UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR

Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo

ŠOLA GINEKOLOŠKE ENDOKRINOLOGIJE

Zbornik

UČNA DELAVNICA

**za zdravnike specializante in specialiste ginekologije in porodništva
ter za vse zdravstvene delavce,
ki želijo poglobiti znanje iz ginekološke endokrinologije**

16. 3. 2018

Univerzitetni Klinični Center Maribor
Maribor, Slovenija

IZDAJATELJ
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni klinični center Maribor

UREDNIKI
Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.
Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med.
Nejc Kozar, dr. med.

LEKTORIRANJE
Urška Jodl Skalicky

DOSTOPNO NA
www.ukc-mb.si

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

618.1(082)(0.034.2)

ŠOLA ginekološke endokrinologije [Elektronski vir] : zbornik : učna delavnica za zdravnike specializante in specialiste ginekologije in porodništva ter za vse zdravstvene delavce, ki želijo poglobiti znanje iz ginekološke endokrinologije, 16. 3. 2018, Maribor / [uredniki Vilma Kovač, Milan Reljič, Nejc Kozar] ; [organizator] Univerzitetni klinični center Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo. - Maribor : Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Univerzitetni klinični center, 2018

Način dostopa (URL): www.ukc-mb.si

ISBN 978-961-7039-04-7 (pdf)
1. Kovač, Vilma, 1966- 2. Univerzitetni klinični center (Maribor). Klinika za ginekologijo in perinatologijo. Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
COBISS.SI-ID 94139137

UNIVERZITETNI KLINIČNI CENTER MARIBOR

Klinika za ginekologijo in perinatologijo

Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo

ŠOLA GINEKOLOŠKE ENDOKRINOLOGIJE

Zbornik

UČNA DELAVNICA

za zdravnike specializante in specialiste ginekologije in porodništva ter za vse zdravstvene delavce, ki želijo poglobiti znanje iz ginekološke endokrinologije

16. 3. 2018

Univerzitetni Klinični Center Maribor
Maribor, Slovenija

Strokovni odbor

Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med.
Prof. dr. Iztok Takač, dr. med., svetnik
Doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med.
Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.
Polona Kores Testen, dr. med.
Asist. Lea Mlakar, dr. med.
Doc. dr. Jure Knez, dr. med.
Asist. Ksenija Rakić, dr. med.
Asist. Marija Rebolj Stare, dr. med.
Doc. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med.
Asist. Tamara Serdinšek, dr. med.
Nejc Kozar, dr. med.

Organizacijski odbor

Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.
Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med.
Asist. Lea Mlakar, dr. med.
Doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med.
Nejc Kozar, dr. med.
Asist. Tamara Serdinšek, dr. med.
Slavica Keršič, posl. sek.
Suzana Knuplež, posl. sek.

Predavatelji

Doc. dr. Vida Gavrić Lovrec, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Prof. dr. Ciril Kržišnik, dr. med., višji svetnik
Zaslužni profesor Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Asist. Lea Mlakar, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Izr. prof. dr. Milan Reljič, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Doc. dr. Vilma Kovač, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Urška Kšela, dr. med.
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo
Klinika za interno medicino
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Asist. dr. Mitja Krajnc, dr. med.
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo
Klinika za interno medicino
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Izr. prof. dr. Simona Gaberšček, dr. med.
Klinika za nuklearno medicino
Univerzitetni Klinični Center Ljubljana
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Red. prof. dr. Eda Vrtačnik - Bokal, dr. med.
Klinični oddelek za reprodukcijo
Ginekološka klinika UKC Ljubljana
Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Izr. prof. dr. Bojana Pinter, dr. med., mag. ekon. in posl. ved
Klinični oddelek za reprodukcijo
Ginekološka klinika UKC Ljubljana
Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

Asist. Ksenija Rakić, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Polona Kores Testen, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Asist. Tamara Serdinšek, dr. med.
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Asist Marija Rebolj Stare, dr. med.
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Red. prof. dr. Ksenija Geršak, dr. med.
Ginekološka klinika UKC Ljubljana
Katedra za ginekologijo in porodništvo
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Doc. dr. Jure Knez, dr. med.
Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

Doc. dr. Branka Žegura Andrić, dr. med.
Oddelek za splošno ginekologijo in ginekološko urologijo
Klinika za ginekologijo in perinatologijo
Univerzitetni Klinični Center Maribor

prim. Lucija Vrabič Dežman, dr. med.
Slovensko menopavzno društvo, Ljubljana

PROGRAM UČNE DELAVNICE

8.30–8.50
Registracija

8.50–9.00
Pozdravne besede
(M. Reljič, I. Takač)

1. SKLOP - OSNOVE GINEKOLOŠKE ENDOKRINOLOGIJE
Moderatorja: M. Reljič, V. Gavrić Lovrec

9.00–9.20
Regulacija menstruacijskega ciklusa – vloga kispeptinov
(V. Gavrić Lovrec)

9.20–9.40
Motnje v razvoju spola in pubertetnem razvoju deklic
(C. Kržišnik)

9.40–10.00
Primarna amenoreja
(L. Mlakar)

10.00–10.20
Sekundarna amenoreja
(M. Reljič)

10.20–10.40
Razprava

10.40–11.10
Odmor za kavo

2. SKLOP -IZBRANA POGLAVJA IZ GINEKOLOŠKE ENDOKRINOLOGIJE
Moderatorja: V. Kovač, J. Knez

11.10 - 11.30
PCOS - ginekološki vidik
(V. Kovač)

11.30–11.50
PCOS in drugi vzroki za hiperandrogenizem - internistični vidik
(U. Kšela)

11.50–12.10
Hiperprolaktinemija - vpliv na reproduktivno funkcijo
(M. Krajnc)

12.10–12.30
Bolezni ščitnice in vpliv na ginekološko – reproduktivno funkcijo
(S. Gaberšček)

12.30–13.50
Protokoli spodbujanja ovulacije
(E. Vrtačnik Bokal)

12.50 - 13.20
Razprava

13.20 - 14.20
Kosilo

3. SKLOP – KONTRACEPCIJA
Moderatorja: B. Pinter, P. Kores Testen

14.20 - 14.40
Predstavitev novosti slovenskih priporočil za rabo kontracepcije
(B. Pinter)

14.40 - 15.00
Izbira kontracepcije po 40. letu starosti ženske
(K. Rakić)

15.00 - 15.20
Izbira kontracepcije pri adolescentkah – pregled literature
(P. Kores Testen)

15.20 - 15.40
Ambulantna obravnava pacientk z MPN
(T. Serdinšek, M. Rebolj, V. Kovač)

15.40 - 16. 00
Razprava

16. 00 - 16.30
Odmor za kavo

4. SKLOP – MENOPAVZA
Moderatorja: B. Žegura Andrić, L. Vrabič Dežman

16.30 - 16.50
Hormonske spremebe in menopavza
(K. Geršak)

16.50 - 17.10
Prezgodnja menopavza, zmanjšana ovarijska rezerva
(J. Knez)

17.10 - 17.30
Hormonsko nadomestno zdravljenje in menopavza
(B. Žegura)

17.30 - 17.50
Naravna zdravila in menopavza
(L. Dežman Vrabič)

17.50 - 18.10
Razprava

18.10 - 18.15
Zaključek srečanja

KAZALO VSEBINE

Regulacija menstruacijskega ciklusa – vloga kispeptinov
(V. Gavrić Lovrec) 15

Motnje v razvoju spola in pubertetnem razvoju deklic
(C. Kržišnik) 19

Primarna amenoreja
(L. Mlakar) 25

Sekundarna amenoreja
(M. Reljič)....31

PCOS - ginekološki vidik
(V. Kovač) 37

PCOS in drugi vzroki za hiperandrogenizem - internistični vidik
(U. Kšela) 43

Hiperprolaktinemija - vpliv na reproduktivno funkcijo
(M. Krajnc) 47

Bolezni ščitnice in vpliv na ginekološko – reproduktivno funkcijo
(S. Gaberšček) 51

Protokoli spodbujanja ovulacije
(E. Vrtačnik Bokal) 55

Predstavitev novosti slovenskih priporočil za rabo kontracepcije
(B. Pinter) 65

Izbira kontracepcije po 40. letu starosti ženske
(K. Rakić) 69

Izbira kontracepcije pri adolescentkah – pregled literature
(P. Kores Testen) 73

Ambulantna obravnava pacientk z MPN
(T. Serdinšek, M. Rebolj, V. Kovač) 77

Hormonske spremebe in menopavza
(K. Geršak) 85

Prezgodnja menopavza, zmanjšana ovarijska rezerva
(J. Knez) 89

Hormonsko nadomestno zdravljenje in menopavza
(B.ŽeguraAndrić)....93

Naravna zdravila in menopavza
(L. Dežman Vrabič) 99

1. SKLOP
OSNOVE GINEKOLOŠKE ENDOKRINOLOGIJE

Regulacija menstruacijskega ciklusa: vloga kispeptinov

Vida Gavrić Lovrec

Uvod

Kispeptini (ang. kisspeptin), hipotalamični peptidi, so relativno novi nevromodulatorji in predstavljajo centralni regulator hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi. Peptid je bil odkrit leta 2003. Danes vemo, da kispeptin vpliva na sekrecijo gonadoliberina (GnRH) skozi interakcijo z drugimi nevropeptidi; modulacija izločanja GnRH pa je – razen z endokrinimi – povezana še z metabolnimi in okoljskimi informacijami. Pojav pubertete je povezan z maturacijo kispeptin nevronov ter z interakcijo med kispeptini in leptinom.

Kispeptin ima potencialne diagnostične in terapevtske možnosti uporabe: za lokalizacijo okvare pri disfunkciji hipotalamo-hipofizno-ovarijske osi, v kontraceptivne namene, pri zdravljenju neplodnosti v postopkih zunajtelesne oploditve in na področju zdravljenja nekaterih rakavih bolezni.

Kisspeptin in njegov receptor

Kispeptin so odkrili leta 1996 kot inhibitorja metastaziranja v celični liniji melanoma, njegov receptor gpr-54 pa štiri leta kasneje. Ime kispeptin dejansko označuje skupino peptidov. Zapis zanje nosi gen KiSS1, ki je lociran na kromosomu 1q32 in kodira prekurzorski peptid, ki ga tvori 145 aminokislin (AK). Ta se razcepi v 54 AK dolg peptid, ki ga je v cirkulaciji pri človeku največ, lahko pa se še naprej razcepi v 14, 13 in 10 AK dolge peptide. Deset aminokislinska veriga je najkrajša sekvenca, ki lahko aktivira gpr-54. Kispeptin signalizira neposredno GnRH nevronom, ki imajo kispeptinske receptorje. Lokacija populacije kispeptinskih nevronov znotraj hipotalamusa je vrstno specifična: pri človeku se nahajajo v preoptičnem področju (ang. POA = preoptic area) in v infundibularnem jedru. Kispeptinski aksoni tvorijo gosto perikapilarno mrežo v infundibulumu, kjer je mesto sekrecije GnRH. Medcelični stiki so akso-somatski, akso-dendritski in akso-aksonalni. Depolarizacija kispentinskega nevrona povzroči depolarizacijo GnRH nevrona in posledično spremembo v izločanju lutropina (LH) in folitropina (FSH).

Kispeptinski nevroni v infundibularnem jedru izražajo še nevrokinin B in dinorfin (KNDy nevroni), ki preko nevrokinin B receptorjev in kappa opioidnih receptorjev avtosinaptično uravnavata pulzatilno kispeptinsko sekrecijo: nevrokinin B jo vzpodbuja, dinorfin pa inhibira. Receptor za kispeptin (KiSS 1 R/Kiss1r) je na G-protein vezan receptor (GPCR) in je skupaj

s svojim ligandom izražen v maščobnem tkivu, gonadah, trebušni slinavki, jetrih, tankem črevesu, bezgavkah, aorti, koronarnih žilah, ženskem genitalnem traktu, limfocitih v periferni krvi, posebej obilno pa v posteljici in centralnem živčevju. Receptor je iz 398 aminokislin in kaže visok delež homolognosti z drugimi sesalci (85 % s podganami, 80 % z mišmi) in celo z drugimi nesesalskimi vretenčarji.

Kispeptin in ovulatorni ciklus

Vzorec izločanja GnRH in posledično LH v menstruacijskem ciklusu modulirajo gonadni steroidni hormoni preko povratnih zvez (feedback). V folikularni fazi ciklusa sta aktivnost GnRH in LH omejeni zaradi estrogenske negativne povratne zveze (z dodatnim negativnim učinkom na hipofizne gonadotropne celice). GnRH nevroni ne izražajo estrogenskih receptorjev (ER), zato danes sklepajo, da informacijo, ki zagotovi ovulacijo, med jajčnikom in GnRH nevroni prenaša ločena populacija nevronov. Ta manjkajoči člen naj bi bili KNDy nevroni, ki se nahajajo v infundibularnem jedru hipotalamusa. Estrogeni povzročijo negativni feedback s supresijo sekrecije kispeptina in nevrokinina B ter s stimulacijo sekrecije dinorfina, njihov sinergistični učinek pa zmanjša aktivnost GnRH in posledično sekrecijo gonadotropinov. Dokazali so, da pri pomenopavzalnih ženskah pride do hipertrofije kispeptinskih nevronov v infundibularnem jedru skupaj s povečano ekspresijo KISS 1 mRNA v primerjavi s premenopavzalnimi ženskami. V pozni folikularni fazi pride do preklopa estrogenske povratne zveze od negativne v pozitivno, kar ima za posledico GnRH/LH vrh in ovulacijo. Klinične raziskave kažejo na vlogo, ki jo ima kispeptin pri indukciji ovulacije, saj je uporaba kispeptina-54 namesto humanega horionskega gonadotropina v postopkih zunajtelesne oploditve povzročila LH vrh, zorenje jajčnih celic in rojstvo. Možno je, da so tudi za pozitivno povratno zvezo odgovorni nevroni KNDy, vendar kaže, da je pozitivni feedback mehanizem bolj anatomsko in vrstno specifičen. Zaenkrat še ni raziskav o tem, kje se pri človeku nahajajo kispeptinski nevroni, ki so odgovorni za delovanje pozitivne povratne zveze. Prav tako je še nezadostno raziskana vloga, ki jo ima populacija kispeptiskih nevronov v preoptičnem področju pri mediaciji steriodnih povratnih zvez.

Videti je, da se učinki kispeptina skozi ciklus spreminjajo. Maksimalni gonadotropinski odgovor na eksogeni kispeptin pri ženskah je bil dokazan v preovulatornem obdobju, raziskave, ki so ugotavljale odgovor na kispeptin-10 v folikularni fazi, pa so dale nasprotujoče rezultate. Ekspresija kispeptina v endometrijskih stromalnih celicah se poveča ob decidualizaciji, kar kaže na pomembno vlogo, ki jo ima kispeptin pri pripravi endometrija na placentacijo. Številne raziskave – tudi pri ljudeh – so pokazale, da kontinuirana administracija kispeptina povzroči desenzitizacijo receptorjev, rezultati raziskav o dozi in intervalu pa niso enoznačni.

Nedavne raziskave so pokazale, da je za razvoj foliklov, maturacijo jajčnih celic, ovulacijo in steroidogenezo pomemben intraovarijski kispeptin/KISS 1 R sistem. Nepravilnost ali disregulacija v tem sistemu ima negativen vpliv na delovanje jajčnikov in ima lahko za posledico neplodnost, vendar dokončni dokazi o fiziološki in patofiziološki vlogi intraovarijskega kispeptin/ KISS 1 R signaliziranja še manjkajo.

Raziskave pri živalih so pokazale spodbujajoči učinek kispeptina na izločanje rastnega

hormona (RH) in prolaktina (PRL), pri zdravih preiskovankah pa niso dokazali sprememb v koncentracijah RH, PRL in tireotropnega hormona (TSH) ob akutni ali kronični uporabi kispeptina. Z gotovostjo te povezave še ne morejo zavreči. Učinek, če je, je majhen.

Hiperprolaktinemija zavira izločanje gonadotropinov in s tem povzroča neplodnost, v fizioloških razmerah (med laktacijo) in v patoloških razmerah. Kispeptinski nevroni v hipotalamusu imajo receptorje za PRL, medtem ko je njihova ekspresija v GnRH nevronih majhna. Poskus na živalih je pokazal, da se ob zvečanem PRL zmanjša ekspresija kispeptina. Kispeptinski nevroni torej verjetno delujejo kot vmesna pot, preko katere PRL izzove supresijo sproščanja LH. S tem spoznanjem se odpirajo nove terapevtske možnosti za zdravljenje s hiperprolaktinemijo povezane neplodnosti.

Ko so raziskave na glodavcih in ovcah potrdile, da je kispeptin ključen stimulus za preovulatorni dvig LH, so preverili njegovo vlogo pri ženskah v postopku zunajtelesne oploditve. Za dozorevanje jajčnih celic v postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo se rutinsko uporablja humani horionski gonadotropin, ki deluje neposredno preko LH receptorjev v jajčniku. Posledica njegovega dolgotrajnega učinka (v nasprotju z endogenim LH) je lahko sindrom ovarijske hiperstimulacije. Po uporabi kispetina-54 v različnih dozah so po 36 urah punktirali folikle in cenili zrelost jajčnih celic. Število zrelih jajčnih celic na bolnico je rastlo v odvisnosti od povečanja doze. Stimulacija izločanja GnRH in posledično sproščanje endogenega LH v fizioloških dozah bi lahko zmanjšalo tveganje za nastanek OHSS, vendar primerjava z obstoječimi načini zdravljenja zahteva obsežnejše raziskave.

Puberteta

Ključno vlogo signaliziranja kispeptin-GPR54 pri nastanku pubertete sta leta 2003 neodvisno potrdili dve skupini raziskovalcev. Dokazali sta inaktivirajočo mutacijo v KISS 1 R, ki je imela za posledico izostanek pubertete in hipogonadotropni hipogonadizem. Nasprotno lahko aktivirajoča mutacija v kispeptin receptorskem genu povzroči prezgodnjo puberteto.
Energetska homeostaza organizma je povezana z delovanjem reproduktivne osi, kar dokazuje hipogonadotropni hipogonadizem ob stradanju. Poskusi na živalih so pokazali, da je ob stradanju manj Kiss 1 mRNA v hipotalamusu, znižana je koncentracija LH in puberteta ne nastopi. Ob dodatku kispeptina se hormonsko stanje normalizira, kar pripisujejo interakciji med kispeptinom in leptinom. GnRH nevroni nimajo leptinskih receptorjev, kispeptin nevroni v nukleus arkuatus pa izražajo gen zanje.

Kisspeptin kot regulator spolnega vedenja

Spolno vedenje je nujno za preživetje večine vrst. Pri samicah glodavcev temelji izbira spolnega partnerja in spolne aktivnosti na feromonih in je sinhronizirana z ovulacijo, da zagotovi reproduktivno uspešnost. Nedavni poskusi na miškah so pokazali, da olfaktorni stimulus aktivira kispeptin/KISS 1 R signaliziranje, ki je povezano tako z ovulacijo kot z izbiro spolnega partnerja, kispeptin pa je preko druge poti signaliziranja povezan s spolnim vedenjem.

Zaključek

V relativno kratkem obdobju od njegovega odkritja je postalo jasno, da je kispeptin glavni regulator reproduktivne biologije, odgovoren za izločanje GnRH in nastanek LH vrha. Nova spoznanja iz nevroendokrinologije so že dala prve rezultate v klinični uporabi. Vse več je tudi dokazov o potencialni fiziološki vlogi ekstrahipotalamičnega kispeptina kot modulatorja aktivnosti različnih sistemov v možganih in v perifernih organih, kar odpira potencialne nove strategije za zdravljenje stanj širokega spektra, kjer je potrebna manipulacija delovanja gonad.

Literatura

1. Liu X, Lee K, Herbison AE: Kisspeptin excites gonadotropin-releasing hormone neurons through a phospholipase C/calcium dependent pathway regulating multiple ion channels. Endocrinology 2008; 149: 4605-14.

2. Tng EL. Kisspeptin signaling and its roles in humans. Singapore Med J 2015: 56: 649-56.

3. Dhillo WS, Chaudhri OB, Thompson EL et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during preovulatory phase of the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3958-66.

Clarke H, Dhillo WS, Jayasena CN. Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. Endocrinol Metab 2015; 30: 124-41.

4. Roseweir AK, Millar RP. The role of kisspeptin in the control of gonadotrophin secretion. Human Reprod Update 2009; 15:203-12.

5. Skorpskaite K, George JT, Anderson RA. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease. Human reprod Update 2014; 20: 485-500.

6. Hu KL, Zhao H, Chang HM, Yu Y, Qiao J. Kisspeptin/Kisspeptin Receptor System in the Ovary. Frontiers in Endocrinology 2018; 8: 1-14.

7. Hellier V, Brock O, Candish M, Desrosier E, Aoki M, Mayer C et al. Female sexual behavior in mice is controlled by kisspeptin neurons. Nature Communications 2018; 9: DOI: 10.1038/s41467-017-02797-2.

8. Jayasena CN, Abbara A, Comninos AN, Nijher GM, Christopoulos G, Narayanaswamy S et al. Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. J Clin Inves 2014; 124: 3667-77.

Motnje v razvoju spola in pubertetnem razvoju deklic

Ciril Kržišnik

Uvod

Med motnje v razvoju spola uvrščamo stanja, povezana z motnjami v razvoju gonad, neujemanje med anatomskimi strukturami notranjega in zunanjega spolovila ter nerazvito zunanje spolovilo, kar je pogosto povezano z nepravilnostmi spolnih kromosomov in delovanjem spolnih hormonov.

Pri deklicah se pojavi puberteta običajno med 8. in 12. letom. Kadar se pojavi pred 8. letom, govorimo o prezgodnji puberteti, kadar se pojavi po 13. letu, govorimo o kasni puberteti, možno je tudi, da se puberteta sploh ne pojavi.

Motnje v razvoju spola (MRS)

Do 6. tedna gestacije je videz gonad in zunanjega ter notranjega spolovila enak ne glede na kromosomski spol. Bipotentna gonada, ki nastane iz genitalnega grebena, se po 40. dnevu nosečnosti razvije v jajčnik ali moda. Za razvoj mod je potrebna aktivacija gena SRY na kromosomu Y, v nasprotnem primeru se gonada razvije v jajčnik. Odsotnost kromosoma Y oz. SRY v bipotentni gonadi torej omogoča nastanek jajčnika. Dodatno pospešuje razvoj jajčnika prepisni dejavnik FOXL2.

Strukture notranjega in zunanjega spolovila se razvijejo pod vplivom dejavnikov, izločenih iz gonad, posteljice in nadledvičnih žlez. Pri zarodkih s kromosomi XY testisi izločajo antimuelerski hormon in testosteron, ki pospešita razvoj Wolfovih vodov, medtem ko Muellerjevi vodi izginejo. Pri plodu s kromosomskim parom XX se iz Muellerjevih struktur razvijejo jajcevodi, maternica, zgornja tretjina nožnice, Wolfove strukture pa zakrnijo.

Pod vplivom androgenov se razvije moško zunanje spolovilo iz genitalne izbokline, urogenitalne brazde in labioskrotalne gube. Odsotnost androgenov pri ženskem zarodku omogoča, da se labioskrotalne gube razvijejo v male in velike sramne ustnice. Genitalna izboklina tvori klitoris, spodnji del nožnice pa nastane iz nožnične plošče.

Prekomerna izpostavljenost androgenom med 8. in 13. tednom nosečnosti, povzroči pri otroku ženskega spola virilizacijo spolovila, ki lahko postane dvolično, pomanjkanje androgenov ali motnja njihovega delovanja pa pri dečkih povzroči pomanjkljivo virilizacijo.

Kongenitalna adrenalna hiperplazija-KAH

Najpogostejši vzrok MRS pri deklicah je KAH, ki se lahko kaže kot dvolično spolovilo ob rojstvu. Včasih ob pregledu zaradi dvoličnosti genitalij ni možno opredeliti spola in je zato nujno, da se takoj opravijo diagnostične preiskave. Kromosomski spol se določi z analizo kariotipa, prisotnost kromosoma Y oz. dela, ki vsebuje SRY se ugotovi z metodo FISH ali s PCR v perifernih levkocitih. Pred tem je potrebno ugotoviti morebitno akutno ogroženost otroka zaradi možne insuficience nadledvične žleze z analizo 17-OH- progesterona (17-OHP), elektrolitov, krvnega sladkorja in kortizola in po potrebi uvesti nadomestno hormonsko zdravljenje.

KAH je v 90 % posledica mutacije gena CYP21, kar povzroča pomanjkanja encima 21 hidroksilaze, zaradi česar se 17-OHP ne pretvarja v 11-deoksikortizol in kortizol. Posledično je po mehanizmu negativne povratne zveze povečano izločanje ACTH, ki povzroči hiperplazijo nadledvičnic in povečano tvorbo androgenov, kar vodi v virilizacijo spolovila pri deklicah. V 70 % je motena tudi tvorba aldosterona, kar ima za posledico težko obliko klasične KAH z izgubo soli. Pri lažji klasični obliki KAH brez izgube soli tvorba aldosterona ni motena, pri neklasični obliki KAH pa je zvišanje androgenov majhno in posledično virilizacija neznatna. Manj kot 10 % primerov KAH je posledica motene stroidogeneze zaradi pomanjkanja encimov 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaze, 17–hidroksilaze ali 20-22 desmolaze.

Klinična slika KAH zaradi pomanjkanja encima 21-hidroksilaze

Pri deklicah je zaradi povečanega izločanja androgenov že ob rojstvu klitoris povečan in je podoben majhnemu penisu. Sramne ustnice so lahko zrasle in so podobne praznemu modniku. Pogost je urogenitalni sinus, skupno izvodilo sečnice in nožnice. Po rojstvu maskulinizacija napreduje. Poleg pubične in aksilarne dlakavosti se pojavijo nizek glas, akne, pospešena rast ter izrazit razvoj kosti in mišic. Notranja spolovila so ženska, razvoj prsi, pojav menstruacije in plodnost pa so mogoči le ob ustreznem nadomestnem zdravljenju, s katerim zmanjšamo izločanje adrenalnih androgenov. Pri KAH z izgubo soli se pojavi po dveh do treh tednih šokovno stanje z motnjami srčnega ritma, dispnejo, hipoglikemijo, hiponatremijo in hiperkalemijo.

Pri dečkih s KAH po rojstvu običajno ne opažamo klinično pomembnih sprememb.

Laboratorijske preiskave, ki opredelijo bolezen, so zvišana vrednost 17-OHP in znižan kortizol, pri varianti bolezni z izgubo soli pa je zvišana plazmatska reninska aktivnost ob zvišanih vrednostih kalija in znižanih natrija.

Zdravljenje KAH

Uspešno je nadomestno zdravljenje s hidrokortizonom v dozi 15–20 mg/m2 na dan v dveh odmerkih, in sicer 2/3 odmerka zjutraj in 1/3 odmerka zvečer. Pri KAH z izgubo soli je potreben dodatek peroralnega mineralokortikoida 9-alfa-fluorhidrokortizona v odmerku 0,05–0,2 mg dnevno.

Pri deklicah je potrebna delna odstranitev hipertrofičnega klitorisa v drugem letu življenja, preden otrok ugotovi, da se razlikuje od vrstnikov. Ločitev sečnice in nožnice v primeru urogenitalnega sinusa se načelno izvede v začetku pubertete.

Molekularno genetska analiza KAH v družinah z bolniki s KAH omogoča prenatalno odkritje bolezni z analizo DNK oziroma CYP21 iz horionskih resic oziroma amnijske tekočine. Možna je tudi neonatalna detekcija KAH z analizo 17-OHP, ki je v Sloveniji trenutno v fazi priprav za izvedbo. Presejalni test je zelo pomemben za odkrivanje KAH pri dečkih, saj za razliko od deklic običajno ob rojstvu nimajo kliničnih znakov bolezni v smislu dvoličnega spolovila in je lahko pri njih neprepoznana varianta bolezni z izgubo soli in adrenalno krizo po nekaj tednih usodna.

Opredelitev spola pri otroku z dvoličnim spolovilom

Pri novorojenčku z MRS je potrebno čim prej določiti spol, v katerem ga bodo starši vzgajali. Pomembno je, da spola ne določimo, dokler novorojenčka ne pregleda tudi posebej usposobljeni specialist oziroma v zahtevnih primerih multidisciplinarni tim strokovnjakov, v katerem so pediater endokrinolog, ginekolog, urolog, genetik, včasih tudi specialist sodne medicine. Vse odločitve morajo biti izvedene s soglasjem staršev v dobrobit otroka. Odločitev je odvisna od vzroka sindroma MRS, videza zunanjega spolovila, kirurških možnosti poprave spolovila, funkcionalnosti spolovila, možnosti spontane pubertete, sposobnosti zadovoljivega spolnega življenja, mogoče plodnosti ter pogledov družine in kulturnih posebnosti okolja, v katerem bo otrok živel. Pomemben del dolgoročne obravnave otroka s sindromom MRS je psihološka obravnava.

