

# Sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika

---

**Nakani Srbliinović, Tajana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:894177>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Tajana Nakani Srbljinović

**Sindrom preuranjene iscrpljenosti  
jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Ljekarnička skrb Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Centru za primijenjenu farmaciju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo na dobroj volji da mentorira mene i ovaj moj diplomski rad.

Veliko hvala mojoj brojnoj obitelji i mojem zaručniku Nikoli, koji su mi bili velika podrška tijekom svih 5 godina studiranja. Hvala im što su molili za moj uspjeh i veselili se sa mnom svakom položenom ispitu.

Hvala i svim mojim prijateljima na brojnim lijepim uspomnama koje smo stvorili tijekom proteklih 5 godina.

# Sadržaj

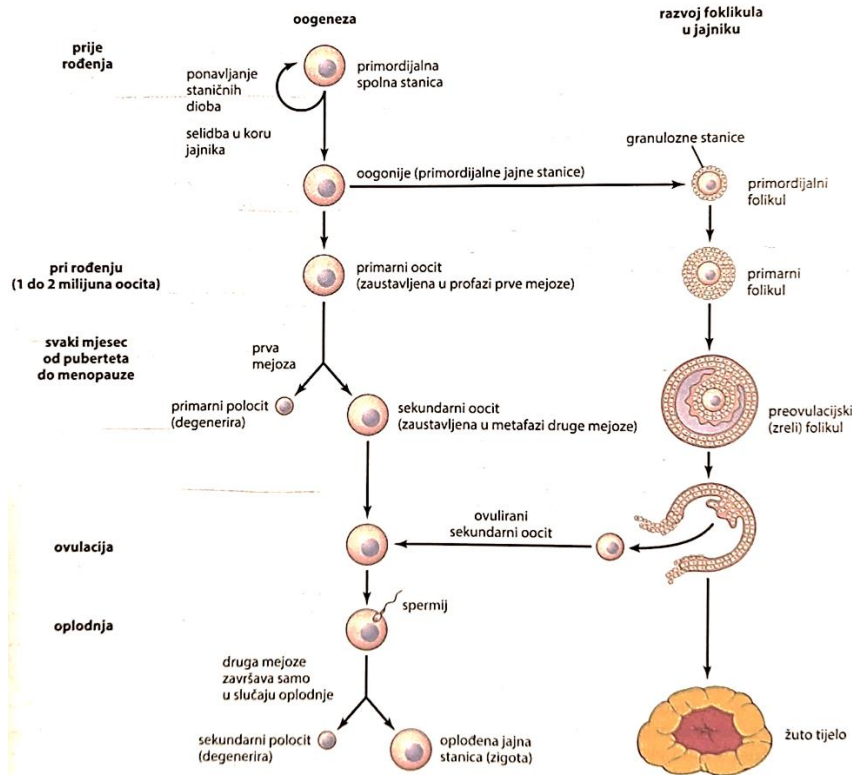
<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. ŽENSKI REPRODUKTIVNI SUSTAV</b> .....	<b>2</b>
<b>1.2. SUSTAV ŽENSKIH SPOLNIH HORMONA</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2.1 FOLIKULARNA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2.2 OVULACIJA</b> .....	<b>4</b>
<b>1.2.3 LUTEINSKA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA</b> .....	<b>5</b>
<b>1.3. ENDOMETRIJSKI MJESEČNI CIKLUS</b> .....	<b>6</b>
<b>1.4. FUNKCIJE HORMONA JAJNIKA</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4.1 DJELOVANJA ESTROGENA</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4.2 DJELOVANJA PROGESTERONA</b> .....	<b>8</b>
<b>1.4.3 ULOGA ANTI-MÜLLEROVOG HORMONA ZA REPRODUKCIJU</b> .....	<b>8</b>
<b>1.5. MENOPAUZA</b> .....	<b>10</b>
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>11</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>12</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA</b> .....	<b>13</b>
<b>4.1. DEFINICIJA SINDROMA PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA</b> .....	<b>13</b>
<b>4.2. KLINIČKA SLIKA</b> .....	<b>13</b>
<b>4.3. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE</b> .....	<b>15</b>
<b>4.4. MOGUĆI UZROCI NASTANKA PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA</b> .....	<b>16</b>
<b>4.5. FARMAKOTERAPIJA ZBRINJAVANJA SINDROMA PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA</b> .....	<b>21</b>
<b>4.6. LJEKARNIČKA SKRB</b> .....	<b>25</b>
<b>4.7. DODACI PREHRANI U SVRHU POVEĆANJA PLODNOSTI</b> .....	<b>28</b>
<b>4.8. PREHRAMBENE NAVIKE I STIL ŽIVOTA</b> .....	<b>31</b>
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>33</b>
<b>6. LITERATURA</b> .....	<b>34</b>
<b>7. SAŽETAK/SUMMARY</b> .....	<b>37</b>

