

Pregledni prispevek/Review article

PREZGODNJA MENOPAVZA: VZROKI, DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

PREMATURE OVARIAN FAILURE: ETIOLOGY, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROCEDURES

Helena Meden-Vrtovec

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

Izvleček

- Izhodišča** *Prezgodnjo menopavzo (PM) in z njo povezano problematiko terapiji pogosto podcenjujejo. Natančna analiza vzrokov in ustrezno zdravljenje lahko omogočita določeni skupini žensk obnovo rodne dejavnosti.*
- Metode** *Etiologija PM je heterogena; opredelimo lahko genetske, avtoimune in iatrogene dejavnike, ostali vzroki sodijo med nepojasnjene. Med temeljne diagnostične postopke sodijo natančna anamneza, določitev koncentracij FSH, LH, TSH, inhibina B, AMH (antimüllerjev hormon), določitev kariotipa in test ACTH. V dodatne preiskave sodi določitev aterogenih dejavnikov (LDL, HDL, VLDL, HSCRP), določitev dolžine intervala Q-T na EKG in imunološke preiskave na celični in humoralni ravni. Možnosti zdravljenja so pri nepojasneni obliki z estrogenskim nadomestnim zdravljenjem, pri določenih oblikah avtoimunske PM pa s kortikosteroidi.*
- Zaključki** *Natančna analiza vzrokov PM omogoča pri določenih oblikah (nepojasnjena, avtoimunska) usmerjeno zdravljenje in obnovo rodne dejavnosti.*
- Ključne besede** *prezgodnja menopavza; anamneza; temeljne preiskave; specialne preiskave; kortikosteroidi; estrogeni*

Abstract

- Background** *Premature ovarian failure (POF) and connected problems are usually underestimated by the therapists. Precise analysis of etiology and adequate treatment enable resumption of reproductive function in some groups of the women with POF.*
- Methods** *Etiology of POF is heterogenous. It can be defined as genetic, autoimmune, iatrogenic, the rest presents as idiopathic. Among basic diagnostic procedures there are precise patient's history and determinations of FSH, LH, TSH, inhibin B, AMH (antimüllerian hormone) concentration, karyotype and ACTH test. Additional procedures comprise determinations of atherogenic factors (LDL, HDL, VLDL, hSCRPs), determination of length of Q-T interval on standard EKG and immunologic investigations on cellular and humoral level. Therapeutic possibilities include estrogen replacement treatment in case of idiopathic etiology and corticosteroid administration in case of autoimmune etiology of POF.*
- Conclusions** *Precise analysis of POF etiology enables specific treatment and resumption of reproductive function in some forms of POF (idiopathic and autoimmune).*
- Key words** *premature menopause; patient's history; basic tests; special tests; corticosteroids; estrogens*
-

Uvod

Fiziološki procesi reproduktivnega staranja pri ženski so postali z uvedbo postopkov oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) predmet številnih raziskav in znanstvenih debat. Poznano je, da plodnost pada z naraščajočo starostjo ženske, da je v naravnih pogojih starost pri menopavzi 51 let, čeprav je razpon precej velik.¹ Če vzamemo menopavzo kot naraven proces staranja, se znanstveno vprašanje postavlja ob nastanku prezgodnje menopavze (PM) ali zgodnje menopavze (ZM). Kot prezgodnjo opredelimo menopavzo, če pride do zadnje menstruacije v življenju ženske pred 40. letom starosti, kot zgodnja pa se označuje menopavza pred 45. letom starosti ženske.

Problematika zgodnje in prezgodnje menopavze je v sodobnem času povezana z odlašanjem s prvo nosečnostjo. Uporaba hormonske kontracepcije zakrije simptome, ki so znanilci ovarijske odpovedi, nerednosti menstruacijskega ciklusa so pogosto podcenjene in z realno biološko situacijo se ženske po navadi soočijo šele tedaj, ko si želijo nosečnosti. V postopkih OBMP se začetna odpoved delovanja jajčnikov izraža kot slab odziv na spodbujanje ovulacije, zato nekateri predlagajo, da bi odziv na ovarijsko spodbujanje ocenjevali kot dinamični test ovarijske rezerve.² Slab odziv na ovarijsko stimulacijo predstavlja stanje med pospešenim usihanjem in popolno izgubo plodnosti, neodzivnost pa je v skladu s popolno izgubo plodnosti. Zato je pomembno, da spoznamo etiopatogenetske dejavnike, ki so vzrok za prezgodnjo odpoved jajčnikov, spoznamo zgodnja znamenja in hkrati preučimo možnosti zdravljenja neplodnosti.

