

# Prijevremena menopauza

---

**Radičević, Martina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*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:105:943793>

*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**

**Martina Radičević**

# **Prijevremena menopauza**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, na Klinici za ženske bolesti i porode, na Zavodu za ginekološku endokrinologiju i fertilitet, pod vodstvom prof. dr. sc. Marine Šprem Goldštajn i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.**

## POPIS KRATICA

**ACTH** (eng. *adrenocorticotropic hormone*) - adrenokortikotropni hormon

**AMH** - Antimüllerov hormon

**BPES** - blefarofimoza-ptozna-epikantus inversus sindrom

**DHEA** - dehidroepiandrosteron

**DHEAS** - dehidroepiandrosteron-sulfat

**DHT** - dihidrotestosteron

**EGF** (eng. *epidermal growth factor*) - epidermalni faktor rasta

**FGF** (eng. *fibroblast growth factor*) - faktor rasta fibroblasta

**FSH** - folikulostimulirajući hormon

**GnRH** (eng. *gonadotropin-releasing hormone*) - gonadotropin-oslobađajući hormon

**HNL** - hormonsko nadomjesno liječenje

**IGF** (eng. *insulin-like growth factors*) - inzulinu slični faktori rasta

**IL** - interleukin

**IU** (eng. *international unit*) – međunarodna jedinica

**LH** - luteinizirajući hormon

**PM** - prijevremena menopauza

**OHK** - oralna hormonska kontracepcija

**SD** (eng. *standard deviation*) - standardna devijacija

**SHBG** (eng. *sex hormone-binding globulin*) - globulin koji veže spolne hormone

**TGF** (eng. *transforming growth factors*) - transformirajući faktori rasta

**TNF** (eng. *tumor-necrosis factor*) - faktor nekroze tumora

**TSH** (eng. *thyroid-stimulating hormone*) - tireotropni hormon

## SADRŽAJ

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 1.      | SAŽETAK .....   |    |
| 2.      | SUMMARY .....   |    |
| 3.      | UVOD .....  | 1  |
| 3.1     | Definicija .....  | 1  |
| 3.2     | Incidencija .....   | 2  |
| 3.3     | Fiziologija jajnika .....                                   | 2  |
| 3.4     | Funkcija folikula jajnika.....                              | 3  |
| 3.4.1   | Steroidni hormoni jajnika i njihove funkcije .....          | 3  |
| 3.4.1.1 | Estrogeni.....  | 4  |
| 3.4.1.2 | Progesteron .....   | 4  |
| 3.4.1.3 | Androgeni .....   | 5  |
| 3.4.2   | Peptidni hormoni jajnika .....                              | 5  |
| 4.      | UZROCI PRIJEVREMENE MENOPAUZE .....                         | 6  |
| 4.1     | Genetički uzroci.....                                       | 6  |
| 4.1.1   | Disgeneza jajnika .....                                     | 6  |
| 4.1.2   | Sindrom fragilnog x kromosoma.....                          | 8  |
| 4.1.3   | Ostali kromosomski poremećaji.....                          | 9  |
| 4.2     | Metabolički uzroci.....                                     | 10 |
| 4.2.1   | Galaktozemija .....   | 10 |
| 4.2.2   | Ostali metabolički uzroci.....                              | 11 |
| 4.3     | Autoimuni uzroci.....                                       | 12 |
| 4.3.1   | Addisonova bolest i autoimuni poliglandularni sindrom ..... | 12 |
| 4.3.2   | Hashimotov tireoiditis .....                                | 13 |
| 4.4     | Infekcijski uzroci.....                                     | 13 |
| 4.5     | Ijatrogeni uzroci.....                                      | 14 |
| 4.5.1   | Zračenje i kemoterapija .....                               | 14 |
| 4.5.2   | Kirurški zahvati.....                                       | 15 |
| 4.5.3   | Lijekovi i ostali ijatrogeni uzroci .....                   | 16 |
| 4.6     | Ostali uzroci .....   | 16 |
| 5.      | MEHANIZAM PRIJEVREMENE MENOPAUZE .....                      | 17 |
| 6.      | HORMONALNE PROMJENE U PRIJEVREMENOJ MENOPAUZI .....         | 17 |
| 7.      | KLINIČKA SLIKA .....  | 19 |
| 7.1     | Nepravilni menstruacijski ciklusi .....                     | 19 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 7.2    | Vazomotorne tegobe i psihičke smetnje .....            | 20 |
| 7.3    | Urogenitalna atrofija .....                            | 21 |
| 7.4    | Promjene kože .....                                    | 21 |
| 8.     | DIJAGNOZA .....  | 22 |
| 8.1    | Anamneza .....   | 23 |
| 8.2    | Fizikalni status.....                                  | 23 |
| 8.3    | Ostale dijagnostičke pretrage .....                    | 24 |
| 8.4    | Genetičko testiranje .....                             | 26 |
| 9.     | POSLJEDICE PRIJEVREMENE MENOPAUZE.....                 | 27 |
| 9.1    | Kratkoročne posljedice .....                           | 27 |
| 9.2    | Dugoročne posljedice.....                              | 27 |
| 9.2.1  | Neplodnost.....  | 27 |
| 9.2.2  | Osteoporoza .....                                      | 27 |
| 9.2.3  | Kardiovaskularne bolesti i moždani udar .....          | 29 |
| 9.2.4  | Neurokognitivni poremećaji .....                       | 30 |
| 9.2.5  | Psihički poremećaji i utjecaj na spolnu funkciju ..... | 30 |
| 10.    | LIJEČENJE.....   | 31 |
| 10.1   | Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL).....              | 31 |
| 10.1.1 | Kontraindikacije za HNL .....                          | 34 |
| 10.2   | Ostale metode liječenja osteoporoze .....              | 34 |
| 10.3   | Prehrana i navike.....                                 | 35 |
| 10.4   | Emocionalno zdravlje.....                              | 35 |
| 10.5   | Planiranje obitelji .....                              | 36 |
| 10.5.1 | Kontracepcija.....                                     | 36 |
| 10.5.2 | Plodnost .....   | 36 |
| 10.5.3 | Očuvanje plodnosti .....                               | 37 |
| 11.    | PRAĆENJE .....   | 38 |
| 12.    | ZAKLJUČAK.....   | 39 |
| 13.    | ZAHVALE .....  | 40 |
| 14.    | LITERATURA .....                                       | 41 |
| 15.    | ŽIVOTOPIS .....  | 55 |

## 1. SAŽETAK

Prijevremena menopauza

Martina Radičević

Prijevremena menopauza označava nastup menopauze prije četrdesete godine života, a zahvaća 1 % žena. Ima važne posljedice na psihičko, ali i na fizičko stanje zbog manjka spolnih hormona, prvenstveno estrogena. Uzroci su najčešće nepoznati, a mogu biti genetički, metabolički, autoimuni, infekcijski, ijatrogeni i ostali rijetki uzroci. Bez obzira na uzrok, svima je zajedničko obilježje manjak estrogena, iako je u nekim slučajevima zabilježena povremena funkcija jajnika, čak i trudnoća. Mehanizam nastanka prijevremene menopauze uključuje bilo folikularnu depleciju bilo folikularnu disfunkciju. Dijagnoza se temelji na slijedećim obilježjima: amenoreja ili nepravilni menstrualni ciklusi koji traju duže od 4 mjeseca, povišene serumske razine folikulostimulirajućeg hormona (više od 30 do 40 IU/l), snižene razine estrogena (manje od 50 pg/ml) i simptomi i znakovi manjka estrogena. Znakovi i simptomi manjka estrogena su vazomotorni simptomi, uključujući vruće valove, noćna znojenja, palpitacije, zatim urogenitalna atrofija, koja uključuje suhoću rodnice i dispareuniju te promjene raspoloženja. Često su pridružene bolesti poput insuficijencije nadbubrežne žlijezde i Hashimotovog tireoiditisa. Dugoročne posljedice prijevremene menopauze su osteoporoza, neplodnost, povišen rizik od kardiovaskularnih bolesti i neurokognitivnih poremećaja. Liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup. U prevenciji osteoporoze kao i smanjenju rizika kardiovaskularnih bolesti i neurokognitivnih poremećaja okosnica je hormonsko nadomjesno liječenje, ali i druge mjere liječenja poput uvođenja vitamina D i kalcija, poticanja tjelesne aktivnosti, izbjegavanja uzimanja alkohola i prestanak pušenja. U liječenju neplodnosti na raspolaganju su brojne mogućnosti od kojih je najuspješnija metoda *in vitro* fertilizacije s donacijom oocite. Zbog pridruženih bolesti potrebne su redovite godišnje kontrole kao i psihološka potpora ženama i članovima obitelji zbog mogućeg prenošenja na potomke.

Ključne riječi: manjak estrogena, dugoročne posljedice, psihološka potpora

## 2. SUMMARY

Premature menopause

Martina Radičević

Premature menopause refers to the onset of menopause before 40-years of age and it affects 1% of women. It has important consequences on psychological, but also on the physical condition due to lack of sex hormones, especially estrogen. The causes are mostly unknown, but may be genetic, metabolic, autoimmune, infectious, iatrogenic and other rare causes. Regardless of the cause, the most common feature of all is an estrogen deficiency, although in some of the cases intermittent ovarian function is recorded and even pregnancy. The mechanism of premature menopause includes either follicular depletion or follicular dysfunction. The diagnosis is based on the following features: amenorrhea or irregular menstrual cycles lasting longer than 4 months, elevated serum levels of follicle-stimulating hormone (over 30 to 40 IU/l), reduced levels of estrogen (less than 50 pg/ml), and symptoms and signs of estrogen deficiency. Signs and symptoms of estrogen deficiency are vasomotor symptoms, including hot flushes, night sweats, palpitations, then urogenital atrophy, which includes vaginal dryness and dyspareunia and also mood swings. There are often associated diseases such as adrenal insufficiency and Hashimoto's thyroiditis. Long-term consequences of premature menopause are osteoporosis, infertility, increased risk of cardiovascular disease and neurocognitive disorders. The treatment requires multidisciplinary approach. Hormone replacement therapy is the basis in the prevention of osteoporosis and reducing the risk of cardiovascular disease and neurocognitive disorders, as well as other treatment regimens, such as the supplementation of vitamin D and calcium, encouraging physical activity and avoiding alcohol and smoking. In the infertility treatment, there are numerous options. However, the most successful method is in vitro fertilization with oocyte donation. Because of the associated diseases, regular annual check-ups are necessary coupled with psychological support to women and family members because of the possible transmission to offspring.

Key words: estrogen deprivation, long-term consequences, psychological support



### 3. UVOD

Menopauza je posljednja menstruacija u životu. O trajnom prestanku menstrualnog ciklusa možemo govoriti tek retrogradno kada u godinu dana nema krvarenja (Šimunić et al. 2001). Dob nastupa menopauze već je stoljećima jednaka, za razliku od dobi menarhe koja se s vremenom smanjuje. U prosjeku žene ulaze u menopauzu oko 50. godine života, a prema Coxu & Liu (2014) 90 % žena će ući u menopauzu između 45. i 50. godine života. U Hrvatskoj žene koje žive u gradu ulaze u razdoblje menopauze s 51.2 godine (Šimunić et al. 2001).

Prijevremena menopauza je definirana kao nastup menopauze prije 40. godine života. PM može biti spontana ili inducirana, bilo kirurškim zahvatom, bilo kemoterapijom ili zračenjem. Može se javiti u nekih rijetkih sindroma ili kao nesindromski oblik, no u svim slučajevima u konačnici dovodi do manjka estrogena. Obzirom da PM zahvaća žene u reproduktivnoj dobi i često su joj pridružena stanja poput autoimunih bolesti, te dovodi do dugoročnih posljedica poput osteoporoze, neplodnosti, kao i do povećanog rizika od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, vrlo je bitno rano dijagnosticirati ovaj poremećaj i na vrijeme započeti s terapijom, s ciljem ublažavanja simptoma i dugoročnih posljedica. Osim toga PM ima psihološke posljedice na ženu, te je nužno informirati pacijenticu i ponuditi sve mogućnosti liječenja.

#### 3.1 Definicija

Najčešća definicija PM-e uključuje nastup menopauze prije 40. godine života ili oslabljenu funkciju jajnika koja se pojavljuje unutar 2 SD-e od srednje godine nastupa menopauze u promatranoj populaciji (Okeke et al. 2013), a prva definicija je najčešće prihvaćena. Funkcija jajnika je kod PM-e promjenjiva i nepredvidiva u otprilike 50 % slučajeva i oko 5 do 10 % žena uspije iznijeti trudnoću nakon postavljene dijagnoze (Rebar et al. 1982; Rebar & Connolly 1990; Nelson et al. 1994; van Kasteren & Schoemaker 1999; Bakalov et al. 2005). Pojam PM ima negativan utjecaj na psihičko stanje žena kojima je postavljena dijagnoza, s obzirom na to da pojam menopauze označava nemogućnost začeća i rađanja djeteta.

Pojam hipergonadotropni hipogonadizam širi je pojam od PM-e i upućuje na bilo koji proces u kojemu je funkcija jajnika smanjena ili odsutna (hipogonadizam) i zbog manjka negativne povratne sprege serumske razine gonadotropina FSH-a i LH-a su povećane (hipergonadotropni).

PM nije isto što i rana menopauza, koja označava nastup menopauze prije 45. godine života.

Postmenopauza je razdoblje u životu žene koje počinje nakon posljednje menstruacije.

### **3.2 Incidencija**

PM prema Rafiqueu et al. (2012) zahvaća jednu od 10 000 žena do 20. godine života te jednu od 100 žena do 40. godine života, što čini 1 % žena do 40. godine života. Među pacijenticama s amenorejom (izostankom menstruacije) incidencija PM-e je 2 do 3 % (Rebar 2008). Prema Mashchaku et al. (1981) i Russelu et al. (1982) PM-u nalazimo u 10 do 28 % slučajeva primarnih amenoreja i u 4 do 18 % slučajeva sekundarnih amenoreja.

### **3.3 Fiziologija jajnika**

Prema DeCherneyu et al. (2012) u ljudskom embriju razvoj jajne stanice počinje u jajniku oko trećeg tjedna gestacije, a prema Anastiu (1998) u petom tjednu gestacije. Primordijalne spolne stanice iz žumanjčane vreće migriraju u spolni greben, prolaze staničnu diobu te postaju oogonije. Oogonije proliferiraju mitozom, postaju obavijene jednim slojem granulosa-stanica i diferenciraju se u primarnu oocitu. Jajna stanica (oocita) obavijena jednim slojem vretenastih granulosa-stanica naziva se primordijalni folikul (Šimunić et al. 2001). Primarna oocita započinje prvu mejotičku diobu, te se zaustavlja u profazi prve mejotičke diobe i u tom stadiju ostaje neposredno do puberteta, kada će aktivacijom osi hipotalamus-hipofiza-jajnik doći do ovulacije.

Prema Šimuniću et al. (2001) neposredno pred pubertet GnRH se otpušta u pulsatilnom načinu iz arkuatne jezge medio-bazalnog hipotalamusa. U hipofizi se veže na gonadotropne stanice, na receptore za GnRH kako bi poticao cikličko otpuštanje gonadotropina - LH-a i FSH-a. Ovi gonadotropini potiču stvaranje steroidnih hormona jajnika: estrogena, progesterona, androgena i peptidnog hormona inhibina. Tijekom reproduktivnih godina, steroidni i peptidni hormoni jajnika vrše negativnu spregu na proizvodnju gonadotropina u hipofizi i na amplitudu i učestalost otpuštanja GnRH-a. Ovaj strogo regulirani endokrini sustav vodi ovulacijskim menstruacijskim ciklusima.

Procijenjeno je da jajnici fetusa sadrže otprilike 6 - 7 milijuna spolnih stanica u 20. tjednu gestacije. Prema Anastiu (1998) nakon 28. tjedna gestacije ne nastaju nove oocite.

Prema Šimuniću et al. (2001) od 15. tjedna gestacije započinje atrezija folikula, koja označava trajno smanjenje broja folikula i proteže se do menopauze. Do najveće atrezije folikula dolazi pred porođaj, te je pri rođenju prisutno otprilike 1 do 2 milijuna oocita, odnosno folikula. Do puberteta se broj smanjuje na 300 000 do 500 000. Skoro sve oocite nestanu atrezijom, samo 400 do 500 prođe kroz ovulaciju. Prema Rafiqueu et al. (2012) menopauza se pojavljuje zbog potrošnje funkcionalnih primordijalnih folikula.

