kardiovaskularnu kontrolu što smanjuje visoku stopu smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti tijekom trudnoće. Trudnoće ostvarene donacijom oocita povezane su s višom stopom poremećaja placente u trudnoći, kao što su gestacijska hipertenzija i preeklampsija (40). Pacijentima s povećanim rizikom od razvoja POI, prije kemoterapije ili zračenja, savjetuje se krioprezervacija oocita ili embrija (41).

## IN VITRO AKTIVACIJA (IVA)

IVA je nova tehnika koja stimulira rast primordijalnih folikula i njihov razvoj u kompetentne oocite. Primordijalni se folikuli mogu naći u jajnicima čak 75% pacijenata s POI, te se iskorištavaju za liječenje neplodnosti. Na taj način, pacijenti s POI mogu ostvariti potomstvo koristeći vlastite gene (5). IVA uključuje prekidanje fragmentacije jajnika preko Hippo signalnog puta i liječenje stimulatorom fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K), koji se koristi za aktiviranje uspavanih primordijalnih folikula i onih zaostalih u preantralnom i sekundarnom stadiju. IVA uključuje laparoskopsku operaciju uklanjanja jajnika, koji se zatim reže na kortikalne trake i krioperzervira. Nakon odmrzavanja se trake dalje se fragmentiraju i inkubiraju dva dana sa PI3K stimulatorima, te se zatim

laparoskopski autotransplantiraju. Zatim započinje puni protokol stimulacije jajnika i IVF postupak (40).

Pokazalo se kako IVA jajnika koja koristi autologne matične stanice iz koštane srži i čimbenike rasta iz autologne PRP dovodi do poboljšanja endokrinih i reproduktivnih funkcija kod pacijentica s insuficijencijom jajnika. Intervencija je rezultirala povećanjem volumena jajnika, poboljšanom prokrvljenošću jajnika i pojačanom proizvodnjom hormona.

Pretpostavlja se da ovaj postupak stimulira razvoj folikula i potiče aktivaciju uspavanih folikula, što dovodi do obnove funkcije jajnika. U istraživanju ovakvog IVA postupka nisu prijavljeni značajni štetni događaji. To sugerira da bi autologna IVA mogla biti održiva i sigurna opcija liječenja za pacijente s POI. Potrebna su daljnja istraživanja i veće studije kako bi se potvrdili i proširili ovi rezultati (42).

## MATIČNE STANICE

Matične su stanice nediferencirane stanice sa sposobnošću samoobnavljanja, neograničene proliferacije i višestruke diferencijacije. Prema podrijetlu se klasificiraju u više podskupina : embrionalne matične stanice (ESC), adultne matične stanice (ASC) i inducirane pluripotentne matične stanice (iPSC). Mezenhimalne matične stanice (MSC) spadaju u skupinu ASC izoliranih iz više tkiva, uključujući koštanu srž, masno tkivo, menstrualnu krv, pupkovinu, amnijsku tekućinu i placentu (5).

Razne su studije rađene kako bi se istražila primjena matičnih stanica u liječenju POI. Na štakorskim modelima s POI rađeno je testiranje učinka umbilikalnih mezenhimalnih matičnih stanica, te je dokazano poboljšanje POI. Zamijećeno je poboljšanje funkcije jajnika, s povećanim razvojem folikula, povećanom razinom hormona i poboljšanim ishodima plodnosti. Pretpostavljeni je mehanizam ovih pojava parakrino djelovanje, koje uključuje izlučivanje različitih faktora rasta i citokina koji potiču popravak i regeneraciju tkiva. Trenutno se ova terapija smatra sigurnom, jer nisu primijećeni nikakvi štetni događaji ili tumorigenost. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se potvrdili ovi rezultati i istražila mogućnost terapije umbilikalnim matičnim stanicama za pacijente s POI (43).