Definicija in pojavnost

Prezgodnja odpoved delovanja jajčnikov je časovno opredeljena kot zgodnja menopavza, če nastane menopavza med 40. in 45. letom starosti, in kot prezgodnja menopavza, če spontane menstruacije prenehajo pred 40. letom starosti. V obeh primerih je pogoj za diagnozo tudi zvečana koncentracija FSH (> 40 IE), ponovljena v presledku 2–3 mesecev.

Pojavnost v populaciji je različno opredeljena. Po raziskavah Torgesona in sod.³ se zgodnja menopavza pojavlja v 9,7 %, prezgodnja pa v 1,9 %, kar pomeni skupaj več kot 10 % žensk v rodnem obdobju in 25 % žensk, ki imajo amenorejo.

Coulam in sod.⁴ so v obsežni raziskavi ugotovili, da prezgodnja menopavza nastane pri 1/1000 žensk v starosti od 15 do 29 let in pri 1/100 žensk v starosti od 30 do 39 let.

Ti podatki kažejo, da prezgodnja menopavza ne sodi v sklop boleznih, ki jih označujemo kot redke (National Organisation of Rare Disorders – NORO), saj so slednje opredeljene kot tiste, ki prizadenejo manj kot 200.000 ljudi v Združenih državah Amerike. Po statističnih izračunih je v Združenih državah Amerike več kot 250.000 žensk s prezgodnjo menopavzo. Če bi opravili podobne izračune za Slovenijo, bi bilo žensk s prezgodnjo menopavzo približno 5000.

Psihološki vidiki prezgodnje menopavze

Menopavza – kot starosti primeren dogodek – je sprejemljiva kot naravna in pričakovana razvojna faza. Večini žensk se zgodi v času, ko so že izpolnile načrtovano materinstvo. Prezgodnja menopavza pa se po navadi pojavi v času, ko ženska načrtuje ali samo razmišlja o starševstvu. Zato ne preseneča dejstvo, da kar 14 % žensk s prezgodnjo menopavzo zboli za depresijo v primerjavi s tistimi z naravno menopavzo, pri katerih je depresija prisotna v 6 %.⁵ Psihološke motnje vključujejo tudi obžalovanje zaradi občutka izgube ženskosti, slabo samopodobo in osamitev v družbi. Prijatelji in družinski člani sicer lahko nudijo oporo, ki pa ni vedno sprejeta v takšni obliki, da bi vplivala na odnos do življenja. Težko je deliti občutke vročinskih valov, nočnega znojenja in neplodnosti s prijatelji, ki planirajo nosečnost, z družinskimi člani, ki prav tako obžalujejo izgubo rodne sposobnosti, ali s partnerjem, s katerim ženska načrtuje poroko in družino.⁶

Problem neplodnosti je sicer lahko rešljiv z darovalskimi postopki jajčne celice, vendar je proces dolgotrajen, naporen, za žensko in partnerja obremenjujoč, jemlje veliko časa in energije in ker ni vedno uspešen, lahko tudi predstavlja spodbudo za razvoj depresije in apatije.

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je učinkovito pri lažšanju nevrovegetativne pomenopavzne simptomatike – odmerok hormonov je odvisen od vzroka prezgodnje menopavze. Dajanje hormonov bistveno pozitivno vpliva na samopodobo, čeprav se kljub optimalnemu zdravljenju pogosto pojavljajo znaki urogenitalne atrofije in padec libida. Kognitivne dejavnosti so ob HNZ normalne, v primerjavi z zdravimi vrstnicami le pri ženskah z idiopatsko obliko PM, medtem ko so pri tistih s kromosomskimi anomalijami (Turnerjev sindrom – TS) pomembno manjše. Vzrok so verjetno motnje v razvoju osrednjega živčevja pri TS. Pri teh so ugotovili pomembno manjše strukture v subkortikalnih predelih, vključno z malimi možgani in ponsom, talamusom in parieto-okcipitalnim lobusom.⁷

Etiologija

V fizioloških pogojih je največje število foliklov in jajčnih celic v fetalnem življenju in znaša okrog 8 milijonov. V času do rojstva pride do propadanja, tako da jih ostane le še 1–2 milijona. Proces atrezije se nadaljuje do menarhe, ko je v jajčnikih še 300.000 do 400.000 foliklov, od teh jih le 300 do 400 doseže ovulacijo v rodnem obdobju. To pomeni, da je proces atrezije zelo intenziven, saj propade 99,9 % vseh oocitov. Dogodki in procesi v predrojstnem in porojstnem obdobju pa atrezijo lahko pospešijo do takšne stopnje, da pride do prezgodnje menopavze.^{8,9}

Vsi vzroki za pospešeno degeneracijo oocitov niso poznani; znani se opredelijo kot genetski, avtoimunski, fizikalni in toksični (iatrogeni), neznani pa kot idiopatski.