Proces atrezije folikula iznimno je bitan, obzirom na to da određuje konačan broj jajnih stanica. Određene promjene tijekom ovog procesa mogu pridonijeti razvoju PM-e. Naime, atrezija folikula događa se kroz proces programirane stanične smrti (apoptoze) (Anasti 1998). Kaipia & Hsueh (1997) navode da gonadotropini, te lokalni faktori rasta u jajniku (IGF-1, EGF/TGF- $\alpha$ , FGF) i citokini (IL-1  $\beta$ ), kao i estrogeni aktiviraju različite unutarstanične puteve kako bi spasili folikule od apoptoze. Suprotno, TNF- $\alpha$ , Fas ligand i androgeni stimuliraju apoptozu.

Anasti (1998) navodi da veća stopa apoptoze može dovesti do smanjene funkcije jajnika, a regulacija procesa apoptoze može objasniti uzroke PM-e.

### **3.4 Funkcija folikula jajnika**

Prema Šimuniću et al. (2001) folikul jajnika je temeljna jedinica u jajniku i sastoji se od različitih vrsta stanica čijim međusobnim djelovanjem sazrijeva jajna stanica i proizvode se spolni hormoni. Postoji osam klasa folikula koji se od primordijalnog do preovulacijskog stadija razlikuju veličinom te po broju granulosa-stanica. Preantralni folikul, u kojemu se ostvaruje većina funkcija u sintezi hormona, sadrži granulosa-stanice i teka-stanice. Granulosa-stanice imaju membranske receptore za FSH, koji potiče enzim aromatazu, te iz androstendiona aromatizacijom proizvode estradiol. Tekastanice imaju membranske receptore za LH koji potiče stvaranje androgena (androstendiona i testosterona).

#### **3.4.1 Steroidni hormoni jajnika i njihove funkcije**

Jajnik proizvodi tri vrste steroidnih hormona: estrogene, progesterone i androgene (androstendion, testosteron, DHEA). Brojni enzimi sudjeluju u sintezi steroidnih hormona, kako u jajniku, tako i u nadbubrežnoj žlijezdi. Glavni prekursor steroidnih hormona je kolesterol iz kojeg djelovanjem enzima 20-22-liaze (20-22-dezmozolaze) nastaje pregnenolon.

Nedostatak nekih od enzima koji sudjeluju u sintezi steroidnih hormona može dovesti do manjka hormona i posljedično do PM-e.

#### **3.4.1.1 Estrogeni**

Estrogeni jajnika su estradiol ( $E_2$ ) i estron ( $E_1$ ), a nastaju u granulozastanicama u ovisnosti o broju granulozastanica i aktivnosti FSH-a. Prema Šimuniću et al. (2001) preduvjet za proizvodnju estrogena u granulozastanicama je ponuda androgena iz teka-stanica. Ukupna proizvodnja estrogena u jednom menstrualnom ciklusu iznosi 10 mg (Kumar & Malhotra 2008).

Androstendion je prvi prekursor estrogena, a testosteron drugi. Enzim aromataza androstendion i testosteron pretvara u estradiol, a estradiol osim navedenoga nastaje konverzijom iz estrona. Estron je slab estrogen koji poput estradiola nastaje aromatizacijom iz androstendiona i testosterona, i glavni je estrogen u žena u postmenopauzi.

Estradiol ima 2 vrste receptora, smještenih u jezgi: ER- $\alpha$  i ER- $\beta$ . ER- $\alpha$  prevladava u maternici i hipofizi, a nalazimo ga i u dojci, a ER- $\beta$  u jajniku, testisu, prostati, mozgu, krvnim žilama, kostima i dojci.

Estrogeni utječu na brojne funkcije stanica, tkiva i organa. Imaju ove učinke: povoljno djeluju na neurosekreciju i funkciju mozga, usporavaju starenje kože, održavaju zdravlje kosti, utječu na rast i proliferaciju tkiva dojke, utječu na rast i diferencijaciju spolnih organa, potiču vazodilataciju, sprječavaju urogenitalnu atrofiju, zaštitno djeluju na kardiovaskularni sustav, povoljno djeluju na sastav tijela (mišići i masno tkivo) (Šimunić 2012).

#### **3.4.1.2 Progesteron**

Prema Šimuniću et al. (2001) progesteron proizvodi prvenstveno žuto tijelo u sekrecijskoj fazi menstrualnog ciklusa, ali i granulozastanice jajnika koje neposredno pred ovulaciju luteiniziraju pod djelovanjem LH-a. Sintetizira se iz pregnenolona. Progesteron je prirodni oponent estrogenu u mnogim tkivima i njihovim funkcijama. U jajniku koči aromatazu, u maternici sekrecijski mijenja endometrij koji je prije toga proliferirao pod utjecajem estrogena. U dojka potiče razvoj epitela acinusa. Kao i ostali steroidni hormoni, pridonosi zadržavanju natrija i tekućine u tijelu. Progesteron potiče lučenje lojnih žlijezda u koži i kosi, dovodi do relaksacije glatkih mišića u maternici, ureterima, krvnim žilama i probavnim organima.

Ukupna količina progesterona proizvedenog tijekom menstruacijskog ciklusa je 300-400 mg (Kumar & Malhotra 2008).

### **3.4.1.3 Androgeni**

Androgeni jajnika su androstendion i testosteron (glavni prekursori za sintezu estrogena) kao i manje količine DHEA. Prema Šimuniću et al. (2001) glavni androgen jajnika je androstendion koji se proizvodi u teka-stanicama folikula i u teka-stanicama u stromi koje nastaju nakon atrezije folikula. Testosteron je snažniji androgen, a u jajniku se proizvodi 25 % ukupnog testosterona, svega 0,1 mg dnevno (Šimunić et al. 2001).

Funkcija androgena u tijelu je brojna: podižu libido, osobito za vrijeme ovulacije, djeluju na mišićnu masu, dlakavost te kognitivne funkcije središnjeg živčanog sustava.

### **3.4.2 Peptidni hormoni jajnika**

Osim gonadotropnih hormona i steroidnih hormona jajnika, brojni drugi čimbenici rasta i hormoni utječu na razvoj i atreziju folikula, kao i na sazrijevanje jajne stanice (Šimunić et al. 2001).

Najvažniji su: inhibin, koji selektivno inhibira oslobađanje FSH-a iz hipofize, i aktivin, koji stimulira oslobađanje FSH-a. AMH je glikoprotein kojeg izlučuju granulosa-stanice preantralnih i ranih antralnih folikula (La Marca et al. 2009). Cirkulirajuće koncentracije AMH-a su relativno stabilne u menstruacijskom ciklusu u žena reproduktivne dobi i koreliraju s brojem ranih antralnih folikula (Visser et al. 2006).

Ostali peptidni hormoni su: IGF-1 i IGF-2, EGF, TGF, FGF, TNF i IL.

#### **4. UZROCI PRIJEVREMENE MENOPAUZE**

Uzroci PM-e su nepoznati u čak 75 do 90 % slučajeva i tada ju nazivamo idiopatska (Nelson 2009), no prema van Kasterenu et al. (1999) u 10-15 % slučajeva postoji pozitivna obiteljska anamneza sa zahvaćanjem srodnika prvog koljena.

Podjela uzroka uključuje: genetičke, metaboličke, autoimune, infekcijske, ijtrogene te ostale uzroke.

##### **4.1 Genetički uzroci**

Genetički poremećaji su češći u slučajeva koji se prezentiraju ranije (Alper & Gamer 1985). U 50 % adolescentica s primarnom amenorejom bez drugih bolesti prisutan je abnormalan kariotip, a među mlađim ženama (30 i manje godina) koje se prezentiraju sekundarnom amenorejom, abnormalan kariotip prisutan je u 13 % slučajeva (Nelson et al. 2005).

##### **4.1.1 Disgeneza jajnika**

Disgeneza jajnika ili gonadalna disgeneza je glavni genetički uzrok PM-e, te prema Padubidriu & Daftaryu (2004) uzrokuje 30 % slučajeva, a kromosomske abnormalnosti, uključujući spolni kromosom X čine 10 do 20 % slučajeva. Kod gonadalne disgeneze normalan broj spolnih stanica je prisutan u ranom fetalnom životu, no s vremenom većina jajnih stanica prolazi kroz ubrzanu atreziju, te jajnik bude zamijenjen fibroznim tračkom tkiva (Singh & Carr 1966; Simpson 1975). Ubrzana atrezija folikula je mehanizam nastanka PM-e.

Najčešća kromosomska abnormalnost, koja čini otprilike dvije trećine uzroka gonadalne disgeneze (Tho & McDonough 1981; Devi et al. 1998), je potpuna delecija genetičkog materijala kromosoma X, odnosno Turnerov sindrom. Prevalencija Turnerovog sindroma je oko 1: 2500 ženske djece (Simpson 1975).

Kariotip 45,X0 ima otprilike polovica ovih pacijentica, od kojih većina ima somatske defekte uključujući nizak rast (142 do 147 cm), duplikaturu kože na vratu (lat. *pterygium colli*), nisku liniju rasta kose na vratu, štitasti prsni koš i kardiovaskularne defekte (Turner 1972), od kojih je najčešća koarktacija aorte, zatim prolaps mitralne valvule i aneurizma aorte (Mardešić et al. 2003).

Ostale karakteristike fenotipa Turnerovog sindroma prema Hofmannu et al. (2012) i Šimuniću et al. (2001) uključuju mikrognatiju, epikantalne nabore, nisko postavljene uši, senzorneuralni gubitak sluha te česte upale uha koje vode provodnom gubitku sluha, visoko nepce, spolni infantilizam (izostaje rast dojki), široko razmaknute areole, kratku treću i četvrtu metakarpalnu kost, valgusnu deformaciju lakta te anomalije bubrega i mokraćovoda i autoimune bolesti poput Hashimotovog tireoiditisa, Addisonove bolesti, alopecije, vitiliga i šećerne bolesti.

Ostatak pacijentica s gonadalnom disgenezom i identificiranim abnormalnostima na X kromosomu ima kromosomski mozaicizam sa ili bez strukturnih anomalija X kromosoma. Najčešći mozaicizam je 45,X/46,XX kariotip (Tho & McDonough 1981). Nizak rast i somatske abnormalnosti najčešće su prema Hofmannu et al. (2012) povezane s delecijom kratkog kraka kromosoma X (Xp). Nasuprot tome, osobe s delecijom dugog kraka kromosoma X često su normalnog rasta ili čak imaju eunuhoidni izgled. Niska razina estrogena u ovih pacijentica rezultira odgođenim zatvaranjem epifiza dugih kostiju, što u konačnici dovodi do fenotipa s dugim rukama i nogama, a kratkog torza, što se u literaturi naziva eunuhodini habitus (Baughman et al. 1968; Hsu & Hirschhorn 1970).

U nekim slučajevima, kromosomski mozaicizam može uključivati Y kromosom, kao npr. 45,X/46,XY, te je u dijagnostičkoj obradi svih amenoreja povezanih s PM-om, osobito prije 30. godine, nužno napraviti kromosomsku analizu (Hofmann et al. 2012). Prisutnost Y kromosoma teško se može uočiti klinički, osim kada su prisutni znakovi viška androgena, te je u slučaju prisutnosti Y kromosoma potrebno odstraniti gonadu jer će se u 25 % slučajeva razviti zloćudni tumor zametnih stanica (Simpson 1975; Manuel et al. 1976; Troche & Hernandez 1986).

Otprilike 90 % žena s gonadalnom disgenezom, s obzirom na gubitak genetičkog materijala X kromosoma, nikad nema menstruaciju (primarna amenoreja), a ostalih 10 % imaju rezidualne folikule uz koje imaju menstruaciju i rijetko čak uspiju ostvariti trudnoću, ali općenito je reproduktivni život kratak (Simpson 1975; Tho & McDonough 1981; Kaneko et al. 1990).

Preostala jedna trećina pacijentica ima normalan kariotip (46,XX ili 46,XY) i u tom slučaju se naziva "čista" gonadalna disgeneza (Hofmann et al. 2012). Pacijentice s 46,XY kariotipom i gonadalnom disgenezom (Sweyerov sindrom) fenotipski su žene zbog manjka sekrecije testosterona i AMH-a iz disgenetičnih testisa. Uzroci greške u gonadalnom tkivu su slabo razumljivi, ali se smatra da uključuju defekte pojedinih gena te razaranje tkiva gonada unutar maternice, infekcijom ili toksinima (Wilson et al. 1992).

Kariotip 46,XX u gonadalnoj disgenezi nije povezan s anomalijama fenotipa i najčešće se nasljeđuje autosomno recesivno (Cox & Liu 2014), te su uočeni sporadični slučajevi povezani s recipročnom autosomnom translokacijom. Ostale varijante koje se prezentiraju gonadalnom disgenezom kariotipa 46,XX su povezane sa somatskim obilježjima, uključujući mikrocefaliju, arahnodaktiliju, epibulbarne dermoide, nizak rast, metaboličku acidozu, BPES, Maloufov sindrom (dilatativna kardiomiopatija, mentalna retardacija, blefaroptoza) i prema eng. *limb-mammary syndrome* (ektrodaktilija, ektodermalna displazija, rascjep usne ili nepca) (Maximilian et al. 1970; Quayle & Copeland 1991; Pober et al. 1998).

#### **4.1.2 Sindrom fragilnog x kromosoma**

Sindrom fragilnog X kromosoma (Martin-Bellov sindrom) je prema Mardešiću et al. (2003) uzrokovan dinamičkom mutacijom gena *FMR1* (eng. *fragile-X mental retardation 1*) lociranog na dugom kraku X-kromosoma (Xq27.3). U normalnoj populaciji na tom mjestu postoji slijed sa 6 do 54 istovjetna trinukleotida CGG, dok zahvaćene osobe imaju na tom mjestu produljen slijed od 250 do 2000 trinukleotida CGG (Mardešić et al. 2003). Potpuno izražena mutacija sa više od 200 CGG ponavljanja je prema Hofmannu et al. (2012) najpoznatiji nasljedni genetički uzrok mentalne retardacije i autizma. Muškarci s premutacijom (s 50 do 200 CGG ponavljanja) su pod rizikom razvoja sindroma fragilnog X-vezanog tremora/ataksije (eng. *fragile-X associated tremor/ataxia syndrome - FXTAS*) (Hofmann et al. 2012).

Prevalencija premutacije u žena iznosi 1:129 do 1:300 (Wittenberger et al. 2007). Iako je mehanizam nepoznat, žene s premutacijom (s 50 do 200 CGG ponavljanja) imaju 13 do 26 % rizika razvoja PM-e, te je procijenjeno da 0.8 do 7.5 % sporadičnih oblika PM-e i 13 % obiteljskih oblika PM-e nastaje zbog ove premutacije (Hofmann et al. 2012). Među ženama s normalnim kariotipom i PM-om, 6 % žena su nositeljice premutacije *FMR1* gena (Nelson et al. 2005), a prosječno 1 % žena nositeljica premutacije će doživjeti PM-u prije 18. godine života (De Caro et al. 2008).



### 4.1.3 Ostali kromosomski poremećaji

Izokromosom dugog kraka (q) kromosoma X je najčešća strukturna anomalija tog kromosoma, a ove pacijentice imaju gonadalne tračke i neke oznake Turnerovog sindroma (Simpson et al. 1975). Osim toga, mikrodelecije kromosoma X koje ne mogu biti uočene klasičnom kariotipizacijom, su povezane s PM-om (Cox & Liu 2014).

Ostale genetske abnormalnosti X-kromosoma koje uzrokuju PM-u uključuju regije na dugom kraku X kromosoma: Xq13.3-q21.3 (Sala et al. 1997) i Xq26-28 (Delon et al. 1997). Prema Simpsonu (1975) geni na dugom kraku kromosoma X, koji su povezani s PM-om, osim već spomenutog *FMR1* gena na Xq27.3, uključuju regiju Xq13 (gen *XIST*, eng. *X inactivation specific transcript*), zatim regiju Xq21-24 (gen *DIAPH*, eng. *diaphanous* - pomaže u uspostavljanju polarosti stanice i reorganizira aktinski stanični skelet), regiju Xq25 (gen *XPNPEP2*), regiju Xq22-23 (gen *ATZ* receptor, eng. *angiotensin II type 2*, izražen u fetalnom tkivu i granulosa-stanicama) i na kraju regiju Xq21 (gen *POF1B* – homozigoti za *missense* mutaciju su zahvaćeni, dok heterozgoti nisu). *POF1* gen lokaliziran na Xq21.3-q27 ili na Xq26.1-q27 može biti značajan u funkciji jajnika (Krauss et al. 1987), a *POF 2* gen lokaliziran je nešto proksimalnije na Xq13.3-q21.1 (Powell et al. 1994). Od kliničkog je značaja da delecije u području *POF2* regije karakterizira raniji nastup disfunkcije jajnika nego kod delecija u području *POF1* gena (Anasti 1998).