Motnja v razvoju spola z možno dvoličnostjo spolovila se lahko pojavi tudi pri neobčutljivosti na androgene in pomanjkanju encima 5-alfa reduktaze ter različnih kromosomopatijah.

Testikularna feminizacija – neobčutljivost na androgene

Bolezen je recesivno vezana na kromosom X in je posledica 150 različnih mutacij genov receptorjev za androgene, ki so locirani na dolgi ročici kromosoma X (Xq11-12).

Testisi normalno izločajo testosteron, ki pa zaradi okvare receptorjev za androgene nima učinka. Klinična slika je heterogena, od popolnega ženskega fenotipa do delne virilizacije z dvoličnimi spolovili. Zunanje spolovilo je žensko, nožnica se konča slepo, testisi so v trebušni votlini ali v ingvinalnem predelu.

Pri delni neobčutljivosti za androgene so prisotne hipoplazija falusa in fuzije labioskrotalnega predela. Retinirani testisi se pogosto maligno preobrazijo, zato jih moramo operativno odstraniti že v otroštvu. Bolnike s popolno neobčutljivostjo na androgene vodimo kot ženske. V puberteti se dojke razvijejo predvsem zaradi pretvorbe testosterona v estrogene, kar omogoča encim aromataza, poraščenost pa je neizrazita. Pri večini je potrebno dodatno zdravljenje z estrogeni. Pri delni neobčutljivosti na androgene sta obravnava in kasnejše vodenje odvisna od

stopnje virilizacije.

Pomanjkanje encima 5-alfa reduktaze

Encim 5-alfa reduktaza pretvarja testosteron v dihidrotestosteron, ki je biološko učinkovit androgen. Pomanjkanje encima je posledica mutacije 5-alfa reduktaznega gena tipa 2, lociranega na kratki ročici 2. kromosoma, ki se deduje avtosomno recesivno. Bolniki imajo ob rojstvu ambivalentna spolovila z majhnim falusom, nerazvit ali razcepljen skrotum, urogenitalni sinus s perinealno hipospadijo in slep nožnični žep. Normalni testisi so umeščeni v ingvinalnem predelu ali labioskrotalnih gubah. Notranja spolovila so moška in brez ostankov Muellerjevih struktur. Bolniki so ženskega fenotipa in ji obravnavamo kot deklice.

V puberteti pride zaradi povečanega izločanja testosterona iz testisov kljub encimskemu defektu do povečanja falusa in virilizacije, mogoča je tudi spermatogeneza. Nekateri bolniki so po puberteti obravnavani kot moški.

Motnje v pubertetnem razvoju deklic

Puberteta nastopi zaradi aktivacije osi hipotalamus – hipofiza – gonade oziroma povečanega pulzatilnega izločanja gonadotropin sproščajočega hormona (GnRH) in posledično LH. Ko doseže pulzatilno izločanje LH določeno frekvenco in amplitudo, nastopi aktiviranje gonad, ki se povečajo in pričnejo pri deklicah izločati večje količine estrogenov, ki povzročijo pojav sekundarnih spolnih znakov. Puberteta običajno nastopi med 9. in 12. letom, kadar se pojavi pred 8. letom, govorimo o prezgodnji puberteti (PP).

Poleg centralne, prave prezgodnje pubertete, ki je posledica aktivacije osi hipotalamus –hipofiza – gonade in je vedno izoseksualna, je možna tudi neprava ali lažna prezgodnja puberteta. Ta ni posledica aktivacije spolnih žlez, je lahko izoseksualna ali heteroseksualna in je največkrat posledica kongenitalne adrenalne hiperplazije in tumorjev, ki izločajo androgene ali estrogene.

Centralna, prava prezgodnja puberteta je v 90 % idiopatska, ko vzrok za prezgodnjo aktivacijo biološke ure ni znan. Možni so tudi organski vzroki PP npr. hipotalamični hamartomi ali astrocitomi, gliomi optičnega živca, okužbe, poškodbe glave, žilne anomalije in tumorji, ki izločajo gonadotropine.

Ugotovili so, da pomembno vlogo pri nastopu pubertete in tudi kasneje igrajo kispeptini, ki so peptidni produkti gena KISS-1 in aktivirajo receptor GPR54, ki je vezan na protein G. Mutacije gena GPR 54 lahko povzročijo prezgodnjo puberteto, lahko tudi pozno puberteto ali celo, da do pubertete ne pride. Sistem KISS/GPR54 stimulira nevrone, ki sproščajo pobudne hormone za gonadotropine, vplivajo tudi preko mehanizma negativne povratne zveze in gonadnih steroidov na os hipotalamus – hipofiza – gonade. PP je bila ugotovljena tudi pri mutaciji genov KISS-1R in MKRN3.

Poleg kliničnega pregleda deklice s PP je nujna analiza očesnega ozadja, vidnega polja, radiološka

analiza lobanje, MRI in določitev kostne starosti, ki je pospešena. Poleg ginekološkega in rektalnega pregleda je smiselna ultrazvočna analiza maternice in adneksov. Pomembne so hormonske analize LH, FSH, estradiola; po potrebi tudi testosterona ter DHEAS. Meritev bazalnih vrednosti ni dovolj. Pomembno je stimuliranje LH in FSH z GnRH, saj porast v pubertetnem vzorcu kaže na zgodnjo puberteto.

Zdravljenje centralne PP izvajamo z dolgodelujočimi analogi GnRH. Ti preparati po začetnem povečanem spodbujanju desenzibilizirajo gonadotropne celice adenohipofize in zavrejo pulzatilno izločanje gonadotropinov in estrogenov ter napredovanje PP. Največ uporabljamo depot pripravek triptorelina (Dipherelin), ki ga dajemo v mišico približno na tri mesece v odmerku 11,2 mg pri teži nad 40 kg; 8,4 mg pri teži 20–40 kg; 5,6 mg pri teži pod 20 kg. S takšnim zdravljenjem zmanjšamo sekundarne spolne znake ter zavremo pospešeno rast in kostno dozorevanje in s tem dosežemo višjo končno višino. Zaradi pospešenega spolnega razvoja imajo deklice pogosto duševne težave zaradi opazk vrstnikov. Obstaja tudi nevarnost spolne zlorabe, zato je smiselno zdravljenje za zaustavitev pospešenega spolnega razvoja. Pomembna je tudi pomoč psihologov, staršev in učiteljev.

PP je lahko tudi posledica hipotalamičnega hamartoma, ki je ektopično živčno tkivo. Gliozne celice tkiva tvorijo transformirajoči rastni faktor beta (TGF-beta), ki aktivira pulzni generator za izločanje GnRH. Tudi to obliko PP zdravimo z agonisti GnRH, včasih je potrebno tudi kirurško zdravljenje ali obsevanje.

Periferna, neprava ali lažna prezgodnja puberteta je lahko izoseksualna ali heteroseksualna. Vzroki so lahko različni. Pogost vzrok je kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumorji nadledvičnic in gonad, zelo redek vzrok je McCune-Albrightov sindrom. V okvir zdravljenja te oblike PP sodi zdravljenje osnovnega obolenja.

Pozna puberteta – pubertas tarda

O pozni puberteti pri deklicah govorimo, če se pričnejo pojavljati sekundarni spolni znaki po 13. letu. Najpogostejša je konstitucionalna pozna puberteta, ki je navadno družinsko pogojena in se kaže s počasnejšo rastjo in spolnim dozorevanjem. Pozna puberteta je pogosta tudi pri kroničnih boleznih kot so srčne napake, kronične bolezni ledvic, prebavil,vezivnega tkiva, sladkorna bolezen, anoreksija nervoza. Vzrok je lahko tudi hipotalamo-hipofizna-gonadna disfunkcija npr. pri panhipopituitarizmu ali izoliranem pomanjkanju gonadotropinov. Lahko se pojavi tudi pri nekaterih prirojenih anomalijah gonad in kromosomopatijah (sindrom Turner), pri katerih puberteta sploh ne nastopi. Pri obojestranski okvari gonad je potrebno nadomestno hormonsko zdravljenje.

Zaključek

Pri otroku z MRS je potrebno čim prej določiti spol, v katerem bodo starši vzgajali otroka. Ta pomembna odločitev se izvede po ustreznih preiskavah v okviru multidisciplinarnega tima s soglasjem staršev in mora biti vedno v korist otroka. Tudi pri prezgodnji in kasni puberteti je

pomembna zgodnja opredelitev vzroka motnje spolnega razvoja in ustrezno zdravljenje, če je to možno.

Priporočena literatura:

1. Kearsey I, Hutson J M. Disorders of sex development (DSD): not only babies with ambigous genitalia. A practical guide for surgeons. Pediatr Surg Int 2017;33:355-61

2. Kržišnik C, Kotnik P, Bratina N, Bratanič N, Battelino T. Bolezni endokrinih žlez. V: Kržišnik C, ur. Pediatrija. 1.izd. Ljubljana: DZS; 2015:478-531

3. Auchus R J. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasias. Endocrinol Pract 2015;21:-2-9

4. Kržišnik C. Adrenogenital syndrome: congenital adrenal hyperplasia-adrenal tumors. V: Velea I P, Paul C, Brink S, ur. Pediatric endocrinology and diabetes-2016 update. Timisoara: Editura Mirton; 2016: 49-59

5. Hughes I, Davies J D,Bunch T I, Pasterski V, Mastroyanopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. The Lancet 2012; 380: 1419-28

6. Kržišnik C. Some clinical aspects of hormone insensitivity. V: Velea I P, Paul C, Brink S, ur. Pediatric endocrinology and diabetes - 2016 update. Timisoara: Editura Mirton; 2016: 61-71

7. Okeigwe I, Kuohung W. 5-alfa reductase deficiency: a 40-year retrospective review. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21:483-7

8. Klein DA, Emerick J E, SylvesterJ E, Vogt KS. Disorders of puberty; an approach to diagnosis and management. Am Fam Pysician 2017; 96: 590-9

Primarna amenoreja

Lea Mlakar

Uvod

Primarna amenoreja je definirana kot odsotnost menstruacije oziroma menarhe do starosti 15 let pri deklicah z normalno rastjo in prisotnimi sekundarnimi spolnimi znaki. Če pri starosti 13 let pri deklici še ni menarhe ob prav tako odsotnih sekundarnih spolnih znakih, je potrebno že takrat opraviti diagnostiko primarne amenoreje.

Najpogostejši vzroki:

Primarna amenoreja je lahko posledica genetske ali anatomske nepravilnosti.

- Gonadna disgeneza, vključujoč Turnerjev sindrom – 43 odstotkov,
- Müllerijska ageneza (odsotnost vagine, včasih z odsotnostjo maternice) – 15 odstotkov,
- fiziološka kasna puberteta (konstitucijska kasna puberteta, kronično sistemsko obolenje, akutno obolenje) – 14 odstotkov,
- sindrom policističnih jajčnikov (PCOS) – 7 odstotkov,
- izolirano pomanjkanje gonadotropin sproščajočega hormona – 5 odstotkov,
- transverzalna vaginalna pregrada – 3 odstotki,
- izguba telesne mase (anoreksija nervoza) – 2 odstotka,
- hipopituitarizem – 2 odstotka.
-

Bolj redki vzroki (≤ 1 odstotek vsak) vključujejo neperforiran himen, sindrom popolne neodzivnosti/ neobčutljivosti na androgene, hiperprolaktinemijo/prolaktinom, kraniofaringeom, druge tumorje hipofize, kongenitalno adrenalno hiperplazijo, hipotiroidizem, defekte centralnega živčnega sistema in Cushingovo bolezen.

Pristop glede na motnje delovanja organov, ki vplivajo na menstrualni cikel je logičen pristop pri ženski s primarno amenorejo – torej ocenjujemo delovanje hipotalamusa, hipofize, jajčnikov, maternice in vagine. Dodatno lahko nepravilnosti steroidnih receptorjev, pomanjkanje encimov steroidogeneze povzročajo primarno amenorejo na nivoju jajčnikov ali adrenalne žleze.

1. Obolenja hipotalamusa in hipofize

Najpogostejši hipotalamični vzroki za primarno amenorejo so funkcionalna hipotalamična amenoreja in izolirano pomanjkanje GnRH. Redkeje so lahko tumorji in infiltrativne spremembe hipotalamusa ali hipofize tudi razlog za amenorejo; najpogosteje v povezavi s hiperprolaktinemijo.

Funkcionalna hipotalamična amenoreja oz. samo hipotalamična amenoreja – je motnja, ki po definiciji izključuje patološko obolenje. Značilna je nenormalna hipotalamična sekrecija GnRH. Mnogi faktorji lahko vplivajo na razvoj funkcionalne hipotalamične amenoreje, vključujoč motnje hranjenja (kot npr. anoreksija nervoza), pretirana športna aktivnost, stres.

Izolirano pomanjkanje GnRH – četudi redko, je lahko primarna amenoreja posledica popolnega kongenitalnega pomanjkanja GnRH. Ta sindrom se imenuje idiopatski hipogonadotropni hipogonadizem oziroma, če je povezan z anozmijo, Kallmannov sindrom.

Konstitucijsko kasna puberteta – je pogosta pri dečkih s konstitucijsko kasno puberteto v družinski anamnezi, pri deklicah je petkrat redkejša.

Hiperprolaktinemija – je pogost vzrok sekundarne amenoreje, a redek vzrok primarne amenoreje. Klinična slika je podobna kot pri hipotalamični amenoreji, razen občasne dodatne galaktoreje pri nekaterih bolnicah.

Infiltrativna obolenja in tumorji – mnoga infiltrativna obolenja in tumorji hipotalamusa in hipofize lahko povzročajo zmanjšano sproščanje GnRH ali destrukcijo gonadotropnih celic in posledično amenorejo.

Preiskave rezerv železa so indicirane pri izključitvi hemokromatoze.
Sistemska obolenja – lahko povzročijo sekundarno ali primarno amenorejo, če so dovolj huda, da povzročijo zmanjšanje hipotalamične sekrecije GnRH.

2. Obolenja jajčnikov

Gonadna disgeneza/POI – najpogostejši vzrok primarne amenoreje je gonadna disgeneza zaradi kromosomskih nepravilnosti. Te motnje rezultirajo v prezgodnjem pomanjkanju vseh ovarijskih oocitov in foliklov. Te ženske imajo znatno povišan nivo FSH kot posledico negativne povratne zveze zaradi nizkega estradiola in inhibina B. Največja skupina teh pacientk ima Turnerjev sindrom (45,X), sledi 46,XX gonadna disgeneza in redkeje 46,XY gonadna disgeneza.

Prepoznane so bile mutacije genov SRY, FOG2/ZFPM2 in WNT1. Zaradi fenotipskih variabilnosti so nekatere pacientke prepoznane v otroštvu zaradi nepravilnih oz. nejasno razvitih genitalij, nekatere pa v puberteti zaradi primarne amenoreje.

Primarna ovarijska insuficienca (POI) – 46,XX primarna ovarijska insuficienca (POI) je definirana kot nastop klinične menopavze pred 40. letom pri ženskah z normalnim kariogramom. POI se običajno pojavi kot sekundarna amenoreja, ki je lahko posledica kemoterapije, obsevanja, avtoimunega oforitisa, FMR1 premutacije ali številnih drugih permutacij. Četudi gre pri veliki večini pacientk za sekundarno amenorejo, se to pri nekaterih pokaže že kot primarna amenoreja. Sindrom policističnih jajčnikov — menstrualne motnje pri ženskah s policističnim sindromom (PCOS) se klasično pričnejo peripubertetno. Nekatere ženske imajo že primarno amenorejo; predvsem tiste, ki imajo visok nivo androgenov in višji BMI.

3. Obstruktivne motnje

Kongenitalne nepravilnosti ženskih reproduktivnih organov se pojavljajo v približno 20 % primarnih amenorej. Pelvialgija in bolečine v spodnjem delu abdomna so najpogostejši simptom pri obstrukciji reproduktivnega trakta.
Imperforiran himen — je najbolj enostaven defekt, katerega posledica je primarna amenoreja. Povezan je s perirektalno maso zaradi nabiranja krvi v vagini (hematokolpos).

Transverzalni vaginalni septum — eden ali več se lahko pojavijo na kateremkoli nivoju med himenalnim obročem in maternicnim vratom. Po menarhi so simptomi enaki kot pri imperforiranem himnu.

Müllerijska ageneza – znana tudi kot vaginalna ageneza ali Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sindrom pomeni kongenitalno odsotnost nožnice in eventualno različne motnje razvoja maternice. Defekt nastane zaradi ageneze ali hipoplazije Müllerjevega sistema. Raziskave kažejo na različne genetske vzroke.

4. Nepravilnosti receptorjev in pomanjkanje encimov

Sindrom popolne neodzivnosti na androgene hormone je recesivno na X vezano obolenje, pri katerem imajo 46,XY moški normalen ženski fenotip. Ti pacienti so rezistentni na testosteron zaradi defekta androgenskega receptorja in zato ne razvijejo sekundarnih moških spolnih znakov, katerih razvoj je odvisen od testosterona. Zunanje genitalije izgledajo ženske, testisi pa so tipni v labijih ali ingvinalnem predelu. Testisi proizvajajo substanco, ki zavira razvoj Mullerjevih vodov (AMH), ki je funkcionalna in povzroča regresijo vseh Mullerjevih struktur: jajcevodov, maternice, zgornje tretjine vagine.

Pomanjkanje 5-alpha-reduktaze je drug kongenitalni defekt, ki se kaže kot primarna amenoreja pri 46,XY osebkih. Ob rojstvu imajo ti osebki žensko ali nejasno spolovilo zaradi nesposobnosti spremembe testosterona v bolj potenten androgen dihidrotestosteron (DHT). Ob puberteti pride ta motnja bolj do izraza zaradi začetka virilizacije (moški tip poraščenosti, povečana mišična masa in pojav nižjega glasu) zaradi normalnega peripubertetnega povečanja sekrecije testosterona pri moških. Se pa pri teh pacientih ne pojavi od DHT odvisna maskularizacija (povečanje zunanjega moškega spolovila in prostate).

Pomanjkanje 17-alfa-hidroksilaze (redka oblika kongenitalne adrenalne hiperplazije) – je redka motnja, ki se lahko pojavi pri 46,XX ali 46,XY osebkih. Značilno je pomanjkanje produkta CYP17 gena, ki je encim, ki ima aktivnosti 17-hidroksilaze in 17,20-liaze. Kot posledica pride do zmanjšane sinteze kortizola in pretirane produkcije kortikotropina (ACTH), kortikosterona in deoksikortikosterona. Adrenalni in gonadni spolni hormoni se ne proizvajajo, zato imajo te osebe tipično ženski fenotip in hipertenzijo (zaradi povišanih mineralokortikoidov), brez pubertetnega razvoja, z ženskimi zunanjimi spolovili (če 46,XX) ali nepopolno razvitim zunanjim spolovilom (če 46,XY).

Pomanjkanje P450 oksidoreduktaze – P450 oksidoreduktaza (POR) donira elektrone encimom citokrom P450, vključujoč 17-alfa-hidroksilazo/17,20-liazo. Pomanjkanje oksidoreduktaze ima dve klinični sliki. Prizadeti novorojenček ima znake nezadostne virilizacije, če je deček oz. znake pretirane virilizacije, če je deklica.

Rezistenca na estrogen – mutacija gena, ki kodira estrogenski receptor alfa (ESR1), ki je bila do pred časom opisana le pri moških, pred kratkim je bila prepoznana pri 18-letni deklici s primarno amenorejo in hudo estrogensko rezistenco.

Diagnostika

Anamneza, osebna rast in razvoj, razvoj sekundarnih spolnih znakov. Primeren razvoj v neonatalnem obdobju in otroštvu (CAH, obolenje hipotalamo-hipofizne osi). Družinska anamneza (pozna puberteta), velikost družinskih članov (Turnerjev sindrom). Znaki hiperandrogenizma ali virilizacije (PCOS, androgene sproščajoči tumor ovarija ali adrenalne žleze, pomanjkanje 5-α reduktaze). Sprememba življenjskega sloga, dieta, rekreacija, zmanjšanje telesne teže (funkcionalna hipotalamična amenoreja). Zdravila: metoklopramid (Reglan), antipsihotiki, metadon, heroin, zdravila za zdravljenje sistemskih obolenj.

Pri kliničnem pregledu je potrebno opredeliti telesni in spolni razvoj (višina, teža, ITM, razvoj sekundarnih spolnih znakov). Pri ginekološkem pregledu ugotavljamo prisotnost in razvitost zunanjih in notranjih spolovil. Opredelimo prisotnost oz. odsotnost maternice (ultrazvok, izjemoma MR). Opravimo pregled v smeri obstruktivnih motenj. Primeren razvoj dojk kaže na delovanje jajčnikov (razen pri sindromu popolne neobčutljivosti na androgene).

Laboratorijska diagnostika vključuje določitev hCG, FSH, prolaktina (hiperprolaktinemija), TSH (hipotoireoza).

Pri prisotni maternici in povišanem FSH gre najverjetneje za gonadno disgenezo. Določiti je treba kariogram (45, X in mozaiki, 46,XX ali 46,XY). V slučaju 46,XY kariotipa obstaja povečano tveganje za razvoj gonadoblastoma ali disgerminoma in je potrebna kirurška odstranitev gonad. Če dokažemo nizek estradiol in FSH ob prisotnosti maternice, gre najverjetneje za hipogonadotropni hipogonadizem. Vzrok je lahko zakasnela puberteta, kongenitalno pomanjkanje GnRH, druge hipotalamično hipofizne motnje (MR) ali sistemsko obolenje.

Če ugotovimo, da maternice ni, je potrebno določiti kariogram in vrednost testosterona v krvi. Ti testi nam nato povedo ali gre za nepravilen razvoj Mullerjevih struktur (normalen 46,XX kariotip, z normalnimi ženskimi serumskimi koncentracijami testosterona) ali pa za sindrom neodzivnosti na androgene (46,XY kariogram in normalne moške serumske koncentracije testosterona).

Zdravljenje

Zdravljenje primarne amenoreje je usmerjeno k popravi prisotne nepravilnosti (npr. obstruktivne motnje, anomalije spolovil), pomoči ženski v primeru neplodnosti (gonadna disgeneza – zanositev s pomočjo darovane jajčne celice, Mullerjeva ageneza – nadomestno materinstvo), preprečevanje komplikacij obolenja (hormonska nadomestna terapija v primeru gonadne disgeneze ali POI, kirurška odstranitev gonad v primeru tveganja za maligno alteracijo). Velik pomen ima psihološka podpora in svetovanje.

Zaključek

Primarna amenoreja je obolenje, ki zahteva diagnostično in terapevtsko obdelavo. V diagnostiki so pomembni anamneza, klinični pregled, slikovna diagnostika, hormonske in genetske preiskave. Zdravljenje je specifično glede na vzrok obolenja.

Priporočena literatura

1. Fritz MA and Speroff L. Amenorrhea. Clinical Gynecologic endocrinology and infertility 2010; 435- 495.

2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2006; 86:S148.

3. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:3572.

4. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P, et al. Evaluation and management of adolescent amenorrhea. Ann N Y Acad Sci 2010; 1205:23.

Sekundarna amenoreja

Milan Reljič

Uvod

V literaturi naletimo na različne definicije sekundarne amenoreje. Najpogosteje je navedeno, da je sekundarna amenoreja izostanek menstruacije za več kot tri mesece po predhodnih rednih menstrualnih ciklusih oziroma za več kot šest mesecev, če so predhodni ciklusi neredni. Takšno težavo navaja približno 5 % žensk v reproduktivnem obdobju. Sekundarna amenoreja ne pomeni le moteno reproduktivno sposobnost ženske, temveč je lahko znak bolezni, ki ogroža njeno zdravstveno stanje, zato jo je potrebno resno obravnavati. Vedno si prizadevamo odkriti vzrok in ga odpraviti, če pa nam to ne uspe, pozornost usmerimo v preprečevanje negativnih posledic amenoreje. Tako s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem hipoestrogenega stanja, ki je lahko povezano z amenorejo, zmanjšamo tveganje za osteoporozo in kardiovaskularne bolezni. Sekundarna amenoreja je tudi eden izmed znakov sindroma policističnih ovarijev (PCOS) in z ustrezno obravnavo tega sindroma lahko preprečimo pridobivanje telesne teže in nadaljnji razvoj hirzutizma ter zmanjšamo tveganje za razvoj endometrijske hiperplazije in raka endometrija.

Vzroki sekundarne amenoreje

Poleg nosečnosti, dojenja in menopavze, ki so fiziološka stanja, je sekundarna amenoreja najpogosteje znak funkcionalne hipotalamične amenoreje, hiperprolaktinemije, sindroma PCOS in prezgodnje ovarijske odpovedi. Poškodbe maternice, motnje v delovanju endokrinih žlez in sistemske bolezni, ki vplivajo na delovanje osi hipotalamus – hipofiza – ovarij so le redko vzrok motenj menstruacijskega ciklusa.

Funkcionalna hipotalamična amenoreja

Več kot polovica sekundarnih amenorej je posledica nepravilnega delovanja osi hipotalamus – hipofiza – ovarij in funkcionalna hipotalamična amenoreja (FHA) je med njimi najpogostejša. Pri FHA so motnje v delovanju hipotalamusa posledica dolgotrajnega psihičnega stresa, podhranjenosti, pretirane telesne aktivnosti in kroničnih bolezni. S teleološkega stališča lahko FHA razumemo kot prilagoditev organizma. Zaradi prekomernega fizičnega in psihičnega stresa ter prenizkega energetskega vnosa začnejo ugašati vse funkcije, ki za preživetje posameznika niso nujno potrebne, ena od teh je tudi reproduktivna funkcija. Čeprav patofiziologija ni v celoti pojasnjena, menijo, da pomembno vlogo pri tem igra aktivacija osi hipotalamus – hipofiza – nadledvična žleza. Pri ženskah s FHA so ugotovili višje serumske vrednosti kortikotropin sproščujočega faktorja (CRF), adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in kortizola, ki zavirajo izločanje gonadoliberina (GnRH) iz hipotalamusa in zmanjšujejo njegov učinek na hipofizo. Posledica je zmanjšano izločanje folikel stimulirajočega hormona (FSH)

in luteinizirajočega hormona (LH), kar privede do nezadostnega spodbujanja jajčnikov in hipoestrogenega stanja. Novejše raziskave kažejo, da je v patofiziologiji FHA vpleten tudi leptin – hormon, ki se izloča iz maščobnega tkiva. Pri podhranjenih ženskah so vrednosti leptina nižje in to preko mediatorja kispeptida zavre izločanje GnRH. Podoben učinek na izločanje GnRH ima tudi nižja serumska vrednost inzulina ali povečana inulinska rezistenca. Čeprav se FTA lahko pojavi kadarkoli v reproduktivnem obdobju, je tveganje za pojav največje pri mladih aktivnih športnicah. V takšnih primerih je ta del ženske atletske triade, za katero so poleg amenoreje značilen nezadosten energijski vnos in nižja kostna gostota ali osteoporoza. Pogosto so temu pridružene motnje hranjenja, kot so bulimija in anoreksija nevroza. Pomembno je tudi, da pri obravnavi izključimo malabsorbcijske sindrome (npr. celiakijo). Serumske vrednosti FSH in LH niso vedno pomembno znižane, zato diagnoza FHA temelji na izključitvi ostalih vzrokov in anamnezi ter klinični sliki. Pri zdravljenju si prizadevamo odpraviti vzrok FHA, zmanjšati stres, povečati kalorični vnos, normalizirati telesno težo in zmanjšati telesno aktivnost. Menstruacijski ciklus se praviloma vzpostavi v šestih mesecih po odpravi vzroka. S simptomatskim zdravljenjem in nadomeščanjem spolnih hormonov sicer lahko vzpostavimo menstruacijski ciklus, ne izboljšamo pa kostne gostote. To lahko dosežemo le z odpravo vzroka in dodatki kalcija ter vitamina D.