Pokazalo se da korisnu ulogu u promicanju oporavka POI u štakorskih modela imaju i stromalne stanice izolirane iz humane menstrualne krvi. Njihova primjena rezultirala je boljom regulacijom homeostaze tjelesnih hormona, poticanjem normalnog razvoja folikula, ponovnom uspostavom ritmičnosti izlučivanja estrogena, ublažavanjem apoptoze stanica jajnika i modulacijom ekspresije povezanih funkcionalnih molekula. Ovi učinci pripisani su regulaciji PI3K/FAK/AKT (fosfatidilinozitol-3-kinaza/fokalna adhezijska kinaza/protein kinaza B) signalnog puta ovisnog o ovarijskom ekstracelularnom matriksu. Stanice izolirane iz menstrualne krvi potiču ekspresiju komponenti ovarijskog ekstracelularnog matriksa, kao što su kolagen i fibronektin, koji imaju ključnu ulogu u podržavanju rasta folikula i funkcije jajnika. Ova se vrsta terapije smatra dobrom zbog svoje neinvazivnosti, lako dostupnog izvora stanica i trenutnog nepostojanja nuspojava, međutim daljnja su istraživanja potrebna prije terapijske primjene na ljudima (44).

Istražuje se i terapijski potencijal mezenhimalnih matičnih stanica deriviranih iz koštane srži. Te stanice imaju nisku imunogenost i lako su dostupne. MSC iz koštane srži mogu poboljšati funkciju POI jajnika različitim mehanizmima uključujući parakrino, angiogenezom, antifibrozni učinkom, protuupalnom i imunološkom regulacijom, sprečavanjem oksidativnog stresa, inhibicijom apoptoze, prijenosom mitohondrija i regulacijom autofagije. Njihova se učinkovitost i sigurnost dodatno optimiziraju putem genetske modifikacije, predtretmana ili sutransplantacije i obrade biomaterijala. Kao dodatna terapijska opcija za POI mogli bi se koristiti i egzosomi koje luče MSC, bez potrebe za stanicama. Pokazuju se obećavajući rezultati, na životinjskim modelima i u kliničkim ispitivanjima na ljudima. Međutim, potrebna je optimizacija metode isporuke stanica, a dugoročni učinci i sigurnosni profili nisu u potpunosti poznati, te su potrebna provođenja većih kliničkih ispitivanja da bi se ova terapija uključila u liječenje POI (45).

Također se koriste i matične stanice dobivene iz masnog tkiva, koje su lako dostupne, što ih čini idealnim terapijskim stanicama. Njihova implantacija u mišjih je modela inducirala angiogenezu, obnovila broj folikula i žutih tijela, te na taj način popravila oštećenje jajnika (46). U prvom kliničkom istraživanju adipoznih matičnih stanica na ljudima, pokazalo se da ove stanice dovode do smanjenja FSH i ponovne uspostave menstrualnog krvarenja, te da nemaju otkrivenih štetnih posljedica. Daljnja će istraživanja na ovom području također biti potrebna (47).



Amnionske mezenhimalne matične stanice još su jedne od stanica čija se učinkovitost u POI ispituje. Dokazano su smanjile ekspresiju upalnih citokina, što je dovelo do inhibicije upale jajnika kod štakora s POI. Tretiranje pulsirajućim ultrazvukom niskog intenziteta prije upotrebe amnionskih stanica, pojačalo je protuupalni učinak (5).

## INTRAOVARIJALNA INFUZIJA PLAZME BOGATE TROMBOCITIMA (PRP)

Intraovarijalna infuzija PRP još je jedan novi pristup liječenju POI. Visoke se koncentracije trombocita u ovom preparatu dobivaju iz periferne krvi pacijenata centrifugiranjem. Učinkovitost ovisi o sadržaju  $\alpha$ -granula, koje su visoko obogaćene proteinima, hormonima i faktorima rasta. Oslobađanje bioaktivnih proteina potiče proliferaciju i diferencijaciju stanica. Aktivirani trombociti otpuštaju visoke koncentracije hormona i faktora rasta, te pomoću njih stimuliraju angiogenezu, anabolizam i kontrolu upale. Ovi procesi dovode do cijeljenja i regeneracije tkiva. Gen GDF-9, uključen u potencijal sazrijevanja jajnih stanica, mutiran je u POI, a on se može naći u PRP (5).