Prema Simpsonu (1975) geni na kratkom kraku kromosoma X koji su povezani s PM-om uključuju regije: Xp11, za gen *USP9X* (eng. *ubiquitin-specific protease* – potreban za razvoj oka i oogenezu), zatim Xp22.1-21.3, za gen *ZFX* (eng. *zinc finger X* – DNA vezujući protein, kod životinjskih modela smanjena ekspresija uzrokuje smanjen broj zametnih stanica), pa Xp11.2 za gen *BMP15* (eng. *bone morphogenetic protein* – izražen u gonadama, uključen u folikulogenezu i razvoj embrija), regiju Xp22 za gen *SHOX* (eng. *short stature homeobox*) – mutacije ili delecije ovog gena povezane su s niskim rastom.

Prema Nelsonu (2009) mnogo pojedinačnih gena poput *BMP15* (eng. *bone morphogenetic protein 15*), *DIAPH2* (eng. *diaphanous homolog 2*) i *INHA* (eng. *inhibin alpha subunit*) su povezani s nesindromskom PM-om, ali njihov klinički značaj nije jasan. Chand et al. (2010) navode da je autosomalna mutacija u podjedinici gena za inhibin (*INHA G769A*) značajno povezana s PM-om te zaključuju da smanjenje aktivnosti inhibina B mutacijom *INHA G769A* nije jedini uzrok ovog stanja, ali može poslužiti kao faktor koji povećava osjetljivost vjerojatnosti dijagnoze PM-e.

Neki rijetki sindromi i geni koji su povezani s PM-om uključuju prema Nelsonu (2009): 1) BPES koji nastaje zbog mutacije gena *FOXL2* (eng. *forkhead box L2*) koji dovodi do blokiranja razvoja primordijalnih folikula, s kliničkom slikom dismorfičnih očnih kapaka; 2) progresivnu vanjsku oftalmoplegiju s delecijom mitohondrijske DNA zbog mutacije gena *POLG* (eng. *polymerase gamma*) uz kliničku sliku slabosti vanjskih mišića oka u odrasloj dobi te intolerancije napora; 3) Fanconijevu anemiju koja nastaje zbog mutacije gena *FA* (eng. *Fanconi anemia*) s kliničkom slikom anemije, leukopenije, trombocitopenije, malformacijama srca, bubrega i udova i pigmentiranim promjenama na koži; 4) ataksiju-teleangiektaziju koja nastaje zbog mutacije gena *ATM* (eng. *ataxia teleangiectasia mutated*), protein kinaze važne u staničnom odgovoru na oštećenje genoma stanice, s kliničkom slikom ataksije, teleangiektazije, defektima imunosti, prijevremenim starenjem, nestabilnosti genoma i predispozicijama za rak; 5) Bloomov sindrom zbog mutacije gena *BLM* (eng. *Bloom syndrome*), koji kodira DNA helikazu odgovornu za odgovor na oštećenje genoma stanice; 6) Wernerov sindrom koji nastaje zbog mutacije gena *WRN* (eng. *Werner syndrome*) s kliničkom slikom prijevremenog starenja, nestabilnosti genoma i predispozicijama za rak.

## **4.2 Metabolički uzroci**

### **4.2.1 Galaktozemija**

Galaktozemija je autosomno recesivna bolest, koja prema Hofmannu et al. (2012) zahvaća 1:30 000 do 1:60 000 djece, a karakterizira ju poremećen metabolizam galaktoze zbog manjka enzima galaktoza-1-fosfat uridil transferaze, kodirana *GALT* genom (Rubio-Gozalbo et al. 2010), na kratkom kraku 9. kromosoma (9p) (Cox & Liu 2014). Metaboliti galaktoze su galaktitol (odgovoran uglavnom za nastanak katarakte), te galaktoza-1-fosfat odgovoran za ostale manifestacije bolesti (Mardešić et al. 2003). Prema Hofmannu et al. (2012) smatra se da imaju direktan toksični učinak na mnoge stanice, uključujući i zametne stanice, te će se u gotovo 85 % slučajeva neliječene bolesti razviti PM. Komplikacije bolesti su: smrt novorođenčeta, ataksija, kognitivna oštećenja te katarakta, a u liječenju je potrebno doživotno ograničenje unosa galaktoze (Hofmann et al. 2012).

Galaktozemija je rijedak uzrok PM-e s obzirom na to da se često otkrije tijekom novorođenačkih probirnih programa ili tijekom evaluacije pedijatra zbog zastoja u rastu i razvoju, dakle mnogo prije nego se pacijentica javi ginekologu (Kaufman et al. 1981; Levy et al. 1984; Robinson et al. 1984). U Republici Hrvatskoj se novorođenački probir na galaktozemiju ne provodi.

#### 4.2.2 Ostali metabolički uzroci

Ostali metabolički uzroci povezani s PM-om su prema Coxu & Liu (2014): ugljikohidrat-oskudan nedostatak glikoproteina (eng. *carbohydrate-deficient glycoprotein deficiency*), najčešće uzrokovan točkastom mutacijom koja dovodi do zamjene jedne aminokiseline (eng. *missense*). Mutacija gena za enzim fosfomanomutazu - *PMM1* (eng. *phosphomannomutase*) događa se na kratkom kraku kromosoma 16 (16p13). Manjak ovog enzima rezultira nakupljanjem manoza-6-fosfata, koji se ne može pretvoriti u manoza-1-fosfat i povezan je s neurološkim poremećajima, uključujući ataksiju, hiperrefleksiju, hipotoniju, kontrakture zglobova i epilepsiju (Bjursell et al. 1997).

Defekti u sintezi steroidnih hormona mogu dovesti do kliničke slike PM-e. Prema Hofmannu et al. (2012) rjeđe mutacije gena koje su povezane s PM-om su autosomno recesivne mutacije *CYP17* gena, lociranog na 10. kromosomu (10q24-25) (Yanase 1995) što rezultira smanjenjem aktivnosti 2 enzima (17- $\alpha$ -hidroksilaze i/ili 17,20-liaze). Pregnenolon, koji nastaje iz kolesterola ne može se pretvoriti u 17- $\alpha$ -hidroksipregnenolon, čime se sprječava proizvodnja kortizola, androgena (androstendiona i testosterona) i estrogena. Bolest izazvana ovom mutacijom naziva se kongenitalna adrenalna hiperplazija zbog izoliranog manjka 17- $\alpha$ -hidroksilaze i/ili 17,20-liaze. Klinička slika obilježena je seksualnim infantilizmom (nerazvijene grudi, izostanak razvoja pubične i aksilarne dlakavosti i mala maternica) i primarnom amenorejom (Hofmann et al. 2012), ali vanjski spolni organi su normalnog izgleda (Cox & Liu 2014). Ove pacijentice ne odgovaraju na terapiju egzogenim gonadotropinima. Zbog pojačanog izlučivanja ACTH-a i posljedično pojačanog izlučivanja mineralokortikoida (aldosterona) dolazi do hipokalijemije i hipertenzije (Goldsmith et al. 1967).

Manjak aktivnosti enzima aromataze sprječava pretvaranje androgena u estrogene i često je povezan s hipertrofijom klitorisa i primarnom amenorejom (Mullis et al. 1997), a prema Coxu & Liu (2014) liječenje egzogenim estrogenima će izazvati zamah rasta, razvoj dojki i menstrualni ciklus.

Lipoidna kongenitalna adrenalna hiperplazija je uzrokovana mutacijom gena *STAR* – (eng. *steroidogenic acute regulatory protein/enzyme*), za enzim koji unosi kolesterol s vanjske prema unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani (Lin et al. 1995), no funkcija jajnika kod žena je zahvaćena manje nego funkcija testisa kod muškaraca.

### **4.3 Autoimuni uzroci**

Prema Padubidriu & Daftaryu (2004) autoimune bolesti čine 30 do 60 % slučajeva PM-e, a prema Keu (2001) ovi uzroci su češći u slučajeva koji se prezentiraju kasnije.

Najčešći organ-specifični autoimuni poremećaji povezani s PM-om su prema Anastiu (1998): hipotireoidizam (prema Nelsonu et al. (2005) najčešće Hashimotov tireoiditis), miastenija gravis, Chronova bolest, vitiligo i perniciozna anemija.

Organ-nespecifične autoimune bolesti povezane s PM-om su sistemski lupus eritematosus i reumatoidni artritis (Anasti 1998). PM također se, osim navedenih bolesti, povezuje s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom i autoimunom hemolitičkom anemijom (Jones & Moraes-Ruehsen 1969; de Moraes et al. 1972; Kim 1974). Smith et al. (2004) navode da je kod žena s PM-om povećana incidencija sindroma suhog oka i površinskih bolesti oka.

#### **4.3.1 Addisonova bolest i autoimuni poliglandularni sindrom**

Addisonova bolest (insuficijencija nadbubrežne žlijezde) se rijetko pojavljuje kao izolirani poremećaj, a češće u sklopu autoimunog poliglandularnog sindroma tipa 1 i tipa 2. Addisonova bolest je rijetka, ali može biti fatalna. Zbog destrukcije kore nadbubrežne žlijezde, i to u 80 % slučajeva (Longmore et al. 2010) zbog autoimunih uzroka, dolazi do manjka glukokortikoida (kortizola) i mineralokortikoida (aldosterona). Klinička slika je nespecifična, javlja se gubitak tjelesne težine, umor, slabost, anoreksija, bolovi u zglobovima i mišićima, bolovi u trbuhu, povraćanje i hipotenzija. Osim toga, zbog pojačanog lučenja ACTH-a i posljedično porasta melanina, javlja se pojačana pigmentacija kože i sluznica, osobito nabora dlanova i bukalne sluznice. Serumske razine natrija i glukoze su snižene, a kalija povišene.

Otrpilike 3 % žena sa spontanim nastupom PM-e će razviti insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, što je 300 puta češće nego u općoj populaciji (Bakalov et al. 2002). Prema Anastiu (1998) procijenjeno da će 10 % pacijentica razviti PM-u 5 do 14 godina prije insuficijencije nadbubrežne žlijezde.

Većina pacijentica s PM-om nema prisutnu insuficijenciju nadbubrežne žlijezde, a istovremeni autoimuni sindrom ima 0 do 57 % (LaBarbera et al. 1988).

Autoimuni poliglandularni sindrom tip 1 i tip 2 su zabilježeni u 3 % slučajeva PM-e (Betterle et al. 1993).

Tip 1 koji nastaje zbog mutacije gena *AIRE* (eng. *autoimmune regulator*) na 21. kromosomu, manifestira se kao Addisonova bolest, hipoparatiroidizam i kronična mukokutana kandididijaza, te se pojavljuje u mlađe djece. PM se kao primarna amenoreja pojavljuje u 60 % pacijentica s ovim tipom (Anasti 1998).

Tip 2 ovog sindroma uključuje hipotireoidizam, Addisonovu bolest, ponekad i šećernu bolest tipa 1, te se pojavljuje između 30. i 40. godine života, a pojava PM-e kod ovog tipa je promjenjiva.

U žena koje istovremeno imaju PM-u i Addisonovu bolest histološki su dokazane promjene limfocitne infiltracije teka-stanica (limfocitni ooforitis), ali ne i granulosa-stanica, a primordijalni folikuli su pošteđeni (Hoek et al. 1997). U 4 % slučajeva PM-e s normalnim kariotipom javljaju se limfocitni ooforitis i anti-adrenalna protutijela (Nelson 2009), najčešće protiv enzima 21-hidroksilaze.

#### **4.3.2 Hashimotov tireoiditis**

Hashimotov tireoiditis je autoimuna bolest štitnjače i kod inicijalnog postavljanja dijagnoze PM-e prisutna je u 14 do 27 % žena (Hoek et al. 1997; Kim et al. 1997). Prisutna je infiltracija štitnjače limfocitima i plazma-stanicama, a u većine su prisutna protutijela na tireoglobulin i na peroksidazu tireoidnih stanica. Klinička slika obilježena je povećanjem štitnjače (guša) i simptomima hipotireoze kao što su umor, slabost, gubitak kose, smanjen apetit, povećanje tjelesne težine, slaba tolerancija hladnoće i anemija (Longmore et al. 2010).

#### **4.4 Infekcijski uzroci**

Mumps (zaušnjaci) je najčešća infekcija s kojom povezujemo PM-u, a najveći utjecaj prema Morrisonu et al. (1975) ima u fetalnom periodu i u pubertetu, kada čak i subklinička infekcija može uzrokovati oštećenje jajnika. Tuberkuloza zdjelice je uzrok sekundarne amenoreje, te je prema Nogales-Ortizu et al. (1979) uzrok PM-e u 3 % slučajeva.

## 4.5 Ijatrogeni uzroci

Obzirom na to da su se mogućnosti liječenja benignih i malignih tumora povećale unatrag zadnjih desetljeća, incidencija PM-e uzrokovana ijatrogenim uzrocima povećala se na 3.4 do 4.5 % (Graziottin 2010).

### 4.5.1 Zračenje i kemoterapija

Ijatrogeni uzroci PM-e su zračenje i kemoterapija, te je općenito stopa atrezije folikula povezana sa stupnjem izloženosti (Cox & Liu 2014).

Obzirom na to da u reproduktivnoj dobi žena rak dojke broji jednu trećinu slučajeva raka (Jemal et al. 2009), a adjuvantna kemoterapija se često koristi u liječenju kako raka dojke, tako i ostalih vrsta raka, bitno je naglasiti kakve posljedice donosi ovakvo liječenje. PM je jedna od njih.

Prema Sklaru (2005) izloženost većim dozama alkilirajućih lijekova i većim dozama zračenja povećava vjerojatnost nastanka oštećenja jajnika, a prema American College of Obstetricians & Gynecologists (2014) kemoterapija u kombinaciji sa zračenjem povećava rizik akutnog oštećenja jajnika. Prema Padubidriu & Daftaryu (2004) učinak kemoterapije i zračenja je reverzibilan te jajnik može nakon godinu dana amenoreje ponovno uspostaviti menstrualni ciklus i ovulaciju.

Izravno zračenje zdjelice kod liječenja Hodgkinovog limfoma ubrzava atreziju folikula jajnika (Cox & Liu 2014), a zračenje zdjeličnog područja (osobito doze veće od 10 Gy) je značajan rizični faktor za akutno oštećenje jajnika (Green et al. 2009). Osim toga zračenje cijelog tijela, mozga i kralježnice povećava rizik akutnog oštećenja jajnika (Duffy & Allen 2009). Obzirom na to da su jajnici jako osjetljivi na zračenje, potrebno je zdjelično područje zaštititi prekrivanjem. Prema Coxu & Liu (2014) novije metode poput kirurške transpozicije jajnika izvan polja zračenja učinkovite su u smanjenju izloženosti zračenja, ali nakon ovog kirurškog zahvata često su kod začeca potrebne metode potpomognute oplodnje. Baber et al. (1991) i Padubidri & Daftary (2004) navode da je megavoltažno zračenje (doze 4500 – 5000 rada) u usporedbi sa zračenjem doze manje od 500 rada češće povezano s greškom jajnika, te se uz tu dozu zračenja funkcija jajnika vrati do 50 % nakon jedne do dvije godine, a zabilježene su i trudnoće. Dakle, oštećenje jajnika uzrokovano zračenjem ovisno je o dozi zračenja, te o dobi pacijentice.

Prema Anastiu (1998) u žena starijih od 40 godina doze zračenja jednake i veće od 600 cGy dovode do oštećenja jajnika u gotovo svih žena, dok je zabilježena trudnoća u 20-ogodišnje žene ozračene u području zdjelice dozom od 3000 cGy. Verp (1983) navodi da nema dokaza da niske doze zračenja (dijagnostičke i terapijske doze radionuklida) ili ultraljubičasto zračenje te mikrovalne pećnice uzrokuju značajan gubitak funkcije jajnika.

