

# PRIJEVREMENA MENOPAUZA

---

Šušnjar, Janja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:302080>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Janja Šušnjar

**PRIJEVREMENA MENOPAUZA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Janja Šušnjar

**PRIJEVREMENA MENOPAUZA**

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Alemka Brnčić Fischer, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Tea Štimac, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Aleks Finderle, dr. med.
3. Prof. dr. sc. Dubravka Jurišić Eržen, dr. med.

Rad sadrži 49 stranica, 0 slika, 0 tablica, 44 literaturna navoda.

## *ZAHVALE*

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Alemki Brnčić-Fischer na pomoći oko pripreme diplomskog rada.*

*Veliko hvala mojim roditeljima, Marinu, Ani, Sari i Andrei na razumijevanju, poticanju i bezuvjetnoj podršci tijekom studiranja.*

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	3
<b>3. PRIJEVREMENA MENOPAUA</b> .....	4
<b>4. ETIOPATOGENEZA</b> .....	5
<b>4.1. GENETSKI UZROCI</b> .....	5
4.1.1. ABNORMALNOSTI X KROMOSOMA .....	5
4.1.2. GENSKE MUTACIJE .....	7
<b>4.2. METABOLIČKI UZROCI</b> .....	9
<b>4.3. AUTOIMUNI UZROCI</b> .....	10
<b>4.4. IJATROGENI UZROCI</b> .....	12
<b>4.5. INFEKCIJSKI UZROCI</b> .....	14
<b>4.6. OKOLIŠNI UZROCI</b> .....	15
<b>4.7. PATOGENEZA</b> .....	15
<b>5. KLINIČKE MANIFESTACIJE I POSLJEDICE</b> .....	17
<b>5.1. KRATKOROČNE POSLJEDICE</b> .....	18
<b>5.2. DUGOROČNE POSLJEDICE</b> .....	19
5.2.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	20
5.2.2. OSTEOPOROZA .....	21
5.2.3. NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI.....	22
5.2.4. NEPLODNOST.....	23
5.2.5. POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA I SEKSUALNA DISFUNKCIJA .....	23
5.2.6. PROMJENE KOŽE.....	24
<b>6. DIJAGNOZA</b> .....	25

<b>6.1. OSOBNA I OBITELJSKA ANAMNEZA.....</b>	<b>25</b>
<b>6.2. FIZIKALNI PREGLED.....</b>	<b>26</b>
<b>6.3. LABORATORIJSKE I OSTALE PRETRAGE.....</b>	<b>27</b>
<b>7. TERAPIJA.....</b>	<b>31</b>
<b>7.1. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE .....</b>	<b>31</b>
7.1.1. MOGUĆNOSTI HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA .....	32
<b>7.2. OSTALE METODE LIJEČENJA .....</b>	<b>34</b>
<b>7.3. PLANIRANJE OBITELJI.....</b>	<b>35</b>
7.3.1. KONTRACEPCIJA .....	35
7.3.2. METODE OPLODNJE .....	36
7.3.3. OČUVANJE PLODNOSTI.....	37
<b>8. RASPRAVA.....</b>	<b>38</b>
<b>9. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>40</b>
<b>10. SAŽETAK.....</b>	<b>41</b>
<b>11. SUMMARY.....</b>	<b>42</b>
<b>12. LITERATURA .....</b>	<b>43</b>
<b>13. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>49</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

1. PM – prijevremena menopauza
2. FSH – folikulostimulirajući hormon
3. AMH – anti-Müllerov hormon
4. mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina (eng. *messenger RNA*)
5. LH – luteinizirajući hormon
6. PTH – paratireoidni hormon
7. TSH – tireoidni stimulirajući hormon
8. ACTH – adrenokortikotropni hormon
9. GnRH – gonadotropin oslobađajući hormon (eng. *gonadotropin-releasing hormone*)
10. AFC – pričuva antralnih folikula (eng. *antral follicular count*)
11. HNL – hormonsko nadomjesno liječenje
12. BMD – gustoća koštane mase (engl. *bone mass density*)
13. ENL – estrogensko nadomjesno liječenje
14. MPO – medicinski potpomognuta oplodnja
15. IVF/ET – *in vitro* fertilizacija i embriotransfer



## 1. UVOD

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji menopauza se definira kao trajni prestanak menstruacije, koji se može utvrditi tek retrogradno kada žena 12 mjeseci nema krvarenja. Nastaje kao posljedica potpunog iscrpljenja folikula u jajnicima, a prosječna dob nastupa iznosi 51 godinu. (1) Redukcija broja folikula do tog perioda zbiva se progresivnim i kontinuiranim tokom, a značajnije 10 godina prije kada započinje prijelazno ili tranzicijsko razdoblje prema menopauzi. Iako se životni vijek čovjeka konstantno produljuje, u posljednjem stoljeću nije bilo znatnije promjene u dobi nastupa menopauze, te se stoga smatra da je ona genetski predodređena. (2) U prilog tome idu i rezultati studija koji ukazuju da je dob nastupa menopauze nasljedna, te da se između majka i kćeri kreće u rasponu od 41% do 63%. (3)

Prijeвременa menopauza (PM) predstavlja disfunkciju ili prestanak rada jajnika prije 40. godine života. (1, 4) Definirana je trijasom kojeg čine amenoreja (izostanak menstruacije), povišena razina gonadotropina te deficit estrogena. (5) Pojavljuje se u 0.01% žena mlađih od 20 godina, 0.1% žena mlađih od 30 godina, te u 1% žena mlađih od 40 godina. Pretpostavlja se da je incidencija još i veća ako se uzmu u obzir žene koje ne prijavljuju prestanak menstruiranja kao medicinski problem. (6)

PM nije isto što i rana menopauza, koja označava njen nastup prije 45. godine života i najčešće je nasljedna. (7) Ona nije ireverzibilan poremećaj, kao što se prije smatralo, te prestanak menstruacije u tih pacijentica ne mora biti trajan. Funkcija jajnika je u ovom slučaju promjenjiva i nepredvidiva, te u do 50% slučajeva može doći do intermitentne spontane remisije, a u 5-10% i do uspješno iznijete trudnoće. (8)

Iako je PM kao termin najviše prepoznata od strane opće populacije, neki autori koriste nazive prijevremeno zatajenje jajnika, primarna ovarijska insuficijencija ili prijeвременa ovarijska

disfunkcija, obzirom da nema definitivnog konzenzusa glede nomenklature. Trenutno se smatra da je primarna ovarijska insuficijencija najprikladnija kao pojam pošto najbolje odražava kontinuum smanjene funkcije jajnika, a ujedno i raznolik te nepredvidiv klinički tijek poremećaja. Time je ujedno i najprihvatljivija za informiranje pacijentica, obzirom da pojam „menopauza“ često ima negativnu konotaciju glede potpunog gubitka reproduktivnog potencijala te preranog starenja. (9, 10)

PM može biti spontana ili inducirana. Inducirana ili iatrogena nastaje kao rezultat medicinskih intervencija poput kirurških zahvata odstranjenja jajnika, kemoterapije ili zračenja. Većina slučajeva spontane PM-e nepoznatog je uzroka, a kao mogući etiološki čimbenici navode se genetski, metabolički, autoimuni, infekcijski i okolišni faktori. Može se pojaviti u sklopu određenih sindroma ili kao izolirani slučaj. (5, 11)

Uz neplodnost, ovaj poremećaj može imati i druge dugoročne posljedice za ženino fizičko i psihičko zdravlje, koje smanjuju kvalitetu života te povećavaju rizik za preuranjenu smrtnost. Radi estrogenskog deficita mogu se razviti kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, neurokognitivna oštećenja, poremećaji raspoloženja te seksualna disfunkcija. Rana dijagnoza i liječenje su stoga od izuzetne važnosti. (5, 12)

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovog preglednog rada je prikazati značajke prijevremene menopauze, kao i najnovije informacije, saznanja i otkrića na području njene etiologije, kliničke slike, zdravstvenih posljedica koje uzrokuje, dijagnostike i terapije.

### 3. PRIJEVREMENA MENOPAUAZA

Prijevremenu menopauzu prvi su definirali Moraes-Ruehsen i Jones 1967. godine kao nefiziološku sekundarnu amenoreju prije četrdesete godine. (10) Hipergonadotropni hipoestrogeni hormonski profil žena s ovim poremećajem opisan je 1939. godine, a 1950.g. Atria je dao prvi opis kliničke slike. Prikazao je slučajeve 20 žena mlađih od 35 godina sa sekundarnom amenorejom, vazomotornim simptomima, infertilnošću te atrofičnim endometrijem. (4)

Smatra se da je PM nastupila ako pacijentica mlađa od 40 godina ima 4 ili više mjeseci amenoreju i hipergonadotropni hipogonadizam, odnosno postmenopauzalne razine FSH (>40 IU/L) u dva mjerenja s razmakom od bar 1 mjesec, te nisku razinu estradiola (<50 pg/mL). (1) Ovisno o dobi nastupa (u odnosu na pubertet) PM može se prezentirati kao primarna (odsutnost sekundarnih spolnih osobina nakon 14. godine ili odsutnost menarhe nakon 16. godine uz razvijene sekundarne spolne osobine) ili sekundarna amenoreja (izostanak menstruacija nakon menarhe u trajanju 3 uzastopna ciklusa ili 6 mjeseci). (13) U pacijentica s primarnom amenorejom ona se javlja u 10-28%, dok u onih sa sekundarnom amenorejom u 4-18% slučajeva. (6)

## **4. ETIOPATOGENEZA**

PM je multifaktorijski, heterogeni poremećaj ovarijske funkcije. Najčešće se, unatoč temeljitoj evaluaciji, ne može dokazati konkretan uzrok, pa idiopatska PM čini čak 50-90% svih slučajeva. (9, 14) Ostatak se može obrazložiti genetskim, metaboličkim, autoimunim, ijtrogenim, infekcijskim ili okolišnim uzrocima, bilo da se nalazi u sklopu sindroma ili kao izolirani slučaj. (15)

### **4.1. GENETSKI UZROCI**

Smatra se da genetski faktori imaju veliki značaj u etiologiji PM-e, te da dio idiopatskih slučajeva zapravo ima još neotkrivenu genetsku podlogu. To podupire i opažanje da se u 10-30% idiopatskih slučajeva PM javlja i u srodnika prvog stupnja, kao i opažanje da ženska djeca majki s ovim poremećajem imaju šest puta veću vjerojatnost da ga također razviju. Genetski uzroci uključuju kromosomske abnormalnosti te mutacije pojedinih gena. (14)

#### **4.1.1. ABNORMALNOSTI X KROMOSOMA**

Abnormalnosti X kromosoma najčešći su genetski uzrok PM-e. Mogu biti strukturne (delecije, duplikacije, balansirane translokacije između X kromosoma i autosoma te izokromosomi) i numeričke (monosomija X – 45, X0; trisomija X – 47, XXX; mozaicizam 45, X0/46, XX; 45, X0/46, XY i 46, XX/47, XXX). (14, 15)

Na temelju citogenetičkih analiza pacijentica s PM-om identificirane su „kritične regije“ na dugom kraku X kromosoma koje su potrebne za normalan razvoj i funkciju jajnika, te upravo strukturne aberacije koje ih zahvaćaju dovode do razvoja ovog poremećaja. (14) Najčešća strukturna aberacija X kromosoma je izokromosom dugog (q) kraka, koji se manifestira gonadalnom disgenezom te fenotipom monosomije X. (16) Delecije su uglavnom lokalizirane

u regiji Xq21.3-q27 (gen POF1), dok balansirane translokacije više zahvaćaju regiju Xq13.3-q21.1 (gen POF2). (14) Ako je zahvaćena regija POF2, disfunkcija jajnika će se javiti ranije nego ako se radi o regiji POF1. (17) Osim dugog kraka, delecija može biti lokalizirana i na kratkom (p) kraku X kromosoma, točnije u regiji Xp11.2, koja se tada prezentira s primarnom amenorejom u 50% slučajeva. Generalno su delecije na kratkom kraku X kromosoma udružene s niskim rastom i somatskim abnormalnostima, dok se delecije na dugom kraku manifestiraju samo gonadalnom disfunkcijom, bez dismorfijskih značajki. (15, 18)