Hiperprolaktinemija

Hiperprolaktinemija je s 30-odstotnim deležem drugi najpogostejši vzrok sekundarne amenoreje. Pri tem ni upoštevana fiziološka hiperprolaktinemija, ki se pojavi v nosečnosti in dojenju. Povišane serumske vrednosti prolaktina so najpogosteje posledica povečanega izločanja iz mikro- in makroprolaktinomov. Povečano izločanje lahko povzročijo tudi nekatera zdravila iz skupine antipsihotikov, opiatov, antihipertonikov, tricikličnih antidepresivov in drugih. Med manj pogoste vzroke sodijo primarni hipotiroidizem, kronična ledvična odpoved, poškodbe prsnega koša in ekspanzivni procesi v predelu peclja hipofize, ki preprečujejo inhibitorni učinek hipotalamusa na izločanje prolaktina. Simptomi hiperprolaktinemije so odvisni od serumske koncentracije. Pri zmerno povečanih vrednostih prolaktina je v ospredju neplodnost in oligomenoreja, pri višjih vrednostih pa se pojavi amenoreja. Visoke vrednosti prolaktina zavrejo izločanje GnRH in posledično tudi gonadotropinov. Pulzno izločanje LH je manj pogosto, zavrt je tudi pozitivni učinek estrogen na izločanje LH. Tako je tudi pri hiperprolaktinemiji v ospredju hipoestrogeno stanje zaradi motnje v delovanju osi hipotalamus – hipofiza – ovarij. Pri obravnavi si prizadevamo odkriti vzrok in ga odpraviti. Predvsem je potrebno je izključiti tumorje v predelu hipotalamusa in hipofize. Za zdravljenje hiperprolaktinemije imamo na voljo učinkovito zdravilo, in sicer agoniste dopamina, ki zavrejo izločanje prolaktina in vzpostavijo rednost menstruacijskega ciklusa.

Sindrom policističnih jajčnikov

Sekundarna amenoreja povezana s hiperandrogenizmom in je praviloma posledica sindroma policističnih jajčnikov (PCOS). PCOS je multifaktorialna endokrina bolezen, za katero so značilni klinični ali laboratorijski znaki hiperandrogenizma, ultrazvočni izgled policističnih jajčnikov in motnje menstruacijskega ciklusa. Patofiziologija je heterogena in ni v celoti pojasnjena, vendar pomembno vlogo pripisujejo povečani sintezi androgenov v jajčnikih kot posledici večji občutljivosti celic teke na LH. Moteno je tudi izločanje GnRH in dozorevanje foliklov, kar onemogoča ovulacije in povzroča motnje menstruacijskega ciklusa. Pogostejša je oligomenoreja; popolni izostanek menstruacije opažamo le pri četrtini bolnic s PCOS.

Serumske vrednosti gonadotropinov in estradiola nam le izjemoma pomagajo pri postavitvi diagnoze, saj so večinoma v mejah normale. Redkeje opažamo razmerje LH/FSH, ki je večje od 2. Pogosto pa imajo te ženske povečano inzulinsko rezistenco, kar povezuje PCOS z debelostjo. Čeprav med njima ni vzročne povezave, je večina žensk s PCOS debelih. Debelost poslabša simptome PCOS in dodatno prispeva k pojavnosti amenoreje, po drugi strani pa PCOS poveča tveganje za nastanek debelosti. Redkeje je hiperandrogenizem pri ženskah z amenorejo posledica bolezni nadledvične žleze (netipična adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom) in tumorjev, ki izločajo androgene. Na te bolezni moramo vedno pomisliti, ko so serumske vrednosti androgenov več kot dvakrat višje od normalnih. Ženskam s PCOS svetujemo zdrav življenjski slog z normalno telesno težo, zmerno telesno aktivnost in hormonsko terapijo.

Prezgodnja ovarijska odpoved

Prezgodnja ovarijska odpoved (POO) je opredeljena kot prenehanje delovanja jajčnikov pred 40. letom starosti. Pojavi se pri 1–2 % žensk in je vzrok za 25 % sekundarnih amenorej. Značilno za POO so nizke serumske vrednosti estrogenov ob povišanih vrednostih gonadotropinov. Pred dokončnim prenehanjem delovanja jajčnikov pogosto opažamo nihanja v izločanju hormonov, zato je potrebno določati vrednosti hormonov najmanj 2-krat in v vsaj 4-tedenskem presledku. Po smernicah Evropskega združenja za humano reprodukcijo in embriologijo morajo biti vrednosti FSH obakrat nad 25 IE/L, da lahko potrdimo POO. Vzroki za POO so genetski, iatrogeni, avtoimuni, pogosto so neznani. Pomembno vlogo pri normalnem delovanju jajčnikov in številu jajčnih celic imata oba kromosoma X, zato je pri ženskah z POO potrebno opraviti kariogram in izključiti mozaične oblike Turnerjevega sindroma. Smiselno je tudi ugotavljati prisotnost premutacije fragilnega X, kajti 16 % nosilk te nepravilnosti razvije POO. Pri sumu na imunološki vzrok je priporočljivo izključiti prisotnost ščitničnih in adrenalnih protiteles. Ne glede na vzrok POO si prizadevamo zmanjšati tveganje za pozne zaplete hipoestrogenega stanja, kot so osteoporoza in kardiovaskularne bolezni. Svetujemo predvsem zdrav način življenja in hormonsko nadomestno zdravljenje.

Ostali vzroki sekundarne amenoreje

Poškodbe maternice so le redko vzrok izostanka menstruacije. Na ta vzrok pomislimo, če se amenoreja pojavi po postpartalnem endometritisu ali intrauterinih posegih, kot je kiretaža maternice. Zaradi vnetja in/ali fizične poškodbe bazalnega sloja endometrija se le-ta ne regenerira in ga nadomesti vezivno tkivo. Menstruacija lahko izostane tudi po posegih na materničnem vratu (konizacija), ko se cervikalni kanal zabrazgotini in popolnoma zapre. Takšno stanje prepoznamo po ciklični bolečini v spodnjem delu trebuha, ki se pojavi ob predvidenem nastopu menstruacije.
Motnje v delovanju osi hipotalamus – hipofiza – ovarij in sekundarno amenorejo povzročajo tudi hude kronične bolezni, kot so napredovala ledvična insuficienca, maligna obolenja, malabsorbcijski sindromi, nekontroliran juvenilni diabetes, hipertireoza, hipotireoza, Cushingov sindrom, kongenitalna adrenalna hiperplazija, hormonsko aktivni tumorji in nekatera druga redka bolezenska stanja.

Obravnava bolnic s sekundarno amenorejo

Obravnava obsega natančno anamnezo in klinični pregled, ki ni omejen samo na ginekološke organe. V anamnezi povprašamo o predhodnih menstruacijskih ciklusih, načinu prehranjevanja,

spolni in telesni aktivnosti, spremembah v telesni teži, predhodnih in sedanjih boleznih in njihovem zdravljenju, prisotnosti galaktoreje, simptomih povišanih androgenov in motnjah v delovanju ščitnice. V družinski anamnezi nas zanimajo starost ob menarhi in menopavzi matere ter kronične bolezni. Ob kliničnem in ultrazvočnem pregledu ginekoloških organov je pozornost treba posvetiti tudi ugotavljanju stopnji prehranjenosti, indeksu telesne mase (ITM), poraščenosti itd. Pomemben del obravnave predstavljajo laboratorijske preiskave. Priporoča se, da laboratorijske preiskave sledijo določenemu algoritmu oziroma stopenjski obravnavi. Najpogostejši vzrok za sekundarne amenoreje je nosečnost, zato je prva laboratorijska preiskava določanje humanega horionskega gonadotropina (hCG) v serumu ali urinu. Sledi določanje estradiola, folikel stimulirajočega hormona (FSH), luteinizirajočega hormona (LH), prolaktina (PRL) in tirotropnega hormona (TSH). Na osnovi teh rezultatov se nato odločimo za nadaljnje preiskave, kot so določanje androgenov, progesterona, 17-hidroksiprogesterona, kortizola, ščitničnih hormonov in protiteles ter za kromosomske in genetske preiskave.

Zaključek

Številna bolezenska stanja lahko privedejo do izostanka menstruacije, zato je obravnava takšnih bolnic zahtevna in terja široko znanje ter multidisciplinaren pristop. Le tako lahko pravočasno odkrijemo vzrok sekundarne amenoreje in ga odpravimo ali vsaj preprečimo morebitne zaplete.

Literatura

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril 2008;90(5 Suppl):S219-25.

2. Fourman LT, Fazeli PK. Neuroendocrine causes of amenorrhea--an update. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:812-2.

3. Klein DA, Poth MA. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management. Am Fam Physician 2013;87:781-8.

4. Roberts-Wilson TK, Spencer JB, Fantz CR. Using an algorithmic approach to secondary amenorrhea: Avoiding diagnostic error. Clin Chim Acta 2013;423:56-61.

5. Thein-Nissenbaum J, Hammer E. Treatment strategies for the female athlete triad in the adolescent athlete: current perspectives. Open Access J Sports Med 2017;8:85-95.

2. SKLOP
IZBRANA POGLAVJA IZ GINEKOLOŠKE ENDOKRINOLOGIJE

Sindrom policističnih jajčnikov – ginekološki vidik

Vilma Kovač

Uvod

Sindrom policističnih jajčnikov (angl. Policystic Ovary Syndrome – PCOS) je najpogostejša endokrinopatija pri ženskah v reproduktivnem obdobju in je v več kot 80 % vzrok za anovulatorno neplodnost. PCOS je kompleksna motnja ne povsem znane etiologije, pri kateri patofiziološki mehanizmi spreminjajo ne le ginekološko in reproduktivno, ampak še metabolno in kardiocirkulatorno funkcijo pri ženskah.

Definicija in epidemiologija

V reproduktivnem obdobju je prevalenca PCOS med 9–18 %. Odvisna je od vrste diagnostičnih kriterijev, ki jih upoštevamo, in od populacije, ki jo analiziramo. Poleg širše sprejetih Rotterdamskih kriterijev so znani še kriteriji National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease (NIH/NICHD) in kriteriji združenja Androgen Excess and PCOS Society. Glede na Rotterdamske kriterije morata biti za diagnozo PCOS prisotna vsaj dva klinična kriterija od treh, in sicer:

1. anovulacija ali oligoovulacija
2. klinični in/ali biokemični hiperandrogenizem
3. ultrazvočna slika policističnih jajčnikov (> 12 foliklov, velikih 2–9 mm) in/ali povečan volumen jajčnikov (> 10 cm3)

Ob tem moramo izključiti druga bolezenska stanja s podobno klinično sliko (npr. kongenitalna adrenalna hiperplazija, tumorji, ki izločajo androgene, Cushingov sindrom, akromegalija, hiperprolaktinemija, anoreksija, nervoza, iatrogeni vzroki, npr. jemanje valproata).

Etiologija in klinična slika

PCOS je poligenska in multifaktorialna motnja. Raziskave kažejo, da je sindrom genetsko pogojen, saj se pogosteje pojavlja znotraj določenih družin, kjer je prevalenca sindroma pri sorodnikih prve vrste pet- do šestkrat višja kot v splošni populaciji. Med dejavniki okolja je pomembna izpostavljenost androgenim hormonom v fetalnem obdobju življenja, IUGR in nizka porodna teža.

Klinična slika je zelo pestra in se med ženskami s PCOS razlikuje, spremeni pa se tudi z leti pri isti ženski. Vpliv PCOS je prisoten celo življenje. Otroci, ki bodo razvili PCOS, že intrauterino pogosteje zaostajajo v rasti, med prvim letom življenja pa hitro pridobijo na teži, kar zveča tveganje za inzulinsko rezistenco in diabetes mellitus tipa 2 (DMT2). Deklice s PCOS imajo

pogosteje prezgodnjo pubarho, menarha lahko nastopi prezgodaj ali pozno. V najstniških letih so v ospredju klinični znaki hiperandrogenizma (akne, povečana poraščenost) in motnje menstruacijskega ciklusa. Kasneje se pojavijo težave zaradi prekomerne telesne teže, anovulatorna neplodnost, spontani splavi, gestacijski DM, hipertenzija in preeklampsija. Po 40. letu so ovulacije pogostejše, znamenja hiperandrogenizma spontano izzvenijo, pojavijo se lahko alopecija. Povečano tveganje za sladkorno bolezen, endotelno disfunkcijo ter kardiovaskularne bolezni je značilno za obdobje po menopavzi.

Med motnjami menstruacijskega ciklusa, ki so posledica redkih ali odsotnih ovulacij, je najpogostejša oligomenoreja, redkejša je amenoreja, ki se pojavi le pri 20–30 % žensk s PCOS, možne so tudi podaljšane menstruacijske krvavitve. Motnje menstruacijskega ciklusa običajno nastopijo v peripubertetnem obdobju. Pri nekaterih ženskah nereden menstruacijski ciklus nastopi takoj po redni ali nekoliko pozni menarhi. Pri drugih ženskah so menstruacije sprva redne, motnje pa nastanejo kasneje, največkrat ob zvišanju telesne teže. Izguba telesne teže za nekaj odstotkov lahko pri ženskah s PCOS, ki imajo prekomerno telesno težo, izboljša rednost menstruacij. Le 30 % žensk s PCOS ima redne menstruacije, kar pa ni zanesljiv pokazatelj rednosti ovulacij.

Kronična izpostavljenost neoponiranim estrogenom zaradi redkih ali odsotnih ovulacij lahko pri ženskah s PCOS zviša tveganje za hiperplazijo in karcinom endometrija (mlade ženske!).

Ženske s PCOS imajo še druge dejavnike tveganja za razvoj endometrijskega karcinoma. To so kronična hiperinzulinemija, DM, zvišana koncentracija LH, IGF–1, hiperandrogenemija in prekomerna telesna teža.

Več kot 80 % žensk s kliničnimi znamenji presežka androgenov ima PCOS. Presežek androgenov se klinično lahko kaže kot hirzutizem, akne in androgena alopecija.

Neplodnost je prisotna pri 70 % žensk s PCOS in je posledica kronične oligo-anovulacije. Mehanizem nastanka anovulacije še ni povsem pojasnjen, pomembno vlogo imajo presežek androgenov, hiperinzulinemija in neravnotežje med dejavniki, ki vplivajo na normalno rast in razvoj foliklov, katerih rast je ustavljena, ko le-ti dosežejo premer 4–9 mm. PCOS je najpogostejši vzrok za anovulacijsko neplodnost, tako ima 80–95 % žensk z anovulacijo, ki obiščejo centre za zdravljenje neplodnosti, PCOS.

Prekomerno telesno težo ima 40–50 % žensk s PCOS. Prvi pojav kliničnih znakov PCOS običajno sledi večjemu povišanju telesne teže. Pomembna je lokacija kopičenja maščobnega tkiva. Pri PCOS je distribucija maščobe običajno abdominalna (razmerje med obsegom pasu in bokov (angl. waist–hip ratio) je več kot 0,85) in korelira z oligomenorejo, hiperandrogenizmom, neplodnostjo in drugimi znaki PCOS. Prekomerna telesna teža pri ženskah s PCOS poslabša inzulinsko rezistenco, znake presežka androgenov, dislipidemijo, poslabša tudi reproduktivni in perinatalni izid.

Čeprav osnovna motnja izhaja iz jajčnika, na klinično sliko vplivajo predvsem dejavniki, ki ne izhajajo iz jajčnika. To so debelost, inzulinska rezistenca in koncentracija LH v serumu. Možne so številne kombinacije simptomov, in sicer od blagega hirzutizma, prisotnih ovulacij in policističnih jajčnikov do polno izraženega t. i. Stein-Leventhalovega sindroma, ki se kaže z amenorejo, hirzutizmom, aknami, neplodnostjo in debelostjo.

Patofiziologija

PCOS je endokrinološko-metabolična motnja, pri kateri se prepletajo nepravilne morfološke in funkcionalne značilnosti jajčnikov s povečano sintezo androgenov, inzulinska rezistenca s hiperinzulinemijo in spremenjena sekrecija gonadotropinov.

Eden od vzrokov za hiperandrogenizem je intrinzična napaka v celicah teka, ki sintetizirajo večje količine androgenov, kar je posledica intrinzične aktivacije steroidogeneze. To vpliva tudi na granulozne celice, ki sintetizirajo 4-krat večje koncentracije AMH v primerjavi z ženskami, ki nimajo PCOS. Glavni stimulus za nenormalno ovarijsko morfologijo je verjetno presežek androgenov, ki pospešeno spodbujajo razvoj primarnih foliklov v preantralne in male antralne folikle. K temu prispevajo tudi napake v apoptotičnih procesih. V mnogih raziskavah so dokazali pozitivno korelacijo med številom foliklov in koncentracijo testosterona in androstendiona v serumu. Poleg disregulacije celic teka tudi inhibin A in njegov prekurzor (pro-αC) ter AMH zvišujeta od LH spodbujeno produkcijo androgenov, AMH še dodatno zvišuje ekspresijo CYP 17. Vzroki za folikularni arest niso natančno pojasnjeni, verjetno nastane tudi zaradi izločanja lokalnih inhibitornih dejavnikov za FSH, od katerih je AMH najpomembnejši.

Osnovna metabolična motnja pri ženskah s PCOS je inzulinska rezistenca, ki je neodvisna od debelosti. Sposobnost inzulina spodbujati prenos glukoze v tarčna tkiva je pri ženskah s PCOS zmanjšana za 35–40 %. Pri PCOS gre za posebno obliko inzulinske rezistence, ki je specifična za sindrom in nastane zaradi motenj v zgodnji fazi vezave na inzulinski receptor ter v prenosu informacije z glukoznimi prenašalci. Inzulinska rezistenca in posledično hiperinzulinemija, ki ju poslabša debelost, sta med osnovnimi dejavniki v patogenezi anovulacij in hiperandrogenizma. Povišana vrednost inzulina neposredno vpliva na celice teke (encim P450 c17α) in spodbuja proizvodnjo androgenov, vpliva na hipofizo in zvišuje aktivnost LH ter v jetrih znižuje sintezo SHBG in IGFBP, kar še dodatno poslabša hiperandrogenemijo.

Temeljna nevroendokrinološka motnja je spremenjena aktivnost gonadotropinov, predvsem LH. Povišano koncentracijo serumskega LH odkrijemo pri kar 40–50 % žensk s PCOS. Pogosteje je povišana pri suhih ženskah, redkeje pri ženskah s prekomerno telesno težo. Ne glede na telesno težo imajo vse pacientke s PCOS povišano frekvenco, le delno pa tudi amplitudo pulzov LH.

Serumske vrednosti FSH so običajno normalne, lahko pa so znižane za 30 % zaradi delovanja intrinzičnih inhibitornih dejavnikov. Razmerje LH/FSH je lahko povišano. Vrednosti serumskega prolaktina so običajno nekoliko povišane.

Zdravljenje – ginekološki vidik

Simptomi PCOS in povečano tveganje za kronična obolenja spremljajo žensko celo življenje, zato sta potrebna stalna skrb in multidisciplinarno obravnava.

Cilji ožjega ginekološkega zdravljenja so urejanje menstruacijskega ciklusa, preprečevanje endometrijske hiperplazije in raka endometrija, posredno odprava simptomov presežka androgenov ter zdravljenje neplodnosti, vsekakor je potrebno še odpraviti ali zmanjšati metabolične nepravilnosti, tveganje za razvoj DMT2 in kardiovaskularnih bolezni.

Motnje menstruacijskega ciklusa so posledica kronične anovulacije, ki lahko poveča tveganje za hiperplazijo in karcinom endometrija. To tveganje lahko zmanjšamo z rabo kombiniranih

hormonskih kontraceptivov (KHK), ki so prvi izbor za zdravljenje hipeandrogenizma in motenj menstruacijskega ciklusa. KHK nudijo več pozitivnih učinkov:

- progestageni oponirajo proliferaciji endometrija zaradi estrogena,
- zaščita pred nezaželeno nosečnostjo,
- antiandrogeni progestageni blokirajo androgene receptorje in zmanjšajo aktivnost 5α reduktaze (drospirenon, ciproteron acetat),
- zvišajo sintezo SHBG v jetrih, znižajo izločanje LH, znižanje prostega testosterona.

V poštev pridejo tudi progestagenski oralni kontraceptivi (POK), ki jih ženske jemljejo kontinuirano in imajo manj kontraindikacij.

Če ženska želi zanositi ali če raba KHK ali POK ne pride v poštev, je možno zdravljenje z gestageni v ciklični obliki (10–14 dni mesečno ali vsaj na 2 meseca), možna je tudi raba IUS z levonorgestrelom. Pacientke moramo opozoriti, da raba oralnih progestagenov ne zmanjša znakov presežka androgenov in ne nudi zaščite pred nezaželeno nosečnostjo.

Metformin je možna alternativa za nadzor nad motnjami menstruacijskega ciklusa, saj pri 30–50 % žensk vzpostavi ovulatorne cikluse. Zaenkrat še ni dovolj raziskav, ki bi potrdile učinkovitost metformina za zaščito endometrija. Če ga uporabljamo v ta namen, moramo nadzorovati ovulatornost ciklusov (vrednost progesterona v lutealni fazi, ultrazvok).

Zdravljenje neplodnosti

Pri anovulatornih neplodnih pacientkah s PCOS, ki imajo prekomerno telesno težo, lahko izboljšamo reproduktivno funkcijo in odgovor na zdravila za indukcijo ovulacije s spremembo načina življenja (sprememba prehrambnih navad, večja telesna aktivnost, sprememba odnosa do zdravja, bariatrično zdravljenje) in s postopno redukcijo telesne teže. Že zmerna izguba telesne teže (5–10 %) lahko privede do izboljšanja metabolnega stanja, znižanja koncentracije serumskih androgenov in vzpostavitve ovulacij. Če s temi ukrepi ne uspemo, predpišemo zdravila in metode za indukcijo ovulacije, kar poteka stopenjsko (Tabela 1).
Cilj indukcije ovulacije pri pacientkah s PCOS je monofolikularen odgovor ob minimalnem tveganju za razvoj sindroma ovarijske hiperstimulacije (OHSS) in večplodno nosečnost.

Tabela 1. Stopenjski pristop k indukciji ovulacije pri ženskah s PCOS

1. stopnja	Ob prekomerni telesni teži – sprememba načina življenja, redukcija telesne teže
	Klomifen citrat (letrazol, metformin)
2. stopnja	Aplikacija gonadotropinov (FSH) ali navrtanje jajčnikov z laparoskopijo
3. stopnja	IVF – zunajtelesna oploditev

Priporočena literatura

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004; 81: 19–25.

2. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 370: 685–95.

3. Homburg R. Polycystic ovary sindrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2008; 22: 261–74.

4. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BCJM, Norman RJ and Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance.Hum Reprod Update 2016;22(6);687-709.

5. El Hayek, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FH and Daoud G. Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. Front Physiol 2016; 7:124.

PCOS in druga hiperandrogena stanja

Urška Kšela

Uvod

Danes s sindromom policističnih ovarijev (PCOS) opisujemo multisistemsko reproduktivno-metabolno motnjo, katere glavna klinična pokazatelja sta androgenizacija in motnje menstrualnega cikla. Je najpogostejša hormonska motnja pri ženskah v rodnem obdobju in najpogostejši vzrok neplodnosti s prevalenco med 4 in 12 %. Pridružena metabolna motnja vključuje inzulinsko rezistenco, dislipidemijo in povečano prevalenco debelosti. Spremenjena fiziologija metabolizma v kombinacijami z motnjami v hipotalamo-hipofizno-gonadni funkciji vodi v heterogeno klinično sliko in etiologijo.

Diagnostika

Za opredelitev sindroma običajno uporabljamo Rotterdamsko klasifikacijo iz leta 2003. Za postavitev diagnoze sta potrebni dve od treh meril: oligomenoreja, klinični in/ali biokemični znaki androgenizacije in policistični jajčniki (vsaj eden z 12 vidnimi folikli ali z volumnom, večjim kot 10 m3), ki so vidni na ultrazvoku ob izključitvi drugih vzrokov oligomenoreje in androgenizacije. PCOS moramo razlikovati od morfološkega pojma policistični jajčniki (PCO), ki predstavlja značilno UZ sliko jajčnika, ki ni nujno povezana s kliničnimi znaki PCOS.
Glede na pomanjkanje specifičnih diagnostičnih testov in zelo raznoliko klinično sliko PCOS je treba v diagnostičnem postopku izključiti druge vzroke andogenizacije in oligomenoreje. Diagnozo PCOS tako postavimo z izključevanjem. Če sumimo na PCOS, moramo opraviti osnovne endokrinološke teste s testosteronom, 17-OHP, PRL, TSH. Smiselna je kontrola krvnega sladkorja na tešče in v 75-mg OGTT testu.

Klinična slika

Bolezen je heterogena, pojavi se s puberteto in običajno napreduje počasi. Klinične znake razdelimo v tri skupine: androgenizacija, motnje menstrualnega cikla in metabolne motnje. Hirzutizem je najbolj značilen in očiten klinični znak PCOS. Ocenjujemo ga s Ferriman-Gallwejevim točkovnikom. Stopnja poraščenosti je odvisna od količine serumskih androgenov. Najpomembnejši izvor hiperandrogenizma so nedvomno celice teke, vpliv adrenalnih androgenov v patofiziologiji sindroma pa še ni razjasnjen. Stanja, ki vplivajo na znižan nivo spolnih hormonov vezujočih globulinov (SHBG), kot so hiperinsulinemija, debelost, hipotiroza, še dodatno vplivajo na višji nivo biološko dostopnih androgenov.

Motnje menstrualnega cikla se kažejo kot oligomenoreja, vendar ima 5 do 10 % bolnic s PCOS redne ovulatorne cikluse. Neplodnost je povezana z anovulatornimi ciklusi, vendar raziskave kažejo, da obstajajo še neraziskani mehanizmi, ki pri bolnicah s PCOS vplivajo na slabše

možnosti zanositve.

Polovica bolnic s PCOS je debelih in v 20 do 40 % je neodvisno od debelosti prisotna inzulinska rezistenca, ki lahko vodi v moteno toleranco za glukozo in sladkorno bolezen. Sama inzulinska rezistenca vpliva na poslabšanje klinične slike PCOS, na razporeditev maščobnega tkiva in pojav hiperlipidemije. Kot potencialni marker hiperinsulinemije nam služi akantozis nigrikans, ki nastane kot posledica epidermalne hiperkeratoze in proliferacije kožnih fibroblastov.

Zaradi hiperinsulinemije in debelosti imajo bolnice s PCOS pogosteje izražen metabolni sindrom s sladkorno boleznijo, hipertenzijo, dislipidemijo in posledično pogosteje zbolevajo za srčno-žilnimi boleznimi. Zaradi kronično anovulatornih ciklusov so pogostejši karcinomi endometrija.

Druga hiperandrogena stanja

Hipertekoza je stanje, ki se kaže s proliferacijo luteinizirajočih teka celic v stromi jajčnika, kar vodi v fibrozno spremenjen in povečan jajčnik. Spremljana je z izrazito inzulinsko rezistenco in hiperinsulinemijo ter pogosto z znaki virilizacije.

Kongenitalna adrenalna hiperplazija (CAH) je skupina avtosomno recesivnih bolezni, ki so posledica pomanjkanja encimov, potrebnih za sintezo kortizola v skorji nadledvičnic. Blažje oblike z le delnim pomanjkanjem encima se klinično izrazijo šele v puberteti. Delno pomanjkanje encima 21-hidroksilaze se kaže kot presežek 17-OH progesterona (17-OHP), prekurzorja androgenov androstendiona in testosterona. Vodi v pozno, neklasično obliko bolezni in jo je po kliničnih znakih in simptomih skoraj nemogoče ločiti od PCOS. Pogosteje sicer vidimo bolj izražen hirzutizem, družinsko nagnjenost in nižjo rast. Za klasično obliko CAH je diagnostična že močno povišana bazalna koncentracija 17-OHP, pri neklasični obliki pa je potrebno določiti 17-OHP še po stimulaciji z ACTH. Diagnozo potrdimo z genetskim testiranjem. V zadnjih letih se vse bolj poudarja pomen prepoznavanja neklasične oblike CAH pri ženskah v rodni dobi zaradi potrebe prenatalnega genetskega testiranja.

Klinična slika Cushingovega sindroma (CS) je posledica hiperkorticizma. Povišana raven kortizola nastaja avtonomno v tumorjih nadledvičnih žlez ali je posledica povišanega ACTH, ki se izloča iz tumorja hipofize – redkeje ektopično. Pri bolnicah je izražena centralna debelost, hirzutizem, motnje menstrualnega cikla, rdeče strije, lunast obraz, volovska grba. UZ jajčnikov ne pokaže PCO. Diagnostični presejalni test je 1 mg deksametazonski test, ki ne dokaže zadostne supresije kortizola.