Kemoterapija inducira apoptozu zrelih folikula jajnika (Cox & Liu 2014), a alkilirajući lijekovi (npr. ciklofosamid) uzrokuju poremećaj sinteze DNA (Anasti 1998). Kemoterapeutici koji se dovode u vezu s PM-om su prema Okekeu et al. (2013): alkilirajući lijekovi, metotreksat, 6-merkaptopurin, aktinomicin i adriamicin. Vinka alkaloidi, antraciklinski antibiotici i antimetaboliti, za razliku od alkilirajućih lijekova, nose manji rizik za oštećenje jajnika, a alkilirajući lijekovi prema Coxu & Liu (2014) dovode do PM-e u otprilike 40 % žena. Oštećenje jajnika uzrokovano navedenim lijekovima ovisi o dobi žene u trenutku liječenja te o vrsti liječenja. Tako žene mlađe od 40 godina imaju manji rizik za oštećenje jajnika nego starije žene, a prema Apperlyu & Reddy (1995) kod terapije ciklofosamidom žene mlađe od 40 godina, za razliku od starijih žena, zahtijevaju dvostruko veću dozu kako bi došlo do amenoreje. Pacijentice u dobi prije puberteta su prema Anastiu (1998) relativno otporne na učinak alkilirajućih lijekova. Čini se da supresija izlučivanja LH-a i FSH-a agonistima GnRH-a prije kemoterapije smanjuje oštećenje jajnika (Fleischer et al. 2011) dok OHK ima manje protektivan učinak.

#### **4.5.2 Kirurški zahvati**

Prema Padubidriu & Daftaryu (2004) oštećenje funkcije jajnika nakon histerektomije javlja se u 15 do 50 % slučajeva, što je prema Okekeu et al. (2013) uzrokovano pogoršanjem krvožilne opskrbe jajnika. Vrlo je važno tijekom operacije očuvati zdravo tkivo jajnika i prevenirati oštećenje krvožilne opskrbe jajnika (Baber et al. 1991). Obostrana ovarijektomija izvodi se u svrhu prevencije raka jajnika, te se u razdoblju od 1965. do 1990. godine (Okeke et al. 2013) udvostručila praksa izvođenja ovog operativnog zahvata. Ukoliko je PM inducirana kirurškim zahvatom, povezana je s naglim padom razine hormona i posljedično težim menopauzalnim simptomima (Cox & Liu 2014).

#### 4.5.3 Lijekovi i ostali ijtrogeni uzroci

Od lijekova, produžena terapija GnRH agonistima može uzrokovati supresiju i grešku jajnika (Padubidri & Daftary 2004), kao i već spomenuti alkilirajući lijekovi.

Pušenje je poznat rizični čimbenik za ranu (prije 45. godine), ali i za PM-u. Žene koje puše ulaze u menopauzu prosječno 2 godine ranije od žena koje ne puše (Willett et al. 1983; McKinlay et al. 1985). Prema Padubidriu & Daftaryu (2004) postoji učinak pušenja na dob menopauze, koji je o dozi ovisan, a Gulips & Mattison (1979) navode da pušenje djeluje štetno putem policikličkih ugljikovodika iz cigaretnog dima. Mahadevan et al. (1982) osim pušenja, kao čimbenike vezane uz raniji nastup menopauze navode općenito loše zdravstveno stanje, lošu prehranu i povećani paritet (broj djece koji je žena rodila).

#### 4.6 Ostali uzroci

Prema Coxu & Liu (2014) mutacije u strukturi, metabolizmu i djelovanju gonadotropina mogu uzrokovati PM-u, ali ekstremno rijetko.

PM kao posljedica mutacije u receptorima za FSH i LH u engleskoj literaturi se naziva *resistant ovary syndrome* (Aittomaki et al. 1995). Mutacije receptora za FSH, prvi put opisane u Finaca, u kliničkoj slici će uzrokovati povišene razine FSH-a, te će se prezentirati primarnom ili sekundarnom amenorejom, ali će se na transvaginalnom ultrazvuku pokazati normalno razvijeni folikuli jajnika (Rebar 2013). Savageov sidrom uključuje gonadotropinske post-receptorske defekte, s povišenim razinama FSH-a i LH-a, jajnicima koji sadrže mnoge nezrele folikule jajnika, a žene su normalnog kariotipa i otporne su na stimulaciju egzogenim gonadotropinima (Rebar 2013). Mutacija receptora za LH je rijetko stanje.

Mutacija stimulacijske podjedinice G-proteina, koji je povezan s receptorima za FSH i LH, te aktivira receptore potičući aktivnost adenilat-ciklaze također je rijetko stanje. Klinička slika uključuje sekundarnu amenoreju, povišene razine gonadotropina i hipoestrogenizam, a stanje odgovara na terapiju gonadotropinima (Wolfsdorf et al. 1978). Obzirom da se mnogi drugi receptori, uključujući paratiroidni hormon, TSH i već spomenuti FSH i LH aktiviraju pomoću istih G-proteina, zahvaćene pacijentice mogu imati pridružen pseudohipoparatiroidizam i hipotireoidizam (Shapiro et al. 1980; Levine et al. 1983; Faull et al. 1991).



## 5. MEHANIZAM PRIJEVREMENE MENOPAUZE

Prema Nelsonu (2009) i Anastiu (1998) PM može biti uzrokovana putem dva mehanizma: folikularnom disfunkcijom ili folikularnom deplecijom

Disfunkcija folikula znači da u jajniku postoje folikuli, ali neki patološki proces onemogućava njihovu funkciju. Uzroci disfunkcije folikula prema Nelsonu (2009) mogu biti signalni defekti u receptorima za FSH ili LH, mutacija G-proteina, manjak enzima (izolirani manjak 17,20 liaze i manjak aromataze), autoimuni procesi, infekcije, te nedovoljan broj folikula zbog luteinizacije Graafovih folikula. Čini se da je neodgovarajuća luteinizacija Graafovih folikula glavni patofiziološki mehanizam u pacijentica s kariotipskim normalnim oblikom spontane PM-e (idiopatski oblik). Antralni folikuli se mogu prikazati ultrazvukom u 40 % tih pacijentica, dok je najmanje 60 % antralnih folikula prikazanih na ultrazvuku luteinizirano, što dovodi do disfunkcije folikula (Nelson et al. 1994).

Delecija folikula znači da u jajniku nema folikula (Nelson 2009) te može biti uzrokovana inicijalno smanjenim brojem folikula kod BPES-a gdje zbog mutacije u *FOXL2* genu dolazi do blokiranja razvoja primordijalnih folikula, te kod "čiste gonadalne disgeneze" i hipoplazije ili aplazije timusa, zatim spontanom ubrzanom atrezijom folikula kao u Turnerovom sindromu, ostalim strukturnim promjenama X kromosoma i galaktozemiji ili je atrezija folikula inducirana toksinima, odnosno ijtrogenim uzrocima, kao i virusima ili autoimunim procesima.

## 6. HORMONALNE PROMJENE U PRIJEVREMENOJ MENOPAUIZ

Slične hormonalne promjene koje se događaju u žena s prirodnim nastupom menopauze, događaju se i u žena s PM-om, samo što nastupaju znatno ranije. Kako je folikula sve manje ili su nefunkcionalni, granulosa-stanice proizvode sve manje inhibina, što posljedično dovodi do porasta FSH-a. Kako folikuli zbog već navedenih razloga ne proizvode estrogene, zbog negativne povratne sprege dolazi do sve većeg povišenja razine FSH-a. Također zbog izostanka ovulacije ne dolazi do proizvodnje progesterona, a padaju i razine androgena. Razine AMH-a značajno su povezane s brojem folikula. Dakle PM-u obilježavaju povišene razine gonadotropina, niske razine estradiola, niske ili nemjerljive razine AMH-a i snižena razina inhibina B.

Prema Šimuniću et al. (2001) karakteristične hormonalne promjene u postmenopauzi žena s prirodnim nastupom menopauze uključuju povećanje razine FSH-a 10 do 20 puta u usporedbi s ranom folikularnom fazom menstruacijskog ciklusa i trostruko povećanje razine LH-a.

Razina cirkulirajućeg estradiola u krvotoku u postmenopauzi je 10-20 pg/ml, a estradiol uglavnom nastaje konverzijom iz estrona, koji je glavni estrogen u postmenopauzi. Razina estrona u krvi je viša od razine estradiola i iznosi 30-70 pg/ml, a glavna estrona nastaje aromatizacijom u masnom tkivu, iz androstendiona koji potječe većinom iz nadbubrežne žlijezde, a manjim dijelom iz jajnika. Postotak konverzije androstendiona u estron i u estrogen korelira s tjelesnom masom, te zbog većeg postotka masnog tkiva, kao i zbog snižene razine SHBG-a, koja posljedično povećava razinu slobodnog estradiola, žene s većom tjelesnom masom proizvode više estradiola i estrona te su pod većim rizikom od neurednih krvarenja iz maternice, kao i raka endometrija. No masno tkivo proizvodi veću količinu estrona, te su u debljih žena slabije izražene posljedice manjka estrogena.

Prema Šimuniću et al. (2001) stromalne stanice jajnika u žena u postmenopauzi s prirodnim nastupom menopauze, pod utjecajem visoke razine LH-a izlučuju androgene, primarno androstendion i testosteron, ali i DHEA-a. Iako razine androstendiona nakon menopauze padaju za 50 %, a testosterona za 25 %, jajnik u postmenopauzi nije neaktivna žlijezda, te u ukupnoj proizvodnji androgena sudjeluje sa 25 % testosterona (od ukupne količine u cirkulaciji), 40 % androstendiona i 5 do 10 % DHEA-a. Ostatak od 60% androstendiona se izlučuje iz nadbubrežnih žlijezda. Razine DHEA-a i DHEAS-a, dominantno hormona nadbubrežne žlijezde, koji se nazivaju markeri starenja, opadaju od 25. godine života, te su u postmenopauzi za 70 % - 74 % manje nego u ranijoj životnoj dobi (Šimunić et al. 2001).

Ovdje je razlika između žena s prirodnim nastupom menopauze i onih podvrgnutih obostranoj ovariektomiji, gdje kod potonjih nema tkiva jajnika, pa zbog toga imaju smanjene razine androgena. U nekoliko studija zapaženo je da su serumske koncentracije androgena iz jajnika (androstendiona i/ili testosterona) bile niže kod žena s PM-om u usporedbi sa ženama iste dobi i normalnom funkcijom jajnika (Elias et al. 1997; Bernardi et al. 1998), dok su razine DHEAS-a, androgena iz nadbubrežne žlijezde bile normalne (iako bi očekivano bile niske u žena s pridruženom primarnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde). Iako Janse et al. (2012) navode da su žene sa spontanom nastupom PM-e (idiopatski oblik) kao i one kod kojih je PM uzrokovana iatrogenim čimbenicima, pod rizikom smanjene razine testosterona, ipak postoji razlika u nastupu PM-e prema tome da li je inducirana kirurškim zahvatom ili je nastala spontano.

Naime, menopauza izazvana obostranom ovarijektomijom karakterizirana je brzim porastom FSH-a, naglim smanjenjem estradiola, a razine testosterona padaju za 40 do 50 % i ostaju niže čak i iznad 65. godine života u usporedbi sa ženama s prirodnim nastupom menopauze (Davison et al. 2005), a Santoro (2001) navodi da žene sa spontanom oblikom PM-e imaju razine androgena prikladne dobi.

Nedostatak estradiola u žena nakon posljednje menstruacije je središnje zbivanje koje posljedično dovodi do kliničkih znakova i simptoma, ali i ostale hormonalne promjene pridonose razvoju kako kratkoročnih tako i dugoročnih posljedica PM-e.

## **7. KLINIČKA SLIKA**

### **7.1 Nepravilni menstruacijski ciklusi**

Prema Coxu & Liu (2014) nema specifičnih biomarkera ili znakova i simptoma koji bi točno predvidjeli dob menopauze. Nepravilni menstruacijski ciklusi su najčešći simptom u žena sa spontanom nastupom PM-e i normalnim kariotipom, ali nema karakterističnih podataka o menstruacijskim ciklusima koji mogu navijestiti PM-u (Alzubaidi et al. 2002). Tako amenoreja (izostanak menstruacije) može nastupiti naglo ili se prije toga mogu prodromalno javiti druga nepravilna krvarenja iz maternice, primjerice oligomenoreja (produljeni razmak između menstruacija, od 35 do 89 dana), polimenoreja (menstruacijski ciklusi kraći od 21 dan) i ostala neuredna (disfunkcijska) krvarenja iz maternice (Nelson 2009).

Među adolescenticama najčešći simptom je primarna ili sekundarna amenoreja. Obzirom da su nepravilni menstruacijski ciklusi česti tijekom adolescencije, kao i činjenica da mogu biti početni simptom PM-e, dijagnoza je kod ove populacije ponekad teška. Iako samo 10 % adolescentica koje se prezentiraju nenormalnim krvarenjima iz maternice imaju PM-u, posljedice mogu biti štetne, stoga je rana dijagnoza vrlo bitna (Nelson 2001).

Obzirom na to da 50 do 75 % žena sa spontanom nastupom PM-e i normalnim kariotipom ima zabilježenu povremenu funkciju jajnika, stoga simptomi poput vazomotornih tegoba ili suhoće rodnice ne moraju uvijek biti prisutni, u svake žene s poremećajem menstruacijskih ciklusa treba pomišljati na PM-u (Nelson et al. 1994; Taylor et al. 1996; Hubayter et al. 2010).

Osim nepravilnih menstruacijskih ciklusa žene mogu imati poteškoća sa zanošenjem.

## 7.2 Vazomotorne tegobe i psihičke smetnje

U ranim simptomima i posljedicama naglog pada estradiola prevladavaju vazomotorne tegobe (Šimunić et al. 2001) koje uključuju vruće valove i noćna znojenja. Vrući valovi su najčešći simptom, te se prema Padubidri & Daftary (2004) i Neffu (2004) pojavljuju u 75 % slučajeva PM-e i teži su nego kod žena s prirodnim nastupom menopauze. Prema Šimuniću et al. (2001) zbog niske razine estradiola i skokovitog oslobađanja LH-a dolazi do promjene termoregulacije u hipotalamusu. Zbog naglog pada centralne temperature dolazi do periferne vazodilatacije u koži, porasta temperature i posljedično znojenja.

U nekih žena se vazomotorni simptomi javljaju prije amenoreje, i to u dijelu ciklusa prije menstruacije dok su razine estrogena niske, a neke žene koje uzimaju OHK-u osjete vazomotorne simptome za vrijeme uzimanja placebo pilula (Alzubaidi et al. 2002). Često se simptomi pojave upravo nakon prekida uzimanja OHK-e, jer su simptomi maskirani uzimanjem pilula (Alzubaidi et al. 2002), a ponekad i nakon trudnoće.

Vrući valovi, u narodu zvani "valunzi" su prema Okekeu et al. (2013) najčešći razlog zbog kojeg žene potraže pomoć liječnika. Nastaju naglo, nepredvidivo, prezentiraju se ponavljajućim periodima neugodne intenzivne vrućine ili crvenila na licu, vratu ili gornjem dijelu prsišta. Traju 2 do 5 minuta, različite su frekvencije, pa neke žene osjećaju epizode vrućine mnogo puta u danu, a smanjuju se kako vrijeme prolazi (Ikeme et al. 2011). Mogu biti povezane s palpitacijama, anksioznošću, glavoboljom i crvenim mrljama na koži već spomenutih regija. Završavaju znojenjem i privremenim padom temperature, a češći su noću, za vrijeme sna i u toplijim krajevima (Šimunić et al. 2001). Iako nisu životno ugrožavajuće stanje, zbog "domino efekta" koji uključuje nesanicu zbog valova vrućine i noćnih znojenja te udružene psihičke smetnje poput razdražljivosti, tjeskobe, emocionalne nestabilnosti, straha od starenja i gubitka energije i libida, smanjuju kvalitetu života i funkcionalnu sposobnost žene (Šimunić et al. 2001; Ikeme et al. 2011). Navedene psihičke smetnje nastaju zbog opadajuće razine poglavito estradiola i androgena, odgovornih za funkciju središnjeg živčanog sustava, stoga su poremećaj sna, pojava depresije, opadanje kognitivnih funkcija mozga (pažnja, učenje, pamćenje, zapažanje, koncentracija, prosudba, brzina reakcije) simptomi manjka navedenih hormona (Šimunić et al. 2001).

