

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

**Priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas po abipusių kiaušidžių
endometrioidinių cistų pašalinimo. Klinikinis atvejis ir mokslinės literatūros apžvalga**

**Premature Ovarian Failure after Removal of Bilateral Ovarian Endometrioid Cysts.
Clinical Case Report and Literature Review**

Gabrielė Ražukaitė VI kursas, 12 gr.

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Asist. dr. Diana Bužinskienė

Klinikos vadovas

Prof. dr. Diana Ramašauskaitė

2023-05-20

gabriele.razukaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas - tai kiaušidžių folikulų išsekimas arba jų funkcijos sutrikimas, kai mėnesinės nutrūksta iki 40 metų amžiaus. Daugeliu atvejų ligos etiopatogenezė lieka neaiški. Vis dėlto nustatyta, kad sindromą gali sukelti genetinės anomalijos, medžiagų apykaitos bei autoimuniniai sutrikimai, jatrogeninės procedūros, infekcijos ar aplinkos veiksniai. Sindromo paplitimas yra 3,7 % ir dažniausiai pasireiškia 35-40 metų amžiaus grupėje, tuo tarpu abipusių kiaušidžių endometriomų ekscizija 2-3 % atvejų lemia priešlaikinį kiaušidžių funkcijos nepakankamumą. Šiuo metu nėra vieningo sutarimo dėl priešlaikinio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo nustatymo kriterijų, todėl sindromas dažnai diagnozuojamas pavėluotai. Norint tinkamai konsultuoti ir gydyti šias pacientes, būtina laiku nustatyti diagnozę ir aiškiai suprasti kitus sutrikimus, kurie gali atsirasti dėl estrogenų trūkumo. Sindromo gydymo standartas yra pakaitinė hormonų terapija. Jos tikslai yra ne tik simptomų palengvinimas, bet ir kaulų, širdies ir kraujagyslių bei seksualinės sveikatos palaikymas. Taip pat svarbu psichologinė pagalba bei gydymas, nes moterims, kurioms diagnozuotas priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, ypač jatrogeninės kilmės, būdinga depresija, stresas, nustatomas žemas savigarbos, seksualinės funkcijos ir bendro pasitenkinimo gyvenimo kokybė lygis.

Šiame darbe aptariama 28 metų pacientė, kuri kreipėsi į gydytoją ginekologą dėl antrinės amenorėjos, atsiradusios po abipusių kiaušidžių endometrioidinių cistų pašalinimo. Atlikti visi rekomenduojami laboratoriniai tyrimai, siekiant diagnozuoti priešlaikinį kiaušidžių funkcijos nepakankamumą ir atmesti kitas amenorėjos priežastis (folikulus stimuliuojantis hormonas, estradiolis, antimiulerinis hormonas, tirotropinas, prolaktinas). Šiuo atveju sindromo diagnozė neturėtų būti tokia komplikauta, nes yra aiškus etiologinis veiksnys. Rekomenduotas gydymas pagal standartinius gydymo algoritmus – pakaitinė hormonų terapija, tačiau yra uždelstas, nes pacientė gydymo iš pradžių atsisakė. Taip pat pacientė konsultuojama psichoterapeuto, gydoma antidepresantais.

SUMMARY

Premature ovarian insufficiency is the exhaustion or dysfunction of the ovarian follicles when menstruation ceases before the age of 40. In most cases, the aetiopathogenesis of the disease remains unresolved. However, it has been established that the syndrome may be caused by genetic abnormalities, metabolic and autoimmune disorders, iatrogenic procedures, infections or environmental factors. The prevalence of the syndrome is 3.7 % and is most common in the 35-40 age group, while excision of bilateral endometriomas leads to premature ovarian insufficiency in 2-3% of cases. Currently, there is no consensus on the criteria for the diagnosis of premature ovarian insufficiency which often results in a delayed diagnosis of the syndrome. In order to

properly counsel and treat these patients, it is essential to make a timely diagnosis and to have a clear understanding of the other disorders that may result from estrogen deficiency. The standard of care for the syndrome is hormone replacement therapy. Its objectives are not only to relieve symptoms but also to maintain bone, cardiovascular and sexual health. Psychological counseling and treatment are also important, as women diagnosed with premature ovarian insufficiency, especially of iatrogenic origin, are characterised by depression, stress, low self-esteem, sexual function and overall satisfaction with quality of life.

RAKTAŽODŽIAI: priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, pakaitinė hormonų terapija, progesteronas, estrogenai, endometrioidinės cistos ekscizija, osteoporozė, kardiovaskulinė sveikata

KEYWORDS: premature ovarian insufficiency, hormone replacement therapy, progesterone, estrogens, endometrioid cyst excision, osteoporosis, cardiovascular health

ĮVADAS

Priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas (PKFN) apibrėžiamas kaip hipergonadotropinis hipogonadizmas iki 40 metų amžiaus. Pasireiškiantys simptomai yra panašūs į menopauzės simptomus. Ši patologija susijusi su oligomenorėja arba amenorėja, estrogenų trūkumo simptomais ir gonadotropinų kiekiu, atitinkančiu menopauzės laikotarpio hormonų koncentraciją (1). Kadangi 5-10 % moterų, kurioms diagnozuotas priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas, gali spontaniškai pastoti ir pagimdyti, PKFN galima atskirti nuo natūralios menopauzės ir apibūdinti kaip sumažėjusį kiaušidžių rezervą (2). Normos atveju 20 gestacinių savaičių vaisius turi daugiausiai gemalinių ląstelių t.y. apie 6-7 milijonus, o primordiniai folikulai formuojasi maždaug nuo 17 nėštumo savaitės (3). Antro ir trečio nėštumo trečdalių metu folikulų skaičius dėl atrezijos sparčiai mažėja ir moteriškos lyties naujagimis turi apie 500 tūkstančių – 1 mln. oocitų, nors šis skaičius varijuoja tarp atskirų individų (2). Atrezija trunka tol, kol moters kiaušidėse lieka 1000 primordinių folikulų (4). Tai įvyksta apie 50-52 gyvenimo metus ir nurodo menopauzės pradžią (3). Priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas atsiranda dėl ankstyvo moters kiaušidžių rezervo išsekimo iki 40 metų amžiaus ir gali atsirasti dėl sumažėjusio kiaušidžių rezervo formavimosi arba pagreitinto jo netekimo, įskaitant padidėjusį primordinių folikulų aktyvumą ir padidėjusią atreziją folikulų brendimo metu (3). Daugeliu atvejų PKFN mechanizmas yra folikulų išsekimas, tačiau folikulų disfunkcija taip pat gali lemti tokį fenotipą (5).

Priešlaikinio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo diagnozė jaunai moteriai gali turėti negrįžtamų fizinių ir emocinių pasekmių. Nepaisant to, atliekama nepakankamai tyrimų, siekiant

visiškai suprasti, kas sukelia šią būklę ir kaip optimaliai diagnozuoti ir valdyti pasekmes, susijusias su ankstyvu kiaušidžių veiklos sutrikimu, dėl kurio atsiranda lėtinė hipoestrogeninė būklė (6).

Šio rašto darbo tikslas yra pristatyti priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo diagnostikos ir gydymo iššūkius ir galimybes bei literatūros apžvalgą, kurioje aprašoma šio sindromo epidemiologija, etiologija, klinikinis pasireiškimas, diagnostika, gydymas ir komplikacijos.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