Androgenizirajoči tumorji ovarija ali nadledvičnice zaradi visokih vrednosti andogenov povzročajo virilizacijo. Klinična slika se razvija dramatično hitro in je lahko le v prvem obdobju podobna klinični sliki PCOS.

Zdravljenje

Zdravljenje PCOS ni enotno, saj zdravimo simptome, ki so za bolnico najbolj moteči. Vodeči simptomi so hirzutizem in znaki androgenizacije. Uporabljamo kontracepcijske tablete, ki zavirajo ovarijsko androgenezo, povečajo raven SHGB in vplivajo na klirens testosterona. Ob tem uredijo menstrualni cikel in vplivajo na redne krvavitve, kar preprečuje endometrijsko

hiperplazijo in proliferacijo. Zaradi neželenega učinka s vplivom na porast telesne teže jih pri bolnicah z debelostjo ne predpisujemo.

Antiandrogene tablete predpisujemo v kombinaciji s kontracepcijskimi tabletami za boljši učinek ali samostojno. Uporabljamo spironolakton, ki kompetetivno zavira androgene receptorje, pospeši razgradnjo androgenov in zmanjšuje njihovo izločanje iz jajčnikov.
Pri debelih bolnicah z izraženim metabolnim sindromom je prvi ukrep sprememba življenjskega sloga z zdravo prehrano, redno fizično aktivnostjo, redukcijo telesne teže. Ob tem običajno predpišemo zdravila, ki zmanjšujejo inzulinsko rezistenco. Trenutno se uporablja metformin, zdravilo za sladkorno bolezen tipa 2, ki lahko uspešno zmanjša izločanje androgenov iz jajčnikov, vzpostavi ovulatorne cikluse in vpliva na boljši odgovor jajčnikov na spodbujanje ovulacije s klomifenom. Metformin zmanjša inzulinsko rezistenco s vplivom na jetrno glukoneogenezo in hiperinsulinemijo.

Zdravljenje neplodnosti vodi ginekolog endokrinolog.

Zaključek

PCOS kot najpogostejša hormonska motnja pri ženskah v rodnem obdobju ne predstavlja težave le zaradi vpliva na motnje menstrualnega cikla in zmanjšano plodnost. Preko presnovnega sindroma vpliva na pojav debelosti, inzulinske rezistence in sladkorne bolezni, kar vodi v pogostejše srčno-žilne zaplete v zrelih letih in s tem pomembno vpliva na obolevnost in smrtnost bolnic s PCOS.

Priporočena literatura:

1. Košnik M. et al, Interna medicina, Ljubljana, Littera Picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011, 957-59;

2. Yen & Yaffe's Reproductive Endocrinology. 7th Ed. Elsevier Saunders, 2014, 485-510;

3. UpToDate, Polycystic ovary sindrom in adults;

4. Bachelot A. et al, CAH due to 21-hydroxylase deficiency: update on the managment of adult patients and prenatal treatment, European journal of Endocrinology, 2017, 176, 167-81

Hiperprolaktinemija – vpliv na reproduktivno funkcijo

Mitja Krajnc

Uvod

Prolaktin (PRL) tvorijo laktotropne celice hipofize, ki normalno predstavljajo 15–25 % vseh celic. Izloča se epizodično, koncentracije so odvisne od starosti; med nosečnostjo naraščajo, po porodu upadajo, kratkotrajno se povečajo ob akutnem stresu. 80–90 % PRL se nahaja v monomerni obliki, preostanek v dimerni in polimerni obliki, ki sta biološko manj aktivni. Najpomembnejši fiziološki inhibitor izločanja je dopamin, njegov učinek zmanjšujejo estrogeni. Izločanje PRL se poveča pod vplivom TRH, VIP, serotonina, rastnega hormona, oksitocina, GNRH in PHM. Fiziološki pomen večine od teh molekul na izločanje PRL ni dokončno raziskan. Pri človeku ima PRL primarno vlogo v pripravi dojk na dojenje. Receptorji za PRL se nahajajo tudi v številnih drugih tkivih. Pri razvoju žleznega tkiva v nosečnosti sodelujejo velike koncentracije estrogena in progesterona, pa tudi z estrogeni spodbujeno izločanje PRL in izločanje placentarnega laktogena. S padcem estrogenov po porodu se spodbudi učinek PRL na tvorbo mleka. Ob izločanju mleka več kot leto po prenehanju dojenja gre za nenormalno laktacijo (galaktorejo), ki je lahko simptom hipotalamo-hipofizne bolezni, še posebej ob hkratni amenoreji. Galaktoreja je lahko prisotna tudi pri nekaj odstotkih žensk z normalnimi ciklusi in normalnimi koncentracijami PRL. Tudi v teh primerih zmanjšanje PRL navadno privede do zmanjšanja ali prenehanja galaktoreje. Po znižanju PRL pri zdravih ženskah se pulzatilno izločanje LH in FSH ne spremeni, ugotovimo pa večje koncentracije estradiola zadnje dni folikularne faze in manjše koncentracije progesterona v lutealni fazi. Hiperprolaktinemija zavre pulzatilno izločanje LH z zmanjšanjem amplitude in frekvence pulzov. Omenjeno je verjetno posledica neposrednega učinka PRL na hipotalamus, odzivnosti gonadotropnih celic na GnRH in izgubo pozitivne povratne zveze estrogenov na izločanje gonadotropinov. V jajčnikih je prisotnost PRL potrebna za sintezo progesterona, velike koncentracije so zaviralne. Hiperprolaktinemija zavira tvorbo estrogena z zmanjšanjem stimulatornega vpliva FSH na aktivnost aromataze in neposredno z zmanjšanjem sinteze aromataze. Kratka lutealna faza s subnormalnimi koncentracijami progesterona je navadno prva posledica vpliva hiperprolaktinemije na normalni cikel. Hiperprolaktinemija predstavlja pomemben vzrok neplodnosti; lahko tudi ob odsotnosti amenoreje in galaktoreje. Povezana je tudi z zmanjšanim libidom in orgazmično disfunkcijo. Pri zdravih moških je supresija PRL povezana z zmanjšano tvorbo testosterona. Kronična hiperprolaktinemija se povezuje z zmanjšanim pulzatilnim izločanjem FSH in LH, zmanjšanim ali nizkonormalnim testosteronom, klinično pa z erektilno disfunkcijo in zmanjšanim libidom. Galaktoreja je redka in patognomonična za prolaktinom. Pri hiperprolaktinemičnih moških so zmanjšane koncentracija in motiliteta semenčic ter povečan delež nenormalnih oblik. Med moškimi z erektilno disfunkcijo je bilo po različnih študijah med 2 in 25 % hiperprolaktinemičnih moških, med neplodnimi pa 1 do 5 % hiperprolaktinemičnih.

Pri hiperprolaktinemičnih ženskah so lahko povečane koncentracije DHEA in DHEAS, fiziološki vpliv PRL na adrenalno steroidogenezo ni dokončno pojasnjen. Pri hiperprolaktinemičnih bolnikih je znižana mineralna kostna gostota, tveganje za zlome je povečano (predvsem pri amenoroičnih ženskah) – lahko na račun vpliva na estrogene/androgene ali neposrednega učinka PRL. Nekatere študije so pri ljudeh pokazale pogostejšo prisotnost avtoprotiteles brez klinične slike avtoimunskih bolezni. Pri revmatoloških bolnikih so koncentracije PRL lahko večje. PRL ima imunomodulatorno funkcijo, vpliv hipofiznega in limfocitnega PRL na omenjeno zaenkrat ni zadostno raziskan.

Klinična obravnava hiperprolaktinemije

Pri klinični obravnavi hiperprolaktinemije je vedno treba identificirati vzrok. Med pogostejšimi vzroki so psihoaktivna zdravila. Antipsihotiki zaradi antagonizma na dopaminskih receptorjih povzročijo povečanje PRL, navadno do 100 mcg/l. Kvetiapin, olanzapin in aripiprazol ne povzročajo hiperprolaktinemije zaradi svoje prehodne in šibke vezave na receptor D2. Antidepresivi skupine SSRI redko povzročajo hiperprolaktinemijo. Hiperprolaktinemija se lahko pojavlja pri kronični terapiji z opiati, zlorabi kokaina, terapiji z metoklopramidom ali domperidonom, verapamilom ali metildopo. Fizični stres lahko povzroči akutni kratkotrajni porast PRL, kakor tudi telesna aktivnost. Hiperprolaktinemija se pojavlja pri večini bolnikov s končno ledvično odpovedjo kot posledica zmanjšanega izločanja preko ledvic in avtonomne tvorbe ter pri bolnikih z jetrno cirozo, predvsem alkoholno. Lahko se pojavlja tudi v sklopu hipotiroze (redkeje pri latentni) na račun povečanega izločanja in občutljivosti na TRH ter redko pri adrenalni insuficienci. PRL se refleksno sprošča pri spolni stimulaciji dojk ali sesanju, lahko tudi pri lezijah prsne stene in vratne hrbtenjače. Ektopično sproščanje je zelo redko (npr. iz svetloceličnega karcinoma ledvice, teratoma). Pri lezijah hipotalamusa in hipofiznega peclja pride do motenj nevroendokrine regulacije in posledične indirektne hiperprolaktinemije (npr. pri meningeomih, kraniofaringeomih, neskretornih hipofiznih adenomih, sarkoidozi, histiocitozi, žilnih lezijah). Pri idiopatski hiperprolaktinemiji je pogosto v ozadju majhen prolaktinom, lahko je hipotalamična disregulacija ali limfocitni hipofizitis.

Pri ženskah se hiperprolaktinemija kaže z oligomenorejo (pogosteje sekundarno), galaktorejo in/ali neplodnostjo. Ker večina žensk poišče pomoč zaradi navedenih težav, so hudi glavoboli in motnje vida v premenopavzalnem obdobju kot vodilni simptom redki. Pri moških so pogosti erektilna disfunkcija, motnje libida, neplodnost, sledijo izpadi vidnega polja, simptomi in znaki hipopituitarizma, glavoboli in galaktoreja.

Za potrditev diagnoze zadostuje enkratna določitev serumskega PRL (potencialni problem pri tem predstavlja stres zaradi venepunkcije, v tem primeru se odvzame več vzorcev na 15–20 minut). Vrednosti nad 500 mcg/l so diagnostične za makroprolaktinom, vrednosti nad 250 mcg/l so navadno posledica prolaktinoma.

Obravnavo bolnika s hiperprolaktinemijo začnemo z anamnezo in telesnim pregledom ter osnovnimi laboratorijskimi preiskavami v smeri bolezni ščitnice, jeter in ledvic, morebitne nosečnosti ter natančnim pregledom bolnikove terapije. Če vzrok (že blage) hiperprolaktinemije ni jasen, je potrebno opraviti MR glave s kontrastom (v primeru kontraindikacij CT).

Prolaktinomi so najpogostejši sekretorni tumorji hipofize: pogostejši so pri ženskah (pogosteje se pojavljajo mikroprolaktinomi – velikost je pod 1 cm), pri moških so pogostejši

makroprolaktinomi (velikosti nad 1 cm). Večina podatkov podpira hipotezo, da nastanejo zaradi ene mutacije s posledično monoklonalno celično proliferacijo. Redko se pojavljajo v sklopu multiple endokrine hiperplazije tipa 1 (zaradi česar se pri bolnikih s hiperprolaktinemijo priporoča določitev serumskega kalcija). Agresivnejše oblike uničujejo okolna tkiva, opisanih je le nekaj več kot 40 primerov malignih prolaktinomov, za katere so značilni oddaljeni zasevki. Tumorji, ki izločajo prolaktin, lahko izločajo še druge hormone; najpogosteje rastni hormon, redkeje ACTH, TSH ali FSH. Za prolaktinome je značilna korelacija med velikostjo tumorja in stopnjo hiperprolaktinemije. Pri bolnikih z makroadenomi se predvsem pri ekstraselarnem širjenju pojavijo lokalni učinki. Vidni izpadi so različnih vrst in stopenj, kar je odvisno od rasti tumorja; od značilne bitemporalne hemianopsije do manjših skotomov. Oftalmoplegije so relativno redke in se pojavijo ob širjenju v kavernozni sinus. Pri agresivnih prolaktinomih se občasno srečamo z destrukcijo lobanjskega dna, temporalno epilepsijo ali hidrocefalusom. Večji kot je tumor, večja je verjetnost hipopituitarizma – vse bolnike z makroprolaktinomom je treba testirati v smeri morebitne hipofizne disfunkcije.

Zdravljenje hiperprolaktinemije lahko uvedemo zaradi lokalnih učinkov tumorja ali učinkov same hiperprolaktinemije. Velika večina mikroprolaktinomov (93 % v 4 do 6 letih opazovanja) se s časom ne veča. Morebitno povečanje je značilno povezano s porastom PRL, zaradi česar lahko bolnike sledimo z določanjem PRL. Makroadenomi zahtevajo zdravljenje, še posebej v primeru invazije ali kompresije okolnih struktur. Pri mikroadenomih se glede zdravljenja odločimo individualno in upoštevajoč prisotno klinično sliko. Bolnike spremljamo z meritvami PRL in po potrebi z MR/CT ter meritvami mineralne kostne gostote.

Dopaminski agonisti so praviloma terapija izvora za hiperprolaktinemijo. Razen znižanja PRL pri več kot 90 % bolnikov pride tudi do zmanjšanja morebitnega prolaktinoma. V Sloveniji imamo na voljo kabergolin (ki ga bolniki prejemajo v bolnišnici, v lekarnah ga ni) in bromokriptin. Kabergolin je učinkovitejši, ima manj stranskih učinkov in se jemlje 1 do 2-krat tedensko. Deluje tudi pri nekaterih bolnikih, ki so odporni na bromokriptin. V velikih odmerkih ga povezujejo s povečanim tveganjem bolezni srčnih zaklopk. PRL navadno upade v nekaj tednih, zmanjšanje tumorja zaznamo po nekaj mesecih. Motnje vida in disfunkcija hipofize navadno izzvenijo, prav tako simptomi. Med pogostejšimi stranskimi učinki sta slabost in posturalna hipotenzija. Pri ženskah, ki želijo zanositi, navadno uvedemo bromokriptin.

Prolaktinomi se zaradi uspešnosti medikamentoznega zdravljenja izjemoma zdravijo kirurško (praviloma transsfenoidalno), in sicer pri neuspešni terapiji z zdravili ali ženskah z velikimi makroprolaktinomi, ki želijo zanositi (zaradi možnosti dodatnega povečanja tumorja). Redko je potrebno tudi radioterapevtsko zdravljenje za preprečitev rasti rezidualnega tumorja pri velikih, na kabergolin odpornih makroadenomih po operaciji. Ženske z mikroprolaktinomi, ki želijo zanositi, lahko ob neuspehu terapije z dopaminskim agonistom zdravimo s klomifenom ali gonadotropini. Pri premenopavzalnih ženskah z mikroprolaktinomi se lahko ob neprenešanju ali neuspehu dopaminskega agonista odločimo za terapijo z estrogenom in gestagenom.

Makroprolaktinemija

Pri nekaterih ljudeh je prisoten makroprolaktin, v katerem je prolaktin v dimerni oz. polimerni obliki navadno povezan z imunoglobulini G. Pri obdelavi vzorca s polietilenglikolom (PEG) velike molekule precipitirajo, tako da se določi le monomerna oblika. Če prolaktin po obdelavi s PEG znaša manj kot 40–50 % celotnega, lahko potrdimo makroprolaktinemijo. Nekateri menijo,

da je hiperprolaktinemijo mogoče pripisati makroprolaktinemiji le v primeru, da je monomerni prolaktin v mejah normale. Makroprolaktinemija nima bioloških učinkov ali pa so le-ti manj izraženi kot pri pravi hiperprolaktinemiji. Ocena morebitne prisotnosti makroprolaktinemije je zlasti pomembna pri odsotnosti klinične slike ter mejnih vrednostih prolaktina, saj v primeru potrjene makroprolaktinemije nadaljnja diagnostika z MR glave ni potrebna. Po nekaterih podatkih se makroprolaktinemija potrdi pri 40 % preiskovancev s hiperprolaktinemijo.

Učinek kavlja (ang. hook effect)

Pri uporabi dvostopenjskih imunoradiometričnih in kemoluminometričnih metod opozarjajo na možnost zasičenja testnih protiteles pri zelo velikih koncentracijah prolaktina, povezanih z večjimi prolaktinomi, in posledično prenizkega rezultata testa. V takih primerih priporočajo razredčitev vzorca (1:100) za izključitev učinka zanke.

Zaključek

Hiperprolaktinemija je pomemben vzrok motenj menstrualnega cikla in neplodnosti. Ne glede na stopnjo je vedno treba ugotoviti vzrok hiperprolaktinemije, saj so občasno v ozadju nevarna stanja. Zdravljenje prave hiperprolaktinemije z dopamimskim agonistom je praviloma uspešno.

Priporočena literatura

1. Molitch ME. Prolactin in human reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL (eds). Yen & Yaffe's Reproductive Endocrinology. 7th Ed. Elsevier Saunders, 2014.

1. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011: 96: 273-88.

Bolezni ščitnice in vpliv na ginekološko-reproduktivno funkcijo

Simona Gaberšček

Uvod

Najpogostejša bolezen, ki lahko povzroča motnjo v delovanju ščitnice, je avtoimunski Hashimotov tiroiditis (HT). Zanj je značilna zvišana koncentracija protiteles proti ščitnični peroksidazi (antiTPO) in/ali proti tiroglobulinu (antiTg). V poteku bolezni različno dolgemu obdobju čezmernega delovanja ščitnice (hipertiroze) običajno sledi normalno delovanje ščitnice (evtiroza), temu pa premajhno delovanje ščitnice (hipotiroza). Na možnost HT moramo pomisliti pri ženskah s HT v družinski anamnezi, pri ženskah s sladkorno boleznijo tipa I, pri ženskah z drugimi avtoimunskimi boleznimi (perniciozna anemija, primarna biliarna ciroza, vitiligo, celiakija, prezgodnja odpoved delovanja jajčnikov, Sjögrenov sindrom), pri ženskah s palpatorno čvrsto ščitnico.

Ščitnica in sindrom policističnih jajčnikov

Pojavnost Hashimotovega tiroiditisa (HT) je veliko pogostejša pri ženskah s sindromom policističnih jajčnikov (angl. polycystic ovary sindrome, PCOS) kot v splošni populaciji. HT ugotavljajo pri kar 22,5 do 27 % žensk s PCOS, pri ženskah v rodni dobi je sicer pojavnost protiteles antiTPO 11-18 %, pojavnost protiteles antiTg pa 9-15 %. V Sloveniji odkrijemo letno 166 novih primerov HT/100.000 prebivalcev oziroma skoraj 3500 novih primerov. Vzrok za pogostejši sočasni pojav HT in PCOS še ni pojasnjen. Pri neplodnih ženskah je avtoimunska bolezen ščitnice pogostejša kot pri kontrolah (relativno tveganje 2,1). HT povezujejo s povečanim tveganjem za neplodnost, splav in prezgodnji porod. PCOS pa je najpogostejši vzrok anovulatorne neplodnosti, povezujejo ga tudi s povečanim tveganjem za nosečnostno sladkorno bolezen, zvišan krvni tlak in prezgodnji porod. Zanimivo je, da je morebitna povezava med PCOS s HT ter neplodnostjo kljub temu še zelo slabo raziskana. Ena od redkih raziskav ugotavlja, da imajo bolnice s PCOS in zvišano koncentracijo protiteles antiTPO večje tveganje za rezistenco na klomifen citrat z razmerjem obetov 7,7.

Manifestne motnje v delovanju ščitnice in neplodnost

Kvalitetnih raziskav o povezavi med manifestnimi motnjami v delovanju ščitnice in neplodnostjo je v literaturi zelo malo, izsledki pa niso enoznačni. Večina raziskav je opredeljevala vpliv teh motenj na menstrualni ciklus in s tem posredno na plodnost. Bolnice z manifestno hipertirozo (znižana koncentracija TSH, zvišana koncentracija ščitničnih hormonov) ali manifestno hipotirozo (zvišana koncentracija TSH, znižana koncentracija ščitničnih hormonov) imajo pogosteje neredne menstruacije kot zdrave ženske, kar lahko zmanjšuje njihovo zmožnost zanositve. V eni od raziskav so ugotavljali neredne menstruacije pri 22 % hipertirotičnih

bolnic in 8 % zdravih kontrol, v drugi pri 68 % hipotirotičnih bolnic (s koncentracijo TSH nad 15 mE/L) in 12 % kontrol. Pri neplodnih ženskah (in tudi pri vseh ostalih) je zato te motnje seveda treba zdraviti, saj zdravljenje ugodno vpliva na nivo TSH in ščitničnih hormonov in s tem morda tudi na plodnost. Pri vseh ženskah, ki pridejo po pomoč zaradi neplodnosti, zato svetujejo meritev TSH.

Subklinična hipotiroza in neplodnost

Za subklinično hipotirozo je značilna zvišana koncentracija TSH in normalna koncentracija ščitničnih hormonov. V literaturi je na tem področju precej zmede, saj avtorji za opredelitev subklinične hipotiroze upoštevajo zelo različne koncentracije TSH in bolezni ščitnice pogosto ne opredelijo. Zavedati se moramo, da rahlo zvišana koncentracija TSH še ne pomeni nujno ščitnične bolezni. Na meritev TSH namreč vplivajo številni predanalitični in analitični dejavniki ter dnevni ritem TSH. Menimo, da je pri ženskah z zvišano koncentracijo TSH najprej treba ugotoviti, ali imajo bolezen ščitnice. To ugotavljamo z anamnezo, kliničnim pregledom, ultrazvočnim pregledom ščitnice, meritvijo TSH in ščitničnih hormonov ter meritvijo ščitničnih protiteles. Z opravljenimi preiskavami večinoma uspemo potrditi ali izključiti bolezen ščitnice. Pri ženskah, ki načrtujejo zanositev in imajo bolezen ščitnice ter koncentracijo TSH nad zgornjim območjem normalnih vrednosti, se vedno odločimo za zdravljenje z L-T4. Večinoma se za zdravljenje odločimo tudi, če je ob ugotovljeni bolezni ščitnice koncentracija TSH nekoliko pod zgornjim območjem normalnih vrednosti, a še normalna. Zdravljenje namreč ni tvegano, z njim zagotovimo povsem normalno koncentracijo TSH že pred zanositvijo in s tem povečamo verjetnost, da bo TSH tudi med nosečnostjo ostal v želenem območju.

Smernice navajajo, da pri ženskah s subklinično hipotirozo in negativnimi protitelesi, ki načrtujejo naravno zanositev (brez OBMP), ni prepričljivih dokazov o koristnosti zdravljenja z L T4. Kljub temu smernice pri njih priporočajo razmislek o zdravljenju z L-T4, saj lahko s tem preprečimo prehod v hujšo hipotirozo v primeru nosečnosti. Ni povsem jasno, kakšna bolezenska stanja se skrivajo pod pojmom subklinična hipotiroza z negativnimi protitelesi, zato je izsledke raziskav težko vrednotiti. Kot navedeno zgoraj, se pri tovrstnih bolnicah najprej potrudimo opredeliti vzrok in se šele nato odločamo o zdravljenju.

Evtirotični Hashimotov tiroiditis in neplodnost

Podatkov o povezavi med evtirotičnim HT (normalna koncentracija TSH, zvišana koncentracija protiteles antiTPO in/ali antiTg) in neplodnostjo je malo. Izsledki nekaterih raziskav kažejo, da imajo neplodne ženske pogosteje zvišano koncentracijo protiteles antiTPO kot plodne. Kot smo že omenili, imajo ženske s PCOS pogosteje HT kot ženske brez PCOS. Ni dokazov, da bi zdravljenje z L-T4 pri evtirotičnih ženskah z zvišano koncentracijo protiteles, ki načrtujejo naravno zanositev (brez OBMP), izboljšalo plodnost, zato ga smernice ne priporočajo.

Oploditev z biomedicinsko pomočjo

Nedavna metaanaliza je pokazala, da zdravljenje z L-T4 pri ženskah z zvišano koncentracijo protiteles antiTPO ne vpliva na delež nosečnosti v postopku OBMP, poveča pa delež porodov (razmerje obetov 2,76, 95-odstotni interval zaupanja: 1,20-6,44). Proučevanja uspešnosti OBMP pri ženskah z evtirotičnim HT ne nudijo rezultatov, ki bi omogočali trdne zaključke. Nekateri so ugotovili slabši uspeh OBMP, drugi tega niso potrdili. Podobno velja za poskuse

zdravljenja z L T4 pri ženskah z evtirotičnim HT. Zaradi tega smernice navajajo, da sicer ni dovolj dokazov, da bi zdravljenje z L-T4 povečalo uspešnost OBMP pri evtirotičnih ženskah z zvišano koncentracijo protiteles antiTPO, vendar je o tem zdravljenju treba razmišljati, saj ni tvegano, lahko pa je koristno. Nekateri so poskušali pri teh ženskah povečati verjetnost zanositve tudi z nizkimi odmerki glukokortikoidov. Smernice takšne poskuse odsvetujejo.
Izsledki raziskav kažejo, da se z naraščanjem koncentracije TSH zmanjšuje uspešnost OBMP. Pri ženskah s subklinično hipotirozo, ki so v postopkih OBMP, zato smernice svetujejo zdravljenje z L-T4. Ciljni TSH je pod 2,5 mE/L.

Spodbujanje jajčnikov

Postopki OBMP včasih vključujejo kontrolirano spodbujanje jajčnikov, pri katerem se serumska koncentracija estradiola zelo poviša in je primerljiva z vrednostjo v pozni nosečnosti. Zvišana koncentracija estradiola poveča sintezo in s tem serumsko koncentracijo prenosne beljakovine za tiroksin (angl. thyroxine-binding globulin, TBG), kar lahko zniža koncentracijo prostih ščitničnih hormonov in zviša koncentracijo TSH. Postopek pogosto vključuje tudi humani horijev gonadotropin (HCG), ki je strukturno podoben TSH in je zato zmožen stimulirati receptor za TSH na ščitnični celici. Posledica vezave HCG na receptor za TSH je pospešena sinteza ščitničnih hormonov, porast njihove serumske koncentracije ter padec koncentracije TSH. Zaradi vseh teh sprememb ni presenetljivo, da so izsledki raziskav o vplivu spodbujanja jajčnikov na serumsko koncentracijo TSH in ščitničnih hormonov protislovni. Nekateri so med postopkom in še en mesec po njem ugotovili zvišano koncentracijo TSH in prostega tiroksina (pT4), v nekaterih raziskavah je bila ob tem koncentracija pT4 normalna ali znižana. Koncentracija TSH je naraščala sorazmerno s koncentracijo estradiola. Porast je bil bolj izražen pri ženskah z zvišano koncentracijo protiteles antiTPO. Sindrom ovarijske hiperstimulacije je zaplet OBMP, ki je posledica prekomerne odzivnosti na spodbujanje rasti foliklov. Ženske s tem zapletom se glede koncentracije TSH in pT4 niso razlikovale od žensk brez tega zapleta. Stimulacija jajčnikov je pri 64 % žensk, ki so se že zdravile z L-T4 zaradi hipotiroze in so imele pred stimulacijo koncentracijo TSH pod 2,5 mE/L, povzročila v času dodatka HCG porast koncentracije TSH nad 2,5 mE/L. Smernice zato svetujejo meritev TSH bodisi pred bodisi eden do dva tedna po spodbujanju jajčnikov, saj je lahko interpretacija rezultatov med spodbujanjem otežena. Če ugotovimo zvišano koncentracijo TSH, ponovimo meritev po dveh do štirih tednih, ker je možno, da se bo koncentracija TSH v tem času normalizirala.

Zaključek

Motnje v delovanju ščitnice pomembno vplivajo na ginekološko-reproduktivno funkcijo, zato jih moramo ustrezno diagnostično opredeliti in zdraviti. S tem lahko povečamo verjetnost zanositve.

Priporočena literatura

1. Gaberšček S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2015; 172: R9-21.

2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Thyroid 2017; 27: 315-89.

3. Zaletel K, Gaberšček S, Pirnat E, Krhin B, Hojker S. Ten-year follow-up of thyroid epidemiology in Slovenia after increase in salt iodization. Croat Med J 2011; 52: 615-21.

4. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and children. Eur Thyroid J 2014; 3: 76-94.