Monosomija X ili Turnerov sindrom (45, X0) najčešća je kromosopatija s prevalencijom oko 1:2500 ženske djece. Predstavlja gubitak jednog X kromosoma u homolognom paru, te je karakterizirana gonadalnom disgenezom s posljedičnom primarnom amenorejom, niskim rastom i specifičnim fenotipom (*pterygium colli*, niska linija rasta kose na vratu, nisko postavljene uške, epikantus, visoko nepce, štitasti prsni koš sa široko razmaknutim bradavicama, skraćena četvrta i peta metakarpalna kost, valgusna deformacija lakta, spolni infantilizam, kardiovaskularne malformacije od kojih je najčešća koarktacija aorte, itd.). (19) Pošto su za normalnu ovarijsku funkciju potrebna oba X kromosoma, prisutnost samo jednog dovodi do ubrzane degeneracije folikula nakon rođenja, te jajnik bude zamijenjen fibroznim tračkom tkiva. (17) Nepotpuna ekspresija kliničke slike pojavljuje se u mozaičnih kariotipa Turnerovog sindroma, od kojih je najčešći 45, X0/46, XX. Kod 3-5% tih pacijentica postoji razvitak određenih sekundarnih spolnih karakteristika pa one mogu menstruirati, a rijetko i ostvariti trudnoću. Međutim, reproduktivni život je i dalje relativno kratak te nedugo nakon puberteta nastupa sekundarna amenoreja. (15, 16) U nekim slučajevima kromosomski mozaicizam može uključivati Y kromosom (45, X/46, XY). On se teško klinički uočava, osim kada su prisutni znakovi viška androgena. Ako se dokaže prisutnost Y kromosoma, potrebno je odstraniti gonade zbog rizika od razvoja gonadoblastoma. (20)

U malom broju slučajeva uz gonadalnu disgenezu nalazi se normalan kariotip (46, XX ili 46, XY), što se naziva „čista“ gonadalna disgeneza. Normalan ženski kariotip (46, XX) najčešće se nasljeđuje autosomno recesivno, nije povezan s anomalijama fenotipa te uzrokuje inicijalni manjak rezerve folikula. (16) Smatra se da do gonadalne disgeneze u ovom slučaju dolazi zbog mutacije gena koji sudjeluju u procesu migracije zametnih stanica iz žumanjčane vreće, proliferacije oocita te inicijacije mejoze za stvaranje primordijalnih folikula. (17) Pacijentice s muškim kariotipom (46, XY) i gonadalnom disgenezom fenotipski su žene zbog manjka sekrecije testosterona i AMH-a iz disgenetičnih testisa. (20)

#### 4.1.2. GENSKE MUTACIJE

Fragilni X sindrom je X-vezana nasljedna bolest s nepotpunom penetracijom. Najčešći je poznati nasljedni uzrok PM-e te mentalnog zaostajanja, a prevalencija mu je 1:4000 muškaraca te 1:6000 žena. Podloga bolesti leži u dinamičkog mutaciji FMR1 gena na X kromosomu (eng. *fragile X mental retardation 1* - lokus Xq27.3), gdje dolazi do produljenja broja CGG trinukleotida u nekodirajućoj regiji prvog egzona. FMR protein, kao produkt FMR1 gena, igra veliku ulogu u prenatalnom i postnatalnom razvoju mozga, ali i oocita. Normalan alel ima od 5 do 54 ponavljanja CGG tripleta, dok u punoj mutaciji taj broj prelazi 200 ponavljanja. Kod pune mutacije dolazi do spriječavanja prepisivanja gena zbog hipermetilacije, čime on postaje inaktivan te izostaje stvaranje spomenutog proteina. Nosioci premutacije imaju od 55 do 199 ponavljanja CGG tripleta, te tendenciju prelaska u punu mutaciju tijekom oogeneze. Mogu imati kliničku sliku PM-e, tremor-ataksija sindroma te blaža intelektualna oštećenja. Za razliku od pune mutacije, nosioci premutacije proizvode više mRNA nego što je normalno, odnosno višak stvorenog proteina na taj način otežava odvijanje normalnih staničnih procesa i dovodi do degeneracije neurona. Smatra se da bi isti mehanizam mogao biti odgovoran za folikularnu atreziju i zatajenje jajnika. Prevalencija

premutacije iznosi 1% u žena, a otprilike 16-26% razvije PM-u. (15) Hundscheid i sur. otkrili su da premutacija naslijeđena od oca ima veću vjerojatnost razvijanja kliničke slike PM-e nego kad je naslijeđena od majke (28% naspram 4%). Studija Ficicioglu i sur. pokazala je da bi se broj CGG tripleta od 30 do 40 mogao koristiti za predviđanje prijevremenog reproduktivnog starenja i menopauze, što predstavlja veliki značaj jer se smatra da oko 14% žena s obiteljskom anamnezom PM-e nosi premutaciju FMR1 gena, u usporedbi s 2% žena koje imaju izolirani slučaj. (15)

U ostale gene koji se nalaze na X kromosomu, a čije su mutacije povezane s PM-om, ubrajamo: USP9X (eng. *ubiquitin-specific protease 9x* – lokus Xp11), BMP-15 (eng. *bone morphogenetic protein 15* - lokus Xp11.2), SHOX (eng. *short stature homeobox* – lokus Xp22), XIST (eng. *x inactivation specific transcript* – lokus Xq13) te DIAPH2 (eng. *diaphanous homolog 2* – regija Xq21-q24). (16)

U gene na autosomima povezane s PM-om, koji ujedno imaju ulogu u folikulogenezi i ovarijskoj funkciji kao specifični oocitni transkripcijski faktori, ubrajamo: FOXL2 (eng. *forkhead box L2* – lokus 3q23), FIGLA (eng. *factor in germline alpha* – lokus 2p12), GDF-9 (eng. *growth differentiation factor 9* – lokus 5q23.2), NOBOX (eng. *newborn ovary homeobox* – lokus 7q25) i NR5A1 (eng. *nuclear receptor subfamily 5 group A member 1* – lokus 9q33.3). Također je bitan gen INHA (regija 2q33-q36) koji kodira alfa podjedinicu ovarijskih peptidnih hormona inhibina A i B. (14)

Mutacija FOXL2 gena ujedno se nalazi u sklopu sindroma zvanog blefarofimoza-ptozia-epikantus inversus sindrom (BPES). To je autosomno dominantni poremećaj koji se prezentira dismorfičnim očnim kapcima. Postoje 2 tipa, uz to da se PM javlja samo u tipu 1. (15) U ostale sindrome s PM-om ubrajamo Bloomov (BLM mutacija) i Wernerov sindrom (WRN mutacija) koji se očituju nestabilnošću genoma i predispozicijama za rak; ataksiju-teleangiektaziju (ATM mutacija) uz kliničku sliku cerebelarne ataksije, teleangiektazija,



imunoloških defekata i predispozicije za rak; Perraultov sindrom (mutacija više gena) sa senzorineuralnom gluhoćom; te Fanconijevu anemiju (FA mutacija) uz kliničku sliku pancitopenije, pigmentiranih kožnih promjena te malformacija srca, bubrega i ekstremiteta. (8, 21)

Iako rijetke, mutacije gena za gonadotropinske receptore i njihovu post-receptorsku signalizaciju također mogu biti uzrokom PM-e. (16) Aittomaki i sur. prvi su opisali mutaciju FSH receptora u 6 finskih obitelji s PM-om, koja je ujedno rijetka van te populacije. Uzrokuje rezistenciju FSH receptora što posljedično dovodi do povišenih razina FSH, hipoeestrogenizma te primarne ili sekundarne amenoreje, ali na transvaginalnom ultrazvuku ostaje prikaz normalno razvijenih folikula. (14) Mutacije LH receptora opisane su u žena sa sekundarnom amenorejom te su karakterizirane povišenim LH/FSH omjerom i cističnim folikulima na ultrazvuku, obzirom na nedostatak ovulacije. (11) Savage sindrom ili rezistentni ovarijski sindrom (eng. *resistant ovary syndrome* - ROS) posljedica je gonadotropinskih post-receptorskih defekata, a prezentira se povišenim razinama FSH i LH, hipoeestrogenizmom, primarnom ili sekundarnom amenorejom te jajnicima koji sadrže brojne primordijalne folikule. Žene s ovim poremećajem otporne su na stimulaciju egzogenim gonadotropinima (16). Ovarijska rezistencija može se javiti i uz hipoparatiroidizam te hipotireoidizam. Naime, mutacijom GNAS gena koji kodira alfa podjedinicu G proteina dolazi do nemogućnosti provedbe post-receptorske signalizacije, a kako se više receptora aktivira preko istog G proteina, uz FSH i LH rezistenciju javlja se i rezistencija receptora za PTH i TSH. Te pacijentice obično su niskog rasta te imaju skeletne abnormalnosti. (11, 21)

#### **4.2. METABOLIČKI UZROCI**

Postoji određen broj naslijeđenih poremećaja enzimatskih puteva povezivih s PM-om.

Galaktozemija je autosomno recesivna bolest u kojoj zbog mutacije GALT gena (lokus 9p13) nedostaje enzim galaktoza-1-fosfat uridiltransferaza, pa posljedično dolazi do nakupljanja galaktoze i njezinih metabolita u stanicama. To dovodi do hepatocelularnog, okularnog, renalnog, neurološkog te ovarijskog oštećenja. (15) Prevalencija PM-e u bolesnica s galaktozemijom iznosi oko 80%, no budući da bolest zahtijeva liječenje još u djetinjstvu, malo je vjerojatno da će se dijagnosticirati u inače zdravih odraslih osoba s disfunkcijom jajnika. Smatra se da ubrzana atrezija folikula dovodi do PM-e, pošto je obdukcijom novorođenčeta s galaktozemijom nađena normalna ovarijska histologija, a biopsijom jajnika u pacijentica s ovom bolešću dokazana prisutnost primordijalnih folikula, ali ne i njihov rast i razvoj. (17)

Defekti enzima koji sudjeluju u sintezi steroidnih hormona mogu uzrokovati hipergonadotropnu amenoreju, a u njih ubrajamo  $17\alpha$ -hidroksilazu, 17,20-liazu te aromatazu. Autosomno recesivna mutacija CYP17 gena (lokus 10q24-q25) rezultira smanjenjem aktivnosti  $17\alpha$ -hidroksilaze i/ili 17,20-liaze. Time se pregnenolon iz kolesterola ne može pretvoriti u  $17\alpha$ -hidroksipregnenolon, čime se sprječava daljnja proizvodnja kortizola, androgena (androstendiona i testosterona) te estrogena. U kliničkoj slici prisutni su primarna amenoreja, izostanak razvoja sekundarnih spolnih karakteristika uz normalan izgled vanjskih spolnih organa, te hipokalijemija i hipertenzija zbog pojačanog izlučivanja ACTH i aldosterona. U slučaju da postoji poremećaj jedino u enzimu 17,20-liazi, pacijenti će se prezentirati samo ovarijskom disfunkcijom, bez kliničke slike adrenalne insuficijencije. Manjak aktivnosti enzima aromataze sprječava pretvaranje androgena u estrogene, pa je često povezan s hipertrofijom klitorisa i primarnom amenorejom. (16, 17)

### **4.3. AUTOIMUNI UZROCI**

PM u 4-30% slučajeva ima autoimunu etiološku podlogu. Može se nalaziti kao izolirani slučaj, povezana s drugim autoimunim bolestima ili u sklopu autoimunog poliglandularnog sindroma (APS). (15)

Na temelju brojnih studija, prisutnost antiovarijskih protutijela u pacijentica s PM-om značajno se razlikuje (0-67%). Ipak, njihov nalaz ne korelira s kronologijom ili težinom bolesti, pa je nejasno jesu li ona uzrokom poremećaja ili pak nastaju sekundarno oslobađanjem antigena nakon staničnog oštećenja. (17) Otkrivena su protutijela na stanice koje proizvode steroidne hormone (teka, granulosa i hilarne stanice), enzime koji sudjeluju u steroidogenezi ( $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza, 21-hidroksilaza,  $17\alpha$ -hidroksilaza), FSH receptore, oocitu, *zonu pellucidu* te *corpus luteum*. Protutijela na stanice koje proizvode steroidne hormone u korelaciji su s prisutnošću Addisonove bolesti (60-90%), dok se protutijela na enzim  $3\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenazu pojavljuju u 2-21% slučajeva izolirane PM-e. (15)