2021-05-14 dvidešimt aštuonerių metų moteris su šeimos gydytojo siuntimu atvyko ginekologo konsultacijai. Ginekologinės anamnezės duomenimis, paskutinės mėnesinės buvo prieš šešis mėnesius, nėštumų neturėjusi. 2018 m. (prieš 3 metus) atlikta laparoskopinė operacija, šalintos abipusės kiaušidžių cistos (endometriomos), po operacijos skirti sudėtiniai hormoniniai kontraceptikai (dienogestas 2mg ir etinilestradiolis 0,03 mg) apie vienerius metus laiko. Kadangi pacientei išnyko mėnesinės, ji nutraukė vaistų vartojimą. Atlikti laboratoriniai tyrimai: liuteinizuojantis hormonas (LH), folikulus stimuliuojantis hormonas (FSH), testosteronas, lytinius hormonus sujungiantis globulinas (SHGB), prolaktinas. Rasta padidėjusi FSH koncentracija 87,1 U/l (normos ribos 1,2-21 U/l), kiti hormonai - normos ribose. 2021-07-23 atvyko endokrinologo konsultacijai dėl amenorėjos ir įtariamo priešlaikinio kiaušidžių išsekimo. Atlikti laboratoriniai tyrimai: tirotropinas, anti-Müllerio hormonas (AMH), estradiolis (E2) ir progesteronas. Nustatyta sumažėjusi AMH koncentracija - <0,01 µg/l (normos ribos 25–29 m. moterims - 1,20–8,76 µg/l), sumažėjusi estradiolio koncentracija - 121 pmol/l (normos ribos – 139-2381 pmol/l). Pacientei rekomenduota pakaitinė terapija lytiniais hormonais bei dėl antrinės amenorėjos ir kiaušidžių funkcijos nepakankamumo ji nukreipta gydytojo akušerio-ginekologo konsultacijai. 2021-08-04 pacientė atvyko akušerio-ginekologo konsultacijai. Anamnezės duomenimis, 10 mėn. iki konsultacijos jokių hormoninių preparatų nevartojo. Paskutinių mėnesinių dinamika: 06-13 (truko 5 dienas), 06-30 (5 dienas), 07-22 (5 dienas). Ginekologinės apžiūros metu nustatyta: vulva ir makštis be matomos patologijos, makštyje negausios šviesios išskyros, gimdos kaklelis epitelizuotas, uždaras, gimda ir gimdos priedai palpuojant neskausmingi. Pacientei atlikta transvaginalinė echoskopija, stebėta normalaus dydžio, homogeniška gimda, gimdos gleivinė 3 mm, abi kiaušidės atrofiskos struktūros, su mažais folikulais ir nedideliu jų skaičiumi (DK – 21 x 13 mm, KD 13 x 12 mm). Kadangi pacientei mėnesinės atsirado savaime, moteris gydymo atsisakė. 2021-11-17 (po trijų mėnesių) atvyko pakartotinei gydytojo ginekologo konsultacijai. Estrogenų trūkumo simptomų neišsakė. Normalus mėnesinių ciklas neatsistatė, paskutinių mėnesinių dinamika: 09-02, 09-20 (mėnesinės labai negausios). Atlikti laboratoriniai tyrimai: FSH, tirotropinas (TTH), prolaktinas, estradiolis. Rasta padidėjusi FSH koncentracija – 56,67 U/l (normos ribos 1,2-21 U/l), sumažėjusi estradiolio koncentracija – 117,9 pmol/l (normos ribos –

139-2381 pmol/l), kiti tyrimai normos ribose. Ginekologinės apžiūros duomenys: vulva ir makštis be matomos patologijos, gimda ir gimdos priedai neskausmingi. Atlikta vidinių lytinių organų echoskopija: gimda normalaus dydžio, gleivinė 2,6 mm, homogeniška, abi kiaušidės atrofiškos struktūros (DK 15 x 12 mm, KD – 16 x 10 mm), stebimos labai išpūstos žarnos. Vertinant tai, kad pacientei nestebėta normalių, reguliarių mėnesinių bei du kartus nustatyta padidėjusi FSH koncentracija kraujyje, diagnozuotas jatrogeninės kilmės PKFN (po abipusių kiaušidžių endometrioidinių cistų pašalinimo) ir paskirtas gydymas pakaitine hormonų terapija (PHT) cikliniu režimu. Taip pat pacientė konsultuota gydytojo psichoterapeuto, buvo skirtas gydymas antidepressantais, esant depresijos simptomams. Šiuo metu pacientė jau 12 mėnesių vartoja paskirtą PHT, mėnesinės labai negausios, tačiau reguliarios.

Atvejis iliustruoja, kad viena iš galimų PKFN etiologijų yra abipusių kiaušidžių endometriomų ekscizija. Tai yra reta komplikacija, pasitaikanti 2-3 % atvejų (1). Chirurginis endometriomų gydymas turi dvejopą poveikį vaisingumui: viena vertus, tai yra būdas nedelsiant pašalinti ligą ir sumažinti recidyvų dažnumą, pagerinti simptomus, pavyzdžiui dispareuniją, pagerinti lytinį gyvenimą, teigiamai paveikti spontaneo pastojimo galimybes, kita vertus, jis neigiamai veikia kiaušidžių rezervą (7). Tai, kaip ir šiuo atveju, rodo sumažėjusi antimiulerinio hormono koncentracija po operacijos (6).

Šiuo atveju pacientės vienintelis simptomas yra oligomenorėja/amenorėja. Tai gali apsunkinti PKFN diagnostiką. Vis dėlto, jeigu oligomenorėja/amenorėja tęsiasi 3 mėn. ar daugiau, svarbu pagalvoti apie galimą PKFN diagnozę, ypač anamnezėje esant jatrogeninėms procedūroms (8). Taip pat kitas iššūkis, kylantis diagnozuojant PKFN, yra tai, kad nėra vienodų PKFN diagnostikos ir gydymo rekomendacijų, tačiau šiuo atveju FSH koncentracija yra ženkliai padidėjusi (abu kartus > 40 IU/l), rasta sumažėjusi estradiolio koncentracija bei vidinių lytinių organų echoskopijos tyrimo metu matomos atrofiškos kiaušidės, anamnezėje – atlikta bilateralinių endometriomų ekscizija. Visa tai leidžia diagnozuoti jatrogeninės kilmės priešlaikinę kiaušidžių funkcijos nepakankamumą.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Publikacijų paieška atlikta naudojant PubMed, MEDLINE ir Cochrane duomenų bases. Atrinktos publikacijos, parašytos anglų kalba, paieškos metai nebuvo riboti. Naudoti raktažodžiai ir jų deriniai: „premature ovarian insufficiency“, „hormone replacement therapy“, „progesterone“, „estrogens“, „endometrioid cyst excision“, „osteoporosis“, „cardiovascular health“. Literatūros apžvalga atlikta laikotarpiu nuo 2022 m. spalio 31 dienos iki 2023 m. balandžio 11 dienos. Naudota bibliografijos tvarkymo programa „Zotero“.

APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Epidemiologija

2019 metais atlikta 31 kohortinių ir kryžminių tyrimų (1980-2017 m.) metaanalizė nustatė, kad PKFN paplitimas yra 3,7%. Taip pat nustatyta, kad bendras PKFN paplitimas buvo didesnis tarp vidutinio (4,9 %) ir žemo (23,8 %) žmogaus socialinės raidos indekso (ŽSRI) šalių, lyginant su aukšto (3,6 %) ŽSRI šalimis (9). Spontaninio PKFN dažnis, atsižvelgiant į amžių, yra maždaug 1:10 000 nuo 18 iki 25 metų amžiaus, 1:1 000 - nuo 25 iki 30 metų amžiaus ir 1:100 35-40 metų amžiaus moterims (10). Taip pat PKFN paplitimas skiriasi priklausomai nuo etninės grupės: azijiečių kilmės moterų PKFN rizika yra mažesnė, o afroamerikiečių - didesnė nei baltaodžių (10,11). Pagrindiniai nustatyti PKFN rizikos veiksniai yra šie: genetinės anomalijos, priešlaikinė arba ankstyva menopauzė šeimoje, daugiavaisis nėštumas, gimdymų nebuvimas, cigarečių rūkymas, per mažas svoris (6). Be to, paminėtina, kad nors spontaninio PKFN dažnis per daugelį metų išliko nepakitęs, vis dažniau pasitaiko PKFN dėl jatrogeninių priežasčių, pvz., chemoterapijos, spindulinės terapijos ar operacijos (3). PKFN paplitimas po abipusės kiaušidžių endometriomų ekscizijos svyruoja nuo 2 iki 3 % (1,7,12).

Etiologija

Folikulų nykimą ar disfunkciją gali lemti daug įvairių veiksnių (1 lentelė). PKFN gali būti sukeltas chromosominių ir genetinių defektų, įskaitant fragilios-X premutaciją, Ternerio sindromą ir autosominių genų defektus. PKFN taip pat gali būti susijęs su autoimuniniais sutrikimais (antinksčių, skydliaukės autoimuninės ligos, 1 tipo cukrinis diabetas ir neendokrininės autoimuninės ligos (11)) ar infekcijomis (žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV), dėl antivirusinių vaistų arba paties viruso, taip pat su tuberkulioze, maliarija, parotitu, citomegalo virusu (CMV) ir vėjaraupiais (6)) arba PKFN gali sąlygoti jatrogeninės priežastys: operacija, radioterapija arba chemoterapija. Taip pat aplinkos veiksniai gali lemti menopauzės amžių ir būti PKFN priežastinis veiksnys (11). Tačiau 70–90% moterų, kurioms diagnozuotas PKFN, sindromą sukeliantis veiksnys lieka nenustatytas (idiopatinis PKFN). Daugeliui šių moterų greičiausiai yra nediagnozuota genetinė priežastis, kadangi iki 30% moterų, kurioms nustatytas idiopatinis PKFN, turi teigiamą šeiminių anamnezę (6).