Infuzija PRP poboljšava parametre rezerve jajnika - povećava serumski AMH, povećava broj antralnih folikula i smanjuje serumski FSH, što dovodi do većeg broja uspješnih oplodnji i stvaranja kvalitetnijih embrija. Međutim, u pacijenata bez antralnih folikula u vrijeme PRP tretmana, uvidjela se manja vjerojatnost odgovora na liječenje u usporedbi s onim pacijentima sa jednim ili dva antralna folikula. Također, manja je vjerojatnost koristi tretmana u pacijenata s nižim serumskim vrijednostima AMH i višim FSH. Potrebna su buduća randomizirana kontrolirana ispitivanja kako bi se procijenila učinkovitost primjene infuzije PRP u ostvarivanju kliničke trudnoće i kako bi se procijenile stope živorođenih. Potrebno je i utvrditi koje bi bile optimalne razine serumskog AMH ili drugog markera ovarijske rezerve uz koje će infuzija PRP biti uspješna, te identificiranje subpopulacije koja bi imala najviše koristi od PRP (48).

## PSIHOLOŠKA POTPORA

Dijagnoza POI najčešće je neočekivana, spoznaja o ugroženoj plodnosti, strah od preranog starenja i diskriminacije mogu loše utjecati na psihološko zdravlje pacijenata.

Pacijenti s POI češće od onih bez dijagnoze prijavljuju smanjeno samopouzdanje, povećanu socijalnu anksioznost, sramežljivost i simptome depresije. Rano psihološko savjetovanje trebalo bi preporučiti svim pacijentima, te ga učiniti lako dostupnim (6). Jedno je istraživanje procjenjivalo učinak 'mindfulness' meditacije na kvalitetu života pacijenata s POI. 'Mindfulness' je metoda u psihoterapiji u kojoj se pacijente uči samokontroli, većoj fleksibilnosti, koncentraciji i prihvaćanju. Nakon 3 mjeseca terapije pacijenti su prijavili značajno bolju kvalitetu života, u smislu poboljšanog vazomotornog, psihološkog, fizičkog i seksualnog zdravlja. Također se smanjila učestalost i ozbiljnost napadaja vrućine (49).

## DRUGE METODE LIJEČENJA

Pokazalo se da vitamin C poboljšava potencijal humanih amnionskih epitelnih stanica u mišjih modela. Prikazana je mogućnost vitamina C da poveća sposobnost proliferacije i migracije amnionskih stanica, te da potakne ekspresiju markera pluripotencije i parakrinu funkciju tih stanica in vitro. Također je povećan i terapijski potencijal amnionskih stanica u očuvanju stanica jajnika i spašavanju funkcije jajnika nakon liječenja vitaminom C u odnosu na stanice koje nisu tretirane vitaminom C (50). Suplementacija antioksidansima selenom i vitaminom E može povećati razinu AMH, broj antralnih folikula i volumen jajnika u pacijenata s POI (51).

Primjena niacina u mišjih modela u, u kojih je POI induciran kemoterapijom ili zračenjem, rezultirala je smanjenjem apoptoze i rastom granulosa stanica i folikula (52).

Jedna je studija uspoređivala omjere vitamina A i totalnog kolesterola u serumu pacijenata s i bez dijagnoze POI. Pokazalo se kako je taj omjer značajno niži u pacijenata s POI, odnosno omjer vitamin A/totalni kolesterol bio je obrnuto povezan s rizikom POI, što bi moglo značiti da razine vitamina A mogu biti povezane s razvojem POI. Vitamin A pripada skupini vitamina toplivih u mastima, a njegove razine u plazmi mijenjaju se s ukupnom razinom lipida, te se iz tog razloga primjenjivao omjer vitamin A/totalni kolesterol kako bi se eliminirao učinak lipida u procjeni uloge vitamina A u POI. Ovo istraživanje pokazalo je kako bi se omjer vitamin A/totalni kolesterol mogao koristiti kao prediktor učestalosti POI. Zaključeno je kako vitamin A može imati zaštitnu

ulogu u tkivu jajnika, a povećanje unosa hrane bogate vitaminom A ili korištenje dodataka prehrani vitaminom A može pomoći u prevenciji i liječenju POI (53).

Klinička opažanja sugeriraju da se akupunktura, vrsta liječenja u tradicionalnoj kineskoj medicini, potencijalno može koristiti za povećanje učinkovitosti i stope odgovora na kliničko liječenje POI, te da može utjecati na smanjenje serumskih razina FSH i LH i povećanje serumskih razina estradiola. Akupunktura je sigurna metoda, za koju su se kineski stručnjaci složili da može koristiti kao pomoćna ili privremena alternativna terapija u liječenju POI (54).