Genetski vzroki

Genetska predispozicija za PM je pogosto posledica podedovanega vzorca kromosoma X. V povprečju je pri teh družinah menopavza v starosti 31 let.¹⁰ Pomen kromosoma X je jasen pri TS. Čeprav je intrauterino v jajčniku deklic s TS primerno število oocitov in foliklov, pa ti propadejo ob rojstvu, kar povzroči primarno amenorejo z jajčniki v obliki fibroznih ostankov. Zato predpostavljajo, da so plodnost pri ženski in normalno delovanje jajčnikov odvisni od prisotnosti obeh funkcionalnih kromosomov X in da morajo biti geni v kromosomu X, ki so odgovorni za normalno delovanje jajčnikov, izraženi dvojno.¹¹ Pri analizi dolgih in kratkih krakov kromosoma X so ugotovili, da oba vsebujeta gene, pomembne za delovanje jajčnika.

Na dolgih krakih kromosoma X so pri študiji razpok (breakpoint) pri avtosomni translokaciji bolnic s PM ugotovili dva kandidata gena: POF1 in POF2.

Fragile-site-mental-retardation 1 (FMR1) je gen, lociran na regiji POF1 in povzroča klinični sindrom fragilni X ali Martin-Bellow sindrom. Označujeta ga umska zaostalost in abnormen obraz. Nosilci premutacije fragilnega X nimajo fenotipskih značilnosti FMR, temveč se v celoti lahko izrazijo eno do dve generaciji kasneje. Nosilke premutacije kromosoma X imajo v 20 % PM, tiste s fragilnim X pa vstopajo v menopavzo v 16 % pred 40. letom, zato je premutacija fragilnega X pomemben dejavnik tveganja za razvoj PM.¹²

V raziskavi, ki je potekala v Sloveniji od 1990 do 2001 in je vključevala 96 žensk s PM, je bila premutacija lokusa za fragilni X ugotovljena v 4,8 %, kar je pomembno več, kot je pričakovanje za kavkaško raso.¹³ V brazilski raziskavi so pri ženskah s premutacijo kromosoma X ugotovili PM v 13,9 %, pri tistih s popolno mutacijo pa PM niso registrirali.¹⁴ Premutacija se lahko podeduje od očeta ali matere, vendar pri tistih, ki jo podedujejo od očeta, nastane PM signifikantno prej kot pri tistih, ki jo podedujejo od matere.¹⁵ Avtosomno recesivno ali dominantno deden je tudi defekt enega gena, kar povzroča PM (na primer pri blefarofimozi).

Ekspresija gena BMP15 (bone morphogenetic protein 15) in gena za diferenciacijo rastnega faktorja GDF9 (growth differentiation factor 9) je omejen na ženske in moške spolne žleze; oba skupaj sinergistično delujeta v času folikulogeneze in uravnava proliferacijo in diferenciacijo granuloznih celic. Mutacije obeh genov lahko povzročijo motnje v folikulogenezi.

Med regulacijske gene, odgovorne za normalno delovanje jajčnikov, sodita še FSHR (follicle stimulating hormone receptor gene) in GALT (galactose-1-phosphate uridylyltransferase). Mutacije obeh so pogosto vzrok za PM.¹¹

Splošna ocena je, da so genetske nepravilnosti vzrok za PM v 15–31 %, čeprav v mnogih primerih odgovorne genetske mutacije še niso natančno opredeljene.^{16,9}

Avtoimunski vzroki

Različne organsko specifične in sistemske avtoimunske bolezni so lahko vzrok za nastanek avtoimunske okvare jajčnika pri 10–20 % žensk s PM.

Povezava med avtoimunskim procesom na nadledvični žlezi in odpovedjo jajčnika je bila prvič opisana že pred več kot 70 leti.¹⁷ Kasneje so to povezavo ugotavljali še za nekatere druge avtoimunske bolezni, zlasti za hipotiroidizem in sladkorno bolezen in za organsko specifične avtoimunske bolezni, kot so tiroiditis Hashimoto, tirotoksikoza, revmatoidni artritis, vitiligo, Chronova bolezen, lupus eritematodes, idiopatska trombocitopenija.¹⁸ Avtoimunski poliglandularni sindrom, ki do 70 % vodi v PM, lahko vključuje avtoimunsko bolezen nadledvične žleze in paratiroidnih žlez, pri drugi obliki pa se navedenima pridruži še diabetes tipa I.^{19,20}

Avtoimunski proces s tvorbo humoralnih protiteles lahko obsega različne tarčne elemente v jajčniku: tvorijo se protitelesa proti steroidogenetskim encimom, zlasti pri anti-adrenalni avtoimunosti,²¹ protitelesa proti receptorjem gonadotropinov in proti gonadotropinom pa so še predmet raziskav in glede na rezultate tudi različnih stališč; vendar prevladuje prepričanje, da je za dokončno sodbo potrebno več dokazil.^{22,23}

