

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Histerektomijos įtaka ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikai. Mokslinės literatūros apžvalga

The Influence of Hysterectomy on the Risk of Premature Ovarian Failure. Literature Review

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė GABIJA JASIONYTĖ, 6 grupė

Katedra/ Klinikos kurioje ruošiamas ir ginamas darbas

Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Asist. Dr. Diana Bužinskienė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Konsultantas (jei yra)

(pareigos, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

prof. dr. Diana Ramašauskaitė
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Mokslo tiriamojo darbo įteikimo data _____
(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

Registracijos Nr. _____
(pildo atsakingas Katedros/Klinikos darbuotojas)

2024

Studento elektroninio pašto adresas gabija.jasionyte.2@mf.stud.vu.lt

Turinys

SANTRAUKA	2
SUMMARY	3
SANTRUMPOS	3
ĮVADAS	4
Darbo tikslas	5
Darbo uždaviniai	5
LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS	5
KIAUŠIDŽIŲ FIZIOLOGIJA	5
<i>Folikulogenezė</i>	5
<i>Užuomazginių folikulų formavimasis ir jų aktyvinimas</i>	6
<i>Pirminių ir preantralinių folikulų formavimasis</i>	6
<i>Antralinis ir Grafo folikulas</i>	6
KIAUŠIDŽIŲ HORMONAI	7
<i>Estradiolis</i>	8
<i>Progesteronas</i>	11
<i>Vazomotoriniai simptomai</i>	13
<i>Lytinių takų, šlapimo sistemos simptomai</i>	14
<i>Psichologiniai, kognityviniai simptomai</i>	14
ANTIMIULERINIS HORMONAS IR KIAUŠIDŽIŲ REZERVO VERTINIMAS	14
HISTEREKTOMIJA	15
<i>Histerektomija dėl adenomiozės (endometriozės)</i>	15
<i>Histerektomija dėl gimdos miomų</i>	17
HISTEREKTOMIJOS ĮTAKA ANKSTYVAM KIAUŠIDŽIŲ NEPAKANKAMUMUI	18
IŠVADOS	27
LITERATŪROS ŠALTINIAI	27
PRIEDAI	32

SANTRAUKA

Šiame darbe pateikiama literatūros apžvalga apie histerektomijos (t.y. gimdos pašalinimo operacijos), atliktos vėlyvojo reprodukcinio amžiaus pacientėms, įtaką ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikai. Aptariama kiaušidžių funkcija – folikulogenezė bei endokrininė funkcija, gaminami hormonai bei jų įtaka moters organizmui. Taip pat aprašomas kiaušidžių nepakankamumas (menopauzė) – fiziologinis moters amžius, kai nustatomas šis procesas, galimi simptomai. Taip pat aptariama kiaušidžių rezervo sąvoka ir galimi kiaušidžių rezervo nustatymo būdai. Šiame darbe bus

apžvelgiamos dažniausios gerybinės ginekologinės patologijos, dėl kurių gali būti pasirenkama atlikti histerektomiją, bei pateikiami alternatyvūs medikamentiniai ir nemedikamentiniai gydymo metodai, vertinamas jų efektyvumas. Pagrindinė šio darbo dalis – diskusija, ar visgi gimdos pašalinimas reprodukcinio amžiaus moterims gali didinti ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo riziką, bus plačiai aprašoma vertinant atliktus mokslinius tyrimus, analizuojant atrinktų tyrimų rezultatus. Bus atsižvelgiama į statistinius duomenis, specifinius rodiklius, kuriuos vertinant bus atliktos išvados apie histerektomijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo sąsają.

Raktažodžiai: histerektomija be gimdos priedų pašalinimo, histerektomija ir kiaušidžių nepakankamumas, ankstyvas kiaušidžių nepakankamumas, antimiulerinis hormonas, kiaušidžių rezervas.

SUMMARY

This study presents a literature review on the impact of hysterectomy on the risk of premature ovarian failure. It will broadly discuss ovarian function - folliculogenesis and endocrine function, the hormones produced and their impact on the female body systems, not limited to the reproductive system. Ovarian failure (menopause) - normal, physiological age of onset of the process and possible symptoms will also be described. The concept of ovarian reserve and possible ways of measuring reserve will also be discussed. The most common benign gynaecological pathologies for which hysterectomy may be chosen will be reviewed, and alternative medical and non-medical methods of treatment will be presented, and their efficacy assessed. The main part of this study, which examines whether removal of the uterus in women of reproductive age may nevertheless increase the risk of premature ovarian failure, will be extensively described based on existing research and analysing the results of selected studies. It will take into account statistic data, specific indicators, which will be used to draw conclusions on the association between hysterectomy and early ovarian failure.

Keywords: ovarian-sparing hysterectomy, hysterectomy and ovarian failure, early ovarian failure, antimüllerian hormone, ovarian reserve.

SANTRUMPOS

AMH – antimiulerinis hormonas

DTL-Ch – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

E2 - estradiolis

ER – estrogeno receptoriai

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas

GnRH – angl. *gonadotropin-releasing hormone*, gonadotropinis liberinas

HIFU – angl. *high intensity focused ultrasound*, didelio intensyvumo fokusuota ultragarsinė chirurgija

LH – liuteinizuojantis hormonas

LM – laparoskopinė miomektomija

LNG-IUS – angl. *levonorgestrel intrauterine system*, intrauterininė hormoninė spiralė su levonorgestreliu

MRgFUS – angl. *MR-guided focused ultrasound surgery*, magnetinio rezonanso kontroliuojama fokusuota ultragarsinė chirurgija

MTL-Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis

PI – pulsatyvumo indeksas

TAH – totalinė abdominalinė histerektomija

TLH – totalinė laparoskopinė histerektomija

TV – tarptautiniai vienetai

Vmax – didžiausias sistolinis kraujo greitis

ĮVADAS

Kiaušidės, kaip pagrindinis reprodukcinis organas, atlieka dvi unikalias funkcijas: gamina subrendusias kiaušialąstes apvaisinimui ir lytinius hormonus normaliai daugelio organų veiklai palaikyti. Tačiau akivaizdu, kad kiaušidžių funkcija ima silpti kone anksčiausiai per moters gyvenimą, o tai vertinama kaip moterų senėjimo indikatorius. Menopauzė yra galutinis kiaušidžių funkcijos silpnėjimo etapas, dėl kurio pakinta daugelio organų veikla, pavyzdžiui, sutrinka vazomotorinė funkcija, atsiranda osteoporozės, širdies ir kraujagyslių ligų rizika, ir kt. Dažniausiai šis etapas yra nustatomas apytiksliai 52-ųjų metų, kai įvyksta fiziologinis kiaušidžių rezervo išsekimas (1). Anksčiau buvo manoma, jog kiaušides tausojančios procedūros, operacijos, šio proceso nespirtina. Nepaisant to, naujais tyrimais pateikia šiai nuostatai prieštaraujančių rezultatų, nukreipdami žvilgsnį į dažniausiai atliekamą ginekologinę operaciją – histerektomiją (gimdos pašalinimą). Žinoma, atlikus histerektomiją su gimdos priedų pašalinimu, abejonių nekyla, jog kiaušidžių funkcija bus sutrikdyta – jos neliks. Tačiau ilgą laiką buvo manyta, jog operacijos metu išsaugant kiaušides, kiaušidžių funkcijos praradimo ar net sumažėjimo bus išvengta. Histerektomija be gimdos priedų pašalinimo yra dažnai pasirenkamas gydymo būdas gerybinių ginekologinių būklių metu – operacija atliekama gimdos lejomiomų, endometrioze, lėtinio dubens skausmo ir kt. atveju (2). Visgi, histerektomijos įtaka kiaušidžių nepakankamumo rizikai tapo vienu kertinių tyrimo objektų – ypač pastarąjį dešimtmetį atlikti tyrimai šį ryšį įrodė. Tiriant kiaušidžių rezervą, hormonų, tokių kaip FSH, estradiolio koncentracijas, buvo stebėtas šių rodiklių pokytis atlikus histerektomiją be gimdos priedų pašalinimo vėlyvojo reprodukcinio amžiaus pacientėms. Pastebėta, kad šiuo atveju

kiaušidžių funkcija išsenka anksčiau, nei natūralios menopauzės atveju, o sunkių menopauzės simptomų dažnis tarp moterų, kurioms buvo atlikta histerektomija, yra gerokai didesnis nei bendroje populiacijoje (1,3).

Kadangi histerektomija yra labai dažnai atliekama operacija, net menkiausia ryšio tarp operacijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo galimybė turėtų priversti atidžiau apsvarstyti operacinio gydymo naudą bei galimą nepageidaujamą poveikį pacientei. Kiaušidžių nepakankamumo simptomai yra varginantys, o ankstyvasis kiaušidžių funkcijos išsekimas turi įtakos ne tik moters lytinei funkcijai, bet ir moters organizmo visumai (4). Dėl to histerektomijos ryšys su kiaušidžių funkcija turi svarbią reikšmę moters sveikatai (3).

Darbo tikslas

Atlikti mokslinės literatūros apžvalgą apie gimdos pašalinimo operacijos vėlesnio reprodukcinio amžiaus pacientei įtaką ankstyvajam kiaušidžių funkcijos nepakankamumui ir vertinant atliktus tyrimus įrodyti ryšį tarp šios ginekologinės operacijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo.

Darbo uždaviniai

- Aptarti kiaušidžių funkciją, gaminamus hormonus, jų funkciją moters organizmo sistemoms.
- Vertinant literatūroje pateikiamų mokslinių tyrimų duomenis, aptarti ankstyvąjį kiaušidžių nepakankamumą atspindinčius žymenis, pateikti išvadas apie histerektomijos įtaką kiaušidžių nepakankamumo rizikai.

LITERATŪROS PAIEŠKOS BŪDAS

Literatūros paieška buvo atliekama „Google Scholar“ ir Vilniaus universiteto prenumeruojamose duomenų bazėse: „PubMed“, „NCBI (National Center for Biotechnology Information)“, „Clinical Key Student“, „Clinical Key“. Pagrindinė naudota literatūra - ne senesnė nei 10 m., tačiau dėl temos specifiškumo buvo vertinta ir senesnių šaltinių bei atliktų tyrimų informacija. Senesnės literatūros informacija bei tyrimų duomenys buvo pateikiami kaip apibendrinta ir papildoma informacija.

KIAUŠIDŽIŲ FIZIOLOGIJA

Folikulogezė

Kiaušidės yra svarbi moters reprodukcinės sistemos dalis, atsakinga už lytinių ląstelių kaupimą bei brendimą, lytinių hormonų sintezę bei sekreciją. Lytinių ląstelių sintezė – folikulogenezė – kiaušidėse prasideda dar vaisiaus laikotarpiu (5). Aštuntąją gestacinę savaitę pirmą kartą lytinės ląstelės migruoja iš ekstra embrioninio alantojo į naujai susiformavusias porines bipotencines gonadas ir ten

lieka kaip proliferuojančios kamieninės ląstelės. Vienu metu vykstantis somatinių ir atraminių gonados ląstelių vystymasis vaidina lemiamą vaidmenį pirminių lytinių ląstelių diferenciacijoje. Ląstelių migraciją ir diferenciaciją, kurios yra gonadų formavimosi dalis, reguliuoja daugybė veiksmų (FIGLA, FOXL2, TGF-beta ir kt.) (6).

Užuomazginių folikulų formavimas ir jų aktyvinimas

11-ą – 12-ą gestacinę savaitę pirminės moteriškos lytinės ląstelės diferencijuojasi į oogonines kamienines ląsteles (oogonijas), kurios proliferuoja mitozės būdu, o 15-ą – 16-ą savaitėmis pradeda daugintis ir mejozės būdu, įtraukdamos nedidelį skaičių plokščiųjų grūdėtųjų ląstelių. Taip suformuojamos pirmąją folikulų grupę (7). Kiekvieną užuomazginį folikulą sudaro kiaušialąstė, apsupta vieno sluoksnio suplokštėjusio epitelio (folikulinių-grūdėtųjų ląstelių). Daugiausia užuomazginių folikulų susiformuoja 20-ą gestacinę savaitę, o didžiausias jų skaičius siekia 6-7 milijonus. Iki gimimo, didžioji dalis folikulų išnyksta, gimimo metu jų lieka apie 2 milijonai – tai vadinama kiaušidžių folikulų rezervu. Tik nedidelė dalis šių folikulų yra aktyvuojami ir virsta pirminiais folikulais (8).

Pirminių ir preantraliųjų folikulų formavimas

Kai aktyvuojami užuomazginiai folikulai, grūdėtosios ląstelės tampa kuboidinės, o folikulas padidėja iki 50 μm , tampa pirminiu folikulu. Toliau didėja grūdėtųjų ląstelių skaičius, o kai matomi bent du ląstelių sluoksniai, folikulai yra vadinami antriniais. Kartu iki 50 μm padidėja ir oocitas, o aplink besiplečiantį oocitą galima pastebėti pirmąsias suplokštėjusias tekalines (*theca*) ląsteles. Tekalinių ląstelių sluoksnis tarnauja kaip androgenų šaltinis, kurie yra substratas estrogenų gamybai grūdėtosiose ląstelėse. Tarp grūdėtųjų ląstelių atsiranda mažos skysčio pripildytos ertmės, suformuojančios ankstyvąją antralinio (preantralinio) folikulo struktūrą (6,8). Susiformavus vienam preantraliniam folikului, jo dydis padidėja iki 1 mm. Nors grūdėtosios ląstelės ir toliau dauginasi, didžioji dalis folikulo augimo dabar vyksta dėl antrinio folikulo padidėjimo. Žmogaus organizme kai kurie pirminiai folikulai ima augti netrukus po to, kai jie susiformuoja vaisiaus laikotarpiu, o pirmieji pirminiai folikulai bei nedideli antraliniai folikulai pastebimi jau 26-ą gestacinę savaitę (9). Kadangi vystymasis nuo mažų antraliųjų folikulų yra priklausomas nuo tinkamos hormonų aplinkos, kuri atsiranda tik po menarchės, visi folikulai, augantys prieš lytinio brendimo pradžią išnyksta apoptozės būdu (įvyksta atrezija). Užuomazginių folikulų augimo pradžia yra nepriklausoma nuo gonadotropinio hormono ir kartais yra vadinama pirmine atranka. Tuo skiriasi nuo antraliųjų folikulų ciklinės atrankos, kuri yra priklausoma nuo gonadotropinio hormono ir vyksta tik po menarchės – taip atrenkami folikulai ovuliacijai (5,7,9).