U jednom je istraživanju testirana terapijska primjena pulsirajućeg ultrazvuka niskog intenziteta na štakorima s POI. Rezultati studije pokazali su da liječenje ultrazvukom nije imalo očitih učinaka na stopu trudnoće, plodnost štakora i razine AMH, međutim popravile su se razine E2 i FSH - razine E2 su porasle, a FSH se smanjio, te se povećao broj folikula (55).

## 6. ZAKLJUČAK

Prijevremena ovarijska insuficijencija sindrom je uzrokovan uranjenim prestankom normalnog funkcioniranja jajnika, što rezultira smanjenom razinom spolnih hormona i dovodi do simptoma nalik menopauzi. Iako je u nekim slučajevima etiologija ovog poremećaja poznata, u većini etiologija ostaje nepotpuno definirana. Međutim razvojem dijagnostičkih se metoda, novi uzroci sve češće pronalaze. S obzirom na rani nastup manjka spolnih hormona, osim na reproduktivni sustav, ovaj će poremećaj imati dugoročne posljedice i na urinarni, koštani i kardiovaskularni sustav. Kako bi se te posljedice donekle usporile i sprječile, terapija se započinje s ranom primjenom hormonskog nadomjesnog liječenja. Osim na fizičko zdravlje, POI utječe i na psihološko zdravlje pacijenata, te je potrebno psihološku potporu preporučiti i učiniti dostupnom svim pacijentima s dijagnozom POI. Mnoge se nove metode liječenja POI trenutno istražuju, te ukazuju na obećavajuće rezultate u kontroli simptoma i postizanju trudnoće.

## 7. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof.dr.sc Marini Šprem Goldštajn, na pristupačnosti, savjetima i vodstvu u pisanju ovog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, Slađani i Denisu, i svojoj sestri Moni, na neizmjerljivoj potpori tijekom mojeg školovanja. Moja postignuća bez njih ne bi bila moguća.

Hvala i svim prijateljima i kolegama, na savjetima, pomoći, društvu i mnogim dobrim sjećanjima.

## 8. POPIS LITERATURE

1. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol.* 2021 May 10;9:672890.
2. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am J Med Sci.* 1942 Nov;204(5):652–48.
3. Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Sep;17(3):105–8.
4. Zhang X, Lu Y, Wu S, Zhao X, Li S, Zhang S, et al. Estimates of global research productivity in primary ovarian insufficiency from 2000 to 2021: Bibliometric analysis. *Front Endocrinol.* 2022 Oct 26;13:959905.
5. Huang Q yi, Chen S rong, Chen J ming, Shi Q yang, Lin S. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Dec;20(1):28.
6. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research.* 2017 Nov;6:2069.
7. Fortuño C, Labarta E. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Dec;31(12):1573–85.
8. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N. Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet.* 1999 Oct;36(10):767–70.
9. Peluso JJ, Pru CA, Liu X, Kelp NC, Pru JK. Progesterone receptor membrane component 1 and 2 regulate granulosa cell mitosis and survival through a NFkB-dependent mechanism. *Biol Reprod.* 2019 Jun;100(6):1571–80.
10. Santos M, Cordts EB, Peluso C, Dornas M, Neto FHV, Bianco B, et al. Association of BMP15 and GDF9 variants to premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Oct;36(10):2163–9.
11. Liu H, Xu X, Han T, Yan L, Cheng L, Qin Y, et al. A novel homozygous mutation in the FSHR gene is causative for primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2017 Dec 1;108(6):1050-1055.e2.
12. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet.* 2017;91(2):183–98.