Čeprav so raziskovalci uspeli identificirati tudi avtoprotitelesa proti zoni pelucidi, rumenemu telescu in jajčnim celicam, pa te ugotovitve pri kliničnem delu še nimajo prave umestitve.^{24,25,26}

Na ravni celične imunosti so pomembni dejavniki pri nastajanju avtoimunih reakcij T-limfociti in makrofagi. Ugotovili so, da je pri ženskah s PM povečano absolutno število in odstotek T-limfocitov v periferni krvi, zlasti tip CD4+, medtem ko je število limfocitov tipa CD8+ zmanjšano.²⁷

Histološka preiskava jajčnikov žensk s PM lahko pokaže popolno odsotnost foliklov ali tako imenovano afolikularno obliko PM, ki so jo ugotovili pri 40 % žensk s PM in adrenalno avtoimunsko boleznijo.^{28,29} Pri slednjih so z imunohistokemičnimi preiskavami ugotovili, da gre za infiltracijo jajčnika s T-limfociti (CD4+ in CD8+), kar dodatno kaže na pomembno vlogo T-limfocitov pri nastanku avtoimunskega procesa v jajčniku.³⁰

Če je avtoimunski proces dolgotrajen in napredujoč, lahko izzove popolno degeneracijo foliklov in tudi ni več vnetnih elementov, ker so bili odstranjeni vsi avtoantigeni v jajčniku.³¹

Protiovarijska avtoprotitelesa se lahko pojavijo več let pred nastankom kliničnih simptomov, saj so jih odkrili v 33–61 % pri ženskah z nepojasnjeno neplodnostjo, kar lahko pomeni tudi zgodnjo stopnjo avtoimunske okvare jajčnika.³²

Ocena protiovarijske avtoimunosti je lahko tudi sredstvo za ugotavljanje napovedi izida pri zdravljenju neplodnosti, zlasti pri postopkih zunajtelesne oploditve. Pri teh prisotnost protiteles lahko napoveduje slab odziv na spodbujanje s FSH, nizko stopnjo oploditve in zanositve.^{33,34}

Raziskave tudi kažejo, da lahko travma, ki jo izzove punkcija foliklov pri postopkih OBMP, povzroči ali pospeši nastanek protiovarijskih protiteles.^{35,36}

Fizikalni in toksični vzroki

Fizikalni vzroki, ki povzročijo propad, okvaro ali odstranitev parenhima jajčnika, so po navadi posledica bolezenskih procesov. Obsežni kirurški procesi pri razširjeni pelvični endometriozii, obsežne resekcije jajčnikov pri bolnicah s sindromom policističnih jajčnikov zmanjšajo prostornino ovarijskega parenhima in prekrvitev.³⁷ Pri bolnicah s Hodgkinovo boleznijo ali limfomom, ki prejmejo pri radioterapiji 800 radov, je funkcionalni parenhim popolnoma uničen; pri tistih, ki prejmejo 250–500 radov, pa je dejavnost jajčnika delno ohranjena pri 44 % bolnic.³⁸ Zato je pred radioterapijo umestna kirurška pričvrstitev jajčnikov zunaj območja radiacije, kar ohranja delovanje jajčnikov pri 59 % teh bolnic.

Tudi uporaba številnih kemoterapevtikov je povezana s PM; zlasti to velja za ciklofosfamid, busulfan, klorambucil in druga citostatična zdravila v različnih kombinacijah. Stopnja okvare jajčnika je odvisna od vrste citostatika in odmerka. Pri mlajših ženskah je manj možnosti, da pride do nepovratne okvare; če se citostatiki uporabljajo pri ženskah, starih 30–35 let, se kmalu po končani kemoterapiji razvije amenoreja in ovarijska odpoved. Pri mlajših ženskah z reverzibilno okvaro jajčnikov je možnost spontane zanositve. Predhodna kemoterapija ne poveča tveganja za nastanek prirojjenih malformacij pri plodu.³⁹

Od infekcijskih boleznih mumps zaradi toksinov, ki se sproščajo, povzroči poškodbo jajčnika in odpoved delovanja celo takrat, ko poteka v subklinični obliki.⁴⁰ Pri pelvični obliki tuberkuloze pride do destrukcije ovarijskega parenhima v 3 % obolelih.⁴¹