Antralinis ir Grafo folikulas

Skysčio pripildytos ertmės, atsiradusios preantralinuose folikuluose, galiausiai susijungia ir suformuoja vieną didelę ertmę, folikulas tampa antralinis. Antraliniams folikulams yra būdingos dvi

grūdėtųjų ląstelių subpopuliacijos: folikulinės kaupiamosios ląstelės, supančios oocitą, ir sienelės grūdėtosios ląstelės, dengiančios folikulo ląstelę (7). Dauguma antralinių folikulų išgyvena atretinę degeneraciją ir tik keli iš jų reaguoja į hipofizės gonadotropinius hormonus: folikulus stimuliuojantį hormoną (FSH), liuteinizuojantį hormoną (LH). Pirmasis gonadotropinas, veikiantis antralinį folikulą, yra FSH – šis hormonas yra atsakingas už grūdėtųjų ląstelių išlikimą bei proliferaciją, estradiolio sintezę ir LH receptorių raišką (8).

Antraliniai folikulai, kuriuose yra didelė LH receptorių koncentracija, reaguoja į šį gonadotropinį hormoną ir virsta priešovuliaciniais/Grafo folikulais. Priešovuliacinė LH banga aktyvuoja Grafo folikulus, sukeldama įvykių seką – oocitų brendimą ir vėlesnį oocito išstūmimą. Ši įvykių seka bendrai yra vadinama ovuliacija (5,7,8).

KIAUŠIDŽIŲ HORMONAI

Nors kone pagrindinė kiaušidžių funkcija yra subrendusių folikulų produkcija, jos taip pat atlieka endokrininės liaukos funkciją, sekretuodamos steroidinius hormonus, iš kurių pagrindiniai moters organizme yra estrogenas bei progesteronas. Šie hormonai taip pat yra svarbi reguliacinės pogumburio-hipofizės-kiaušidžių ašies dalis – kiaušidžių funkciją reguliuoja iš pogumburio išskiriamas gonadotropiną atpalaiduojantis hormonas, kuris aktyvuoja hipofizę ir skatina LH bei FSH sintezę (10). Išskirtinė kiaušidžių gaminamų hormonų savybė yra ta, kad jų sekrecijai bei koncentracijai serume įtakos turi amžius ir menstruacinio ciklo stadija. Pagrindinius moterų kiaušidžių funkcijos etapus galima apibūdinti taip: vaikystė, brendimas, menarchė, reprodukcinis amžius ir menopauzė. Besivystančių mergaičių kiaušidžių funkciją reguliuojantys hormonai yra slopinami iki lytinio brendimo. Todėl estradiolio ir progesterono koncentracija serume tuo metu yra nedidelė. Lytinio brendimo metu padidėja gonadotropinių hormonų sekrecija, dėl jo stimuliuojami ir gonadų steroidai (11). Reprodukciniam amžiuje kiaušidžių hormonų gamyba cikliška reguliuojama pagal pogumburio, hipofizės ir kiaušidžių gaminamų hormonų sąveiką. Menstruacinis ciklas kiaušidžių lygmenyje yra skirstomas į dvi fazes: folikulinę ir liuteininę. Tai atitinka proliferacinę ir sekrecinę fazes gimdos endometriume (10,12).

Folikulinės fazės metu estradiolio kiekis serume auga proporcingai folikulo dydžiui bei grūdėtųjų ląstelių skaičiui. Vėliau, veikiant FSH, preantraliniame folikule susiformuoja ertmė, ir jis tampa antraliniu folikulu. Dėl nuolatinės FSH stimuliacijos antralinė ertmė padidėja, folikulas virsta preovuliaciniu/Grafo folikulu. Dėl didelio CYP19a1 (aromatazės), kurią taip pat stimuliuoja FSH, kiekio, preovuliaciniai folikulai išskiria daug estrogenų, pirmiausia estradiolio. Dėl estradiolio kiekio padidėjimo, estradiolio grįžtamasis ryšys su gonadotropinų sekrecija pasikeičia iš neigiamo į teigiamą, dėl to padidėja FSH ir ypač LH sekrecija (LH pikas) (10,11). LH taip pat sukelia grūdėtųjų ląstelių liuteinizaciją – procesą, kurio metu ovuliacinio folikulo liekana virsta geltonuoju kūneliu

(*corpus luteum*). Geltonasis kūnelis yra labai aktyvus endokrininis kūnelis, sekretuojantis didelį kiekį progesterono. Progesteronas paruošia estrogenais stimuliuojamą endometriumą implantacijai. Jei implantacija neįvyksta, iki liuteininės fazės pabaigos geltonajame kūnelyje įvyksta liuteolizė ir jis regresuoja, dėl to sumažėja progesterono kiekis, prasideda naujas ciklas. Šis cikliškumas tęsiasi iki menopauzės. Po menopauzės yra būdingas stiprus kiaušidžių funkcijos susilpnėjimas, dėl kurio staigiai sumažėja estrogenų kiekis kraujyje, įvyksta atitinkami fiziologiniai moters organizmo pokyčiai (8,12).

Svarbu paminėti kitus žinomus hormonus, turinčius įtakos hipofizės FSH sekrecijos mažinimui – inhibiną A ir inhibiną B. Inhibinas B yra specifinis grūdėtosioms ląstelėms būdingas hormonas, kurį išskiria besivystantys folikulai. Todėl cirkuliuojanti koncentracija įprastai atspindi folikulų sintezę. Inhibinas B kaupiasi folikulų skyriuje, o dalis jo patenka į kraujotaką. Tikimasi, kad inhibino B pikas kraujotakoje folikulinės fazės viduryje atspindės folikulinio skysčio kiekyje toje fazėje esančių folikulų grupėje ir ypač naujai atrinktame dominuojančiame folikule (13). Abiejų rūšių inhibinų koncentracija kraujyje ryškiai skiriasi: inhibino A koncentracija yra ženkliai mažesnė, lyginant su inhibino B, o artėjant ovuliacijai koncentracija pamažu didėja. Atvirkščiai, inhibino B koncentracija pasiekia piką folikulinės fazės viduryje – inhibino B pikas stebimas 1-2 dienos po FSH piko. Tai rodo, jog būtent inhibinas B, o ne estradiolis ar inhibinas A, kurių koncentracijos didėja vėliau, atlieka svarbų vaidmenį mažinant FSH koncentraciją folikulinės fazės viduryje, kai vyksta folikulo atranka. Reprodukcinio amžiaus moterų organizme FSH koncentracija ima didėti dar prieš aptinkant pokyčius estradiolio koncentracijoje. Kasdieniai kraujo tyrimai, atlikti menstruacijų ciklo metu, buvo lyginami tarp jaunesnio reprodukcinio amžiaus moterų (< 35 metų) ir vyresnio reprodukcinio amžiaus moterų (35-46 m.). Buvo pastebėta, jog inhibino B koncentracija vyresnio amžiaus moterų kraujyje buvo apie 20% žemesnė, o FSH ir estradiolio koncentracijos didėjo. Vertinant tai, padaryta išvada, kad susilpnėjęs neigiamas inhibino B grįžtamasis ryšys yra svarbus veiksnys, kontroliuojantis ankstyvą FSH koncentracijos didėjimą organizmo senėjimo proceso metu. Inhibino B koncentracijos sumažėjimas yra ankstyvas požymis, rodantis folikulų skaičiaus mažėjimą senstant reprodukciniai sistemai. Šis žymuo yra svarbus ir atliktuose tyrimuose ieškant ryšio tarp atliktos gimdos šalinimo operacijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikos (13,14).

Estradiolis

Kiaušidėse gaminamas estradiolis veikia kartu su iš priekinės hipofizės dalies išskiriamais gonadotropiniais, skatindamas folikulogenezę ir steroidų sintezę. Kaip išskiriamas hormonas, estradiolis moduliuoja moters reprodukcinį organų, tokių kaip gimda, kiaušintakis, struktūrą ir funkciją. Estradiolis taip pat yra vienas iš pagrindinių hipofizės neuronų funkciją lemiančių veiksnių, nes leidžia šių ląstelių svyruojantį biosintezės ir sekrecijos aktyvumą, sukelia LH priešovuliacinį pakilimą. Estradiolis taip pat turi įtakos cikliniams moters lytinio elgesio svyravimams (15).

Estrogenus iš androgenų pirmtakų sintetina fermentas aromatazė ar citochromo P450 aromatazė (CYP19a1). Aromatazė specifiškai naudoja androgeninius pirmtakus: androstendioną, testosteroną ir 16-hidroksitestosteroną ir paverčia juos atitinkamais estrogenais: estronu, estradioliu arba estrioliu. Kadangi ir šio fermento pirmtakai, ir produktai yra stiprūs hormonai, jo aktyvumo pokyčiai turi didelės įtakos estrogenų ir androgenų fiziologijai (8).

Kiaušidžių grūdėtųjų ląstelių išskiriamas estradiolis atlieka svarbų vaidmenį cikliška ir dvifaziškai reguliuojant gonadotropinų kiekį moters organizme. Hipofizė ir pogumburis yra atsakingi už kiaušidžių steroidų lygio nustatymą, kad gonadotropinai būtų išskiriami tinkamai reguliuojamu būdu, siekiant užtikrinti taisyklingą folikulų vystymąsi, kiaušialąsčių brendimą ir ovuliaciją. Estradiolis dalyvauja neigiamo grįžtamojo ryšio mechanizmuose pogumburio, hipofizės ir kiaušidžių ašyje, mažindamas gonadotropiną atpalaiduojančio hormono (GnRH) sekreciją. Neigiamą grįžtamojo ryšio poveikį pogumburio ir hipofizės ašies lygmenyje, lemiantį selektyvų FSH kiekio sumažėjimą, užtikrina padidėjusi inhibino raiška antralinių folikulų grūdėtųjų ląstelėse (10). Folikulinės fazės metu estradiolis, veikiant neigiamo ryšio mechanizmui, mažina GnRH neuronų aktyvumą pogumburyje. Estradiolis taip pat neigiamo grįžtamojo ryšio principu veikia hipofizės gonadotropines ląsteles – reguliuoja FSH ir LH sekreciją, stipriau yra slopinama FSH sekrecija (*1 priedas*). Vėlyvoje folikulinėje fazėje neigiamas grįžtamasis ryšys pasikeičia į teigiamą, kad būtų sukeliama GnRH/LH banga, kuri būtina ovuliacijai pradėti. Prieš „staigų“ LH išskyrimą iš pogumburio išsiskiria GnRH (15,16).

Estradiolis reguliuoja ląstelių-taikinių funkciją difuzijos būdu patekdamas į ląstelės citoplazmą ir aktyvuodamas intraląstelinius, hormonui specifiškus estrogeno receptorius (ER). Kiaušidžių estradiolis yra atsakingas už pirminių lytinių požymių atsiradimą ir vystymąsi, taip pat lytinių organų bei krūtų augimą lytinio brendimo laikotarpiu, jų dydžio ir funkcijos palaikymą reprodukcinio laikotarpiu (17). Folikulų lygmenyje, estradiolis stimuliuoja grūdėtųjų ląstelių proliferaciją, palengvina FSH ir LH poveikį parakrininiu/autokrininiu būdu. Taip estradiolis dalyvauja folikulo atrankoje, ovuliacijoje. Kita be galo svarbi estradiolio funkcija yra embriono apsauga kiaušintakyje. Estradiolis, aktyvindamas estrogeno receptorius kiaušintakio epitelio ląstelėse, apsaugo embrioną nuo motinos imuninės sistemos. Netekus ER kiaušintakio epitelio ląstelėse, gali atsirasti didelis proteazių aktyvumas, kuris suardo *zona pellucida* ir pažeidžia oocito plazminės membranos vientisumą, sukeliama embriono lizė. Tai rodo, kad estradiolis per ER slopina proteazės medijuojamus įgimto imuniteto aspektus kiaušialąstėje. Taip pat skatinamas kiaušinėlio judėjimas kiaušintakiu (estradiolis skatina kiaušintakio lygiųjų raumenų susitraukimą), gleivių sekrecija kiaušintakio sekrecinėse epitelio ląstelėse (18,19).

Gimdoje estradiolis sukelia stromos augimą, kuris yra būtinas nėštumo vystymuisi ir palaikymui. Folikulinėje fazėje gimdos endometriumo proliferacijai reikalingas didėjantis estradiolio kiekis.

Priešovuliacinė estradiolio sekrecija yra būtina gimdos epitelio proliferacijai, ruošiantis implantacijai. Gimdoje yra didelis ER kiekis visuose pagrindiniuose gimdos sluoksniuose, taip pat liaukiniame epitelyje, stromoje, miometriume. Kiaušidės reikalingos ir pieno liaukų funkciniam vystymuisi, kurį, kaip ir gimdos atveju, skatina estradiolis ir progesteronas. Postnatalinis pieno liaukos vystymasis susideda iš dviejų skirtingų augimo etapų – pirmasis etapas įvyksta prasidėjus lytiniam brendimui, o antrasis pasireiškia kaip atsakas į nėštumą. Lytinio brendimo metu kiaušidžių estradiolis ir lokaliai veikiantys augimo faktoriai stimuliuoja pieno liaukučių galinių pumpurų ląstelių mitozę – skatinamas latakėlių ilgėjimas, dichotominis šakojimasis iki riebalinės pagalvėlės ribų. Estrogenai stimuliuoja pirminę latakų sistemą, o progesteronas kontroliuoja alveolių pumpurų formavimąsi ir vystymąsi lytinio brendimo ir nėštumo metu (8,17,20).

Kiaušidžių estradiolis atlieka svarbias funkcijas ne tik lytinės sistemos organuose, bet yra svarbus ir normaliems fiziologiniams procesams širdyje, raumenyse, kauluose, smegenyse ir širdyje. Estrogenų kiekio sumažėjimas menopauzės laikotarpiu yra susijęs su moterų širdies ligų rizikos padidėjimu – sumažėjus estrogenų kiekiui, padidėja MTL cholesterolio kiekis, mažėja DTL cholesterolio kiekis, progresuoja aterosklerotiniai procesai kraujagyslėse. Reprodukcinio amžiaus moterų apsauga nuo širdies ir kraujagyslių ligų yra siejama būtent su estradioliu. Estradiolis turi įtakos kardioprotekciniam poveikiui didindamas angiogenezę, vazodilataciją, mažindamas oksidacinį stresą, fibrozę. Dėl šių mechanizmų estradiolis riboja širdies remodeliaciją ir silpnina širdies hipertrofiją (mažesnė arterinės hipertenzijos rizika) (21). Kepenyse estrogenai skatina lipidų, lipoproteinų apykaitą. Estradiolis turi įtakos cholesterolio apykaitai – reguliuoja cholesterolio sintezę, įsisavinimą, išsiskyrimą įvairiuose audiniuose. Mažinama cholesterolio gamyba kepenyse, mažinant cholesterolio sintezėje dalyvaujančių genų (pavyzdžiui, HMG-CoA reduktazės) ekspresiją. Dėl to mažėja bendras cholesterolio kiekis kraujyje. Taip pat estradiolis mažina MTL-Ch („blogojo“ cholesterolio) kiekį, nes gerina MTL dalelių šalinimą iš kraujotakos. DTL-Ch („gerojo“ cholesterolio) kiekis didinamas, kadangi estradiolis skatina DTL dalelių sintezę ir stiprina atvirkštinį cholesterolio pernešimo procesą, kai cholesterolio perteklius iš periferinių audinių pernešamas atgal į kepenis. Kartu mažinamas trigliceridų sintezėje dalyvaujančių fermentų aktyvumas – tai ypač svarbu kalbant apie širdies ir kraujagyslių ligų riziką. Dėl šio estradiolio poveikio reprodukcinio amžiaus moterims rečiau stebima arterinė hipertenzija, dislipidemija, lyginant su atitinkamo amžiaus vyrais (22).