5. Anon. Zunajtelesna oploditev. Potek. Ljubljana: Klinični oddelek za reprodukcijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana. Dosegljivo 10.02.2018 na URL: http://www.reprodukcija.si/zunajtelesna-oploditev/stopnje-pri-zunajtelesni-oploditvi/

6. Anon. Zunajtelesna oploditev. Sindrom ovarijske hiperstimulacije. Maribor: Oddelek za reproduktivno medicino in ginekološko endokrinologijo, UKC Maribor. Dosegljivo 10.02.2018 na URL: https://www.ukc-mb.si/ivf/zunajtelesna-oploditev/zapleti/sindrom-ovarijske-hiperstimulacije-ohss/

Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo

Eda Vrtačnik Bokal

Uvod

Tehnike asistirane reprodukcije (angl. Assisted Reproductive Technology – ART) zajemajo vsa zdravljenja in postopke, ki vključujejo rokovanje v pogojih in vitro z jajčnimi celicami, semenskimi celicami in zgodnjimi zarodki z namenom sprožiti nosečnost. To vključuje zunajtelesno oploditev (ZTO) in prenos zarodkov, prenos gamet, zigot ali zarodkov v jajcevode (v Sloveniji ne izvajamo), zamrzovanje gamet in zgodnjih zarodkov, darovanje jajčnih celic in darovanje zarodkov (v Sloveniji ni dovoljeno) in nadomestno materinstvo (v Sloveniji ni dovoljeno). Med tehnike asistirane reprodukcije ne sodijo intrauterine inseminacije (IUI) s semenskimi celicami partnerja ali z darovanimi semenskimi celicami.

Postopke oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) delimo na znotrajtelesno oploditev in zunajtelesno oploditev (ZTO).

Pri znotrajtelesni oploditvi vnašamo semenske celice v spolne organe ženske ali vnašamo jajčne celice skupaj s semenskimi celicami v spolne organe ženske.

Pri zunajtelesni oploditvi združujemo jajčne celice in semenske celice zunaj telesa ženske ter vnašamo zgodnje zarodke v spolne organe ženske.

Postopki OBMP so postopki, kjer pride do nosečnosti brez spolnega odnosa.

Nadzorovano spodbujanje jajčnikov

Nadzorovano spodbujanje jajčnikov oz. NSJ (angl. Controlled Ovarian Stimulation – COS) je spodbujanje z jajčnike vzbujajočimi učinkovinami – gonadotropini - z namenom sprožitve in razvoja številnih jajčnih foliklov in pridobitvijo številnih jajčnih celic pri aspiraciji foliklov. S tem izboljšujemo stopnjo nosečnosti in stopnjo rojstev pri postopkih ZTO. Zaradi številnih jajčnih foliklov, v katerih se v granuloznih celicah sintetizira estradiol (E2), pride do visoke nefiziološke ravni E2 v serumu, kar povzroči prezgodnji vrh LH (luteinizirajoči hormon) in prezgodnjo luteinizacijo v razvijajočih jajčnih foliklih. V sedanjem času uporabljamo za nadzorovano spodbujanje jajčnikov gonadotropine v kombinaciji z agonisti ali antagonisti gonadoliberinov, kar predstavlja pomemben doprinos k izboljšanju uspešnosti postopkov ZTO zaradi preprečitve nastanka vrha LH.

Agonisti gonadoliberinov v kombinaciji z gonadotropini v postopkih zunajtelesne oploditve

Agonisti gonadoliberinov delujejo preko receptorsko vodenega mehanizma. Enkratni odmerek agonista gonadoliberinov spodbudi hitro zmanjšanje hipofizne gonadotropinske receptorske vezalne kapacitete, ki traja približno 12 ur. Ta navzdol reguliran proces je voden preko vezave molekul agonista gonadoliberinov na membranske receptorje. Hormoni, vezani na receptorje, se počasi degradirajo s proteolizo, izguba receptorjev je povezana z znatnim zmanjšanjem sinteze in sproščanja FSH in LH. Namen zdravljenja z agonisti gonadoliberinov je preprečevanje nastanka vrha LH in fluktuacije serumske ravni LH, ki ima negativen vpliv na izid spodbujanja jajčnikov v postopku ZTO. Agoniste gonadoliberinov lahko uporabljamo v dnevnih odmerkih ali v depojskih oblikah. Tako je postal tako imenovani dolg protokol z regulacijo navzdol «zlati standard« za postopke ZTO, ker je nastanek spontanega vrha LH ob skrbnem vnašanju agonistov gonadoliberinov postal praktično zanemarljiv, pa tudi zaradi narave rasti jajčnih foliklov, ki so spodbujeni izključno z zunanjim vnašanjem gonadotropinov. Čakanje na regulacijo navzdol pomeni, da je nato rast in razvoj jajčnih foliklov spodbujena zgolj z zunanjim vnosom FSH, ki odstrani vso endogeno kontrolo zaporednega rekrutiranja in selekcije foliklov. Kontinuirana regulacija navzdol s kombinacijo negativnih povratnih dejavnikov jajčnika, spodbujenega z zunanjim vnosom FSH, vodi v izrazito zaviranje izločanja hipofiznega LH.

Z vnašanjem agonistov gonadoliberinov pričnemo v lutealni fazi, da lahko v največji meri zmanjšujemo učinke hitrega spodbujanja (angl. flare-up), ki nastopijo v prvih dneh vnašanja agonistov gonadoliberinov. Posledična menstruacijska krvavitev je znak znižane ravni endogenega spodbujanja jajčnikov. Hipofizna desenzibilizacija se lahko vzdržuje z dnevnimi odmerki ali z depojskimi oblikami z različno dolgim delovanjem. Hitro spodbujanje in poslabšanje bolezni se kažeta z dvigom serumske ravni FSH in LH ter trajata 3–6 dni. Ena izmed fizioloških posledic je nastajanje funkcionalnih cist v jajčnikih in v takšnem primeru spodbujanje rasti foliklov z gonadotropini časovno odmaknemo.

Štirinajst dni po začetku dnevnega vnašanja ali po depojskem vnašanju agonistov gonadoliberinov se opravi ultrazvočni pregled jajčnikov in maternice. Hipofizna desenzibilizacija je dosežena, če je serumska raven E2 < 0,05 nmol/L in če pri ultrazvočni preiskavi ne izmerimo foliklov v jajčnikih, katerih premer je večji od 5 mm in endometrij ni debelejši od 5 mm.

Če serumska raven E2 in ultrazvočna preiskava ne ustrezata kriterijem hipofizne desenzibilizacije, še 3–7 dni uporabljamo dnevne odmerke agonistov gonadoliberinov. Depojske oblike agonistov gonadoliberinov delujejo 28 dni po prvem vnosu.

Ko so doseženi kriteriji hipofizne desenzibilizacije, nadaljujemo z vnosom dnevnih odmerkov agonistov gonadoliberinov istočasno z dnevnimi odmerki gonadotropinov za spodbujanje in rast več foliklov, dokler ne dosežemo kriterijev treh dominantnih foliklov, in sicer premera 18–22 mm. S tem dosežemo kriterij za zorenje jajčnih celic z vnosom hCG, ki mora delovati 34–36 ur, nato napravimo nadzorovano aspiracijo foliklov z ultrazvokom (Slika 1).
Prenos zarodkov opravimo 3. ali 5. dan po aspiraciji foliklov. Potrebna je tudi lutealna podpora z dnevnimi odmerki progesterona, ki jo pričnemo dan po aspiraciji foliklov in nadaljujemo do menstruacije oziroma do 7. tedna nosečnosti.

DAN MC	22.	23.	24	25	26.	27	28	1.	2.	3.	4	5.	6.	7.	8.	9	10.	11	12	13.	14	15	16	17.
Zdravila	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A G	A G	A G	A G	A G	A G	A G	A G	A G	
															UZ									UZ

Slika 1: Shematski prikaz dolgega protokola kombinacije agonistov gonadoliberinov in gonadotropinov

Legenda:
MC – menstruacijski ciklus
A – agonisti gonadoliberinov
G – gonadotropini
UZ – ultrazvočna preiskava

Antagonisti gonadoliberinov v kombinaciji z gonadotropini v postopkih zunajtelesne oploditve

Za vzpostavitev hipofizne desenzibilizacije uporabljamo tudi antagoniste GnRH, ki prav tako povzročijo hipofizno desenzibilizacijo, le da način njihovega delovanja temelji na kompetitivni blokadi GnRH receptorjev s preprečitvijo spodbujajočega učinka endogenega GnRH na celice možganskega priveska in naglo znižajo izločanje gonadotropinov. Zavrejo vrh LH in preprečijo prezgodnjo ovulacijo ter luteinizacijo brez začetnega učinka flare-up. Zaviranje izločanja LH je bolj izražena v primerjavi s FSH zaradi različne oblike gonadotropinske regulacije in podaljšanega razpolovnega časa FSH.

Spodbujanje jajčnikov pričnemo drugi dan menstruacijskega ciklusa z vnašanjem dnevnih odmerkov gonadotropinov. Uporabljamo lahko fiksni protokol ali fleksibilni protokol. Pri fiksnem protokolu dodamo antagoniste gonadoliberinov po petem dnevu spodbujanja jajčnikov z gonadotropini (sedmi dan menstruacijskega ciklusa), pri fleksibilnem pa tedaj, ko vodilni folikel doseže velikost 14 mm. Pri fiksnem protokolu osmi dan menstruacijskega ciklusa opravimo ultrazvočni pregled jajčnikov in maternice ter po presoji določimo serumsko raven E2 (slika 2).

Nadaljujemo z ultrazvočnim merjenjem foliklov, merjenjem debeline endometrija in oceno razvojne stopnje endometrija, dokler niso izpolnjeni kriteriji za zrele folikle (trije vodilni folikli v povprečju dveh premerov > 17 mm). Takrat je indiciran vnos hCG za zorenje jajčnih celic v

enem odmerku, apliciramo ga 34–36 ur pred ultrazvočno vodeno aspiracijo jajčnih foliklov.

Pri ženskah, pri katerih z ultrazvočno preiskavo ugotovimo, da imajo visoko tveganje za razvoj zapleta neposrednega spodbujanja jajčnikov, za zorenje jajčnih celic namesto hCG uporabimo agoniste gonadoliberinov.

Za lutealno podporo prejmejo bolnice progesteron vsak dan do menstruacije oziroma do 7. tedna nosečnosti.

Pri bolnicah, kjer se zaradi hormonsko odvisnega raka dojke pred kemoterapijo odločimo za shranjevanje jajčnih celic ali zgodnjih zarodkov, v stimulacijski protokol uvedemo še Letrozol® 5 mg od 2. dneva ciklusa dalje. hCG apliciramo, ko vodilni folikli dosežejo velikost 19–21 mm v premeru.

Za spodbujanje jajčnikov lahko uporabimo tudi preparat gonadotropina (rFSH – s podaljšanim delovanjem 7 dni), ki ženski omogoči prijaznejšo stimulacijo z eno samo aplikacijo. Uporabljamo jih pri ženskah, kje pričakujemo normalno odzivnost jajčnikov.

Prednost antagonistov gonadoliberinov v primerjavi z agonisti gonadoliberinov je, da je čas vnašanja dnevnih odmerkov zdravil krajši za dva tedna ali več. Prav tako antagonisti gonadoliberinov ne povzročajo začetnega učinka hitre ponovitve in poslabšanja bolezni ter nastajanja funkcionalnih cist. Tveganje za nastanek zapleta neposrednega spodbujanja jajčnikov je tako manjše. Glede stopnje živorojenih otrok sta oba protokola enakovredna.

DAN MC	1	2	3	4	5	6	7	8
		G	G	G	G	G	G	
							Ant	UZ

Slika 2: Shematski prikaz kratkega protokola kombinacije antagonistov gonadoliberinov in gonadotropinov

Legenda:
MC – menstruacijski ciklus
G – gonadotropini
Ant – antagonisti gonadoliberinov
UZ – ultrazvočna preiskava

Spodbujanje jajčnikov v minimalno spodbujenem ciklusu

Omenjeni protokol je bolnicam prijaznejša različica spodbujanja jajčnikov z uporabo antagonistov GnRH. Minimalno spodbujen ciklus je vsak protokol, kjer gre za manjši in/ali krajši vnos gonadotropinov. Na KO za reprodukcijo v Ljubljani uporabljamo protokol, kjer s spodbujanjem jajčnikov pričnemo 5. dan menstruacijskega ciklusa.

Primeren je za mlade ženske do vključno 35 let starosti, v 1. ali 2. postopku ZTO in z dobro ovarijsko rezervo.

Modificiran spontani ciklus s HCG

Postopke zunajtelesne oploditve v modificiranem spontanem ciklusu uporabljamo pri mladih ženskah s tubarnim vzrokom neplodnosti ali pri ženskah, ki slabo reagirajo na visoke odmerke gonadotropinov.

S spremljanjem začnemo 10. dan menstruacijskega ciklusa. Pri ciklusih, ki so krajši od 28 dni, se odločimo individualno. Ko je vrednost E2 > 0,39 nmol/l do 1,2 nmol/l, velikost dominantnega folikla >16 mm (v povprečju 2 premerov), LH negativen in viden periovulatorni endometrij, apliciramo hCG za zorenje jajčne celice in opravimo aspiracijo folikla 34 ur po vnosu hCG.

Menstruacijski ciklus lahko modificiramo z uporabo GnRH antagonista (Cetrotide) in nizkimi odmerki gonadotropinov. Za zorenje jajčne celice uporabimo hCG.

Shranjevanje genetskega materiala

Način shranjevanja genetskega materiala je odvisen od starosti bolnice in vrsti bolezni. Dodajanje agonistov gonadoliberinov za prevencijo učinkov gonadotoksične kemoterapije še ni v celoti pojasnjeno in ostaja predmet različnih raziskav. Za večino bolnic je še vedno najprimernejše aktivno pristopanje s tehnikami asistirane reprodukcije. To razmišljanje je posledica velikega napredka na področju zamrzovanja genetskega materiala, posebno z uvedbo vitrifikacije. Prav zaradi tega spodbujanje rasti večjega števila jajčnih foliklov z vnašanjem gonadotropinov predstavlja najbolj uveljavljeno metodo v ohranjanju reproduktivne sposobnosti pri ženskah. Vnašanje gonadotropinov lahko pričnemo kadarkoli v menstruacijskemu ciklusu. V obdobju 10 do 15 dni po pričetku vnašanja z aspiracijo jajčnih foliklov pridemo do jajčnih celic, ki jih lahko zamrznemo ali oplodimo in nato zamrznemo zarodke. Za spodbujanje jajčnikov vedno uporabljamo kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov ter nato jajčne celice zorimo z agonisti gonadoliberinov, da se izognemo sindromu hiperstimulacije jajčnikov.

Intrauterina inseminacija

Indikacije za intrauterino inseminacijo (IUI) so nepojasnjena neplodnost ženske, blaga oblika moške neplodnosti in blage oblike endometrioze ter PCOS. Preden pričnemo s postopki IUI, moramo preveriti prehodnost jajcevodov. Neposredno spodbujanje jajčnikov je v primerjavi z zunajtelesno oploditvijo, kjer želimo dobiti večje število jajčnih celic in zarodkov, za IUI drugačno; predvsem v milejši obliki nadzorovanega spodbujanja jajčnikov, saj želimo v izogib mnogoplodni nosečnosti spodbuditi rast največ treh vodilnih foliklov. Če se ženska prekomerno odzove na spodbujanje jajčnikov, moramo tak postopek prekiniti ali ga preusmeriti v postopek zunajtelesne oploditve.

Spodbujanje pri postopku IUI poteka enako kot pri postopku zunajtelesne oploditve, le z nižjimi odmerki zdravil. Rast foliklov kontroliramo z ultrazvočno preiskavo in po potrebi določamo serumsko raven E2. Ko vodilni folikli dosežejo velikost > 17 mm v premeru, vnesemo en odmerek hCG za zorenje jajčnih celic. Priprava semena v laboratoriju, kjer ločimo gibljive spermije od druge semenske tekočine, poteka neposredno pred izvedbo inseminacije, 36 ur po

vnosu hCG.

Pogosto za spodbujanje – predvsem pri bolnicah s PCOS – uporabljamo klomifen citrat. Klomifen je nesteroidni selektivni modulator estrogenskih receptorjev, ki inhibira estrogenske receptorje v hipotalamusu, inhibira negativno zanko estrogenov za sproščanje gonadotropinov in spodbudi regulacijo hipotalamične-hipofizne ovarijske osi navzgor. Z odmerjanjem pričnemo 5. dan menstruacijskega ciklusa in zaključimo 9. dan menstruacijskega ciklusa. Z ultrazvočnim spremljanjem rasti foliklov pričnemo 12. dan menstruacijskega ciklusa. hCG za zorenje jajčnih celic apliciramo, ko vodilen folikel meri 18 mm v premeru. Klomifen naj bi uporabljali največ v 6 ciklusih.

Pri bolnicah s PCOS se je izkazalo, da boljše rezultate dosegamo z zaviralci aromataz, ki zavirajo delovanje encima aromataza. Ta encim preoblikuje androgene, nastale v jajčnikih, v estrogene s tem, da katalizira aromatizacijo androstendiona, pri čemer nastane estradiol oz. estron. Zaviralce aromataz vnašamo od 3. do 7. dneva menstruacijskega ciklusa. Nadaljnji postopek je enak kot pri vnašanju klomifena.

Podatki iz literature opisujejo statistično pomembno višji stopnjo živorojenih otrok po uporabi letrozola v primerjavi s klomifenom (OR 1.55) pri bolnicah s PCOS, in sicer na račun ekspresije genov, ki vplivajo na implantacijo.

Zaključek

Spodbujanje jajčnikov z gonadotropini predstavlja temeljni klinični postopek v postopkih zunajtelesne oploditve. Z uvedbo antagonistov gonadoliberinov za preprečevanje sindroma hiperstimulacije jajčnikov in zorenjem jajčnih celic z agonisti gonadoliberinov je ta postopek postal zelo varen in predstavlja velik napredek pri obravnavanju bolnic v postopku zunajtelesne oploditve.

Literatura

1. Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MP, Conaghan CJ, Black WP, Yates RW, Coutts JR. Combined gonadotropin-releasing hormone analog and exogenous gonadotropins for ovulation induction in infertile women: efficacy related to ovarian function assessment. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 376–81.

2. Sandow J, Engelbart K, von Rechenberg W. The different mechanisms for supression of pituitary and testicular function. Med Biol 1985; 63: 192–200.

3. Pelletier G, Dube D, Guy J, Seguin C, Lefebvre FA. Binding and internalization of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist by rat gonadotrophic cells. A radioautographic study. Endocrinology 1982; 111: 1068–76.

4. Filicori M, Cognigni GE, Arnone R, Carbone F, Falbo A, Tabarelli C, Ciampaglia W, Casadio P, Spettoli D, Pecorari R. Role of different GnRH agonist regimens in pituitary suppression and the outcome of controlled ovarian hyperstimulation. Hum Reprod 1996; 11 Suppl 3: 123–32.

5. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Hum Reprod 2000; 15: 2333–40.

6. Ditkoff EC, Cassidenti DL, Paulson RJ, Sauer MV, Paul WL, Rivier J, Yen SS, Lobo RA. The gonadotropin-releasing hormone antagonist (Nal-Glu) acutely blocks the luteinizing hormone surge but allows for resumption of folliculogenesis in normal women. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1811–7.

7. Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma biactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. J ClinEndocrinol Metab 1992; 75: 820–5.

8. Qublan HS, Amarin Z, Tahat YA, Smadi AZ, Kilani M. Ovarian cyst formation following GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact. Hum Reprod 2006; 21: 640–4.

9. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2006; 12: 651–71.

10. Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary sindrome:systematic review and meta-anlysis. Gynecol Endocrinol 2015;31:917-21.

11. Wallace K, Johnson V, Sopelac V, Hines R. Clomiphene citrate versus letrozole: molecular analysis of the endometrium in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2011;96:1051-56.

3. SKLOP KONTRACEPCIJA

Predstavitev novosti slovenskih priporočil za rabo kontracepcije

Bojana Pinter

Uvod

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) vsakih šest let izda priporočila o rabi kontracepcije (KC) v obliki meril primernosti pri predpisovanju posameznih kontracepcijskih metod (angl. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use), ki so oblikovana v okviru SZO s pomočjo različnih mednarodno priznanih strokovnjakov. Priporočila so namenjena kot pomoč pri izdelavi nacionalnih priporočil posamezne države, katerih izdelava naj upošteva nacionalno zdravstveno politiko, potrebe, prioritete in vire. Na osnovi priporočil SZO svoja merila, običajno eno leto za SZO, izdajo tudi v Združenem kraljestvu (angl. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use) in Združenih državah Amerike (angl. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use). Omenjene publikacije so bili temeljni viri za pripravo naših nacionalnih smernic (oz. po novi terminologiji nacionalnih priporočil) za rabo nujne KC, kombinirane hormonske KC, progestogenske oralne KC in maternične vložka, ki smo jih objavili v letih 2011 in 2012. Po sklepu Razširjenega strokovnega kolegija za ginekologijo in porodništvo z dne 14. 3. 2017 so priporočila veljavna do revizije oz. do sprejetja novih priporočil. Ob tem smo leta 2017 natisnili broširano zbirno tabelo stanj in kategorij primernosti rabe posameznih kontracepcijskih metod, ki bo kmalu na voljo tudi v elektronski obliki v Mediately Registru zdravil ter kot interaktivno orodje v istoimenski mobilni aplikaciji.

Z namenom, da stalno sledimo strokovni literaturi in posodabljamo in na novo oblikujemo priporočila za rabo KC, smo konec leta 2016 v okviru Slovenskega društva za reproduktivno medicino ustanovili Delovno skupino za kontracepcijo. Pripravili smo že posodobitve nacionalnih priporočil za rabo nujne KC, pripravljamo tudi priporočila za rabo KC po porodu in po umetni prekinitvi nosečnosti (UPN), kar predstavljamo v nadaljevanju.

Novosti slovenskih priporočil za rabo nujne kontracepcije

Slovenska priporočila za rabo nujne kontracepcijo so v fazi potrjevanja pri pristojnih organih. Predlog priporočil prinaša nekaj novosti, predvsem podrobna navodila za rabo nujne z levonorgestrelom (LNG) glede na telesno težo oz. maso in rabo nujne KC z ulipristalacetatom (UPA) ob hormonski KC. Spremembe so tudi pri rabi oralne nujne KC ob dojenju. Ker se UPA in LNG izločata v mleko, se dojenje odsvetuje še sedem dni (prej 36 ur) po zaužitju UPA in osem ur (prej šest ur) po zaužitju LNG.

Nova priporočila prinašajo priporočilo o izbiri med UPA in LNG. Nujna KC z UPA je učinkovitejša pri preprečevanju nosečnosti kot nujna KC z LNG v prvih 120 urah po nezaščitenem spolnem odnosu (NSO). Obe metodi sta neučinkoviti, če se vzameta po ovulaciji. Pri izbiri ene ali druge

metode je treba upoštevati tudi druge dejavnike:

- **Med 72 in 120 urami po NSO:** nujna KC z LNG je manj učinkovita, če je vzeta več kot 72 ur po NSO. Nujna KC z UPA je bolj učinkovita oralna nujna KC kot LNG, če je do NSO prišlo pred 72–120 urami (3–5 dnevi).

- **Med 0 in 72 urami po NSO:** odločitev o izbiri najustreznejše oblike oralne nujne KC je odvisna od:
  - tveganja za zanositev po NSO: če je do NSO prišlo v zadnjih 5 dneh pred ovulacijo, je tveganje za zanositev zelo veliko in je nujna KC z UPA prva izbira oralne nujne KC.
  - nedavne uporabe progestogena: če je ženska pred kratkim uporabljala progestogen (npr. potreba po nujni KC zaradi pozabljene KOK ali POK), je učinkovitost nujne KC z UPA teoretično lahko zmanjšana. Ni znano, ali je ob prisotnosti progestogena v krvnem obtoku nujna KC z UPA manj učinkovita kot nujna KC z LNG. Priporočljivo je razmisliti o uporabi LNG namesto UPA.
  - tveganja za zanositev po nadaljnjih NSO, če pride do zamude pri začetku uporabe redne kontracepcije: učinkovitost UPA, da zavre ovulacijo, se zmanjša, če se progestogen uporabi v naslednjih 120 urah. Zato je priporočljivo, da se hormonske kontracepcije ne začne uporabljati v prvih 5 dneh po rabi nujne KC z UPA, medtem ko se jo po rabi nujne KC z LNG lahko začne uporabljati takoj. Če je do NSO že prišlo in je tveganje za nosečnost nizko, je priporočljivo takoj pričeti z uporabo hormonske kontracepcije, lahko sočasno z nujno KC z LNG; s tem zmanjšamo tveganje za zanositev pri nadaljnjih NSO.
  - telesne teže/ITM: učinkovitost nujne KC z LNG je lahko zmanjšana pri ženskah, težkih > 70 kg oz. z ITM > 26 kg/m2. V teh primerih se priporoča nujna KC z UPA ali dvojni odmerek LNG (3 mg). Ni znano, kaj je bolj učinkovito.
  - zdravil, ki inducirajo encime: učinkovitost nujne KC z UPA ali LNG bi lahko bila zmanjšana, če ženska jemlje ali je v zadnjih 4 tednih jemala induktorje jetrnih encimov. Priporočljivo je uporabiti dvojni odmerek LNG (3 mg). Uporabe dvojnega odmerka UPA se trenutno ne priporoča.
  - dojenja: pri izključnem dojenju v prvih 6 mesecih po porodu je LNG prva izbira nujne oralne kontracepcije, saj je ob tem potrebno prekiniti dojenje le za 8 ur, pri UPA pa za 7 dni.

Predlog slovenskih priporočil za rabo kontracepcije po porodu in po UPN

Slovenska priporočila za rabo kontracepcije po porodu in po UPN so v fazi končnega oblikovanja. V predlogu priporočil bodo podrobno predstavljena priporočila za svetovanje kontracepcije po porodu in po UPN po posameznih metodah. Izhajajoč iz naše dobre klinične prakse smo oblikovali tudi večstopenjsko svetovanje. Prikazujemo kratek povzetek predloga priporočil.

Svetovanje o KC ob porodu – da bi bila svetovanje in uporaba kontracepcije po porodu dosledna in učinkovita, naj svetovanje o kontracepciji po porodu poteka v petih stopnjah:

1. stopnja: svetovanje o KC pred porodom, v zadnjem trimesečju nosečnosti (izbrani ginekolog).
2. stopnja: svetovanje in izbira KC takoj po porodu, ob odpustu iz porodnišnice (lečeči ginekolog).
3. stopnja: svetovanje in izbira KC šest tednov po porodu (izbrani ginekolog) (Tabela 1).

Tabela 1: Primeren začetek uporabe posameznih kontracepcijskih metod po porodu.

Čas po porodu	**Doječa mati**	**Nedoječa mati**
Takoj po porodu	laktacijska amenoreja* kondom spermicidi* prekinjeni odnos* sterilizacija	kondom progestogenska KC spermicidi* prekinjeni odnos* sterilizacija
≥ 3 tedne po porodu	progestogenska KC nujna oralna KC	kombin. hormonska KC, če ni dejav. tveganja za VTE nujna oralna KC
≥ 4 tedne po porodu	maternični vložek (z bakrom, s hormonom)	maternični vložek (z bakrom, s hormonom) naravne metode KC*
≥ 6 tednov po porodu	kombinirana hormonska KC (delno dojenje) diafragma* sterilizacija	kombin. hormonska KC, če so dejav. tveganja za VTE diafragma* sterilizacija
≥ 6 mesecev po porodu	kombinirana hormonska KC (ne glede na dojenje)	

* manj učinkovite kontracepcijske metode

4. stopnja: svetovanje o KC **tri do šest mesecev po porodu** (izbrani ginekolog).
5. stopnja: svetovanje o KC **čez eno leto** (izbrani ginekolog).

Svetovanje po KC po UPN – da bi bila svetovanje in uporaba kontracepcije po UPN dosledna in učinkovita, naj svetovanje o kontracepciji po UPN poteka v petih stopnjah:

1. stopnja: svetovanje in izbira KC **ob napotitvi na UPN** (izbrani ginekolog).
2. stopnja: svetovanje in izbira KC **ob UPN** (lečeči ginekolog).
3. stopnja: svetovanje in izbira KC **2–3 tedne po UPN** (izbrani ginekolog).
4. stopnja: svetovanje o KC **tri mesece po UPN** (izbrani ginekolog).
5. stopnja: svetovanje o KC **čez eno leto** (izbrani ginekolog).