### **7.3 Urogenitalna atrofija**

Obzirom na to da su spolni i mokraćni sustav žena podrijetlom iz primitivnog urogenitalnog sinusa, estrogenski receptori nalaze se i u području mokraćne cijevi, mjehuru i mišićima dna zdjelice (Šimunić et al. 2001). Estrogeni djeluju na vaskularizaciju vrata mjehura i proksimalnog dijela mokraćne cijevi, potiču proliferaciju epitela i kolagena, i utječu na pH rodnice te na taj način štite od infekcija mokraćnog sustava. Epitel navedenih organa u postmenopauzi zbog manjka estrogena postaje tanji, a mišići zdjelice gube tonus. Stijenka rodnice je blijeda, loše prokrvljena i atrofična (ima 3 do 4 sloja stanica), a u stijenci rodnice opada glikogen, količina laktobacila i ubrzano raste pH, stoga je rodnica podložna stalnim upalama, ulceracijama i ozljedama (Šimunić et al. 2001). Rodnica gubi nabore i postaje kraća, neelastična i uska. Općenito je smanjen elasticitet sluznice i smanjeno je izlučivanje iz žlijezda predvorja rodnice, kao i cervikalne sluzi, što dovodi do suhoće rodnice, te je suhoća uz navedene atrofične promjene često uzrok dispareunije (bolnog spolnog odnosa) (Šimunić et al. 2001). Psihičke promjene (uključujući spolno nezadovoljstvo) kao i dispareunija djeluju na smanjeni libido, koji se navodi u 10 do 20 % slučajeva PM-e (Padubidri & Daftary 2004), no pad libida ima složenije razloge te uključuje interakciju kognitivnih, neurofizioloških i biokemijskih funkcija (Šimunić et al. 2001). Pad razine androgena i estrogena djeluje na libido negativno.

Gubi se elastičnost i kolagen, smanjuje vaskularizacija vrata mjehura i proksimalnog dijela mokraćne cijevi, a zbog atrofije i tanje stijenke mokraća je u bližem odnosu sa senzornim živcima što izaziva dinamičke smetnje (Šimunić et al. 2001). Zbog svih navedenih razloga dolazi do tegoba i smetnji pri mokrenju, poput stresne inkontinencije, učestalog, hitnog (urgencija) i bolnog mokrenja (dizurija). Stidnica se mijenja zbog gubitka potkožne masti, te koža postaje tanja, atrofična i sjajna, a zbog toga sklona ozljedama i upalama (Šimunić et al. 2001).

### **7.4 Promjene kože**

Estrogeni prema Šimuniću et al. (2001) utječu na fibroblaste u koži, pomažu u zadržavanju vode u površinskim slojevima kože, utječu na povećanu koncentraciju mukopolisaharida, sprječavaju razgradnju kolagena i elastičnih vlakana i poboljšavaju vaskularizaciju.

Nedostatak estrogena uzrokuje degenerativne promjene i smanjenu sintezu kolagena i elastičnih vlakana u koži, a manjak progesterona utječe na razgradnju kolagena (Šimunić et al. 2001). Osim toga utječe na smanjeno zadržavanje vode u površinskim slojevima kože i na smanjenu prokrvljenost i gubitak masnog tkiva. Zbog svih navedenih razloga koža u postmenopauzi postaje tanka, suha, neelastična i naborana (Šimunić et al. 2001), što je dodatni razlog psihičke nestabilnosti žena, kako nakon prirodnog nastupa menopauze, tako i kod žena s PM-om.

## **8. DIJAGNOZA**

Prema Okekeu et al. (2013) nema jedinstvenih kliničkih obilježja, kao ni standardiziranih dijagnostičkih kriterija koji potvrđuju dijagnozu PM-e.

Često korišteni kriteriji uključuju barem 4 mjeseca amenoreje (Rebar & Connolly 1990; Nelson et al. 1992) u žene mlađe od 40 godina, no obzirom da neke žene imaju povremenu funkciju jajnika, prema Nelsonu (2009) ispravnije bi bilo koristiti kao kriterij za dijagnozu 4 i više mjeseci nepravilnih menstruacijskih ciklusa (kao što su amenoreja, oligomenoreja, polimenoreja ili disfunkcijska krvarenja iz maternice) zajedno s razinama FSH-a u menopauzalnom rasponu, dakle više od 30 do 40 IU/l (ovisno o laboratoriju i metodi koja je korištena). Razine estradiola manje od 50 pg/ml označavaju hipoestrogenizam, no u nekih žena obzirom na već spomenutu povremenu funkciju jajnika, kao i na perifernu pretvorbu u masnom tkivu, razine estradiola mogu biti i u normalnom rasponu. Cox & Liu (2014) kao kriterij za početnu obradu uzimaju u obzir trajanje amenoreje 3 mjeseca, a nakon mjesec dana potrebno je ponoviti serumske razine FSH-a i estradiola.

Prije samih dijagnostičkih pretraga potrebno je detaljno uzeti anamnezu i obaviti kompletan fizikalni pregled u žena koje se javljaju liječniku bilo zbog poremećaja menstruacijskog ciklusa bilo zbog simptoma zbog manjka estrogena.

Simptomi poput vrućih valova i/ili vaginalne suhoće su vrlo sugestivni za PM-u ukoliko se pojave uz nepravilne menstruacijske cikluse, no odsutnost ovih simptoma ne isključuje vjerojatnost dijagnoze PM-e obzirom da neke žene imaju povremenu funkciju jajnika uz razvoj folikula, sekreciju estrogena i pojavu menstruacijskog krvarenja.

## 8.1 Anamneza

Anasti (1998), Nelson (2009) i Cox & Liu (2014) navode da je kod uzimanja anamneze bitno obratiti pažnju, osim na već navedene simptome manjka estrogena, kao i na podatak o otežanom zanošenju, zatim na podatke vezane uz ranije operativne zahvate u zdjeličnom području ili na jajnicima. Važno je dobiti podatke vezane uz kemoterapiju, zračenje, izloženost nekim toksinima, uzimanje lijekova ili OHK-e, preboljele virusne infekcije, zatim simptome poput anoreksije, gubitka na težini, bolova u trbuhu, slabosti, umora, hiperpigmentacije, žudnje za soli koji mogu uputiti na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde. Osim toga potrebno je ispitati simptome poput umora, konstipacije, slabe tolerancije hladnoće i dobivanja na težini koji mogu upućivati na hipotireozu. Jednako su bitna pitanja vezana uz osobnu ili obiteljsku anamnezu autoimunih bolesti, poput hipotireoidizma, Gravesove bolesti, Addisonove bolesti, vitiliga, miastenije gravis, ooforitis, hipoparatiroidizma, rekurentne mukokutane kandidijaze, šećerne bolesti tipa 1, sistemskog lupusa eritematozusa, reumatoidnog artritisa, celijakije, kao i sindroma fragilnog X kromosoma, intelektualnih poteškoća, mentalne retardacije, zaostajanja u rastu i razvoju, parkinsonizma, tremora, ataksije, demencije i gluhoće. Obzirom na to da je 10 % uzroka PM obiteljsko, potrebna je detaljna anamneza o dobi nastupa menopauze u obitelji (van Kasteren et al. 1999).

## 8.2 Fizikalni status

U fizikalnom statusu potrebno je obratiti pažnju na sekundarna spolna obilježja (dlakavost, razvoj spolnih organa, menarha) kao i na već spomenuta obilježja Turnerovog sindroma poput niskog rasta, niske linije rasta kose, visokog nepca, štitastog prsnog koša, široko razmaknutih bradavica, valgusne deformacije lakta i kratke četvrte i pete metakarpalne kosti. Iako većina žena sa spontanim nastupom PM-e nema abnormalnosti u fizikalnom statusu, ipak je potrebno obratiti pažnju na ptozu (javlja se u BPES-u), gušu (kod Hashimotovog tireoiditisa ili Gravesove bolesti), hiperpigmentaciju kože i ortostatsku hipotenziju (kod Addisonove bolesti). Znak hiperprolaktinemije može biti galaktoreja, te ukoliko postoji prolaktinom (tumor hipofize) mogu se javiti ispadi vidnog polja poput bitemporalne hemianopsije.

Ginekološkim pregledom mogu se uočiti znakovi atrofičnog vaginitisa (često se javljaju tek kod dužeg trajanja manjka estrogena), a transvaginalnim kao i transabdominalnim ultrazvukom se može uočiti povećanje jajnika i multifolikularni jajnici kod autoimunog limfocitnog ooforitisa i kod izoliranog nedostatka 17,20-liaze (Nelson 2009). Smanjeni volumen (veličina jajnika), kao i smanjen broj antralnih folikula dodatno podupiru dijagnozu PM-e. Prema Nelsonu (2009) biopsija jajnika se ne preporuča.

### **8.3 Ostale dijagnostičke pretrage**

U početku dijagnostičkih pretraga potrebno je isključiti sekundarne uzroke amenoreje, prije svega trudnoću, policistični ovarijski sindrom, hipotalamičke amenoreje, kronične bolesti poput šećerne bolesti ili celijakije, životne navike (ekstremni naponi, smanjen kalorijski unos), lezije hipotalamusa ili hipofize, hiperprolaktinemiju, hipotireoidizam ili hipertireoidizam. Stoga je prema Coxu & Liu (2014) kod žena s amenorejom ili nepravilnim menstrualnim ciklusima koji traju dulje od 3 mjeseca, potrebno provesti laboratorijske pretrage, uključujući razine humanog gonadotropina, FSH-a, TSH-a, prolaktina i estradiola.

Kod nalaza FSH-a u serumu većeg od 30 do 40 IU/l i razine estradiola niže od 50 pg/ml potrebno je ponoviti pretragu za mjesec dana. Ukoliko su nalazi FSH-a i estradiola nakon mjesec dana u navedenim intervalima, možemo postaviti dijagnozu PM-e. Povišene razine LH-a podupiru dijagnozu PM-e, no rutinski se ne određuju. Progesteronski test se nekad koristio u dijagnostici, no Nelson (2009) navodi da se više ne preporučuje obzirom na to da će 50 % žena imati pozitivan test unatoč razinama gonadotropina u menopauzalnom rasponu, što se može pogrešno protumačiti te odgoditi dijagnozu PM-e (Rebar & Connolly 1990).

Nakon što je dijagnoza PM-e potvrđena, potrebno je provesti još neke dodatne pretrage kako bismo potencijalno otkrili uzrok PM-e. Obzirom na to da je u većini slučajeva uzrok nepoznat, potrebno je odmjeriti korist i štetu i razmotriti da li će dodatne pretrage utjecati na promjenu režima liječenja.

Od ostalih laboratorijskih pretraga potrebno je odrediti razine već spomenutog TSH-a, kao i slobodnog tiroksina, te protutijela na tireoglobulin i peroksidazu kako bi se isključile autoimune bolesti štitnjače kao uzrok PM-e. Prolaktin se određuje u svrhu isključenja hiperprolaktinemije.



Obzirom da insuficijencija nadbubrežne žlijezde može biti opasna i da postoji 50 %-tni rizik razvoja ove komplikacije (Betterle et al. 1997), u žena s pozitivnim nalazom protutijela korisno je određivanje anti-adrenalnih protutijela pomoću indirektno imunofluorescencije te protutijela na 21-hidroksilazu pomoću imunoprecipitacije. Ukoliko je test na protutijela pozitivan, potrebno je prema Nelsonu (2009) godišnje provoditi ACTH-stimulirajući test. Ukoliko su testovi izvedeni pomoću obje metode, dakle indirektno imunofluorescencije i imunoprecipitacije, negativni, razumno je ponoviti test ukoliko je klinički indicirano, odnosno ukoliko se pojave simptomi (Nelson 2009).

Razine glukoze u krvi natašte, elektrolita (natrija, kalcija, fosfora) određuju se u svrhu detekcije eventualnih pridruženih autoimunih poremećaja poput šećerne bolesti tipa 1, Addisonove bolesti i hipoparatiroidizma. Kompletna krvna slika i analiza urina, kao i detaljnije pretrage poput određivanja sedimentacije eritrocita, reumatoidnog faktora i antinuklearnih protutijela, određuju se ukoliko postoji indikacija, odnosno ukoliko klinička slika dodatno upućuje na bolesti poput sistemskog lupusa eritematozusa ili reumatoidnog artritisa (Anasti 1998).

Dodatne mogućnosti za procjenu ovarijske rezerve, odnosno broja folikula jajnika uključuju prema Coxu & Liu (2014) procjenu broja antralnih folikula pomoću transvaginalnog ultrazvučnog pregleda jajnika, zatim razine AMH-a, inhibina B i FSH-a trećeg dana menstrualnog ciklusa. Razina inhibina B značajno varira tijekom menstrualnog ciklusa, pa se njegovo određivanje ne preporučuje. Povišene razine FSH-a trećeg dana menstrualnog ciklusa označavaju slabu rezervu jajnika (Parker et al. 2009a; Rebar 2009).

Obzirom na to da se prema Anastiu (1998) tumori hipofize koji proizvode gonadotropine mogu manifestirati kliničkom slikom PM-e, ukoliko postoje simptomi koji mogu upućivati na tumor hipofize, prije svega glavobolja i bitemporalna hemianopsija, potrebno je napraviti pregled magnetskom rezonancijom. No, ovi tumori rijetko se javljaju prije 40. godine života. Jednako tako, ukoliko klinička slika ukazuje na simptome povezane sa suhim okom, potrebno je pacijenticu uputiti oftalmologu (Smith et al. 2004).

Osim navedenih pretraga, u žena s potvrđenom dijagnozom PM-e potrebno je prema Nelsonu (2009) napraviti denzitometriju, dok Cox & Liu (2014) navode da ukoliko je HNL započeto, a žena nije doživjela prijelom, nije nužno provesti navedenu pretragu.

#### 8.4 Genetičko testiranje

Prema Anastiu (1998) za sve žene, a posebice one s nastupom menopauze prije 35. godine života, kao i one koje se prezentiraju s primarnom amenorejom, potrebno je određivanje kariotipa, klasično ili pomoću metode FISH (eng. *fluorescent in situ hybridization*) kako bi se otkrili monosomija ili trisomija kromosoma X, delecije, translokacije ili mozaicizam (Cox & Liu 2014).

Obzirom na to da je premutacija za gen *FMR1* relativno česta, prema Wittenbergeru et al. (2007) potrebno je provesti molekularno testiranje za ovu premutaciju zbog rizika prijenosa na potomke. Prema Coxu & Liu (2014) molekularno testiranje moguće je provesti za ove navedene gene: *BMP-1*, *GDF-9*, *FOCL2*, *FSHR*, *LHR*, *INHA*, *GALT*, *AIRE*. U dijagnozi galaktozemije potrebno je odrediti serumske razine enzima i provesti molekularno testiranje za gen *GALT*.

Kod izoliranog manjka 17- $\alpha$ -hidroksilaze određuju se razine spolnih hormona i kortizola i može se provesti molekularno testiranje gena za 17- $\alpha$ -hidroksilazu.

## **9. POSLJEDICE PRIJEVREMENE MENOPAUZE**

### **9.1 Kratkoročne posljedice**

Prema Padubidriu & Daftaryu (2004); Baberu et al. (1991); Ganzu (2005) i Buijsu et al. (2008) kratkoročne posljedice uključuju vazomotorne simptome, valove vrućine i noćna znojenja, palpitacije, glavobolju, povećanje tjelesne mase, suhoću rodnice i dispareuniju, urgentnu i stresnu inkontinenciju te psihološke probleme poput iritabilnosti, zaboravljivosti, nesanice i oslabljene koncentracije.

### **9.2 Dugoročne posljedice**

Dugoročne posljedice PM-e su neplodnost, osteoporoza i povećan rizik prijevremene smrti, kardiovaskularnih bolesti i moždanog udara, kao i negativne posljedice na neurokognitivne funkcije, raspoloženje i spolnu funkciju.

#### **9.2.1 Neplodnost**

Iako prema van Kasterenu et al. (1999) spontana remisija koja rezultira trudnoćom postoji u 5 do 10 % slučajeva PM-e, općenito su remisije privremene, a iznimno rijetko mogu trajati godinama. Nema pouzdanih markera koji bi mogli predvidjeti remisiju, kao ni liječenja koje bi moglo vratiti funkciju jajnika i plodnost (Nelson 2009).

Neke od metoda potpomognute oplodnje omogućuju ženama s ovom dijagnozom, koja može postati velik psihološki teret, da ipak ostvare svoju majčinsku funkciju.

#### **9.2.2 Osteoporoza**

Osteoporoza je prema Šimuniću et al. (2001) sustavna bolest kostiju karakterizirana smanjenom koštanom masom tijekom kojeg dolazi do poremećene mikroarhitektonike u građi koštanog tkiva te posljedično do povećane fragilnosti kostiju i povećanog rizika za prijelome. Zbog onesposobljenosti i narušavanja zdravlja ova je bolest uz kardiovaskularne bolesti najozbiljnija posljedica postmenopauze (Šimunić et al. 2001). Što se menopauza ranije pojavi, to će biti manja gustoća kostiju kasnije (Gallagher 2007).

