

Indukcija ovulacije u pacijentica s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Bajan, Manuela

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:105:633829>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Manuela Bajan

Indukcija ovulacije u pacijentica s hipogonadotropnim hipogonadizmom

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za ginekologiju i opstetriciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Lane Škrgatić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS SKRAĆENICA

FHA – funkcionalna hipotalamička amenoreja (engl. *Functional hypothalamic amenorrhea*)

LH – luteinski hormon

FSH – folikulostimulirajući hormon

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

PCOS – sindrom policističnih jajnika

ACTH – adrenokortikotropni hormon (engl. *Adrenocorticotrophic hormone*)

CrH – kortikotropin otpuštajući ormon (engl. *Corticotrophin – releasing hormone*)

HHA- os – osovina hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda

HHT – os – osovina hipotalamus – hipofiza – štitnjača

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *Insulin – like growth factor 1*)

AMH – anti - Müllerov hormon

hCG – humani horionski gonadotropin

MPO - medicinski pomognuta oplodnja

IUI - intrauterina inseminacija (engl. *Intrauterine insemination*)

IVF - izvantjelesna oplodnja (engl. *In vitro fertilisation*)

ICSI - intracitoplazmatska injekcija spermija (engl. *Intracytoplasmatic sperm injection*)

ET - embriotransfer

SADRŽAJ

SAŽETAK	5
SUMMARY.....	6
1. UVOD	7
2. ETIOLOGIJA HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA (WHO I).....	8
3. PATOGENEZA HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA	11
4. DIJAGNOSTIKA HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA	15
5. PRISTUP LIJEČENJU BOLESNICA S HIPOTALAMIČKOM AMENOREJOM	20
5.1. PROMJENE ŽIVOTNIH NAVIKA I DODACI PREHRANI.....	20
5.2. INDUKCIJA OVULACIJE	23
5.2.1. INDUKCIJA OVULACIJE GONADOTROPINIMA	24
5.2.2. INDUKCIJA OVULACIJE GnRH PUMPOM.....	26
5.3. LIJEČENJE NEPLODNOSTI U BOLESNICA S HIPOGONADOTROPNIM HIPOGONADIZMOM	29
6. ZAKLJUČAK	31
7. ZAHVALE.....	32
8. LITERATURA	33
9. ŽIVOTOPIS	38

SAŽETAK

Indukcija ovulacije u pacijentica s hipogonadotropnim hipogonadizmom

Manuela Bajan

Kontinuiranim naporima liječnika nastoji se smanjiti neplodnost u suvremenom svijetu. Budući da su uzroci neplodnosti raznoliki, stvaraju se protokoli liječenja neplodnosti za svaki pojedini uzrok. Od izuzetne su važnosti klinička istraživanja dosadašnjeg iskustva liječenja neplodnosti određene etiologije kako bi se bolje usmjerilo buduće liječenje. U ovome je radu prikazan pristup obradi i liječenju neplodnosti u bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom.

Hipogonadotropni hipogonadizam je poremećaj reproduktivnog sustava i jedan od uzroka neplodnosti karakteriziran sniženim gonadotropinima, hipogonadizmom, anovulacijom i amenorejom. Uzroci mogu biti organskog i funkcionalnog podrijetla te urođeni i stečeni. U dijagnostičkom postupku važno je isključiti po život opasna stanja kao što su tumori u području hipotalamusa i hipofize.

Promjena životnih navika prvi je pristup liječenju funkcionalnog hipogonadotropnog hipogonadizma te je ujedno i priprema za ostvarenje trudnoće. Ukoliko promjene životnih navika ne dovedu do oporavka hipotalamusno-hipofizno-ovarijske osi, pristupa se indukciji ovulacije gonadotropinima ili GnRH pumpom.

Ukoliko se navedenim metodama ne ostvari trudnoća ili postoji dodatni uzrok neplodnosti indicirana je medicinski pomognuta oplodnja. Budući da je izolirana hipotalamička amenoreja jedna od rjeđih indikacija za IVF, potrebna su daljnja klinička istraživanja u ovome području.

Ključne riječi: indukcija ovulacije, hipogonadotropni hipogonadizam, amenoreja, GnRH pumpa, FSH, LH, IVF

SUMMARY

Induction of ovulation in patients with hypogonadotropic hypogonadism

Manuela Bajan

Doctors are continuously trying to reduce infertility in the modern world. Since there are various causes of infertility, infertility approach protocols have been created for each individual cause. Clinical research and experience of treating infertility of a certain etiology is extremely important in order to improve future treatment. This paper summarizes approach and guidelines about treatment of infertility in patients with hypogonadotropic hypogonadism.

Hypogonadotropic hypogonadism is a condition of reproductive system and one of the cause of infertility with low gonadotropins, hypoestrogenism, anovulation and amenorrhea. Hypogonadotropic hypogonadism can have organic or functional origin, as well as it can be congenital and acquired. During the diagnostic procedure, it is important to exclude life-threatening conditions such as hypothalamic and pituitary tumors.

Lifestyle changes are the first treatment option of functional hypogonadotropic hypogonadism and are also a preparation for pregnancy. If lifestyle changes are not sufficient, ovulation is being induced by gonadotropins or GnRH pumps.

If these methods do not result in pregnancy or if the couple has another cause of infertility as well, the next possibility is assisted reproductive technology. Since isolated hypothalamic amenorrhea is infrequent indication for IVF, further clinical research is needed.

Key words: ovulation induction, hypogonadotropic hypogonadism, amenorrhea, GnRH pump, FSH, LH, IVF

1. UVOD

Napredak humane endokrinologije i reprodukcije kao područja ginekologije omogućuje mnogim neplodnim parovima ostvarenje potomstva. Od izuzetne je važnosti razumijevanje patogeneze određenog uzroka neplodnosti kako bi se što uspješnije pristupilo liječenju. Ovulacija je nužna za postizanje oplodnje te se nastoji temeljem dosadašnjeg iskustva odrediti najbolji način indukcije ovulacije u bolesnica s anovulacijama.

Menstruacijski ciklus definiran je kao razdoblje između dviju menstruacija. Reguliran je na trima razinama: neuroendokrinološki putem hipotalamusa i hipofize, rastom folikula, ovulacijom i stvaranjem corpusa luteuma i spolnih hormona u jajnicima te posljedičnom proliferacijskom i sekrecijskom transformacijom endometrija maternice pod utjecajem estrogena i progesterona.

Rast i razvoj folikula u menstruacijskom ciklusu može se objasniti dvostanično – dvogonadotropnom teorijom. Prema toj teoriji i FSH i LH su nužni za sazrijevanje folikula. FSH potiče folikul na rast i stimulira granulosa stanice na povećanje ekspresije enzima aromataze iz porodice citokroma P450, a LH potiče proizvodnju androgena iz kolesterola i pregnenolona stimulirajući u teka stanicama aktivnost enzima 17α -hidroksilaze. Nastali androgeni difundiraju prema granulosa stanicama u kojima se pomoću aktivnosti enzima aromataze pretvaraju u estrogene. Odgovarajuća razina estrogena u folikulima neophodna je za poticanje djelovanja FSH na indukciju LH receptora na površini granulosa stanica koji omogućuju odgovor na LH u serumu. Djelovanje LH vrška je prijeko potrebno da pokrene intraovarijske mehanizme za sazrijevanje oocite, uspješnu ovulaciju, oplodnju i implantaciju blastociste (1).

Amenoreja je definirana kao izostanak menstruacije kod žena koje nikada nisu menstruirale i tada se naziva primarna amenoreja odnosno kao izostanak menstruacije duže od 6 mjeseci kod žena koje su prije menstruirale - sekundarna amenoreja. Podjela na primarnu i sekundarnu amenoreju usmjerava prema etiologiji, a pristup obradi i liječenju obiju vrsta amenoreja vrlo je sličan (1). Amenoreja može nastati zbog poremećaja na razini bilo kojeg dijela hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi ili kod pravilnog lučenja hormona zbog poremećenih anatomskih odnosa reproduktivnog trakta. Za menstrualno krvarenje potrebna je odgovarajuća razina hormona koji djeluju na endometrij i neophodni su prohodan vrat maternice, rodnicu i intoritus rodnice (1). Funkcionalna hipotalamička amenoreja je najčešći oblik primarne i sekundarne amenoreje u adolescentica (2). Amenoreja može biti i fiziološka i predstavlja normalno stanje prije puberteta, za vrijeme trudnoće i dojenja, uz korištenje kontinuirane primjene kombiniranih oralnih kontraceptiva i nakon menopauze (1). Anovulacija je definirana kao izostanak ovulacije te se može javljati uz normalan menstrualni ciklus, oligomenoreju ili amenoreju.

Prema podjeli Svjetske zdravstvene organizacije postoje četiri skupine anovulacija (3):

Hipogonadotropna hipogonadalna anovulacija (hipotalamička amenoreja) (skupina I),

Normogonadotropna normoestrogena anovulacija (skupina II),

Hipergonadotropna hipoestrogena anovulacija (skupina III) i

Hiperprolaktinemična anovulacija (skupina IV).

2. ETIOLOGIJA HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA (WHO I)

Hipogonadotropni hipogonadizam (skupina I prema WHO) je stanje reproduktivnog sustava karakterizirano izostankom normalne sinkrone aktivnosti hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi. Razine gonadotropina (LH i FSH) u serumu su snižene ili su na donjoj granici referentnih vrijednosti što onemogućava folikulogenezu te rezultira hipoestrogenizmom, anovulacijom i amenorejom (4). Unatoč funkcionalnoj kompetentnosti ovarija, steroidogeneza i gametogeneza se ne odvijaju zbog nedostatka hormonske stimulacije.

Izrazito širok spektar bolesti i stanja organizma može djelovati na hipotalamus ili hipofizu i uzrokovati poremećaj amplitude ili frekvencije pulsatilne sekrecije GnRH, FSH i LH i posljedično tomu poremetiti prijenos signala hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi. Uzroci mogu biti kongenitalni i stečeni te organski i funkcionalni (1). Diferencijalnodijagnostički u organske uzroke ubrajaju se mnoge genetičke, infiltrativne, malapsorpcijske ili neoplastične bolesti kao što su terminalni stadij bubrežnih i jetrenih bolesti, Kallmannov sindrom (amenoreja i anosmija), celijakija, talassemia major, kraniofaringeom, hemokromatoza, sarkoidoza, Sheehanov sindrom (akutna nekroza adenohipofize u postpartalnom periodu). Trauma i hipermetabolička stanja poput opekline i hipertiroidizma su također mogući uzroci hipogonadotropnog hipogonadizma (5).