Estradiolis taip pat atlieka svarbų vaidmenį kaulų augimui, brendimui, kaulų apykaitos reguliavimui. Be cirkuliuojančių serumo estrogenų, dėl aromatazės ekspresijos estrogenai yra gaminami ir lokaliai, kauluose. Kaule estrogenai yra reikalingi tinkamam epifizinių augimo plokštelių užsidarymui – tiek moterims, tiek vyrams. Skeleto anomalijos, tokios kaip aukštas ūgis, nesusilieję epifizė, paprastai yra pirmieji estrogenų trūkumo požymiai. Estrogenų trūkumas sukelia padidėjusią osteoklastų diferenciaciją, sustiprėjusią kaulų absorbciją. Menopauzės metu estrogenų trūkumas sukelia tiek

trabekulinio, tiek žievinio kaulo nykimą, skatinama osteoporozės patofiziologija (23). Taip pat estradiolis moduliuoja kognityvines funkcijas. Estrogeno receptoriai yra išsidėstę Amono rage (hipokampe), užtvaroje, smegenų žievėje, migdoliniame kūne, pogumburyje. Naujausi duomenys rodo, kad estradiolio kiekio pokyčiai menstruacinio ciklo metu turi įtakos ryšiui tarp migdolinio kūno ir somatosensorinės smegenų žievės – srities, kuri yra susijusi su žmogaus emocijų, empatijos suvokimu. Taip pat manoma, kad estradiolis turi įtakos ir pažinimo procesams. Moterims menopauzės laikotarpiu dažniau pasitaiko atminties, dėmesio, miego sunkumų, taip pat estrogenų kiekio sumažėjimas gali turėti įtakos smulkiosios motorikos koordinacijai, depresijos, nerimo atsiradimui (24,25).

Progesteronas

Šis kiaušidžių hormonas yra labai svarbus nėštumui palaikyti bei menstruacijų ciklui reguliuoti. Svarbiausia progesterono funkcija yra užtikrinti endometriumo brandimą, ruošiantis apvaisinto kiaušinėlio implantacijai. Progesteronas skatina gimdos gleivinės pokyčius iš proliferacinės į sekrecinę stadiją, tad embrionas gali implantuotis, o nėštumas yra palaikomas ir vystosi. Jei implantacija neįvyksta, sekretuojamo progesterono kiekis sumažėja, o gimdos gleivinė suyra ir pasišalina menstruacijų metu. Kaip ir estrogenai, progesterono vaidmuo neapsiriboja vien įtaka moters vaisingumo funkcijai, progesteronas taip pat dalyvauja kaulų, pieno liaukų vystymosi, širdies ir kraujagyslių, centrinės nervų sistemos veikloje (8).

Progesteronas yra sekretuojamas geltonojo kūno ląstelėse liuteininėje kiaušidžių ciklo fazėje arba placentoje nėštumo metu. Mažesnėmis koncentracijomis progesteroną sintetina grūdėtosios ir tekalinės ląstelės. Preovuliacinio lango metu padidėja progesterono receptorių raiška, taip pat ženkliai padidėja progesterono sintezė preovuliacinėse grūdėtosiose ląstelėse. Tai yra pagrindinis liuteininių ląstelių išskiriamas hormonas, dėl to folikulinės fazės metu progesterono koncentracija yra nedidelė, o liuteininės fazės metu ji stipriai padidėja. Tiksliau, progesterono koncentracija pasiekia aukščiausią koncentraciją liuteininės fazės viduryje ir sumažėja vėlyvojoje liuteininėje fazėje (10,16). Progesteronas kiaušidėse atlieka keletą pagrindinių vaidmenų: dalyvauja kiaušialąsčių mejozės, ovuliacijos, liuteinizacijos ir geltonojo kūnelio palaikymo procesuose. Kiaušintakyje progesteronas ir kiti kiaušidžių steroidiniai hormonai veikia kiaušintakio sienelės epitelio morfologiją bei funkciją, taip pat reguliuojama raumenų, nervų funkcija, sienelės gleivių sudėtis. Tai optimizuoja kiaušinėlio ar embriono judėjimą kiaušintakiu ir maitina embrioną ankstyvojo vystymosi laikotarpiu. Progesteronas yra vadinamas „nėštumo hormonu“ – nepakeičiamas progesterono vaidmuo nėštumo metu susijęs su keleto gimdos fiziologinių aspektų reguliavimu, tokių kaip endometriumo brandimas, motinos imuninio atsako moduliavimas, uždegiminio atsako slopinimas, gimdos kontraktiškumo mažinimas ir gimdos bei placentos kraujotakos gerinimas (26,27). Gimdoje pagrindinė progesterono funkcija yra endometriumo brandimas. Tai susiję su abipusiu estrogenų ir progesterono receptorių

raiškos reguliavimu endometriume. Preovuliacinės fazės metu estradiolis didina progesterono receptorių raišką, o liuteininės fazės metu progesteronas slopina endometriumo estrogenų receptorių raišką, todėl estradiolio skatinama mitozė ir liaukų organizacija nutrūksta (28). Progesteronas ypatingai svarbus gimdos decidualizacijai. Decidualizacija apima endometriumo stromos fibroblastų transformaciją į specializuotas sekrecines decidualines ląsteles, kurios sukuria maisto medžiagų kupiną matricą, būtiną embriono implantacijai ir placentos vystymuisi. Nėštumo metu progesteronas ir prolaktinas stimuliuoja krūtų liaukinio epitelio proliferaciją – susiformuoja alveolės, kurios laktacijos metu išskiria pieną. Progesterono receptoriai yra išsidėstę tiek pieno liaukos epitelyje, tiek stromoje. Kaip ir gimdoje, progesterono receptorių raišką didina estrogenai, pieno liaukoje progesteronas yra pagrindinis proliferacinis hormonas. Proliferacinis progesterono poveikis pasireiškia netiesiogiai, stimuliuojant parakrininius mediatorius ląstelėse, turinčiose progesterono receptorių (26). Pagrindinė fiziologinė progesterono funkcija yra LH ir FSH sekrecijos moduliavimas per grįžtamąjį ryšį. Pogumburio, hipofizės ir kiaušidžių ašyje progesteronas užtikrina neigiamą grįžtamąjį ryšį su GnRH ir gonadotropinų sekrecija (***1 priedas***). Yra įrodymų, kad pogumburiui yra būdingas valandinis pulsuojančios GnRH sekrecijos greitis, kurį tiksliai reguliuoja steroidinių hormonų, pirmiausia progesterono, neigiamas grįžtamasis ryšys. Progesteronas sulėtina hipofizės LH impulsų gamybos dažnį ankstyvoje liuteininėje fazėje (10,27).

Daugėja įrodymų, jog progesteronas bei progesterono metabolitas alopregnanolonas turi neuroprotektinį poveikį centrinei nervų sistemai, mažindami edemą ir atkurdami kraujo-smegenų barjero funkciją. Taip pat manoma, kad progesteronas turi įtakos priešmenstruaciniam sindromui ir priešmenstruaciniam disforiniam sutrikimui – priešmenstruacinio sindromo klinika koreliuoja su sumažėjusiu progesterono kiekiu kraujo plazmoje (8).

MENOPAUZĖ

Perėjimas į menopauzę yra apibrėžiamas kaip laikotarpis nuo nereguliarių menstruacinių ciklų iki paskutinių menstruacijų. Šis laikotarpis prasideda vidutiniškai nuo 47 metų amžiaus ir trunka apie 4 metus. Ankstyvam perėjimo į menopauzę laikotarpiui yra būdingas menstruacijų ciklo nereguliarumas (> 7 dienų neatitikimas), mėnesinių nebuvimas, tačiau amenorėjos trukmė ne didesnė, nei 60 dienų. Kai amenorėjos trukmė yra ilgesnė nei 60 dienų, vertinama, jog prasidėjo vėlyvoji menopauzės fazė, trunkanti vidutiniškai apie 2 metus. Kai amenorėja tęsiasi metus ir ilgiau, ši būklė vadinama pomenopauze (29). Menopauzė apibrėžiama kaip savaiminis mėnesinių nutrūkimas, besitęsiantis ilgiau nei 12 mėnesių. Pasaulyje daugumai moterų menopauzė prasideda nuo 49 iki 52 metų. Su ankstyvesne menopauze susiję tokie veiksniai, kaip rūkymas, mažesnis kūno masės indeksas, taip pat dažniau būna negimdžiusioms (30).

Perėjimo į menopauzę laikotarpiui įprastai yra būdingi nereguliarūs menstruacijų ciklai, menopauzės simptomų pradžia ir padidėjęs folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) kiekis. Pereinamuoju laikotarpiu, pogumburio-hipofizės-kiaušidžių ašis praranda jautrumą tiek teigiamam, tiek neigiamam estrogenų grįžtamajam ryšiui, tad atsiranda anovuliacinis menstruacijų ciklas. Menopauzės pereinamojo laikotarpio endokrinologija yra sudėtinga, o cirkuliuojantis estradiolio, FSH ir LH kiekis serume ankstyvaisiais perėjimo etapais gali labai svyruoti. Kiaušialąsčių skaičiaus sumažėjimas iki kritinio lygio ir kiaušidžių folikulų aktyvumo nutrūkimas sukelia ankstyvuosius hormonų pokyčius, atsiranda grįžtamojo ryšio mechanizmas tarp kiaušidžių, hipofizės ir pogumburio, dėl kurio keičiasi gonadotropinų kiekis. Folikulinės fazės metu inhibino B koncentracija mažėja, o FSH didėja – reprodukcinio laikotarpio folikulų skaičius mažėja dėl ovuliacijos bei folikulų atrezijos; sumažėjęs oocitų skaičius išskiria mažiau inhibino B, todėl sumažėja kiaušidžių neigiamas grįžtamas ryšys su folikulus stimuliuojančiu hormonu (FSH) (30–32). Padidėjęs FSH kiekis sąlygoja spartesnę folikulų nykimą, išlaikant estradiolio kiekį ankstyvosios menopauzės pereinamuoju laikotarpiu. Besikeičiantys hormonai susiję su anovuliaciniais menstruacijų ciklais, kol įvyksta paskutinės menstruacijos. Kylanti gonadotropinų koncentracija palaiko normalią cirkuliuojančio estradiolio koncentraciją serume iki vėlyvojo menopauzės laikotarpio. Tokie hormonų pokyčiai paprastai sukelia nereguliarus menstruacijų ciklus, kurių ankstyvosiose stadijose sutrumpėja ciklo trukmė, o po to laikui bėgant vis ilgėja tarpai tarp mėnesinių. Galiausiai, dėl folikulų išsekimo, kiaušidžių atsakas į FSH tampa nepastovus, ima svyruoti estrogenų kiekis ir prarandamas normalus reprodukcinis ciklas. Kai visi kiaušidžių folikulai išsenka, kiaušidės nebegali reaguoti net į didelį FSH kiekį, to sekoje sumažėja estrogenų kiekis. Pomenopauziniu periodu yra būdingas padidėjęs FSH (>30 mIU/ml) kiekis ir mažas estradiolio kiekis. Ankstyvuojant menopauzės perėjimo laikotarpiu cirkuliuojančio testosterono kiekis smarkiai nesikeičia, todėl keičiasi androgenų ir estrogenų santykis ir kai kurioms moterims atsiranda androgenų pertekliaus simptomų (32,33).

Perėjimo į menopauzę periodu apie 80% moterų patiria simptomus, o apie trečdaliui šie simptomai yra sunkūs. Pagrindiniai yra vazomotoriniai simptomai, tokie kaip karščio bangos, naktinis prakaitavimas. Taip pat būdingi miego sutrikimai, nuovargis, nuotaikos pokyčiai, padidėjęs nerimas, širdies plakimo pojūtis, makšties sausumas, dispareunija, dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas, sąnarių skausmai, kognityviniai simptomai („smegenų migla“) (30).

Vazomotoriniai simptomai

Dažniausi menopauzės simptomai yra karščio bangos ir naktinis prakaitavimas, kurių stiprumas ir dažnis gali skirtis. Karščio bangos gali trukti kelias minutes, jos prasideda nuo paraudimo pojūčio, kuris plinta išilgai viršutinės kūno dalies. Dažniausiai karščio bangos atsiranda vėlyvuojant perimenopauzės ir ankstyvuojant pomenopauzės laikotarpiu dėl termoreguliacijos pokyčių centrinėje nervų sistemoje, reaguojant į lytinių steroidų trūkumą. Vazomotoriniai simptomai turi įtakos

kasdienio gyvenimo kokybei, sukelia miego sutrikimus (kadangi atsiranda ir nakties metu), nuovargį, nuotaikos pokyčius. Moterys, kurioms menopauzė atsiranda dėl chirurginių intervencijų (t.y. indukuota menopauzė), patiria sunkesnius menopauzės simptomus. Nors daugumai moterų vazomotoriniai simptomai trunka vidutiniškai 1-6 metus, apie 10-15% moterų jie gali išlikti 15 metų ar net ilgiau (29,32). Termoreguliacijos sutrikimai yra centrinės kilmės dėl įvairių pogumburio neurotransmiterių pokyčių (29).

Lytinių takų, šlapimo sistemos simptomai

Kitaip vadinamas genitourinarinis sindromas – tai lėtinė progresuojanti liga, kuriai būdingi urogenitalinės atrofijos simptomai (makšties sausumas, deginimas, dirginimas, audinių nykimas bei dispareunija) bei šlapimo pūslės simptomai, tokie kaip dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas. Gali būti stebimas dubens organų nusileidimas (prolapsas). Dėl estrogenų trūkumo makšties gleivinė tampa plona, sumažėja paviršinių epitelio ląstelių, mažėja glikogeno, laktobacilų, padidėja makšties sekreto pH (>5). Mažėja kolageno ir elastino kiekis, pakinta makšties lygiųjų raumenų funkcija. Didėja šlapimo infekcijų rizika. Lytinių steroidų sumažėjimas perėjimo į menopauzę laikotarpiu gali sukelti lytinę disfunkciją (dispareuniją, sumažėjusį lytinį potraukį) (32,33).