1 lentelė. Priešlaikinio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo priežastys (adaptuota pagal Kapoor E. (13))

Spontaninis	Nespontaninis (angl. <i>induced</i>)
Idiopatinis	Jatrogeninis

	<ul style="list-style-type: none"> • Operacijos ir chirurginės procedūros: bilateralinė ooforektomija, cistektomija, gimdos arterijos embolizacija, histerektomija • Chemoterapija: alkilinantys preparatai (ciklofosfamidai, busulfanas, melfalanas ir t.t.), antraciklinai preparatai (doksorubicinas), pakaitinis hidrazinas (prokarbazinas) • Radioterapija
<p>Genetinis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Susijęs su X chromosoma: monosomija, trisomija, delecijos, translokacijos, fragilios X premutacija • Autosominis dominantinis: galaktosemija 	<p>Aplinkos toksinai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Policikliniai aromatiniai angliavandeniliai (cigarečių dūmai) • Ftalatai ir bisfenolis-A (plastiko gamyba)
<p>Autoimuninis: Hašimoto tiroiditas, I tipo cukrinis diabetas, antinksčių nepakankamumas, Sjögreno sindromas, reumatoidinis artritas, uždegiminė žarnyno liga, išsėtinė skleroze, celiakija, sunkioji miastenija</p>	
<p>Infekcijos: raudonukė, ŽIV, tuberkuliozė, maliarija, CMV, vėjaraupiai, šigeliozė, parotitas</p>	

Šiuo mūsų nagrinėjamu atveju yra aprašomas jatrogeninės kilmės PKFN po abipusių endometrioidinių cistų pašalinimo. Nėra bendro sutarimo dėl abipusių ir vienpusių kiaušidžių endometrioidinių cistų pašalinimo poveikio kiaušidžių rezervui. Kai kurie autoriai teigia, kad priešinga nepažeista kiaušidė po vienpusės endometriomos šalinimo gali pakankamai kompensuoti sumažėjusią pažeistos kiaušidės funkciją (12). Tačiau nors kai kurie tyrimai rodo, kad abipusių kiaušidžių endometriomų pašalinimas yra susijęs su didesniu kiaušidžių rezervo pažeidimu ir pooperacinio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo išsivystymu, palyginti su vienpuse cistektomija, kiti tyrimai skirtumų nenustatė (14). Aprašoma keletas tikėtinų

mechanizmų, dėl kurių laparoskopinė cistektomija gali pabloginti kiaušidžių rezervą ir tapti priešlaikinio kiaušidžių funkcijos nepakankamumo priežastimi (15). Kai kurie autoriai teigia, kad laparoskopinės kiaušidžių endometriomų, kurioms paprastai būdinga tai, kad nėra aiškios ribos tarp cistos ir kiaušidės stromos, ekscizijos metu gali būti atsitiktinai pašalinta dalis kiaušidės žievės ir kartu su ja folikulai, o tai gali lemti sumažėjusį kiaušidžių rezervą (16). Nors vieni autoriai teigia, kad yra tiesiogiai proporcingas ryšys tarp endometriomos dydžio ir kiaušidžių parenchimos, pašalintos cistektomijos metu, kiti autoriai nenustatė koreliacijos tarp pašalintos cistos skersmens ir antimiulerinio hormono koncentracijos serume mažėjimo greičio bei folikulų, kuriuos galima naudoti pagalbinio apvaisinimo *in vitro* (IVF) procedūroms po cistektomijos, kiekio (12). Taip pat su operacija susijęs vietinis uždegimas ir elektrokoaguliacija gali sukelti ūmius trauminius kiaušidžių žievės ir kraujagyslių pažeidimus, o tai lemia sveiko kiaušidės audinio sužalojimą ir neigiamą įtaką kiaušidės funkcijai (17,18). Be to, liga linkusi recidyvuoti 10% atvejų per metus, kai nėra skiriamas medikamentinis gydymas po operacijos, o tikimybė pastoti po pakartotinio chirurginio gydymo sumažėja 50% lyginant su tikimybe pastoti po pirminės operacijos (19). Taip pat paminėtina, kad endometriomos gali turėti įtakos kiaušidžių rezervui dar prieš operaciją. Sisteminė literatūros apžvalga parodė, kad ir endometrioma, ir jos pašalinimas gali sukelti AMH koncentracijos sumažėjimą (14). Vis dėlto, literatūroje daug mažiau tyrinėjamas konkretus mechanizmas, kaip kiaušidžių endometrioidinės cistos gali pakenkti kiaušidžių rezervui dar prieš operaciją, tad šiuo metu jis nėra aiškus. Manoma, kad endometriomos gali lemti nevaisingumą dėl mechaninio kiaušidžių žievės ištempimo ir uždegiminės reakcijos, pasireiškiančios citotoksinio oksidaciniu stresu ir fibroze (15).

Diagnostika

PKFN klinikiniai simptomai gali skirtis priklausomai nuo pacientės amžiaus. Jei PKFN atsiranda labai ankstyvoje paauglystėje, tai gali sukelti lytinio brendimo vėlavimą ir pirminę amenorėją (10). Tuo tarpu po menarchės gali pasireikšti simptomai, susiję su estrogenų trūkumu, taip pat antrinė amenorėja, nevaisingumas (6). PKFN turėtų būti viena iš diferencinių diagnozių sveikoms ir nenėščioms moterims, kurioms reguliarių mėnesinių nebuvimas trunka bent tris mėnesius iš eilės (8). Klinikinis estrogenų trūkumo pasireiškimas apima įvairius simptomus, tokius, kaip karščio bangos ir naktinis prakaitavimas, makšties sausumas, dispareunija, akių sausumas, nuotaikos svyravimai, miego sutrikimai, dėmesio, koncentracijos trūkumas, padažnėjęs šlapinimasis, mažas lytinis potraukis (1,20). Šie simptomai gali būti nenuolatiniai ir įvairaus laipsnio priklausomai nuo kiaušidžių veiklos sutrikimo ir hormonų gamybos svyravimų organizme, taip pat nustatyta, kad bent 25 % moterų iš viso nepatiria klasikinių menopauzės simptomų (21). Jatrogeninės etiologijos PKFN fenotipas įprastai yra sunkesnės klinikinės raiškos dėl greitesnio ir staigaus hormonų

pokyčio - tai gali turėti didesnę neigiamą psichosocialinį poveikį, nei kitos etiologijos PKFN, ir tuo pačiu stipriai lemti pacientės gyvenimo kokybę (13,20). Be to, PKFN gali būti susijęs su klinikiniais sindromais, pvz., Ternerio sindromu arba autoimuninėmis endokrinopatijomis, ir pasireikšti kartu su tiems sindromams būdingais požymiais (10).

Visi šie estrogenų trūkumo simptomai yra nepastovūs ir gali kisti gyvenimo eigoje, tačiau įprastai pastovus klinikinis požymis yra mažas kiaušidžių rezervas, siejamas su amenorėja ar oligomenorėja (6). Norint diagnozuoti sumažėjusį kiaušidžių rezervą moteriai, kuriai yra sutrikęs mėnesinių ciklas, reikalinga atlikti laboratorinius tyrimus. Nė vienas iš iki šiol iširtų žymenų, atskirai ar kartu, nėra labai tikslūs diagnozuojant sumažėjusį kiaušidžių rezervą moterims, kurioms nustatytas PKFN (22).

Jaunoms moterims svarbu įvertinti amenorėją arba mėnesinių ciklo sutrikimus atsižvelgiant į visas galimas priežastis, įskaitant nėštumą, policistinių kiaušidžių sindromą, hipotalaminę amenorėją, skydliaukės sutrikimus, hiperprolaktinemiją ir PKFN. Todėl pirminis amenorėjos įvertinimas turėtų apimti bent žmogaus chorioninio gonadotropino, prolaktino, FSH ir estradiolio bei tiotropino koncentracijos serume nustatymą (11,23).