Nepojasnjeni vzroki

Temeljni vzrok za odpoved delovanja jajčnikov je po sedanjih doktrini zmanjšana ali odsotna zaloga jajčnih celic. Kadar je vzrok znan, so poznane tudi perspektiva in možnosti zdravljenja. Pri PM, ki nastane brez razpoznavne etiologije, nekateri zagovarjajo Faddiejev matematični model,⁴² ki opisuje s starostjo povezano zmanjšanje populacije primarnih foliklov v jajčniku. Ta model prikazuje kritično število 25.000 foliklov, pri katerem se hitrost procesa degeneracije foliklov podvoji. Pri tem kritičnem številu foliklov so izračunali bio-eksponencialni model, pri katerem do menopavze pride v 13 letih. Torej velja za žensko, ki ima PM, kritična doba 27 let ali manj. Ta faza je lahko popolnoma asimptomatska, ker ima dolgo latentno dobo; izraža se le kot subfertilnost in slab odziv na ovarijsko stimulacijo. Slab odziv je glede na model razvoja foliklov, ki ga predlaga Gougeon,⁴³ posledica premajhnega števila foliklov, večjih od 2 mm. Po tej razlagi folikel šele v tej razvojni stopnji vstopi v fazo hitre rasti in postane občutljiv na spodbudo s FSH. Število antralnih foliklov, ki naj bi bilo najboljši diskriminacijski dejavnik, ki opredeljuje slab ovarijski odziv,^{44,45} nekateri kritično ocenjujejo zaradi variabilnosti med posameznimi cikli in posameznimi preiskovalci. Vprašanje je, če predstavlja kohorta antralnih foliklov zares število mirujočih foliklov.

S starostjo število foliklov, ki vstopajo v fazo hitre rasti, narašča, s čimer se kompenzira zmanjšanje števila mirujočih foliklov. Posebno vprašanje so bolnice s sindromom policističnih jajčnikov in pomen števila antralnih foliklov pred uvedbo ovarijske stimulacije. Čeprav je Scheffer s sod. leta 1999⁴⁶ izdelal krivuljo Chart, ki opredeljuje (pass or fail) odziv za ženske do 32. leta starosti, pa so potrebne obsežne raziskave v splošni populaciji z upoštevanjem vseh reproduktivnih dejavnikov v puberteti in v rodni dobi, da bi dobljene rezultate lahko ocenili kot klinično uporabne.⁴⁷

Znanemu stališču fiziologije reproduktivnih organov o dokončnem številu jajčnih celic v jajčniku pri rojstvu deklice pa v zadnjih letih nasprotujejo ugotovitve, da so v površinskem epiteliju jajčnika verjetno prisotne nediferencirane matične celice, ki se lahko v rodni dobi diferencirajo v jajčne celice. Eksperimentalno delo na živalih, ki je to hipotezo potrdilo,^{48,49} je preraslo v raziskovalno delo na humanih nediferenciranih povrhnjih celicah jajčnika. Te se v določenih laboratorijskih pogojih diferencirajo v jajčne celice podobne strukture. Pionirsko delo na tem področju sta opravila Bukovsky in sod.⁵⁰ in Virant-Klun,⁵¹ ki ji je uspelo dokazati prisotnost zone pelucide in delitvenega vretena v nekaterih celicah.

Če bo hipoteza o nediferenciranih matičnih celicah in njihovi vlogi pri diferenciaciji v jajčne celice potrjena, bo pri ženskah z nepojasnjenim vzrokom PM potrebno poiskati blokatorje pretvorbe matičnih celic v oocite.

Diagnostični postopki

Anamneza in klinični pregled

PM zahteva zaradi heterogene etiologije skrbno in natančno analizo anamnestičnih podatkov. Posebno pozorni moramo biti na družinski pojav alergijskih bolezni, avtoimunskih bolezni (tiroiditis Hashimoto, Addisonova bolezen, miastenija, hipoparatiroidizem, poliglandularni sindrom), genetskih bolezni in sladkorne bolezni. Pri osebnih anamnezi poleg istih podatkov kot v družinski anamnezi načrtno poizvedujemo o morebitni prisotnosti kolagenoze, lupusa eritematodeza in revmatizma.

Pomemben je tudi podatek o poteku menstruacijskega ciklusa od menarhe naprej, o uporabi hormonske kontracepcije in o času zadnje spontane menstruacije. Registrirati moramo prisotnost telesnih in duševnih sprememb in nevrovegetativnih simptomov, povezanih s pomanjkanjem estrogenov.

Zelo pomemben je tudi podatek o partnerskih odnosih in o željah v zvezi z nosečnostjo.

Pri informativnem pregledu fizikalnega statusa smo posebej pozorni na spremembe v pigmentaciji (Addisonova bolezen), prezgodnjo osivelost (avtoimuni hipotiroidizem), povečano ščitnico, značilne telesne posebnosti pri TS, dismorfizem in stopnjo poraščenosti.