Psichologiniai, kognityviniai simptomai

Depresijos simptomų bei depresinių sutrikimų rizika moterims perimenopauzės ar pomenopauzės laikotarpiu yra didesnė, lyginant su moterimis prieš menopauzę. Stebimas ryšys tarp miego sutrikimų ir karščio bangų epizodų, taip pat nerimo, depresijos simptomų ir sumažėjusios estrogeno koncentracijos. Menopauzės pereinamuoju laikotarpiu gali būti stebimi kognityviniai simptomai (dažnai apibūdinami kaip „smegenų rūkas“ ar „smegenų migla“) – dėmesio ar trumpalaikės atminties sutrikimai, tačiau dažniausiai kognityviniai simptomai būna lengvi, praeinantys (24,32).

ANTIMIULERINIS HORMONAS IR KIAUŠIDŽIŲ REZERVO VERTINIMAS

Kalbant apie kiaušidžių hormonus, labai svarbu paminėti ir antimiulerinį hormoną (AMH), kuris naudojamas kiaušidžių rezervo vertinimui.

Antimiulerinis hormonas yra iki šiol žinomas kaip kiaušidžių funkcijos žymuo serume. Kiaušidėje antimiulerinį hormoną sekretuoja augančių folikulų grūdėtosios ląstelės, nuo pirminio folikulo iki mažo antralinio folikulo stadijos. Po nuo FSH priklausomos atrankos antimiulerinio hormono raiška išnyksta, nors tam tikras kiekis išlieka priešovuliacinių folikulų kaupiamosiose ląstelėse. Be to, atretiniuose folikuluose bei geltonuosiuose kūneliuose AMH nėra sekretuojamas. Taigi, didėjantis AMH kiekis yra aptinkamas folikuluose iki 8 mm dydžio, o didesniuose nei 8 mm folikuluose raiška išnyksta. Šį raiškos modelį atitinka AMH koncentracija folikulų skystyje, kuri yra didžiausia folikuluose iki 8 mm dydžio, o vėliau mažėja (34). Buvo įrodyta, kad AMH galima aptikti kraujyje, todėl AMH serume tapo kiaušidžių funkcijos žymeniu, ypač vertinant kiekybinį kiaušidžių rezervą.

Pagal apibrėžimą, kiaušidžių rezervą sudaro pirmapradžių folikulų kokybė bei kiekis, kurie su amžiumi mažėja. Augančių folikulų, atrinktų iš pirmapradžių folikulų rezervo, skaičius iš esmės atspindi pirmapradžių folikulų skaičių. Kadangi nėra serumo žymens, kuriuo būtų galima tiksliai išmatuoti pirmapradžių folikulų skaičių, žymuo, atspindintis augančių folikulų (preantralinių bei antralinių) skaičių, šiuo metu yra geriausias kiekybinio kiaušidžių rezervo aspekto rodiklis (35).

HISTEREKTOMIJA

Histerektomija yra dažniausiai atliekama ginekologinė operacija reprodukcinio amžiaus moterims. Šiuo metu histerektomija dažniausiai atliekama taikant minimaliai invazyvius metodus (pvz. laparoskopija) (36). Histerektomija yra indikuotina gimdos miomų, gimdos adenomiozės atveju, kai klinikiniai simptomai yra labai stiprūs, ar net pavojingi (pavyzdžiui, anemija dėl intensyvaus kraujavimo iš gimdos dėl daugybinių gimdos miomų), o konservatyvūs gydymo metodai nėra veiksmingi (2).

Atliekant histerektomiją dėl gerybinės gimdos patologijos, kiaušidės dažniausiai yra „išsaugomos“, t.y. jos nėra šalinamos, moterims iki menopauzės. Yra svarbu kiaušides išsaugoti, jei nėra pakankamai indikacijų jų šalinimui. Analizuojant beveik 143 000 Danijoje gyvenančių moterų tyrimo rezultatus, jei dėl gerybinės patologijos yra atliekama histerektomija ir jos metu pašalinamos abi kiaušidės, šių moterų mirtingumas per 10 m. nuo operacijos buvo didesnis, nei moterų, kurioms kiaušidės buvo išsaugotos. Šis ryšys buvo reikšmingas tik toms moterims, kurioms gimdos šalinimo operacija buvo atlikta 45-54 m. amžiuje. Be to, moterims, kurioms buvo pašalintos abi kiaušidės histerektomijos metu, kai jos buvo jaunesnės nei 45 metų, su širdies ir kraujagyslių ligomis susijusios hospitalizacijos rizika per 10 m. buvo 1,2% didesnė (37). Daugiau nei 50% moterų, kurioms atliekamos histerektomijos, yra jaunesnės nei 44 metų (38).

Histerektomija dėl adenomiozės (endometriožės)

Endometriožė – tai ginekologinė liga, kuriai būdingas į endometriumą panašių audinių augimas dubens ertmėje ir už jos ribų. Tai yra kompleksinė ginekologinė liga, kurios simptomai gali būti sunkūs, bloginantys gyvenimo kokybę. Nors chirurginis gydymas (histerektomija su ooforektomija ar be jos) nėra pirmo pasirinkimo gimdos adenomiozės atveju, tačiau kai yra sunkus ligos laipsnis, simptomai išlieka gydant konservatyviai arba esant medikamentinio gydymo šalutiniams poveikiams, gali būti taikomas chirurginis gydymas – histerektomija (39).

Prieš taikant operacinį gydymą, pacientėms reikia paskirti medikamentinį hormoninį gydymą. Pirmo pasirinkimo gydymas yra kombinuoti geriamieji kontraceptikai arba progestinai – vaistai veikia slopindami ovuliaciją, dėl to mažėja endometriožės vystymasis bei klinikiniai simptomai. Šie vaistai yra gerai toleruojami. Antro pasirinkimo gydymas yra hipoestrogeninė terapija (gonadotropiną atpalaiduojančio hormono GnRH agonistai). Tai yra veiksmingas vaistas gydant moteris, kuomet

endometriozės gydymas kombinuotais geriamaisiais kontraceptikais arba progestiniais nėra pakankamai efektyvus. GnRH agonistai užtikrina neigiamo grįžtamojo ryšio mechanizmus hipofizėje, gonadotropinų sekrecijos slopinimą, kiaušidžių steroidogenezės mažinimą. Medikamentinio endometriozės gydymo tikslas yra kiaušidžių estrogenų gamybos slopinimas, o ne estrogeno, gaminamo endometriozės židiniuose, blokavimas (40). Endometriozės gydymui taip pat yra skiriami ir GnRH antagonistai – elagoliksas, linzagoliksas ir relugoliksas. Lietuvoje tai yra gana naujas gydymo metodas, nors pasaulyje skiriami ir seniau. GnRH antagonistai blokuoja GnRH receptorius ir slopina FSH bei LH sekreciją, taip pat slopina kiaušidžių steroidinių hormonų sekreciją, slopinimo stiprumas priklauso nuo skiriamos dozės. Šie medikamentai pasirenkami esant klinikiniams simptomams: gausioms mėnesinėms, necikliniam nereguliariam kraujavimui iš gimdos bei pelvialgijai. Kadangi E2 koncentracija yra moduluojama priklausomai nuo skiriamos GnRH antagonisto dozės, šiais vaistais galima palengvinti su endometrioze susijusį skausmą bei kontroliuoti šalutinius poveikius, susijusius su hipoestrogenizmu (41). Adenomiozės, taip pat ir kitų būklių, tokių kaip gausios mėnesinės, nenormalus kraujavimas iš gimdos, gimdos mioma, gydymui taip pat gali būti skiriama intrauterininė hormoninė spirālė su levonorgestreliu (LNG). Potencialūs LNG-IUS veikimo mechanizmai yra endometriumo decidualizacija ir atrofija, sumažėjusi endometriumo kraujotaka ir estrogeno receptorių skaičiaus sumažėjimas endometriumo liaukose ir stromoje (42). LNG-IUS hormono koncentracija kraujyje yra santykinai maža, o endometriume bei gretimuose audiniuose – didelė, dėl to lokaliai veikia adenomiozės židinius ar kitą nenormalaus kraujavimo iš gimdos priežastį (43).

Aromatazės inhibitoriai yra gana nauja vaistų klasė, kuri veikia slopindama P450 aromatazės fermentą – paskutinį estrogenų biosintezės fermentą, kad būtų sustabdoma vietinė šio hormono gamyba. Šių medikamentų vartojimas mažina endometriozės židinių dydį, pasiekiami gera simptomų kontrolė. Reprodukcinio amžiaus moterims aromatazės inhibitorius reikėtų skirti kartu su kitos klasės vaistais (progestinu, sudėtiniais kontraceptiniais vaistais, GnRH agonistais), kad būtų išvengiama pašalinių reiškinių. Kartu yra naudojami nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU). Jei po gydymo medikamentais simptomai išlieka, reikėtų apsvarstyti konservatyvius chirurginio gydymo metodus. Operacija yra pasirenkama ir pacientėms, turinčioms anatominių dubens struktūrų pakitimų, sąaugų, esant žarnyno ar šlapimo takų nepraeinamumui dėl endometriozės. Konservatyvią operaciją sudaro endometriozės židinių chirurginis pašalinimas ir dubens anatomijos atkūrimas. Pašalinus ektopinius endometriozės židinius, pastebimas žymus dubens skausmo sumažėjimas. Lyginant su histerektomija, konservatyvi operacija yra saugesnė, tačiau išlieka rizika, kad ligos simptomai gali atsinaujinti (40,44).

Histerektomija dėl gimdos miomų

Gimdos miomos yra dažniausias gerybinis gimdos navikas – iki 80% reprodukcinio amžiaus moterų nustatomos gimdos miomos, tačiau tik apie 25% šių moterų patiria klinikinius simptomus: gausias mėnesines, aciklinį kraujavimą iš gimdos, pilvo ir dubens skausmą. Gimdos mioma yra pagrindinė gerybinė gimdos patologija, dėl kurios atliekama histerektomija, sudaranti nuo trečdaliao iki pusės visų histerektomijų. Nors gimdos pašalinimo operacija yra galutinė išeitis simptominiams miomoms gydyti, daugelis moterų gimdą nori išsaugoti dėl vaisingumo ar kitokių priežasčių. Esant alternatyvių gimdos miomų gydymo būdų, tai neturėtų būti pirmo pasirinkimo metodas reprodukcinio amžiaus pacientei dėl įtakos vaisingumui bei galimų nepageidaujamų reiškinių, kurių vienas svarbiausių yra didėjanti ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizika. Simptomų turinčioms moterims, kurios nenori išsaugoti vaisingumo arba kuomet konservatyvus gydymas yra neefektyvus, ar gimdos miomų mazgai yra dideli, jų yra daug, rekomenduojama histerektomija (45).

Vienas dažniausių gimdos miomų simptomų yra nenormalus kraujavimas iš gimdos (nenormalus – gausus kraujavimas menstruacijų metu, kraujavimas ne menstruacijų metu). Jo gydymui skiriami medikamentai (hormoniniai ir nehormoniniai vaistai), endometriumo termoabliacija. Medikamentinis gydymas nehormoniniais preparatais apima nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), traneksaminę rūgštį (geriamąjį antifibrinolitiką). Medikamentai yra vartojami tik menstruacinio ciklo metu ir mažina kraujavimą iki 40% (46). Hormoninis gydymas: sudėtinės kontraceptinės tabletės, depomedroksiprogesterono acetatas (DMPA) ir intrauterininės spirales su levonorgestreliu (LVG).

Vienas

efektyviausių nenormalaus kraujavimo iš gimdos gydymo būdų yra LNG-IUS – ši intrauterininė hormoninė spiralė sumažina kraujavimo dažnį net iki 80%. Prieš įdedant LNG-IUS, reikia įsitikinti, jog mioma neiškreipia gimdos ertmės, kadangi didėja spiralės išstūmimo rizika (38,42).

Endometriumo abliacija taip pat gali būti alternatyva histerektomijai. Tai minimaliai invazyvi operacija, kurios metu nenormalus kraujavimas iš gimdos gydomas saugant gimdos gleivinę, naudojant įvairias energijos formas: krioterapiją, mikrobangų energiją, radijo dažnio energiją, terminį balioną. Moterims, turinčioms pogleivio miomas (0 ir I tipo), gali būti atliekama histeroskopinė miomektomija – histeroskopinė rezekcija, atliekama naudojant elektrochirurginę techniką bipoliniu kauteriu. Histeroskopinė miomektomija sumažina kraujavimo iš gimdos dažnį net 80% moterų (46). Jei pacientės skundžiasi ne tik nenormalaus kraujavimo iš gimdos simptomais, bet ir pilvo skausmu, gydymo užduotis yra miomų mažinimas ar šalinimas. Miomos galima mažinti medikamentiniu būdu, naudojant GnRH agonistus, antagonistus ir ulipristalio acetatą (selektyvų progesterono receptorių moduliatorių). GnRH agonistai ir antagonistai yra skiriami miomų tūriui sumažinti, dažniausiai jie yra vartojami prieš miomektomiją, trumpai, kadangi sukelia hipogonadinę būklę, panašią į menopauzę (38). Nefarmakologiniai gydymo būdai, kuriais mažinamos miomos, yra magnetinio

rezonanso valdoma fokusuota ultragarsinė abliacija (HIFU – didelio intensyvumo fokusuota ultragarsinė chirurgija/MRgFUS – magnetinio rezonanso kontroliuojama fokusuota ultragarsinė chirurgija), kurios metu didelės energijos ultragarso banga yra sugerama ir paverčiama šiluma, dėl to audinių baltymai koaguluoja, yra absorbuojami organizmo (47). Taip pat atliekama laparoskopinė radijo dažnio tūrinė terminė abliacija, gimdos arterijos embolizacija (nors yra mokslinių tyrimų, jog gimdos arterijos embolizacija turi įtakos ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikos didėjimui, ankstyvai menopauzės simptomų pradžiai). Taip pat miomos gali būti šalinamos atliekant miomektomiją chirurginiu būdu (laparoskopijos ar laparotomijos). Laparoskopinė miomektomija jau ilgai laikoma auksiniu miomų gydymo standartu reprodukcinio amžiaus moterims, norinčioms išsaugoti vaisingumą. Nepaisant to, vertinant JAV duomenis, kasmet yra atliekama apie 30 000 miomektomijų; maždaug 600 000 moterų yra atliekama histerektomija, o iš jų 200 000 dėl gimdos miomų (48).