Najčešći organ-specifični autoimuni poremećaji povezani s PM-om su hipotireoidizam, miastenia gravis, Crohnova bolest, vitiligo, perniciozna anemija i Sjögrenov sindrom, dok su najčešće organ-nespecifične autoimune bolesti sistemski eritematozni lupus i reumatoidni artritis. (17) Prema istraživanju Kima i sur. kao najčešće udružene bolesti u kariotipski normalnih žena sa spontanom PM-om pokazale su se hipotireoidizam (27%), Addisonova bolest (3%) te diabetes mellitus tip 1 (2.5%). (22) Addisonova bolest rijetko se pojavljuje kao izolirani poremećaj te se smatra da će 10% pacijentica razviti PM-u 5 do 14 godina prije insuficijencije nadbubrežne žlijezde, odnosno 40% pacijentica s prisutnom adrenalnom insuficijencijom i normalnom ovarijskom funkcijom razvit će PM-u za 10 do 15 godina (uz prisutnost protutijela na stanice koje proizvode steroide). (17) Dijeljenje istih autoantigena između jajnika i nadbubrežnih žlijezda, prvenstveno enzima iz skupine citokroma P450, može objasniti povezanost između autoimunog ooforitisa i adrenalitisa. (15) Tako je kod žena s

PM-om, kojima su istovremeno potvrđena cirkulirajuća anti-adrenalna protutijela, histološki dokazan limfocitni ooforitis. Infiltrirane su teka-stanice sekundarnih i antralnih folikula, ali su pošteđene granulosa stanice i primordijalni folikuli. Kao metoda pokušaja povratka ovarijske funkcije kod autoimunog ooforitisa može se primijeniti kortikosteroidna imunosupresivna terapija. Međutim, ne postoje adekvatni i široko primjenjivi podaci o uspješnosti, a prisutan je rizik od nuspojava poput ijatrogenog Cushingova sindroma te osteonekroze. (23)

Otprilike 3% žena s PM-om ima i autoimuni poliglandularni sindrom (APS). APS tip 1 rijedak je autosomno recesivni poremećaj nastao mutacijom gena AIRE (lokus 21q23). Javlja se u mlađoj dobi i uzrokuje hipoparatiroidizam, mukokutanu kandidijazu, Addisonovu bolest te hipogonadizam (primarna amenoreja u 60% slučajeva). APS tip 2 je autosomno dominantni poremećaj, češći je od tipa 1 i javlja se u odrasloj populaciji (između 30. i 40. godine života). Uzrokuje Addisonovu bolest, zatajenje jajnika (4% slučajeva), diabetes mellitus tip 1 te hipotireoidizam. (2, 15)

#### **4.4. IJATROGENI UZROCI**

Kako se s vremenom poboljšala uspješnost onkološke terapije u djece, adolescenata i žena reproduktivne dobi, ijatrogeni uzroci postali su najučestaliji prepoznati razlog javljanja PM-e. U prilog tome ide i dalje relativno česta praksa izvođenja profilaktičke bilateralne ooforektomije za vrijeme histerektomije između 35. i 45. godine života, ali i gonadotoksičnost kemoterapije te radioterapije. (15, 18)

Povijesno je bila uobičajena praksa savjetovati žene u njihovim četrdesetima i starije, kojima je planirana histerektomija, da im se istodobno izvede i bilateralna salpingo-ooforektomija, odnosno kirurško odstranjenje oba jajnika i jajovoda uz maternicu. Indikacije su uglavnom bile benigne naravi te se smatralo da takva operacija smanjuje rizik od raka jajnika i potrebu za budućom operacijom, pogotovo ako se u obzir uzme činjenica da su te žene bile blizu ili

već u menopauzi. Danas se ovakav princip rada polako napušta zbog sve većeg razumijevanja potencijalnih dugoročnih zdravstvenih posljedica koje može izazvati bilateralna ooforektomija, dok je apsolutno smanjenje rizika za rak jajnika kod žena koje imaju prosječnu vjerojatnost da ga dobiju malo. Naime, odstranjenjem jajnika dolazi do naglog pada razine njegovih hormona (estrogena i androgena) te do naglog porasta FSH. Na taj način se ne imitira slika postepenih fizioloških promjena koje se događaju u prijelaznom razdoblju prema menopauzi, što za posljedicu ima teže menopauzalne simptome te veće rizike za dugotrajne posljedice koje se s njom vežu. (24)

Oštećenje ovarijske funkcije javlja se i nakon histerektomije s očuvanjem jajnika. Iako mehanizam djelovanja nije u potpunosti jasan, smatra se da nastaje kao posljedica oštećenja ovarijske krvožilne opskrbe prilikom operacije (embolizacijom *arteriae uterinae* i njenog ogranka za jajnik). (15, 24) Prospektivna kohortna studija Farquhara i sur. uočila je da je premenopauzalnim ženama s histerektomijom menopauza nastupila 3.7 godina ranije nego ženama bez histerektomije, a ženama s histerektomijom i unilateralnom ooforektomijom 4.4 godina ranije nego ženama s histerektomijom i očuvana oba jajnika. (24)

Kemoterapija djeluje na način da uzrokuje poremećaj sinteze DNA te remeti strukturu i funkciju oocita i granulosa stanica inducirajući apoptozu folikula. Učinak ovisi o dobi pacijentice i njenoj ovarijskoj rezervi (predpubertetska djeca su relativno rezistentnija zbog brojnije ovarijske rezerve), vrsti i dozi kemoterapeutika te dodatnoj primjeni radioterapije uz kemoterapiju. Kemoterapeutici s visokom potentnošću oštećenja gonada su prvenstveno alkilirajući lijekovi: ciklofosfamid, busulfan, melfalan, dakarbazin i klorambucil. Kemoterapeutici čija primjena ima osrednji rizik induciranja PM-e su cisplatina, doksorubicin te paklitaksel, dok nizak rizik za gonadotoksično oštećenje imaju metotreksat, 5-fluorouracil, aktinomycin D, bleomicin i vinkristin. (1, 2, 15, 18) U studiji Koyame i sur. žene iznad 40 godina imale su amenoreju nakon primjene 5.2 g ciklofosfamida, dok je za mlađe žene ta doza

bila skoro duplo veća, odnosno 9.5 g. (25) Za očuvanje ovarijske funkcije prije primjene kemoterapeutika dokazanu učinkovitost imaju krioprezervacijske metode, dok je primjena GnRH agonista i oralnih kontraceptiva diskutabilna (učinkovitost im je dokazana samo u animalnim studijama). (15)

Radioterapija je štetnija za tkivo jajnika nego kemoterapija, naročito što se tiče oocita. Procjenjuje se da je njihova radiosenzitivnost  $<2$  Gy, a da doza  $\geq 6$  Gy izaziva zatajenje jajnika kod gotovo svih osoba starijih od 40 godina. (15, 25) Učinak radioterapije na jajnike ovisi o dobi pacijentice i njenoj ovarijskoj rezervi (predpubertetska djeca su relativno rezistentnija zbog brojnije ovarijske rezerve), primijenjenoj dozi te veličini terapijskog polja primjene. Za očuvanje ovarijske funkcije kod zračenja zdjelice korisno je prije primjene učiniti laparoskopku transpoziciju jajnika izvan terapijskog polja primjene. (1, 15)

Određene studije dokazale su povrat funkcije jajnika u žena s induciranom PM-om nekoliko godina nakon primjene kemoterapije ili radioterapije. Točan mehanizam nije poznat, ali se pretpostavlja da konstantna stimulacija postmenopauzalnim razinama gonadotropina ima utjecaj na razvoj folikula. Pozitivni prediktivni faktori su mlađa dob pri prvoj primjeni kemoterapije te odsutnost istodobne primjene radioterapije. Zabilježene su i uspješno iznijete trudnoće nakon povratka ovarijske funkcije, iako je u tih žena povećan rizik za pobačaj, zastoj fetalnog rasta te mrtvorodenost. (15)

#### **4.5. INFEKCIJSKI UZROCI**

U povijesti bolesti pacijentica s PM-om opisani su slučajevi infektivnog ooforitisa, ali je prava incidencija postinfektivnog ovarijskog zatajenja nepoznata (u većini slučajeva ovarijska funkcija se povratu nakon ozdravljenja). Brojne virusne i bakterijske infekcije razmatrane su kao mogući etiološki faktori u razvoju PM-e uključujući mumps, šigelu, malariju,

tuberkulozu, varicellu te HIV (ili antiretrovirusnu terapiju) i citomegalovirus u imunokompromitiranih. (1, 18)

#### **4.6. OKOLIŠNI UZROCI**

Pušenje je poznati rizični čimbenik za ranu menopauzu. U prosjeku menopauza kod žena pušačica nastupa 3 godine ranije nego kod nepušačica, čime se pretpostavlja da pušenje, odnosno policiklički aromatski ugljikovodici iz cigaretnoga dima djeluju štetno na funkciju jajnika. (12, 15)

#### **4.7. PATOGENEZA**

Postoje 2 potencijalna mehanizma nastanka PM-e, folikularna deplecija i folikularna disfunkcija. Folikularna deplecija može biti posljedica inicijalnog manjka rezerve primordijalnih folikula ili pak ubrzane atrezije adekvatne folikularne pričuve, dok folikularna disfunkcija nastaje kao posljedica promjena u sazrijevanju primordijalnih folikula. (8, 17)

Manjkav inicijalan broj folikula može se nalaziti u sklopu familijarne „čiste“ gonadalne disgeneze te aplazije ili hipoplazije timusa, koji igra ulogu u uspostavljanju normalnog broja primordijalnih folikula. Ubrzana folikularna atrezija inducirana je kromosomskim abnormalnostima, genskim mutacijama, galaktozemijom, autoimunim procesima, ijtrogenim postupcima te infektivnim uzročnicima. Disfunkciju folikula možemo naći kod enzimskih poremećaja, autoimunih procesa, abnormalnosti gonadotropinskih receptora i post-receptorske signalizacije (17) te neodgovarajuće (preuranjene) luteinizacije rastućih antralnih folikula. Smatra se da je spomenuta neodgovarajuća luteinizacija glavni patofiziološki mehanizam u pacijentica s kariotipski normalnim oblikom spontane PM-e (idiopatski oblik), a nastaje zbog

povišene razine LH. Antralni folikuli se mogu prikazati ultrazvukom u 40 % tih pacijentica, od kojih je najmanje 60% luteinizirano, što dovodi do njihove disfunkcije. (8, 26)

Na temelju spomenutih patogenetskih procesa razlikuju se 2 histopatološka tipa PM-e. U prvom, afolikularnom tipu dolazi do totalne deplecije folikula, pa se funkcija jajnika trajno gubi. Nastaje u pacijentica s gonadalnom disgenezom, hermafroditizmom i kromosomskim abnormalnostima. One ne moraju nužno imati primarnu amenoreju i nerazvijene sekundarne spolne karakteristike. Ako postoji blaža abnormalnost u početnom stvaranju ovarijske rezerve, može doći do normalnog pubertetskog razvoja, pa čak i plodnosti, koji ubrzo završavaju zatajenjem jajnika zbog prerane folikularne deplecije. U drugom, folikularnom tipu, strukture folikula su očuvane i vidljive na ultrazvuku, pa postoji mogućnost induciranog ili spontanog povratka ovarijske funkcije. Može se pojaviti u 3 oblika, kao ovarijski s nekoliko folikula (niska pričuva antralnih folikula – AFC), ovarijski s brojnim primordijalnim folikulima ili rezistentni ovarijski sindrom, ili kao ooforitis. Folikularni tip može prijeći u afolikularni tip, kao primjerice u galaktozemiji. (4, 10)



## 5. KLINIČKE MANIFESTACIJE I POSLJEDICE

Spektar simptoma PM-e jako je varijabilan te često nespecifičan i „podmukao“. Može uključivati manifestacije hipoestrogenizma, kao i dodatne simptome i znakove podležećeg poremećaja koji može uzrokovati ovarijsku disfunkciju. (18)