## 1. UVOD

Stanica je osnovna građevna jedinica organizma. Ljudsko tijelo je izgrađeno od otprilike 100 bilijuna stanica koje se međusobno razlikuju po svojem sastavu, obliku ili ulozi koju obavljaju. Stanice se međusobno udružuju u određena tkiva, ona zatim u organe, tj organske sustave koji čine organizam u cijelosti. Podjelu u organske sustave je razradio grčki liječnik Galen prije više od 1800 godina, a preuzeo ju je osnivač suvremene anatomije, Andrija Vezal. Ustanovili su 10 organskih sustava: kožni, potporni, mišićni, živčani, osjetni, probavni, dišni, cirkulacijski, ekskretorni i reproduktivni. Oni još uvijek nisu poznavali endokrini sustav koji bi se mogao pridružiti njihovom cirkulacijskom sustavu. Danas u sustavnoj anatomiji čovjeka razlikujemo: koštani sustav, sustav koštanih spojeva, mišićni, probavni, dišni, sustav mokraćnih i spolnih organa, srčano-žilni ili kardiovaskularni sustav, živčani, sustav osjetnih organa i kože te sustav žlijezda s unutarnjim izlučivanjem ili endokrini sustav. Američki fiziolog Walter Cannon je 1929. godine upotrijebio izraz homeostaza kojim je opisao održavanje nepromijenjenih, odnosno stalnih uvjeta, tj stanja ravnoteže s neprekidnim optimiziranjem fizikalnih i kemijskih čimbenika unutar samog organizma (Guyton i Hall, 2017.). Održavanje homeostaze je rezultat pravilnog funkcioniranja svih stanica, tkiva i organa što jednom riječju nazivamo zdravljem pojedinca. Ukoliko dođe do narušavanja fizioloških mehanizama i održavanja ravnoteže, nastupa patološko stanje, odnosno razvija se bolest.

## 1.1. ŽENSKI REPRODUKTIVNI SUSTAV

Reprodukcija (razmnožavanje) je proces koji doprinosi održavanju homeostaze na način da stvaranjem novih bića omogućujemo održavanje stalnih uvjeta, tj neprekidnosti života. Dvije su glavne faze reproduktivnih funkcija u žena: 1) priprema tijela za začeće i trudnoću te 2) trudnoća. U glavne organe ženskog reproduktivnog sustava ubrajamo: dva jajnika, dva jajovoda, maternicu i rođnicu. Reprodukcija započinje razvojem jajne stanice u jajnicima, koja je prethodno nastala procesom oogeneze tijekom embrionalnog razvoja. Tijekom ranog embrionalnog razvoja, spolne prstanice se sele iz dorzalnog endoderma žumanjčane vreće do vanjske površine jajnika. Takva stanica je prekrivena zametnim epitelom koji se razvio iz epitela spolnih nabora. Spolne prstanice se neprestalno dijele mitozom i konačno se smještaju u koru jajnika te postaju oogonije ili primordijalne jajne stanice. Svaka oogonija okružena je slojem vretenastih stanica koje poprimaju obilježja epitelne stanice i nazivaju se granuloznim stanicama. Jajna stanica okružena jednim slojem granuloznih stanica naziva se primordijalni folikul. Takva stanica je još uvijek nezrela i naziva se primarnom oocitom. Do petog mjeseca fetalnog života, oogonije u embrionalnom jajniku završe s mitotičkim diobama i tako prstanice prestaju sa stvaranjem novih primarnih oocita. Jajnik rođene djevojčice tako sadrži otprilike 1 do 2 milijuna primarnih oocita. Prestankom mitotičkih diobi, oogonije ulaze u prvu mejotičku diobu koja se zaustavlja u fazi profaze, a nastavlja se tek nakon ulaska u pubertet. Na kraju prve mejotičke diobe od primarnog oocita nastaju dvije stanice koje se nazivaju veliki sekundarni oocit te mali primarni polocit. Svaka od nastalih stanica sadrži 23 para kromosoma. Primarni polocit zatim može, ali i ne mora ući u drugu mejotičku diobu te u konačnosti propada. Sekundarni oocit ulazi u drugu mejotičku diobu i nakon razdvajanja sestrinskih kromatida, mejoza se zaustavlja. Konačna faza mejoze nastupa tek izlaskom jajne stanice iz jajnika i njezinom oplodnjom, prilikom čega sestrinske kromatide odlaze u zasebne stanice. Pola kromatida ostaje u oplođenom jajašcu, a pola odlazi u sekundarni polocit koji propada. Slika 1 sažeto prikazuje proces oogeneze i razvoja folikula u tijelu žene. Tijekom reproduktivnog razdoblja žene, 400 do 500 primordijalnih folikula se razvije toliko da izbacij svoja jajašca jednom mjesečno, dok svi ostali degeneriraju. Završetkom reproduktivne funkcije, tj ulaskom u menopauzu, u jajnicima ostaje svega nekoliko primordijalnih folikula koji također vrlo brzo degeneriraju (Guyton i Hall, 2017).



Slika 1. Oogeneza i razvoj folikula (Guyton i Hall, 2017)

## 1.2. SUSTAV ŽENSKIH SPOLNIH HORMONA

Spolni hormoni u žena se mogu podijeliti u tri hijerarhijske razine od kojih prvu čini hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH), drugu razinu čine hormoni adenohipofize: folikulstimulirajući (FSH) i luteinizirajući (LH) hormon te treću razinu čine hormoni jajnika: estrogen i progesteron. Sadržaj navedenih hormona u tijelu žene se razlikuje u različitim fazama spolnog ciklusa. Uobičajeno je da ženski mjesečni spolni ciklus traje 28 dana iako često može biti i nešto skraćen ili produžen. Smisao čitavog ciklusa jest da se svakog mjeseca iz jajnika izbaci jedna jajna stanica spremna za oplodnju te da endometrij maternice bude sposoban za implantaciju oplođenog jajašca (Guyton i Hall, 2017).