Prema Šimuniću et al. (2001) osteoporozna nastaje zbog poremećene ravnoteže u izgradnji i razgradnji kostiju. Estrogeni na kosti djeluju putem receptora na osteoklastima i osteoblastima. Inhibiraju interleukin-1, TNF i IL-6 koji su jaki stimulatori osteoklastogeneze (razgradnje kostiju) i resorpcije kosti. Dodatno djeluju na osjetljivost kosti prema paratireoidnom hormonu, mogu povišiti razinu kalcitonina i apsorpciju kalcija u crijevu, te na taj način čuvaju kalcij i fosfor (Šimunić et al. 2001). Zbog nedostatka estrogena resorpcija kostiju je povećana, i to ranije u kostima kao što su kralješci, a kasnije i u dugim kostima. Najčešći prijelomi su kompresivni prijelomi kralježaka, najozbiljniji su prijelomi vrata bedrene kosti, a česti su i prijelomi palčane kosti.

Albright et al. (1941) su prvi pronašli vezu između manjka estrogena, menopauze i povećane incidencije prijeloma u žena. Prema Gallagheru (2007) žene s PM-om su pod povećanim rizikom niske gustoće kostiju, ranijeg nastupa osteoporoze i prijeloma.

Faktori rizika za osteoporozu su prema Šimuniću et al. (2001): amenoreje u reproduktivnoj dobi žene koje traju dulje od 6 mjeseci, primjena kortikosteroida, agonista i antagonista GnRH, smanjena tjelesna aktivnost, mršavost, pušenje, alkohol, bilo koji prijelom, malapsorpcija, hiperparatireoidizam, hipertireoidizam i dob iznad 65 godina.

Prema Šimuniću et al. (2001) za dijagnozu osteoporoze najčešće koristimo denzitometrijske metode i određivanje biljega koštane razgradnje i izgradnje. Najčešće se rabi metoda DEXA (eng. *dual energy X-ray absorption*), a određuje se koštana gustoća lumbalne kralježnice, ruke i vrata bedrene kosti. Kod osteoporoze je koštana masa manja od -2,5 SD-e za odraslu mlađu populaciju. Metoda je pouzdana za praćenje ukoliko se provodi usporedno svakih 12 do 18 mjeseci. Ultrazvučna denzitometrija je metoda probira koja se provodi mjerenjem koštane mase na peti (kalkaneusu). Marker koštane izgradnje mjereni u serumu su alkalna fosfataza (ukupna i koštana), osteokalcin i prokolagen peptid, a markeri razgradnje kostiju su kisela fosfataza, kalcij u mokraći i hidroksiprolin.

HNL je kamen temeljac u profilaksi i liječenju osteoporoze (Okeke et al. 2013).

### 9.2.3 Kardiovaskularne bolesti i moždani udar

Estrogeni prema Šimuniću et al. (2001) imaju višestruku zaštitnu ulogu u aterosklerozi. Naime, estrogeni imaju pozitivan učinak na endotel krvnih žila, na razinu prostaciklina, tromboksana i dušičnog oksida, na agregaciju trombocita, a blago smanjuju krvni tlak te vaskularni otpor i potiču vazodilataciju. Djeluju povoljno i na čimbenike koagulacije i fibrinolizu, povećavajući koagulabilnost krvi i razine fibrinogena, faktora VII, VIII i X. Osim toga imaju povoljan učinak na kolesterol i lipoproteine, smanjuju razine kolesterola, osobito LDL (eng. *low-density lipoprotein*) kolesterola, a povećavaju razine HDL (eng. *high-density lipoprotein*) kolesterola, kao i triglicerida. Poboljšavaju metabolizam glukoze, i smanjuju količinu abdominalne masti.

Stoga je zbog manjka estrogena PM povezana s povećanim rizikom od ranijeg nastupa koronarne bolesti srca (Atsma et al. 2006), ishemijske bolesti srca i angine, a rizik se povećava s ranijom dobi nastupa PM-e (Baber et al. 1991; Lokkegaard et al. 2006). Osim toga, PM povezana je s povećanim kardiovaskularnim mortalitetom i ukupnim mortalitetom (Jacobsen et al. 2003; Mondul et al. 2005; Rivera et al. 2009). Prema Shusteru et al. (2010) mnoge studije su pokazale povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti u žena koje su bile podvrgnute obostranoj ovarijektomiji inducirajući prijevremenu ili ranu menopauzu, a navode da ovarijektomija u bilo kojoj dobi povećava rizik od smrti općenito, uključujući koronarnu bolest srca.

Rocca et al. (2012) navode da je više studija utvrdilo povećan rizik od moždanog udara za žene u prijevremenoj ili ranoj menopauzi (Cui et al. 2006; de Leciñana et al. 2007; Lisabeth et al. 2009; Baba et al. 2010), kao i za žene kojima su odstranjena oba jajnika (Parker et al. 2009b; Rivera et al. 2009; Baba et al. 2010; Ingelsson et al. 2011), čime se pretpostavlja da je dob u kojoj nastupi manjak estrogena glavni rizični faktor za moždani udar.

Pacijentice s Turnerovim sindromom imaju dodatni kardiovaskularni rizik zbog kardiovaskularnih anomalija, uključujući aneurizmu aorte (American College of Obstetricians & Gynecologists 2014).

Zbog svih navedenih razloga važno je u liječenju uvesti HNL koje će utjecati na smanjenje ovih rizika.

#### **9.2.4 Neurokognitivni poremećaji**

Phillips & Sherwin (1992) navode da kognitivne funkcije i pamćenje koreliraju s razinom spolnih hormona, a estrogen u fiziološkim razinama poboljšava navedene funkcije. Iako nisu uzete u obzir žene s PM-om, kod žena koje su bile podvrgnute obostranoj ovarijektomiji prije prirodnog nastupa menopauze postoji povećan rizik od kognitivnih poremećaja i demencije, kao i od parkinsonizma, u usporedbi sa ženama koje nisu bile podvrgnute tom zahvatu, a rizik je veći što je žena mlađa (Rocca et al. 2009).

#### **9.2.5 Psihički poremećaji i utjecaj na spolnu funkciju**

Prema van der Stegeu et al. (2008) žene s PM-om su manje zadovoljne svojim seksualnim životom, i sklonije su anksioznosti, depresiji, somatizaciji, osjetljivije su, neprijateljski raspoložene i proživljavaju psihološku bol izraženije nego žene s normalnom funkcijom jajnika. U žena koje su bile podvrgnute obostranoj ovarijektomiji prije prirodnog nastupa menopauze zabilježeno je više anksioznosti i simptoma depresije (Rocca et al. 2009).

## **10. LIJEČENJE**

Liječenje žena s PM-om prema Coxu & Liu (2014) uključuje multidimenzionalni pristup koji uključuje uvođenje HNL-a, planiranje obitelji (kontracepciju ili liječenje neplodnosti), psihosocijalnu potporu, i godišnje redovite preglede s ciljem otkrivanja pridruženih bolesti, kao i rutinske preventivne preglede.

Prije svega potrebno je informirati pacijenticu i ne zanemariti psihološki aspekt zdravlja.

### **10.1 Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL)**

U svih žena s PM-om, ukoliko nema kontraindikacija, indicirano je HNL. Prema Šimuniću (2012) žene s PM-om trebaju koristiti sekvencijsko HNL, a poslije se prelazi na kontinuirano liječenje.

Brojne su prednosti HNL-a. Estrogeni su najučinkovitije sredstvo za ublažavanje postmenopauzalnih simptoma. Umanjuju intenzitet svih simptoma i vazomotornih smetnji za 80 do 90 % (Šimunić 2012), a istodobno djeluju na prevenciju osteoporoze i kardiovaskularnih bolesti. Prema Lindsayu et al. (1980) nadomjesno liječenje estrogenom prevenira gubitak koštane mase i smanjuje rizik od prijeloma nakon ovarijektomije. Burger et al. (2004) navode da niske doze HNL-a sprječavaju gubitak koštane mase kralježnice i kuka kako u starijih žena, tako i u žena koje su odnedavno u postmenopauzi, a smanjuju i rizik za prijelom kralježnice, kuka i podlaktice. Prema Šimuniću (2012) estrogeni i neki gestageni u HNL-u imaju dokazan učinak na povišenje koštane mineralne gustoće za 4 do 15% i čuvaju zdravlje alveolarne kosti. To rezultira smanjenim rizikom za frakture za 25 do 40%. Prema Shusteru et al. (2010) studije su pokazale da je nadomjesno liječenje estrogenom nakon obostrane ovarijektomije važno zbog smanjenja rizika od koronarne bolesti srca, preuranjene smrti i neurokognitivnih poremećaja u žena kojima je kirurškim zahvatom inducirana rana ili prijevremena menopauza.

Gestageni mogu potencirati učinak ili oponirati učinku estrogena. Urogenitalna atrofija ima velik i negativan utjecaj na zdravlje žena u postmenopauzi - spolnost i njihovu kakvoću života, a samo estrogeni imaju dobrobit za urogenitalnu atrofiju (Šimunić 2012). Sistemno HNL u 25% slučajeva nema dovoljan učinak.

Vaginalni estrogene za 6 do 12 mjeseci znatno poboljšavaju simptome i znakove vaginalne atrofije, urinarne atrofije, neke urodinamičke parametre i inkontinenciju, a smanjuju rizik rekurentnih uroinfekcija (Šimunić 2012).

Estrogeni prema Burgeru et al. (2004) poboljšavaju raspoloženje, podižu zadovoljstvo i kvalitetu življenja. Smanjeni libido može se poboljšati već samim estrogenom, no u žena podvrgnutih ovarijektomiji nužno je dodavanje androgena, primjerice testosterona (Burger et al. 2004). Povećanja tjelesne težine manje su izražena u žena na HNL-u (Šimunić 2012). Spolna disfunkcija žena u postmenopauzi, posebno smanjeni libido, učinkovito se liječi tibolonom koji ima blago androgeno djelovanje. Za tu indikaciju mogu se koristiti i androgeni (Burger et al. 2004). Prema Popatu et al. (2014) dodatak testosterona u razdoblju 3 godine HNL-a nije pokazao prednost u poboljšanju gustoće kostiju, a prema Guerrieriu et al. (2014) nije bilo razlike u kvaliteti života, poboljšanju simptoma povezanih s raspoloženjem između grupa žena s PM-om koje su primale testosteron i HNL, u usporedbi s onima koje su primale samo HNL. Potencijalne nuspojave testosterona su hirsutizam, akne i dislipidemija ukoliko se uzima oralnim putem, stoga se korištenje ne preporuča.

Bez obzira na uzrok, žene s PM-om pate od manjka estrogena. Glavni cilj terapije je oponašanje fiziološkog lučenja estrogena tijekom menstruacijskog ciklusa, koliko je to moguće. Optimalno HNL ovisi da li se pacijentica prezentira primarnom ili sekundarnom amenorejom. Prema American College of Obstetricians & Gynecologists (2014) u djevojaka ili mladih žena u kojih razvoj sekundarnih spolnih karakteristika nije završen ili se prezentiraju primarnom amenorejom, inicijalno su potrebne niže doze estrogena s postupnim povećanjem doze, kao i u početku bez progestina, kako bi se prevenirao razvoj tubularnih formacija prije dovršenog razvoja dojke, sve u svrhu imitiranja puberteta.

Iako standardizirane smjernice za doziranje estrogena ne postoje, početne doze estrogena trebale bi biti kao sredinom folikularne faze menstruacijskog ciklusa, što u ekvivalentnoj dozi iznosi 50-100 mcg dnevno (najčešće 100 mcg) estradiola primijenjeno transdermalnim putem (Rebar 2009; Seifer et al. 2009) ili oralnim putem 2 mg/ dan estradiola (Chetkowski et al. 1986; Kalantaridou & Nelson 2000; Nelson 2009). Ova doza prema Nelsonu (2009) učinkovito djeluje na simptome manjka estrogena, a ekvivalentna je 1.25 mg konjugiranog konjskog estradiola ili oko 10 mcg etinil-estradiola. Žene s prijevremenim prestankom funkcije jajnika mogu imati potrebu za višim dozama nego starije žene u menopauzi (Burger et al. 2004).



Transdermalni put primjene ima nekoliko prednosti pred oralnim putem: može se koristiti 17- $\beta$ -estradiol koji je strukturno identičan estradiolu uz jajnika, izbjegava se prvi prolazak kroz jetru (koji je povezan s povećanom proizvodnjom čimbenika zgrušavanja) te se smanjuje rizik venske tromboze (Canonic et al. 2007). Potencijalno je smanjen rizik od bolesti žučnog mjehura, poput kolecistitisa i kolelitijaze (Cirillo et al. 2005).

U žena kojima nije odstranjena maternica, kako bi se smanjio rizik hiperplazije i karcinoma endometrija, estrogenima je potrebno je dodati 5-10 mg medroksiprogesteron acetata, 10-14 dana u mjesecu, prema Nelsonu (2009) 10 mg medroksiprogesteron acetata 12 dana u mjesecu. Ovakav režim uzimanja (sekvencijski) koji će osigurati redovito mjesečno (prijelomno) krvarenje može biti psihološki važan za ženu, a kod izostanka krvarenja omogućava lakše prepoznavanje spontane i neočekivane trudnoće, koja se javlja u 5 do 10 % slučajeva (van Kasteren & Schoemaker 1999).

Za vrijeme uzimanja HNL-a potrebno je voditi menstruacijski kalendar (Nelson 2009). Ukoliko menstruacija kasni, potrebno je napraviti test na trudnoću, a ako je pozitivan, prestati s uzimanjem HNL-a. Žene bi trebale biti informirane da HNL ne osigurava kontracepciju. OHK sadrži veće doze estrogena nego što su potrebne za fiziološki nadomjestak hormona, stoga OHK prema Nelsonu (2009) nije preporučena kao prva linija hormonske terapije zbog povećanog rizika za vensku trombozu.

Duljina liječenja HNL-om nije strogo određena, ali prema Burgeru et al. (2004) ženama bi trebalo propisati HNL najmanje do prosječne dobi za menopauzu (51 godina). Obzirom na potencijalne rizike dugotrajnog korištenja HNL-a u starijih žena u postmenopauzi, u vidu kardiovaskularnih komplikacija i raka dojke, potrebno je naglasiti da se žene s PM-om razlikuju od žena u postmenopauzi obzirom na omjer rizika i koristi. Naime, u odsutnosti korištenja HNL-a, žene s PM-om su pod većim rizikom za kasniju koronarnu bolest srca zbog manjka estrogena (Kalantaridou et al. 2004; Mondul et al. 2005; Atsma et al. 2006; Ostberg et al. 2007). Dvije studije su pokazale da žene s PM-om imaju značajnu vaskularnu disfunkciju endotela, koja se vratila u normalu nakon korištenja HNL-a (Kalantaridou et al. 2004; Ostberg et al. 2007). Skupni rezultati studije Women's health study (Rossouw et al. 2002) i metaanalize 23 randomizirana istraživanja (Salpeter et al. 2006) nedvojbeno pokazuju da HNL i estrogensko nadomjesno liječenje, koji su započeti u ranoj menopauzi, djeluju kardioprotektivno (Šimunić 2012). U žena koje su prvi put rabile HNL i mlađe žene studije Women's health study (WHI) nemaju povišen rizik za rak dojke (Šimunić 2012).

### **10.1.1 Kontraindikacije za HNL**

Kontraindikacije za HNL su prema Burgeru et al. (2004): dijagnosticirani ili sumnja na karcinom dojke, odnosno karcinom dojke u anamnezi; poznati maligni tumori ili sumnja na tumore ovisne o estrogenu (npr. karcinom endometrija); nerazjašnjeno genitalno krvarenje; neliječena hiperplazija endometrija; prethodna idiopatska ili aktualna venska tromboembolija (tromboza dubokih vena, plućna embolija); aktivna ili nedavna arterijska tromboembolijska bolest (npr. angina pectoris, infarkt miokarda); neliječena hipertenzija; aktivna bolest jetre; poznata preosjetljivost na aktivne sastojke ili na neke od pomoćnih tvari; porfirija kutanea tarda (apsolutna kontraindikacija).

### **10.2 Ostale metode liječenja osteoporoze**

Osim HNL-a, kao i u žena kod kojih je HNL kontraindicirano zbog gore navedenih razloga, potrebno je poduzeti još neke mjere liječenja, kako zbog osteoporoze, tako i zbog općenito povoljnog djelovanja na zdravstveno stanje. Iako nema smjernica koje su specifične za žene s PM-om u svrhu održavanja zdravlja kostiju, razumno je slijediti smjernice North American Menopause Society (2006), dakle poticati različite vrste tjelovježbe, poput hodanja, trčanja i penjanja po stubama zajedno s ostalim vježbama s opterećenjem (Martyn-St James & Carroll 2009). Prema North American Menopause Society (2006) potrebno je unositi 1200 mg elementarnog kalcija na dan i održavati adekvatan status vitamina D, koji se izražava kao serumska koncentracija 25-hidroksivitamina D 75 nmol/l i više. Odraslima s nedovoljnim izlaganjem suncu potrebno je najmanje 800 do 1000 IU vitamina D na dan (Holick 2007). Prema Drakeu et al. (2008) bisfosfonati zbog nejasnih učinaka na fetus i dugog poluvremena života u kostima nisu preporučeni za žene u kojih je moguća trudnoća.