PM se u većini slučajeva prezentira sekundarnom amenorejom, odnosno nakon normalnog pubertetskog razvoja i uspostave regularnog menstruacijskog ciklusa. Upravo zato su novonastale iregularnosti u menstruacijskom ciklusu često prvi znak disfunkcije jajnika (oko 50%). One mogu varirati od oligomenoreje (produljeni razmak između menstruacija), polimenoreje (menstruacijski ciklus kraći od 21 dan) do metroragije (nepravilno i često krvarenje različite jačine) i drugih disfunkcijskih krvarenja iz maternice, a u 25% slučajeva amenoreja može nastati naglo, postpartalno ili nakon prestanka uzimanja oralnih kontraceptiva. Nagli gubitak menstruacije očituje se i kod ijetrogenih uzroka, prvenstveno kirurških zahvata, čime su menopauzalni simptomi za ženu izraženiji i teži nego u slučaju spontane PM-e. U oko 10% slučajeva PM se prezentira primarnom amenorejom, koja može biti povezana i s nedostatnim razvojem sekundarnih spolnih osobina. S druge strane, za određeni broj žena prva manifestacija PM-e su poteškoće sa zanošenjem, kada se dijagnoza otkrije tek u obradi. (8, 13, 26)

Razlika između pacijentica s primarnom i sekundarnom amenorejom je prisutnost simptoma povezanih s deficitom estrogena. Naime, kako pacijentice s primarnom amenorejom nisu bile izložene ovarijskom estrogenu, neće ni imati simptome hipoestrogenizma. Nasuprot njima, žene sa sekundarnom amenorejom mogu imati vruće valove, noćna znojenja, umor, promjene raspoloženja, poremećaje spavanja, smanjen libido, suhoću vaginalne sluznice, dispareuniju (bolan snošaj), itd. (18, 26) Međutim, kako se ovarijska aktivnost može intermitentno

povratiti, odsutnost ovih simptoma ne bi smjela odvratiti pozornost od razmatranja dijagnoze PM-e u žena s menstrualnim nepravilnostima. (27)

## **5.1. KRATKOROČNE POSLJEDICE**

Kratkoročne posljedice odnose se na rane simptome i znakove koji nastaju zbog promjena u hormonskom statusu, prvenstveno smanjenja koncentracije estrogena i androgena. Tu se ubrajaju vazomotorni simptomi, psihičke i kognitivne smetnje te urogenitalne promjene. (13, 28)

Vazomotorni simptomi najizraženiji su na početku hormonskih promjena. Najčešći simptom su vrući valovi, koji se pojavljuju u 75% slučajeva PM-e i teži su nego kod žena s prirodnim nastupom menopauze. (29) Posredovani su disfunkcijom termoregulacijskog centra u hipotalamusu koja nastaje zbog pada razine estradiola te skokovitog oslobađanja LH. Naime, kod žena s vrućim valovima termoneutralna zona je sužena i potreban je manji porast bazalne temperature nego u premenopauzalnih žena da se pokrenu mehanizmi oslobađanja topline. Neprikladna periferna vazodilatacija u koži dovodi do osjećaja topline te rezultira znojenjem. Ako se toplina naglo oslobodi te bazalna temperatura padne ispod normalne, javlja se tresavica kao fiziološki mehanizam povišenja bazalne temperature. Vrući valovi započinju naglo osjećajem topline u gornjem dijelu prsišta i licu, koji se ubrzo proširi na čitavo tijelo i prosječno traje 2 do 4 minute. Često se manifestira prethodno spomenutim obilnim znojenjem, a ponekad i palpitacijama, tresavicom i tjeskobom. Može se javljati više puta dnevno, ali češće noću, za vrijeme sna i u toplijim krajevima. Uz vruće valove i noćno znojenje vežu se i poremećaji spavanja, iako nesanica može biti prisutna i bez njih. (30)

S vazomotornim simptomima udružene su i psihičke tegobe poput razdražljivosti, tjeskobe, depresivnosti, emocionalne labilnosti i straha od starenja, koje tzv. „domino efektom“ narušavaju kvalitetu života žene i dovode do gubitka energije i pada libida.

Kognitivne smetnje manifestiraju se kao pojačana zaboravljivost, gubitak pamćenja te slabljenje koncentracije. Estrogeni djeluju neuroprotektivno, stoga je nedvojbeno da njihov manjak ima posljedice na funkciju središnjeg živčanog sustava. (13)

Estrogenski receptori nalaze se u stidnici, rodnici, mokraćnoj cijevi i trigonumu mokraćnog mjehura, gdje potiču proliferaciju epitela i kolagena djelujući na debljinu i elastičnost sluznice, održavaju njenu optimalnu vaskularizaciju te vlažnost, a ujedno utječu i na pH rodnice štiteći od infekcija. Padom estrogena dolazi do urogenitalne atrofije, gdje epitel spomenutih organa postaje tanji, mišići gube tonus, a stidnica potkožno masno tkivo. Stijenka rodnice postaje tanka, suha i manje elastična. Gubitkom svojih nabora skraćuje se i sužava, a povišenjem pH postaje podložnija infekcijama, ozljedama i ulceracijama. Koža stidnice postaje tanja, sjajnija, smanjenog je turgora te sklonija ozljedama i upalama. Zbir ovih promjena dovodi do osjećaja suhoće vaginalne sluznice, iritacije, pečenja, svrbeža te dispareunije, što rezultira seksualnom disfunkcijom i smanjenjem libida u 10-20% slučajeva PM-e. U donjem mokraćnom sustavu također dolazi do smanjenja elastičnosti i vaskularizacije te stanjenja sluznice, čime mokraćna dolazi u bliži kontakt sa senzornim živcima. To izaziva smetnje poput učestalog, hitnog i bolnog mokrenja te stresnu inkontinenciju. (8, 29, 31)

## **5.2. DUGOROČNE POSLJEDICE**

PM povezana je s povišenim rizikom od preuranjene smrti (očekivani životni vijek je za 2 godine kraći nego kod žena s prirodnom menopauzom), koja se nadovezuje na dugoročne zdravstvene posljedice koje se mogu razviti zbog promjena u hormonskom miljeu. (9) U njih ubrajamo kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, neurokognitivne poremećaje, neplodnost, poremećaje raspoloženja, seksualnu disfunkciju te promjene kože.

### 5.2.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Estrogeni imaju višestruko zaštitnu ulogu u patogenezi ateroskleroze. Naime, oni imaju pozitivan učinak na funkciju endotela krvnih žila i mehanizme regulacije vaskularnog tonusa potičući vazodilataciju, povoljan učinak na metabolizam kolesterola i lipoproteina održavajući optimalan odnos HDL-a (eng. *high-density lipoprotein*) i LDL-a (eng. *low-density lipoprotein*), a ujedno pozitivno djeluju na neke čimbenike koagulacije i fibrinolizu, poboljšavaju metabolizam glukoze te smanjuju količinu abdominalne masti. (13) Na taj je način njihov manjak pogodan za razvitak rizičnih čimbenika kardiovaskularnih bolesti u koje ubrajamo endotelnu disfunkciju (rani prekursor ateroskleroze), abnormalan lipidni profil (povišeni trigliceridi i LDL, snižen HDL), inzulinsku rezistenciju te metabolički sindrom. (28) U Framinghamskoj studiji uvidjelo se da žene s PM-om u svojim četrdesetima imaju veću incidenciju kardiovaskularnih bolesti nego premenopauzalne žene istih godina, a Parashar i sur. primijetili su da žene sa spontanom ili induciranom PM-om imaju dvostruko veći rizik za *anginu pectoris* od žena s prosječnom dobi nastupa menopauze. (32) Brojne druge studije pokazale su da su kardiovaskularne bolesti glavni uzrok skraćenog očekivanog trajanja života u PM-i, a povišen ukupni i kardiovaskularni mortalitet osobito je izražen u onih žena koje su podvrgnute bilateralnoj ooforektomiji (u ranijoj dobi) te nisu uzimale HNL. (7, 28, 32) Mortalitetni rizik od ishemijske bolesti srca povišen je za oko 80% kod žena s PM-om u usporedbi sa ženama kod kojih je menopauza nastupila od 49 do 55 godina. (28) Povišen je i rizik od srčanog zatajenja, i to za 36-66% u žena s nastupom menopauze prije 45. godine u usporedbi s onima kod kojih je menopauza nastupila iza 50. godine. HNL smanjuje rizike za ukupni i kardiovaskularni mortalitet u PM-i te je stoga bitno što ranije započeti s liječenjem (uspostava normalne endotelne funkcije unutar 6 mjeseci od početka terapije).

Više studija potvrdilo je da žene s PM-om imaju i povećan rizik za moždani udar, i to prvenstveno ishemijski. Također, smatra se se da nadoknada estrogena preko HNL-a djeluje protektivno na moždanu cirkulaciju kod onih mlađih od 50 godina. (32)

### 5.2.2. OSTEOPOROZA

Uz kardiovaskularne bolesti osteoporoza se smatra najozbiljnijom dugoročnom posljedicom PM-e na zdravlje žene, povećavajući rizik od prijeloma te smanjujući kvalitetu života. Predstavlja sustavnu bolest kostiju koju obilježava smanjena gustoća (eng. *bone mineral density* – BMD) i poremećaj mikroarhitektonike u građi koštanog tkiva. (13) Posljedica je neravnoteže između izgradnje i razgradnje kostiju, odnosno manjak estrogena dovodi do disfunkcionalnog rada ostoblasta i osteoklasta. Obzirom da estrogeni također djeluju i na osjetljivost kosti prema paratireoidnom hormonu, povećavaju apsorpciju kalcija u crijevu te razinu kalcitonina u krvi, njihov deficit preko više patofizioloških mehanizama potiče resorpciju kosti.

Gustoća koštane mase (BMD) svoj vrhunac dostiže oko 30. godine života. U zdravoj kosti ona iznosi  $\pm 1$  SD (standardne devijacije) vrijednosti za odraslu mlađu populaciju. Nakon 30. godine BMD blago opada, a manjak estrogena pospješuje njezin pad. (13) Tako žene s PM-om imaju značajno manju koštanu gustoću u usporedbi sa ženama iste dobi koje imaju regularne cikluse, te 21% njih ima BMD niži od -2 SD, što predstavlja veliki rizik za prijelome. (18) Što je ranija dob nastupa PM-e, manja će koštana gustoća biti kasnije u životu. Kod kirurški inducirane PM-e koštana masa gubi se čak dvostruko brže nego kod prirodne menopauze i stoga je ooforektomija prije 45. godine života važan rizični faktor za osteoporozu i prijelome. (7)

U velikoj studiji Popata i sur. mlade žene s PM-om imale su 2-3% niži BMD lumbalne kralježnice, vrata bedrene kosti te zdjelice u usporedbi sa ženama s normalnim ciklusima. (27)

Kako se resorpcija prvo događa u trabekularnim kostima, najraniji i najčešći prijelomi budu kompresivni prijelomi kralježaka, koji rezultiraju kroničnom boli u leđima. Od ostalih česti su prijelomi palčane kosti, dok su prijelomi vrata bedrene kosti najozbiljnija komplikacija osteoporoze radi visoke smrtnosti i invalidnosti. (13)

HNL prevenira gubitak koštane gustoće te smanjuje rizik nastanka prijeloma kod žena s PM-om, pogotovo u onih mlađih od 30 godina s nepotpuno postignutom koštanom gustoćom. Nalaz niskog BMD-a trebao bi biti prioritarna indikacija za što raniji početak primjene terapije kod PM-e. (18)

### 5.2.3. NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI

Zbog dugogodišnjeg deficita estrogena u žena s PM-om postoji povišen rizik za pogoršanje kognitivnih funkcija (verbalna tečnost, verbalna memorija, proceduralno pamćenje) i demenciju. Brojne studije dokazale su povezanost između kirurški inducirane PM-e i razvoja kognitivne disfunkcije, demencije, parkinsonizma te amiloidnih plakova povezanih s Alzheimerovom bolešću. Nappi i sur. uočili su da kirurški inducirana PM utječe više na kratkotrajno verbalno pamćenje nego prirodna menopauza. (28) Što se bilateralna ooforektomija izvede ranije te što je veći pad razine estrogena, to je rizik za navedene poremećaje viši. One žene koje započnu HNL unutar 5 godina od zahvata te ga nastave uzimati u periodu od barem 10 godina pokazuju sporiju kognitivnu deterioraciju, dok se isti efekt ne može primijetiti kod parkinsonizma te neuropatologije Alzheimerove bolesti. Međutim, prema određenim studijama terapija estrogenom nema neuroprotektivni učinak u starijih žena, već suprotno očekivanom može povisiti rizik za neurokognitivne poremećaje. (18, 32)