Pri ginekološkem pregledu smo pozorni na morebitne atrofične spremembe v vagini, stanje jajčnikov in maternice pa ocenimo z vaginalno ultrazvočno pre-

iskavo. Povečane jajčnike s prisotnimi folikli najdemo pri avtoimunskih procesih (povzročajo limfocitni ooforitis). V normalnih pogojih je število antralnih foliklov (velikost od 2 do 8 mm) med 15 in 30. Če je to število manjše od 6, slabo napoveduje reproduktivni potencial. Kljub kritični oceni vrednosti te preiskavne metode jo nekateri še upoštevajo kot dodatno metodo.

Laboratorijske preiskave

Med temeljne laboratorijske preiskave sodijo določitev FSH, LH, prolaktina, E2, inhibina B in TSH. Obvezna je tudi napotitev na genetsko analizo s kariotipom. Dodatno informacijo o stopnji prizadetosti funkcionalnega parenhima jajčnika daje določanje antimüllerjevega hormona (AMH), ki ima od doslej znanih označevalcev najmočnejšo korelacijo s številom antralnih foliklov⁵² in je boljši kazalec stanja foliklov v ovariju kot serumska določitev FSH, LH, inhibina B in E2.

Za oceno udeležbe nadledvične žleze pri nastanku PM se opravi hitri test ACTH z intravensko vbrizganim nizkim odmerkom ACTH. V časovnem presledku 30 minut se določa vrednost kortizola. Patološki test (manj kot 500 nmol/l kortizola 30 minut po vbrizganju ACTH) govori za premajhno delovanje skorje nadledvične žleze.

Opredelevanje avtoimunskega procesa z določanjem in analizo limfocitnih populacij s pretočno cistometrijo (limfociti CD4+ in CD8+) na celični ravni in določanje ovarijskih protiteles na humoralni ravni (in anti-tiroidnih protiteles) je predmet številnih debat in raziskav. Prisotnost protiovarijskih protiteles je pri postopkih OBMP vzrok za slab izid,³⁵ vendar je zaradi heterogenosti antigenskih tarč (zone pelucide, ooplazme, receptorjev za gonadotropine) natančnejši vpliv težko opredeliti.

Ženske s PM so tudi kardiovaskularno bolj ogrožene kot njihove vrstnice. Pomanjkanje estrogena lahko vodi v bolezenske spremembe, značilne za naravno menopavzo. Zato je umestno določanje aterogenih dejavnikov: LDL, HDL, VLDL hkrati z merjenjem dolžine intervala Q-T v EKG. Slednji je pomemben kot napovedni dejavnik srčno-žilne smrtnosti.⁵³

Terapevtske možnosti

Neplodnost je eden pomembnejših problemov žensk s PM. Čeprav danes obstaja možnost alternativne metode, da se doseže nosečnost – to je darovanje jajčnih celic – pa si mnoge želijo nosečnosti z lastnimi spolnimi celicami. Glede na heterogeno etiopatogenezo in velik delež nepojasnjenih vzrokov za PM je v prvi vrsti za vse oblike PM umestno hormonsko nadomestno zdravljenje HNZ. Po priporočilih Britanskega in Evropskega združenja za menopavzo in andropavzo je HNZ potrebno do starosti pri naravni menopavzi in v odmerku, ki je dovolj velik, da posnema koncentracije reproduktivnega obdobja.^{54,55}

Številne raziskave, opravljene v zvezi s spontano nosečnostjo ali povezano s specifičnimi medikamentnimi ukrepi ne dajejo pravega odgovora na to, ali je

zdravljenje pri določenih oblikah PM umestno ali ne. Rezultati različnih oblik zdravljenja so često prikazani kot klinični primeri, kontroliranih raziskav je malo in še pri nekaj od teh so bile vključene tudi ženske, izpostavljene radio- in kemoterapiji ali ekstenzivnim kirurškim posegom (iatrogena PM).

Medikamentno zdravljenje obsega različne protokole: uporaba konjugiranega estrogena in medroksiprogesteron acetata (MDPA) ali etinilestradiola in MDPA ali GnRH-analogov. Pri vseh treh protokolih so uporabljali omenjena zdravila toliko časa, da je prišlo do znižanja koncentracije FSH pod 20 m IU/l. Pri prvem protokolu so po normalizaciji FSH⁵⁶ začeli z indukcijo ovulacije s humanimi menopavznimi gonadotropini in prenehali z ostalim zdravljenjem, pri drugem so nadaljevali z etinilestradiolom v nižjem odmerku in pri tretjem protokolu GnRH v nižjem odmerku. Vsi trije protokoli so se izkazali kot malo uspešni pri indukciji ovulacije, saj je le pri eni od 14 bolnic prišlo do ovulacije brez nosečnosti.