Uzrok amenoreje nastale zbog disfunkcije hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi može biti i funkcionalne prirode: zbog pretjeranog stresa, intenzivne tjelovježbe i poremećaja prehrane. Funkcionalna hipotalamička amenoreja je reverzibilna i ujedno je i najčešći uzrok hipogonadotropnog hipogonadizma, obuhvaća 30% svih sekundarnih amenoreja i 3% primarnih amenoreja u žena reproduktivne dobi (6).

Poremećaji prehrane koji mogu uzrokovati amenoreju su anoreksija nervosa i bulimija. Hipotalamička disfunkcija je izraženija kod anoreksije te može utjecati i na druge hipotalamičko-hipofizne osi osim reproduksijske. Kod anoreksije amenoreja može prethoditi, nastati istovremeno ili tek nakon izraženog gubitka tjelesne mase. U nekih žena ciklus ostaje poremećen i nakon uspostave optimalne tjelesne mase (1). Nedavno je opisan hipogonadotropni hipogonadizam povezan s pretilošću budući da pretilost utječe na uspostavu fiziološke hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi. U metabolički aktivnih pretilih žena pretilost dovodi do hipogonadizma, a u žena s inzulinskom rezistencijom i policističnim jajnicima pogoršava kliničku sliku PCOS (7). Funkcionalna hipotalamička amenoreja pojavljuje se i kod amenorejičnih bolesnica normalne tjelesne mase i bez naizgled vidljivih poremećaja prehrane. U presječnom istraživanju 16-godišnjih djevojaka 4.1% ih je imalo sekundarnu amenoreju i 23% je priznalo poremećaje prehrane. 40% djevojaka s amenorejom je postilo. Zanimljivo je da se BMI nije značajno razlikovao kod eumenorejičnih i amenorejičnih djevojaka (8).

Pretjerana tjelovježba kao uzrok amenoreje opaža se kod žena koji se bave sportovima koji su povezani sa značajnim gubitkom masnog tkiva poput baleta, gimnastike i maratona. Kod

sportašica koje imaju menstruaciju, menstrualni je ciklus uglavnom neredovit, a kod djevojaka koji su počele intenzivno trenirati prije menarhe može doći do zakašnjelog puberteta. Sportašice mogu razviti tzv. trijas sportašica koji se sastoji od promjena menstrualnog ciklusa, gubitka masnog tkiva bez ili s poremećajem u prehrani i niske mineralne gustoće kostiju. Kod navedenih sportova potrebno je redovito obavljati probir na trijas sportašica (1).

Amenoreja uzrokovana stresom može biti rezultat i pozitivnih i negativnih stresnih situacija (1). U istraživanju adolescentica s hipotalamičkom amenorejom uzrokovanom stresom glavni stresori bili su uobičajeni životni događaji poput promjene škole ili prekida s dečkom, ali i također teške životne situacije poput kronične bolesti člana obitelji i smrti prijatelja (9). 50% ispitanica u istraživanju prijavilo je život u disfunkcionalnoj obitelji. Bolesnice s hipotalamičkom amenorejom lošije podnose stresne situacije u usporedbi s bolesnicama sa sindromom policističnih jajnika i eumenorejičnom kontrolom (10). Bonazza et al. u svojim su istraživanjima zaključili da su depresija, disfunkcionalni odnos s hranom i perfekcionizam klinički značajni faktori za predispoziciju nastanka hipotalamičke amenoreje (11).

Promatrano iz teleološke perspektive ljudski je organizam u vremenima koja nisu bila pogodna za rađanje djece poput gladi, ekstremnog stresa i tjelesnog napora sprječavao ostvarenje trudnoće amenorejom (1).

Pseudocijeza je rijetko stanje (u medicinskoj literaturi je opisano više od 500 slučajeva) koje se prezentira amenorejom, znakovima i simptomima trudnoće kod bolesnica koje nisu trudne i ukazuje na sposobnost kontroliranja fizioloških procesa mislima (1).

Kemijski spojevi poput bisfenola A i polikloriranih bifenila mogu promijeniti aktivnosti kisspeptina i GnRH djelovanjem na transkripciju odgovarajućih gena ili putem agonizma ili antagonizma estrogena i na taj način uzrokovati hipotalamičku amenoreju (12).

Ukoliko se ne pronađe uzrok hipotalamičke amenoreje klasificira se kao idiopatska.

3. PATOGENEZA HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA

Gubitak tjelesne težine, pretjerana tjelovježba i psihološki stres stimuliraju lučenje CrH iz hipotalamusa i na taj način aktiviraju hipotalamičko-hipofizno-adrenalnu os koja posredstvom različitih neuromodulatora dovodi do povišenja razine ACTH i kortizola u serumu (1).

CrH utječe na pulsatilnost GnRH, a povišeni kortizol suprimira hipotalamičko-pituitarno-ovarijsku os inhibirajući otpuštanje GnRH, ali ne preko glukokortikoidnih receptora nego vjerojatno preko receptora za inzulin, adiponektin i leptin prema istraživanjima Huang et al. (13). Smanjen je odgovor ACTH i kortizola na stimulaciju pomoću CrH najvjerojatnije zbog negativne povratne sprege povezane s hiperkortizolemijom i povišenim razinama ACTH (6).

Povišeni kortizol također suprimira hipotalamičko-hipofizno-tiroidnu os i uzrokuje hipotiroidizam što dovodi do smanjenja bazalnog metabolizma i smanjuje potrošnju energije. Kod hipotalamičke amenoreje razine TSH su nepromijenjene, slobodni T4 je nepromijenjen ili blago snižen, a razine T3 su snižene (6). Razine slobodnog T4 i T3 mogu biti u granicama referentnih vrijednosti zbog smanjenog afiniteta globulina koji veže tiroksin (TBG). Bolesnice su najčešće klinički eutiroidne (2).

Promijenjeno pulsatilno izlučivanje GnRH uzrokuje varijabilne obrasce sekrecije LH. FSH je unutar referentnih vrijednosti ili je snižen, a najčešće je viših vrijednosti nego LH. Kalorijski deficit zbog prevelike potrošnje ili nedostatnog unosa energije djeluje inhibitorno na hipotalamičko-hipofizno-ovarijsku os preusmjeravajući energiju s reproduktivnih procesa na procese nužne za preživljenje organizma. Također u situacijama energetske deficita promijenjena je dinamika osi hormona rasta i inzulinu sličnog faktora rasta 1 (IGF-1). Unatoč povišenim razinama hormona rasta razine IGF-1 su snižene što onemogućuje djelovanje hormona rasta (6).

Važni neuromodulatori u navedenim procesima uključuju kisspeptin, neuropeptid Y, grelin, CrH, β -endorfini i leptin.

Kisspeptin je polipeptid sastavljen od 54 aminokiseline i kodiran KiSS-1 genom te se sintetizira u neuronima arkuatne jezgre hipotalamusa. Tijekom duljih stresnih stanja promjene u sekreciji kisspeptina uzrokuju smanjenje sekrecije GnRH (13). Vežući se na GPR54 receptor formira Kisspeptin/GPR54 kompleks koji stimulira otpuštanje GnRH iz hipotalamusa i potiče aktivnost

hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi (6). Istraživanja su pokazala da mutacije GPR54 gena uzrokuju niske razine gonadotropina i steroidnih hormona, nerazvijene gonade i neplodnost. Također centralno i periferno dodavanje kisspeptina uzrokovali su porast LH i FSH ovisan o dozi dodanog kisspeptina vjerojatno putem aktivacije GnRH neurona. Danas se smatra da su neuroni koji luče kisspeptin u prednjem dijelu mozga odgovorni za aktivaciju reproduktivne funkcije tijekom puberteta (4).

Neuropeptid Y upravlja centrom za apetit u hipotalamusu i inhibira sekreciju GnRH pri niskim razinama estrogena.

Grelin je apetit stimulirajući peptidni hormon koji izlučuju stanice fundusa želudca. Djeluje inhibitorno na sekreciju GnRH, a kod hipotalamičke amenoreje razine grelina su povišene (6).

CrH stimulira sekreciju β -endorfina koji inhibiraju pulzatilnu sekreciju GnRH.

Leptin je protein sastavljen od 167 aminokiselina, a izlučuje se iz bijelog masnog tkiva. Receptori za leptin nalaze se u središnjem živčanom sustavu i u brojnim perifernim tkivima, a leptin je poveznica balansa energije i reprodukcije. Kod hipotalamičke amenoreje razine leptina i adipokina koje također izlučuju stanice masnog tkiva su snižene (6). Bolesnice s anorexijom nervosom imaju niske razine leptina u cirkulaciji, a pretpostavlja se da niske razine leptina stimuliraju neuropeptid Y koji potiče osjećaj gladi i utječe na pulsatilnost GnRH. Leptin vjerojatno djeluje i preko neuromodulatora β -endorfina i α -melanocit-stimulirajućeg hormona (1).

Dvije ekstracelularne kinaze Erk1 i Erk2 reguliraju utjecaj LH na sazrijevanje oocite, rupturu folikula i luteinizaciju (4).

Suprimirana hipotalamičko-hipofizno-ovarijska os rezultira hipoestrogenizmom koji uzrokuje kratkoročne, a ukoliko traje dulje vrijeme i dugoročne posljedice za reproduktivni, kardiovaskularni i koštani sustav te za mentalno zdravlje.

Suprimirana hipotalamičko-hipofizno-ovarijska os uzrokuje zakašnjeli pubertet u adolescentica, sekundarnu amenoreju i vrlo rijetko i primarnu amenoreju. Anovulacija i hipoestrogenizam uzrok su neplodnosti mnogih žena reproduktivne dobi. Ukoliko žena s funkcijskom hipotalamičkom amenorejom ostvari trudnoću povećan je rizik za spontani pobačaj, intrauterini zastoj u rastu i prijevremeni porod (14).