13. Yang X, He W, Gong F, Li W, Li X, Zhong C, et al. Novel FOXL2 mutations cause blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome with premature ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Jan 29;6(2):261–7.
14. Fridovich-Keil JL, Gubbels CS, Spencer JB, Sanders RD, Land JA, Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):357–66.
15. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, Grymowicz M, Smolarczyk K, Kostrzak A, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency—Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 5;22(5):2594.
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature Ovarian Insufficiency: New Perspectives on Genetic Cause and Phenotypic Spectrum. *Endocr Rev*. 2016 Dec 1;37(6):609–35.
17. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov;21(6):787–808.
18. Liu H, Wei X, Sha Y, Liu W, Gao H, Lin J, et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention. *J Ovarian Res*. 2020 Sep 22;13:114.
19. Peng T, Lv C, Tan H, Jiafeng H, He H, Wang Y, et al. Novel PMM2 missense mutation in a Chinese family with non-syndromic premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Feb 1;37.
20. Christofolini DM, Cordts EB, Santos-Pinheiro F, Kayaki EA, Dornas MCF, Santos M de C, et al. How polymorphic markers contribute to genetic diseases in different populations? The study of inhibin A for premature ovarian insufficiency. *Einstein*. 2017;15(3):269–72.
21. Sassi A, Désir J, Gheldof A, Dooren SV, Peyrassol X, Abramowicz M, et al. Commentary on NOBOX Mutations in Premature Ovarian Insufficiency. *Arch Mol Biol Genet*. 2022 Mar 4;Volume 1(Issue 1):29–33.
22. Qin Y, Sun M, You L, Wei D, Sun J, Liang X, et al. ESR1, HK3 and BRSK1 gene variants are associated with both age at natural menopause and premature ovarian failure. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Jan 17;7(1):5.
23. Wang H, Li G, Zhang J, Gao F, Li W, Qin Y, et al. Novel WT1 Missense Mutations in Han Chinese Women with Premature Ovarian Failure. *Sci Rep*. 2015 Sep 11;5(1):13983.
24. Turkyilmaz A, Alavanda C, Ates EA, Geckinli BB, Polat H, Gokcu M, et al. Whole-exome sequencing reveals new potential genes and variants in patients with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Mar;39(3):695–710.
25. Karska P, Matonog A, Sieradzka P, Kowalczyk K, Madej P. Fresh insight into premature ovarian insufficiency. *Ginekol Pol*. 2021;92(7):518–24.

26. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol.* 2021;12:626924.
27. Calik-Ksepka A, Grymowicz M, Rudnicka E, Skórska J, Machura P, Pięta W, et al. Signs and symptoms, evaluation, and management of genitourinary tract consequences of premature ovarian insufficiency. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Sep;17(3):131–4.
28. Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Męczekalski B. Bone health and evaluation of bone mineral density in patients with premature ovarian insufficiency. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Sep;17(3):112–6.
29. Podfigurna A, Męczekalski B. Cardiovascular health in patients with premature ovarian insufficiency. Management of long-term consequences. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Sep;17(3):109–11.
30. Xi D, Chen B, Tao H, Xu Y, Chen G. The risk of depressive and anxiety symptoms in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* 2023;26(1):1–10.
31. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 May;31(5):926–37.
32. Słopian RS, Warenik-Szymankiewicz A. Premature ovarian failure: diagnosis and treatment. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014 Dec 10;41(6):659–61.
33. Yu L, Qing X. Diagnosis of Idiopathic Premature Ovarian Failure by Color Doppler Ultrasound under the Intelligent Segmentation Algorithm. *Comput Math Methods Med.* 2022 May 25;2022:2645607.
34. Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pięta W, Calik-Ksepka A, Skórska J, et al. Premature ovarian insufficiency – hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2018 Sep;17(3):135–8.
35. Podfigurna A, Maciejewska-Jeske M, Nadolna M, Mikołajska-Ptas P, Szeliga A, Bilinski P, et al. Impact of Hormonal Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Premature Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Med.* 2020 Dec 7;9(12):3961.
36. Sato T, Kusuhara A, Kasahara Y, Haino T, Kishi H, Okamoto A. Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency. *Reprod Med Biol.* 2021 Mar 19;20(2):234–40.
37. Jiang L, Fei H, Tong J, Zhou J, Zhu J, Jin X, et al. Hormone Replacement Therapy Reverses Gut Microbiome and Serum Metabolome Alterations in Premature Ovarian Insufficiency. *Front Endocrinol.* 2021 Dec 23;12:794496.
38. Ishizuka B, Furuya M, Kimura M, Kamioka E, Kawamura K. Live Birth Rate in Patients With Premature Ovarian Insufficiency During Long-Term Follow-Up Under Hormone Replacement With or Without Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol.* 2021 Dec 17;12:795724.