Daugeliu atvejų, esant gimdos miomoms ir adenomiozei, kuomet stebimas nenormalus kraujavimas iš gimdos, gausios mėnesinės, anemija, pirmojo pasirinkimo operacinio gydymo metodas vyresnio reprodukcinio amžiaus pacientei ar pacientei perimenopauzės laikotarpiu yra gimdos pašalinimo operacija (histerektomija). Tačiau histerektomija yra susijusi su daugybe neigiamų pasekmių moters gyvenimo kokybei, dėl to derėtų atidžiai apsvarstyti histerektomijos indikacijas, naudą ir riziką, planuojant gimdos šalinimo operaciją pacientėms dėl gerybinės gimdos patologijos (gimdos miomų ir adenomiozės, ir jų sąlygoto nenormalaus kraujavimo iš gimdos bei anemijos), ypač jei pacientė yra reprodukcinio amžiaus moteris (40).

HISTEREKTOMIJOS ĮTAKA ANKSTYVAM KIAUŠIDŽIŲ NEPAKANKAMUMUI

Iki šiol moksliniuose tyrimuose yra pateikiama prieštaringa informacija apie tai, ar histerektomija, atlikta reprodukcinio amžiaus moteriai, gali sukelti ankstyvą kiaušidžių nepakankamumą. Histerektomijos ir ankstyvosios menopauzės ryšys yra tiriamas jau keletą dešimtmečių – šiuo laikotarpiu atlikta eilė tyrimų, tačiau dauguma jų turėjo svarbių trūkumų bei apribojimų, tokių kaip skerspjūvio ar retrospektyvūs tyrimai, kontrolinės grupės nebuvimas, menopauzės klasifikacija vertinant tik simptomus, maža tyrimo imtis ar trumpa tiriamųjų stebėjimo trukmė. Ypač tie moksliniai tyrimai, kuriuose tiriamųjų stebėjimo trukmė apsiribojo 3-6 mėnesiais, pateikė rezultatų, paneigiančių ryšį tarp histerektomijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikos (49,50). Pastaraisiais metais daugiau dėmesio skiriama tiems tyrimams, kuriuose yra ir kontrolinė grupė (t.y. moterų grupė, kurioms histerektomija atlikta nebuvo ir kurios neturi jokios kitos ginekologinės patologijos), tai tokie tyrimai, kuomet taikomas ilgalaikis pacienčių stebėjimas, ir būtent šie tyrimai paneigė ankstesnius rezultatus. Pavyzdžiui, viename prospektyviniame tyrime, kuriame buvo atliktas ilgalaikis stebėjimas ir serijiniai hormonų matavimai, vertinant menopauzės riziką moterims, kurioms

atlikta histerektomija, lyginant su moterimis, kurioms ši operacija atlikta nebuvo, Farquhar et al. apskaičiavo, kad moterims, kurioms atlikta histerektomija, menopauzė prasidėjo beveik ketveriais metais anksčiau (50,51). Vertinant kiaušidžių funkciją po atliktos histerektomijos, neinvazyviais metodais yra vertinamas jau minėtas kiaušidžių rezervas. Matuojamos FSH, estradiolio, inhibino B, AMH koncentracijos serume, bei antralinių folikulų skaičius (52,53). Daugumai moterų histerektomijos metu yra išsaugoma bent viena kiaušidė, kadangi yra įrodyta, jog kiaušidžių išsaugojimo fizinė ir psichologinė nauda pacientei yra didesnė, nei galimos kiaušidės piktybinės patologijos rizika. Nors dauguma moterų po histerektomijos be abipusės ooforektomijos per trumpą laiką kiaušidžių funkcijos nepraranda, tačiau, mokslinių tyrimų duomenimis, visgi padidėja ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizika (50).

Ankstesni tyrimai parodė, kad po histerektomijos be gimdos priedų pašalinimo susilpnėja kiaušidžių funkcija (36,49,54). Vienas pirmųjų šia tema tyrimas buvo atliktas 1986 m., kai Souza et al. įrodė, jog praėjus vieneriems metams po histerektomijos, atliktos dėl simptominių gimdos lejomiomų, histologiškai sumažėjo folikulų rezervas. Šio tyrimo metu kiaušidžių funkcija buvo vertinta prieš ir po abdominalinės histerektomijos be gimdos priedų pašalinimo, atliktos dėl simptominės gimdos miomos. Iš karto po gimdos pašalinimo buvo atlikta abipusė kiaušidžių biopsija. Po 12 mėnesių, visoms pacientėms buvo atlikta antroji abipusė kiaušidžių biopsija, laparoskopiskai. Antroji, po metų paimta biopsija buvo tirta histologiškai: stebėta stromos ląstelių hiperplazija, ženklus kiaušidžių rezervo sumažėjimas, folikulinės cistos bei baltieji kūneliai (55). 1987 m. atliktame tyrime, buvo nustatytas amžius, kada nustatomas kiaušidžių nepakankamumas (menopauzė), vertinant gonadotropinų (FSH) koncentracijas. Tyrimui buvo atrinktos tos moterys, kurios niekada nevartojo egzogeninių estrogenų, o amenorėjos laikotarpis buvo bent 6 mėnesiai ir buvo lydimas vazomotorinių ar lytinių simptomų (karščio bangos, makšties sausumas, atrofija). Buvo tirtos 90 moterų, kurioms atlikta abdominalinė histerektomija be kiaušidžių pašalinimo ir 226 moterys, kurioms nustatyta natūrali menopauzė. Pacienčių amžiaus grupės buvo dvi: iš histerektomijos grupės moterų, 33 pacientėms kiaušidžių nepakankamumas pasireiškė 44 metų ir jaunesnėms, o likusioms 57 pacientės kiaušidžių nepakankamumas pasireiškė 45 metų ir vėliau. Nustatyta, kad histerektomijos grupėje vidutinis moterų amžius, kurioms buvo nustatyta menopauzė, buvo $45,4 \pm 4,0$ metų, ir jis buvo reikšmingai mažesnis lyginant su $49,5 \pm 4,04$ metų kontrolinėje grupėje, kurioje nebuvo atlikta histerektomija (56). Nustatytas reikšmingas ryšys tarp moterų amžiaus, atliekant histerektomiją ir kiaušidžių nepakankamumo moterims, kurioms menopauzė stebėta nuo 44-ųjų metų, o tai nurodo priežastinį ryšį. Tuo metu ryšys tarp indikacijos histerektomijos atlikimui ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo po operacijos nebuvo rastas (50,56). Keliuose tyrimuose toliau buvo vertinamas kiaušidžių rezervas, pasitelkiant biožymenis moterims, kurioms buvo atlikta histerektomija (57). 2011 m. Moorman et al. paskelbė prospektyvinio kiaušidžių funkcijos tyrimo (angl. PROOF –

Prospective Research on Ovarian Function study), kuriame dalyvavo 30-47 m. amžiaus moterys, rezultatus. Pacientės buvo atrinktos 2004-2007 m., ir stebėtos iki 2009 m. Šiame tyrime pirminis rezultatas – kiaušidžių nepakankamumas – buvo apibrėžiamas kaip 40 TV/l ar didesnis FSH kiekis. Prospektyvinio kiaušidžių funkcijos tyrimo metu moterims prieš menopauzę, kurioms buvo atlikta histerektomija be abipusės ooforektomijos (n=406), ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizika buvo beveik du kartus didesnė, lyginant su moterimis prieš menopauzę, kurioms histerektomija atlikta nebuvo (n=465), o po 4 metų kiaušidžių nepakankamumas pasireiškė atitinkamai 14,8% ir 8,0% moterų. Moterų, kurioms buvo atlikta histerektomija, grupėje, 74,4% anamnezėje buvo nustatyta gimdos mioma. Ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizika taip pat buvo didesnė moterims, kurioms kartu su histerektomija buvo atlikta vienusė ooforektomija, lyginant su moterimis, kurioms operacijos metu buvo išsaugotos abi kiaušidės (1,36). Minėto tyrimo autoriai atliko išvadą, kad nors nėra žinoma, ar pati histerektomija, ar pagrindinė histerektomijos indikacija yra ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikos veiksnys, svarbu šią riziką aptarti su pacientėmis prieš operaciją. Autoriai pažymi, kad vienas iš jų tyrimo apribojimų buvo tik FSH, kaip kiaušidžių nepakankamumo biožymens naudojimas tyrimui, nes nebuvo galima nustatyti tikslios menstruacinio ciklo fazės po histerektomijos, taip pat nebuvo aiškiai apibrėžtos menopauzės ribinės vertės (36,50). Trabuco et al. toliau tęsė PROOF tyrimą ir ištyrė antimulerinio hormono koncentraciją šaldytuose serumuose, kurie buvo gauti iš PROOF tyrime dalyvavusių pacienčių bei kontrolinės grupės moterų. Šie mėginiai buvo paimti tyrimo pradžioje ir praėjus vieneriems metams po histerektomijos. Rezultatai parodė, kad po gimdos pašalinimo be kiaušidžių reikšmingai sumažėjo antimulerinio hormono koncentracija (-40,7%, lyginant su -20,9% vidutinės reikšmės), taip pat buvo tokių pacienčių, kurių serume antimulerinio hormono koncentracija buvo neaptinkama (12,8% lyginant su 4,7%) Taigi, lyginant kontrolinės grupės (moterų, kurioms histerektomija atlikta nebuvo) bei pacienčių (moterų, kurioms buvo atlikta histerektomija be gimdos priedų pašalinimo) antimulerinio hormono koncentraciją, yra stebima, jog pacienčių po histerektomijos antimulerinio hormono koncentracija praėjus metams po operacijos buvo du kartus mažesnė, nei kontrolinės grupės. Taip pat, pacienčių grupėje beveik tris kartus dažniau, nei kontrolinėje grupėje, antimulerinio hormono koncentracija buvo neišmatuojama (t.y. per žema) (36,53). Kitame prospektyviniame kohortiniame tyrime taip pat buvo nagrinėjama histerektomijos, kuri buvo atlikta dėl gerybinės gimdos patologijos, įtaka kiaušidžių funkcijai ir amžiui, kada prasideda menopauzė. Tyrime buvo stebėtos 257 moterys po histerektomijos. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: histerektomijos atlikimo metu pacientės turėjo būti jaunesnės nei 46 metų, neturėjusios piktybinės ginekologinės ligos, taip pat FSH koncentracija prieš operaciją turėjo būti mažesnė, nei 40 TV/l. Iš šių 257 moterų, 53 (20,6%) per 5 metų stebėjimo laikotarpį nustatyta menopauzė, lyginant su 19 (7,3%) iš 259 moterų, kurioms histerektomija atlikta nebuvo (44,51). Tarp moterų, kurioms buvo atlikta histerektomija, menopauzės rodikliai buvo didesni toms, kurioms kartu

buvo atlikta ir vienaspusė ooforektomija (n=28), iš jų 35,7% per 5 stebėjimo metus prasidėjo menopauzė. Dauguma pradinių hormonų kiekių tarp histerektomijos grupės ir kontrolinės grupės reikšmingai nesiskyrė, tačiau po operacijos histerektomijos grupėje buvo pastebėtas mažesnis AMH ir inhibino B kiekis kraujo serume, bei didesnis FSH ir LH kiekis kraujo serume (36,44).

Taip pat buvo tirta histerektomijos įtaka trapumui (angl. frailty), atliekant Kanados senėjimo longitudinalinio tyrimo (angl. Canadian Longitudinal Study on Aging Baseline Comprehensive Cohort 2012-2015 m.) skerspjūvio analizę (44). Trapumu laikomas fiziologinių rezervų mažėjimas, kurį lemia daugelio organizmo sistemų (nervų, endokrininės, imuninės sistemų, skeleto raumenų) būklės blogėjimas, dėl kurio didėja organizmo pažeidžiamumas, mažėja atsparumas stresui. Vienas iš trapumo veiksnių gali būti kiaušidžių funkcijos išsekimas (menopauzė), šiuo atveju yra vertinama kiaušidžių nepakankamumo, sukeltos histerektomijos, įtaka trapumui. Organizmo trapumas didina griuvimų, neįgalumo, judėjimo sutrikimų, hospitalizavimo riziką (58). Moterų, pasiekusių menopauzės, ir kurioms buvo atlikta histerektomijos operacija, trapumo indeksas buvo 21% didesnis lyginant su normalios menopauzės grupės moterimis (n=4747), t.y. šių moterų judėjimo sutrikimų, griuvimų, kaulų lūžių rizika buvo didesnė (44,59). Pietų Korėjos nacionalinio imties kohortinio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad perimenopauzės laikotarpiu atlikta histerektomija didina osteoporozės riziką, neatsižvelgiant į tai, ar kartu buvo atlikta abipusė ooforektomija. Tyrime buvo stebėtos 9082 moterys, kurioms buvo atlikta histerektomija, ir 36328 kontrolinės grupės moterys, kurioms histerektomija atlikta nebuvo. Osteoporozės rizika didėjo histerektomijos grupės moterų tarpe ir buvo didžiausia toje moterų amžiaus grupėje, kurioms histerektomija atlikta jauniausioje amžiaus kategorijoje (40-44 metų). Tarp moterų, kurioms atlikta histerektomija, padidėjusi osteoporozės rizika buvo ir toms, kurioms buvo atlikta abipusė ooforektomija (59). Iškelta hipotezė, kad taip galėjo nutikti dėl to, kad po histerektomijos moterims ilgainiui sumažėjo estrogenų sekrecija, kartu palaipsniui sumažėjo ir kaulų mineralinis tankis, didėjo osteoporozės rizika (60). Analizuojant Australijos ilgalaikio moterų sveikatos tyrimo (Australian Longitudinal Study on Women's Health) kohortą, buvo įrodytas ryšys tarp histerektomijos ir padidėjusios nuolatinių vazomotorinių simptomų (karščio bangos, naktinio prakaitavimo) rizikos. Didesnė dalis moterų, kurioms buvo atlikta histerektomija ir išsaugotos kiaušidės (n=1129), palyginti su moterimis, kurioms histerektomija atlikta nebuvo (n=4977), patyrė pastovias karščio bangas (30% lyginant su 15%) ir dažniau jautė pastovius ir stipresnius karščio bangų epizodus (61). Lyginant dvi tiriamųjų grupes, naktinį prakaitavimą taip pat dažniau patyrė tos moterys, kurioms histerektomija buvo atlikta (19% lyginant su 9%). Taip pat, nedideliame prospektyviame tyrime Naujojoje Zelandijoje buvo tiriami ginekologiniai ir šlapinimosi simptomai bei lytinė funkcija tarp moterų prieš menopauzės, kurioms buvo atlikta histerektomija išsaugant bent vieną kiaušidę (n = 257), palyginti su tomis, kurioms histerektomija nebuvo atlikta (n = 257). Praėjus penkeriems metams po operacijos, karščio bangas

dažniau jautė tos moterys, kurioms buvo atlikta histerektomija, palyginti su moterimis, kurioms ši operacija nebuvo atlikta (41% palyginti su 19%), taip pat histerektomijos grupės moterys dažniau jautė makšties sausumą, nei tos pacientės, kurioms histerektomija nebuvo atlikta (48% palyginti su 20%). Kitų ginekologinių ar šlapinimosi, lytinės funkcijos rodiklių reikšmingų skirtumų tarp grupių nebuvo (62,63).