Estrogen održava zdravlje kostiju stimulirajući izgradnju i remodeliranje, a inhibirajući resorpciju kostiju. Kako bi se održalo zdravlje kostiju razine estrogena u serumu moraju biti >50 pg/mL. Estrogen također stimulira sintezu IGF-1 koji poboljšava gustoću kostiju (14). Poremećaji prehrane suprimiraju rast i remodeliranje kostiju te onemogućuju postizanje koštane mase koja odgovara dobi. Upravo zbog svega navedenog mlade djevojke s hipotalamičkom amenorejom uzrokovanom poremećajima prehrane imaju 7 puta povišen rizik za frakturu kostiju. Povišen je rizik za razvitak osteopenije i osteoporoze (14). Hipotiroidizam također negativno djeluje na kosti: rast i razvoj kostiju smanjuje za 50%, a resorpciju kostiju smanjuje za 40% što dovodi do povećanog gubitka koštanog tkiva (6).

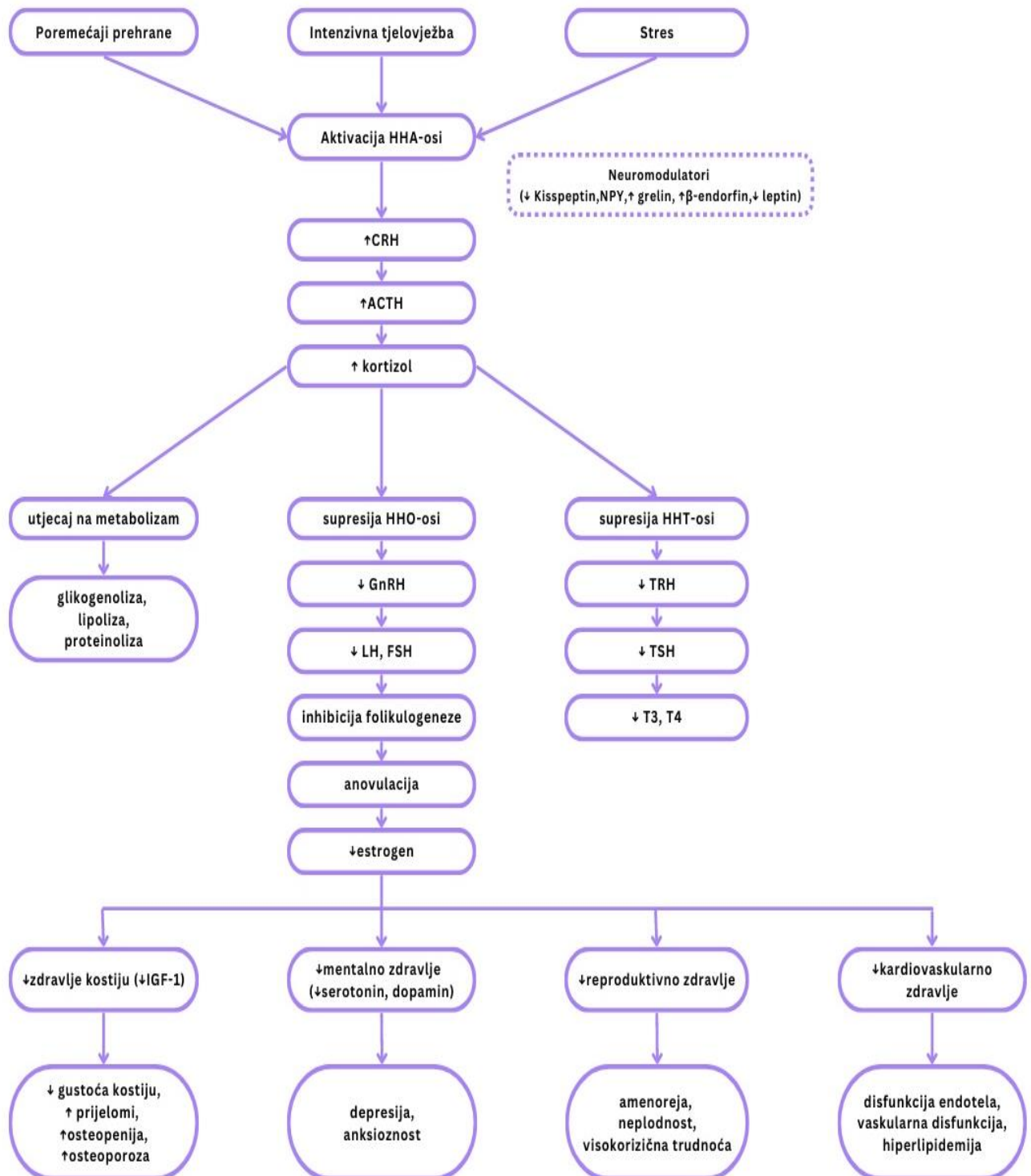
Pretjerana fizička aktivnost i poremećaji u prehrani dovode do negativnog energetskeg balansa i do smanjene mineralne gustoće kostiju. Idealan unos energije je 30 kcal/kg, ispod tih vrijednosti izmijenjeno je lučenje LH (14). U prilog energetskom deficitu idu snižene razine leptina, inzulina i IGF-1 i povišene razine peptida Y i grelina kod bolesnica s hipotalamičkom amenorejom (2).

Estrogen djeluje kardioprotektivno, a hipoestrogenizam uzrokuje disfunkciju endotela krvnih žila i hiperlipidemiju (1).

Estrogen pomoću neuromodulatora serotonina, dopamina i kortizola doprinosi stabilizaciji raspoloženja. Hipoestrogenizam je povezan s depresijom, anksioznošću i seksualnom disfunkcijom (1).

Varijabilni su količina stresa, pretjerane tjelovježbe i gubitak težine potrebni za nastanak hipotalamičke amenoreje. Smatra se da postoji i genetska predispozicija za nastanak hipotalamičke amenoreje budući da u bolesnica s kongenitalnim nedostatkom GnRH postoje mutacije mnogih gena (KAL1, FGFR1, PROKR2, GNRHR) i budući da je vjerojatnost za nastanak hipotalamičke amenoreje individualna (6, 2). U istraživanjima Fontana et al. otkriveno je da različite varijante gena sudjeluju u razvoju i funkciji neurona koji luče GnRH što ide u prilog postojanju genetske predispozicije za razvoj hipotalamičke amenoreje. Epigenetske promjene također imaju utjecaj na funkcioniranje hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi (13).

Slika 1. Patogeneza funkcionalne hipotalamičke amenoreje (14)



4. DIJAGNOSTIKA HIPOGONADOTROPNOG HIPOGONADIZMA

Dijagnoza funkcionalne hipotalamičke amenoreje temelji se na anamnestičkom podatku o amenoreji uz normalnu ili sniženu razinu gonadotropina u serumu (FSH često ima više vrijednosti od LH) i uz sniženu razinu estradiola (E2). U većini slučajeva može se povezati s precipitirajućim faktorom (intenzivna tjelovježba, gubitak tjelesne težine ili stres). Kod bolesnica s novonastalom amenorejom prvo je potrebno isključiti sve ostale uzroke amenoreje da bi se postavila dijagnoza funkcionalne hipotalamičke amenoreje. Pristup bolesnicama s primarnom i sa sekundarnom amenorejom koja je znatno češća uključuje detaljno uzimanje anamneze, klinički pregled, biokemijske nalaze, utvrđivanje estrogenskog statusa progesteronskim testom i u nekim slučajevima MR neurokranija (3).

Tablica 1. Najčešći uzroci hipogonadotropnog hipogonadizma (FHA - funkcionalna hipotalamička amenoreja) (1)

	Poremećaji na razini hipotalamusa	Poremećaji na razini adenohipofize
Urođeni	Idiopatski hipogonadotropni hipogonadizam Kallmannov sindrom	Hipoplazija hipofize
Stečeni	Poremećaji prehrane (FHA) Pretjerana tjelovježba (FHA) Stres (FHA) Tumori Zračenje Trauma Infekcija Infiltrativna bolest Pseudocijeza Kemijski spojevi	Infarkt hipofize (Sheehanov sindrom) Metastaze tumora Makroadenom Infiltrativna bolest Zračenje Trauma

Najčešće se u anamnezi sazna da je bolesnica prije imala redovita menstruacijska krvarenja koja su s vremenom postajala nepravilna i na kraju su prestala pod utjecajem izrazitog stresa, gubitka težine ili intenzivnog vježbanja. Oligomenoreja nije prisutna kod svih žena te se kod nekih odmah nakon redovitih ciklusa odjednom pojavi amenoreja. Ukoliko je bolesnica već imala amenoreju zbog intenzivnog vježbanja koja se uklonila smanjenjem vježbanja, nastavak intenzivnog vježbanja bez povećanog kalorijskog unosa opet će uzrokovati amenoreju. Potrebno je pitati kad je (i je li) nastupila menarha, koliko traju menstruacijski ciklusi i koliko su obilna krvarenja. Rjeđe se bolesnice prezentiraju s primarnom amenorejom nego sa sekundarnom. Budući da amenoreja može nastati kao posljedica zdjelice upalne bolesti, kirurškog zahvata, zračenja, kemoterapija i drugih bolesti potrebno je detaljno pitati bolesnicu o preboljenim bolestima. Potrebno je pitati ima li novonastalih glavobolja ili ispada u vidnom polju što bi upućivalo na leziju središnjeg živčanog sustava. Bilateralni iscjedak iz dojki može nastati zbog hiperprolaktinemije, a ciklička bol u zdjelici može upućivati na mehaničke prepreke u istjecanju menstruacijske krvi. Potrebno je pitati je li bolesnica uzimala antipsihotike budući da navedeni lijekovi mogu uzrokovati hiperprolaktinemiju. Također potrebno je pitati koristi li bolesnica oralne kontraceptive budući da oni mogu uzrokovati amenoreju (1).