Folikulus stimuliuojantis hormonas. PKFN patvirtinimui, esant amenorėjai ar oligomenorėjai, dauguma metodikų rekomenduoja atlikti du FSH tyrimus bent 4-6 savaitių intervalu, nes hormono koncentracija kinta priklausomai nuo menstruacinio ciklo fazių (11,24,25). Padidėjęs bazinis FSH kiekis serume yra specifinis, bet nejautrus sumažėjusio kiaušidžių rezervo testas (2). Trūksta patikimų tyrimų ir įrodymų, kokia yra tinkama FSH koncentracija diagnozuojant PKFN, todėl priklausomai nuo metodikų, diagnostinės ribos gali skirtis. Vis dėlto, šiuo metu > 40 IU/L riba yra plačiausiai pripažįstama (6). Tuo tarpu Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos (angl. *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE)) gairių siūloma diagnostinė riba yra > 25 IU/L (11), Amerikos akušerių ir ginekologų kolegijos (angl. *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)) $> 30-40$ IU/l (24), Nacionalinio sveikatos ir priežiūros kompetencijos instituto (angl. *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)) > 30 IU/l (25). Žemesnės FSH koncentracijos diagnostinės ribos (> 25 IU/l) pagrindimas remiasi tuo, kad kai kurioms moterims su PKFN, ypač autoimuninės kilmės, būdinga mažesnė FSH koncentracija serume (11). Vieno tyrimo duomenimis, moterims, kurioms nustatyti autoantikūnai prieš steroidogenines ląsteles, būdinga FSH koncentracija yra 26-64 IU/L, o idiopatinės kilmės – 61-166 IU/L (26). Taip pat paminėtina tai, kad serumo FSH koncentracijos matavimas gali būti klaidinantis PKFN sergančioms moterims, kurių kiaušidžių funkcija yra nepastovi, nes ovuliacinių ciklų metu FSH kiekis gali būti normos ribose, bet ženkliai padidėjusios koncentracijos, kai pasireiškia oligomenorėja ar amenorėja. Todėl FSH koncentracija tokiais

atvejais turėtų būti matuojama 2-3 menstruacijų ciklo dieną, nes tuo metu estrogenų ir inhibino B kiekis yra mažas, todėl FSH išskyrimas nėra slopinamas neigiamo grįžtamojo ryšio (20).

Estradiolis. Rekomenduojama kartu su FSH tyrimu atlikti ir estradiolio serume tyrimą. Įprastai PKFN atveju serumo estradiolio kiekis yra mažas ir panašus į moterų, kurių menstruacinis ciklas normalus, ankstyvosios folikulinės fazės estradiolio kiekį arba dar mažesnis. Mažos estradiolio ir didelės gonadotropinų koncentracijos derinys apibūdina PKFN. Estradiolio koncentracija <50 pg/mL (184 pmol/l) rodo hipoestrogenemiją (24).

Antimiulerinis hormonas. AMH, gaminamas folikulų *granulosa* ląstelėse, yra kiaušidžių rezervo žymuo. Tyrimų duomenimis, AMH tampa neaptinkamas likus maždaug 5 metams iki paskutinių menstruacijų ir yra geresnis prognostinis laiko iki paskutinių mėnesinių rodiklis nei FSH ar inhibinas B (27). Nustatyta, kad žema AMH koncentracija iki 39 metų amžiaus gali būti siejama ir su ankstyvos natūralios menopauzės atsiradimo rizika (28). Vis dėlto, AMH patikimumas, tiriant jaunesnes moteris, mažėja, todėl šio žymens reikšmė diagnozuojant PKFN dar tiriama (29). Kita vertus, yra tyrimų, rodančių, kad AMH gali būti naudojamas diagnozuoti ir prognozuoti jatrogeninės kilmės kiaušidžių funkcijos sutrikimą (6). Taip pat sisteminės apžvalgos duomenimis, yra įrodymų, kad neaptinkama arba labai maža AMH koncentracija gali padėti anksčiau diagnozuoti PKFN jaunoms moterims, kurių šeiminėje anamnezėje yra PKFN bei moterims, kurioms yra pirminė arba antrinė amenorėja (30). Tačiau svarbu paminėti, kad AMH koncentracija, ypač pradinėse PKFN stadijose, gali išlikti normos ribose, taip pat rezultatai gali priklausyti nuo tyrimo būdo bei vartojamų kontraceptinių tablečių, todėl šiuo metu nėra rekomenduojama pacientėms rutiniškai atlikti AMH tyrimus siekiant diagnozuoti PKFN (11,25,30).

Į insuliną panašus faktorius 3 (INSL3). Šiuo metu žymenys, naudojami vertinant kiaušidžių funkciją ir rezervą, yra daugiausiai tie, kurie gaminami *granulosa* ląstelėse (22). Vieno tyrimo duomenys rodo, kad į insuliną panašus faktorius 3 (*serum insulin-like factor 3*), kuris gaminamas *theca* ląstelių, potencialiai galėtų būti naujas *theca* ląstelėms specifinis žymuo, siekiant įvertinti PKFN eigą ir pacientės būklę. Buvo nustatyta, kad INSL3 koncentracija serume mažėja progresuojant kiaušidžių funkcijos nepakankamumui. Tyrime pateikiami įrodymai, kad INSL3 yra neigiamai susijęs su FSH kiekiu ir teigiamai susijęs su AMH, inhibinu B, antralinių folikulų skaičiumi. Reikalingi tolimesni tyrimai, nustatant INSL3 vaidmenį moduluojant folikulų vystymąsi, steroidogenezę ir PKFN patogenezę (31).

Instrumentiniai tyrimai. Instrumentiniai tyrimai nėra būtini patvirtinti PKFN diagnozę. Esant tam tikroms klinikinėms aplinkybėms, tokie požymiai, kaip plonas endometriumas (< 4 mm),

mažas kiaušidžių tūris ir mažas antralinių folikulų kiekis (< 5) atitinka PKFN vaizdą (8). Šie duomenys paprastai yra susiję su FSH ir AMH koncentracija, tačiau kartais antraliniai folikulai gali būti matomi nepaisant labai aukšto FSH ir labai žemo AMH kiekio (20). Dubens ultragarsinis tyrimas, kaip papildoma priemonė, gali padėti nustatyti kiaušidžių pažeidimą ar funkcijos sutrikimą, tačiau kiaušidžių funkcija PKFN atveju kinta, todėl remiantis ultragarso duomenimis, diferencinė diagnostika negalima (8,11).

Etiologijos nustatymas

Nustačius PKFN diagnozę, siekiant iširti galimas pirminio kiaušidžių nepakankamumo priežastis, rekomenduojama atlikti papildomus tyrimus, kurių pagrindiniai yra antinksčių autoantikūnų, FMR1 geno premutacijos, kariotipo, dubens echoskopijos tyrimai (21). Tyrimų duomenimis, 10-12 % moterų, kurioms diagnozuotas PKFN, turi chromosomų anomalijų (1). Dėl dažno paplitimo, genetinis tyrimas turėtų būti svarstomas visoms PKFN pacientėms (išskyrus jatrogeninės etiologijos PKFN), bet ypač svarbu genetinius tyrimus atlikti labai jaunoms moterims arba kai yra teigiama šeiminė anamnezė, mokymosi gebėjimų sutrikimų (21). Autoantikūnai prieš antinksčius (21OH-Ab) ir skydliaukę (TPO-Ab) taip pat gali būti atliekami siekiant nustatyti PKFN etiologiją. 2,5–20 % moterų, turinčių PKFN, randami antikūnai prieš antinksčius kartu su histologiniais autoimuninio ooforito požymiais, o 10-20 % pacienčių, sergančių Adisono liga, turi PKFN (32). Todėl teigiami antinksčių antikūnai rodo, kad pagrindinis sindromo mechanizmas, tikėtina, yra autoimuninis ooforitas, ir leidžia nustatyti pacientes, kurios turi antinksčių funkcijos nepakankamumo riziką, todėl joms turėtų būti reguliariai atliekami antinksčių funkcijos tyrimai (21). Paminėtina, kad kiaušidžių autoantikūnai nustatomi beveik 50 % PKFN atvejų, tačiau jų klinikinė reikšmė nėra visiškai aiški, nes tokie antikūnai paprastai aptinkami iki 31 % atvejų, nesusijusių su PKFN, todėl juos tirti šiuo metu nėra rekomenduojama (1).