Mjesečne cikličke promjene u jajnicima ovise o hormonima FSH i LH, koje adenohipofiza počinje lučiti između 9. i 12. godine života, što između 11. i 15. godine djevojčica uzrokuje početak normalnih mjesečnih spolnih ciklusa. Hormoni FSH i LH podražuju stanice jajnika na lučenje spolnih hormona te rast i proliferaciju (Colvin i Abdullatif, 2012). Vežanjem FSH i LH za specifične receptore na stanicama jajnika te aktivacijom sustava cikličkog adozin-

monofosfata u citoplazmi te posljedično fosforilacijom brojnih ključnih enzima, potiče se sinteza spolnih hormona (Guyton i Hall, 2017).

### **1.2.1 FOLIKULARNA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA**

Tijekom prvih nekoliko dana mjesečnog spolnog ciklusa kod žena dolazi do blagog povećanja koncentracije FSH i LH od čega je porast koncentracije FSH veći nekoliko dana prije povećanja koncentracije LH. Ovi hormoni, a posebice FSH, odgovorni su za poticanje ubrzanog rasta 6 do 12 primarnih folikula što započinje proliferacijom granuloznih stanica, koje zatim izlučuju folikularnu tekućinu bogatu estrogenom. Djelovanjem estrogena, granulozne stanice stvaraju sve više receptora za FSH što pozitivnom povratnom spregom rezultira i većom osjetljivošću granuloznih stanica na FSH. Zatim FSH i estrogen zajednički potiču receptore za LH na granuloznim stanicama koje su sada stimulirane i FSH i LH hormonom te folikularno lučenje postaje još obilnije (Colvin i Abdullatif, 2012). LH i estrogen zajednički izazivaju proliferaciju tekalnih stanica folikula koje doprinose obilnijem stvaranju spolnih hormona i stvaranju čahure od dobro prokrvljenog vezivnog tkiva oko folikula u razvoju. Nedugo prije ovulacije, jedan folikul počinje rasti brže od ostalih jer se djelovanjem estrogena iz takvog folikula, aktivira mehanizam pozitivne povratne sprege što rezultira smanjenjem daljnjeg izlučivanja FSH iz hipotalamusa i posljedično svi manje razvijeni folikuli ulaze u proces involucije ili atrezije, dok istovremeno najveći folikul nastavlja rasti (Guyton i Hall, 2017).

### **1.2.2 OVULACIJA**

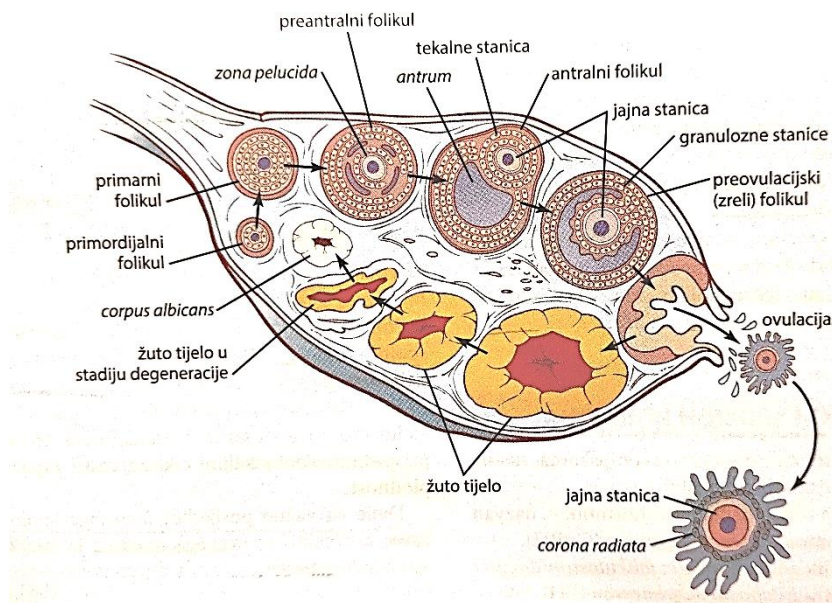
Luteinizirajući hormon je ključan za proces ovulacije jer se bez njega folikul ne bi mogao razviti do konačnog ovulacijskog stadija. Otprilike dva dana prije ovulacije, količina luteinizirajućeg hormona se čak šesterostruko do deseterostruko povećava, dok se količina FSH u isto vrijeme povećava dva do tri puta. Proces ovulacije se odvija prilično brzo jer se molekularni i hormonalni događaji koji posreduju oslobađanju folikula induciraju brzo i traju samo privremeno (Richards, 2018). Visoke razine LH djeluju na granulozne stanice tako što ih pretvara u stanice koje luče progesteron čime dolazi do smanjenog lučenja estrogena, a pojačanog lučenje progesterona otprilike jedan dan prije ovulacije. Posljedica porasta razine



progesterona jest oslobađanje proteolitičkih enzima iz čahure folikula što rezultira pojačanim bubrenjem folikula. Osim toga, nove krvne žile urastaju u folikularnu stijenku te uz pomoć izlučenih prostaglandina kao lokalnih vazodilatatora, dolazi do transudacije plazme u folikul, odnosno bubrenja folikula. Konačan rezultat ovih mehanizama jest pucanje folikula i izbacivanje jajne stanice (Guyton i Hall, 2017). Možemo zaključiti da bez preovulacijskog vala izlučivanja LH, ne bi došlo do ovulacije.