Bolesnicu treba pitati je li izgubila na težini i je li bolovala/boluje li od poremećaja prehrane, je li pretjerano vježbala i je li bila izložena značajnom psihičkom stresu. Važno je dobiti o tjelesnoj masi za vrijeme redovitih menstruacijskih ciklusa te tadašnju masu treba usporediti s tjelesnom masom u prisustvu amenoreje. Budući da je funkcionalna hipotalamička amenoreja dijagnoza dobivena nakon što se isključe sve ostale diferencijalne dijagnoze, važno je isključiti postojanje trudnoće i simptoma koji mogu ukazivati na upalne bolesti crijeva, celijakiju, bolesti štitnjače, primarnu insuficijenciju jajnika, policističnu bolest jajnika, neklasičnu kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju, hiperprolaktinemiju, hipopituitarizam i anosmiju, intrakranijalnu leziju i ostala stanja povezana s amenorejom i oligomenorejom (3).

Tjelesni izgled i opći dojam bolesnice značajni su za diferencijalnodijagnostičko usmjerenje. Kliničkim pregledom se najčešće neće uočiti abnormalnosti ukoliko se radi o hipotalamičkoj amenoreji (1).

Potrebno je detaljno pregledati vanjske i unutarnje spolne organe bolesnice. Crvenilo i suhoća vaginalne sluznice upućuju na hipoestrogenizam. Kod svih bolesnica potrebno je učiniti transvaginalni ili transabdominalni ultrazvučni pregled unutarnjih reproduktivnih organa (3).

Biokemijska analiza uzroka amenoreje uključuje određivanje HCG-a za isključenje trudnoće, koncentracije prolaktina za isključenje hiperprolaktinemije te TSH, T4 za isključivanje bolesti štitnjače. S obzirom na dokazanu povezanost između hiperprolaktinemije i hipotireoze oba hormona PRL i TSH određuju se istovremeno. Iscrpljenu ovarijsku rezervu isključiti ćemo mjerenjem serumske koncentracije AMH. U obradi hipotalamičke amenoreje neizostavno se mjere serumske razine FSH, LH i E2 (1).

Ukoliko postoje naznake hiperandrogenizma potrebno je izmjeriti koncentraciju androgena (ukupni testosteron, SHBG, slobodni testosteron, androstendion i DHEAS). Važno je naglasiti da sportašice sa sindromom policističnih jajnika najčešće nisu pretile i imaju manje izražene simptome hiperandrogenizma (3).

Niske razine LH, FSH i E2 nalaze se kod bolesnica s hipotalamičkom amenorejom, ali također i kod ostalih uzroka hipogonadotropnog hipogonadizma uključujući i hipotalamičke i hipofizne tumore. Kod mnogih bolesnica s hipotalamičkom amenorejom (pogotovo tijekom oporavka) razine FSH i LH su u granicama referentnih vrijednosti s višim FSH od LH (1).

Potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, SE ili CRP i izmjeriti glavne metaboličke parametre zbog isključivanja upalnih bolesti. Također za isključivanje celijakije potrebno je izmjeriti razinu odgovarajućih protutijela. Važno je odrediti koncentraciju elektrolita u serumu u bolesnica s poremećajima prehrane budući da mogu ugroziti život i ukoliko postoji značajan disbalans elektrolita potrebno je snimiti EKG kako bi se isključile aritmije (1).

Progesteronski test pomaže u diferenciranju hipotalamičke amenoreje, stanja uzrokovanog nedostatkom E2 gdje neće doći do prijelomnog krvarenja od primjerice PCOS a gdje su razine E2 normalne pa će dodavanje progesterona uzrokovati krvarenje budući da je prethodno došlo do zadebljanja maternice pod utjecajem estrogena. Krvarenje nakon progesteronskog testa može nastupiti u i do 40% žena s hipotalamičkom amenorejom uzrokovanom stresom, gubitkom tjelesne mase ili pretjeranom tjelovježbom zbog zadebljanja endometrija koje je nastalo prije pojave hipotalamičke amenoreje (1).

Ukoliko su FSH, LH i E2 sniženi, bolesnica ima hipogonadotropni hipogonadizam (najvjerojatnije funkcionalnu hipotalamičku amenoreju ukoliko anamnestički podatci pobuđuju sumnju). Žene sa sindromom policističnih jajnika imaju normalne razine E2, nerijetko se nalaze više vrijednosti LH od FSH te povišene razine androgena. Prilikom evaluacije uzroka primarne amenoreje progesteronskim testom isključuju se anatomske prepreke otjecanju menstrualne krvi na razini uterusa, cerviksa i vagine (3).

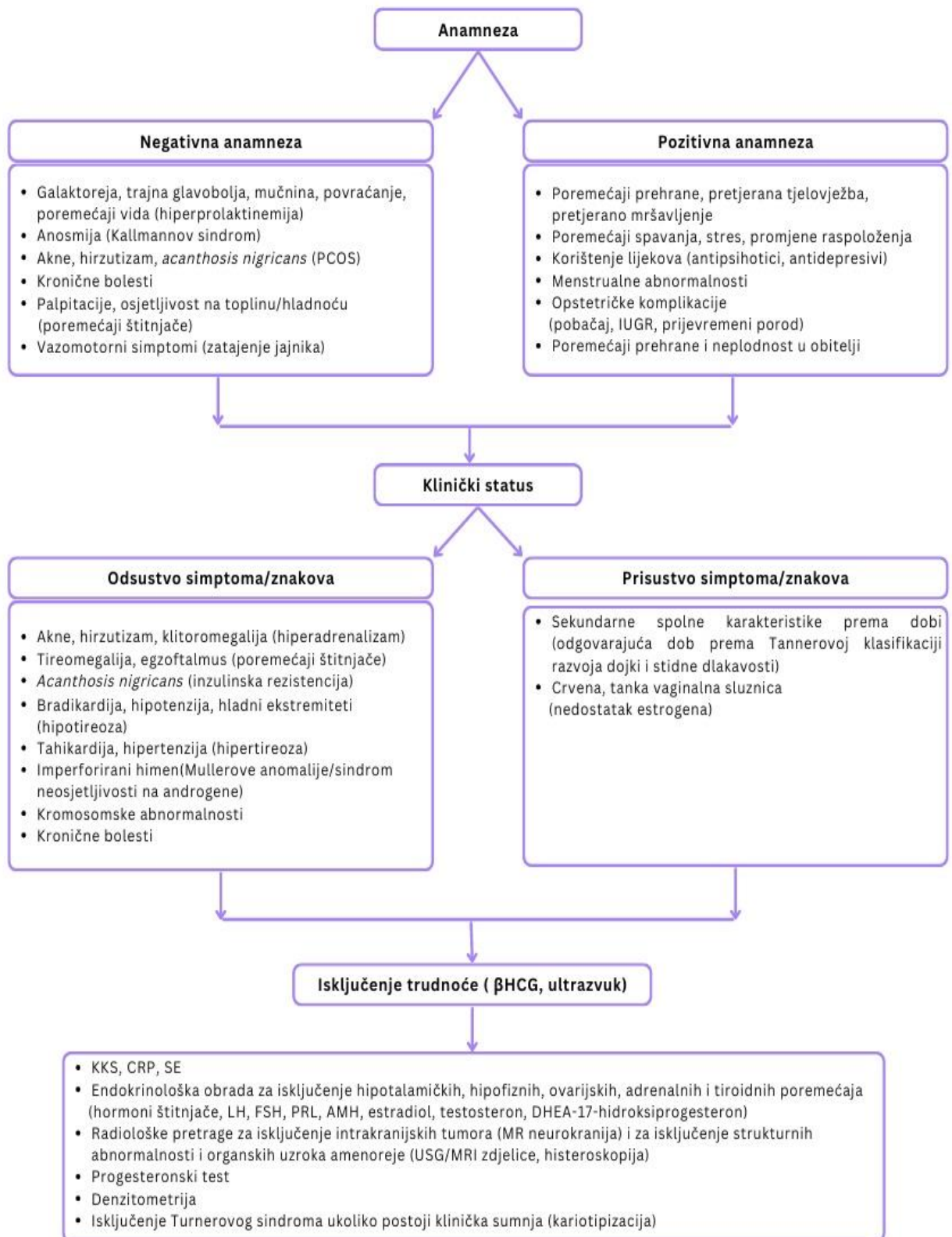
Magnetska rezonanca neurokranija nužna je kod svih bolesnica s nepoznatom etiologijom hipogonadotropnog hipogonadizma i u svih žena sa simptomima bolesti središnjeg živčanog sustava kao što su ispadi vidnog polja, glavobolje, simptomi zbog nedostatka ostalih hipofiznih hormona. Magnetska rezonanca nije potrebna ukoliko je u anamnezi naveden intenzivan stres, gubitak na težini ili pretjerana tjelovježba i nisu prisutni simptomi koji upućuju na bolest središnjeg živčanog sustava (3).

Denzitometrija (dvoenergetska apsorpciometrija, DXA) je indicirana ukoliko amenoreja traje dulje od 6 mjeseci ili ukoliko je bolesnica bila u značajnom nutritivnom deficitu ili ukoliko je imala frakture kostiju tijekom amenoreje. Ako se denzitometrijom dokaže snižena mineralna gustoća kostiju potrebno je izmjeriti 25-hidroksi vitamin D kako bi se isključio nedostatak vitamina D. Potrebno je izmjeriti serumske razine kalcija, fosfora, magnezija, PTH, alkalne fosfataze i omjer kalcija i kreatinina u urinu. Ukoliko hipotalamička amenoreja perzistira potrebno je svakih godinu do dvije učiniti evaluaciju koštanog sustava denzitometrijom (3).

Potrebno je isključiti postojanje anksioznosti i poremećaja raspoloženja u bolesnica s hipotalamičkom amenorejom budući da su to česti komorbiditeti (3).

Neplodnost u žena s hipogonadotropnim hipogonadizmom posljedica je anovulacija i najčešće je prolazna i traje jednako dugo kao i amenoreja. Ukoliko neplodnost perzistira i nakon uspostave redovitih menstruacijskih ciklusa u kojima je dokazana ovulacija potrebno je učiniti standardnu obradu neplodnosti u potrazi za ostalim uzrocima.

Slika 2. Dijagnostički algoritam funkcionalne hipotalamičke amenoreje (14)



5. PRISTUP LIJEČENJU BOLESNICA S HIPOGONADOTROPNIM HIPOGONADIZMOM

Hipotalamička amenoreja je u većini slučajeva reverzibilna, a sve mjere liječenja hipotalamičke amenoreje prva su linija pripreme bolesnica za ostvarenje trudnoće. Promjena životnog stila najčešće je dovoljna za ponovnu uspostavu menstrualnog ciklusa, no ponekad je potrebno puno mjeseci za postizanje rezultata. U studiji 71% bolesnica izliječeno je tijekom 7-9 godina, a prediktivni faktori za oporavak bili su viši BMI i niže razine kortizola u serumu. Prije uspostave menstrualnog ciklusa uočen je postupni porast estradiola uvjetovan prethodnim sniženjem razine kortizola u serumu (15).