Gydymas

Estrogenų trūkumas veikia lipidų apykaitą, insulino atsparumą, nutukimą, uždegimą, hipertenziją, vazokonstrikciją, endotelio disfunkciją, autonominės nervų sistemos disfunkciją, azoto oksido sintezę (6), todėl PKFN yra daugiasisteminio poveikio sindromas, kuris turi fizinių ir emocinių pasekmių moters sveikatai. Dėl šių priežasčių jo gydyme turėtų dalyvauti daugiadisciplininės komandos gydytojai. PKFN gydymas turėtų būti individualus, atsižvelgiant į pacientės amžių ir poreikius. Gydomo tikslas – palengvinti pacientei klinikinius menopauzės simptomus, pagerinti psichologinę savijautą, optimizuoti seksualinę funkciją ir gyvenimo kokybę, prireikus, padėti vaisingumui ir sumažinti ilgalaikę riziką sveikatai (10). Fiziologinis hormonų pakeitimas estrogenais ir progesteronu yra pripažįstamas kaip PKFN gydymo auksinis standartas (11,25).

Hormonų terapija

Hormonų terapijos tikslai yra širdies ir kraujagyslių, urogenitalinės, kaulų ir psichikos sveikatos gerinimas, taip pat siekiama palengvinti vazomotorinius simptomus. Be to, ji skatina antrinių lytinių požymių vystymąsi (įskaitant gimdos augimą) mergaitėms iki lytinio brendimo, turinčioms pirminę amenorėją (6). Optimalus ir veiksmingas pakaitinės hormonų terapijos (PHT) režimas, siekiant padidinti moterų, sergančių PKFN, reprodukcinę galimybes, yra neaiškus, todėl PHT nenaudojama kaip nevaisingumo gydymo priemonė (33,34). Jei nėra kontraindikacijų, PHT rekomenduojama vartoti bent iki vidutinio natūralios menopauzės amžiaus (~51 metų), net ir toms moterims, kurios neturi reikšmingų su estrogenų trūkumu susijusių klinikinių simptomų (11,20).

Estrogenai. Yra trys estrogenų tipai, kurie naudojami hormonų pakaitinėje terapijoje: estradiolis (aktyvioji sudedamoji dalis yra pagrindinis kiaušidžių estrogenas - 17β -estradiolis), etinilestradiolis (sintetinis estrogenas) ir konjuguoti arklių estrogenai, kurie yra gaunami iš nėščios kumelės šlapimo (11).

Nėra tyrimų, patvirtinančių konkrečią optimalią estrogenų dozę, moterims, kurioms nustatytas PKFN (11). Įprastą estrogenų režimą gali sudaryti estradiolio 75-100 μ g pleistrai arba trys ar keturios po 0,75 mg estrogenų dozės. Geriamasis estradiolis, vartojamas 2-4 mg per parą, yra saugus moterims, kurios neturi padidėjusios trombozių rizikos. Šiomis dozėmis pasiekiamas santykinai fiziologinis estradiolio kiekis - 200-400 pmol/l, kuris yra rekomenduojamas ESHRE ir ACOG (6,11,24). Vis dėlto, etinilestradiolis, vartojamas geriamuosiuose kontraceptiniuose preparatuose, užtikrina didesnę nei fiziologinę hormonų pakeitimo lygį, kuris gali lemti nepalankų poveikį lipidų profiliui bei padidinti tromboembolinių komplikacijų riziką (11). Kita vertus, geriamieji hormoniniai kontraceptiniai preparatai suteikia kontraceptinį poveikį, jeigu tai yra reikalinga, nes 5–10% PKFN pacienčių yra būdingas spontaniškas nėštumas (34). Vienos sisteminės apžvalgos metu nustatyta, kad kombinuoti geriamieji kontraceptikai (kurių sudėtyje yra etinilestradiolis) gali turėti neigiamos įtakos jaunesnių moterų kaulų mineraliniam tankiui (KMT) (35). Tačiau kita sisteminė apžvalga, atlikta 2021 m., nustatė, kad visų trijų estrogenų tipai padidina arba stabilizuoja KMT, nors estradiolis yra efektyvesnis nei kombinuoti geriamieji kontraceptikai (36). PKFN pacientėms būdinga padidėjusi kardiovaskulinių ligų rizika, tad paminėtina, kad kryžminio tyrimo metu PKFN pacientėms buvo nustatytas sumažėjęs arterinis kraujospaudimas naudojant fiziologinę PHT režimą, kai tuo tarpu vartojant geriamuosius hormoninius kontraceptinius preparatus buvo pastebėtas AKS padidėjimas ir renino-angiotenzino sistemos aktyvacija (37).

Per odą vartojamas (transderminis) estradiolis (E2) iš karto patenka į kraujotaką, taip išvengiama pirminio metabolizmo kepenyse poveikio. Laboratoriniai tyrimai parodė, kad transderminis vartojimas turi neutralų poveikį visiems trombino susidarymo parametrams, neturi neigiamo poveikio kepenų prouždegiminiams žymenims, todėl mažai tikėtina, kad padidina venų ir arterijų trombozės riziką (38). Taip pat lyginant su geriamaisiais estrogenais, transderminis E2 turi minimalų poveikį bendram ir laisvam testosterono, tiroksino ir trijoditironino (T3/T4) kiekiui, kortizolio ir juos jungiančių baltymų koncentracijai (39). Be to, odoje estradiolis metabolizuojamas nedideliu kiekiu, todėl, skiriant per odą, gaunama terapinė plazmos E2 koncentracija, kai cirkuliuojančio estrono ir estrono konjugatų kiekis yra mažesnis, ir reikia mažesnių bendrųjų dozių, nei geriamosios hormonų terapijos atveju. Tai reiškia, kad transderminis estradiolis yra geriau toleruojamas (39).

Vietinio poveikio estrogenai, vartojami į makštį (tabletės, žiedas, kremas), gali būti naudojami kaip papildoma priemonė prie sisteminio gydymo, ypač kai diagnozuojama vulvo-vaginalinė atrofija, urogenitaliniai simptomai (20).

Progestogenai. Progestogenai apsaugo endometriumą nuo estrogenų proliferacinio poveikio, kuris yra būtinas, jei nėra atlikta histerektomija. Progestogenai skirstomi į natūralų progesteroną ir sintetinius progestogenus arba progestinus, kuriems priskiriamos medžiagos, struktūriškai panašios į progesteroną (didrogesteronas, medroksiprogesteronas, ciproterono acetatas, megestrolio acetatas, nomegestrolio acetatas), ir medžiagos, struktūriškai panašios į testosteroną (noretisterono acetatas, levonorgestrelis, norgestrelis, desogestrelis, drospirenonas, norgestimatas, dienogestas) (40). Reikiama progestogeno dozė priklauso nuo estrogeno dozės ir režimo. Nepertraukiamam režimui reikia mažiausiai 1 mg dozės geriamo ir 0,25 mg transderminio noretisterono per parą arba 2,5 mg medroksiprogesterono acetato (MPA), kai vartojamos vidutinės ir didelės estrogenų dozės, kurios ir turėtų būti skiriamos moterims, sergančioms PKFN, o cikliniam režimui reikia 10 mg MPA mažiausiai 10-12 dienų per mėnesį arba 200 mg mikronizuoto geriamojo progesterono (11). Nors nepertraukiama kombinuota PHT yra susijusi su didesne endometriumo apsauga nuo hiperplazijos, ciklinė PHT gali būti susijusi su mažesne krūties vėžio rizika (6,41). Ciklinis režimas, kurio metu vyksta pseudomenstruacinis kraujavimas, yra rekomenduojamas toms pacientėms, kurios nori maksimaliai padidinti spontaninio nėštumo tikimybę ir toms, kurios artimiausiu metu planuoja IVF su donorinėmis kiaušialąstėmis (20). Vertinant sisteminę literatūrą apie mikronizuotą progesteroną endometriumo apsaugai, tarptautinė ekspertų grupė pateikė šias rekomendacijas dėl pakaitinės hormonų terapijos, kurios sudėtyje yra mikronizuoto progesterono: geriamasis mikronizuotas progesteronas užtikrina endometriumo apsaugą, jei taikomas 12-14 dienų iš eilės per mėnesį po 200 mg per parą iki 5