Ieškant ryšio tarp histerektomijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo, dauguma tyrimų remiasi AMH koncentracijos matavimu – šis hormonas buvo pabrėžtas ir minėtuose tyrimuose. Tiriant tik šio hormono koncentracijas, buvo gauti gana prieštaringi duomenys, dažnai dėl tiriamosios ir kontrolinės grupės savybių. Pavyzdžiui, Wang et al. bei Cho et al. atliktame tyrime, moterų, kurioms buvo atlikta histerektomija, AMH pradinė koncentracija (t.y. dar prieš histerektomiją) buvo mažesnė nei kontrolinėje grupėje. Nepaisant to, dėl atliktos histerektomijos šis skirtumas tapo akivaizdesnis, tad hipotezė pasitvirtino. AMH nėra vienintelis tiriamas ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo žymuo (34,49,64).

Šia tema atliktuose moksliniuose tyrimuose buvo tirtos ne tik hormonų koncentracijos, buvo atsižvelgiama ir į chirurginį metodą. Dauguma autorių daugiausia dėmesio skyrė kiaušidžių funkcijos palyginimui tarp skirtingų histerektomijos chirurginių metodų be „sveikos“ kontrolinės grupės. Pavyzdžiui, buvo atliekami tyrimai, kurie vertino ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo riziką, atliekant abipusę salpingektomiją ir lygino gautus duomenis su kontroline grupe, kurią sudarė moterys po histerektomijos, tačiau joms kiaušintakiai pašalinti nebuvo. Tyrimo metu buvo įrodyta, kad salpingektomija didina ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo bei menopauzės simptomų riziką (65,66). Tačiau atliktame prospektyviniame randomizuotame tyrime, kuriame buvo stebėta 30 moterų, jaunesnių nei 45 metų, atlikta išvada, kad abipusę salpingektomija neturi įtakos AMH ir FSH koncentracijai, lyginant abi moterų grupes (atliktos abipusės salpingektomijos grupė ir moterys, kurioms

abipusę salpingektomija atlikta nebuvo) (67). Žinoma, įvairūs autoriai tyrinėjo ir lygino įvairius histerektomijos tipus, taip pat histerektomijos ir miomektomijos įtaką kiaušidžių funkcijai. Pavyzdžiui, Cho et al. atliko prospektyvinį tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti totalinės laparoskopinės histerektomijos ir laparoskopinės miomektomijos įtaką kiaušidžių rezervui, lyginant serumo AMH koncentracijas po operacijų. AMH koncentracijos matuotos prieš operaciją, taip pat praėjus 7 dienoms, 2 mėnesiams, 6 mėnesiams po histerektomijos ar miomektomijos operacijos 79 moterims, nepasiekusioms menopauzės. LM grupėje, moterų amžiaus vidurkis buvo 41.3 ± 5.76 , o TLH grupėje – 44.1 ± 3.73 . Kadangi miomektomijos ir histerektomijos indikacijos skiriasi, moterys, kurioms atlikta miomektomija buvo jaunesnės ir turėjo didesnę pradinę AMH koncentraciją. TLH buvo atlikta dėl tokių indikacijų, kaip daugybinės miomos ar didelės miomos, taip pat toms moterims, kurios vaisingumo išsaugoti nenorėjo. Lyginant TLH ir LM grupes, LM grupėje AMH koncentracija

po 7 dienų ir 2 mėnesių buvo reikšmingai didesnė. Taip pat, autoriai atliko išvadą, kad pooperaciniai AMH pokyčiai kraujo serume buvo reikšmingai didesni jaunesnio amžiaus grupėje (iki 35 metų; $P < 0.0001$). Be to, pooperacinė AMH koncentracija kraujo serume reikšmingai sumažėjo ($P < 0.0001$), o FSH buvo padidėjęs ($P < 0.0001$), lyginant su pradine koncentracija (68). Totalinės abdominalinės histerektomijos, laparoskopinės histerektomijos ir subtotalinės histerektomijos rezultatai rodo skirtingą kiaušidžių funkcijos sutrikimo laipsnį. Tavana et al. atliktame tyrime yra lyginama totalinė abdominalinė histerektomija su totaline laparoskopine histerektomija, tyrime yra vertinama AMH koncentracija. Lyginant totalinę histerektomiją, atliktą laparoskopijos ir laparotomijos būdu, nustatyta, kad laparoskopinės totalinės histerektomijos metu AMH koncentracijos sumažėjimas yra staigesnis (totalinės laparoskopinės histerektomijos metu AMH koncentracija sumažėjo nuo 0,40 ng/ml iki 0,29 ng/ml, o totalinės abdominalinės histerektomijos metu AMH koncentracija sumažėjo nuo 0,92 ng/ml iki 0,15 ng/ml). Manoma, kad didesnis kraujo netekimas TAH metu, hemostazės palaikymui naudojamas didesnis siūlių kiekis AMH koncentraciją sumažino labiau, nei laparoskopinis metodas. Dėl to buvo vertinta, kad histerektomijos atlikimo technika, elektrokauterio ar siūlių naudojimas gali turėti įtakos AMH koncentracijai (1,69). Taip pat buvo apžvelgta gimdos arterijos embolizacija – Hehenkamp et al. nustatė, kad gimdos arterijos embolizacija ir histerektomija turi įtakos kiaušidžių rezervui ir yra neabejotinai susijusi su ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizika. Buvo tiriama AMH koncentracija, kuri buvo ženkliai žemesnė tik toje grupėje, kurioje histerektomijos metu buvo atlikta gimdos arterijos embolizacija (70). Nepaisant to, dauguma kitų tyrimų parodė, kad po vien embolizacijos procedūros reikšmingų kiaušidžių funkcijos sutrikimų nenustatyta (1).

Apibendrinant tyrimų rezultatus, kalbant apie histerektomijos įtaką kiaušidžių funkcijai, galime padaryti keletą išvadų. Pirma, histerektomija pažeidžia kiaušidžių rezervą, lyginant su kontroline grupe. AMH koncentracija kraujo serume yra stipriai susijusi su augančių folikulų skaičiumi, dėl to šiam hormonui yra skiriama vis daugiau dėmesio kaip kiaušidžių rezervo žymeniui. Be to, AMH kiekis kraujo serume išlieka pastovus per visą menstruacinį ciklą, be didelių svyravimų tarp folikulinės ir liuteininės fazės, tad šis parametras gali suteikti patikimesnių duomenų apie kiaušidžių rezervo pokyčius po histerektomijos. Neseniai įrodyta, kad inhibinas B taip pat veiksmingai atspindi kiaušidžių rezervą, o jo koncentracijos svyravimai sutampa su AMH sveikų reprodukcinio amžiaus moterų organizme. Iš tiesų, histerektomija sutrikdo kiaušidžių kraujotaką – histerektomijos metu, kuomet kiaušidės nėra šalinamos, sutrinka kraujotaka per gimdos arteriją, kuri yra perrišama operacijos metu, taip pat pašalinami parakrininiai ar endokrininiai signalai iš gimdos, taip pagreitinamas folikulų išsekimas ir ankstyvesnė menopauzė (36,44,49,53).

Antra, iš įvairių rodiklių galime matyti, kad histerektomija skirtingu lygiu pažeidžia kiaušidžių funkciją. Kiaušidžių funkcijos rodikliai nuosekliai blogėja progresuojant kiaušidžių

nepakankamumui – tai atspindi padidėjusios FSH bei LH koncentracijos, bet sumažėjusi estradiolio koncentracija. Pažymėtina, kad dėl pooperacinės menopauzės pacientėms po histerektomijos yra sunku nustatyti pradinį šių hormonų kiekį, be to, šie rodikliai svyruoja menstruacinio ciklo metu. Apibendrinant, šių rodiklių rezultatai pasižymi dideliu heterogeniškumu, ypač estradiolis. FSH yra vienintelis hormonas, naudojamas priešlaikinio kiaušidžių nepakankamumo diagnostikai, tačiau ji riboja dideli svyravimai perimenopauzės laikotarpiu. Dėl sumažėjusio folikulų kiekio ar kokybės nepakankama kiaušidžių hormonų sekrecija dėl neigiamo grįžtamojo ryšio skatina FSH didėjimą. Taip pat nustatyta, kad estradiolio koncentracija mažėjo histerektomijos grupėje, tačiau mažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas. Kadangi estradiolio kiekis menstruacinio ciklo metu labai svyruoja, o pradinis kiekis turi didelių individualių skirtumų, norint padaryti patikimą išvadą, reikia papildomų patikimų duomenų. Estradiolio kiekio mažėjimo tendencija gali paaiškinti ankstyvą menopauzės simptomų atsiradimą ir jų sunkumą po histerektomijos (51,53).

Grupių analizė taip pat parodė, kad kiaušidžių funkcijos sumažėjimas yra susijęs ir su pacienčių amžiumi, liga, histerektomijos tipu. Kadangi su amžiumi pirminių folikulų rezervas mažėja, vyresnio nei 40 metų moterims po histerektomijos kyla didesnė kiaušidžių nepakankamumo rizika, nei jaunesnėms. Todėl šios pacientės turėtų atidžiai stebėti savo kiaušidžių funkciją, kad būtų galima anksti diagnozuoti ir gydyti menopauzės simptomus (49). Klinikinėje praktikoje daugelis reprodukcinio amžiaus, menopauzės nepasiekusių pacienčių atsisako histerektomijos, nes nerimauja dėl tikėtino kiaušidžių funkcijos sumažėjimo po operacijos. Įvairių atliktų mokslinių tyrimų rezultatai atskleidė, kad histerektomija iš tiesų pakenkia kiaušidžių funkcijai, tačiau pakenkimo laipsnis yra santykinai priimtinas chirurginėms indikacijoms (71).

Po histerektomijos, ne tik hormonų koncentracijos vertinimas, bet ir kiaušidžių arterinės kraujotakos įvertinimas gali padėti prognozuoti kiaušidžių funkciją. Kadangi po histerektomijos nutrūksta kraujotaka į kiaušides per gimdos arteriją, manoma, kad kiaušidžių aprūpinimo krauju sutrikimas ar svyravimas gali būti vienas iš kiaušidžių funkcijos pokyčių mechanizmų, lemiančių kiaušidžių rezervo sumažėjimą (72). Nors duomenys apie kraujotakos vertinimą yra priešaringi, yra tyrimų, kurie rado ryšį tarp histerektomijos ir kiaušidžių kraujotakos sumažėjimo, kas taip pat gali turėti įtakos ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo patogenezei. Pavyzdžiui, Lee et al. atliktame prospektyviniame tyrime buvo tirti „kiaušidžių aplinkos“ pokyčiai, vertinant kiaušidžių kraujotakos indeksus Dopleriu ir serumo AMH koncentraciją. Tarp histerektomijos (operacija buvo atlikta dėl gerybinės patologijos, įskaitant laparoskopinę ir abdominalinę histerektomiją) ir kontrolinės grupių, į kurias buvo įtrauktos 32 moterys (38-49 metų amžiaus) kiaušidžių arterinės kraujotakos ir AMH koncentracijų skirtumų nebuvo stebėta (53,72). Tačiau kitame atliktame tyrime tiriamąją grupę sudarė 50 pacienčių, kurioms buvo atlikta histerektomija dėl gimdos miomos. Kontrolinę grupę sudarė moterys, kurioms buvo atlikta laparoskopinė miomektomija. Prieš operaciją, 5 dieną po

operacijos, bei praėjus 1 ir 3 mėnesiams po operacijos buvo vertinami šie parametrai: didžiausias sistolinis kraujo greitis (V_{max}) ir pulsatyvumo indeksas (PI). Kiekvieno Doplerio tyrimo metu taip pat buvo imami kraujo mėginiai hormonų analizei (estradiolio, progesterono, FSH, LH). Tiriamojoje grupėje, V_{max} , FSH ir LH rezultatai buvo didesni, o estradiolio ir progesterono – mažesni, lyginant su grupės rodikliais prieš operaciją bei su kontrolinės grupės rodikliais. Praėjus vienam ir trim mėnesiams po operacijos, PI, FSH ir LH koncentracija buvo reikšmingai didesnė, o V_{max} , estradiolio ir progesterono – mažesnės, lyginant su kontrolinės grupės rodikliais (73).

Taigi, rezultatai atitinka seniai iškeltą hipotezę, kad moterims, kurioms atlikta histerektomija, kiaušidžių funkcijos nepakankamumas atsiranda jaunesniame amžiuje. Tačiau priežastiniai ryšiai vis dar nėra žinomi. Viena iš svarbiausių hipotezių yra ta, kad dėl gimdos pašalinimo operacijos sumažėja kiaušidžių kraujotaka, dėl to gali sumažėti hormonų gamyba, o tai lemia ankstyvesnį kiaušidžių nepakankamumą. Šio mechanizmo įrodymai yra nevienareikšmiai: daugumoje, bet ne visuose tyrimuose nustatyta, kad po histerektomijos kiaušidžių kraujotaka sumažėja. Kita hipotezė yra ta, kad gimda slopina hipofizės FSH sekreciją ir dėl to daro įtaką folikulų atrezijai – pašalinus gimdą, FSH koncentracija padidėja ir gali pagreitinti folikulų išsekimą, o tai lemia ankstesnę menopauzę. Alternatyvus paaiškinimas, kodėl moterims, kurioms atlikta histerektomija, anksčiau prasideda menopauzė yra tas, kad ne pati operacija, o būklė, dėl kurios buvo atlikta operacija, padidina ankstyvo kiaušidžių nepakankamumo riziką (74). Galimybė, kad padidėjusią kiaušidžių nepakankamumo riziką lemia pagrindinė būklė, dėl kurios buvo atlikta histerektomija, negali būti tinkamai įvertinta vertinant šiuo metu turimus tyrimų duomenimis (49,50,75).