Prije početka liječenja hipotalamičke amenoreje potrebno je isključiti trudnoću kao mogući uzrok. Bolesnice je potrebno educirati o hipotalamičkoj amenoreji i o njezinim posljedicama ukoliko se ne liječi te naglasiti da ne djeluje negativno samo na reproduktivni sustav nego i na koštani i kardiovaskularni kako bi bolesnice ozbiljnije shvatile svoju ulogu u promjenama životnog stila i liječenja (1).

Najvažniji pristup liječenju je uklanjanje uzroka hipotalamičke amenoreje što dovodi do ponovne uspostave menstrualnog ciklusa i do prevencije dugoročnih posljedica na kostima. Bolesnice s izrazitim energetske deficitom, bradikardijom, hipotenzijom i elektrolitskim disbalansom potrebno je hospitalizirati (5). Budući da je hipotalamička amenoreja najčešće uzrokovana kombinacijom faktora kao što su niska tjelesna težina, prekomjerna tjelovježba, nedostatan unos hrane i stres, potreban je multidisciplinarni pristup.

5.1. PROMJENE ŽIVOTNIH NAVIKA I DODACI PREHRANI

Promjena životnog stila prva je linija liječenja hipotalamičke amenoreje. Pristup pacijentici je individualiziran te sukladno uzroku nastanka hipotalamičke amenoreje slijede promjene životnog stila. Često je potrebno povećati kalorijski unos i smanjiti intenzitet tjelovježbe (1). Nekim bolesnicama dovoljno je dati savjete za povećanje tjelesne težine, a ostale je potrebno uputiti nutricionistu i češće nadzirati. Ukoliko je u pitanju psihijatrijski razlog suboptimalne tjelesne težine, potrebno je uputiti pacijenticu i psihijatru. Navedene promjene optimizirat će

tjelesnu težinu, a nakon više od 6 mjeseci optimalne tjelesne težine očekuje se uspostava menstruacije i ovulacije. Porast težine od 5% ili dobitak na težini 1 ili 2 kg mogu ponovno uspostaviti spontane menstruacije. Potrebno je bolesnice kontrolirati svaka 2 ili 3 mjeseca i pratiti njihov oporavak (14).

Mlade žene s hipotalamičkom amenorejom teže podnose stres i pod većim su rizikom za razvoj depresije (2). Ukoliko je stres glavni uzrok hipotalamičke amenoreje i u slučaju da se nakon promjene prehrane i reduciranja tjelovježbe ne uspije uspostaviti spontana menstruacija, potrebna je konzultacija psihijatra. Cilj je ukloniti stresore i smanjiti utjecaj stresa na organizam. Kognitivno bihevioralna terapija djeluje na poboljšanje razina hormona u serumu (kortizol, TSH, leptin) i pospješuje uspostavljanje ovulacije (14). Kondoh et al proučavali su žene 15-33 godine liječene psihoedukacijom s naglaskom na upravljanje stresom. Više navedenih bolesnica se izliječilo i to u kraćem vremenskom intervalu u usporedbi s pacijenticama s hipotalamičkom amenorejom uzrokovanom neodgovarajućom tjelesnom težinom (81.8% vs 54.0%) (16). U randomiziranoj kontroliranoj studiji učinka dvadesetotjedne kognitivno bihevioralne terapije na liječenje bolesnica s hipotalamičkom amenorejom pokazano je da je veći dio bolesnica kod kojih je provedena bihevioralna terapija imalo je višu ovarijsku aktivnost mjerenu razinama estradiola i progesterona u serumu (87.5%) u odnosu na kontrolnu skupinu (25.0%), bez značajne promjene BMI (17). Istraživane su i druge psihološke metode. U manjem istraživanju 12 bolesnica s hipotalamičkom amenorejom pristupilo je 45-70 minutnoj sesiji hipnoterapije te su potom promatrane 12 tjedana. Devet bolesnica (75%) je ostvarilo povrat menstruacije, a jedna je bolesnica zatrudnjela tijekom navedenog vremena. Sve bolesnice navele su porast samopouzdanja i zadovoljstva životom nakon navedene terapije. Iako su istraživanja opsihološkim metodama liječenja hipotalamičke amenoreje rijetka, rezultati psiholoških terapija su obećavajući te se očekuje više istraživanja u budućnosti (18).

U amenorejičnih sportašica gotovo uvijek je potreban multidisciplinarni pristup koji uključuje nutricionista, psihološku terapiju i promjene intenziteta tjelovježbi uz redovite kontrolne preglede svaka dva ili tri mjeseca (2).

Ukoliko sve navedene promjene životnog stila ne dovedu do izlječenja hipotalamičke amenoreje unutar 6-12 mjeseci, potrebno je uvesti estrogene kako bi se spriječile dugoročne posljedice na zdravlje kostiju i kardiovaskularni sustav. Kao nadomjesna terapija često se

koristi oralna hormonska kontracepcija iako su rezultati vezani uz dobrobit učinka na zdravlje kostiju u literaturi kontradiktorni. Više studija ukazalo je na pozitivan učinak oralne hormonske kontracepcije na zdravlje kostiju (19-25), dvije studije nisu našle utjecaj (26,27) te je u jednom prikazu slučaja naveden negativan učinak (28). Zbog kontradiktornih rezultata studija ne preporučuju se kombinirani oralni kontraceptivi, a preporučuje se kombinacija transdermalnog estradiola i cikličkog oralnog progesterona 12 dana mjesečno. Transdermalni estradiol ima pozitivan učinak na mineralnu gustoću kostiju jer ne smanjuje razinu IGF-1 (14). Dokazan je pozitivan utjecaj na mineralnu gustoću kostiju pri liječenju pacijentica s anorexiom nervosom transdermalnim estradiolom i oralnim progesteronom (29,30). Također je dokazano značajno povećanje mineralne gustoće kostiju u studiji atletičarki s oligomenorejom koje su koristile transdermalni estradiol u usporedbi s onima koje su koristile oralni estradiol i s onima koje nisu primale terapiju (31). Potrebna su daljnja istraživanja navedenog područja.

Preporučuje se dnevna suplementacija s vitaminom D i kalcijem kako bi se održalo zdravlje kostiju. Ostala potencijalna terapija (testosteron, bisfosfonati) se ne preporučuje za poboljšanje mineralne gustoće kostiju kod bolesnica s hipotalamičkom amenorejom budući da su dosadašnji rezultati studija ograničeni (2). Bolesnicama koje imaju smanjenu mineralnu gustoću kostiju i produljeno cijeljenje fraktura kostiju preporučuje se rekombinantni paratireoidni hormon (14). Od izrazite je važnosti na vrijeme dijagnosticirati i liječiti hipotalamičku amenoreju budući da njezine posljedice zahvaćaju i druge sustave osim reproduktivnog, ponajviše koštani i kardiovaskularni. Za očuvanje kardiovaskularnog sustava preporučuje se promjena životnog stila.

Antagonist opioidnih receptora naltrexon poboljšava hormonalni status i ponovno uspostavlja menstrualni ciklus i studije su pokazale da acetyl-L-carnitine u kombinaciji s L-carnitineom može povišiti razine LH u bolesnica s hipotalamičkom amenorejom. Potrebna su daljnja istraživanja u navedenom području (5).

Plodnost adolescentica s hipotalamičkom amenorejom i njihova mogućnost za ostvarenjem potomstva u budućnosti nije smanjena (ukoliko je ovarijska rezerva mjerena putem AMH u referentnim vrijednostima). Ukoliko bolesnice žele ostvariti trudnoću tijekom trajanja hipotalamičke amenoreje, potrebna je indukcija ovulacije (1).

5.2. INDUKCIJA OVULACIJE

Ukoliko bolesnice s hipogonadotropnim hipogonadizmom planiraju trudnoću potrebno je učiniti obradu po protokolu za obradu neplodnog para kako bi se provjerilo postoje li dodatno i drugi uzroci neplodnosti osim anovulacije. Ultrazvučnim pregledom potrebno je analizirati anatomiju uterusa te provjeriti prohodnost jajovoda RTG ili UZV histerosalpigografijom (RTG ili sonoHSG). Potrebno je isključiti bolesti štitnjače i hiperprolaktinemiju te učiniti analizu sjemena kako bi se isključio muški uzrok neplodnosti. Iako se hiperprolaktinemija ne isključuje rutinski kod ostalih uzroka neplodnosti, potrebno ju je isključiti kod anovulatornih žena (5).

Indukcija ovulacije kod bolesnica s hipotalamičkom amenorejom provodi se kako bi se ostvarila trudnoća kod bolesnica koje unatoč promjenama životnog stila nisu uspjele začeti prirodnim putem. Ukoliko je uzrok bio smanjena tjelesna težina, potreban je BMI viši od 18.5kg/m² kako bi se smanjila vjerojatnost opstetričkih i neonatalnih komplikacija povezanih sa smanjenom tjelesnom težinom majke uključujući pobačaj, prijevremeni porod, nisku tjelesnu težinu fetusa i potrebu za carskim rezom (5).

Ciljevi indukcije ovulacije kod bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom su monofolikularna ovulacija, uspostavljanje odgovarajuće sinteze estradiola, odgovarajuća priprema endometrija za implantaciju i najčešće tempirani koitus (7).

Promjene životnog stila često dovode do spontane ovulacije u bolesnica s hipotalamičkom amenorejom. Ukoliko to nije slučaj kod hipotalamičke amenoreje i ukoliko je u pitanju drugi uzrok hipogonadotropnog hipogonadizma, potrebno je inducirati ovulaciju lijekovima. Indukcija ovulacije moguća je pomoću gonadotropina ili pomoću GnRH pumpe. Indukcija ovulacije klomifen citratom i letrozolom nije moguća zbog disfunkcije hipofizno hipotalamičke osi i niskih gonadotropina.