### **1.2.3 LUTEINSKA FAZA OVARIJSKOG CIKLUSA**

Ubrzo nakon izbacivanja jajne stanice iz folikula, granulozne i tekalne stanice se pretvaraju u luteinske stanice koje su ispunjene lipidnim inkluzijama što predstavlja kraj mjesečnog ciklusa (Richards, 2018). Ovaj proces se naziva luteinizacija i za njega je odgovoran luteinizirajući hormon. Nastala masa se naziva corpus luteum ili žuto tijelo (Slika 2). Žuto tijelo je predisponirano za proliferaciju, povećavanje, lučenje i u konačnosti degeneraciju. Ono izlučuje velike količine estrogena i progesterona što povratnom spregom djeluje na adenohipofizu tako da ona izlučuje sve manje hormona FSH i LH. Luteinske stanice također izlučuju hormon inhibin koji dodatno inhibira lučenje FSH. Značajnim padom razine hormona FSH i LH u krvi, dolazi do propadanja ili involucije žutog tijela u čijoj indukciji sudjeluju i prostaglandini, pojedine aktivirane imunosne stanice te određeni članovi iz TGF $\beta$  skupine (engl. *Transforming growth factor beta*) (Richards, 2018). Involucija u pravilu nastupa nakon 12 dana postojanja žutog tijela što u pravilnom mjesečnom spolnom ciklusu predstavlja 26. dan, odnosno dva dana prije menstrualnog krvarenja. Involucijom žutog tijela, razina estrogena, progesterona i inhibina se znatno smanji što rezultira aktivacijom adenohipofize i ponovnim lučenjem FSH i LH koji potiču rast novih folikula, odnosno započinje novi mjesečni ovarijski ciklus (Guyton i Hall, 2017).



Slika 2. Faze ovarijskog ciklusa (Guyton i Hall, 2017)

### 1.3. ENDOMETRIJSKI MJESEČNI CIKLUS

Usporedno s odvijanjem mjesečnog ovarijskog ciklusa, odvija se i mjesečni endometrijski ciklus unutar sluznice maternice koji prolazi kroz faze proliferacije endometrija, sekrecijske promjene endometrija i konačno ljuštenje endometrija ili menstrualno krvarenje. Svaki mjesečni endometrijski ciklus započinje krvarenjem prilikom čega se izlušti većina endometrija, a ostaju samo epitelne stanice u dubljim dijelovima endometrijskih žlijezdi. Kako jajnici izlučuju sve više estrogena, epitelne stanice sve jače bujaju te se u roku od četiri do sedam dana od početka krvarenja, endometrij iznova epitelizira. Neposredno prije ovulacije, endometrij dodatno odeblja i postaje sve prokrvljeniji. Žlijezde endometrija također izlučuju sluz koja olakšava prolaz spermija iz rodnice u maternicu. Nakon same ovulacije, nastalo žuto tijelo izlučuje velike količine progesterona i estrogena, koji su odgovorni za poticanje sekrecijskih svojstava endometrija, u svrhu osiguravanja povoljnih uvjeta za prihvaćanje oplodene jajne stanice (Richards, 2018). Ukoliko nije došlo do oplodnje, žuto tijelo će involuirati, količina progesterona i estrogena će se smanjiti što rezultira involuiranjem endometrija. Krvne žile koje su do tog trenutka opskrbljivale stanice endometrija hranjivim tvarima i kisikom, postaju spastične zbog vazokonstriktornog djelovanja izlučenih prostaglandina. Zbog smanjenog djelovanja spolnih hormona te nastalog spazma krvnih žila, konačno dolazi do nekroze endometrija maternice i aktivacijom

kontrakcija maternice, započinje menstrualno krvarenje. Tijekom normalnog krvarenja izgubi se otprilike 40 mL krvi i 35 mL serozne tekućine, a krvarenje prestaje četiri do sedam dana od početka menstrualnog krvarenja (Guyton i Hall, 2017).

#### **1.4. FUNKCIJE HORMONA JAJNIKA**

Dvije su glavne vrste spolnih hormona jajnika, estrogeni i progestini. Estrogeni su odgovorni za proliferaciju stanica i razvoj sekundarnih spolnih obilježja u žena, dok su progestini ključni u pripremi maternice za trudnoću te dojki za laktaciju. U plazmi žene, u najvećoj mjeri su prisutni beta-estradiol, estron i estriol, od čega je estrogena aktivnost beta-estradiola 12 puta veća od estrona i čak 80 puta veća od estriola (Guyton i Hall, 2017). Od progestina se u plazmi mogu pronaći progesteron i male količine 17-alfa-hidroksiprogesterona. Estrogeni i progestini se ubrajaju u skupinu steroidnih hormona te se sintetiziraju u jajnicima iz kolesterola te u manjoj mjeri od acetil-koenzima A. Tijekom procesa sinteze, prvo nastaju progesteron, testosteron i androstendion, dok tijekom folikularne faze ovarijskog ciklusa, enzim aromataza prevodi androgene i dio progesterona u estrogene. Estrogeni i progesteroni se u tijelu prenose krvlju, vezani za plazmatski albumin i globuline. Hormoni se vrlo brzo otpuštaju u tkiva zato što je veza između njih i plazmatskih proteina izuzetno slaba. Jetra je organ važan za konjugaciju estrogena u glukuronide i sulfate koji se izlučuju putem žuči i mokraćom. Također, jetra prevodi estradiol i estron u najmanje potentni estrogeni hormon, estriol.