### **10.3 Prehrana i navike**

Osim već navedenog povećanog unosa kalcija i vitamina D, poželjno je izbjegavati alkohol (Floyd et al. 2005) i pušenje (ACOG 2005) zbog potencijalno lošeg učinka na zdravlje žene, kao i na zdravlje fetusa ukoliko žena zatrudni. Kao što vrijedi za ostale mlade žene, poželjno je uzimati folnu kiselinu, posebice zbog neočekivane trudnoće (The American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists 2002). Ukoliko postoje dodatne bolesti poput celijakije ili dijabetesa, takve žene zahtijevaju poseban režim prehrane.

### **10.4 Emocionalno zdravlje**

Obzirom na to da žene najčešće posjećuju liječnika zbog izostanka menstruacije, dijagnoza PM-e često dolazi iznenadno i mnoge žene se osjećaju bespomoćno, beznadno i frustrirane su (Boughton 2002). Neočekivana neplodnost je često dijagnoza koja ženama mijenja život (Greil 1997). Često je potrebno dugo vremena za postavljanje dijagnoze, a prema Groffu et al. (2005) većina žena nije pripremljena na dijagnozu i žele više informacija i emocionalne potpore od liječnika. Neobično je važno je da liječnici provedu integrativnu skrb pritom ne zaboravljajući različite aspekte zdravlja, posebice psihološki aspekt, a po potrebi uključe druge stručnjake u brigu za ove pacijentice.

Prema Schmidtu et al. (2006) i Orshanu et al. (2009) stidljivost i socijalna anksioznost, umanjeno samopoštovanje i samoizoliranje su češći kod žena s PM-om nego kod ostalih žena. Schmidt et al. (2011) u svojoj studiji pokazali su da žene s PM-om češće boluju od depresije i imaju veći životni rizik za razvoj depresije. Stoga je potrebno žene uputiti kod stručnjaka za ovo područje, a individualna ili grupna terapija može biti korisna (Nelson 2001). Ukoliko se radi o dijagnozi u adolescentskoj dobi, potrebno je informirati i uključiti obitelj (Covington et al. 2011).

## 10.5 Planiranje obitelji

### 10.5.1 Kontracepcija

Prema Coxu & Liu (2014) važno je napraviti plan u vezi začeca nakon postavljene dijagnoze PM-e, pošto postoji mogućnost iznenadne spontane ovulacije.

Ženama koje ne žele trudnoću potrebne su informacije o metodama kontracepcije. Kao što je već spomenuto, žene treba obavijestiti da HNL ne osigurava kontracepciju. Obzirom na zabilježene trudnoće tijekom uzimanja OHK-e, gdje Alper et al. (1986) izvještavaju o anegdotalnim slučajevima trudnoće tijekom uzimanja OHK-e, žene se ne bi trebale prema Rafiqueu et al. (2012) osloniti na OHK-u kao metodu kontracepcije.

Prema Panayu & Kaluu (2009) i Goswamiu & Conwayu (2007) OHK je pogodna za žene koje su zabrinute oko mogućnosti spontane ovulacije i trudnoće. Ukoliko žena odabere OHK-u potrebno je upozoriti da se vazomotorni simptomi mogu pojaviti tijekom uzimanja placebo pilula.

Razumne alternative OHK-i su mehaničke metode (Nelson 2009) kao i unutarmaternični uložak, a prema Coxu & Liu (2014) ovim ženama potrebno je HNL.

### 10.5.2 Plodnost

Tek nakon potpune liječničke obrade (posebno funkcije nadbubrežne žlijezde i štitnjače) kao i uvjerenja da se žena adekvatno emocionalno oporavila nakon priopćene dijagnoze, potrebno je razgovarati o daljnjim planovima za stvaranjem obitelji te informirati o mogućim opcijama liječenja (Sterling & Nelson 2011).

Prema Rafiqueu et al. (2012) za parove koji ne žele posvojiti dijete, kao ni metode potpomognute oplodnje, ostaje nada da će bez medicinske intervencije žena začeti. Naime, prema van Kasterenu et al. (1999) spontana remisija koja rezultira trudnoćom postoji u 5 do 10 % slučajeva PM-e. Obzirom da je funkcija jajnika povremena i nepredvidiva, takvi parovi će povećati šanse za začecje redovitim spolnim odnosima 2 do 3 puta u tjednu (pod pretpostavkom da je muškarac zdrav) (Hafez & Evans 1973). Iako HNL inducira pravilne menstruacijske cikluse, ovulacije su i dalje povremene i nepredvidive, dakle ne znači da se događaju 14. dana ciklusa (Rafique et al. 2012).

Ostale mogućnosti osim čekanja spontanog začeća djeteta, kao i života bez djece, prema Bakeru (2011) uključuju posvajanje, udomljavanje kao i metode potpomognute oplodnje poput donacije oocite ili donacije embrija.

U slučajevima u kojima žena ima identičnu sestru blizanku s normalnom funkcijom jajnika, moguća je transplantacija jajnika (Silber et al. 2008). Stope trudnoće s ovom metodom su slične među mlađim i starijim ženama (Sauer et al. 1990).

Do danas je prema Coxu & Liu (2014) najveći uspjeh u stopi trudnoća s metodom *in vitro* fertilizacije s donacijom oocita. Naime, stopa živorođene djece iznosi 30 do 40 % po jednom embryo transferu. Prema Paulsonu et al. (1997) u studiji u kojoj je 61 žena s PM-om prošla 90 ciklusa, kumulativna šansa za trudnoću nakon 3 ciklusa iznosila je prosječno 90 %, a uspjeh *in vitro* fertilizacije s donacijom oocita je primarno ovisan o dobi donora oocite. Abdalla et al. (1998); Soderstrom-Anttila et al. (1998) i Salha et al. (1999) navode da u trudnoćama s donacijom oocita postoji veća incidencija komplikacija u trudnoći, poput postpartalnog krvarenja, hipertenzije inducirane trudnoćom i male težine djeteta za gestacijsku dob, kao i minimalan porast u stopi malformacija pri rođenju, a prema Kriegu et al. (2008) ova izvješća su kontroverzna. Donacija embrija ima prema Keenanu et al. (2008) usporedne rezultate s donacijom jajašca i jeftinija je varijanta.

Žene s Turnerovim sindromom bi prema American College of Obstetricians & Gynecologists (2014) trebale obavljati rutinske kardiološke pretrage svakih 5 do 10 godina, osobito prije trudnoće, kao i kod pojave hipertenzije, kako bi se isključila koarktacija aorte ili aortna stenoza (Pinsker 2012) zbog rizika od ruptуре aorte tijekom trudnoće.

### **10.5.3 Očuvanje plodnosti**

U žena koje će iz nekog razloga biti podvrgnute kemoterapiji ili zračenju postoje mogućnosti očuvanja plodnosti, koje uključuju hiperstimulaciju jajnika s uzimanjem jajnih stanica i posljedično smrzavanje jajnih stanica ili embrija, zatim smrzavanje tkiva jajnika (još uvijek se izvodi eksperimentalno) ili supresiju jajnika s GnRH agonistima (Cox & Liu 2014). Navedene metode nisu moguće u svim centrima u svijetu

Terapija glukokortikoidima za liječenje suspektnog autoimunog ooforitisa prema Kalantaridou et al. (1999) nosi rizik od iatrogenog Cushingova sindroma i osteonekroze kuka, pa nije preporučena.

## **11. PRAĆENJE**

Kod žena koje primaju HNL potrebne su prema Burgeru et al. (2004) redovite kontrole, poput denzitometrije i mamografije, kao i anamnestički podaci o kontroliranju ili pojavi novih simptoma.

Prema Coxu & Liu (2014) potrebne su redovite kontrole svakih 6 do 12 mjeseci s testiranjem TSH-a, razina glukoze u krvi, kalcija, kortizola, kao i ACTH-stimulacijski test i praćenje kod endokrinologa u žena s pozitivnim protutijelima na nadbubrežnu žlijezdu (anti-adrenalnim protutijelima).

U žena s Turnerovim sindromom prema American College of Obstetricians & Gynecologists (2014) potrebne su kardiološke kontrole svakih 5 do 10 godina.

## **12. ZAKLJUČAK**

Prijevremena menopauza je relativno česta bolest koja zahvaća relativno mlade žene koje su, posljedično manjku estrogena, pod rizikom od osteoporoze, kardiovaskularnih bolesti, neplodnosti, neurokognitivnih poremećaja i prijevremene smrti. Zbog svih navedenih razloga potrebno je uložiti vrijeme i strpljenje u edukaciju o ovoj bolesti koja može imati razorne posljedice kako na fizičko, tako i na psihičko zdravlje žene. Potrebno je ženama ponuditi sve mogućnosti liječenja kako bi se spriječile fatalne posljedice, a ženama koje žele iskusiti roditeljstvo omogućiti to kroz različite pristupe, posebice sve brojnije tehnike medicinski potpomognute oplodnje.

### **13. ZAHVALE**

Prije svega želim se zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Marini Šprem Goldštajn na savjetima, strpljenju, lijepoj riječi i pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Želim se zahvaliti i svojim roditeljima, sestrama, dečku i najbližim prijateljima koji su mi tijekom cijelog studija bili podrška i snaga.



## 14. LITERATURA

1. Abdalla HI, Billett A, Kan AK, Baig S, Wren M, Korea L, Studd JW (1998) Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 105:332-337.
2. ACOG Committee on Health Care for Underdeserved Women (2005) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 316, October 2005. Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 106(4):883-888.
3. Aittomaki K, Lucena J, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, Kaskikari R, Sankila EM, Lehv slaiho H, Engel AR, Nieschlag E, Huhtaniemi I, de la Chapelle A (1995) Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 82(6):959-968.
4. Albright F, Smith PH, Richardson AM (1941) Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 116:2465-2474.
5. Alper MM, Gamer PR (1985) Premature ovarian failure. Its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 66:27-30.
6. Alper MM, Jolly EE, Garner PR (1986) Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67:Suppl:59-62.
7. Alzubaidi N, Chapin H, Vanderhoof V, Calis KA, Nelson LM (2002) Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 99:720-725.
8. American College of Obstetricians & Gynecologists (2014) Primary ovarian insufficiency in adolescents and young woman. Committee Opinion No.605., 123:193-197.
9. Anasti J (1998) Premature ovarian failure: an update. *Fertility and Sterility* 70(1): 1-15.
10. Apperly J, Reddy N (1995) Mechanism and management of treatment-related gonadal failure in recipients of high dose chemotherapy. *Blood Rev* 9:93-116.
11. Atsma F, Bartelink M, Grobbee D, van der Schouw Y (2006) Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 13:265-279.
12. Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, Kayaba K, Gotoh T, Kajii E (2010) Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause* 17:506–510.

13. Baber R, Abdalla H, Studd F (1991) The premature menopause. U: Studd J (Ur.) Progress in Obstetrics and Gynecology. Edinburgh: Churchill Livingstone, str. 209-226
14. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy C, Nelson L (2002) Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure. *Hum Reprod* 17:2096.
15. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, Vanderhoof VH, Premkumar A, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Merino MJ, Nelson LM (2005) Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 84:958-965.
16. Baker V (2011) Life plans and family-building options for women with primary ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med* 29(4):362-372.
17. Baughman FJ, Vander Kolk K, Mann J, Valdmanis A (1968) Two cases of primary amenorrhea with deletion of the long arm of the X chromosome (46, XXq-). *Am J Obstet Gynecol* 102(8):1065-1069.
18. Bernardi F, Hartmann B, Casarosa E, Luisi S, Stomati M, Fadalti M, Florio P, Santuz M, Luisi M, Petraglia F, Genazzani AR (1998) High levels of serum allopregnanolone in women with premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol* 12:339-345.
19. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, Caretto A (1993) Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 39(1):35-43.
20. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Greggio NA, Sanzari M, Tedesco F, Pedini B, Boscaro M, Presotto F (1997) I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82:932-938.
21. Bjursell C, Stibler H, Wahlström J, Kristiansson B, Skovby F, Strömme P, Blennow G, Martinsson T (1997) Fine mapping of the gene for carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome, type 1 (CDG1): linkage disequilibrium and founder effect in Scandinavian families. *Genomics* 39:247-253.
22. Boughton M (2002) Premature menopause: multiple disruptions between the woman's biological body experience and her lived body. *J Adv Nurs* 37(5):423-430.

23. Buijs C, de Vries E, Mourits M, Willemse P (2008) The influence of endocrine treatments for breast cancer on health-related quality of life. *Cancer Treat Rev* 34:640-655.
24. Burger H, et al. (2004) Praktične preporuke za hormonsko nadomjesno liječenje u peri- i post-menopauzi. *Gynaecol Perinatol* 13(3):132-137.
25. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group (2007) Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 115(7):840-845.
26. Chand A, Harrison C, Shelling A (2010) Inhibin and premature ovarian failure. *Human Reproduction Update* 16(1):39-50.
27. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle D, Lu JK, Eggena P, Hershman JM, Alkjaersig NK, Fletcher AP, Judd HL (1986). Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 314(25):1615-1620.
28. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, Greenland P, LaCroix AZ, Limacher MC, Larson JC (2005) Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 293(3):330-339.
29. Covington SN, Hillard PJ, Sterling EW, Nelson LM; Primary Ovarian Insufficiency Recovery Group (2011) A family systems approach to primary ovarian insufficiency. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 24(3):137-141.
30. Cox L, Liu JH (2014) Primary ovarian insufficiency: an update. *International Journal of Women's Health* 6:235-243.
31. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, Kondo T, Watanabe Y, Koizumi A, Inaba Y, Tamakoshi A; JACC Study Group (2006) Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women:the JACC study. *Journal of epidemiology/Japan Epidemiological Association* 16(5):177–184.
32. Davison S, Bell R, Donath S, Montalto J, Davis S (2005) Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3847–3853.

33. De Caro J, Dominguez C, Sherman S (2008) Reproductive health of adolescent girls who carry the FMR1 premutation: expected phenotype based on current knowledge of fragile x-associated primary ovarian insufficiency. *Ann N Y Acad Sci* 1135:99-111.
34. DeCherney A, Laufer N, Nathan L, Roman A (2012) Current diagnosis and treatment: Obstetrics and Gynecology (11th edition). New York: McGraw-Hill Medical.
35. de Leciñana M, Egido JF, Fernández C, Martínez-Vila E, Santos S, Morales A, Martínez E, Pareja A, Alvarez-Sabín J, Casado I; PIVE Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group (2007) Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 68:33–38.
36. de Moraes Ruehsen M, Blizzard RM, Garcia-Bunuel R, Jones GS (1972) Autoimmunity and ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol* 112(5):693-703.
37. Delon B, Lallaoui H, Abel-Lablanche C, Geneix A, Bellec V, Benkhalifa M (1997) Fluorescent in-situ hybridization and sequence-tagged sites for delineation of an X:Y translocation in a patient with secondary amenorrhoea. *Mol Hum Reprod* 3:439-443.
38. Devi AS, Metzger DA Luciano AA, Benn PA (1998) 45,X/46,XX mosaicism in patients with idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 70(1):89-93.
39. Drake M, Clarke B, Khosla S (2008) Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 83(9):1032-1045.
40. Duffy C, Allen S (2009) Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J* 15(1):27-33.
41. Elias A, Pandian M, Rojas F (1997) Serum levels of androstenedione, testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in patients with premature ovarian failure to age-matched menstruating controls. *Gynecol Obstet Invest* 43:47.
42. Faull C, Welbury R, Paul B, Kendall-Taylor P (1991) Pseudohypoparathyroidism: its phenotypic variability and associated disorders in a large family. *Q J Med* 78(287):251-264.
43. Fleischer R, Vollenhoven B, Weston G (2011) The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv* 66:248-254.
44. Floyd R, O'Connor M, Sokol R, Bertrand J, Cordero JF (2005) Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome. *Obstet Gynecol* 106(5 Pt 1):1059-1064.