5.2.1. INDUKCIJA OVULACIJE GONADOTROPINIMA

Gonadotropini za indukciju ovulacije dobivaju se rekombinantnom tehnologijom (rFSH + rLH) ili tehnikom visokopročišćavanja urina postmenopauzalnih žena – humani menopauzalni gonadotropin (HMG) koji ostvaruje FSH i LH aktivnost. Točnije HMG sadrži malo LH te većim dijelom sadrži hCG koji ima isti mehanizam djelovanja kao LH. LH iz urina je izrazito nestabilan te se često željeno djelovanje postiže dodavanjem hCG-a (7). HMG se može aplicirati samo intramuskularno, a visokopurificirani HP-HMG može se primijeniti supkutano. Unatoč purifikaciji uz FSH u urinu se uvijek pronalazi i LH. Uz poteškoće vezane za sakupljanje urina postmenopauzalnih žena, u urinu se nalaze i drugi proteini te je veća incidencija alergijskih reakcija (32). Rekombinantnom tehnologijom se proizvodi čisti FSH. Rekombinantni FSH nalazi se u jednoj izoformi, a HMG je u obliku različitih izoformi te se razlikuju po terminalnoj sijalinskoj kiselini (7).

Humani menopauzalni gonadotropini jeftiniji su od rekombinantnih, ali još uvijek ne postoje velike randomizirane studije koje uspoređuju njihovu uspješnost u indukciji ovulacije u bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom (7). Budući da su rekombinantni hormoni „čišći“ u teoriji su sigurniji od hormona dobivenih iz urina. FSH iz menopauzalnog urina i rFSH su jednako učinkoviti i ne razlikuju se u uspješnosti ovulacije, ostvarenju trudnoće i potencijalnim komplikacijama. FSH iz menopauzalnog urina je jeftiniji te se češće koristi od rFSH (33).

Kod bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom uz FSH potrebno je dodati i LH ili hCG koji će djelovati kao LH te inducirati ovulaciju. Uporaba samo FSH rezultirala bi rastom i razvojem folikula, ali bez LH ne bi se proizvela odgovarajuća razina estrogena što bi značajno smanjilo izgled za uspješnu ovulaciju i endometriju ne bi bio uspješno pripremljen za implantaciju. Preporučuje se korištenje vaginalnog progesterona u lutealnoj fazi ciklusa. Kao što je već navedeno, dvogonadotropna – dvostanična teorija naglašava nužnost stimulacije teka stanica pomoću LH kako bi se proizveli androgeni koji služe kao supstrat proizvodnji estradiola. Budući da bolesnice s hipogonadotropnim hipogonadizmom ne izlučuju LH iz hipofize, nema supstrata za nastanak androgena i posljedično tomu ne nastaje estradiol. Također zbog izostanka utjecaja gonadotropina bolesnice s hipogonadotropnim hipogonadizmom imaju smanjen broj receptora za FSH na granulosa stanicama što je uzrok

mogućem sporom odgovoru na indukciju ovulacije gonadotropinima. Važna je precizna titracija doza gonadotropina za optimalnu indukciju ovulacije (33).

Indukcija ovulacije može se započeti bilo kada tijekom amenoreje ili nakon prijelomnog krvarenja poslije estrogensko-progesteronske stimulacije. Uspješnost se može povećati ukoliko se 2-3 mjeseca koristi estrogensko-progesteronska nadomjesna terapija prije početka indukcije ovulacije (33). Također može se koristiti rLH kao predtretman tijekom 7 dana prije primjene FSH. Potrebno je započeti s najnižom dozom FSH te je tjedno postupno povećavati. AMH i AFC nisu pouzdani za predviđanje uspjeha indukcije ovulacije u bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom (7).

Glavne komplikacije indukcije ovulacije gonadotropinima su ovarijski hiperstimulacijski sindrom i višeplodna trudnoća (33). Obje komplikacije nastaju zbog istovremenog razvoja više folikula. Preporučeno tjedno povišenje doze FSH može uzrokovati istovremeni razvoj više folikula i navedene komplikacije te se u novije vrijeme sve češće koristi niskodozni protokol za indukciju ovulacije. Niskodoznim protokolom (14 dana bez promjene niske doze FSH uz povišenje doze ako je potrebno nakon 14. dana) postiže se razvoj jednog folikula u 70% ciklusa, ovarijski hiperstimulacijski sindrom je u potpunosti eliminiran, učestalost višeplođnih trudnoća je <6%, a učestalost ostvarivanja trudnoće nije manja u odnosu na protokol s povišenjem doza gonadotropina (34). Moguće su lokalne reakcije na području uboda igle te vrlo rijetko anafilaktička reakcija (najvjerojatnije na proteine iz urina) kada je potrebno menopauzalne gonadotropine zamijeniti s rekombinantnim gonadotropinima.

Uspješnost i sigurnost indukcije ovulacije gonadotropinima ovisi o pažljivoj kontroli folikula pomoću ultrazvuka i o mjerenju razina estradiola u serumu. Prvu ultrazvučnu kontrolu potrebno je učiniti 4-5 dana nakon početka primjene gonadotropina te zatim svakih 1-3 dana, ovisno o potrebi (33). Debljina endometrija ima prognostičku važnost za implantaciju. Ukoliko se primijeti više folikula od 10-12 mm prije ovulacije, moguće je prekinuti indukciju ovulacije kako ne bi došlo do ovulacije više jajnih stanica i posljedičnih komplikacija. Također je moguća konverzija u *in vitro* oplodnju kako bi se učinio embrio transfer samo jednog embrija što bi smanjilo vjerojatnost višeplođne trudnoće i ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma.

5.2.2. INDUKCIJA OVULACIJE GnRH PUMPOM

Indukcija ovulacije s GnRH pumpom koristi se samo kod hipogonadotropnog hipogonadizma uzrokovanog hipotalamičkom disfunkcijom, a indukcija ovulacije s egzogenim gonadotropinima koristi se i kod hipogonadotropnog hipogonadizma uzrokovanog hipotalamičkom disfunkcijom i kod hipogonadotropnog hipogonadizma uzrokovanog hipofiznom disfunkcijom (33).

GnRH, dekaeptidni neurohormon, fiziološki se izlučuje iz prednjeg hipotalamusa te dopijeva do 1 cm udaljene adenohipofize gdje potiče lučenje gonadotropina LH i FSH iz hipofize. Budući da GnRH ima izrazito niske koncentracije u perifernoj cirkulaciji i kratak poluživot, o GnRH najviše se znanja steklo mjereći razine gonadotropina, ponajviše LH. Saznalo se da se GnRH luči pulsatilno i da na frekvenciju i amplitudu njegova lučenja uvelike utječu impulsi koji djeluju na hipotalamus iz ostalih dijelova mozga. Nakon što je sintetiziran GnRH uočeno je da kontinuirana infuzija GnRH nije dovela do odgovarajuće sekrecije LH i FSH već je njihovo izlučivanje bilo suprimirano. Zaključeno je da je potrebno imitirati fiziološko pulsatilno izlučivanje GnRH te je pomoću navedenih znanja o fiziološkom lučenju GnRH kreirana GnRH pumpa (33).

GnRH pumpa je uređaj koji omogućuje pulzatilno otpuštanje GnRH. Postoje različite vrste GnRH pumpi. Najčešće se sastoje od dva dijela: upravljača i dijela za isporuku GnRH. Liječnik ili pacijent mogu na upravljačkom dijelu odabrati dozu GnRH koja će se isporučiti i vremenski interval između pojedinih isporuka. Dio pumpe za isporuku GnRH postavlja se najčešće u donji dio abdomena te se premješta svaka 3 dana. Postavljena GnRH pumpa nije prepreka za obavljanje normalnih tjelesnih aktivnosti poput primjerice plivanja (35). Pomoću GnRH pumpe bolus GnRH se unosi supkutano (15-20 μg) ili intravenski (5-10 μg) svakih 90-120 min (7). Supkutano apliciranje uzrokuje izrazito rijetko tromboflebitise te mu iz tog razloga mnogi daju prednost u odnosu na intravensko apliciranje GnRH (33). Intravensko apliciranje ima veću uspješnost djelovanja (7). Oba načina apliciranja GnRH imaju izrazito visoku uspješnost s ostvarenjem trudnoće u više od 80% slučajeva (33).

Uspješnost indukcije ovulacije dokazuje se ultrazvučnim praćenjem rasta i razvoja vodećeg folikula te debljine endometrija te određivanjem serumske razine estradiola. Porast estradiola iznad 200 pg/ml dovodi do spontanog skoka LH, a ovulacija se može potaknuti primjenom

rekombinantnog hCG-a. Ovulacija se očekuje 36-48 h nakon primjene hCG-a pa se tempirani koitus ili intrauterina inseminacija trebaju planirati netom prije ovulacije kako bi postojala što veća vjerojatnost oplodnje (33). Ukoliko nije korišten hCG, ovulacija nastupa dan nakon LH vrška. Nakon ovulacije u lutealnoj fazi može se nastaviti primjena GnRH pomoću pumpe ili se može intermitentno primjenjivati hCG kao potpora lutealnoj fazi do pojave menstruacije ili do ostvarenja trudnoće jer najčešće hipofizna stimulacija corpora luteuma nije dostatna u bolesnica s hipotalamičkom amenorejom koje koriste GnRH pumpu (7).

Ukoliko postoje prepreke u ostvarenju tempiranog koitusa ili ukoliko kvantiteta ili kvaliteta partnerovog sjemena nije zadovoljavajuća planirat će se MPO IVF i ET.

Prednosti GnRH pumpe su što je većina induciranih ovulacija monofolikularna, višeploidne trudnoće su rijetke (<5%) i nije potrebno učestalo kontrolirati funkcioniranje GnRH pumpe što smanjuje broj posjeta liječniku. Višeploidne trudnoće se najčešće pojavljuju u prvom ciklusu uporabe GnRH pumpe ili u slučajevima kad je korišten rHCG kao okidač ovulacije odnosno kao potpora žutom tijelu (33).