Progesteron se izuzetno brzo prevodi u oblike koji nemaju progesteronski učinak za što je također odgovorna jetra. Konačni produkt razgradnje progesterona se naziva pregnandiol i kao takav se izlučuje mokraćom (Guyton i Hall, 2017).

##### **1.4.1 DJELOVANJA ESTROGENA**

Djelovanja estrogena su veoma raznolika u tijelu žene. Estrogeni su odgovorni za promjenu ženskih spolnih organa iz dječjih u odrasle tako što potiču proliferaciju stanica i uzrokuju povećanje organa do nekoliko puta. Potiču promjenu epitela rodnice iz kubičnog u mnogoslojni pločasti epitel koji će osigurati veću otpornost na infekcije i ozljede. Osim toga, estrogeni potiču aktivaciju endocervikalnih žlijezdi na mukoznu sekreciju čija uloga je

neophodna za vrijeme ovulacije (Colvin i Abdullatif, 2012). Također, estrogene potiču proliferaciju epitelnih stanica jajovoda, koje su bogate trepetljikama i pomažu usmjeravanju oplođene jajne stanice prema maternici. Estrogeni su odgovorni za rast dojki i razvoj sustava za stvaranje mlijeka u njima. Izuzetno je važan učinak estrogena na koštani sustav jer inhibiraju aktivnost osteoklasta u kostima i na taj način omogućuju njihov rast. U slučaju nedostatka estrogena, povećava se aktivnost osteoklasta, dolazi do smanjenja koštanog matriksa te se smanjuje odlaganje kalcija i fosfata u kostima. Navedeni procesi posljedično mogu dovesti do razvoja osteoporoze. Osim toga, estrogeni povećavaju bazalni metabolizam i potiču odlaganje masti u potkožna masna tkiva, posebice na područjima dojki, stražnjice i bedara što u konačnosti doprinosi karakterističnim ženskim fizičkim obilježjima. Estrogeni imaju učinak i na kožu koja je posljedično glatka i mekana, ali također i jače prokrvljena nego kod muškaraca (Guyton i Hall, 2017).

#### **1.4.2 DJELOVANJA PROGESTERONA**

Učinak progesterona je najizraženiji u drugoj polovici mjesečnog spolnog ciklusa kada potiče sekrecijske promjene u endometriju maternice. Također, izuzetno je važan u sprječavanju nastanka kontrakcija maternice čime sprječava nepoželjno izbacivanje oplođenog jajašca iz maternice. Odgovoran je i za poticanje sekrecije sluzi koja oblaže jajovode i osigurava prehranu oplođenog jajašca prije same implantacije u endometriju maternice. Progesteron ima učinak i na dojke tako što potiče razvoj režnjića i alveola dojke te stimulira sekrecijske funkcije. Posljedično dojke bujaju i nabreknu (Guyton i Hall, 2017).

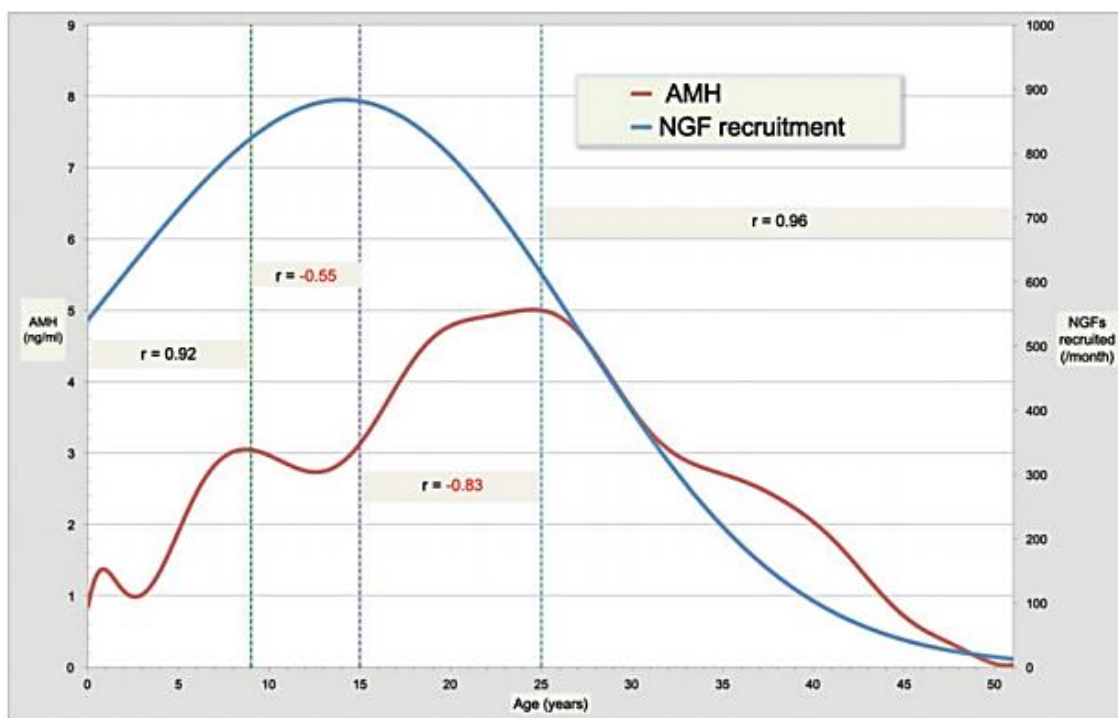
#### **1.4.3 ULOGA ANTI-MÜLLEROVOG HORMONA ZA REPRODUKCIJU**

Anti-müllerov hormon (AMH) je glikoprotein dimerne građe iz skupine transformirajućih beta-faktora rasta. Kod žena se ovaj hormon sintetizira u granuloznim stanicama antralnih folikula u jajnicima. Razina hormona je tijekom djetinjstva niska ili čak nemjerljiva, a intenzivnije stvaranje započinje tijekom puberteta (Zec i sur., 2011). AMH proizvode rastući folikuli do veličine od 4-6 mm, odnosno sve do trenutka izdvajanja dominantnog folikula. Tijekom reproduktivnog života žene, AMH je jedan od ključnih pokazatelja ovarijske rezerve

jajnih stanica. U usporedbi sa drugim biljezima rezerve jajnih stanica, određivanje AMH pokazuje prednosti u tome što:

- najranije pokazuje smanjenje rezerve jajnih stanica,
- vrijednosti se najmanje mijenjaju u razdoblju između dva menstrualna ciklusa,
- vrijednosti se najmanje mijenjaju unutar istog menstrualnog ciklusa,
- vrijednosti se ne mijenjaju tijekom korištenja kontracepcijskih pilula i trudnoće,
- AMH ne ovisi o FSH (sve dok su vrijednosti FSH unutar referentnih granica) (Streuli i sur., 2009).

Također, određena koncentracija AMH u serumu, korelira s brojem antralnih folikula koji se mogu pratiti ultrazvučnim metodama. Razina ovoga hormona opada kako opadaju broj i kvaliteta jajnih stanica u tijelu žene te postaje gotovo nemjerljiv u stanju menopauze (Slika 3) (Zec i sur., 2011). Kao rezultat svega navedenog, poznata razina anti-müllerovog hormona u tijelu žene može značajno razjasniti stanje smanjene plodnosti te vrijeme mogućeg nastupanja menopauze.



Slika 3. Prikaz promjene razine AMH tijekom života žene (Dewailly i sur., 2014)

## **1.5. MENOPAUZA**

Menopauza je prirodno razdoblje u životu žene koje nastupa između 45. i 50. godine života. Karakteriziraju je nepravilni ciklusi te izostanak ovulacije do konačnog prestanka pojavljivanja menstrualnih krvarenja. Menopauza je rezultat “iscrpljenosti” jajnika, odnosno nastaje u trenutku kada se broj primordijalnih folikula smanjio na svega nekoliko njih koji još mogu odgovoriti na stimulaciju hormona FSH i LH. Sa smanjivanjem broja ovih folikula, smanjuje se i izlučivanje estrogena u organizmu žene do trenutka kada njegovo stvaranje u potpunosti prestaje (Guyton i Hall, 2017).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Novije doba nam pokazuje rastući broj raznih poremećaja vezanih uz reproduktivni sustav žena koji sve više pogađaju i žene mlađe životne dobi. Svaki od mogućih poremećaja ima svojstvene posljedice i probleme koje unosi u život žene, a nažalost, zajednička negativna posljedica skoro svih poremećaja jest neplodnost. Podaci pokazuju da svaki sedmi par ima problem s neplodnošću što čini čak 15% svih parova. Također, taj broj je u stalnom porastu te se predviđa problem s plodnošću u budućnosti kod čak svakog trećeg para (Aničić, 2007).

Teoretski, plodnost žena je najveća između 20. - 30. godine života kada je u tijelu žene prisutno najviše zdravih jajnih stanica za oplodnju te je vjerojatnost nastanka kromosomskih abnormalnosti, spontanih pobačaja i komplikacija u trudnoći niska (Guyton i Hall, 2017).

Plodnost tako po pravilu počinje značajnije padati tek nakon 40. godine života. Međutim, praksa sve češće pokazuje slučajeve žena, mlađe životne dobi za koju bi trebala biti svojstvena najveća plodnost, s postavljenom dijagnozom preuranjene iscrpljenosti jajnih stanica i smanjene vjerojatnosti za ostvarivanjem trudnoće. Sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika, osim smanjene plodnosti, ima brojne druge posljedice za život žene koje uvelike smanjuju kvalitetu njezina života. Samim time postaje jasno da je izuzetno važno adekvatno informirati i educirati pacijentice o samom sindromu te multidimenzionalno pristupiti rješavanju prisutnih problema. Brojna istraživanja pokazuju da je implementacijom adekvatne ljekarničke skrbi u ljekarničkoj praksi moguće znatno utjecati na povećanje kvalitete života pacijenata. Ljekarnik tako kao punopravni i nerijetko najdostupniji član zdravstvenog tima može nedvojbeno doprinijeti zbrinjavanju negativnih učinaka sindroma preuranjenje iscrpljenosti jajnika na život žene. Stoga je cilj ovog rada predstaviti kompleksnost sindroma preuranjene iscrpljenosti jajnika i važnosti poznavanja svih mogućih utjecaja na organizam žene kako bi ljekarnik svojim stručnim znanjem i kompetencijama mogao adekvatno skrbiti o pojedinoj pacijentici.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Za izradu ovog diplomskog rada korištena je relevantna znanstvena i stručna literatura vezana uz reproduktivni sustav, sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika te radovi na temu vitaminsko-mineralne suplementacije u svrhu povećanja kvalitete reproduktivnog zdravlja. Korištena literatura jest rezultat pretraživanja prema ključnim riječima u izvorima podataka kao što su PubMed, Up to date, Medline i Hrčak te dostupnih znanstvenih knjiga i članaka.



## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

### **4.1. DEFINICIJA SINDROMA PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA**

Preuranjena iscrpljenost jajnika (enl. *Premature ovarian failure, POI*) je definirana nastankom hipergonadotropnog hipogonadizma, odnosno smanjenim razinama ženskih spolnih hormona u dobi ranijoj od 40.godine života. Simptomi karakteristični za ovo stanje su slični simptomima menopauze. Preuranjena iscrpljenost jajnika zahvaća otprilike 1 na 250 žena u dobi do 35 godina te 1 od 100 žena u dobi do 40 godina (Welt i sur., 2021). Za razliku od normalnog ulaska u menopauzu koje uglavnom nastupa oko 50.godine života i rezultat je prirodno nastale potpune iscrpljenosti jajnika, bez prethodnih patoloških razloga, preuranjena iscrpljenost jajnika se smatra abnormalnim i patološkim procesom. Preuranjena iscrpljenost jajnika predstavlja sindrom kontinuiranog poremećaja funkcije jajnika, odnosno neadekvatnog odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropnim hormonima. Kao rezultat, javljaju se nepravilni menstrualni ciklusi, povišene razine gonadotropina u serumu, snižene razine estrogena te smanjena plodnost (Welt i sur., 2021).

### **4.2. KLINIČKA SLIKA**

Preuranjena iscrpljenost jajnika rezultira brojnim posljedicama u životu žene. Najčešći simptom koji se javlja kao posljedica poremećene funkcije jajnika jest nepravilnost u menstrualnim ciklusima kao što je nastupanje razdoblja oligomenoreje ili amenoreja. Oligomenoreja predstavlja produljenje menstrualnog ciklusa na više od 35 dana, dok amenoreja predstavlja izostanak menstruacije. Također, kao posljedica smanjenih razina estrogenih hormona u tijelu žene, javljaju se brojni neželjeni simptomi i komorbiditeti. Žene se uglavnom suočavaju s vazomotornim tegobama kao što su neugodne navale vrućine (u narodu poznati “valunzi”) (Welt i sur., 2021). Razlog nastanka navala vrućina jest disfunkcija termoregulacijskog centra u hipotalamusu što je rezultat snižene razine estradiola te skokovitih otpuštanja luteinizirajućeg hormona. Sa sve značajnijim nedostatkom estrogena i nastupanjem amenoreje, javlja se i vaginalna suhoća kao rezultat atrofičnog vaginitisa. Estrogeni receptori se nalaze u stidnici, rodnici, mokraćnoj cijevi i trigonumu mokraćnog mjehura, gdje su odgovorni za održavanje odgovarajuće debljine, elastičnosti sluznice te vaskularizacije i vlažnosti. Ujedno, utječu i na pH rodnice štiteći od razvoja infekcija. Padom

koncentracije estrogena dolazi do urogenitalne atrofije jer se epitel spomenutih organa stanji, mišići gube tonus, a stidnica gubi potkožno masno tkivo. Stijenka rodnice zatim postaje tanka, suha i manje elastična te se gubitkom svojih nabora skraćuje i sužava, a povišenjem pH postaje podložnija infekcijama, ozljedama i ulceracijama. Navedene promjene uzrokuju osjećaj suhoće vaginalne sluznice, iritacije, pečenja, svrbeža što rezultira seksualnom disfunkcijom i smanjenjem libida u 10-20% slučajeva (Padubidri VG i sur., 2004).

Preuranjena iscrpljenost jajnika predstavlja značajan rizični faktor za razvoj osteoporoze, posebice kod mladih žena koje nisu dostigle vrhunac koštane mase odraslih. Gustoća koštane mase (eng. *bone mass density, BMD*) svoj vrhunac doseže oko 30. godine života, a nakon 30. godine BMD blago opada. Manjak estrogena dodatno pospješuje njezin pad (Šimunić V i sur., 2001). Stoga žene s ovim sindromom imaju veći rizik od koštanih fraktura jer imaju nižu gustoću kostiju posebice u području lumbalne kralježnice, vrata bedrene kosti i kuka.

Također, kod tih žena su utvrđene niske razine vitamina D te neadekvatna ugradnja kalcija u kosti (Welt i sur., 2021).

Preuranjena iscrpljenost jajnika je povezana i s povećanom smrtnošću zbog kardiovaskularnih bolesti koje su rezultat smanjenih razina estrogena u oboljelih žena. Estrogeni imaju zaštitnu ulogu u patogenezi ateroskleroze time što pozitivno utječu na funkciju endotela krvnih žila, metabolizam kolesterola i lipoproteina održavajući optimalan odnos HDL-a (eng. *high-density lipoprotein*) i LDL-a (eng. *low-density lipoprotein*). Također, pozitivno utječu na neke čimbenike koagulacije i fibrinolizu, poboljšavaju metabolizam glukoze te smanjuju količinu abdominalne masti (Šimunić V i sur., 2001). Zbog toga je manjak estrogena pogodan za razvoj rizičnih čimbenika kardiovaskularnih bolesti kao što su endotelna disfunkcija, abnormalan lipidni profil (povišeni trigliceridi i LDL, snižen HDL), inzulinska rezistencija te metabolički sindrom (Podfigurna Stopa-A i sur., 2016).

Posljedice sindroma se očituju i u emocionalnom zdravlju žena koje uglavnom češće razvijaju stanja depresije i anksioznosti, lošijeg samopouzdanja, sramežljivosti kao rezultat teškog prihvaćanja neplodnosti kao jedne od mogućih posljedica sindroma. Za žene s ovim sindromom je karakteristično da kasnije u životu imaju povećani rizik za razvoj demencije i slabljenje kognitivnih funkcija.