Uspešnejši je protokol, ki ga je uporabila raziskava skupine Taylorja s sod.⁵⁷ na temelju verjetnosti, da estrogensko zdravljenje lahko izzove indukcijo receptorjev za FSH in estrogene, boljšo prekrvitev in obnovo dejavnosti jajčnika. Pri 37 bolnicah so 6 tednov uporabljali protokol 2 mg estradiola dnevno in registrirali 13 ovulacijskih ciklusov in 2 nosečnosti (5 %).

Pri bolnicah, pri katerih gre za endometriozo ali prisotnost različnih avtoprotiteles (anti-fosfolipidi, anti-kardiolipin, lupus antikoagulant, anti-nuklearna, antihistonska, revmatoidna), so raziskovalci ugotovili ugoden učinek kortikosteroidov na izid postopka OBMP.^{58,59}

V raziskavi, ki jo je opravil Geva s sod.,⁶⁰ je bilo vključenih 80 bolnic z najmanj petimi neuspešnimi poskusi OBMP. Pri 10 so ugotovili ovarijska protitelesa, 9 so dajali 10 mg prednisolona mesec dni pred ovarijsko stimulacijo. Kvaliteta zarodkov se je pri vseh izboljšala, v vodenem ciklusu so zanosile 3 bolnice.

Pri ženskah z avtoimunim ali idiopatskim vzrokom PM lahko pride do spontane zanositve v 5 do 10 %.^{61,62}

Če povzamemo rezultate različnih protokolov, uporabljenih za obnovo dejavnosti jajčnika pri ženskah s PM in neplodnostjo, je smiselna le uporaba estrogenskega nadomestnega zdravljenja, pri ugotovljenih protitelesih na raznih ravneh pa zdravljenje s kortikosteroidi. Oboje pride v poštev le pri ženskah z imunološkim in nepojasnjanim vzrokom PM. Če pri zadnji skupini upoštevamo tudi možnost spontane zanositve, je odločitev za ekspektativno zdravljenje odvisna od starosti ženske.

Literatura

1. Khaw KT. Epidemiology of the menopause. *Br Med Bull* 1992; 48: 249–61.
2. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Fauser BC. Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 78: 291–7.
3. Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74: 63–6.

4. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-6.
5. Harlow BL, Cramer DW, Annis KM. Association of medically treated depression and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1170-6.
6. Orshan SA, Furniss KK, Forst C, Santoro N. The lived experience of premature ovarian failure. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30: 202-8.
7. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, Bondy C, Nelson L, Zinn A, et al. The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1817-22.
8. Booker M. Premature ovarian failure. *Contemp Rev Obstet Gynaecol* 1991; 3: 115-8.
9. Santoro N. Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *J Soc Gynecol Investig* 2001; 8 Suppl 1: S10-2.
10. Mattison DR, Evans MI, Schwimmer WB, White BJ, Jensen B, Schulman JD. Familial premature ovarian failure. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 1341-8.
11. Fassnacht W, Mempel A, Strowitzki T, Vogt PH. Premature ovarian failure (POF) syndrome: towards the molecular clinical analysis of its genetic complexity. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1397-410.
12. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, et al. Fragile X premutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: The international collaborative POF in Fragile X study-preliminary data. *Am J Med Genet* 1999; 83: 322-5.
13. Gersak K, Meden-Vrtovec H, Peterlin B. Fragile X premutation in women with sporadic premature ovarian failure in Slovenia. *Hum Reprod* 2003; 18: 1637-40.
14. Vianna-Morgante AM, Costa SS, Pavanello RCM, Otto PA, Mingroni-Netto RC. Premature ovarian failure (POF) in Brazilian fragile X carriers. *Genet Mol Biol* 1999; 22: 471-4.
15. Hundscheid RD, Siermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeneij LA, et al. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 413-8.
16. Murray A, Webb J, Grimley S, Conway G, Jacobs P. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure. *J Med Genet* 1998; 35: 637-40.
17. Duff GL, Bernstein C. Five cases of Addison's disease with so-called atrophy of the adrenal cortex. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933; 52: 67-83.
18. Betterle C, Volpato M. Adrenal and ovarian autoimmunity. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 16-25.
19. Kauffman RP, Castracane VD. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health* 2003; 12: 513-20.
20. Coulam CB. The prevalence of autoimmune disorders among patients with primary ovarian failure. *Am J Reprod Immunol* 1983; 4: 63-6.
21. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 35-43.
22. Wheatcroft NJ, Toogood AA, Li TC, Cooke ID, Weetman AP. Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure. *Clin Exp Immunol* 1994; 96: 122-8.
23. Luborsky JL, Visintin I, Boyers S, Asari T, Caldwell B, DeCherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 69-75.
24. Moncayo H, Moncayo R, Benz R, Wolf A, Lauritzen C. Ovarian failure and autoimmunity. Detection of autoantibodies directed against both the unoccupied luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor and the hormone-receptor complex of bovine corpus luteum. *J Clin Invest* 1989; 84: 1857-65.
25. Sotsiou F, Bottazzo GF, Doniach D. Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germline cells in endocrine disease and infertility. *Clin Exp Immunol* 1980; 39: 97-111.
26. Horejsi J, Martinek J, Novakova D, Madar J, Brandejska M. Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 351-6.
27. Miyake T, Sato Y, Takeuchi S. Implications of circulating autoantibodies and peripheral blood lymphocyte subsets for the genesis of premature ovarian failure. *J Reprod Immunol* 1987; 12: 163-71.
28. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18: 107-34.
29. Conway GS, Kaltsas G, Patel A, Davies MC, Jacobs HS. Characterization of idiopathic premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65: 337-41.
30. Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study of involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 73-81.
31. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bene MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 163-75.
32. Luborsky J, Llanes B, Davies S, Binor Z, Radwanska E, Pong R. Ovarian autoimmunity: greater frequency of autoantibodies in premature menopause and unexplained infertility than in the general population. *Clin Immunol* 1999; 90: 368-74.
33. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 585-99.
34. Luborsky J, Pong R. Pregnancy outcome and ovarian antibodies in infertility patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Am J Reprod Immunol* 2000; 44: 261-5.
35. Monnier-Barbarino P, Jouan C, Dubois M, Gobert B, Faure G, Bene MC. Antiovarian antibodies and in vitro fertilization: cause or consequence? *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 770-3.
36. Gobert B, Barabarino-Monnier P, Guillet-Rosso F, Bene MC, Faure GC. Ovary antibodies after IVF. *Lancet* 1990; 335: 723.
37. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47: 94-100.
38. Baker JW, Morgan RL, Peckham MJ, Smithers DW. Preservation of ovarian function in patients requiring radiotherapy for para-aortic and pelvic Hodgkin's disease. *Lancet* 1972; 1: 1307-8.
39. Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA. Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981; 304: 1377-82.
40. Jewelewicz R, Schwartz M. Premature ovarian failure. *Bull NY Acad Med* 1986; 62: 219-36.
41. Nogales-Ortiz F, Tarancon I, Nogales FF Jr. The pathology of female genital tuberculosis. A 31-year study of 1436 cases. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 422-8.
42. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992; 7: 1342-6.
43. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 121-55.
44. Tan SL, Child TJ, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 684-9.
45. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, Te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-51.
46. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, TeJong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003; 18: 700-6.
47. Nikolaou D, Templeton A. Early ovarian ageing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 126-33.
48. Byskov AG, Faddy MJ, Lemmen JG, Andersen CY. Eggs forever? *Differentiation* 2005; 73: 438-46.
49. Liu Y, Wu C, Lyu Q, Yang D, Albertini DF, Keefe DL, Liu L. Germ-line stem cells and neo-oogenesis in the adult human ovary. *Dev Biol*. V tisku 2007.
50. Bukovsky A, Virant-Klun I, Svetlikova M, Willson I. Ovarian germ cells. *Methods Enzymol* 2006; 419: 208-58.
51. Bukovsky A, Virant-Klun I. Adult stem cells in the human ovary. In: Carlos S, Pellicer A, eds. *Stem cells in reproductive medicine: Basic science and therapeutic potential*. London: Informa Healthcare; 2006. p. 53-69.

52. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-7.
53. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovanec B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1764-9.
54. Writing Group for the British Menopause Society Council. Management of premature menopause. *Menopause Int* 2007; 13: 44-5.
55. Skouby SO, Al-Azzawi F, Barlow D, Calaf-Alsina Erdogan Ertunçalp J, Gompel A, Graziottin A, Hudita D, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2005; 51: 8-14.
56. Surrey ES, Cedars MI. The effect of gonadotropin suppression on the induction of ovulation in premature ovarian failure patients. *Fertil Steril* 1989; 52: 36-41.
57. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3615-21.
58. Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, Friberg J, Papierniak C, el-Roeiy A. The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995; 63: 555-62.
59. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS, Mok JE. The immunotherapy during in vitro fertilization and embryo transfer cycles in infertile patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 463-70.
60. Geva E, Fait G, Lerner-Geva L, Lessing JB, Swartz T, Wolman I, et al. The possible role of antiovary antibodies in repeated in vitro fertilization failures. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 292-6.
61. Kocijančič A, Meden-Vrtovec H. Pregnancy in three patients with hypergonadotrophic ovarian failure. *Acta Eur Fert* 1987; 18: 263-6.
62. Friedman CI, Barrows H, Kim MH. Hypergonadotrophic hypogonadism. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 360-72.

Prispelo 2007-06-04, sprejeto 2007-06-28