Nedostatci GnRH pumpe su nelagoda pri nošenju GnRH pumpe, potreba za ponovnim punjenjem GnRH pumpe i više dana na tijelu te visoka cijena zbog čega mnoge bolesnice odbijaju navedeni način indukcije ovulacije (33). Rijetko se GnRH pumpa može dislocirati, a ozbiljnije posljedice poput infekcije ili krvarenja nisu uočene (35). Potrebna je i edukacija liječnika i pacijenata o korištenju GnRH pumpe što je također ponekad otežavajući faktor.

Bolesnicama s hipotalamičkom amenorejom i zdravom hipofizom preporučuje se GnRH pumpa kao metoda prvog izbora za indukciju ovulacije jer je istraživanjima dokazano da je izrazito velika vjerojatnost za ostvarenje jedнопloidne trudnoće, čime se izbjegavaju komplikacije višeploidnih trudnoća (33).

Pomoću GnRH pumpe uspješnost ovulacije je preko 90%, a ostvarenje trudnoće je postignuto u 96% slučajeva nakon 6 ciklusa (36,37).

U velikoj studiji u kojoj su sudjelovale 292 bolesnice s anovulacijom i u kojoj je praćeno 900 menstruacijskih ciklusa, u 130 bolesnica postignuta je ovulacija u 75% i trudnoća u 18% slučajeva po menstruacijskom ciklusu. GnRH je primjenjivan intravenski u dozi od 1.25-2.00 mikrograma svakih 30-120 minuta. Uspješnost ovulacije i trudnoće bila je veća u svih tipova hipogonadotropnog hipogonadizma u usporedbi s ostalim anovulatornim uzrocima

neplodnosti kao što je sindrom policističnih jajnika. Bile su prisutne samo 4 višeprodne trudnoće (3.8%), a postotak spontanih pobačaja bio je 30% i veći nego u bolesnica sa sindromom policističnih jajnika. Nije bilo niti jednog sindroma hiperstimulacije jajnika (38).

Retrospektivna kohortna studija bolesnica s hipotalamičkom amenorejom koje su koristile GnRH pumpu za indukciju ovulacije u vremenskom razmaku od 24 godine u Baselu pokazala je da je supkutana pulsatilna primjena GnRH najbolja metoda za indukciju ovulacije u bolesnica s hipotalamičkom amenorejom. U većine bolesnica postignuta je monofolikularna ovulacija u prvom ciklusu. Stopa urednog ishoda trudnoće bila je visoka, a višeprodne trudnoće nisu se pojavljivale češće nego u općoj populaciji što daje prednost uporabi GnRH pumpe kao sigurnije i više fiziološke indukcije ovulacije od supkutane primjene egzogenih gonadotropina (35).

Zaključno, indukcija ovulacije u bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom ima izvrsne rezultate s ostvarenjem trudnoće u preko 80% slučajeva (33).

GnRH pumpa ima prednosti zbog manje incidencije višeprodnih trudnoća i ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma, ali je puno skuplja od egzogenih gonadotropina (35). Budući da su obje metode indukcije ovulacije uspješne, u uporabi su češće egzogeni gonadotropini zbog niže cijene. Niskodozni protokol gonadotropina ima prednost nad visokodoznim budući da je incidencija ovulacije jednaka, a incidencija multifolikularnih ovulacija i ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma je niža kod niskodoznog protokola (34). Bolesnice se također u nekim slučajevima ne osjećaju ugodno pri korištenju GnRH pumpe i lakše im djeluje primjena gonadotropina ukoliko ih se ne educira o prednostima uporabe GnRH pumpe (35). Izbor između GnRH pumpe i egzogenih gonadotropina ovisi o dostupnosti, cijeni, pacijentovim i liječnikovim željama (7).

5.3. LIJEČENJE NEPLODNOSTI U BOLESNICA S HIPOGONADOTROPNIM HIPOGONADIZMOM

Prije početka liječenja neplodnosti bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom potrebno je učiniti klasičnu obradu neplodnosti muškog i ženskog partnera (Tablica 2).

Tablica 2. Obrada neplodnog para (39)

Žene	Muškarci
utvrditi normalnost spolnih organa – ginekološki pregled, UZV, IS, sono HSG, rtg–pregled, HSG, histeroskopija, laparoskopija	spermiogram (eventualno 2 do 3 puta ponoviti)
istražiti menstrualni ciklus i ovulacije, te funkciju žutoga tijela	u slučaju infertilnog sjemena <ul style="list-style-type: none"> • DNK fragmentacija • urološka obradba • mikrolekcija y kromosoma i druge genske nenormalnosti • hormonska obrada
utvrditi folikularnu rezervu jajnika – FSH, E ₂ , AMH, AFC	
utvrditi funkciju štitnjače – preporuka je za razinu serumskoga TSH ≤2,5 mU/L ⁵	

Ukoliko je spermiogram uredan, a jajovodi prohodni, nakon indukcije ovulacije preporučuje se tempirani koitus ili intrauterina inseminacija. Uz uspješnu indukciju ovulacije ponekad se i dalje ne može ostvariti trudnoća tempiranim koitusom ili intrauterinom inseminacijom zbog problema s jajovodom i neplodnosti partnera drugih uzroka. Ako se pri obradi neplodnosti dokaže da par ima indikaciju za medicinski pomognutu oplodnju, upućuje se na IVF ili ICSI (Tablica 3).

Tablica 3. Najčešće indikacije za IVF / ICSI (39)

IVF	ICSI
tubarna neplodnost <ul style="list-style-type: none"> • 2 godine nakon salpingoplastike endometrioza (III. i IV. stadij) <ul style="list-style-type: none"> • recidiv endometrioma liječena neplodnost >3 godine <ul style="list-style-type: none"> • blaža do srednja muška • neuspjeh AIH/AID-a • ostalo liječenje idiopatska neplodnost <ul style="list-style-type: none"> • udruženi uzroci • dob žene >36 godina 	teža muška neplodnost <ul style="list-style-type: none"> • ponavljani neuspjeh IVF-a <ul style="list-style-type: none"> - izostanak oplodnje • <i>poor responders</i> • neejakulirano sjeme <ul style="list-style-type: none"> - kirurški dobiveno - retrogradna ejakulacija - elektrostimulacija ejakulacije onkofertilitetni postupci <ul style="list-style-type: none"> • sekundarni ICSI • uvjetno i plan za PGD

Ukoliko postoje drugi uzroci neplodnosti (Tablica 3) i ukoliko se planira medicinski pomognuta oplodnja, nužno je stimulirati ovulaciju gonadotropinima ovisno o AMH. Cilj navedene stimulacije je potaknuti što više folikula na rast i na taj način povećati vjerojatnost uspjeha punkcije folikula, *in vitro* oplodnje, embriotransfera i u konačnici ostvarenja trudnoće. Dosadašnja istraživanja koja su pratila uspješnost *in vitro* oplodnje u bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom koje su liječene MPO pokazala su da su ove metode liječenja uspješne (40-43). U najopsežnijoj studiji Zhang i suradnici uspoređivali su uspješnost *in vitro* oplodnje u 81 bolesnice s hipogonadotropnim hipogonadizmom u usporedbi sa 112 kontrola. Dodatno su bolesnice podijelili u dvije skupine, one s urođenim hipogonadotropnim hipogonadizmom i one sa stečenim hipogonadotropnim hipogonadizmom. Pokazalo se da u bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom ne postoje značajne razlike između uspješnosti *in vitro* oplodnje kao i između bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom u odnosu na kontrolnu skupinu (ostali uzrok neplodnosti). Također nije nađena značajna razlika u incidenciji prijevremenih poroda između navedenih skupina. Autori preporučuju *in vitro* oplodnju kao metodu izbora liječenja u neplodnih bolesnica s hipogonadotropnim hipogonadizmom (40).

6. ZAKLJUČAK

Hipogonadotropni hipogonadizam (skupina I prema WHO) je stanje reproduktivnog sustava bez normalne sinkrone aktivnosti hipotalamičko-hipofizno-ovarijske osi i sa sniženim razinama gonadotropina (LH i FSH) u serumu. Izostanak hormonske stimulacije onemogućuje razvoj steroidogeneze i gametogeneze.

Hipogonadotropni hipogonadizam može nastati zbog različitih organskih uzroka na području hipotalamusa i hipofize (tumori, upale, kronične infiltrativne bolesti). Ukoliko je dijagnostičkim postupcima isključena organska etiologija, postavlja se dijagnoza funkcionalnog hipogonadotropnog hipogonadizma, odnosno hipotalamičke amenoreje.

Najčešći uzroci hipotalamičke amenoreje su poremećaji prehrane, intenzivna tjelovježba i stres. Putem aktivacije HHA-osi dovode do povišenog kortizola u serumu i njegovog utjecaja na cijeli organizam, a posebice na reproduktivni, koštani, kardiovaskularni sustav i na mentalno zdravlje.

Prva linija liječenja hipotalamičke amenoreje je promjena životnih navika, odnosno regulacija prehrane, redukcija tjelovježbe ukoliko je intenzivna i smanjenje stresa. To je ujedno i prva linija pripreme za trudnoću.

Indukcija ovulacije može se postići stimulacijom gonadotropinima (FSH i LH) ili pomoću GnRH pumpe. Preporučuje se GnRH pumpa zbog manjeg rizika višeplođnih trudnoća i ovarijskog hiperstimulacijskog sindroma.

Ukoliko se ne ostvari trudnoća pomoću indukcije ovulacije i tempiranog koitusa, bolesnicama se preporučuje IVF.

Prema dosadašnjim saznanjima uspjeh IVF-a u bolesnica s hipotalamičkom amenorejom ne razlikuje se od uspjeha u bolesnica s drugim uzrocima neplodnosti (40).

7. ZAHVALE

Prije svega se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Lani Škrgatić na prijedlogu teme, savjetima, ljubaznosti i stručnom vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Najveće zasluge pripadaju mojoj majci Snježani koja mi je tijekom cijelog školovanja bila najveća potpora. Bez njezine pomoći, bezuvjetne ljubavi, osmijeha i podrške ne bih postigla sve što sam dosad postigla. Zahvalna sam što je ona baš moja majka.

Zahvaljujem ocu Mići na svim savjetima koji su učinili učenje manje stresnim i što je uvijek vjerovao u mene.

Zahvaljujem starijem bratu Kristijanu što mi je uvijek bio oslonac i nesebično pomagao tijekom izazovnih studentskih dana.