Ne visi šia tema atlikti tyrimai pateikia vieningus rezultatus, įrodančius ryšį tarp histerektomijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikos. Kai kurie autoriai šio ryšio neranda arba net paneigia. 2015 metais publikuotame prospektyviniame tyrime buvo stebėta 220 moterų su gerybine gimdos patologija. Šioms moterims buvo atlikta abdominalinė histerektomija be gimdos priedų (kiaušidžių) pašalinimo. Prieš operaciją buvo atliktas transvaginalinis ultragarsas, ultragarsas Doplerio režimu, diagnostinė histeroskopija bei endometriumo biopsija, taip pat tirtos AMH, FSH bei estradiolio koncentracijos kraujo serume. Po 6-ųjų ir 12-os mėnesių pakartoti ultragarsas Doplerio režimu, AMH, FSH ir estradiolio koncentracijos. Pakartotame ultragarsiniame tyrime buvo stebėtas padidėjęs kairiosios bei dešinėsios kiaušidžių tūris, sumažėjęs PI, lyginant su prieš operaciją atliktu tyrimu. Pakartotinai tirtos AMH, FSH bei estradiolio koncentracijos buvo statistiškai nereikšmingos, t.y. reikšmingai nesiskyrė nuo prieš operaciją tirtų koncentracijų. Atlikta išvada, jog praėjus metams po histerektomijos, moterims kiaušidžių funkcija nesutriko, o padidėjęs kiaušidžių tūris ir sumažėjęs PI rodo galimą kiaušidžių aprūpinimo krauju padidėjimą ir išlikusią nesutrikdytą kiaušidžių funkciją (75). Šio tyrimo trūkumas tas, jog neminimas įtrauktų pacienčių amžius, netikslinama gerybinė gimdos patologija. 1995 metais publikuotas tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti likusią kiaušidžių

funkciją po abdominalinės histerektomijos su vienos arba abiejų kiaušidžių išsaugojimu, atliekant prospektyvinį atsitiktinių imčių tyrimą. Kiaušidžių funkcija buvo vertinama matuojant FSH ir E2 koncentracijas prieš operaciją ir praėjus 1 savaitei, 1 mėnesiui, 3 mėnesiams ir 6 mėnesiams po operacijos. 35% pacienčių, kurioms buvo atlikta abdominalinė histerektomija su vienpuse ooforektomija, kiaušidžių funkcija sutriko praėjus 6 mėnesiams po operacijos. Nė vienai iš pacienčių, kurioms buvo atlikta abdominalinė histerektomija be gimdos priedų pašalinimo, praėjus 6 mėnesiams po operacijos, kiaušidžių funkcija nesutriko (76). Taigi, šis tyrimas taip pat dalinai paneigė ryšį tarp histerektomijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikos. Panašią išvadą atlikto ir 2010 metais publikuoto tyrimo autoriai, kuriame buvo stebėtos 531 moterys. Tai buvo longitudinalinis prospektyvinis kohortinis tyrimas, moterys buvo stebimos, kasmet atliekant FSH koncentracijos tyrimą. Histerektomijos atlikimo metu moterų amžiaus vidurkis buvo 37 metai. Pastebėta, kad ankstyvesnis kiaušidžių nepakankamumas pasireiškė toms moterims, kurioms buvo atlikta vienpusė ooforektomija ar vaginalinė histerektomija, lyginant su abdominaline histerektomija be gimdos priedų pašalinimo. Tačiau bendras kiaušidžių nepakankamumo pasireiškimas pirmaisiais metais po operacijos siekė 2%, o po 5 metų – 14%, tad ryšys tarp histerektomijos ir ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo buvo paneigtas (77). 2004 metais atliktas tyrimas siekė įvertinti gimdos arterijos embolizacijos ir histerektomijos įtaką kiaušidžių funkcijai. Buvo atliktas prospektyvinis atvejo kontrolės tyrimas, į kurį buvo įtrauktos 84 moterys iki menopauzės. 16 šių moterų dėl simptominės gimdos miomos buvo atlikta histerektomija be gimdos priedų pašalinimo. Buvo tirtos šių pacienčių FSH, LH ir E2 koncentracijos prieš operaciją, tyrimas kartotas praėjus 3 ir 6 mėnesiams po gydymo. Tarp koncentracijų reikšmingų skirtumų stebėta nebuvo, tad atlikta išvada, jog histerektomija neturi įtakos kiaušidžių funkcijai (78). 2002 metais publikuotame prospektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 56 pacientės po histerektomijos ir 34 kontrolinės grupės moterys, buvo stebėta FSH koncentracija prieš ir po histerektomijos. Moterims operacijos metu buvo mažiau nei 45 metai. Per 2 stebėjimo metus buvo paimti 5 kraujo tyrimai (du prieš operaciją, praėjus 6 mėnesiams, 1 bei 2 metams po operacijos) siekiant vertinti FSH koncentraciją kraujyje. Tyrimo metu nenustatyta, kad per dvejus metus po histerektomijos būtų sutrikusi kiaušidžių funkcija, kurią atspindi FSH koncentracija (57). Taigi, šie atlikti tyrimai pateikia prieštarigus rezultatus, vertinant histerektomijos įtaką ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizikai. Tačiau, pagrindiniai ryšį paneigiantys tyrimai yra atlikti seniau, dauguma šių tyrimų vertina būtent FSH hormono koncentraciją, taip pat, šių tyrimų imtys yra sąlyginai mažos. Taip pat tyrimuose ne visuomet nurodomas atrinktų pacienčių amžius, o kai kuriuose tyrimuose yra atrenkamos jaunesnės nei 40 metų pacientės. Histerektomijos ir ankstyvos menopauzės ryšį įrodančių tyrimų yra daugiau, jų atlikimo laikas bei imtys yra didesnės, vertinimui yra naudojami patikimesni rodikliai (AMH, kadangi jo koncentracijos svyravimai yra daug mažesni, nei FSH).

IŠVADOS

1. Kiaušidės yra svarbus moters reprodukcinės sistemos organas, atsakingas už lytinių ląstelių kaupimą bei brendimą, lytinių hormonų sintezę bei sekreciją. Sekretuojami lytiniai hormonai (estradiolis ir progesteronas) veikia ne tik moters lytinę sistemą, tačiau ir kitas organizmo sistemas (kardiovaskulinę, nervų sistemą, turi įtakos kaulų metabolizmo procesams).
2. Menopauzė yra savaiminis mėnesinių nutrūkimas, besitęsiantis ilgiau nei 12 mėnesių. Pasaulyje daugumai moterų menopauzė prasideda nuo 49 iki 52 metų. Tai yra galutinis kiaušidžių funkcijos silpnėjimo etapas, dėl kurio pakinta daugelio organų veikla, pavyzdžiui, sutrinka vazomotorinė funkcija, atsiranda osteoporozės, širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Perėjimo į menopauzę periodu apie 80% moterų patiria simptomus, o apie trečdaliui šie simptomai yra sunkūs. Pagrindiniai yra vazomotoriniai simptomai, tokie kaip karščio bangos, naktinis prakaitavimas.
3. Histerektomija didina ankstyvojo kiaušidžių funkcijos nepakankamumo riziką pacientėms iki menopauzės. Derėtų atidžiai apsvarstyti histerektomijos indikacijas, naudą bei riziką, planuojant gimdos šalinimo operaciją reprodukcinio amžiaus pacientėms dėl gerybinės gimdos patologijos (gimdos miomų ir adenomiozės, ir jų sąlygoto nenormalaus kraujavimo iš gimdos bei anemijos).
4. Reikėtų pirmiausia rinktis kitus alternatyvius gydymo būdus dėl gerybinės gimdos patologijos (gimdos miomų ir adenomiozės) – medikamentinį hormoninį gydymą (kombinuotos kontraceptinės tabletės, progestinai, GnRH agonistai ar antagonistai ir intrauterininės spiralės su levonorgestreliu), kitus chirurginio gydymo būdus (termoabliaciją), intervencinius gydymo būdus (gimdos arterijos embolizaciją gimdos miomų gydymui).

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Khadilkar S. Does Saving Uterus Save Ovaries? *J Obstet Gynecol India*. 2020 Apr 1;70(2):99–102.
2. Liu JH. Hysterectomy with ovarian conservation: is there a downside? *Menopause*. 2018 May;25(5):480.
3. Potera C. Hysterectomy Associated with Long-Term Health Risks [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 24]. Available from: [//www.nursingcenter.com/journalarticle?Article_ID=4594713&Journal_ID=54030&Issue_ID=4594662](http://www.nursingcenter.com/journalarticle?Article_ID=4594713&Journal_ID=54030&Issue_ID=4594662)
4. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M, Dulon J, Leban M, Golmard JL, et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):223–8.
5. Gibson E, Mahdy H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545187/>

6. Fiorentino G, Cimadomo D, Innocenti F, Soscia D, Vaiarelli A, Ubaldi FM, et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Hum Reprod Update*. 2023 Feb 1;29(1):1–23.
7. Gershon E, Dekel N. Newly Identified Regulators of Ovarian Folliculogenesis and Ovulation. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 26;21(12):4565.
8. Hobeika E, Armouti M, Kala HS, Stocco C. Chapter 25 - Ovarian Hormones. In: Litwack G, editor. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine* [Internet]. Academic Press; 2020 [cited 2024 Apr 24]. p. 565–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128138144000250>
9. Laisk T, Tšuiiko O, Jatsenko T, Hõrak P, Ojala M, Lahdenperä M, et al. Demographic and evolutionary trends in ovarian function and aging. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1;25(1):34–50.
10. Mikhael S, Punjala-Patel A, Gavriloja-Jordan L. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility. *Biomedicines*. 2019 Jan 4;7(1):5.
11. Tesarik J, Galán-Lázaro M, Mendoza-Tesarik R. Ovarian Aging: Molecular Mechanisms and Medical Management. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 29;22(3):1371.
12. Fuqua JS, Eugster EA. History of Puberty: Normal and Precocious. *Horm Res Paediatr*. 2022 Nov 29;95(6):568–78.
13. Yding Andersen C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2017 Jan 1;23(1):16–24.
14. Andersen CY, Morineau G, Fukuda M, Westergaard LG, Ingerslev HJ, Fiet J, et al. Assessment of the follicular cortisol:cortisone ratio. *Hum Reprod*. 1999 Jun 1;14(6):1563–8.
15. Williams CJ, Erickson GF. Morphology and Physiology of the Ovary. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951/>
16. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):485–96.
17. Hamilton KJ, Hewitt SC, Arao Y, Korach KS. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:109–46.
18. Barton BE, Herrera GG, Anamthathmakula P, Rock JK, Willie AM, Harris EA, et al. Roles of steroid hormones in oviductal function. *Reprod Camb Engl*. 2020 Mar 1;159(3):R125–37.
19. Alderman MH, Taylor HS. Molecular Mechanisms of Estrogen Action in Female Genital Tract Development. *Differ Res Biol Divers*. 2021;118:34–40.
20. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol*. 2022 Feb 28;13:827724.
21. Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017 Oct 24;8:33.
22. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:227–56.
23. Pellegrino A, Tiidus PM, Vandenboom R. Mechanisms of Estrogen Influence on Skeletal Muscle: Mass, Regeneration, and Mitochondrial Function. *Sports Med*. 2022 Dec 1;52(12):2853–69.

24. Russell JK, Jones CK, Newhouse PA. The Role of Estrogen in Brain and Cognitive Aging. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul;16(3):649–65.
25. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen–gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017 Sep 1;103:45–53.
26. Bulletti C, Bulletti FM, Sciorio R, Guido M. Progesterone: The Key Factor of the Beginning of Life. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(22):14138.
27. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(S161):8–16.
28. Nagy B, Szekeres-Barthó J, Kovács GL, Sulyok E, Farkas B, Várnagy Á, et al. Key to Life: Physiological Role and Clinical Implications of Progesterone. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 13;22(20):11039.
29. Liss J, Pettigrew J, Santoro N. Type and age of menopause: potential implications for female sexual health. *J Sex Med*. 2023 Jul 1;20(7):921–4.
30. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 May 1;81:3–7.
31. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod Oxf Engl [Internet]*. 2017 Mar [cited 2024 Apr 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850221/>
32. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause - ClinicalKey [Internet]. 2015 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0025712515000218?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0025712515000218%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
33. Minkin MJ. Menopause - ClinicalKey [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0889854519300518?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0889854519300518%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
34. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 8;105(11):3361–73.
35. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 May 1;20(3):370–85.
36. Hansen KA. Accelerated Menopause With Ovary-Sparing Hysterectomy? *Obstet Gynecol*. 2016 May;127(5):817.
37. Harris E. Harm of Removing Ovaries During Hysterectomy Might Outweigh Benefit. *JAMA*. 2023 May 16;329(19):1633.
38. Management of Abnormal Uterine Bleeding with Emphasis on Alternatives to Hysterectomy - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com#!/content/playContent/1-s2.0-S0889854516300043?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0889854516300043%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
39. França PR de C, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules*. 2022 Jun 23;27(13):4034.