metų; naudojamas į makštį mikronizuotas progesteronas gali užtikrinti endometriumo apsaugą, jei taikomas paeiliui bent 10 dienų per mėnesį po 4 % (45 mg per parą) arba kas antrą dieną po 100 mg per parą iki 3-5 metų; transderminis mikronizuotas progesteronas nesuteikia endometriumo apsaugos (42). Vis dėlto, šioje sisteminėje apžvalgoje buvo nagrinėjama tik PHT moterims po menopauzės, lygiaverčių duomenų apie moteris, kurioms diagnozuotas PKFN, nenustatyta. Įrodymų apie įvairių progestogenų ir jų dozių veiksmingumą PKFN atvejų gydymui yra nedaug, nes dauguma tyrimų ir duomenų susiję su vyresnio amžiaus moterimis po menopauzės, o PKFN gydymui reikalingos didesnės estrogenų dozės (6,11). Tačiau paminėtina, jog šie duomenys rodo, kad mikronizuotas progesteronas yra pranašesnis už medroksiprogesterono acetatą, t.y. androgeninius progestogenus, nes sumažėja krūties vėžio ir veninės tromboembolijos rizika, kurią gali sukelti geriamieji estrogenai (43). Moterims, kurios nori išvengti sisteminio progestogenų poveikio dėl nepageidaujamų reiškinių ir (arba) pageidauja kontracetinio poveikio, naudojant levonorgestrelio turinčią intrauterinę spiralę, galima užtikrinti pakankamą endometriumo apsaugą ir nėštumo prevenciją (44).

Androgenai. Be gydymo estrogenais ir progestogenais moterims, kurioms nustatytas PKFN, galima taikyti gydymą androgenų pakaitine terapija, kuri įprastai nėra rekomenduojama visoms PKFN sergančioms moterims (20). Atlikta sisteminė apžvalga ir meta-analizė parodė, kad moterims, kurioms diagnozuotas PKFN (spontaninis ir jatrogeninis) būdinga reikšmingai mažesnės testosterono koncentracijos (45). Menopauzės laikotarpio pacientėms, ypač toms, kurioms buvo atlikta ooforektomija ir kurioms yra chirurginės kilmės PKFN, testosterono vartojimas gali būti skiriamas dėl lytinio potraukio sutrikimo be reikšmingų nepageidaujamų reiškinių (46). Tačiau testosterono vartojimas moterims, sergančioms PKFN, tyrimų duomenimis nesukėlė teigiamų gyvenimo kokybės, nuotaikos ar kaulų mineralinio tankio pokyčių (47,48). Paminėtina, kad visame pasaulyje trūksta patikimų moterų gydymo androgenų terapija rekomendacijų, leidžiančių pasiekti fiziologinę 5 mg per parą dozę (6,46).

Tibolonas

Tai yra sintetinis steroidas, kuris yra metabolizuojamas į produktus, turinčius estrogeninį, progestogeninį ir androgeninį aktyvumą. Remiantis 46 atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų (19 976 moterų) Cochrane apžvalga, tibolono veiksmingumas yra didesnis, lyginant su placebo, bet mažesnis, nei kombinuotos PHT. Tibolonas nerekomenduojamas moterims perimenopauzės laikotarpiu arba moterims, sergančioms PKFN, iki natūralios menopauzės amžiaus (40).

Nehormoninė terapija

Nehormoninės farmakologinės priemonės, pvz., paroksetinas, venlafaksinas, gabapentinas, oksibutininas ir klonidinas, turėtų būti rekomenduojamos tik vazomotoriniams simptomams palengvinti, kai hormonų terapija yra kontraindikuotina arba jei asmuo pageidauja vengti hormonų terapijos, nepaisant tinkamo informavimo apie riziką ir naudą (6). Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir selektyvūs serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai (SNRI) yra veiksmingos nehormoninės alternatyvos vazomotoriniams simptomams kontroliuoti, mažinančios karščio bangų intensyvumą ir dažnį 20-65 % (49). Tačiau nehormoninė terapija nesumažina ilgalaikių komplikacijų rizikos, atsirandančios dėl estrogenų trūkumo (6).

Komplikacijos

Kardiovaskulinė sveikata

Nustatyta, kad PKFN yra nepriklausomas, nors ir nedidelis širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) rizikos veiksnys. Pacienčių, kurioms diagnozuotas PKFN ir kurioms neskiriamas gydymas, gyvenimo trukmė sutrumpėja daugiausiai dėl širdies ir kraujagyslių ligų (50,51). Vienos individualių pacientų duomenų jungtinės analizės, apėmusios 15 stebėjimo tyrimų (301 438 pacienčių), duomenimis, širdies ir kraujagyslių ligų (išeminės širdies ligos ar insulto) rizika buvo didesnė moterims, sergančioms PKFN, lyginant su moterimis, kurioms menopauzė prasidėjo sulaukus 50-51 metų (kiekvieni ankstyvesnės menopauzės ar PKFN metai ŠKL riziką padidina 3%) (52). Tai iš dalies susiję su didesniu cholesterolio kiekiu serume ilgesnį laiką nei vėlyvosios menopauzės atveju (6). Taip pat danų atliktas didelės apimties kohortinis tyrimas parodė, kad chirurginės kilmės PKFN buvo susijęs su itin padidėjusia širdies ligų rizika ir kad šioje konkrečioje grupėje anksti paskirta PHT riziką reikšmingai sumažino (53).

Tyrimai rodo, kad PKFN atveju padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos priežastis yra estrogenų trūkumas (54). Lyginant su tokio paties amžiaus sveikomomis moterimis, moterų su PKFN kraujagyslių endotelio funkcija yra sumažėjusi, o tai yra ankstyvas aterosklerozės požymis. Šių moterų endotelio funkciją reikšmingai pagerino bent 6 mėnesius trukęs gydymas PHT (54).

Be to, keli tyrimai parodė, kad ir FSH turi įtakos širdies ir kraujagyslių ligų rizikos rodikliams, pavyzdžiui padidėjusiai bendro cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų koncentracijai, kalcio nusėdoms širdies vainikinėse arterijose ir miego arterijos intimos-medijos storiui (55,56).

Kaulinio audinio pokyčiai

Osteoporozės paplitimas tarp moterų, kurioms diagnozuotas PKFN, svyruoja nuo 8 % iki 27 % (6). Su estrogenų trūkumu susiję kaulų remodeliacijos mechanizmai apima padidėjusį osteoklastų aktyvumą, dėl kurio padidėja kaulų rezorbcija, o tai skatina padidėjusį osteoblastų aktyvumą ir

kaulų formavimąsi, tačiau kaulų rezorbcija viršija kaulų formavimąsi, todėl kaulų mineralinis tankis mažėja (11). Be to, keletas stebėjimo tyrimų patvirtino ryšį tarp FSH koncentracijos ir kaulinio audinio metabolizmo. Nedidelės apimties kohortinis tyrimas parodė, kad moterų, sergančių hipergonadotropine amenoreja (vidutinis FSH > 40 IU/l), juosmeninės stuburo dalies kaulų tankis yra mažesnis nei moterų, sergančių hipogonadotropine amenoreja (vidutinis FSH < 40 IU/l), esant panašiam estrogenų kiekiui (56).

Paminėtina, kad mažo KMT ir osteoporozės diagnozė jaunesnėms nei 40 metų amžiaus moterims yra sudėtinga, nes dvisrautės radioabsorbcimetrijos (DXA) tyrimo metu gaunamo KMT T-lygmens paprastai negalima naudoti, siekiant diagnozuoti osteoporozę, kol nėra pasiekiamas didžiausias kaulų masė (57). Vis dėlto, Tarptautinė klinikinė densitometrijos draugija rekomenduoja naudoti Z-lygmenį (< -2) mažos kaulų masės nustatymui moterims iki menopauzės (6).

Viena sisteminė apžvalga ir metaanalizė parodė, kad pakaitinė hormonų terapija yra susijusi su mažesne bendra kaulų, šlaunikaulio kaklo ir stuburo slankstelių lūžių rizika, tačiau šis apsauginis poveikis gali susilpnėti nutraukus PHT (58).

Metaboliniai pokyčiai

Estradiolis reguliuoja daugelį pagrindinių fermentų, dalyvaujančių mitochondrijų bioenergetikoje, įskaitant gliukozės pernešėjus, reikalingus reguliuoti gliukozės pasisavinimą ląstelėse. Hipoestrogenemija sukelia centrinio tipo nutukimą, riebalinio audinio uždegimą, kepenų suriebėjimą ir gliukozės pasisavinimo iš kraujotakos pokyčius, nepakeičiant laisvųjų riebalų rūgščių sintezės (6). Įrodyta, kad PKFN pacientės turi padidėjusį atsparumą insulinui, o pakaitinė hormonų terapija yra veiksminga koreguojant hiperinsulinemiją (59).