V svetovanju kontracepcije po UPN je potrebno poudariti prednosti dolgodelujoče kontracepcije: učinkovitost, varnost in enostavnost rabe.

Novosti v mednarodnih priporočilih za rabo kontracepcije

Leta 2015 je SZO izdala zadnja priporočila za rabo kontracepcije. Nekatere spremembe, ki jih uvajajo zadnja priporočila SZO (npr. bolj razdelana KC ob dojenju in po porodu, KC ob povrhnjem tromboflebitisu, nujna KC z UPA), smo mi uvedli že v naših objavljenih priporočilih.

Podrobno je razdeljena raba KC ob različni antiretrovirusni terapiji; to stanje nova angleška priporočila sicer ukinjajo zaradi hitro spreminjajočih se shem zdravljenja.

Leta 2016 so izšla zadnja angleška in ameriška priporočila za rabo KC. Le-ta prinašajo spremembe glede kontracepcije ob gestacijski trofoblastni bolezni, podrobneje razdelijo prirojene in pridobljene bolezni srca in na novo uvajajo stanja po bariatričnih operacijah, ob multipli sklerozi in cistični fibrozi. V zbirnih tabelah na prvo mesto postavljajo dolgodelujočo kontracepcijo – maternične vložke in podkožne vsadke, pred drugo progestogensko in kombinirano hormonsko kontracepcijo. Vse pomembne spremembe in novosti bomo uvrstili v posodobitve naših priporočil.

Zaključek

Slovenska priporočila za rabo kontracepcije so dragocena pomoč zdravnikom pri kliničnem odločanju o najprimernejši obliki kontracepcije upoštevajoč zdravstveno stanje, okoliščine in želje posamezne uporabnice kontracepcije.

Literatura

1. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T, Bizjak 0grinc U. Smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. Zdrav Vestn. 2012;81:277–88.

2. Pinter B, Korošec S, Srnovršnik T. Smernice za rabo progestogenske oralne kontracepcije. Zdrav Vestn. 2012;81:355–62.

3. Pinter B, Trojner Bregar A, Imamović Kumalić S. Slovenske smernice za rabo maternič nega vložka. Zdrav Vestn. 2012;81:589–601.

4. Bizjak Ogrinc U, Korošec S, Pinter B. Smernice za rabo nujne kontracepcije. Zdrav Vestn. 2011;80:727–33.

5. World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition. Geneva: World Health Organisation; 2015 [Cited 2018 Feb 09]. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

6. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. London: Faculty of sexual and reproductive healthcare; 2016:1–175 [cited 2018 Feb 09]. Available from: https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ukmec-2016/

7. Center for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2016;65:1–103 [Cited 2018 Feb 09]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6503.pdf

Izbira kontracepcije po 40. letu starosti ženske

Ksenija Rakić

Uvod

Kljub temu, da plodnost žensk po 40. letu naravno upade, ženske potrebujejo kontracepcijo dokler ne dosežejo menopavze, če se želijo izogniti neželeni nosečnosti. Ker ženske v obdobju perimenopavze pogosto trpijo za simptomi, povezanimi z nihanjem ravni hormonov (vazomotorni simptomi, nihanja v razpoloženju, neredne ali močne menstruacijske krvavitve) in so izpostavljene različnim tveganjem kot mlajše ženske, se morajo ginekologi posebej posvetiti možnostim kontracepcije pri starejših ženskah.

Značilnosti poznega reproduktivnega obdobja

Plodnost s starostjo naravno upada. Ženske se od sredine 30. let soočijo s sorazmerno strmim upadom plodnosti. Zaradi slabše kakovosti in manjšega števila jajčnih celic je pri ženskah med 40. in 44. letom verjetnost zanositve ob nezaščitenih spolnih odnosih v enem letu od 10–20 %. Nosečnost in porod po 40. letu prinašata večje tveganje za hujše zaplete pri materi in otroku kot pred 40. letom. Višja starost matere je povezana z višjimi stopnjami spontanega splava, poporodnih krvavitev, predležeče posteljice, gestacijskega diabetesa in povišanega krvnega tlaka med nosečnostjo. Perimenopavza je prehodno obdobje pred menopavzo, ki se konča po enem letu brez menstruacijske krvavitve. V tem obdobju ženske preidejo od normalnih menstruacijskih ciklusov z ovulacijo do prenehanja ovulacije in menstruacije. To obdobje običajno traja od 4 do 5 let. Za obdobje perimenopavze so značilni neredni menstruacijski ciklusi. Močne menstruacijske krvavitve, postkoitalne krvavitve in intermenstruacijske krvavitve zahtevajo ustrezno ginekološko obravnavo in preiskavo ne glede na to, ali ženska uporablja kontracepcijo ali ne. Z leti se tveganje za bolezni povečuje, kar skupaj s simptomi perimenopavze in njihovim zdravljenjem pomeni, da potrebujejo starejše ženske izrazito drugačno obravnavo od mlajših žensk. Tveganje za bolezni srca in ožilja se v obdobju perimenopavze poveča. Pogostost venske trombembolije se znatno poveča med 40. in 60. letom, in sicer se pojavi pri 1 od 1000 žensk, medtem ko je to razmerje pri mlajših ženskah 1 na 10.000. Prav tako se s starostjo povečajo tveganje za raka dojk, endometrija ali jajčnikov, medtem ko se tveganje za raka materničnega vratu zmanjša. Zdravstveni delavci s področja ginekologije in porodništva bi morali ženske po 40. letu poučiti o s starostjo pogojenem večjem tveganju za bolezni srca in ožilja, vensko trombembolijo, debelost in večino ginekoloških rakov, saj to lahko vpliva na izbiro metode kontracepcije. Zaradi nižje ravni estrogenov po 40. letu se zniža tudi mineralna kostna gostota, kar poveča tveganje za osteoporozne zlome.

Metode kontracepcije

Ginekologi bi morali razpravljati o učinkovitosti, tveganju, prednostih in slabostih vseh razpoložljivih kontracepcijskih metod. Zaradi manjše plodnosti postanejo vse kontracepcijske metode pri višji starosti učinkovitejše.

Maternični vložek (angl. intrauterine device – IUD) je učinkovita metoda povratne kontracepcije. IUD je narejen iz plastike, sprošča baker ali pa hormon progestogen-levonorgestrel (LNG). Maternični vložek z bakrom je zelo učinkovita nehormonska metoda kontracepcije, ki ne povzroča s hormoni povezanih stranskih učinkov. Je primerna metoda kontracepcije predvsem za ženske, ki so že rodile in želijo učinkovito, dolgotrajno metodo kontracepcije; za ženske, pri katerih se odsvetuje uporaba drugih vrst kontracepcije; za ženske, ki ne želijo več otrok in se ne želijo sterilizirati. Vendar se ta metoda povezuje z močnejšimi, bolj bolečimi in daljšimi menstruacijskimi krvavitvami, zato ni primerna za ženske z močnimi menstruacijskimi krvavitvami ali ženske v obdobju perimenopavze, ki imajo neredne menstruacijske cikluse. Maternični vložek z bakrom, ki vsebuje >300 mm2 bakra in ga vstavimo pri 40. ali po 40. letu lahko ostane in situ do enega leta po zadnji menstruacijski krvavitvi, če se ta pojavi pri 50. ali po 50. letu starosti. Če je ženska mlajša od 50 let, lahko bakreni maternični vložek ostane in situ še dve leti po zadnji menstruacijski krvavitvi. Maternični vložek z 52-miligramov levonorgestrela (LNG-IUD) Mirena® se za potrebe kontracepcije in ob hujših menstruacijskih krvavitvah zamenja po 5 letih, v primeru rabe za zaščito endometrija med hormonskim nadomestnim zdravljenjem z estrogeni pa po 4 letih. Po sedanjih podatkih je tveganje za vensko trombembolijo, možgansko kap ali miokardni infarkt zaradi uporabe materničnega vložka z levonorgestrelom zelo majhno oziroma ga sploh ni. Večina žensk pred vstavitvijo intrauterine kontracepcije ne potrebuje posebnih preiskav. Vendar je verjetnost ginekoloških patologij pri ženskah, starejših od 40 let, večja kot pri mlajših ženskah. Dodatne preiskave, kot so ginekološki ultrazvok in biopsija endometrija, se lahko opravijo bodisi pred ali ob vstavitvi intrauterine kontracepcije pri ženskah z močnimi ali nerednimi menstruacijskimi krvavitvami, posebno če druga zdravljenja niso bila učinkovita. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare podpira razširjeno uporabo Mirene® kot kontracepcijsko metodo do 55. leta starosti, če se vstavi po 45. letu ali pozneje in se ne uporablja kot progestogenska komponenta za zaščito endometrija pri hormonskem nadomestnem zdravljenju.

Najučinkovitejša metoda kontracepcije z 0,05-% stopnjo neuspešnosti, ki ni pogojena s starostjo, je progesteronski podkožni vsadek. Implantat Nexplanon® vsebuje 68 mg etonogestrela in se za namene kontracepcije zamenja vsaka 3 leta. Ženskam lahko povemo, da podkožni vsadki niso povezani s povečanim tveganjem za vensko trombembolijo, možgansko kap ali miokardni infarkt in ne vplivajo na mineralno kostno gostoto.

Depo injekcija s 150 mg medroksiprogesteron acetata Depo Provera® se vbrizga intramuskularno vsakih 12 ali 13 tednov. Uporaba depo injekcij je povezana z majhno izgubo mineralne kostne gostote, ki se običajno povrne po prekinitvi uporabe. Ne glede na starost je treba ženske, ki uporabljajo depo injekcije, pregledati vsaki 2 leti, da se ocenijo prednosti in tveganja uporabe.
V Sloveniji sta kot progesteronska oralna kontracepcija (POK) registrirana dva preparata z učinkovino dezogestrel (Cerazette®, Cerelle®). POK je pomembna izbira za ženske, ki želijo učinkovito preprečiti zanositev, saj ima manj kontraindikacij kot kombinirana hormonska kontracepcija (KHK) in se pod določenimi pogoji uporablja tudi pri kroničnih boleznih. Z zmanjšanjem plodnosti, ki nastopi z višjo starostjo, postanejo tablete, ki vsebujejo le progesteron,

vse bolj učinkovite. Progesteronske tablete ne povečajo tveganja za vensko trombembolijo, možgansko kap ali miokardni infarkt in ne vplivajo na mineralno kostno gostoto. POK se lahko uporablja od menarhe do menopavze oz. 55 leta starosti, ko se pojavi naravni upad plodnosti. Če uporabnica želi prenehati z jemanjem POK prej, se lahko po potrebi dvakrat zapored izmeri raven FSH v razmiku enega do dveh mesecev, ob jemanju POK. Če sta obe izmerjeni vrednosti FSH > 30 IU/l, je to znak popuščanja delovanja jajčnikov, z rabo POK ali pregradno kontracepcijo naj uporabnica nadaljuje še eno leto oz. dve leti, če je mlajša od 50 let. Med kombiniranimi tabletami se ženskam po 40. letu priporoča kombinirana hormonska kontracepcija z levonorgestrelom ali noretisteronom zaradi morebitnega nižjega tveganja za vensko trombembolijo, kombinirana hormonska kontracepcija z ≤ 30 g etinilestradiola pa se priporoča zaradi morebitnega nižjega tveganja za vensko trombembolijo, bolezni srca in ožilja ter možgansko kap v primerjavi s tabletami, ki vsebujejo večje odmerke estrogena. Pri ženskah, starejših od 40 let, tveganje za srčno-žilna obolenja narašča s starostjo in se z jemanjem KHK ob prisotnih dejavnikih tveganja (debelost, povišan krvni tlak, sladkorna bolezen, kajenje) še poveča. Če ni prisotnih dejavnikov tveganja, se KHK lahko uporablja do menopavze oz. do 50. leta starosti. Ženskam po 50. letu se svetuje, da prenehajo z jemanjem kombinirane hormonske kontracepcije in uporabijo drugo, varnejšo metodo.

Ginekologi bi morali ženske opozoriti, da sterilizacija ne spremeni ali odpravi menstruacijskih krvavitev. Do morebitne spremembe menstruacijskih krvavitev po sterilizaciji lahko pride, kadar ženske prenehajo z drugo metodo kontracepcije.

Ženskam po 40. letu, ki potrebujejo kontracepcijo, je po nezaščitenem spolnem odnosu treba nuditi nujno kontracepcijo, v kolikor ne želijo zanositi.

Na splošno lahko vse ženske prenehajo s kontracepcijo pri 55. letu starosti, saj je možnost spontane zanositve tudi pri ženskah, ki še imajo menstruacijske krvavitve, zelo majhna. Maternični vložki se ne smejo pustiti in situ za nedoločen čas, ko jih več ne potrebujemo za kontracepcijo, saj lahko postanejo žarišče okužbe.

Kombinirana hormonska kontracepcija se lahko uporablja pri ženskah mlajših od 50 let kot alternativa hormonskemu nadomestnemu zdravljenju za lajšanje simptomov menopavze in preprečitev izgube mineralne kostne gostote.

Zaključek

Za ženske v 40. letih starost sama po sebi ni odločilni faktor pri izbiri kontracepcije. Po dopolnjenem 50. letu se odsvetuje uporaba kombinirane hormonske kontracepcije, saj so tveganja za zaplete večja v primerjavi s kontracepcijskimi metodami brez estrogena, ki so pri tej starosti prav tako zanesljive. Progesteronska oralna kontracepcija in maternični vložek z levonorgestrelom se lahko varno uporabljata do 55. leta, ko se lahko domneva naravna izguba plodnosti. Obe zaščiti prinašata tudi druge prednosti, kot so šibkejše in manj boleče menstruacijske krvavitve ter zaščita endometrija.

Literatura

1. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare (FSRH). Contraception for Women Aged Over 40 Years. 2017. https://fsrh.org/standards-and-guidance-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017/1fsrh-guideline-contraception-for-women-aged-over-40-years-2017.pdf

2. Pinter B, Trojner Bregar A, Imamović Kumalić S. Slovenske smernice za rabo materničnega vložka. Zdrav Vestn 2012; 81:589-601.

3. Pinter B, Korošec S,Srnovršnik T. Slovenske smernice za rabo progestogenske oralne kontracepcije. Zdrav Vestn 2012; 81: 355-62.

4. Pinter B. Korošec S, Srnovršnik T, Bizjak Ogrinc U. Slovenske smernice za rabo kombinirane hormonske kontracepcije. Zdrav Vestn 2012; 81: 277-88.

5. The ESHRE Capri Workshop Group. Female contraception over 40. Hum Reprod Update 2009; 15: 599-612.

Izbira kontracepcije pri adolescentkah

Polona Kores Testen

Uvod

Adolescenca oz. mladostništvo je obdobje najhitrejšega razvoja v življenju, v katerem otrok dozori v odraslo osebo. WHO definira adolescenco kot obdobje med 10. in 19. letom življenja. Natančneje ločimo zgodnjo (od 10 do 13 let), srednjo (od 14 do 16 let) in pozno (od 17 do 19 let) adolescenco. Spolni razvoj je najbolj intenziven v obdobju adolescence in v tem času biološka zrelost prehiteva psihosocialno zrelost. Zaradi burnih čustev, hitrih odločitev in tveganih vedenj tudi v spolnem življenju, so adolescenti izpostavljeni negativnim posledicam spolnosti, kot sta neželena nosečnost in prezgodnje materinstvo ter spolno prenosljive bolezni (SPB), ki puščajo posledice na zdravstveno stanje tako v adolescenci kot čez vse življenje. Po podatkih raziskav o spolnem vedenju slovenskih srednješolcev imajo slovenski adolescenti prvi spolni odnos najpogosteje med 15. in 17. letom starosti. Pri 15 letih je spolno aktivnih okoli 20 % deklet, do 17. leta starosti pa 57 % deklet. Ob zadnjem spolnem odnosu je kontracepcijo uporabilo skoraj dve tretjini slovenskih 15-letnic. V 74 % kondom, v 17 % pa kontracepcijske tablete.

Svetovanje o kontracepciji

Svetovanje o kontracepciji in razgovor o SPB je najbolje opraviti med 13. in 15. letom starosti. Ne glede na spolno aktivnost mladostnice je potrebno rutinsko spregovoriti o kontracepciji, o potrebi po njej in mladostnico spodbuditi, da spregovori o morebitnih skrbeh in dvomih ter pričakovanjih v zvezi s kontracepcijo.

Zagotovitev zaupnosti je prvi korak v odnosu med mladostnico in njenim zdravnikom. Obrazložiti je treba poklicno molčečnost, če je mladostnica stara več kot 15 let. Potrebna je natančna anamneza, ki naj bo odvzeta na prijazen način in brez obtoževanja. Svetovanje naj bo prilagojeno razvojni stopnji in potrebam mladostnice, saj se seksualno življenje in dojemanje le-tega ter način reševanja problemov med mladostniki razlikuje. Izredno pomembno je svetovanje abstinence, saj predstavlja 100 % zaščito pred neželeno nosečnostjo in SPB. Kljub temu, da se opredelijo za abstinenco, veliko mladostnic v tem ne vztraja. Po podatkih ameriške raziskave, je kar 88 % zapriseženih abstinenci imelo spolne odnose, 5 % pa je bilo okuženih s SPB. Zato pogovor o abstinenci obnavljamo ob vsakem obisku. Kljub odločitvi za abstinenco vsem mladostnicam – tudi tistim z istospolnimi partnerkami – predstavimo primerne metode kontracepcije. Obrazložimo potrebo po uporabi kondoma za zaščito pred neželeno nosečnostjo in SPB ter predstavimo možnost in dostopnost urgentne kontracepcije.

Cilj svetovanja kontracepcije pri mladostnici je poiskati varno in učinkovito metodo, ki bo za uporabnico primerna in seveda reverzibilna. Potrebno je pretehtati prednosti in slabosti

vsake metode in upoštevati njeno zanesljivost ter enostavnost aplikacije. Uporabnica mora biti seznanjena z možnimi vplivi na vzorec krvavitve, stranskimi učinki ter časom do ponovne vzpostavitve plodnosti, da ne bi uporabe kontracepcije predčasno prekinila. Vrsto kontracepcije izberemo glede na obstoječe kontraindikacije in potrebo po dodatnih koristih kontracepcije. Mladostnico seznanimo, da ginekološki pregled, razen za vstavitev maternicnega vložka, ob pričetku uporabe kontracepcije ni potreben.

Izbira kontracepcije

Svetovanje kontracepcije mladostnici pričnemo s predstavitvijo najbolj zanesljivih metod. Raziskave so pokazale, da so najzanesljivejše dolgo delujoče reverzibilne metode, kot sta maternični vložek (IUD) in podkožni kontracepcijski implantat. Po podatkih ameriške raziskave The Contraceptive CHOICE Project so mladostnice ob uporabi kombinirane hormonske kontracepcije zanosile 20-krat pogosteje kot pri uporabi dolgo delujočih kontracepcijskih metod. Po primernem svetovanju se je kar 69 % mladostnic med 14. in 17. letom odločilo za dolgo delujočo kontracepcijo, od tega 63 % za podkožni implantat. Od 61 % mladostnic, ki so se odločile za dolgo delujočo zaščito med 18. in 20. letom, jih je 71 % izbralo maternični vložek. Tudi vztrajanje uporabnic pri tej vrsti zaščite je večje. Po enem letu je 81 % mladostnic med 14. in 19. letom ostalo na dolgo delujoči kontracepciji, le 44 % na ostalih vrstah kontracepcije. Mladostnice so s to vrsto zaščite zelo zadovoljne, kar v 75 % v primerjavi s 42-% zadovoljstvom z ostalimi metodami kontracepcije. Za mladostnice je dolgotrajna reverzibilna zaščita zelo primerna, saj ne zahteva dodate skrbi s strani uporabnice in je zanesljiva s stopnjo nosečnosti <1 % na leto. Od dolgo delujoče kontracepcije so v Sloveniji dostopni maternični vložki (IUD), in sicer maternični vložek z bakrom (Cu-IUD) in levonorgestrelom (LNG-IUD). Po smernicah se lahko uporabljajo od menarhe dalje. Vstavitev je pri nuliparah bolj boleča in bolečine lahko vztrajajo še nekaj mesecev. Več kot polovica jih navaja nelagodje ob vstavitvi. Po izsledkih raziskav je IUD varna metoda kontracepcije za mladostnice. Tveganje za vnetje je povečano 20 dni po vstavitvi, kasneje sam IUD ne poveča tveganja za pelvično vnetje. Med mladimi uporabnicami IUD ni bilo razlik v pojavnosti pelvičnega vnetja v primerjavi z enako starimi uporabnicami hormonske kontracepcije ali kontracepcijskega implantata. Ekspulzija IUD je pri nuliparah pogostejša, predvsem pri uporabi Cu-IUD. Ocenjeni odstotek ekspulzij pri vseh uporabnicah IUD je 3 5 %, pri mladostnicah pa 5 22 %. V prvih treh mesecih kumulativna razlika v ekspulzijah med 14 do 19-letnimi in 20 do 45-letnimi uporabnicami še ni statistično značilna (3,5 % : 2,5 %), po 36 mesecih pa je pri mladih dvakrat večja (18,8 % : 9,3 %). Ekspulzija sicer ni resen zaplet, vendar poveča tveganje za neželeno nosečnost. Ekspulzija v preteklosti ni kontraindikacija za ponovno vstavitev IUD. Spremembe vzorca krvavitev so večinoma vzrok za prenehanje uporabe IUD, zato je potrebno dobro svetovanje, da uporabnica spremembe pričakuje. Kontracepcijski implantat, ki v Sloveniji ni na tržišču, je dolgotrajna zaščita, ki se aplicira subkutano. Izloča etonogestrel, aktivno učinkovino dezogestrela in zagotavlja kontracepcijo tri leta. Stranski učinek so krvavitve.

Progestogenske injekcije, DMPA (depo medroksiprogesteron acetat) so učinkovita dolgotrajna zaščita. Za mladostnice so primerne, saj je aplikacija potrebna le štirikrat letno. Zaradi manjšega izločanja estrogena med uporabo DMPA prihaja do padca kostne gostote. To ni kontraindikacija za podaljšano predpisovanje. Raziskave kažejo, da se kostna gostota po prenehanju uporabe večinoma povrne na normalo. Podatkov, ki povezujejo zlome v mladosti ali tokom življenja s podaljšano (> 2 leti) uporabo DMPA pri mladostnicah, je premalo. Pri uporabnicah, ki se odločijo za to vrsto zaščite, spodbujamo zdravo življenje, rekreacijo in zadosten vnos

kalcija in vitamina D ter odsvetujemo kajenje. Pri mladostnicah, ki imajo povečano tveganje za osteoporozo, je primerno svetovati druge dolgo delujoče metode kontracepcije. Merjenje kostne gostote pred predpisovanjem ni potrebno, prav tako ni potrebno dodajanje estrogena. Plodnost po DMPA se vrne zakasnjeno, in sicer dobro leto po zadnji injekciji.
Kombinirane kontracepcijske tablete (KOK) so najbolj pogosto uporabljana zaščita med mladostnicami v Sloveniji in po svetu. Ob redni uporabi so zanesljive, a ravno redna uporaba je v tej starostni skupini vprašljiva. Pri mladostnicah je uspešnost dvakrat manjša kot pri starejših uporabnicah, zato je nujno narediti načrt rednega jemanja. Primerne kontracepcijske tablete izberemo glede na odmerek estradiola in progestinsko komponento in njen protrombotičen učinek, antiandrogeno delovanje in možnost stabilizacije endometrija. Pomembno je upoštevanje kontraindikacij – predvsem stanj, ki doprinesejo k povečanemu tveganju za vensko tromboembolijo (VTE). Poleg klasičnega načina jemanja 21/7 se lahko jemljejo podaljšano (84/7) in kontinuirano. Raziskave so pri podaljšanem jemanju pokazale enako ali celo manj pogosto pojavljanje prebojnih krvavitev, manj zatekanja, utrujenosti in menstrualne bolečine.
Kljub pričakovanju, da bodo mladostnice zaradi enostavnejše tedenske aplikacije dalj časa vztrajale pri uporabi kontracepcijskega kožnega obliža kot pri uporabi KOK, so raziskave pokazale ravno nasprotno. Zadnje raziskave kažejo večje tveganje za VTE pri uporabi obliža kot pri KOK, zato naj ne bo metoda izbora pri uporabnicah, ki želijo podaljšano uporabo.
Za uporabo kontracepcijskega vaginalnega obročka je potrebno je svetovanje o vstavitvi in včasih učenje na pelvičnem modelu. Če je moteč, ga lahko med odnosi odstranijo za največ tri ure. Raziskave farmakokinetike kombinacije hormonov v Nuva Ringu so pokazale, da se hormona zadovoljivo sproščata ne le 21, temveč tudi 35 dni, zato je idealen za podaljšano uporabo z menjavo na en mesec. Pri uporabnicah, ki želijo kontinuirano uporabo, se priporoča odstranitev obroča za 4 dni, kadar pride do več kot 5-dnevne kontinuirane vmesne krvavitve.
Progestogenska oralna kontracepcija (POP), ki je na voljo v Sloveniji, vsebuje dezogestrel. Redno jemanje dezogestrela inhibira ovulacijo v 98,3 %, medtem ko preostale POP delujejo kontraceptivno predvsem zaradi zgostitve cervikalne sluzi. Imajo krajšo razpolovno dobo kot KOK in zahtevajo natančno odmerjanje, zato niso priporočene kot kontracepcija izbora za mladostnice. Ostajajo alternativa za tiste, ki želijo oralno kontracepcijo in imajo kontraindikacijo za estrogen.

Uporabo kondoma svetujemo zmeraj; tudi kot dodatek bolj zanesljivim metodam kontracepcije za preprečevanje prenosa SPB – dvojna zaščita.

Ostale pregradne kontracepcijske metode (diafragma in spermicidi), naravne metode in prekinjen odnos ne nudijo zaščite pred SPB in jih mladostnikom ne svetujemo.

Običajno uporabnice pričnejo z aplikacijo kontracepcije ob rednem perilu. V tem času lahko neželeno zanosijo, zato se priporoča s kontracepcijo pričeti takoj. Po »quick-start« metodi lahko pričnemo s katerokoli kontracepcijo kadarkoli v ciklusu, če z veliko verjetnostjo izključimo nosečnost. V tem primeru je prvi teden uporabe kontracepcije potrebna dodatna pregradna kontracepcija.

Zaključek

Izbira kontracepcije pri mladostnicah naj bo prilagojena tako potrebam kot tudi sposobnostim mladostnice, da bo izbrano vrsto kontracepcije dosledno jemala. Najboljša zaščita je dvojna zaščita – kombinacija kondoma z zanesljivejšo zaščito za kombinacijo zaščite pred SPB in

neželeno nosečnostjo. Mladostnica lahko poleg uporabe kondoma uporablja katerokoli od obstoječih vrst kontracepcije. Po zadnjih raziskavah so najbolj priporočene dolgo delujoče metode, kot so IUS, lahko tudi podkožni kontracepcijski implantat in DMPA. Kljub temu je pred odločitvijo za vstavitev maternične vložka pri mladostnicah, ki še niso rodile, potrebno premisliti, če je to zanje dejansko optimalna zaščita. Del svetovanja kontracepcije naj bo zmeraj tudi svetovanje abstinence.

Literatura

1. Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. Pediatrics. 2014;134.e1244,

2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 710: Counseling Adolescents About Contraception. 2017

3. McNicholas C, Madden T, Secura G, Peipert JF. The contraceptive CHOICE project round up: what we did and what we learned. Clin Obstet Gynecol 2014;57:635-43.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 539: Adolescents and long acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Obstet Gynecol. 2012;120:983-8

5. The faculty of sexual and reproductive healthcare. FSRH Guideline Quick Starting Contraception, 2017

Ambulantna obravnava pacientk z medikamentno prekinitvijo nosečnosti

Marija Rebolj Stare
Tamara Sedinšek
Vilma Kovač

Uvod

Medikamentna prekinitev nosečnosti (MPN) je postala uveljavljen način prekinitve neželene nosečnosti (MPNN) in se je kot alternativa vakuumski aspiraciji ter kiretaži maternične votline pojavila že v začetku sedemdesetih let prejšnjega stoletja. Tudi na področju dokončanja neuspešne nosečnosti predstavlja medikamentno dokončanja spontanega splava (MDSS) dobro uveljavljeno alternativo klasičnemu kirurškemu pristopu z zelo visoko uspešnostjo. MPN se običajno izvaja z uporabo prostaglandinskega analoga misoprostola, ki povzroči mehčanje materničnega vratu in krčenje maternice, in anti-progesterona mifepristona, ki zavre delovanje progesteronskih in glukokortikosteroidnih receptorjev ter poveča občutljivost maternice na delovanje prostaglandinov.