39. Soman M, Huang LC, Cai WH, Xu JB, Chen JY, He RK, et al. Serum androgen profiles in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Menopause N Y N*. 2019 Jan;26(1):78–93.
40. Męczekalski B, Maciejewska-Jeske M, Podfigurna A. Reproduction in premature ovarian insufficiency patients – from latest studies to therapeutic approach. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev*. 2018 Sep;17(3):117–9.
41. Paschou S, Augoulea A, Syggelos N, Lambrinouadaki I. Premature Ovarian Insufficiency. 2019. 2(1):5–9.
42. Tinjić S, Abazović D, Ljubić D, Vojvodić D, Božanović T, Ibrišimović M, et al. Influence of Autologous In Vitro Activation of Ovaries by Stem Cells and Growth Factors on Endocrine and Reproductive Function of Patients with Ovarian Insufficiency-A Clinical Trial Study. *Int J Fertil Steril*. 2021;15(3):178–88.
43. Zhang M, Xie T, Dai W, Zhao B, Zheng Y, Hu J, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Ameliorate Premature Ovarian Insufficiency in Rats. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2022 May 30;2022:9228456.
44. Feng P, Li P, Tan J. Human Menstrual Blood-Derived Stromal Cells Promote Recovery of Premature Ovarian Insufficiency Via Regulating the ECM-Dependent FAK/AKT Signaling. *Stem Cell Rev*. 2019;15(2):241–55.
45. Huang Y, Zhu M, Liu Z, Hu R, Li F, Song Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure: Mechanisms and prospects. *Front Immunol*. 2022 Oct 27;13:997808.
46. Terraciano P, Garcez T, Ayres L, Durli I, Baggio M, Kuhl CP, et al. Cell Therapy for Chemically Induced Ovarian Failure in Mice. *Stem Cells Int*. 2014;2014:720753.
47. Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, Ahmadi F, Eftekhari-Yazdi P, Vesali S, et al. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human. *J Ovarian Res*. 2021 Jan 6;14:5.
48. Panda SR, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients With Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency. *Cureus*. 12(12):e12037.
49. Pyri F, Abedi P, Maraghi E, Jefreh MG. The Effect of Mindfulness on Quality of Life among Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Randomized Clinical Trial. *J -Life Health*. 2021;12(2):116–21.
50. Hou S, Ding C, Shen H, Qian C, Zou Q, Lu J, et al. Vitamin C improves the therapeutic potential of human amniotic epithelial cells in premature ovarian insufficiency disease. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Apr 22;11:159.
51. Safiyeh FD, Mojgan M, Parviz S, Sakineh MA, Behnaz SO. The effect of selenium and vitamin E supplementation on anti-Mullerian hormone and antral follicle count

- in infertile women with occult premature ovarian insufficiency: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2021 Jan 1;56:102533.
52. Wang S, Sun M, Yu L, Wang Y, Yao Y, Wang D. Niacin Inhibits Apoptosis and Rescues Premature Ovarian Failure. *Cell Physiol Biochem*. 2018;50(6):2060–70.
53. Chen P, Song Y, Xu W, Huang Y, Jia Y, Li C, et al. Association between serum vitamin A levels and premature ovarian insufficiency: a case–control, cross-sectional survey study. *BMC Endocr Disord*. 2022 Apr 4;22:88.
54. Huang L, Chen Y, Luo M, Tang Y, Wei S. Acupuncture for patients with premature ovarian insufficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May 3;98(18):e15444.
55. Tang H, Liu Y, Fan Y, Li C. Therapeutic Effects of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Premature Ovarian Insufficiency. *Ultrasound Med Biol*. 2021 Aug 1;47(8):2377–87.

## 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. veljače 1999. godine u Virovitici. U Zagrebu sam pohađala Osnovnu školu Špansko Oranice i Gimnaziju Lucijana Vranjanina. Maturirala sam 2017. godine. Medicinski sam fakultet upisala 2017./2018. akademske godine. Tijekom fakultetskog sam obrazovanja sudjelovala na CROSS-u 2020. i 2022. godine, te sam bila član CroMSIC-a.