Hvala mlađem bratu Jurici na potpori, uvelike mi je olakšao studentske dane sa svojim dobrim smislom za humor.

Posebno velike zahvale pripadaju mojoj baki Nedjeljki. Hvala što je bila tu za mene i podržavala me u školovanju. Njezine savjete pamtit ću zauvijek.

Želim zahvaliti svom ujaku Radovanu što me uvijek poticao da vidim širu sliku i naglašavao mi da u životu uvijek postoji više varijanti. Razgovori s njim jako su pozitivno djelovali na izgradnju moje osobnosti i pogleda na svijet i zahvalna sam mu na tome.

Zahvaljujem svojim dragim prijateljima, rodbini, kolegama, profesorima i svima koji su na neki način sudjelovali u mom obrazovanju.

8. LITERATURA

1. Hoffman B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton M. Amenoreja. U: Orešković S, Duić Ž, Ivanišević M, Juras J, Kalafatić D, Mišković B i sur. Williamsova Ginekologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2022. Str. 466-485.
2. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuidwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020 Feb 6; 12(Suppl 1): 18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178.
3. Functional hypothalamic amenorrhea: Evaluation and management. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/functional-hypothalamic-amenorrhea-evaluation-and-management/print> (zadnje pristupljeno 23.04.2023.)
4. Xekouki P, Tolis G. Ovulation induction for hypogonadotropic hypogonadism. U: Aboulghar M, Rizk B. *Ovarian Stimulation.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010. Str. 162–172.
5. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 Jul 30; 11: 2042018820945854. doi: 10.1177/2042018820945854.
6. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional Hypothalamic Amenorrhea: A Stress-Based Disease. *Endocrines.* 2021; 2(3): 203-211. doi: 10.3390/endocrines2030020
7. Jindal S, Jindal UN, Ovulation Induction in Hypogonadotropic Hypogonadism. U: Ghumman S. *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in Art.* New Delhi: Springer; 2015. Str. 357-368.
8. Selzer R, Caust J, Hibbert M, Bowes G, Patton G. The association between secondary amenorrhea and common eating disordered weight control practices in an adolescent population. *J Adolesc Health* 1996; 19: 56-61. doi: 10.1016/1054-139X(95)00229-L.
9. Bomba M, Gambera A, Bonini L, Peroni M, Neri F, Scagliola P, Nacinovich R. Endocrine profiles and neuropsychologic correlates of functional hypothalamic amenorrhea in adolescents. *Fertil Steril* 2007; 87: 876-885. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.09.011

10. Gallinelli A, Matteo ML, Volpe A, Facchinetti F. Autonomic and neuroendocrine responses to stress in patients with functional hypothalamic secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2000; 73: 812-816. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00601-9.
11. Reifenstein EC Jr. Psychogenic or hypothalamic amenorrhea. *Med Clin North Am.*1946; 30: 1103–14. doi: 10.1016/S0025-7125(16)35908-9.
12. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1; 102(5): 1413-1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131.
13. Garzia E, Marconi AM, Lania A, Miozzo MR, Vegni E, Priori A. Editorial: Functional hypothalamic amenorrhea seen from different perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 6; 14: 1167668. doi: 10.3389/fendo.2023.1167668.
14. Sharma R, Nigam A. Functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA): Time to Think Beyond Polycystic Ovarian Syndrome. *Pan Asian J Obs Gyn.* 2020; 3(3) :107-112.
15. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, et al. Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 500–505.
16. Kondoh Y, Uemura T, Murase M, Yokoi N, Ishikawa M, Hirahara F. A longitudinal study of disturbances of the hypothalamic-pituitary - adrenal axis in women with progestin-negative functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril.* 2001; 76: 748-752. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02000-3.
17. Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA. Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril.* 2003; 80: 976-981. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01124-5
18. Tschugguel W, Berga SL. Treatment of functional hypothalamic amenorrhea with hypnotherapy. *Fertil Steril* 2003; 80: 982-985. doi: 10.1016/s0015-0282(03)01012-4.
19. Hergenroeder AC, Smith EO, Shypailo R, Jones LA, Klish WJ, Ellis K. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives,

medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 1017-1025.

20. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Casals E, Vanrell JA. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives. *J Reprod Med.* 2001; 46: 875-879.

21. De Créé C, Lewin R, Ostyn M. Suitability of cyproterone acetate in the treatment of osteoporosis associated with athletic amenorrhea. *Int J Sports Med* 1988;9:187-192

22. Gulekli B, Davies MC, Jacobs HS. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994; 41: 275-281.

23. Haenggi W, Casez JP, Birkhaeuser MH, Lippuner K, Jaeger P. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel. *Osteoporos Int* 1994; 4: 99-103.

24. Cumming DC. Exercise-associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 2193- 2195.

25. Rickenlund A, Carlstöröm K, Ekblom B, Brismar TB, Von Schoultz B, Hirschberg AL. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4364-4370.

26. Gibson JH, Mitchell A, Reeve J, Harries MG. Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study. *Osteoporos Int.* 1999; 10: 284-289.

27. Gremion G, Rizzoli R, Slosman D, Theintz G, Bonjour JP. Oligoamenorrheic long-distance runners may lose more bone in spine than in femur. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 15-21.

28. Zanker CL, Cooke CB, Truscott JG, Oldroyd B, Jacobs HS. Annual changes of bone density over 12 years in an amenorrheic athlete. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:137-142.

29. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M i sur. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 2430-2438.

30. Harel Z, Riggs S. Transdermal versus oral administration of estrogen in the management of lumbar spine osteopenia in an adolescent with anorexia nervosa. *J Adolesc Health*. 1997; 10: 179-182.
31. Ackerman KE, Singhal V, Baskaran C, Slattery M, Campoverde Reyes KJ, Toth A, Eddy KT, Boussein ML, Lee H, Klibanski A, Misra M. Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial. *Br J Sports Med*. 2019; 53: 229-236.
32. HKCOG Guidelines Guideline on Induction of Ovulation (2011).
33. Homburg R, Management of Hypogonadotrophic-Hypogonadism. U: Homburg R. *Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation*. 2.izd. Cham: Springer International Publishing; 2014. Str. 59-64.
34. Homburg R, Low-Dose Gonadotrophin Therapy for Ovulation Induction. U: Homburg R. *Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation*. 2.izd. Cham: Springer International Publishing; 2014. Str. 87-95.
35. Quaas P, Quaas AM, Fischer M, De Geyter C. Use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) results in monofollicular ovulation and high cumulative live birth rates: a 25-year cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Dec; 39(12): 2729-2736. doi: 10.1007/s10815-022-02656-0.
36. Shoham Z, Homburg R, Jacobs HS. Induction of ovulation with pulsatile GnRH. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol*. 1990; 4(3): 589–608.
37. Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley Jr WF. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 77(1): 125–9.
38. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, et al. Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(4): 1215–20.
39. Šimunić V, Kliničke smjernice za medicinski pomognutu oplodnju. *Medix*. 2013

40. Zhang CM, Zhang H, Yang R, Chen LX, Liu P, Li R, Qiao J, Wang Y. The Reproductive Outcome of Women with Hypogonadotropic Hypogonadism in IVF. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 6; 13: 850126. doi: 10.3389/fendo.2022.850126.
41. Ulug U, Ben-Shlomo I, Tosun S, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. The Reproductive Performance of Women With Hypogonadotropic Hypogonadism in an In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Program. *J Assist Reprod Genet*. 2005; 22(4): 167–71. doi: 10.1007/s10815-005-4914-6.
42. Ghaffari F, Arabipoor A, Lankarani NB, Etminan Z, Tehraninejad ES. Assisted Reproductive Technique Outcomes in Hypogonadotropic Hypogonadism Women. *Ann Saudi Med*. 2013; 33(3): 235–40. doi: 10.5144/0256-4947.2013.235.
43. Yilmaz S, Ozgu-Erdinc AS, Yumusak O, Kahyaoglu S, Seckin B, Yilmaz N. The Reproductive Outcome of Women With Hypogonadotropic Hypogonadism Undergoing In Vitro Fertilization. *Syst Biol Reprod Med*. 2015; 61(4): 228–32. doi: 10.3109/19396368.2015.1037936.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 05.05.1998. u Zagrebu u Republici Hrvatskoj gdje sam završila osnovnu školu i V. gimnaziju s odličnim uspjehom. Sudjelovala sam u brojnim izvanškolskim aktivnostima od kojih bih naglasila glumu. Glumila sam Ladu u filmu *Kratki spojevi* 2013. , a 2014. sudjelovala sam na državnoj razini smotre Lidrano s monodramom *Oh, divni dani* Samuela Becketta. Sudjelovala sam u projektima IPAQ Peta Project (2014) i NECST- A New Energy Culture: Sustainability and Territories (2015-2017). Školske godine 2016./2017. bila sam učenički stipendist Grada Zagreba za izvrsnost.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2017./2018., a završila akademske godine 2022./2023.

Akademske godine 2019./2020. bila sam demonstrator na kolegiju Temelji neuroznanosti. Akademske godine 2020./2021. sudjelovala sam u izradi sažetaka za *European Society for Medical Oncology's conference*. Nagrađena sam Dekanovom nagradom za najboljeg studenta pete godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za akademsku godinu 2021./2022. Provela sam mjesec dana na clinical elective programu u Cleveland clinic Abu Dhabi u kolovozu 2022. godine. Bila sam aktivni član Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska–CroMSIC . Akademske godine 2022./2023. bila sam studentski stipendist Grada Zagreba za izvrsnost.

Akademske godine 2022./2023. volontirala sam u studentskoj Liniji za rijetke bolesti te sam sudjelovala u organizaciji 4. studentskog skupa o rijetkim bolestima. Sudjelovala sam u predstavljanju rada Linije za rijetke bolesti na *First International Conference on Teaching and Learning in Medical Education* 2023.

Završila sam StEPP trauma edukaciju 2023. godine. Aktivno sam sudjelovala u radu Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju (2021./2022., 2022./2023.) i Studentske sekcije za otorinolaringologiju (2021./2022.)

Napisala sam nekoliko sažetaka za studentske kongrese objavljenih u Liječničkom vjesniku.

Tečno govorim engleski jezik za koji sam položila C1 certifikat (2017.) te se služim njemačkim jezikom.