Prednost MPN je predvsem v neinvazivnosti in odsotnosti možnih kirurških zapletov (perforacija maternice, poškodba materničnega vratu, nastanek intrauterinih zarastlin). Možen pa je pojav nekaterih stranskih učinkov (bruhanje, driska, prehoden porast krvnega tlaka), trajanje krvavitve je običajno daljše, prav tako se poveča tveganje za nujno kiretažo maternice. Kljub temu je MPN zaradi svoje visoke uspešnosti in varnosti enakovredna metoda klasičnemu kirurškemu pristopu, kar velja tudi za ambulantno MPNN in MDSS. Prispevek Abbas in sodelavcev o MPNN navaja 93,9-odstotno stopnjo uspešnosti ambulantne MPN do dopolnjenega 70. dne gestacijske starosti. Neželene dogodke (npr. sprejem v bolnišnico zaradi zapletov, potreba po transfuziji) so beležili pri 0,5–0,7 % pacientk. Škotska raziskava iz leta 2010 je ugotovila, da so najpogostejši razlogi, zaradi katerih se pacientke odločijo za ambulantno MPNN sledeči: pacientke se lahko prej vrnejo domov, doma imajo več zasebnosti, hospitalizacija je krajša, doma lahko imajo koga ob sebi. Več kot 80 % žensk v tej raziskavi bi ambulantno izvedbo metode priporočilo prijateljicam.

Tudi v primerih ambulantnega MDSS raziskave ugotavljajo visoko uspešnost metode navkljub zelo različnim protokolom izvajanja. Tako na primer raziskava Sifakisa in sodelavcev iz leta 2005 navaja uspešnost metode pri 90,7 % žensk. Shankar in sodelavci so leta 2007 izvedli prospektivno raziskavo, pri kateri so pacientke z zadržanim splavom na kliniki prejele 800 mg misoprostola vaginalno, v roku naslednje pol ure odšle domov ter preostale odmerke misoprostola zaužile doma. Pri več kot treh četrtinah je prišlo do popolnega izločenja produktov zanositve. Retrospektivna raziskava iz leta 2012 je ugotovila, da je pri 87,8–90,6 % žensk prišlo do popolnega izločenja produktov zanositve po aplikaciji dveh odmerkov misoprostola. Prospektivna raziskava Petersena in sodelavcev iz leta 2013 navaja 78-odstotno uspešnost MDSS

pri pacientkah, ki so ambulantno prejemale ponavljajoče odmerke misoprostola. Odstotek pacientk, pri katerih je kljub MDSS morala biti opravljena kiretaža maternične votline, znaša glede na različne raziskave 9,4–22 %. Ob tem pri ambulantnem MDSS navajajo še 18–23 % nujnih obravnav, večinoma zaradi bolečine in/ali krvavitve.

Naše izkušnje s hospitalno MPN

Na Kliniki za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor smo prvi primer MPNN opravili 28. 1. 2006, 25. 7. 2007 pa smo pričeli redno izvajati tako MPNN kot tudi MDSS. Na začetku je celotno aplikacijo tablet opravljal zdravnik, nato smo postopek poenostavili in si je tablete vaginalno vstavila pacientka sama. Glede na takrat dostopne raziskave smo MPN najprej izvajali do 49. dne (7 + 0/7 tedna) po t. i. nizkem protokolu in od 91. do 111. dne (od 13 + 0/7 do 15 + 6/7 tedna) nosečnosti po t. i. visokem protokolu. V prvem letu izvajanja je bilo 86,7 % vseh MPN (po visokem in nizkem protokolu) zaključenih brez dodatnih obravnav. Mejo za nizek protokol smo nato zvišali na 63 dni (9 + 0/7 tedna) nosečnosti in spustili mejo za visoki protokol na 64. dan oz. 9 + 1/7 tedna nosečnosti. Delež MPN se je postopoma povečeval. Do 31. 1. 2010 smo opravili 687 MPN, od tega je bilo 82,4 % MPNN in 17,6 % MDSS. Kar 92,8 % vseh MPNN je bilo uspešnih, pri 7,2 % je bil potreben kirurški poseg (histeroskopija, abrazija). Resnih zapletov je bilo 0,58 % (sum na endometritis, hematometra, začetni endometritis ob hematometri, krvavitev). Transfuzij ni bilo, prav tako nismo beležili zelo močnih, ogrožajočih krvavitev. Leta 2011 je MPN predstavljala kar 95,4 % vseh želenih prekinitev nosečnosti, kirurški splav je bil opravljen le pri 4,6 % pacientk, pri katerih so bile prisotne kontraindikacije za MPN. Tudi v primeru zadržanega splava (ang. missed abortion) ali snetljivega jajca (ang. blighted ovum) se v veliki večini primerov poslužujemo MPN, pri čemer je uspešnost postopka prav tako zelo visoka. Po analizi 390 pacientk, ki so v letih 2012 in 2013 izvajale MDSS na našem oddelku, smo ugotovili, da je pri kar 87,9 % žensk, ki so MDSS izvajale po nizkem protokolu, in 66,7 % tistih, ki so MDSS opravljale po visokem protokolu, bil postopek uspešen brez kakršnihkoli dodatnih intervencij ali zapletov. Skupna stopnja uspešnosti za MDSS po visokem in nizkem protokolu je bila 83,3-odstotna. Stopnja abrazije 48 ur po začetku aplikacije misoprostola pri vseh pacientkah je bila zelo nizka (7,4 %). Opažali smo pa 15-krat večje tveganje za abrazijo pri pacientkah, ki so MDSS opravljale po visokem protokolu. Zaradi zapletov se je pri nas ponovno obravnavalo 9 % vseh bolnic, najpogosteje zaradi močnejše krvavitve ali smrdečega izcedka iz nožnice, bolečin v spodnjem delu trebuha, povišane telesne temperature in/ali mrzlice. Višja vrednost β-hCG 14 dni po posegu in odsotnost izločenja produktov zanositve v času hospitalizacije sta bili povezani z višjo stopnjo zapletov pri pacientkah. Izmed vseh pacientk, ki smo jih obravnavali zaradi zapletov, je bilo 37,1 % zdravljenih konservativno ali ekspektativno. 40 % (3,5 % vseh pacientk) je potrebovalo abrazijo. 22,9 % (2,1 % vseh pacientk) je potrebovalo histeroskopski poseg. Pri štirih pacientkah so se težave pojavile še pred kontrolo pri izbranem ginekologu 14 dni po postopku. Med decembrom 2015 in marcem 2017 smo analizirali zadovoljstvo pacientk z MDSS v naši ustanovi. Pacientke so po samem postopku izpolnile anonimni vprašalnik, ki so ga prejele pred odpustom. Vključene so bile 104 ženske. Ugotovili smo, da so pacientke s pridobljenimi informacijami o poteku MDSS pred samim postopkom dobro informirane (50 % dobro; 37 % odlično). 75 % sodelujočih bi metodo priporočilo svoji prijateljici. Potreba po analgetični terapiji je znašala 62 %, s ponujeno protibolečinsko terapijo so bile v 77 % zadovoljne. Pri stranski učinkih metode je izstopala psihična bolečina zaradi izgube, ki jo je navajalo 56 % žensk.

Prehod in naše dosedanje izkušnje z ambulantno MPN

Glede na uspešne rezultate in nizko stopnjo zapletov smo se leta 2014 odločili za pričetek uvajanja ambulantne MPNN do 63. dne nosečnosti (9 + 0/7 tedna). Pri tem je potrebno poudariti, da smo že pred tem obdobjem imeli posamezne primere odgovornih žensk, ki so same izrazile željo po splavu v domačem okolju. Z ambulantno MPNN smo tako pričeli 24. 2. 2014. Postopek se je izvajal po nizkem protokolu, pri katerem je pacientka zaužila mifepriston 200 mg in si po 36–48 urah globoko v nožnico vstavila štiri tablete misoprostola po 200 μg. Izdali smo ji tudi recepte za analgetike z navodili, kako naj jih jemlje, in delovni nalog za kontrolo β-hCG 14 dni po postopku.

Na začetku so kontrolni pregled dva tedna po postopku pacientke opravile pri nas, saj smo tako lažje ugotovili, kako prestanejo poseg doma in kakšni so rezultati. V tem prehodnem obdobju je ambulantno MPNN opravljalo 74 žensk. Pri 64 % je bil splav popoln, pri 13 % je bilo prisotno zadržano tkivo, 8 % MPNN je bilo neuspešnih. V primeru zadržanega tkiva je bila pri 67 % potrebna abrazija, pri 33 % pa histeroskopski poseg. Pri neuspešni MPNN smo jih polovico nato dokončali kirurško, pri polovici pa MPNN ponovili. V primeru ponovitve MPNN je polovica (2 % vseh žensk) vseeno potrebovala histeroskopski poseg ali abrazijo. 15 % žensk na kontrolo ni prišlo in so bile domnevno brez težav. V celoti je bila MPN popolna pri 81 % žensk, pri 17 % je bil potreben znotrajmaternični poseg (histeroskopija, abrazija, kirurški splav) in pri 2 % je bilo potrebno antibiotično zdravljenje. Drugih zapletov ni bilo.

Strah pred velikim številom povratnic s težavami se je izkazal za neupravičen, zato smo kontrolo po MPNN do 63. dne nosečnosti od 8. 5. 2014 dalje predali izbranim ginekologom. Od 9 + 1/7 tedna nosečnosti zaradi večjega tveganja za močnejšo krvavitev MPNN od aplikacije misoprostola dalje še vedno izvajamo v bolnišnici po visokem protokolu.

Po koncu leta 2014 smo obdelali podatke za vse do takrat opravljene ambulantne MPNN. Rezultati so prikazani v Tabeli 1. Sama metoda je bila zelo uspešna, pri čemer smo uspešnost opredelili kot izločitev oz. odsotnost gestacijske vrečke in ploda ob kontrolnem pregledu. V primeru neuspešne metode so imele tri pacientke uspešno ponovitev MPN po visokem protokolu, ena je imela kirurški splav. Ena ženska je bila hospitalizirana za preprečitev paničnih napadov.

Tabela 1: Analiza opravljenih ambulantnih MPNN v letu 2014

Opazovana spremenljivka	**Število pacientk (%)**
Skupno število opravljenih ambulantnih MPNN	342
Skupno število uspešnih MPNN	338 (98,83)
Skupno število neuspešnih MPNN	4 (1,17)
Dodatne ambulantne kontrole pri nas	25 (8,55)
Hospitalizacija zaradi krvavitve	6 (1,75)
• terapija z uterotonikom	2 (0,58)
• odstranitev tkiva, ujetega v cervikalnem kanalu	2 (0,58)
• abrazija	2 (0,58)
Sum na zadržano tkivo	31 (9,06)
• napotitev na ambulantno histeroskopijo	15 (4,39)
○ histeroskopija po kontroli ni bila potrebna	2 (0,58)
○ prazna maternična votlina	3 (0,88)
○ odstranjeno zadržano tkivo	7 (2,05)
○ ni podatka	3 (0,88)
• abrazija uterusa	13 (3,8)
• konservativen pristop	3 (0,88)

Kot je razvidno iz tabele, je imelo 8,55 % žensk pri nas dodatne ambulantne kontrole (povprečno 1,8 krat, razpon 1 do 6-krat). Pri 11 (3,22 %) je bila med ambulantno kontrolo potrebna terapija z uterotonikom; povprečno so prejele 0,3 mg metilergometrina intramuskularno. Odstotek hospitalizacij zaradi krvavitve je bil zelo nizek, nobena izmed teh pacientk ni prejela transfuzije, ena pacientka (0,29 %) je prejela intravenozni preparat železa. Skoraj polovica pacientk s sumom na zadržano tkivo je bila napotena na ambulanto histeroskopijo. Za tri pacientke, ki jim je bila svetovana HSC in se k nam niso vrnile, nimamo podatkov o nadaljnjem zdravljenju. Pri dveh ženskah (0,59 %) je bila zaradi suma na endometritis uvedena antibiotična terapija – eni ob abraziji, drugi ob ambulantni kontroli.

Tabela 2: Trend izvajanja MPNN v UKC Maribor v letih 2014–2017

Leto	Hospitalne MPNN po nizkem protokolu	Ambulantne MPNN po nizkem protokolu	Hospitalne MPNN po visokem protokolu	Skupaj
2014	44 (10,8 %)	342 (83,6 %)	23 (5,6 %)	409
2015	/	409 (84,7 %)	74 (15,3 %)	483
2016	/	437 (86,4 %)	69 (13,6 %)	506
2017	/	400 (86,4 %)	63 (13,6 %)	463

Od leta 2014 vsako leto izvedemo okoli 400 ambulantnih MPNN (Tabela 2). Leta 2017 smo pričeli tudi z ambulantnim MDSS do gestacijske starosti 9 + 0/7 tednov. Pacientke so ob razgovoru v naši ambulanti prejele štiri tablete misoprostola, ki so si ga doma same vstavile v nožnico, prav tako so prejele ustrezne recepte za analgetike in ustrezna navodila za jemanje. Glede na trenutno veljavne smernice s področja MDSS mifepristona pri teh pacientkah nismo aplicirali. Zaradi ekspektativnega pristopa pri diagnostiki zadržanega splava in snetljivega jajca je takšnih pacientk sicer manj kot tistih z MPNN. V obdobju od februarja 2017 do konca aprila 2017 je ambulantno MDSS opravilo 14 žensk. Od tega jih je 13 prišlo na kontrolo v našo ambulanto, ena ni prišla in je domnevno brez težav. Pri eni pacientki je bil postopek neuspešen in je potrebovala abrazijo, pri ostalih 12 (85,7 % vseh) je MDSS potekalo brez zapletov. Podobno kot pri MPNN, MDSS od 9 + 1/7 tednov naprej izvajamo hospitalno zaradi večjega tveganja za krvavitev od aplikacije misoprostola dalje.

Zaključek

Glede na naše izkušnje in rezultate je MPNN v domačem okolju do 63. dne nosečnosti varen postopek. Zapleti se ne pojavljajo pogosteje, kot so se ob hospitalni MPNN. Znotrajmaternični poseg po ambulantni MPNN je leta 2014 potrebovalo le 6,73 % vseh žensk, antibiotik z naše strani samo 0,58 %, transfuzija ni bila nikoli potrebna. Zaradi možnega neuspeha MPNN (1,17 % pri nas) je po postopku nujno potrebna kontrola pri ginekologu, ki se ji nekatere ženske izogibajo. Zaradi tega je vsaki posameznici treba posebej poudariti pomembnost kontrole oz. predčasne kontrole v primeru težav. Po naših izkušnjah se mora vrednost β-hCG po posegu določati striktno 14. dan in ne prej, saj so pri prehitri kontroli vrednosti lahko še visoke in posledično pride do nepotrebnih dodatnih kontrol ter suma na zadržano tkivo. Tudi ambulantno MDSS je glede na naše dosedanje izkušnje uspešen in varen postopek, vendar želimo v prihodnosti za še natančnejše rezultate in opredelitev zapletov v analizo vključiti še večje število pacientk.

Priporočena literatura

1. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. Cochrane Database Syst Rev 2011;3: CD002855.

2. Neilson JP, Gyte GM, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2013;3:CD007223.

3. Barceló F, De Paco C, López-Espín JJ, Silva Y, Abad L, Parrilla JJ. The management of MM in an outpatient setting: 800 versus 600 μg of vaginal misoprostol. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012;52:39-43.

4. Abbas D, Chong E, Raymond EG. Outpatient medical abortion is safe and effective through 70 days gestation. Contraception 2015;92:197–9.

5. Cameron S, Glasier A, Dewart H, Johnstone A. Women's experiences of the final stage of early medical abortion at home: results of a pilot survey. J Fam Plann Reprod Health Care 2010;36:213-6.

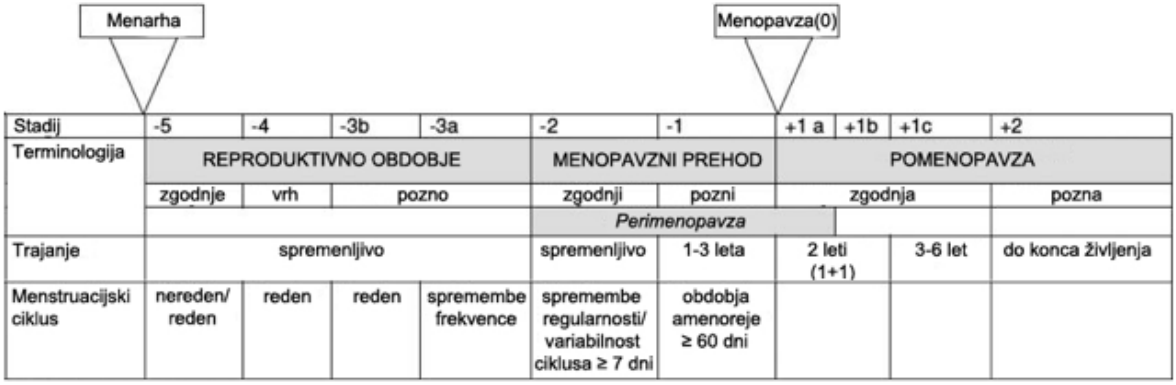
4. SKLOP MENOPAVZA

Hormonske spremembe v perimenopavzi

Ksenija Geršak

Uvod

V letu 2011 je Svetovna zdravstvena organizacija v treh delovnih skupinah pripravila revizijo nomenklature in povzela znanje na področju reproduktivnega staranja žensk (angl. Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW).
Po stari nomenklaturi opisujemo dve glavni obdobji: predmenopavzno in pomenopavzno, obe pa se delita še na zgodnjo in pozno fazo. STRAW uvaja pojem menopavznega prehoda in numerične stadije reproduktivnega staranja od -5 do +2 (slika 1).



Slika 1. Stadiji reproduktivnega staranja (povzeto po Harlow SD, et al, 2012).

Menopavzni prehod se prične običajno okoli 40. leta starosti in ga delimo v zgodnjo in pozno fazo. Zaključi se z zadnjo menstruacijo, menopavzo. V zgodnji fazi menopavznega prehoda (stadij -2) se spremeni regularnost menstruacijskega ciklusa, variacije znotraj 10 zaporednih ciklusov so večje kot 7 dni. Za pozno fazo menopavznega prehoda so značilna obdobja amenoreje, ki trajajo 60 dni ali več. Regularnost ciklusa se poruši in postane nereden z variacijami med zaporednimi ciklusi več kot 20 dni.

Zgodnjo pomenopavzo (stadij +1) delimo v 3 faze, ki trajajo skupaj približno 5 do 8 let. Zadnje obdobje reproduktivnega staranja pa je pozna pomenopavza (stadij 2+), ki se fiziološko prekrije z obdobjem somatskega staranja.

Največje telesne in duševne spremembe se pojavijo v perimenopavzi (slika 1). Obdobje obsega menopavzni prehod in prvo fazo zgodnje pomenopavze in traja povprečno 5 let.

Fiziološke spremembe v perimenopavzi

V jajčniku potekata dve osnovni dejavnosti, in sicer zorenje jajčnih celic in nastajanje ženskih spolnih hormonov. V perimenopavzi se postopno zmanjšujeta tako število kot tudi kakovost jajčnih foliklov. Različne študije so pokazale, da nastopi postopno izčrpavanje in upad plodnosti vsaj 10 let pred menopavzo – v starosti okrog 37 let. Takrat število primordialnih foliklov pade pod 25.000. Manjša se tudi skupno število antralnih foliklov (2–10 mm v premeru) in vse manj jih vstopi v kohorto posameznega ciklusa.

Manjša kohorta izloča manj estradiola. Zato se zaradi negativnih povratnih zvez delovanje žleze hipofize okrepi. Spodbuda z blago zvečanimi serumskimi koncentracijami FSH lahko vzdržuje menstruacijski ciklus še nekaj let in znižanje serumske koncentracije estradiola nastopi šele eno do dve leto pred menopavzo. Progresivno se zmanjšuje serumska koncentracija antimilerjevega hormona (AMH), ki nastaja v granuloznih celicah neatretičnih preantralnih in majhnih antralnih foliklih in zato bolj kot serumska koncentracija FSH izraža jajčnikovo rezervo.

Po 40. letu starosti vse več dominantnih foliklov ne doseže ovulacijske zrelosti. Pojavijo se ciklusi brez ovulacije, ki se podaljšujejo in vodijo v redke (> 38 dni) in neredne (variacija > 20 dni) menstruacije ali celo v obdobja amenorej. V perimenopavzi je 20 % ciklusov anovulatornih, če je frekvenca menstruacijskega ciklusa do 40 dni. Odstotek naraste na 80 % ciklusov, če je njihova frekvenca daljša od 40 dni. Če je frekvenca ciklusa daljša od 42 dni, nastopi menopavza predvidoma v enem letu do dveh.

Zmanjšana kakovost dominantnih foliklov se odraža tudi v veliki variabilnosti delovanja rumenega telesa. Zaradi insuficience rumenega telesa se dolžina lutealne faze skrajša in serumske koncentracije progesterona se zmanjšajo. Poruši se razmerje med estradiolom in progesteronom v korist estradiola, presežki se klinično izražajo predvsem med anovulatornimi ciklusi.

Ko se zaloge primordialnih foliklov zmanjšajo pod 1000–1500, nastopi menopavza. Pri ženskah, mlajših od 40 let, je njena incidenca 1:100, pri mlajših od 30 let 1:1000, izjemoma lahko nastopi tudi pred menarho. Starost ob menopavzi določajo začetno število primordialnih foliklov, stopnja njihove rekrutacije do zorenja oz. hitrost atrezije.

V zgodnji pomenopavzi prevladujejo fiziološki procesi prilagajanja na spremenjeno hormonsko ravnovesje v telesu in na pomanjkanje estrogenov. Serumska koncentracija estradiola postopno pada prvi dve leti po menopavzi do vrednosti, ki je 10-krat manjša kot med ovulacijo. Zmanjša se tudi serumske koncentracija estrona, vendar je njegov relativni padec manjši kot pri estradiolu, samo 50-odstoten. Predmenopavzno razmerje med serumskimi koncentracijami estrona in estradiola se obrne iz 1:2 na 2:1. Serumska koncentracija FSH v stadiju +1a in +1b še vedno niha in se običajno ustali dve leti po menopavzi.

Poleg sprememb menstruacijskega ciklusa so glavni klinični znak perimenopavze vazomotorni simptomi: navali vročine in nočno potenje z motnjami spanja. V zgodnji menopavzi in tudi že v obdobju menopavznega prehoda se spremenijo tudi nekatere duševne funkcije, kot so razpoloženje in čustvovanje, miselna pozornost, spominske in intelektualne sposobnosti. Nekatere spremembe lahko razložimo s pomanjkanjem estrogenov. Estradiol neposredno vpliva na število pre- in posinaptičnih receptorjev za serotonin (receptorji 5-HT1A in 5-HT1B),

na izražanje gena za serotoninski transportni protein (SERT) in na sproščanje možganskega nevrotrofičnega faktorja (BDNF). Znižanje možganskega serotonina vodi k depresiji podobnemu vedenju oz. lahko prispeva k razvoju prave depresije.

Zaključek

Menopavzni sindrom so simptomi in znaki, značilni za perimenopavzno obdobje, in se pojavijo zaradi pomanjkanje estrogenov. Sestavljajo ga motnje menstruacijskega ciklusa in vazomotorni simptomi. Kasneje v zgodnji pomenopavzni fazi +1c in pozni pomenopavzni fazi +2 se jim pridružijo pospešena ateroskleroza in srčno-žilne bolezni, simptomi in znaki urogenitalne atrofije, sarkopenija in osteoporoza.

Priporočena literatura

1. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 8th ed. New York: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause 2012; 19: 387-95.

3. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 142: 121-31.

4. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to the menopause. PLoS One 2010; 5: e8772.

Prezgodnja menopavza, zmanjšana ovarijska rezerva

Jure Knez

Uvod

Menopavza je zadnja stopnja v procesu, ki ga razumemo kot staranje jajčnikov. Fiziološko se s starostjo niža število foliklov v jajčniku, ki predstavljajo rezervo jajčnika. To vodi v neredne menstrualne cikle in do prenehanja menstrualnih krvavitev. Vzporedno z zmanjševanjem števila jajčnih celic je okrnjena tudi kakovost jajčnih celic, kar pripomore k postopoma nižji reproduktivni sposobnosti ženske. Kadar pride do tega procesa pred fiziološko pričakovano starostjo, govorimo o prezgodnji menopavzi oz. Insuficienci jajčnikov.

Prezgodnja insuficienca jajčnikov

O prezgodnji menopavzi najpogosteje govorimo takrat, kadar pride do menopavze pred dopolnjenim 40. letom starosti, vendar diagnostični kriteriji niso enotno sprejeti. Tako se še danes za enak klinični sindrom uporabljajo različni izrazi, kot so »prezgodnja« ali »primarna« odpoved jajčnikov, »zgodnja menopavza«, »menopause praecox« itd. Evropsko združenje za humano reprodukcijo in embriologijo (ESHRE) je v nedavno sprejetih smernicah spoznalo ta problem, ki v strokovni literaturi povzroča zmedo. Glede na nedavno objavljene smernice ESHRE je skupina strokovnjakov kot najprimernejši izraz za ta sindrom izbrala »prezgodnja insuficienca jajčnikov« (ang. Premature Ovarian Insufficiency – POI).

Po tej definiciji gre za sindrom z izgubo delovanja jajčnikov pred 40. letom starosti, za katerega so značilne motnje menstruacijskega cikla (amenoreja ali oligomenoreja), zvišan nivo serumskih gonadotropinov ter znižan nivo estradiola. Simptomi POI vključujejo simptome, ki so značilni za pomanjkanje estrogenih hormonov, kot so vazomotorni simptomi. Vendar je klinična slika variabilna in mnogo žensk pogosto nima simptomov ali pa le-ti hitro izzvenijo. Pogostnost tega pojava v splošni populaciji je približno 1 %.

Smernice ESHRE priporočajo kot diagnostična kriterija oligo- ali amenorejo v trajanju najmanj štirih mesecev in povišano raven folitropina (FSH) >25 IU/l ob dveh različnih priložnostih v razmaku najmanj štirih tednov. Zaradi pogostega genetskega vzroka POI, ESHRE po postavitvi diagnoze priporoča kromosomske analize. Raziskave namreč kažejo, da ima 10–12 % žensk s POI kromosomske nepravilnosti; najpogosteje (94 %) nepravilnosti X kromosoma. Prav tako je treba pomisliti na avtoimune vzroke ter na možnost iatrogeno povzročenega POI, kot je POI po kirurškem posegu ali zdravljenju rakastega obolenja (kemoterapija, radioterapija).

Čeprav po postavitvi diagnoze POI še vedno obstaja majhna možnost spontane zanositve, predvsem v zgodnjem obdobju po diagnozi, danes nimamo na voljo dokazanih postopkov, ki bi zvišali aktivnost jajčnikov oz. povečali možnost spontane zanositve v tej skupini žensk. Tako je

danes pri ženskah s POI zanositev z darovano jajčno celico edina možnost, ki dokazano pripomore k izboljšani možnosti zanositve. Prav tako je pri teh ženskah zamujena možnost uporabe metod za ohranitev plodne sposobnosti. Vendar ob diagnozi POI ne smemo razmišljati le o problemu, ki ga predstavlja izguba reproduktivne sposobnosti, ampak tudi o vplivu na splošno zdravje ženske. POI namreč vpliva na pospešeno izgubo kostne gostote, višjo pogostnost srčno-žilnih zapletov ter vpliva na nižjo kakovost življenja. Hormonsko nadomestno zdravljenje je smiselno za lajšanje simptomov pri pomanjkanju estrogenov, po drugi strani pa lahko pripomore k ohranjanju kostne gostote in primarni preventivi nastanka srčno-žilnih bolezni.

Zmanjšana ovarijska rezerva

V nasprotju s POI lahko govorimo o zmanjšani ovarijski rezervi takrat, kadar jajčnik izgubi svojo normalno reproduktivno zmožnost. Ženske z nižjo ovarijsko rezervo se pogosto slabo odzovejo na spodbujanje z gonadotropini, proizvedejo nižje število jajčnih celic, zarodke slabše kakovosti ter imajo manjšo možnost zanositve. Pogostnost zmanjšane ovarijske rezerve pri pacientkah, ki se zdravijo zaradi neplodnosti, ocenjujejo na 9–24 %.