45. Gallagher J (2007) Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 14:567-571.
46. Ganz P (2005) Breast cancer, menopause and long-term survivorship: Critical issues for the 21st century. *Am J Med* 118:136-141.
47. Goldsmith O, Solomon D, Horton R (1967) Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17-hydroxylase deficiency syndrome. *N Engl J Med* 277(13):673.
48. Goswami D, Conway G (2007) Premature ovarian failure. *Horm Res* 68:196.
49. Graziottin A (2010) Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 1205:254-261.
50. Green D, Sklar C, Boice J, Mulvihill J, Whitton J, Stovall M, Yasui Y (2009) Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 27(14):2374-2381.
51. Greil A (1997) Infertility and psychological distress: a critical review of the literature. *Soc Sci Med* 45:1679-1704.
52. Groff AA, Covington SN, Halverson LR, Fitzgerald OR, Vanderhoof V, Calis K, Nelson LM (2005) Assessing the emotional needs of women with spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 83(6):1734-1741.
53. Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Popat VB, Kalantaridou SN, Calis KA, Rubinow DR, Schmidt PJ, Nelson LM (2014) Effects of physiologic testosterone therapy on quality of life, self-esteem, and mood in women with primary ovarian insufficiency. *Menopause* 21(9):952-961.
54. Gulips B, Mattison D (1979) Degeneration of mouse oocytes in response to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Anat Rec* 193:863-864.
55. Hafez E, Evans T (1973) Human reproduction, conception and contraception. Hagerstown (MD): Medical Dep: Harper & Row.
56. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage H (1997) Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 18:107-134.
57. Hofmann BL, Schorge JO, Schaffer JI, et al. (2012) Williams Gynecology. Dallas: McGraw-Hill Medical.
58. Holick M (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357(3):266–281.
59. Hsu L, Hirschhorn K (1970) Genetic and clinical considerations of long-arm deletion of the X chromosome. *Pediatrics* 45(4):656.

60. Hubayter ZR, Popat V, Vanderhoof VH, Ndubizu O, Johnson D, Mao E, Calis KA, Troendle JF, Nelson LM (2010) A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 94(5):1769-1774.
61. Ikeme A, Okeke T, Akogu S, Chinwuba N (2011) Knowledge and perception of menopause and climacteric symptoms among a population of women in Enugu, South East, Nigeria. *Ann Med Health Sci Res* 1:31-36.
62. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson A, Altman BD (2011) Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 32:745–750.
63. Jacobsen B, Heuch I, Kvale G (2003) Age at natural menopause and all-cause mortality: A 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 157:23-29.
64. Janse F, Tanahatoc S, Eijkemans M, Fauser B (2012) Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 18(4):405-419.
65. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59(4):225-249
66. Jones G, Moraes-Ruehsen M (1969) A new syndrome of amenorrhoe in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 104(4):597.
67. Kaipia A, Hsueh A (1997) Regulation of ovarian follicle atresia. *Annu Rev Physiol* 59:349–363.
68. Kalantaridou S, Braddock D, Patronas N, Nelson L (1999) Treatment of autoimmune premature ovarian failure. *Hum Reprod* 14:1777.
69. Kalantaridou S, Nelson L (2000) Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann N Y Acad Sci* 900:393.
70. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, Kazakos N, Kravariti M, Calis KA, Paraskevidis EA, Sideris DA, Tsatsoulis A, Chrousos GP, Michalis LK (2004) Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89(8):3907-3913.
71. Kaneko N, Kawagoe S, Hiroi M (1990) Turner's syndrome-review of the literature with reference to a successful pregnancy outcome. *Gynecol Obstet Invest* 29(2):81.

72. Kaufman F, Kogut M, Donnell GN, Goebelsmann U, March C, Koch R (1981) Hypergonadotropic hypogonadism in female patients with galactosemia. *N Engl J Med* 304(17):994-998.
73. Ke R (2001) Management of menopause. U: Ling F, Diff P (Ur.) Obstetrics and Gynecology Principles of Practice (1st edition). New York: McGraw-Hill Companies, str. 1021-1040
74. Keenan J, Finger R, Check JH, Daly D, Dodds W, Stoddart R (2008) Favorable pregnancy, delivery, and implantation rates experienced in embryo donation programs in the United States. *Fertil Steril* 90(4):1077-1080.
75. Kim M (1974) "Gonadotropin-resistant ovaries" syndrome in association with secondary amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 120(2):257.
76. Kim T, Anasti J, Flack M, Kimzey L, Defensor R, Nelson L (1997) Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 89:777-779.
77. Krauss C, Turksoy R, Atkins L, McLaughlin C, Brown L, Page D (1987) Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X chromosome 317. *N Engl J Med* 317:125-131.
78. Krieg S, Henne M, Westphal L (2008) Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril* 90(1):65–70.
79. Kumar P, Malhotra N (2008) Jeffcoate's Principles of Gynaecology (7th edition). New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
80. La Marca A, Broekmans F, Volpe A, Fauser B, Macklon N (2009) Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod* 24(9):2264–2275.
81. LaBarbera A, Miller M, Ober C, Rebar R (1988) Autoimmune etiology in premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 16:115-122.
82. Levine MA, Downs RW Jr., Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, Rizzoli RE, Aurbach GD, Spiegel AM (1983) Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 74(4):545-556.
83. Levy H, Driscoll S, Porensky R, Wender DF (1984) Ovarian failure in galactosemia. *N Engl J Med* 310(1):50.

84. Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, Rogol A, Miller WL (1995) Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 267:1828-1831.
85. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C (1980) Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 2(8205):1151-1154.
86. Lisabeth L, Beiser A, Brown D, Murabito J, Kelly-Hayes M, Wolf P (2009) Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: The Framingham Heart Study. *Stroke* 40:1044–1049.
87. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann B, Keiding N, Ottesen B, Pedersen A (2006) The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of hormone therapy. *Maturitas* 53:226-233.
88. Longmore M, Wilkinson I, Davidson E, Foulkes A, Mafi A (2010) Oxford handbook of clinical medicine (8th edition). New York: Oxford University Press Inc.
89. Mahadevan K, Murthy M, Reddy P, BhasKaran S (1982) Early menopause and its determinants. *J Biosoc Sci* 14:473-476.
90. Manuel M, Katayama P, Jones HJ (1976) The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 124(3):293.
91. Mardešić D, Barić I, Batinić D, Beck-Dvoržak M, Boranić M, Dekaris D, Dumić M, Gjurić G, Grubić M, Kačić M, Kačić M, Malčić I, Marinović B, Radica A, Škarpa D, Težak-Benčić M, Vuković J (2003) Pedijatrija (7. dopunjeno izdanje). Zagreb: Školska knjiga.
92. Martyn-St James M, Carroll S (2009) A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. *Br J Sports Med* 43(12):898–908.
93. Mashchak C, Kletzky O, Davajan V, Mishell DJ (1981) Clinical and Laboratory evaluation of patients with primary amenorrhea. *Obstet Gynecol* 57:715-721.
94. Maximilian C, Ionesca B, Bucur A (1970) Two sisters with major gonadal dysgenesis, dwarfism, microcephaly, arachnodactyly, and normal karyotype 46, XX. *J Genet Hum* 18:365-378.
95. McKinlay S, Bifano N, McKinlay J (1985) Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med* 103:350.
96. Mondul A, Rodriguez C, Jacobs E, Calle E (2005) Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 162:1089-1097.
97. Morrison J, Gimes J, Wiser L, Fish S (1975) Mumps oophoritis. A cause of premature menopause. *Fertil Steril* 26:655-659.



98. Mullis P, Yoshimura N, Kuhlmann B, Lippuner K, Jaeger P, Harada H (1997) Aromatase deficiency in a female who is compared heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries and bone densitometry in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1739-1745.
99. Neff M (2004) The North American Menopause Society (NAMS) Releases position statement on the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. Practice guideline. *Am Fam Physician* 70:393-399.
100. Nelson LM, Kimzey LM, White BJ, Merriam GR (1992) Gonadotropin suppression for the treatment of karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure: a controlled trial. *Fertil Steril* 57:50-55.
101. Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ (1994) Development of luteinized Graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1470-1475.
102. Nelson LM (2001) Spontaneous premature ovarian failure: young women, special needs. *Menopause Manag* 10(4):1-6.
103. Nelson LM, Covington S, Rebar R (2005) An update: spontaneous premature ovarian failure is not an early menopause. *Fertil Steril* 83:1327-1332.
104. Nelson LM (2009) Clinical practice. Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med* 360:606-614.
105. Nogales-Ortiz F, Tarncon I, Nogales F (1979) The pathology of female genital tuberculosis. *Obstet Gynecol* 53:422-428.
106. North American Menopause Society Women (2006) North American Menopause Society. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: 2006 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 13(6):862-877.
107. Okeke TC, Anyaehie U, Ezenyeaku C (2013) Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res* 3:90-95.
108. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM (2009) Women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 92(2):688-693.
109. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS (2007) A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66(4):557-564.

110. Padubidri VG, Daftary SN (2004) Menopause, premature menopause and post menopausal bleeding. U: Padubidri V, Daftary S (Ur.) Shaw's Textbook of Gynecology (13th edition).New Delhi:New Delhi Elsevier, str. 56-67
111. Panay N, Kalu E (2009) Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 23:129.
112. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, Shoupe D, Berek JS, Hankinson S, Manson JE (2009a) Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 113(5):1027–1037.
113. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W (2009b) Effect of bilateral oophorectomy on women's longterm health. *Womens Health (Lond Engl)* 5:565–576.
114. Paulson R, Hatch I, Lobo R, Sauer M (1997) Cumulative conception and live birth rates after oocyte donation: implications regarding endometrial receptivity. *Hum Reprod* 12:835.
115. Phillips S, Sherwin B (1992) Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 17:485–495.
116. Pinsker J (2012) Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Endocrinol Metab* 97:994-1003.
117. Pober B, Zemel S, Hisama F (1998) 46, XX gonadal dysgenesis, short stature and recurrent metabolic acidosis in two sisters. *Am J Hum Genet* 63:A117.
118. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, Reynolds JC, Nelson LM (2014) Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol* 99(9):3418-3426.
119. Powell C, Taggart R, Drumheller T, Wangsa D, Qian C, Nelson L, White BJ (1994). Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 52:19-26.
120. Quayle S, Copeland K (1991) 46,XX gonadal dysgenesis with epibulbar dermoid. *Am J Med Genet* 40:75-76.
121. Rafique S, Sterling E, Nelson L (2012) A New Approach to Primary Ovarian Insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am* 39(4):567-586.
122. Rebar RW, Erickson GF, Yen SSC (1982) Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. *Fertil Steril* 37:35-41

123. Rebar RW, Connolly HV (1990) Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 53:804-810.
124. Rebar RW (2008) Premature ovarian "failure" in the adolescent. *Ann N Y Acad Sci* 1135:138-145.
125. Rebar RW (2009) Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 113:1355–1363.
126. Rebar RW (2013) Evaluation of amenorrhea, anovulation, and abnormal bleeding. <http://www.endotext.org/chapter/evaluation-of-amenorrhea-anovulation-and-abnormal-bleeding/?singlepage=true>. Preuzeto 10. listopad 2013.
127. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD Jr, Roger VL, Melton LJ 3rd, Rocca WA (2009) Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 16(1):15-23.
128. Robinson A, Dockeray C, Cullen M, Sweeney EC (1984) Hypergonadotrophic hypogonadism in classical in classical galactosaemia: evidence for defective oogenesis. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 91(2):199-200.
129. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, Maraganore DM, Gostout BS, Geda YE, Melton LJ 3rd (2009) Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Womens Health (Lond Engl)* 5(1):39-48.
130. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown R Jr (2012) Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 19(3):272–277.
131. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, et al. (2002) Writing group for the Women`s Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333.
132. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, Menheere PP, Wodzig WK, Land JA (2010) Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. *Human Reprod Update* 16(2):177-188.
133. Russell P, Bannatyne P, Shearman R, Fraser I, Corbertt P (1982) Premature hyper-gonadotropic ovarian failure. Clinico-pathological study of 19 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1:185-201.
134. Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, Philippe C, Jonveaux P, Sloan F, Labella T, Toniolo D (1997) Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 40:123-131.

135. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ, Phillips S, Allgar V, Walker JJ (1999) The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 14(9):2268-2273.
136. Salpeter S, Walsh J, Greyber E, Salpeter E (2006) Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 21:363-366.
137. Santoro N (2001) Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *J Soc Gynecol Investig* 8:10-12.
138. Sauer M, Paulson R, Lobo R (1990) A preliminary report on oocyte donation extending reproductive potential to women over 40. *N Engl J Med* 323(17):1157-1160.
139. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, Bondy CA (2006) Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 295:1374-1376.
140. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, Calis KA, Rubinow DR, Nelson LM (2011) Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):278-287.
141. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, Cohen MH, Karim R, Young MA, Minkoff H, Greenblatt RM (2009) Variations in serum Mullerian inhibiting substance between white, black and Hispanic women. *Fertil Steril* 92:1674–1678.
142. Shapiro MS, Bernheim J, Gutman A, Arber I, Spitz IM (1980) Multiple abnormalities of anterior pituitary hormone secretion in association with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 51(3):483-487.
143. Shuster L, Rhodes D, Gostout B, Grossardt B, Rocca W (2010) Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas* 65:161–166.
144. Silber S, Grudzinkas G, Gosden R (2008) Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary. *N Engl J Med* 359(24):2617-2618.
145. Simpson J (1975) Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: current status of phenotypic-karyotypic correlations. *Birth Defects Orig Artic Ser* 11(4):23-59
146. Singh R, Carr D (1966) The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 155:369.

147. Sklar C (2005) Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 34:25-27.
148. Smith JA, Vitale S, Reed GF, Grieshaber SA, Goodman LA, Vanderhoof VH, Calis KA, Nelson LM (2004) Dry eye signs and symptoms in women with premature ovarian failure. *Arch Ophthalmol* 122:151-156.
149. Soderstrom-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O (1998) Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod* 13(2):483-490.
150. Sterling E, Nelson L (2011) From victim to survivor to thriver: helping women with primary ovarian insufficiency integrate recovery, self-management, and wellness. *Semin Reprod Med* 29(4):353–361.
151. Šimunić V (2012) Smjernice u primjeni hormonskoga nadomjesnog liječenja. Poliklinika IVF. <http://www.ivf.hr/index.php/hr/novosti/137-smjernice-u-primjeni-hormonskoga-nadomjesnog-lijecenja>. Preuzeto 18. svibnja 2015.
152. Šimunić V, Audy- Jurković S, Bagović D, Banović I, Barišić D, Brkljačić B, Ciglar S, Cvrk L, Čepulić E, Čorušić A, Đelmiš J, Haller H, Jukić S, Kasum M, Kukura V, Kupešić S, Kurjak A, Kuvačić I, Ljubojević N, Miličić D, Orešković S, Pavičić Baldani D, Radaković B, Randić LJ, Suchanek E, Škrablin-Kučić S, Šprem M, Vrčić H (2001) Ginekologija. Zagreb: Naklada Ljevak.
153. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr (1996) A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 81(10):3615-3621.
154. The American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetricians and Gynecologists (2002) Guidelines for Perinatal Care. 5. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics.
155. Tho P, McDonough P (1981) Gonadal dysgenesis and its variants. *Pediatr Clin North Am* 28(2):309.
156. Troche V, Hernandez E (1986) Neoplasia arising in dysgenetic gonads. *Obstet Gynecol Surv* 41(2):74.
157. Turner H (1972) Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol* 113(2):279.

158. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, Lambalk CB, Braat DD, van Kasteren YM, van Santbrink EJ, Apperloo MJ, Weijmar Schultz WC, Hoek A (2008) Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 15(1):23-31.
159. van Kasteren YM, Schoemaker J (1999) Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 5:483.
160. van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD (1999) Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 14:2455-2459.
161. Verp M (1983) Environmental causes of ovarian failure. *Semin Reprod Endocrinol* 1:101-111.
162. Visser JA, de Jong FH, Laven J SE, Themmen A PN (2006) Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 131:1-9.
163. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, Cramer D, Hennekens CH (1983) Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 117(6):651-658.
164. Wilson E, Vuitch F, Carr B (1992) Laparoscopic removal of dysgenetic gonads containing a gonadoblastoma in a patient with Swyer syndrome. *Obstet Gynecol* 79(5):842.
165. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM (2007) The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 87(3):456-465.
166. Wolfsdorf J, Rosenfield R, Fang V, Kobayashi R, Razdan A, Kim M (1978) Partial gonadotrophin-resistance in pseudo-hypoparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 88:321-328.
167. Yanase T (1995) 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyse defects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53:153-157.

## **15. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 16.12.1990. godine u Požegi. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam 2005. godine u Osnovnoj školi Stjepana Radića u Čaglinu. Srednju školu pohađala sam u II. gimnaziji u Zagrebu, gdje sam 2009. godine maturirala s odličnim uspjehom. Iste godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija pohađala sam tečaj osnovnog održavanja života u organizaciji Studentske Ekipe Prve Pomoći kao i radionicu ultrazvuka u organizaciji Studentske sekcije za kardiologiju.