U žena s bilateralnom ooforektomijom postoji povišen rizik za glaukom otvorenog kuta, u slučaju ako PM nastupi prije 43. godine, te za makularnu degeneraciju, ako ona nastupi prije

45. godine. Iako je mišljenje je da deficit estrogena ubrzava starenje optičkog živca, nadomjesna terapija estrogenom ne snižava rizik za glaukomatozne promjene. (32)

#### 5.2.4. NEPLODNOST

Neplodnost je za žene reproduktivne dobi najčešće najgora posljedica PM-e. Međutim, u 25-50% slučajeva može doći do intermitentne i spontane ovulacije, koja rezultira trudnoćom u 5-10% slučajeva. Unatoč napretcima reproduktivne medicine, ne postoje markeri koji bi ukazivali na povećanu stopu remisije ovarijske aktivnosti, kao ni intervencije koje bi poboljšale ovarijsku rezervu. Zasad je jedina dokazana i preporučena terapija koja može povećati stope začeća u ovih žena donacija oocita. (8, 18)

#### 5.2.5. POREMEĆAJI RASPOLOŽENJA I SEKSUALNA DISFUNKCIJA

Dijagnoza PM-e je za žene često neočekivana i uznemirujuća, poglavito radi suočavanja s neplodnošću te strahom od preranog starenja. Iako su sustavna i dugoročna istraživanja malobrojna, povezanost psiholoških smetnji i PM-e je jasna. Žene s PM-om prijavljuju učestalije simptome depresije, sniženo samopouzdanje, socijalnu anksioznost i povećanu sramežljivost. (7, 18, 28) Prospektivna studija nakon bilateralne ooforektomije uočila je povišen rizik za depresiju i anksioznost *de novo*, koji je viši što je dob žene manja (32), a Schmidt i sur. prikazali su da je kod PM-e veća učestalost depresije te viši rizik za nju kroz život. Osim poremećaja raspoloženja, žene s PM-om osjećaju i veću nelagodu te manje zadovoljstvo kod seksualnih aktivnosti u usporedbi sa ženama iste dobi. Naime, seksualna disfunkcija osim fiziološke (deficit estrogena i androgena) ima i psihološku podlogu. (28) Dannerstein i sur. primijetili su da žene nakon kirurški inducirane PM-e imaju veliku vjerojatnost za hipoaktivni poremećaj spolne želje (eng. *hypoactive sexual desire disorder* –

HSSD) te za nezadovoljstvo seksualnim životom i partnerskim odnosima, pa je i manja vjerojatnost da će biti seksualno aktivne. (7)

Pokazalo se da HNL, prvenstveno estrogen, ublažava simptome depresije. Emocionalna i socijalna potpora su izrazito bitni faktori u procesu suočavanja s dijagnozom. Psihološko savjetovanje bi svakoj ženi trebalo biti osigurano i lako dostupno. (32)

#### 5.2.6. PROMJENE KOŽE

Koža zbog nedostatka estrogena s vremenom postaje tanka, suha, neelastična i naborana, što također može uzrokovati psihološke smetnje u žena s PM-om radi neprihvatanja preranog starenja. Promjene nastaju jer hipoestrogenizam uzrokuje smanjenu sintezu kolagena i elastičnih vlakana u koži, smanjeno zadržavanje vode u površinskim slojevima kože, slabiju prokrvljenost te gubitak potkožnog masnog tkiva, dok manjak progesterona utječe na razgradnju kolagena. (13)



## **6. DIJAGNOZA**

Iako ne postoje standardizirani dijagnostički kriteriji za PM-u, kao ni specifični biomarkeri, znakovi ili simptomi, izostanak ili prisutnost „neuredne“ menstruacije u 3 uzastopna mjeseca u inače zdrave žene mlađe od 40 godina zahtijeva daljnju obradu, a PM bi se trebala razmatrati kao jedan od mogućih uzroka. (16)

### **6.1. OSOBNA I OBITELJSKA ANAMNEZA**

Većina pacijentica s PM-om se prvi put javlja liječniku radi nepravilnosti u menstrualnim ciklusima ili već prisutne amenoreje, dok su kod određenog broja prisutni i simptomi hipoeestrogenog stanja, poput vazomotornih, dispareunije, učestalog i/ili bolnog mokrenja, promjena raspoloženja, itd. Neke se žale i na poteškoće sa zanošenjem. (17)

Uz popis trenutnih tegoba, bitna je adekvatna ginekološka anamneza, pogotovo podaci o menarhi, trajanju i pravilnosti ciklusa, datumu posljednje menstruacije, uzimanju oralnih kontraceptiva te broju trudnoća i pobačaja. Važno je dobiti detaljan pregled prijašnjih bolesti i stanja, pogotovo onih koji mogu biti uzrokom PM-e. Da bi se isključili ijtrogeni uzroci, pacijenticu je nužno pitati za ginekološke kirurške zahvate s naglaskom na jajnike, te kemoterapiju i radioterapiju u sklopu eventualnog onkološkog tretmana. Potrebno je ispitati povijest autoimunih poremećaja (Addisonova bolest, poremećaji štitnjače, diabetes mellitus, sistemski eritematozni lupus, vitiligo, reumatoidni artritis, Crohnova bolest, i drugi koji mogu biti povezani s PM-om ), a bitno je i obratiti pozornost na potencijalne simptome postojećih bolesti. Tako će se pacijentica s Addisonovom bolešću žaliti još i na gubitak tjelesne težine, neodređene bolove u trbuhu, slabost ili žudnju za slanom hranom, pacijentica s hipotireozom na umor, konstipaciju, povećanje tjelesne težine ili slabu toleranciju hladnoće, a pacijentica s

diabetes mellitusom tip 1 na učestalo mokrenje, neobičnu žeđ i glad, nagli gubitak tjelesne težine, slabost, svrbež genitalne regije, umor ili zamućen vid. Spomenute bolesti se ujedno i najčešće povezuju s PM-om. Važno je uzeti podatke vezane za pušenje te trenutne ili preboljele infekcije, pogotovo virusne poput mumpsa. (17, 18, 27)

U obiteljskoj anamnezi potrebno je dobiti podatke o nastupu menopauze u majke te rodbine u prvom i drugom koljenu (obzirom da je određeni postotak PM-e nasljedan), o prisutnosti autoimunih bolesti, kao i određenih stanja koja mogu upućivati na genetske poremećaje (prvenstveno FMR1 mutaciju), poput mentalne retardacije (osobito u muških članova), tremora, ataksije te zaostajanja u rastu i razvoju. (18, 27)

## **6.2. FIZIKALNI PREGLED**

Prilikom pregleda pacijentice treba obratiti pozornost na znakove hipoestrogenizma, prisutnost normalnih sekundarnih spolnih obilježja, kao i karakterističnih fizikalnih obilježja određenih bolesti koje mogu uzrokovati PM-u. Kod promatranja sekundarnih spolnih obilježja razvoj dojki i pubične dlakavosti procjenjuje se stadijima po Tanneru. (17)

Turnerov sindrom, kao najučestaliji abnormalan kariotip i fenotip u PM-i, prezentira se najčešće niskim rastom (prosjek 142-147 cm), dok druga već spomenuta obilježja (niska linija rasta kose na vratu, visoko nepce, štitasti prsni koš sa široko razmaknutim bradavicama, valgusna deformacija lakta, skraćena četvrta i peta metakarpalna kost, itd.) mogu biti blago izražena ili odsutna. (19) Iako većina žena sa spontanom nastupom PM-e nema abnormalnosti u fizikalnom statusu, ipak je potrebno obratiti pažnju na hiperpigmentaciju kože i vidljivih sluznica kod Addisonove bolesti, kožnu hipopigmentaciju kod vitiliga, gušavost kod poremećaja štitnjače, suhoću očiju i usta kod Sjögrenovog sindroma, leptirasti eritem lica kod lupusa, oštećenje sluha kod Perraultovog sindroma, te ptozu kapaka kod BPES-a. (17, 27)

Ginekološkim pregledom može se uočiti atrofični vaginitis (blijeda sluznica, nedostatak nabora, smanjena vlažnost, eventualno skraćenje i suženje) kao posljedica nedostatka estrogena, iako kod određenih pacijentica vaginalna sluznica može biti normalna zbog intermitentnog lučenja estrogena uslijed spontanog povratka ovarijske funkcije. Kod većine žena s limfocitnim ooforitom ili defektima enzima koji sudjeluju u sintezi steroidnih hormona mogu se palpirati jajnici uslijed stvaranja uvećanih, ponekad i osjetljivih cista. Iste se mogu prikazati i ultrazvukom. (8, 17, 31)

### **6.3. LABORATORIJSKE I OSTALE PRETRAGE**

Na početku je bitno isključiti sekundarne, češće uzroke amenoreje koji uključuju trudnoću, policistični ovarijski sindrom, hipotalamičku amenoreju, lezije hipotalamusa ili hipofize, kronične bolesti poput nedovoljno kontrolirane šećerne bolesti ili celijakije, životne navike poput pretjerane tjelovježbe i nedovoljnog unosa kalorija, hiperprolaktinemiju te poremećaje štitnjače (hipo- i hipertireoidizam). Stoga pri početnoj obradi žene mlađe od 40 godina, s amenorejom ili nepravilnostima u ciklusu u minimalno 3 uzastopna mjeseca, laboratorijske pretrage trebaju uključivati humani korionski gonadotropin, FSH, TSH, estradiol i prolaktin. Time se dobiva na uvid stanje osi hipotalamus-hipofiza-jajnik, procjenjuje funkcija štitnjače, te isključuje trudnoća i hiperprolaktinemija kao česti uzroci. (8, 16)

U slučaju povišene razine FSH ( $>40$  IU/L) te snižene razine estradiola ( $<50$  pg/mL), odnosno hipergonadotropnog hipogonadizma, pretrage je potrebno ponoviti za 1 mjesec. Ako su i nakon mjesec dana vrijednosti FSH i estradiola u postmenopauzalnom rasponu, a klinička slika uključuje amenoreju već minimalno 4 mjeseca, može se postaviti dijagnoza PM-e. (16, 17) Obzirom na intermitentni povratak ovarijske funkcije u 50% žena s PM-om, u definiciju bi bilo preciznije bilo uključiti amenoreju ili nepravilnosti u menstrualnom ciklusu (oligomenoreja, polimenoreja ili metroragija) u trajanju 4 mjeseca ili više. (8) Iako se nekada

u dijagnostici koristio i progesteronski test (gdje se ovaj hormon uvodio kako bi se vidjelo hoće li nakon njegova ukidanja doći do prijelomnog krvarenja), danas se ne preporuča jer se smatra da će većina žena imati lažno pozitivan rezultat unatoč povišenim razinama gonadotropina. Razlog tomu je periodično izlučivanje estrogena koje može rezultirati prijelomnim krvarenjem. (8, 16)

Dijagnozu PM-e mogu potvrditi dodatni testovi, kao i odrediti potencijalni etiopatogenetski mehanizam nastanka. U glavne testove ubrajaju se procjena ovarijske rezerve, određivanje protutijela na nadbubrežnu žlijezdu te genetičko testiranje. (33)