Število jajčnih celic, ki je na voljo v določenem trenutku življenja ženske, je pomemben podatek pri oceni reproduktivne sposobnosti. Število jajčnih celic in s tem velikost ovarijske rezerve je določeno že zgodaj v fetalnem obdobju. Približno v 20. tednu gestacije zarodne celice naselijo jajčnik, mitotske delitve se prenehajo, celice se ustavijo v profazi prve mejotske delitve. Takrat jih imenujemo primarni oociti. Obdajo se s somatskimi celicami in tako oblikujejo primordialne folikle, ki predstavljajo dejansko ovarijsko rezervo. V 20 do 22. tednu gestacije ta šteje 6 do 7 milijonov celic. Nato se število celic začne zmanjševati, tako da ob rojstvu znaša 1 do 2 milijona, ob nastopu pubertete pa le še 300.000 do 500.000 celic. Folikli lahko skozi celotno obdobje iz mirujoče oblike vstopijo v obdobje rasti, vendar jih večina podleže atreziji. Temu procesu se lahko izognejo ob prisotnosti folikel-stimulirajočega hormona.

Po menopavzi je v ovariju le še manj kot 1000 primordialnih foliklov, kar ne zadostuje za rekrutacijo foliklov iz mirujočega stanja in rast do faze ovulacije. Za oceno ovarijske rezerve so bili razviti mnogi kazalci. Številne raziskave so pokazale veliko variabilnost v napovedni vrednosti mnogih izmed njih, idealen kazalec pa mora biti ponovljiv ter imeti nizko intra- ter interciklično variabilnost. To pomeni, da ne sme biti odvisen od faze menstrualnega cikla, v katerem ga določamo. Anti-Müllerjev hormon (AMH) je z disulfidno vezjo vezan glikoprotein homodimer, ki se pretežno proizvaja v granuloznih celicah majhnih rastočih foliklov v jajčniku.

Danes velja, da je AMH eden izmed najbolj zanesljivih kazalcev ovarijske rezerve. V primerjavi z mnogimi kazalci ovarijske rezerve, ki so danes v uporabi, ima AMH številne prednosti in je v veliki meri neodvisen od trenutka določanja v menstrualnem ciklu. Prav tako so njegove vrednosti konsistentne v primeru določanja skozi več sledečih menstrualnih ciklov. Zaradi omenjenih dejstev preiskave ni potrebno večkrat ponavljati, saj za zanesljivo oceno ovarijske rezerve pogosto zadošča le ena meritev.

Zaključek

O prezgodnji insuficienci jajčnikov govorimo takrat, kadar pride do izgube delovanja jajčnikov pred 40. letom starosti. Značilne so motnje menstruacijskega cikla, zvišan nivo serumskih gonadotropinov ter znižan nivo estradiola. Po drugi strani o zmanjšani ovarijski rezervi govorimo takrat, kadar jajčnik izgubi svojo normalno reproduktivno zmožnost. Ocena ovarijske rezerve je eden izmed ključnih korakov v okviru diagnostike neplodnega para. V postopku zdravljenja neplodnosti je cilj ocene ovarijske rezerve predvsem predvideti, kdaj pričakovati slab odziv na stimulacijo z eksogenimi gonadotropini ter predvideti uspeh zdravljenja neplodnosti.

Priporočena literatura

1. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, et al. Concentrations of AMH and Inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. Hum Reprod. 2010; 25: 1282–7.

2. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. Hum Reprod Update. 2012; 18 (1): 73-91.

3. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) POI Guideline Development Group. Management of women with premature ovarian insufficiency (Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology). December 2015. http://www.eshre.eu/guidelines

4. Gougeon A, Echochard R, Thalbard JC. Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. Biol Reprod. 1994; 50: 653–63.

5. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. Hum Reprod. 2008; 23: 699–708.

6. Keay S D, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J Obstet Gynaecol 1997;104: 521-527.

7. Knez J, Kovačič B, Medved M, Vlaisavljevic V. What is the value of anti-Müllerian hormone in predicting the response to ovarian stimulation with GnRH agonist and antagonist protocols? Reproductive Biol Endocrinol 2015; 13:58.

8. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. Endocr Rev. 1993; 14: 152–64.

9. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N. Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. Hum Reprod 2003;18: 199-206.

10. Rajpert de Meyts E, Jørgensen N, Graem N, e tal. Expression of anti-Mullerian hormone

during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84: 3836–44.

11. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability o fanti-Müllerian hormone and antral follicle counts. Hum Reprod. 2010; 25 (1): 221-7
Visser JA, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. Mol Cell Endocrinol. 2005; 234: 81–6.

Hormonsko nadomestno zdravljenje in menopavza

Branka Žegura Andrić

Uvod

Težave ženske, povezane z menopavzo, se obravnavajo individualno. Pomembno je osveščanje o zdravem načinu življenja, spodbujanje redne telesne aktivnosti in primerne uravnotežene prehrane, psihično urejeno življenje, opustitev kajenja in zadosten počitek. Žensko je treba spodbujati, da se seznani s spremembami in morebitnimi težavami, ki jih lahko prinese to življenjsko obdobje, saj izrazite menopavzne težave okrnejo kakovost življenja in lahko vodijo v določena bolezenska stanja. Pomembno je, da ženska ve, kdaj poiskati strokovno pomoč. Še vedno je najbolj učinkovito in najcenejše hormonsko nadomestno zdravljene (HNZ) in je prvi izbor za srednje močne in izrazite menopavzne težave. 1, 2

Vrste hormonskega nadomestnega zdravljenja

HNZ je lahko:

- kratkotrajno (do 5 let); lajša menopavzne težave, izboljšuje kakovost življenja in ugodno deluje na urogenitalni sistem;
-dolgotrajno (nad 5 let); zaščiti pred osteoporozo, če je bilo uvedeno v perimenopavzi ali zgodnji pomenopavzi, pa tudi pred SŽB.
Pri predpisovanju HNZ se držimo smernic Evropske zveze za menopavzo in andropavzo (EMAS) in priporočil Slovenskega menopavznega društva.

Pred pričetkom HNZ je potrebno:

-poznati družinsko in osebno anamnezo ženske in morebitne dejavnike tveganja za SŽB, osteoporozo in maligne bolezni,
-izmeriti telesno višino, težo in krvni tlak ter izračunati indeks telesne mase,
-opraviti ginekološki pregled, ginekološko ultrazvočno preiskavo, pregled dojk in mamografijo,
-opraviti seznanitev o zdravem načinu življenja.

Med HNZ so potrebne običajne kontrole, ki obsegajo letni ginekološki pregled. Ginekološki ultrazvok se opravi v primeru težav. Pregled dojk z mamografijo se opravi enkrat na dve leti, po petih letih HNZ pa enkrat letno. Ustrezni dodatni, predčasni pregledi se opravijo, če se pojavijo neredne, močne menstrualne krvavitve v perimenopavzi, če krvavitev iz nožnice nastopi po menopavzi in pri spremembah v dojkah. O ustreznosti HNZ se po petih letih odloča enkrat letno in se ga lahko podaljšuje. Zelo pomembno je, da se HNZ ne ukine naenkrat, temveč postopoma. Nenadna ukinitev HNZ lahko sproži ponovitev vazomotornih simptomov in

poslabša kakovost življenja. 3

HNZ izvajamo s hormoni, ki jih v telo vnašamo v obliki tablet, injekcij, obližev, sprejev, vaginalnih obročkov in nosnih pršil. HNZ je lahko sistemsko ali le lokalno. Sistemsko HNZ izvajamo z enim (monoterapija) ali obema spolnima hormonoma (kombinirana terapija). Bistvo HNZ je nadomeščanje estrogenov. Dodatek progestagena v preparatu HNZ zaščiti endometrij pred hiperplazijo in rakom. Ženske po kirurški odstranitvi maternice (histerektomiji) lahko prejemajo le estrogene. 3

Monoterapijo izvajamo:

-s progestageni, in sicer predvsem za uravnavanje menstrualnega ciklusa v perimenopavznem obdobju v obliki peroralnih, vaginalnih tablet, intrauterinega sistema.
-z estrogeni, in sicer pri ženskah po histerektomiji v obliki tablet, obližev, sprejev, depo preparatov, gelov, krem, nosnega pršila.

Sekvencijsko ali ciklično HNZ vsebuje estrogen ali progestagen v odmerkih, ki posnemajo menstrualni ciklus, zato imajo ženske ob takšnem zdravljenju menstruacijo. Primerno je za ženske v perimenopavzi, ki imajo menopavzne težave. Kontinuirano kombinirano HNZ uporabljajo ženske po menopavzi, ki imajo maternico. Parenteralna uporaba HNZ (obliži, spreji, kreme, geli, depo injekcije, nosno pršilo) se izogne prvemu prehodu skozi jetra, zato so nižji odmerki estrogena in manj neželenih učinkov. Lokalno HNZ v obliki vaginalnih tablet, mazil ali obročkov se uporablja za preprečevanje ali zdravljenje težav zaradi urogenitalne atrofije. Lokalno zdravljenje ob pravilni uporabi nima sistemskega učinka in je lahko zelo dolgotrajno. 3

Kontraindikacije za HNZ:

- rak dojke,
- estrogensko odvisni maligni tumorji,
- nepojasnjena krvavitev iz nožnice,
- hiperplazija endometrija,
- venska trombembolija,
- arterijska trombembolija,
- nezdravljena hipertenzija,
- aktivna bolezen jeter,
- preobčutljivost na učinkovine ali pomožno snov,
- porfirija

Ugodnosti in nevarnosti ob hormonskem nadomestnem zdravljenju

1. Vazomotorni simptomi

HNZ je najbolj učinkovito in najcenejše pri odpravljanju vazomotornih simptomov in je zelo učinkovito pri motnjah spanja. Glede tega nima prave alternative. HNZ je prvi izbor za odpravljanje izrazitih vazomotornih simptomov. Uporabi se najnižji še učinkovit odmerek. 3, 4

2. Kakovost življenja

HNZ ugodno vpliva na kakovost življenja na splošno, izboljša tudi kakovost spolnega življenja. 3, 4

3. Urogenitalna atrofija

HNZ deluje ugodno na znake in simptome urogenitalne atrofije. Če je potrebno, se lahko uporabi kombinacija sistemskega in lokalnega HNZ. Lokalno HNZ je lahko zelo dolgotrajno, saj ob pravilni uporabi ne daje sistemskih učinkov. 3, 4

4. Osteoporoza

HNZ učinkovito in poceni preprečuje zlome vretenc, kolka in druge zlome zaradi osteoporoze. Je najboljša preventiva osteoporoze pri mladih ženskah, ki imajo menopavzne težave in pri vseh starostnih skupinah žensk z rizičnimi dejavniki za osteoporozo. Učinkoviti so že nizki odmerki HNZ. Primerno je za preprečevanje osteoporoze pri ženskah v zgodnji pomenopavzi, kasneje priporočamo druga zdravila npr. tibolon. 5

5. Endometrij

Estrogeni povzročajo hiperplazijo endometrija, zato je dodajanje le estrogena dovoljeno samo pri ženskah po odstranitvi maternice. Kombinirano HNZ, ko je estrogenu dodan še progestagen, ščiti pred hiperplazijo endometrija in rakom endometrija (RR 0,9). Pri sekvencijskem HNZ se mora progestagen dodati vsaj 12 dni ciklusa, da se primerno zaščiti endometrij. 6

6. Kolorektalni karcinom

Kombinirano HNZ zmanjša tveganje za kolorektalni karcinom. Pri monoterapiji z estrogeni zmanjšanja tveganja za kolorektalni karcinom niso dokazali. HNZ se ne predpisuje le zaradi zmanjšanja tveganja za kolorektalni karcinom, ampak mora obstajati dodatna indikacija. 5

7. Rak dojke

Zaradi HNZ se tveganje za raka dojke poveča šele po 5 letih (RR 1,26), a je kljub temu to tveganje nizko (manj kot 1 dodaten rak dojke za 1000 let uporabe). Primerljivo je s tveganjem ob zgodnji menarhi (RR 1,3), pozni prvi nosečnosti (RR 1,4), zmernem uživanju alkohola (RR 1,3) ali celo manjše, kot je tveganje pri debelosti (RR 2,5). Pri monoterapiji z estrogeni je tveganje za raka dojke celo manjše kot pri neuporabnicah HNZ. V primeru izrazitih urogenitalnih simptomov lahko ženska po raku dojke krajši čas uporablja lokalno hormonsko terapijo, če ji ne pomagajo nehormonski preparati in v soglasju z njenim onkologom. 5

8. Venska trombembolija

Peroralno HNZ poveča tveganje za vensko trombembolijo (VTE) za trikrat. Največje tveganje je v 1. letu zdravljenja, nato se postopoma znižuje. Peroralno HNZ se zato ne sme predpisati ženskam, ki so imele VTE. Transdermalno HNZ ne poveča tveganja za VTE. 1-3

9. Srčno-žilne bolezni

HNZ ni namenjeno preprečevanju SŽB. Nasprotujoči so si zaključki observacijskih in randomiziranih študij (WHI). HNZ ima zaščitni učinek pred aterosklerozo in SŽB pri starostni skupini od 50 do 60 let, oziroma če je manj kot 10 let od menopavze. Pri starejših uvajanje HNZ poveča tveganje, saj je proces ateroskleroze že preveč napredoval. HNZ lahko predpisujemo pri urejeni hipertenziji. HNZ je kontraindicirano po srčni ali možganski kapi, saj poveča tveganje za ishemični infarkt. 1-3

10. Sladkorna bolezen

HNZ poveča občutljivost na inzulin in zmanjšuje inzulinsko rezistenco, zato zmanjša tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa II. Pri sladkornih bolnicah, ki uporabljajo HNZ, niso opazili povečanega tveganja za SŽB. 1-3

11. Kognitivne funkcije

HNZ izboljšuje kognitivne funkcije in lahko zakasni pojav demence, če se uvede v perimenopavzi ali zgodnji pomenopavzi. Uvajanje HNZ ni primerno, če je demenca že prisotna. 1-3

12. Prezgodnja menopavza

Prezgodnja menopavza nastopi pred 40. letom, zgodnja menopavza pa pred 45. letom. Predstavljata bolezenski stanji, saj povečata tveganje za SŽB, osteoporozo, urogenitalno atrofijo in prehitro okrneta kakovost življenja. HNZ se mora predpisati do starosti predvidene poprečne naravne menopavze v populaciji (50 do 52 let). Tveganje za raka dojke je ob več kot 5-letni HNZ enako ali celo manjše kot pri sovrstnicah brez prezgodnje ali zgodnje menopavze. 1-3

Druge možnosti pri obravnavi menopavzalne ženske

Učinkovina tibolon je sintetičen steroid, ki deluje na receptorje za estrogene, progesterone in androgene, uspešno lajša menopavzne težave, dviguje kakovost splošnega in spolnega življenja, izboljšuje kostno gostoto in je zelo primerno za pomenopavzalne ženske, ki se ne želijo zdraviti s HNZ ali imajo kontraindikacije za HNZ. Zaradi strahu pred neželenimi učinki HNZ se veliko žensk odloča za alternativno in komplementarno zdravljenje. Dokazov iz randomiziranih raziskav, da je takšen pristop k izboljševanju menopavznih težav učinkovit, je malo. Priljubljeni so predvsem zeliščni preparati, ki večinoma vsebujejo fitoestrogene, ki so strukturno in funkcionalno podobni estradiolu. Pri ženskah, ki imajo kontraindikacije za HNZ, je tudi pri uporabi takšnih pripravkov potrebna previdnost. 1-3

Zaključek

Menopavza je normalno prehodno obdobje v življenju vsake ženske. Izrazite menopavzne težave okrnejo kakovost življenja in lahko vodijo v določena bolezenska stanja. Zato je svetovanje in obravnava ženske v tem obdobju zelo pomembna in mora biti individualna. Glavna indikacija za HNZ je odpravljanje srednje močnih in izrazitih menopavznih težav. Ob primerni izbiri vrste HNZ in individualni obravnavi žensk, koristi HNZ prevagajo potencialna tveganja.

Literatura

1. Position paper NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Manopause 2017; 24: 728-53.

2. Baber RJ, Panay N, Fenton A et al. 2016 recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016; 19: 109-150.

3. Stute P, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, van der Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Rees M. A model of care for healthy menopause and ageing: EMAS position statement. Maturitas 2016; 92; 1-6.

4. Birkhäuser MH, Barlow DH, Notelovitz M, Rees MC. Health plan for the adult woman. London: Taylor & Francis; 2005.

5. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Fertil Steril 2001; 76 (5): 874-6.

6. De Villiers TJ, Gas MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 2013; 16: 203-4.

7. Sturdee DW, Collins P, Genazzani AR, Simoncini T. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. Climacteric 2009; 12: 368-77.

8. The North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17: 23-24.

9. Pines A. Guidelines and recommendations on hormone therapy in the menopause. J Midlife Health 2010; 1: 41-2.

Naravna zdravila in menopavza

Lucija Vrabič Dežman

Uvod

Lajšanje klimakteričnih težav, s katerimi se v obdobju menopavzega prehoda srečujejo številne ženske, je v domeni ginekologov. Predpisujemo lahko različne oblike hormonskega zdravljenja (HZ), ki se je izkazalo za najbolj učinkovito metodo odpravljanja teh težav. Nekaterim ženskam njihovo zdravstveno stanje kljub motečim klimakteričnim težavam ne dovoljuje rabe HZ, zato jim ga ne moremo predpisati. Ženske iščejo druge možnosti, poskušajo poiskati kaj naravnega in po možnosti enako učinkovitega, vendar z manj neželenimi učinki.

Upad zanimanja za hormonsko zdravljenje

Splošen upad predpisovanja HZ povsod po svetu beležimo po letu 2002, in sicer po objavi izsledkov WHI in še nekaterih kasnejših raziskav. V prvi polovici leta 2002 je skoraj tretjina pomenopavznih žensk uporabljalo HZ, v prvi polovici leta 2004 pa le še dobra desetina.

Medijsko potenciranje škodljivosti HZ je med strokovno in laično populacijo vneslo veliko zmedo, posledično zdravljenje s HZ odklanjajo tudi ženske, ki bi jim le-to najbolj koristilo.

Močno se je povečalo zanimanje za drugačne oblike zdravljenja; predvsem z naravnimi pripravki. Tukaj naletimo na več težav, saj ima večina zdravnikov s področja fitoterapije pomanjkljivo znanje. Klinični dokazi o učinkovitosti teh snovi, ki so večinoma na voljo kot prehranska dopolnila z izjemo enega naravnega zdravila, pa so pomanjkljivi. Največkrat nam ženske rabo tovrstnih izdelkov tudi zamolčijo.

Pri našem delu nam je zato potrebno tudi znanje o prednostih in omejitvah naravnih pripravkov, ki lajšajo menopavzne težave.

Samozdravljenje

Pojem samozdravljenje se v ožjem pomenu besede nanaša le na uporabo zdravil brez recepta (naravnega ali sinteznega izvora), ki ga izvajajo bolniki na lastno pobudo in lastno odgovornost, s pomočjo ali brez pomoči ali nasveta zdravstvenega delavca.

Po uradni definiciji je zdravilo vsaka snov ali kombinacija snovi, ki so predstavljene z lastnostmi za zdravljenje, preprečevanje ali ugotavljanje bolezni. Prehranska dopolnila so koncentrirani viri hranil in snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom v farmacevtski obliki, ki le dopolnjujejo običajno prehrano in bolezni niti ne preprečujejo niti je ne zdravijo. V mejno polje posegajo s strani Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) pripravljene odobrene zdravstvene trditve,

ki so dovoljene na tistih prehranskih izdelkih, ki vsebujejo snovi, pri katerih obstaja povezava med kategorijo živil in zdravjem.

Kakovost zdravil naravnega izvora

Uporaba rastlinskih zdravil v fitomedicini temelji na strokovnih dejstvih. Osnova je visoka farmacevtska kakovost pripravkov in standardizirani odmerki. Zakonsko je regulirana proizvodnja in distribucija vseh zdravil, tudi naravnih. S kliničnimi raziskavami je potrjen učinkovit in varen odmerek, natančno so zabeleženi tudi predvidljivi neželeni učinki.
Osnovna zahteva uspešne fitoterapije je farmacevtska kvaliteta z upoštevanjem načel dobre proizvodne prakse (angl. GMP – Good Manufacturing Practice). Varnost je dokazana s farmakološko-toksikološkimi eksperimentalnimi raziskavami in študijami humane farmakologije, učinkovitost pa s številnimi kliničnimi raziskavami po načelu dobre klinične prakse (angl. GCP – Good Clinical Practice).

Možnosti samozdravljenja klimakteričnih težav

Poznamo dve veliki skupini naravnih snovi, ki se na tržišču pojavljajo kot snovi za lajšanje klimakteričnih težav, in sicer zdravilo naravnega izvora Cimicifuga racemosa (groznata svetilka) in fitoestrogeni (prehrana, prehranska dopolnila).

Zdravilo naravnega izvora

Naravno zdravilo za lajšanje klimakteričnih težav je ekstrakt korenike rastline grozdnate svetilke – Cimicifuga racemosa (CR). To je severnoameriška in kanadska rastlina, poznana kot tradicionalno zdravilo. Učinkovitost pripisujejo predvsem številnim triterpenskim glikozidom. Naravno registrirano zdravilo iz CR je Remifemin®, standardiziran odmerek 1 mg triterpenov v 20 mg tabletki. Raziskave so potrdile najboljši učinek zdravila pri odmerku 40 mg na dan.

Mehanizem delovanja še ni popolnoma razjasnjen, a novejše raziskave poskušajo dokazati, da CR deluje kot naravni SERM, in sicer z agonističnim delovanjem na kosti, ožilje, osrednji živčni sistem (OŽS), jetra in z neagonističnim/antagonističnim delovanjem na dojke in endometrij.

Bolj kot estrogenska aktivnost naj bi bil učinek posledica sprememb na ravni nevrotransmitorjev v osrednjem živčnem sistemu (OŽS), odkrivajo pa tudi druge mehanizme delovanja.

Klinične raziskave z grozdnato svetilko

Uporaba CR ima v medicini že dolgo tradicijo. Vse od leta 1950 so bile izvedene številne klinične raziskave, ki so večinoma proučevale učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih težav. Cimicifuga racemosa je bila odobrena tudi s strani neodvisnih ekspertnih strokovnih teles kot naravno zdravilo za odpravljanje klimakteričnih simptomov.

Veliko kliničnih raziskav, ki so potrdile učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih simptomov je potekalo med 1980 in 1990. Takratne klinične raziskave so se precej razlikovale od današnjih. To so bile predvsem odprte raziskave z več primerjalnimi skupinami. Prvo randomizirano klinično raziskavo z zdravilom Remifemin® je leta 1985 izvedel Warneck na

60 ženskah in je trajala štiri mesece. Ugotovil je, da je CR enako učinkovita pri izboljšanju modificiranega Kupermanovega indeksa, samoopazovalne lestvice depresije, Hamiltonove lestvice anksioznosti in statusa vaginalnega epitelija kot HZ.

Med kvalitetnimi, placebo kontroliranimi, randomiziranimi raziskavami, ki ugotavljajo učinkovitost CR pri odpravljanju klimakteričnih težav je bilo samo med leti 2000 do 2015 izpeljanih 28 kliničnih raziskav v Evropi, Ameriki in Aziji, v katere je bilo vključenih 11.073 žensk. Le dve raziskavi nista potrdili njene učinkovitosti, ostale raziskave so dokazale delno ali superiorno učinkovitost CR v primerjavi s placebom in/ali uveljavljenim hormonskim zdravljenjem.

Pregledni članki potrjujejo, da je CR učinkovita in varna pri odpravljanju klimakteričnih težav; prvenstveno vročinskih valov in motenj razpoloženja. Avtorja zadnjega Cochranovega pregleda leta 2012, ki sta CR poskušala prikazati kot neučinkovito zdravilo, sta bila leta 2013 deležna ostre kritike svetovno priznanih strokovnjakov s področja fitoterapije. V njihovi reanalizi izsledkov raziskav jima oporekajo nepravilnosti pri metodologiji in pristranosti izbora raziskav, ki niso preskušale ustreznih pripravkov s CR. Edino primerno je namreč zdravilo naravnega izvora s standardiziranim odmerkom učinkovine. Avtorji so celovito predstavili izsledke metaanalize, kamor so uvrstili vse relevantne placebo kontrolirane raziskave s tega področja in prepričljivo potrdili učinkovitost CR pri odpravljanju menopavznih težav.

Fitoestrogeni

Klimakterične težave učinkovito lajšajo tudi fitoestrogeni, med katerimi so najprepoznavnejši izoflavoni iz črne detelje in soje. Zadnje desetletje je bila učinkovitost izoflavonov dokazana v številnih kliničnih raziskavah in potrjena v metaanalizah. Ocenjevali so tako učinkovitost pri odpravi vročinskih valov in drugih klimakteričnih težav. Potrjeni so tudi njihovi ugodni učinki na krvne maščobe

.

V preteklosti so se pojavljali dvomi o varnosti izoflavonov, ki so jih novejši strokovni izsledki ovrgli. Metaanalize so namreč potrdile statistično pomembno zmanjšanje tveganja za raka dojke pri uporabnicah sojinih izoflavonov, prav tako po mnenju nekaterih avtorjev ni kontraindikacij za rabo izoflavonov pri ženskah, ki so prebolele raka dojke. Na osnovi teh podatkov je Evropska agencija za varno hrano (European Food Safety Authority, EFSA) sprejela uradno stališče o rabi prehranskih dopolnil s sojinimi izoflavoni. Potrdila je, da izsledki opazovalnih/intervencijskih raziskav niso podprli hipoteze o povečanem tveganju za raka dojke.

Pogosto zasledimo omembo rastlin dong quai (Angelica sinensis L.), ginseng (Panax ginseng C.A. Mey) in dvoletnega svetlina (Oenothera biennis L.), ki jim pripisujejo ugodne učinke na lajšanje klimakteričnih težav, vendar v večjih kliničnih raziskavah žal niso bile preskušene.
Nekaj raziskav potrjuje ugoden vpliv maščob omega 3 in vitamina E na zmanjšanje vročinskih valov, vendar večjih raziskav za zdaj še ni bilo opravljenih.

Učinki zdravilne rastline maca (Lepidium meyenii) na vazomotorno simptomatiko so ostali večinoma na ravni pilotskih raziskav, več si lahko obetamo glede vpliva na spolnost. Podatki kažejo, da dokazano izboljša libido celo pri ženskah, ki jim ga npr. antidepresivi popolnoma uničijo.

Zaključek

Možnosti lajšanja težav po menopavzi so številne. Strokovno znanje in vedenje o naravnih pripravkih je ginekologom v pomoč predvsem pri ženskah, ki hormonskega zdravljenja ne smejo ali ne želijo uporabljati.

Viri

1. Vrabič Dežman L. Menopavza in naravno zdravljenje. Zdrav Vestn. 2008;77:21-7.

2. Beer AM, Osmers R, Schnitker J, Bai W, Mueck AO, Meden H. Efficacy of black cohosh (Cimicifuga racemosa) medicines for treatment of menopausal symptoms - comments on major statements of the Cochrane Collaboration report 2012 "black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms (review)". Gynecol Endocrinol. 2013 Dec;29(12):1022-5.

3. Vrabič Dežman L. Naravni pripravki in menopavza. In: Vrabič Dežman L, Geršak K, editors. Za zlata petdeseta.zbornik prispevkov; 2017 Nov 28; Ljubljana. Slovensko menopavzno društvo; 2017.p.18-19

4. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DG, Huber J, et al. Sojini izoflavoni kot pristop prve izbire pri zdravljenju vazomotoričnih težav v menopavzi. Zdrav Vestn. 2016;85:264-70.

6. Dording CM, Schettler PJ, Dalton ED, Parkin SR, Walker RSW, Fehling KB, et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Maca Root as Treatment for Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction in Women. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;949036:1-9.

PRI OBMP
ŠTEJE VSE.
VSAKA MALENKOST.

Vsaka malenkost šteje.

MERCK

SI/NONF/0218/0001; 02/2018

SPONZORJI SREČANJA

BAYER D. O. O.

DR. GORKIČ D. O. O.

FERRING PHARMACEUTICALS D. O. O.

GEDEON RICHTER D. O. O.

MERCK D. O. O.