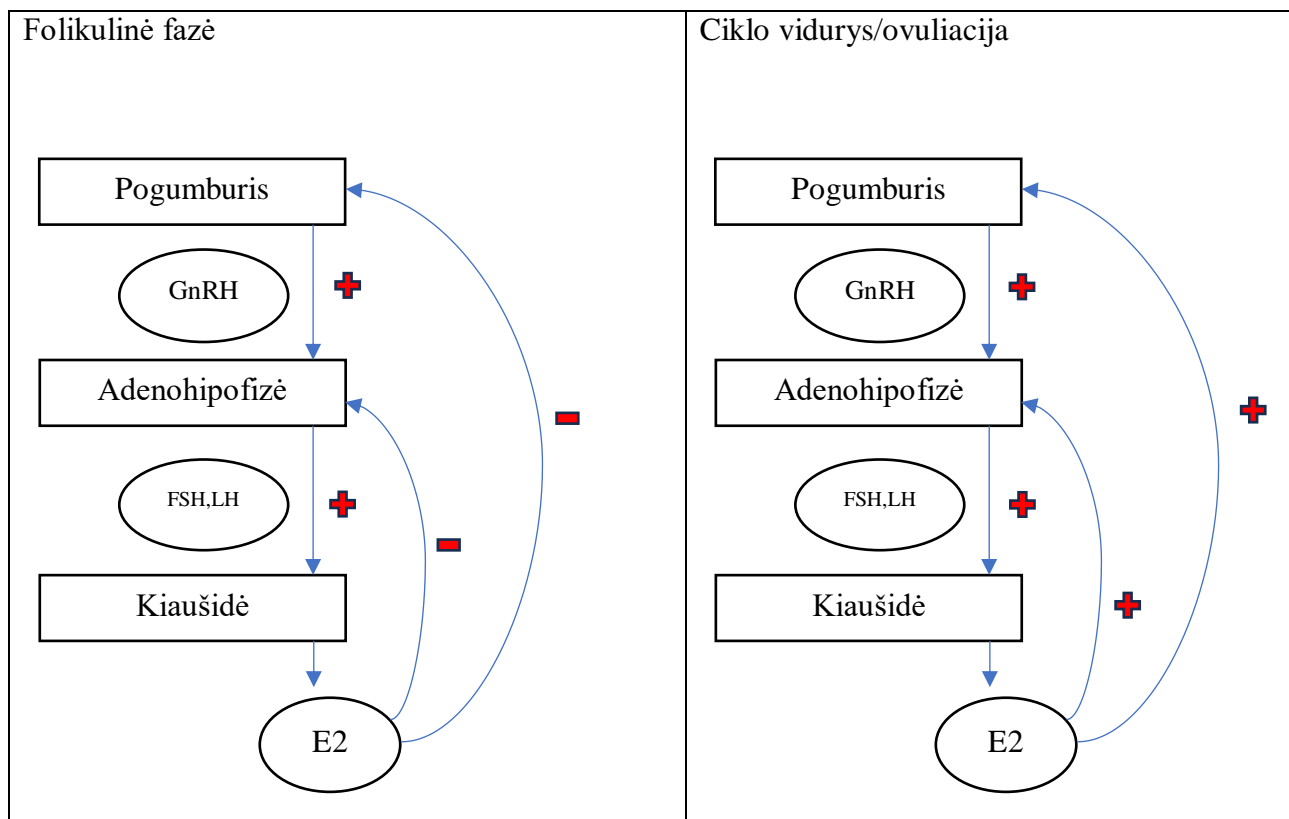
40. Solnik MJ, Munro MG. Indications and Alternatives to Hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2014 Mar;57(1):14.
41. Donnez J, Dolmans MM. GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(21):11342.
42. Ishizawa C, Hirota Y, Iida R, Kaku T, Hirata T, Fukui Y, et al. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Improves Menorrhagia-Related Quality of Life in Patients with Symptomatic Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2023 Mar 1;30(3):966–73.
43. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar 1;109(3):398–405.
44. Madueke-Laveaux OS, Elsharoud A, Al-Hendy A. What We Know about the Long-Term Risks of Hysterectomy for Benign Indication—A Systematic Review. *J Clin Med*. 2021 Nov 16;10(22):5335.
45. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Jun 23;2(1):1–18.
46. Laughlin-Tommaso SK. Alternatives to Hysterectomy - ClinicalKey [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0889854516300031?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0889854516300031%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
47. Comparison of High-Intensity Focused Ultrasound and Conventional Surgery for Patients with Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-Analysis - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1553465021002818?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1553465021002818%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
48. Fortin C, Flyckt R, Falcone T. Alternatives to hysterectomy: The burden of fibroids and the quality of life. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jan 1;46:31–42.
49. Huang Y, Wu M, Wu C, Zhu Q, Wu T, Zhu X, et al. Effect of hysterectomy on ovarian function: a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2023 Feb 9;16:35.
50. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of Hysterectomy With Ovarian Preservation on Ovarian Function. *Obstet Gynecol*. 2011 Dec;118(6):1271–9.
51. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(7):956–62.
52. Gökgözoğlu L, İslimye M, Topçu HO, Özcan U. The Effects of Total Abdominal Hysterectomy on Ovarian Function - Serial Changes in Serum Anti-Müllerian Hormone, FSH and Estradiol Levels. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ*. 2014;23(5):821–5.
53. Trabuco EC, Moorman PG, Algeciras-Schimmich A, Weaver AL, Cliby WA. Association of Ovary-Sparing Hysterectomy With Ovarian Reserve. *Obstet Gynecol*. 2016 May;127(5):819–27.
54. Shoham Z. Should prophylactic oophorectomy be performed on post-menopausal women undergoing laparotomy or laparoscopy for non-gynaecological indications? *Hum Reprod*. 1997 Feb 1;12(2):201–2.
55. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 1986 Dec;68(6):847–9.

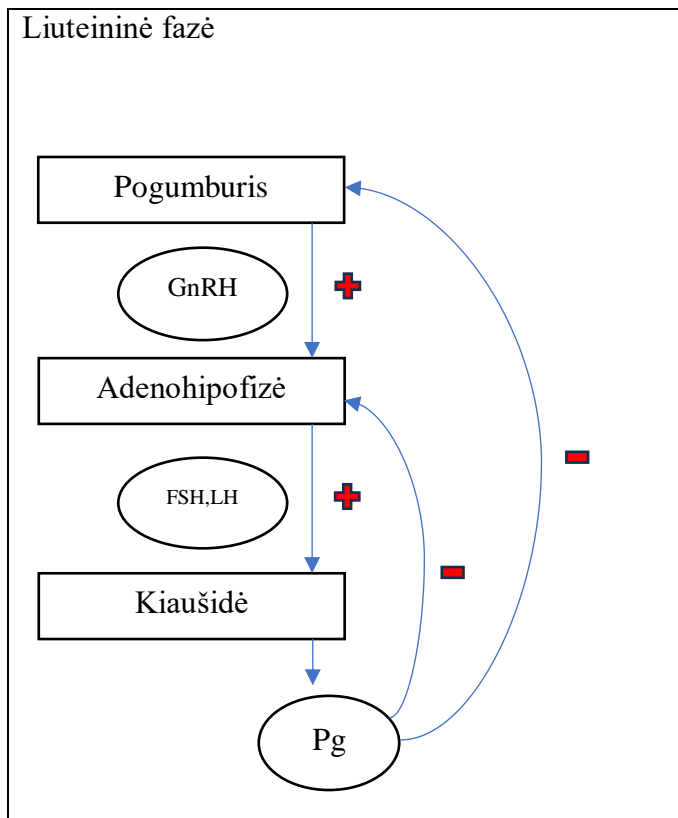
56. Siddle N, Sarrel P, Whitehead M. The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review*. *Fertil Steril*. 1987 Jan 1;47(1):94–100.
57. Chalmers C, Lindsay M, Usher D, Warner P, Evans D, Ferguson M. Hysterectomy and ovarian function: levels of follicle stimulating hormone and incidence of menopausal symptoms are not affected by hysterectomy in women under age 45 years. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2002 Dec;5(4):366–73.
58. Ruan H, Hu J, Zhao J, Tao H, Chi J, Niu X, et al. Menopause and frailty: a scoping review. *Menopause*. 2020 Oct;27(10):1185.
59. Choi HG, Jung YJ, Lee SW. Increased risk of osteoporosis with hysterectomy: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Jun;220(6):573.e1-573.e13.
60. Noirrit-Esclassan E, Valera MC, Tremollieres F, Arnal JF, Lenfant F, Fontaine C, et al. Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 4;22(4):1568.
61. Wilson LF, Pandeya N, Byles J, Mishra GD. Hot flushes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: The role of hysterectomy with ovarian conservation. *Maturitas*. 2016 Sep 1;91:1–7.
62. Farquhar CM, Sadler L, Stewart AW. A prospective study of outcomes five years after hysterectomy in premenopausal women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008;48(5):510–6.
63. Ramdhan RC, Loukas M, Tubbs RS. Anatomical complications of hysterectomy: A review. *Clin Anat*. 2017;30(7):946–52.
64. Wang HY, Quan S, Zhang RL, Ye H yan, Bi Y ling, Jiang Z mei, et al. Comparison of serum anti-Mullerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Dec;171(2):368–71.
65. Chen PC, Li PC, Ding DC. Possible Association of Hysterectomy Accompanied with Opportunistic Salpingectomy with Early Menopause: A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 20;19(19):11871.
66. Behnamfar F, Jabbari H. Evaluation of ovarian function after hysterectomy with or without salpingectomy: A feasible study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2017 May 30;22:68.
67. Asgari Z, Tehranian A, Rouholamin S, Hosseini R, Sepidarkish M, Rezainejad M. Comparing surgical outcome and ovarian reserve after laparoscopic hysterectomy between two methods of with and without prophylactic bilateral salpingectomy: A randomized controlled trial. *J Cancer Res Ther*. 2018 Jun;14(3):543.
68. Cho HY, Kyung MS. Comparison of Postoperative Ovarian Reserve Function Following Laparoscopic Hysterectomy and Laparoscopic Myomectomy: A Prospective Comparative Pilot Study. *J Clin Med*. 2021 Jul 12;10(14):3077.
69. Tavana Z, Askary E, Poordast T, Soltani M, Vaziri F. Does laparoscopic hysterectomy + bilateral salpingectomy decrease the ovarian reserve more than total abdominal hysterectomy? A cohort study, measuring anti-Müllerian hormone before and after surgery. *BMC Womens Health*. 2021 Sep 11;21(1):329.
70. Hehenkamp WJK, Volkers NA, Broekmans FJM, de Jong FH, Themmen APN, Birnie E, et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod*. 2007 Jul 1;22(7):1996–2005.
71. Chun S, Ji YI. Effect of Hysterectomy on Ovarian Reserve in the Early Postoperative Period Based on the Type of Surgery. *J Menopausal Med*. 2020 Dec;26(3):159–64.

72. Lee DY, Park HJ, Kim BG, Bae DS, Yoon BK, Choi D. Change in the ovarian environment after hysterectomy as assessed by ovarian arterial blood flow indices and serum anti-Müllerian hormone levels. *Eur J Obstet Gynecol.* 2010;151(1):82–5.
73. Xiangying H, Lili H, Yifu S. The effect of hysterectomy on ovarian blood supply and endocrine function. *Climacteric.* 2006 Jan 1;9(4):283–9.
74. Halmesmäki KH, Hurskainen RA, Cacciatore B, Tiitinen A, Paavonen JA. Effect of hysterectomy or LNG-IUS on serum inhibin B levels and ovarian blood flow. *Maturitas.* 2007 Jul 20;57(3):279–85.
75. Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Elbiaa AAM, Farghali MM, Essam A, Zhurabekova G. Ovarian function and ovarian blood supply following premenopausal abdominal hysterectomy. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* 2015 Dec;14(4):238–42.
76. Bukovsky I, Halperin R, Schneider D, Golan A, Hertzianu I, Herman A. Ovarian function following abdominal hysterectomy with and without unilateral oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995 Jan 1;58(1):29–32.
77. Read MD, Edey KA, Hapeshi J, Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int.* 2010 Jun;16(2):56–9.
78. Healey S, Buzaglo K, Seti L, Valenti D, Tulandi T. Ovarian function after uterine artery embolization and hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004 Aug;11(3):348–52.

PRIEDAI

1 priedas. Pogumburio-hipofizės-kiaušidžių ašis ir hormonų reguliacija ciklo fazėse.*





*Schemose pavaizduota pogumburio-hipofizės-kiaušidžių ašis bei ašies dalių sekretuojamų hormonų tarpusavio sąveika skirtingomis kiaušidžių ciklo fazėmis. Pavaizduotas neigiamas grįžtamasis ir teigiamas grįžtamasis ryšys. + nurodo skatinamąjį signalą, o – slopinamąjį signalą.

2 Priedas. Apžvelgtų tyrimų apibendrinimas

Autoriai, metai	Tyrimo tipas	Tyrimo pavadinimas (jei buvo straipsnyje nurodytas)	Vidutinis amžius (SD) arba min.-maks. amžius, metais	Tiriamųjų skaičius (tyrimo imtis)	Tyrimo trukmė	Indikacijos gimdos pašalinimo operacijai	Rezultatai (būtų gerai parašyti ir statistinius rodiklius, t.y. patikimumas)	Išvados
Sessums, Murphy, 1932 m. (54)	Retrospektyvinis tyrimas	Hysterectomy and the artificial menopause	< 36 m.	91	1-14 metų	Gerybinė gimdos patologija	92.5% ankstyvieji menopauzės simptomai	-
Souza et al. 1986 m. (55)	-	Ovarian histology and function after TAH	-	25	1 metai	Gerybinė gimdos patologija	Histologiniai kiaušidžių pokyčiai (sumažėjęs rezervas)	Histerektomija turi neigiamą įtaką kiaušidžių rezervui

Siddle et al. 1987 m.(56)	Retrospektyvinis tyrimas	Effect of hysterectomy on the age at ovarian failure	47 m.	Histerektomijos grupė: 90 Kontrolinė grupė: 226	2 m.	Gerybinė gimdos patologija	Menopauzės pasireiškimas: 45.4 ± 4.0 metai histerektomijos gr., 49.5 ± 4.04 [SD] kontrolinėje gr.; P < 0.001	Vidutinis menopauzės pasireiškimo amžius jaunesnis, nei kontrolinės gr.
Halmesmäki et al. 2004 m. (74)	Retrospektyvinis kohortinis tyrimas	Effect of hysterectomy or LNG-IUS on serum inhibin B levels and ovarian blood flow	35 – 49 m.	54	1 m.	Gerybinė gimdos patologija	Serumo inhibino B koncentracija reikšmingai sumažėjo (P < 0.05).	Histerektomija gali sutrikdyti kiaušidžių funkciją.
Farquhar et al. 2005 m. (51)	Prospektyvinis kohortinis tyrimas	The association of hysterectomy and menopause	>46.4 m.	Histerektomijos gr. 257 Kontrolinė gr. 259	5 m.	Gerybinė gimdos patologija	Atlikus histerektomiją su vienu ooforektomija, moterys menopauzės sulaukė 4.4 metų anksčiau, nepriklausomai nuo pradinio FSH	Histerektomija susijusi su ankstyvesne menopauzės pradžia
Moorman et al. 2004-2007 (50)	Prospektyvinis tyrimas	PROOF – prospective research on ovarian function	30-47 m.	Histerektomijos gr. 406 Kontrolinė gr. 465	3 m.	Gerybinė gimdos patologija	Moterys, kurioms buvo atlikta histerektomija, kiaušidžių nepakankamumo rizika buvo beveik du kartus didesnė (RR = 1.92, 95% pasikliautinis intervalas 1.29- 2.86)	Didesnė ankstyvojo kiaušidžių nepakankamumo rizika yra galima premenopauzės histerektomijos pasekmė.

Wang et al. 2013 m. (64)	Prospektyvinis kohortinis tyrimas	Comparison of AMH levels following hysterectomy for benign gynaecological conditions	36-45 m.	70	3 mėn.	Gerybinė gimdos patologija	Serumo AMH histerektomijos grupėje 2 ir 3 mėn. buvo reikšmingai žemesnis nei prieš operaciją.	Histerektomija gali turėti ilgesnį neigiamą poveikį kiaušidžių rezervui, nei miomektomija
Trabuco et al. 2016 m. (53)	Prospektyvinis tyrimas	PROOF	30-47 m.	Histerektomijos gr. 148, kontrolinė gr. 172	1 m.	Gerybinė gimdos patologija	Reikšmingai sumažėjo AMH koncentracija (-40.7% histerektomijos gr., lyginant su -20.9% kontrolinės gr.; $P < 0.001$)	Histerektomija turi įtakos sumažėjusio kiaušidžių rezervo ir kiaušidžių nepakankamumo rizikai
Cho et al. 2021 m. (68)	Prospektyvinis tyrimas	Comparison of postoperative ovarian reserve function following laparoscopic hysterectomy	41.3 ± 5.76 3.73.LH grupė– 44.1 ± 3.73.	79	6 mėn.	Gimdos lejomoma	Pooperacinė AMH koncentracija kraujo serume reikšmingai sumažėjo ($P < 0.0001$), o FSH buvo padidėjęs ($P < 0.0001$), lyginant su pradine koncentracija	LH gali turėti neigiamos įtakos kiaušidžių rezervui po operacijos.