Za procjenu ovarijske rezerve mjere se ultrazvučni i hormonski biljezi. U ultrazvučne biljege spadaju pričuva antralnih folikula (eng. *antral follicular count* - AFC), volumen jajnika te perifolikularni krvni protok. Kako je početni rast folikula neovisan o cikličkim promjenama hormona, u svakom jajniku nalazimo brojne folikule različitih razvojnih stadija, od kojih je prosječno 5 do 15 antralnih (promjera 2 do 10 mm). Mjerenje njihova broja (u slučaju prisutnosti menstruacija je u ranoj folikularnoj fazi) odražava ovarijsku rezervu, koja je smanjena u slučaju ako je  $AFC < 5$ . Protok krvi kroz ovarijsku stromu usporava se opadanjem ovarijske pričuve (2, 10, 34), a volumen jajnika se smanjuje s prosječne srednje vrijednosti od  $4.9 \pm 0.03 \text{ cm}^3$  kod žena u premenopauzi na  $2.2 \pm 0.01 \text{ cm}^3$  kod žena u postmenopauzi. (35) U hormonske biljege ubrajaju se FSH, estradiol, inhibin B te AMH. U slučaju procjene u periodu menstruacijskih nepravilnosti bazalna koncentracija FSH, estradiola te inhibina B mjeri se u ranoj folikularnoj fazi (na 3. dan ciklusa), dok je vrijeme mjerenja AMH proizvoljno obzirom da mu je koncentracija tijekom ciklusa relativno konstantna. AMH se smatra najboljim biljegom pošto mu koncentracija strogo korelira s AFC-om i dobi, a mišljenje je da ako je  $\leq 1 \text{ ng/mL}$  ukazuje na smanjenu ovarijsku rezervu (njegova razina je jako niska ili čak nemjerljiva prosječno 5 godina prije menopauze). Za PM-u je značajan jer može ukazivati na smanjen farmakološki odgovor na hormonsku terapiju. (2, 34, 36) Inhibin

B ima značaj pri utvrđivanju autoimune podloge PM-e, pošto je prema istraživanjima njegova koncentracija povišena u odnosu na niske razine kod idiopatkog oblika te prirodne menopauze. To se objašnjava selektivnim zahvaćanjem teka stanica kod autoimunog ooforitisa, gdje su granulosa stanice koje ga proizvode pošteđene. (23)

Određivanje protutijela na 21-hidroksilazu, anti-adrenalnih i anti-tireoidnih protutijela (na tireoidnu peroksidazu i tireoglobulin) preporuča se u žena s još nepoznatom uzrokom PM-e ili kod sumnje na autoimunu etiologiju. Prisutnost protutijela na 21-hidroksilazu u značajnoj je korelaciji s prisutnošću autoimunog ooforitisa, čak i ako još nisu izraženi simptomi insuficijencije nadbubrežne žlijezde, i u tom kontekstu njihovo određivanje se smatra ekvivalentom određivanja antiovarijskih protutijela na stanice koje proizvode steroidne hormone, najčešće prisutnih u već spomenutom ooforitisu. Prisutnost anti-tireoidnih protutijela ne znači nužno i prisutnost autoimunog ooforitisa, ali se određuje u vidu otkrivanja autoimunih bolesti štitnjače kao najčešćih stanja uz autoimuni ooforitis. Biopsija jajnika i određivanje antiovarijskih protutijela komercijalnim testovima se ne preporučuju. (23) U slučaju pozitivnih nalaza testova na navedena protutijela, potrebno je jednom godišnje procijenjivati funkciju nadbubrežne žlijezde i štitnjače. U slučaju negativnih nalaza, testovi se ponavljaju ukoliko za to postoji klinička indikacija, odnosno u prisutnosti manifestnih simptoma i znakova bolesti. Za evaluaciju rada štitnjače određuje se razina TSH i slobodnog tiroksina (fT4), dok se rad nadbubrežne žlijezde procjenjuje ACTH stimulacijskim testom i razinom jutarnjeg kortizola (u 8 sati). (27)

U svrhu detekcije eventualnih pridruženih endokrinih autoimunih poremećaja (Addisonova bolest, hipoparatiroidizam, šećerna bolest, itd.) određuju se kompletna krvna slika s analizom urina te koncentracija elektrolita (natrij, kalij, kalcij, fosfor) i glukoze u krvi natašte. Detaljnije pretrage poput određivanja sedimentacije urina, antinuklearnih protutijela, imunoglobulina te reumatoidnog faktora provode se ukoliko za to postoji klinička indikacija,

odnosno ukoliko prisutni simptomi upućuju na organ-nespecifične autoimune bolesti poput sistemskog eritematoznog lupusa i reumatoidnog artritisa. (17) Također, za procjenu prisutnosti galaktozemije može se određivati serumska razina enzima galaktoza-1-fosfat uridiltransferaze. (16)

Genetičko testiranje, kao suvremenija metoda, polako nalazi svoj put primjene u današnjoj dijagnostičkoj praksi. Određivanje kariotipa te potencijalnih numeričkih i strukturnih kromosomskih abnormalnosti klasičnom (oprugavanje kromosoma) ili molekularnom citogenetičkom metodom (FISH – eng. *fluorescent in situ hybridization*) preporuča se svim ženama s PM-om mlađim od 30 godina ili onima s primarnom amenorejom. Obzirom da je fragilni X sindrom relativno čest u populaciji, smatra se da je u slučaju idiopatske PM-e potrebno napraviti molekularnu genetsku analizu na premutaciju FMR1 gena. Na taj način bi se identificirale i obitelji koje nose (pre)mutaciju FMR1 gena, te bi se ženama reproduktivne dobi omogućilo savjetovanje u vezi mogućnosti začeća i planiranja obitelji, a ujedno i pornije praćenje zbog potencijalnog razvoja PM-e. Molekularno genetičko testiranje također se može provesti za dokazivanje mutacija gena koji se povezuju s PM-om, kao što su BMP-15, GDF-9, FIGLA, FOXL2, NR5A1, INHA, GALT, AIRE i drugi. (2, 15, 16)

Uz sve navedene pretrage, ženama s potvrđenom dijagnozom PM-e, potrebno je napraviti i denzitometriju za procjenu gustoće kosti, obzirom da je osteoporozna česta posljedica postojećeg hipoestrogenog stanja. Najčešće se koristi metoda DEXA (eng. *dual energy X-ray absorptiometry*), kojom se određuje gustoća koštane mase lumbalne kralježnice, ruke i vrata bedrene kosti. Nakon početne procjene, neki smatraju da ponovne pretrage nije potrebno raditi ako je pacijentica započela preporučenu hormonsku terapiju te nije imala fraktura, dok su drugi mišljenja da je serijsko praćenje BMD-a nužno, pogotovo 2 do 5 godina nakon započete terapije. (13, 18)

## 7. TERAPIJA

### 7.1. HORMONSKO NADOMJESNO LIJEČENJE

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) predstavlja osnovu terapije kod žena s PM-om. Kao što ime kaže, HNL osigurava adekvatnu zamjenu hormona kod njihova deficita, što je izuzetno bitno kod žena reproduktivne dobi. Podrazumijeva primjenu estrogena i progesterona (gestagena), najčešće ciklički kako bi se oponašao normalan menstruacijski ciklus. Kod inducirane PM-e, ako je s bilateralnom ooforektomijom izvedena i histerektomija, u HNL nije potrebno uključivati progesteron, pa se takav oblik terapije naziva estrogensko nadomjesno liječenje (ENL). (37)

Brojne studije su dokazale da se uzimanjem HNL-a značajno smanjuje morbiditet i mortalitet povezan s menopauzom. Odgovarajuće razine estrogena ublažavat će rane menopauzalne simptome (naročito vazomotorne smetnje) poboljšavajući kvalitetu života, poboljšavati simptome i znakove urogenitalne atrofije, djelovati pozitivno na poremećaje raspoloženja, održavati odgovarajuću gustoću kostiju, djelovati neuroprotektivno te smanjivati rizike za kardiovaskularne bolesti. Dodatak progesterona smanjivat će rizik hiperplazije i karcinoma endometrija izazivajući redovito mjesečno prijelomno krvarenje. (38)

HNL treba biti individualizirano na temelju simptoma, potrebe za prevencijom, anamneze, pretraga i očekivanja pacijentice. (37) Trajanje terapije također je individualno, ali se preporuča uzimanje preparata do dobi nastupa prirodne menopauze (prosječno 50. godine), i to u formulacijama i koncentracijama koje najbolje imitiraju normalan hormonski sastav žena te dobi (razina estradiola u serumu trebala bi iznositi 100 pg/mL). (38)

### 7.1.1. MOGUĆNOSTI HORMONSKOG NADOMJESNOG LIJEČENJA

U HNL-u koriste se različiti tipovi estrogena: mikronizirani estradiol ( $17\beta$ -estradiol), etinilestradiol (sintetski estrogen), konjugirani kobilji estrogeni (eng. *conjugated equine estrogens* – CEE), estradiol valerat, estriol, estetrol te estron piperazin sulfat. Liječenje estrogenima može biti sistemsko ili lokalno. Sistemski estrogeni kao dio HNL-a mogu se primijeniti oralno u obliku tableta te transdermalno u obliku flastera ili gelova. U novije vrijeme na tržište se probijaju i subkutani implantati, nazalni sprejevi te injekcije estrogena. Lokalna terapija estrogenima je transvaginalna u obliku vaginalnih prstena koji otpuštaju ovaj hormon ili u obliku kreme i pesara. Lokalni pripravci uglavnom se upotrebljavaju za liječenje simptoma urogenitalne atrofije, zajedno sa lubrikantima i drugim sredstvima za vlaženje rodnice, te se vjeruje da ne nose rizik od hiperplazije endometrija ako se koriste u dozvoljenim količinama. Kod sistemske primjene prednost se daje transdermalnim pripravcima jer u svojim farmakokinetičkim svojstvima nemaju prvi prolaz kroz jetru, već idu direktno u cirkulaciju, a s nižim dozama postižu višu koncentraciju estradiola u plazmi (bližu normalnim premenopauzalnim razinama). (37, 39) Brojne su studije napravljene na temu usporedbe oralnih i transdermalnih pripravaka, ali na postmenopauzalnim ženama. Uvidjelo se da oralni pripravci imaju veću vjerojatnost za nuspojave poput venske tromboembolije (kod pretilih žena ili onih s poremećajima zgrušavanja taj je rizik 5 do 8 puta veći), debljine, povišenja razine jetrenih enzima ili renina (povišen rizik za hipertenziju). (38, 39)

Tipovi progestagena (gestagena) koji se koriste kao dodatak estrogenima u HNL-u su derivati progesterona (mikronizirani progesteron, didrogesteron, medroksiprogesteron acetat ili MPA, ciproteron acetat ili CPA, medrogeston, trimegeston), derivati 19-nortestosterona (noretisteron acetat ili NEPA, levonorgestrel ili LNG, megestrol acetat ili MEGACE) te derivati spironolaktona (drospirenon ili DRSP). Iako ne postoje istraživanja provedena na ženama s PM-om, na temelju onih provedenih na ženama u postmenopauzi uvidjelo se da MPA ima



najčvršće dokaze za potpunu indukciju sekrecijske faze endometrija, a također naj snažnije utječe na trigliceride, trombinske receptore i inzulinsku rezistenciju te ima glukokortikoidno djelovanje. Didrogesteron i mikronizirani progesteron ne povisuju rizik raka dojke, a mikronizirani progesteron ujedno ima i povoljan učinak na kardiovaskularne rizike (prvenstveno povišenje razine HDL-a), dok NETA ima dodatan pozitivan učinak na vruće valove i osteoporozu. (37, 38) Pripravci koji se upotrebljavaju mogu biti oralni u obliku tableta, transdermalni u obliku krema ili flastera, vaginalni te intrauterini u obliku uložaka. Intrauterini uložak preporuča se ženama koje preferiraju režim HNL-a bez krvarenja te ujedno žele kontracepcijsku metodu. S druge strane, ne preporuča se onim ženama koje žele još pokušati ostvariti trudnoću. (39)