Psichologinė sveikata

Svarbu žinoti, kad PKFN diagnozė ir/ar šio sindromo padariniai, pacientėms dažnai sukelia depresiją, stresą, nustatomas žemas savigarbos, seksualinės funkcijos ir bendro pasitenkinimo gyvenimo kokybe lygis (60). Paminėtina, kad moterys, kurioms diagnozuotas jatrogeninės kilmės PKFN, yra labiau linkusios į depresiją ir nerimą, dažniau pasižymi neigiamu savo kūno įvaizdžio suvokimu (61). Be to, tyrimai rodo, kad estrogenų kiekio svyravimai pereinamuoju laikotarpiu yra susiję su depresijos simptomais ir kad depresijos simptomai gali atsinaujinti nutraukus egzogeninių estrogenų vartojimą (62). Dėl šių priežasčių psichinės ir psichosocialinės sveikatos vertinimas ir optimizavimas turi būti svarbi PKFN sergančių moterų gydymo dalis. Jų psichikos sveikata ir nuotaika turėtų būti atidžiai ir aktyviai vertinama pirminės apžiūros ir tolimesnio stebėjimo metu (20). Nors ir nėra daug literatūros duomenų, nagrinėjančių depresijos gydymą

konkrečiai PKFN atveju, tačiau nėra pagrindo manyti, kad įprasti depresijos valdymo metodai šiais atvejais yra neveiksmingi, todėl rekomenduojama taikyti kognityvinę elgesio terapiją ir/ar antidepresantus, atsižvelgiant į individualius PKFN sergančių moterų poreikius (20,63).

Vaisingumas

Vienas didžiausių gyvenimo kokybei įtaką darančių PKFN veiksnių yra nevaisingumas. Išskyrus tas pacientes, kurios turi gonadotropino receptorių mutacijų, PKFN atveju nevaisingumą sukelia kritiškai mažas kiaušidžių oocitų skaičius, dėl kurio sutrinka folikulų vystymasis, lemiantis ovuliaciją (6). Vis dėlto, 25% pacienčių savaime atsinaujina kiaušidžių funkcija, o moterų, kurioms diagnozuota PKFN, kiaušidžių biopsijose dažnai randama pirminių ir preantralinių folikulų (34). Spontaninis nėštumas gali įvykti 5-10% atvejų (20). Norint padėti PKFN turinčioms pacientėms pastoti, pirmenybė teikiama oocitų donorystei (11,34). Visgi, kad šis metodas būtų sėkmingas, turi būti pakankamas gimdos ir endometriumo vystymasis, kuriems didelę įtaką daro PHT ir amžius, kada ji buvo pradėta taikyti (64). Taip pat pastaruoju metu ypač kreipiamas dėmesys į pacientes, kurios turi PKFN riziką. Oocitų, embrionų ar kiaušidžių audinio kriokonservavimas gali padėti išsaugoti vaisingumą toms pacientėms, kurioms galima numatyti kiaušidžių funkcijos sutrikimus, t.y. prieš gonadotoksinį gydymą ar operaciją (8).

Sisteminės apžvalgos duomenimis, iki šiol nebuvo įrodytas nė vieno nevaisingumo gydymo būdo pranašumas. PKFN pacientėms PHT išlieka pagrindiniu gydymo metodu, siekiant optimizuoti kaulų ir širdies bei kraujagyslių sveikatą, tačiau ji negali būti laikoma nevaisingumo gydymo priemone (34). Vis dėlto, yra du nauji perspektyvūs metodai, kuriais bandoma atkurti kiaušidžių funkciją: *in vitro* aktyvacija (IVA), po kurios atliekama kiaušidžių audinio autotransplantacija bei kamieninių ląstelių technologijos (34). IVA metodas grindžiamas prielaida, kad kai kurios PKFN sergančios moterys vis dar turi preantralinių folikulų, kuriuos galima aktyvuoti (65). Kamieninių ląstelių technologijų metodo veiksmingumo hipotezė yra ta, kad nediferencijuotų ląstelių pritraukimas į kiaušidę leidžia atsinaujinti kiaušidės vidinei aplinkai ir taip išsaugoti likusius folikulus (34).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Daugeliu atvejų priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo etiopatologija lieka neaiški. Vis dėlto, jatrogeninės kilmės sindromo dažnis didėja. Kiaušidžių endometriomų šalinimas gali lemti priešlaikinį kiaušidžių funkcijos nepakankamumą dėl šių veiksnių: ekscizijos metu gali būti atsitiktinai pašalinta dalis kiaušidės žievės bei su operacija susijusio vietinio uždegimo ir elektrokoaguliacijos. Trūksta aiškių sindromo diagnostinių kriterijų, dėl to dažnai jis diagnozuojamas pavėluotai. Moterims, kurioms nustatytas priešlaikinis kiaušidžių funkcijos

nepakankamumas, yra didesnė kaulų, širdies ir kraujagyslių ligų, psichologinės ir reprodukcinės sveikatos sutrikimų rizika lyginant su natūralia menopauze. Pakaitinė hormonų terapija padeda kontroliuoti pasekmes, atsirandančias dėl estrogenų trūkumo ir, jeigu nėra kontraindikacijų, turėtų būti pradėta iškart po diagnozės nustatymo ir tęsiama bent iki 51 metų. Fiziologiniai hormonų pakeitimo terapijos režimai gali būti naudingesni nei sudėtiniai geriamieji kontraceptiniai preparatai, tačiau optimalus režimas išlieka nevysiška aiškus. Šiuo metu nėra jokių įrodytų nevaisingumo gydymo būdų, padedančių padidinti pastojimo tikimybę, naudojant autologines kiaušialąstes, tačiau perspektyvūs metodai yra folikulų aktyvacija ir kamieninių ląstelių technologijos.

Būtina atlikti didelės imties atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, kad būtų galima nustatyti bendras sindromo gydymo ir diagnozavimo metodikas, pagrįstas ne tik ekspertų rekomendacijomis, bet ir moksliniais tyrimais. Pagrindiniai mokslinių tyrimų prioritetai turėtų būti patofiziologinių mechanizmų supratimas, patikimų biologinių žymenų, leidžiančių prognozuoti ir diagnozuoti priešlaikinį kiaušidžių funkcijos nepakankamumą ir sumažėjusį kiaušidžių rezervą, nustatymas, skirtingų pakaitinės hormonų terapijos derinių ir režimų poveikis bendrai, psichologinei, kardiovaskulinei, kaulų, seksualinei sveikatai, optimalios pakaitinių hormonų terapijos dozės ir režimo nustatymas, pakaitinės androgenų terapijos vaidmuo bendrai gyvenimo kokybei ir optimalios dozės nustatymas, vaisingumą gerinančio gydymo galimybės bei metodai.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 m. gruodžio 1 d.;35(6):101600.
2. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. balandžio 11 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0015028220323360?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0015028220323360%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
3. Rosario R, Anderson RA. Recent advances in unravelling the genetic aetiology of premature ovarian insufficiency. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2021 m. birželio 1 d.;18:8–14.
4. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*. 2008 m. kovo 1 d.;23(3):699–708.
5. Michala L, Stefanaki K, Loutradis D. Premature ovarian insufficiency in adolescence: a chance for early diagnosis? *Hormones*. 2020 m. rugsėjo 1 d.;19(3):277–83.
6. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, ir kt. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020 m. spalio;23(5):426–46.

7. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, ir kt. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006 m. rugpjūčio 1 d.;195(2):421–5.
8. Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Res*. 2017 m. lapkričio 29 d.;6:2069.
9. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019 m. liepos 4 d.;22(4):403–11.
10. McGlacken-Byrne SM, Conway GS. Premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2022 m. gegužės 1 d.;81:98–110.
11. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, ir kt. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency†. *Human Reproduction*. 2016 m. gegužės 1 d.;31(5):926–37.
12. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Human Reproduction*. 2011 m. lapkričio 1 d.;26(11):3000–7.
13. Kapoor E. Premature ovarian insufficiency. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2023 m. vasario 1 d.;28:100435.
14. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019 m. gegužės 1 d.;25(3):375–91.
15. Keyhan S, Hughes C, Price T, Muasher S. An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women. *Biomed Res Int*. 2015 m.;2015:204792.
16. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, ir kt. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Human Reproduction*. 2010 m. birželio 1 d.;25(6):1428–32.
17. Ata B, Turkgeldi E, Seyhan A, Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar desiccation. A systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 m.;22(3):363–72.
18. Mohamed ML, Nouh AA, El-Behery MM, Mansour SAEA. Effect on ovarian reserve of laparoscopic bipolar electrocoagulation versus laparotomic hemostatic sutures during unilateral ovarian cystectomy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011 m.;114(1):69–72.
19. Cacciottola L, Donnez J, Dolmans MM. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation prior to iatrogenic premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2022 m. gegužės 1 d.;81:119–33.
20. Lambrinoudaki I, Paschou SA, Lumsden MA, Faubion S, Makrakis E, Kalantaridou S, ir kt. Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician. *Maturitas*. 2021 m. gegužės 1 d.;147:53–63.
21. Maclaran K, Panay N. Current Concepts in Premature Ovarian Insufficiency. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015 m. kovo 1 d.;11(2):169–82.

22. Expanding our knowledge of premature ovarian insufficiency - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. kovo 16 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0015028220323815?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0015028220323815%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
23. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, ir kt. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis—2020 Update. *Endocrine Practice*. 2020 m. gegužės 1 d.;26:1–46.
24. Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. spalio 31 d.]. Adresas: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2014/07/primary-ovarian-insufficiency-in-adolescents-and-young-women>
25. Overview | Menopause: diagnosis and management | Guidance | NICE [Prieiga per internetą]. NICE; 2015 [žiūrėta 2023 m. kovo 5 d.]. Adresas: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
26. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Arsenio AC, Bini V, ir kt. Primary Ovarian Insufficiency due to Steroidogenic Cell Autoimmunity Is Associated with a Preserved Pool of Functioning Follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 m. spalio 1 d.;94(10):3816–23.
27. Anderson RA, Nelson SM. Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis and Prediction of Premature Ovarian Insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020 m. rugsėjo;38(04/05):263–9.
28. Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, Steiner AZ, Eliassen AH, Hankinson SE, ir kt. Anti-Müllerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. *Human Reproduction*. 2018 m. birželio 1 d.;33(6):1175–82.
29. Depmann M, Eijkemans MJC, Broer SL, Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Azizi F, ir kt. Does AMH Relate to Timing of Menopause? Results of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 m. spalio 1 d.;103(10):3593–600.
30. Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, Lumsden MA, Panay N, Anderson RA. Anti-Müllerian hormone for the diagnosis and prediction of menopause: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2023 m. sausio 18 d.;dmac045.
31. New theca-cell marker insulin-like factor 3 is associated with premature ovarian insufficiency - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. kovo 16 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0015028220307597?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0015028220307597%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
32. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019 m. lapkričio;36(11):2207–15.
33. Craciunas L, Zdoukopoulos N, Vinayagam S, Mohiyiddeen L. Hormone therapy for uterine and endometrial development in women with premature ovarian insufficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Prieiga per internetą]. 2022 m. [žiūrėta 2023 m. balandžio 10 d.];(10). Adresas: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008209.pub2/full>
34. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019 m. rugsėjo 1 d.;39(3):467–76.
35. Warholm L, Petersen KR, Ravn P. Combined oral contraceptives' influence on weight, body composition, height, and bone mineral density in girls younger than 18 years: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 m. rugpjūčio;17(4):245–53.

36. Gonçalves CR, Vasconcellos AS, Rodrigues TR, Comin FV, Reis FM. Hormone therapy in women with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2022 m. birželio 1 d.;44(6):1143–57.
37. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, Warner P, Webb DJ, Kelnar CJ, ir kt. Cardiovascular Effects of Physiological and Standard Sex Steroid Replacement Regimens in Premature Ovarian Failure. *Hypertension*. 2009 m. gegužės;53(5):805–11.
38. Bagot CN, Marsh MS, Whitehead M, Sherwood R, Roberts L, Pa^{TEL} RK, ir kt. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010 m.;8(8):1736–44.
39. Goodman MP. Are All Estrogens Created Equal? A Review of Oral vs. Transdermal Therapy. *Journal of Women's Health*. 2012 m. vasario;21(2):161–9.
40. Armeni E, Paschou SA, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 m. gruodžio 1 d.;35(6):101561.
41. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 m. rugsėjo 28 d.;394(10204):1159–68.
42. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric [Prieiga per internetą]*. 2016 m. birželio 9 d. [žiūrėta 2023 m. kovo 25 d.]; Adresas: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2016.1187123>
43. Panay N. BMS – Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health*. 2019 m. birželio 1 d.;25(2):61–3.
44. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020 m. lapkričio 1 d.;69:95–107.
45. Janse F, Tanahatue SJ, Eijkemans MJC, Fauser BCJM. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012 m. liepos 1 d.;18(4):405–19.
46. Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, ir kt. Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 m. rugsėjo 2 d.;104(10):4660–6.
47. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, Vanderhoof VH, Koziol D, Troendle JF, ir kt. Bone Mineral Density in Young Women With Primary Ovarian Insufficiency: Results of a Three-Year Randomized Controlled Trial of Physiological Transdermal Estradiol and Testosterone Replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 m. rugsėjo;99(9):3418–26.
48. Guerrieri GM, Martinez PE, Klug SP, Haq NA, Vanderhoof VH, Koziol DE, ir kt. Effects of Physiologic Testosterone Replacement on Quality of Life, Self-Esteem, and Mood in Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Menopause*. 2014 m. rugsėjo;21(9):952–61.
49. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, ir kt. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2006 m. gegužės 3 d.;295(17):2057–71.
50. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Robert D. Brown J. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause (New York, N.y)*. 2012 m. kovo;19(3):272.

51. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A, the collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016 m. sausio 1 d.;23(2):178–86.
52. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma F, ir kt. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*. 2019 m. spalio 3 d.;4(11):e553–64.
53. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas*. 2006 m. sausio 20 d.;53(2):226–33.
54. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause - ClinicalKey [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2023 m. kovo 31 d.]. Adresas: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0015028216628777?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0015028216628777%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
55. El Khoudary SR, Santoro N, Chen HY, Tepper PG, Brooks MM, Thurston RC, ir kt. Trajectories of estradiol and follicle-stimulating hormone over the menopause transition and early markers of atherosclerosis after menopause. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 m. gegužės;23(7):694–703.
56. Zhu D, Li X, Macrae VE, Simoncini T, Fu X. Extragonadal Effects of Follicle-Stimulating Hormone on Osteoporosis and Cardiovascular Disease in Women during Menopausal Transition. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018 m. rugpjūčio 1 d.;29(8):571–80.
57. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, Foldes AJ, Adami S, Wahl DA, ir kt. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*. 2012 m. gruodžio 1 d.;23(12):2735–48.
58. Zhu L, Jiang X, Sun Y, Shu W. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016 m. balandžio;23(4):461.
59. Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Kebapcilar L, Kebapcilar AG, Korkmaz H, Akyurek F, ir kt. Risk Factors for Diabetes Mellitus in Women with Primary Ovarian Insufficiency. *Biol Trace Elem Res*. 2013 m. rugsėjo 1 d.;154(3):313–20.
60. Li XT, Li PY, Liu Y, Yang HS, He LY, Fang YG, ir kt. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2020 m.;29(1):19–36.
61. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric*. 2011 m. spalio 1 d.;14(5):565–72.
62. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of Hormones and Menopausal Status With Depressed Mood in Women With No History of Depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006 m. balandžio 1 d.;63(4):375–82.
63. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, ir kt. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 m. vasario;28(2):117–34.
64. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric*. 2020 m. sausio 2 d.;23(1):3–8.

65. Zhai J, Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y, et al. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 m. lapkričio;101(11):4405–12.



VIEŠOJI ĮSTAIGA
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ
SANTAROS KLINIKOS

ORIGINALAS NEBUS SIUNCIAMAS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. A. Utkui
mf@mf.vu.lt

2022-02-09 Nr. SR- 8/8
| 2022-01-11 Nr. GR-279

gabriele.razukaite@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto V kurso studentė **Gabrielė Ražukaitė** rengdama mokslinį darbą „Priešlaikinis kiaušidžių funkcijos nepakankamumas Klinikinis atvejis su mokslinės literatūros apžvalga“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė D. Bužinskienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktoriaus valdymui pavaduotoja
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

G. Burneikaitė greta.burneikaite@santa.lt