Postoje dva režima primjene HNL-a, kontinuirani i ciklički (sekvencijski). Kontinuirani se odnosi na uzimanje HNL-a (estrogena i progesterona) svaki dan, dok ciklički uz svakodnevno uzimanje estrogena ima dvije varijante uzimanja progesterona. U prvoj se on uzima posljednjih 12 do 14 dana svaki mjesec, dok u drugoj 12 do 14 dana svaka 3 mjeseca. (39) Iako ne postoje istraživanja koja bi potvrdila optimalnu dozu estrogena, upotrebljavaju se veće doze radi kontrole simptoma. (32) Tipične doze estrogena za odraslu ženu iznose 100 µg/dan transdermalnog estradiola ili 1-2 mg/dan mikroniziranog estradiola oralno, odnosno 0.625-1.25 mg/dan CEE oralno. Uobičajene formulacije dodanog progesterona iznose 10 mg/dan MPA oralno 12 dana mjesečno, odnosno 200 mg/dan mikroniziranog progesterona oralno ili vaginalno 10 do 12 dana mjesečno ili pak 100 mg/dan istog svaki dan mjesečno. Ako PM nastupi prije početka puberteta, cilj je HNL-em postići rastuće razine estrogena kroz mjesec, počevši s jako niskom dozom 17β-estradiola. Na taj se način adekvatno imitira hormonski status prepubertetske djevojke. Tipičan režim uključuje 6.25 µg/dan 17β-estradiola transdermalno ili 0.25 mg/dan mikroniziranog estradiola oralno. Doza se postupno povećava svakih 3 do 6 mjeseci u periodu od 2 godine, odnosno dok se ne dostigne doza za

odrasle ili ne uspostavi spontani menstruacijski ciklus. Tada se estrogenima dodaje progesteron za zaštitu endometrija, a najčešći režim uključuje 100-200 mg/dan mikroniziranog progesterona oralno 12 do 14 dana mjesečno. (18, 40)

Korist uporabe androgena u HNL-u uz estrogen i progesteron je dvojbena. Naime, trenutno još nema čvrstih dokaza koji bi potvrdili povoljno djelovanje testosterona na koštanu gustoću, kardiovaskularne rizike (lipidni profil, pretilost), neurokognitivne funkcije (pažnja, pamćenje), libido te sveukupnu kvalitetu života. (38) Ipak, podržava se upotreba testosterona u postmenopauzalnih žena s hipoaktivnim poremećajem spolne želje. (32)

## **7.2. OSTALE METODE LIJEČENJA**

Osim hormonske nadoknade, bitno je misliti i na promjenjive čimbenike rizika koji također utječu na razvitak dugoročnih komplikacija. Zato se ženama s PM-om preporuča redovita tjelovježba, prestanak pušenja te pravilna prehrana za održavanje adekvatne tjelesne težine. Dnevni unos kalcija trebao bi biti 1000-1500 mg bilo hranom ili dodacima prehrani, dok se za vitamin D3 preporuča unos od 800-1000 IU dnevno ako se osobe ne izlažu dovoljno suncu, kako bi se razina serumskog 25-hidroksivitamina D održavala iznad 30 ng/mL. (38, 40)

Pošto je ženama dijagnoza PM-e često potresna, te mnoge nakon toga dožive različit spektar simptoma poremećaja raspoloženja, potrebno im je omogućiti lako dostupno psihološko savjetovanje, kao i pristup grupama potpore. Kod simptoma depresije moguća je i primjena antidepressiva. Preporučaju se oni iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (eng. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), obzirom da ujedno djeluju i na ublažavanje vazomotornih simptoma. (18, 40)

Bisfosfonati kao inhibitori resorpcije kosti ne preporučaju se za prevenciju osteoporoze obzirom da je kod intermitentnog povratka ovarijske funkcije moguća trudnoća, a oni imaju dugo poluvrijeme života u kostima i potencijalno su toksični za fetuse. (8, 40)

Ne postoje dokazi da HNL povećava rizik od raka dojke kod žena sa spontanom PM-om, u usporedbi sa ženama koje imaju redovite cikluse. (28) Međutim, kod žena s anamnezom karcinoma dojke ili jajnika HNL se smatra nesigurnim, pa se za ublažavanje simptoma PM-e i smanjivanje rizika od posljedica koje su s njom povezane koriste druge metode. Mogu se primijenjivati vaginalni estrogene niskih doza ili selektivni modulatori estrogenskih receptora (eng. *selective estrogen receptor modulators* - SERM) za vulvovaginalnu atrofiju, dok se prethodno spominjane metode koriste za ostale simptome, znakove i rizike. (38)

SERM su nehormonski preparati koji agonistički ili antagonistički djeluju na estrogenske receptore, a predstavljaju najbolju terapijsku alternativu za prevenciju osteoporoze. Tu se ubrajaju tamoksifen, raloksifen te bazedoksifen. (13, 41)

### **7.3. PLANIRANJE OBITELJI**

Nakon dijagnoze PM-e potrebno je napraviti plan u vezi mogućeg začeća, odnosno pružiti potrebite informacije o povremenom spontanom povratku ovarijske aktivnosti te metodama planiranja obitelji. Ženama koje ne žele trudnoću mogu se preporučiti metode kontracepcije (ali ne kao prva linija liječenja hormonskog deficita), dok onima koje se žele ostvariti kao majke metode medicinski potpomognute oplodnje. Obzirom na moguće etiološke faktore, bitan je i aspekt očuvanja plodnosti, prvenstveno kod inducirane PM-e. (18)

#### **7.3.1. KONTRACEPCIJA**

Obzirom da HNL ne osigurava kontracepciju, oralna kombinirana hormonska kontracepcija pogodna je za žene koje žele mogućnost začeća svesti na minimum. Ona sadrži razine estrogene i progesterona koje su iznad fizioloških vrijednosti, te na taj način sprječava potencijalnu ovulaciju. Međutim, bitno je napomenuti da u tjednu uzimanja placebo pilula

dolazi do, za PM-u uobičajenog, pada razine estrogena, pa se neželjeni menopauzalni (vazomotorni) simptomi mogu povratiti u tom periodu.

Kontracepcija je povezana s višim rizikom tromboembolije, moždanog udara, subarahnoidalnog krvarenja te pogoršanja kardiovaskularnih rizičnih čimbenika (povišeni krvni tlak, abnormalan lipidni profil). (38) Također je bitno napomenuti da ona nije toliko efikasna u prevenciji trudnoće, kao što je slučaj kod žena koje imaju normalne menstrualne cikluse. Pretpostavlja se da je razlog tomu kontinuirano povišena razina gonadotropina.

Alternative ili kombinacije s oralnom hormonskom kontracepcijom su mehaničke metode te unutarmaternalni uložak s dodatkom progestagena. (18, 42)

### 7.3.2. METODE OPLODNJE

Neplodnost je jedna od najtežih posljedica PM-e za ženu u reproduktivnoj dobi, pogotovo ako se do tog perioda nije ostvarila kao majka. Iako HNL inducira pravilne menstrualne cikluse, ovulacije su i dalje povremene i nepredvidive (potrebna koncentracija  $FSH \leq 15$  IU/L), te je postotak spontanog začeća nizak (5-10%). Zato se većina žena odlučuje za neku od metoda medicinski potpomognute oplodnje (MPO). (38, 42)

U upotrebi su metode izvantjelesne oplodnje, odnosno *in vitro* fertilizacija i embriotransfer (IVF/ET) s donacijom embrija ili oocita. Donacija oocita rezultira visokim stopama trudnoće, te je trenutno jedina preporučena metoda medicinski potpomognute oplodnje kod PM-e. Stopa trudnoće nakon prvog ciklusa iznosi 40%, dok nakon četvrtog kumulativna stopa raste i do 80%. Alternativa pokušajima začeća je posvajanje. (18, 28)

U novije vrijeme istražuje se i metoda *in vitro* aktivacije folikula i autotransplantacije svježeg tkiva jajnika kao novi način liječenja neplodnosti kod PM-e, a u nekoliko studija već je pokazala uspjeh. Njome se, nakon odstranjenja jajnika, aktiviraju inaktivni primordijalni folikuli iz ovarijske rezerve u *in vitro* uvjetima, koji potom nakon autotransplantacije

nastavljaju svoj rast u tijelu žene. Na taj se način povećava broj zrelih folikula potrebnih za IVF postupak. (18, 43)

Prije primjene MPO-e, žene s prepoznatim kromosomskim aberacijama ili genskim mutacijama trebale bi proći prekonceptijsko savjetovanje, kako bi bolje razumjele rizik prijenosa postojećeg genetičkog poremećaja na potomstvo, ali i sam rizik pobačaja tijekom pokušaja začeca. To također može utjecati i na odabir metode MPO-e, odnosno te žene će se možda radije odlučiti za donaciju zametaka, umjesto oocita. Posebnu pozornost treba obratiti na pacijentice s Turnerovim sindromom. Obzirom na rizik za katastrofalne kardiovaskularne događaje tijekom trudnoće (poput disekcije aorte), u onih s abnormalnostima korijena aorte trudnoća je kontraindicirana. (18)

### 7.3.3. OČUVANJE PLODNOSTI

Metode očuvanja plodnosti su izuzetno korisne za žene kod kojih je dokazana reducirana ovarijska rezerva (na primjer genetički poremećaji poput FMR1 premutacije, Turnerovog sindroma te APS tip 2) ili kod onih koje će biti podvrgnute postupcima koji štetno djeluju na ovarijsku funkciju (kemoterapija, radioterapija, histerektomija). (24, 42) One uključuju hiperstimulaciju jajnika s uzimanjem jajnih stanica te posljedično smrzavanje (krioprezervaciju) oocita ili embrija. Novija metoda je smrzavanje kortikalnog tkiva jajnika s kasnijom ortotopnom autotransplantacijom, koja je još uvijek eksperimentalna. Također provode se i brojna istraživanja u vezi dokazivanja i potencijalne uporabe oogonijskih matičnih stanica u svrhu očuvanja plodnosti, ali su rezultati još uvijek kontradiktorni. (18)

Prije primjene radioterapije na prostor zdjelice može se izvršiti i laparoskopska transpozicija jajnika (ooforeksija) izvan terapijskog polja primjene, a prije primjene kemoterapije supresija jajnika GnRH agonistima (efikasnost im je upitna). (18)

## 8. RASPRAVA

Problematika prijevremene menopauze u današnje vrijeme dobiva na važnosti obzirom da sve veći broj žena modernog društva odgađa trudnoću za kasniju životnu i reproduktivnu dob. Međutim, postoji mnogo nedostataka u razumijevanju, a samim time i liječenju ovog poremećaja.

50-90% slučajeva prijevremene menopauze je nepoznatog uzroka, no smatra se da kod većine postoji još neotkrivena genetska podloga. Upravo zato su trenutna istraživanja fokusirana na identifikaciju uzročnih gena, čije bi rano otkrivanje omogućilo adekvatnu ranu intervenciju, dok bi identifikacija konkretnih mutacija omogućila usmjeravanje terapije ka rješavanju specifične patofiziologije. Također, otkrivanjem potencijalnih biomarkera, koji bi predvidjeli rani početak poremećaja, pružila bi se prilika ženama koje se žele ostvariti kao majke da planiraju obitelj ranije. U ovom području veliki značaj imaju cjelogenomske asocijacijske studije (eng. *genome-wide association study* – GWAS) i sekvencioniranje nove generacije (eng. *next generation sequencing* – NGS), koji umjesto određenog broja gena kandidata nepristrano istražuju cijeli genom. Na taj način se omogućava identifikacija genetskih varijanti bez ikakvih pretpostavki o njihovom podležućem mehanizmu djelovanja ili biološkim putevima. (9, 14)

Uz nedovoljna saznanja o etiologiji prijevremene menopauze, postoji i nedostatak konzensusa oko dijagnostičkih kriterija, prvenstveno graničnih vrijednosti koje bi definirale hipergonadotropni hipogonadizam, ali i dobnih granica vezanih uz ovaj poremećaj. Uz to, prisutnost nepravilnog obrasca menstruacijskih ciklusa kao nespecifične kliničke slike (umjesto amenoreje), dovodi do odgode dijagnoze kod 25% žena kroz petogodišnje razdoblje. Čak preko 50% njih billježi posjete trima ili više liječnika prije postavljanja dijagnoze uz laboratorijske parametre. (9, 27)

Hormonsko nadomjesno liječenje predstavlja osnovu terapije prijevremene menopauze. Kao što je spomenuto, rana terapijska intervencija ima veliki značaj jer je kroz dosadašnje studije dokazano kako se na taj način smanjuje rizik od nastanka dugoročnih zdravstvenih posljedica. Međutim, većina tih studija provedena je na postmenopauzalnim ženama kod kojih je menopauza nastupila u prosječno očekivanoj životnoj dobi, te zato postoje brojna neodgovorena pitanja koja se odnose na vrstu, režim i put primjene hormonskog nadomjesnog liječenja te opis dugoročnih ishoda u populaciji žena s prijevremenom menopauzom. Stoga su u tijeku brojna istraživanja koja nastoje pronaći odgovore na spomenuta pitanja te pružiti standardizirane smjernice, kako za terapiju, tako i za dijagnostiku ove kronične bolesti. Također, kroz praksu se uvidjela potreba za formiranjem multidisciplinarnog tima (reproduktivni endokrinolog, endokrinolog, psihijatar, psihoterapeut, nutricionist, socijalni radnik, svećenik) koji bi pomagao ženama u poboljšanju svih aspekata njihovog psihičkog i fizičkog zdravlja. (9, 33, 38)

Osim na području hormonskog nadomjesnog liječenja, provode se i brojna istraživanja u vezi liječenja neplodnosti i očuvanja plodnosti kod prijevremene menopauze. Revolucionarna otkrića događaju se na području oogonijskih matičnih stanica (neka su dokazala prisutnost *de novo* oogeneze i folikulogeneze u postnatalnim jajnicima što je suprotno uvjerenju da se žena rađa s konačnim brojem folikula ovarijske rezerve), dok su studije s *in vitro* aktivacijom folikula već pokazale uspjeh kod određenog broja ispitanica. (43, 44)

## **9. ZAKLJUČAK**

Kao kronična bolest s dugoročnim posljedicama za zdravlje koja zahtijeva i dugoročnu terapiju te praćenje, prijevremena menopauza predstavlja veliko psihološko opterećenje za ženu, pogotovo ako se ona još nije ostvarila kao majka. Ovaj poremećaj sa sobom nosi rizik od prijevremene smrti, ranijeg nastupa osteoporoze i fraktura, kardiovaskularnih bolesti, seksualne disfunkcije, promjena raspoloženja te neplodnosti, koja se uglavnom i najteže podnosi. Stoga je od iznimne važnosti kod ove populacije žena otkriti podležeće uzroke, osmisliti odgovarajuće dijagnostičke kriterije te standardizirane terapijske smjernice koje bi omogućile adekvatan pristup te ranu intervenciju i liječenje s ciljem poboljšanja kvalitete života.



## 10. SAŽETAK

Prijevremena menopauza predstavlja disfunkciju ili prestanak rada jajnika prije 40. godine života. Nije ireverzibilan poremećaj, te u 50% slučajeva može doći do intermitentne spontane remisije, a u 5-10% i do uspješno iznijete trudnoće. Pojavljuje se u 0.01% žena mlađih od 20 godina, 0.1% žena mlađih od 30 godina, te u 1% žena mlađih od 40 godina.

Idiopatska prijevremena menopauza čini 50-90% svih slučajeva, dok se ostatak može obrazložiti genetskim, metaboličkim, autoimunim, ijtrogenim, infekcijskim ili okolišnim uzrocima. Definirana je trijasom kojeg čine amenoreja ili oligomenoreja 4 ili više mjeseci, te hipergonadotropni hipogonadizam, odnosno povišena razina FSH ( $>40$  IU/L) te deficit estrogena ( $<50$  pg/mL).

Uz normalne menopauzalne simptome, postoji i povišen rizik za razvoj dugoročnih zdravstvenih posljedica koje uključuju kardiovaskularne bolesti, osteoporozu, neurokognitivna oštećenja, poremećaje raspoloženja, seksualnu disfunkciju i neplodnost, koje smanjuju kvalitetu života te povećavaju rizik za preuranjenu smrtnost.

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) predstavlja osnovu terapije kod PM-e. Trajanje terapije je individualno, ali se preporuča do dobi nastupa prirodne menopauze, odnosno 50. godine života. Tipičan režim primjene je ciklički, a uključuje 100  $\mu$ g/dan 17 $\beta$ -estradiola transdermalno i 10 mg/dan medroksiprogesteron acetata oralno zadnjih 12 dana mjesečno. Za liječenje neplodnosti poglavito se koriste metode medicinski potpomognute oplodnje, od kojih je najuspješnija IVF/ET nakon donacije oocita.

Ključne riječi: prijevremena menopauza, hipergonadotropni hipogonadizam, neplodnost, hormonsko nadomjesno liječenje

## 11. SUMMARY

Premature menopause represents the dysfunction or cessation of ovarian function before 40 years of age. It is not an irreversible disorder, because in 50% of cases there may be an intermittent spontaneous remission of ovarian function, and in 5-10% women can successfully conceive. It affects 0.01% of women under 20 years of age, 0.1% of women before the age of 30, and 1% of women under 40 years of age.

Idiopathic premature menopause accounts for 50-90% of all cases, while the rest may be explained by genetic, metabolic, autoimmune, iatrogenic, infectious or environmental causes. It is defined by a trias consisting of amenorrhea or oligomenorrhoea of 4 or more months, and hypergonadotropic hypogonadism, which includes an increase of FSH levels ( $> 40$  IU/L) and estrogen deficiency ( $<50$  pg/mL).

Along with normal menopausal symptoms, there is an increased risk for developing long-term health effects that include cardiovascular diseases, osteoporosis, neurocognitive impairment, mood disorders, sexual dysfunction and infertility, which reduce the quality of life and increase the risk of early mortality.

Hormone Replacement Therapy (HRT) is the basis of management for premature menopause. The duration of the treatment is individual but it is recommended up to the age of natural menopause, usually 50 years of age. Typical application regime is cyclic and includes 100  $\mu$ g/day 17 $\beta$ -estradiol (transdermal) and 10 mg/day medroxyprogesterone acetate (oral) for the last 12 days each month. For infertility treatment, the most commonly used are assisted reproductive technology procedures, and the most successful one is IVF/ET after oocyte donation.

Key words: premature menopause, hypergonadotropic hypogonadism, infertility, hormone replacement therapy

## 12. LITERATURA

1. Hernández-Angeles C, Castelo-Branco C. Early menopause: A hazard to a woman's health. *The Indian Journal of Medical Research*. 2016;143(4):420-427.
2. Şükür YE, Kıvançlı İB, Özmen B. Ovarian aging and premature ovarian failure. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2014;15(3):190-196.
3. Wood MA, Rajkovic A. Genomic Markers of Ovarian Reserve. *Seminars in reproductive medicine*. 2013;31(6):399-415.
4. Jankowska K. Premature ovarian failure. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*. 2017;16(2):51-56.
5. Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature Menopause. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2013;3(1):90-95.
6. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6.
7. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010;65(2):161.
8. Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):606-614.
9. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health*. 2015; 11(2):169-182.
10. Šimunić V i sur. *Reprodukcijaska endokrinologija i neplodnost*. Zagreb: Školska knjiga, 2012; 297-307.
11. Beck-Peccoz P, Persani L. Premature ovarian failure. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016;1:9

12. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *Journal of Mid-Life Health*. 2015;6(4):147-153.
13. Šimunić V i sur. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak, 2001. 195-6, 368-387.
14. Chapman C, Cree L, Shelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2015;7:799-810.
15. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update . *International Journal of Fertility & Sterility*. 2011;5(2):54-65.
16. Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:235-243.
17. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertility and Sterility*. 1998;70(1): 1-15.
18. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:2069.
19. Backeljauw P. Clinical manifestations and diagnosis of Turner syndrome. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20Turner%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-turner-syndrome?search=Clinical%20manifestations%20and%20diagnosis%20of%20Turner%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
20. Welt CK, Barbieri RL. Causes of primary amenorrhea. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/causes-of-primary-amenorrhea?search=Causes%20of%20primary%20amenorrhea&source=search\\_result&selectedTitle=1~41](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-primary-amenorrhea?search=Causes%20of%20primary%20amenorrhea&source=search_result&selectedTitle=1~41) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
21. Welt CK. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-causes-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian->

- [failure?search=menopause&source=search\\_result&selectedTitle=10~150](#) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
22. Kim TJ, Anasti JN, Flack MR, Kimzey LM, Defensor RA, Nelson LM. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1997; 89:777–9
23. Welt CK. Clinical features and diagnosis of autoimmune primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-autoimmune-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure?search=ovarian%20insufficiency&source=search\\_result&selectedTitle=4~150](#) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
24. Reed SD, Goff B. Elective oophorectomy or ovarian conservation at the time of hysterectomy. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/elective-oophorectomy-or-ovarian-conservation-at-the-time-of-hysterectomy?search=elective%20oophorectomy&source=search\\_result&selectedTitle=1~14](#) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
25. Welt CK, Shapiro CL. Ovarian failure due to anticancer drugs and radiation. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/ovarian-failure-due-to-anticancer-drugs-and-radiation?search=menopause&source=search\\_result&selectedTitle=11~150](#) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
26. Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature Ovarian Failure Is Not Premature Menopause. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;900:393-402.
27. Welt CK. Clinical manifestations and diagnosis of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-](#)

[failure?search=ovarian%20insufficiency&source=search\\_result&selectedTitle=1~150](#)

(Pristupljeno: 13.04.2018.)

28. Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39:983-990.
29. Padubidri VG, Daftary SN. *Shaw's Textbook of Gynecology*. 13th edition. New Delhi: New Delhi Elsevier, 2004. 56-67.
30. Santen RJ, Loprinzi CL, Casper RF. Menopausal hot flashes. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes?search=menopause&source=search\\_result&selectedTitle=3~150](#) (Pristupljeno: 13.04.2018.)
31. Bachmann G, Santen RJ. Clinical manifestations and diagnosis of genitourinary syndrome of menopause (vulvovaginal atrophy). Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy?search=genitourinary%20syndrome%20of%20menopause&source=search\\_result&selectedTitle=2~111](#) (Pristupljeno 13.04.2018.)
32. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. 2015;18(4):483-491.
33. Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A New Approach to Primary Ovarian Insufficiency. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012;39(4):567-586.
34. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2016;9(4):411-415.
35. Adams JM. Ultrasound evaluation of the normal menstrual cycle. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/ultrasound-evaluation-of-the-normal-menstrual-](#)

[cycle?search=evaluation%20of%20menstrual%20cycle&source=search\\_result&selectedTitle=3~150](#) (Pristupljeno: 13.04.2018.)

36. Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*. 2017;16(2):47-50.
37. Šimunić V. Smjernice u primjeni hormonskoga nadomjesnog liječenja. Poliklinika IVF; 2012. Dostupno na: <http://www.ivf.hr/index.php/hr/novosti/137-smjernice-u-primjenihormonskoga-nadomjesnog-lijecenja>. (Pristupljeno 20.05.2018.)
38. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertility and sterility*. 2016;106(7):1588-1599.
39. The European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency. 2012.
40. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
41. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, Gallo JL, García A, Guinot M, Munnamy M, Roca B, Sosa M, Tomás J, Llaneza P, Sánchez-Borrego R. Spanish consensus on premature menopause. *Maturitas*. 2015;80(2):220-5.
42. Welt CK. Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure?search=ovarian%20insufficiency&source=search\\_result&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/management-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure?search=ovarian%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=2~150) (Pristupljeno: 13.04.2018.)

43. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJW. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2016;28(3):217-222.
44. Zhang H, Adhikari D, Zheng W, Liu K. Combating ovarian aging depends on the use of existing ovarian follicles, not on putative oogonial stem cells. *Reproduction*. 2013;146(6):R229-33.



### **13. ŽIVOTOPIS**

Janja Šušnjar rođena je u Rijeci 12. listopada 1993. godine. Osnovnu školu Gelsi pohađa od 2000.-2004. godine, a Osnovnu školu Podmurvice od 2004.-2008. godine, nakon koje upisuje Prvu riječku hrvatsku gimnaziju, jezični smjer. Po završetku srednje škole, 2012. godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Od akademske godine 2013./2014. obavlja dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju, od 2014./2015. na Katedri za histologiju i embriologiju, a od 2015./2016. na Katedri za opću patologiju i patološku anatomiju. Ove godine odlazi na međunarodnu razmjenu u Portugal, gdje će obavljati praksu na bolničkim odjelima za ginekologiju i opstetriciju te neurologiju. Govori engleski, talijanski, španjolski i njemački jezik.