U najvećem broju slučajeva, žene s postavljenom dijagnozom preuranjene iscrpljenosti jajnika su prošle normalnu razvojnu fazu puberteta i kod njih nisu utvrđene abnormalnosti u fizičkom izgledu. Ipak, u određenom broju žena se mogu pojaviti karakteristična svojstva kao što su:

- Gušavost
- Hiperpigmentacije ili vitiligo
- Povećanje jajnika
- Ptoza (spuštenost jednog ili oba očna kapka)
- Znakovi Turnerovog sindroma (Welt i sur., 2021).

### 4.3. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Dijagnoza preuranjene iscrpljenosti jajnika se može postaviti u žena mlađih od 40 godina ukoliko su prisutni nepravilni mjesečni menstrualni ciklusi uz laboratorijski nalaz koji pokazuje visoku razinu folikul-stimulirajućeg hormona, jednako kao u razdoblju menopauze. Potpuni izostanak menstrualnog krvarenja nije nužan za postavljanje dijagnoze, jer je kod žena s preuranjenom iscrpljenošću jajnika moguća iznimna pojavnost ovulatornih mjesečnih ciklusa koji će rezultirati krvarenjem. Upravo zbog toga je kod ovih žena moguće da laboratorijski nalazi u takvim ciklusima naizgled budu uredni, tj razina FSH hormona može biti unutar referentnog intervala. Kod žena koje još uvijek imaju mjesečne menstrualne cikluse, preporuča se mjerenje razine FSH hormona na 3. dan ciklusa, dok se kod žena kod kojih je nastupila amenoreja, razina FSH hormona može određivati bilo koji dan. U slučaju da izmjerena razina estradiola istoga dana bude veća od 100 pg/mL, to može biti razlog supresije FSH hormona te nemogućnosti njegova određivanja (Welt i sur., 2021). Simptomi poput vaginalne suhoće i napadaja vrućine s kojima se žene mogu susresti, također mogu ukazivati na sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika jer se oni ne javljaju u drugim poremećajima menstrualnih ciklusa. Međutim, prisutnost ovih simptoma nije nužna za postavljanje dijagnoze jer se oni neće pojaviti kod žena koje još uvijek povremeno imaju normalne mjesečne cikluse. U određenim slučajevima je moguće postaviti dijagnozu smanjene rezerve jajnika koja prethodi razvoju sindroma preuranjene iscrpljenosti. Smanjena rezerva jajnika se može utvrditi pomoću laboratorijski određene razine FSH hormona u serumu, razine anti-müllerovog hormona te određivanjem broja antralnih folikula (eng. *antral follicular count - AFC*) putem vaginalno provedenog ultrazvučnog pregleda. Vrijeme određivanja AMH je proizvoljno obzirom da mu je koncentracija tijekom ciklusa relativno konstantna. AMH se smatra najboljim biljekom pošto mu koncentracija strogo korelira s AFC-om i dobi te se smatra da vrijednost  $\leq 1$  ng/mL ukazuje na smanjenu ovarijsku rezervu. U slučaju smanjene

rezerve jajnih stanica, razina FSH hormona će uglavnom iznositi između 10-15 internacionalnih jedinica/L, dok će razina estradiola iznositi otprilike 80 pg/mL što će ukazivati na smanjenu plodnosti i vjerojatni nastanak preuranjene iscrpljenosti jajnika. Još neki od testova koji se moraju napraviti prije samog postavljanja dijagnoze su test na trudnoću kako bi se trudnoća isključila kao mogući uzrok izostanka menstruacije. Zatim, potrebno je odrediti serumske razine prolaktina kako bi se isključila hiperprolaktinemija i konačno, potrebno je isključiti mogućnost poremećaja u radu štitnjače (Welt i sur., 2021). Pravovremeno postavljanje dijagnoze je izuzetno važno kako bi se mogle prevenirati neželjene posljedice kao što su razvoj osteoporoze, kardiovaskularne bolesti, neplodnost ili narušeno psihičko i emocionalno zdravlje žene.

#### **4.4. MOGUĆI UZROCI NASTANKA PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA**

Normalan razvoj spolnog sustava je rezultat pravilno provedenih procesa iz složene kaskade događaja zbog čega je moguća i višestruka etiologija za nastanak disfunkcije jajnika. Postoje dva potencijalna mehanizma nastanka preuranjene iscrpljenosti jajnika, a to su folikularna deplecija i folikularna disfunkcija. Folikularna deplecija može biti posljedica inicijalnog manjka rezerve primordijalnih folikula ili pak ubrzane atrezije adekvatne folikularne rezerve, dok folikularna disfunkcija nastaje kao posljedica promjena u sazrijevanju primordijalnih folikula (Nelson LM., 2009). Ubrzana folikularna atrezija može biti inducirana kromosomskim abnormalnostima, genskim mutacijama, galaktozemijom, različitim autoimunim procesima, ijatrogenim postupcima ili infektivnim uzročnicima. Utvrđeno je da su brojne virusne i bakterijske infekcije mogući etiološki faktori, uključujući mumps, šigelu, malariju, tuberkulozu, varicellu te HIV i citomegalovirus u imunokompromitiranih (Torrealday S i sur., 2017). Disfunkciju folikula možemo pronaći vezano uz enzimske poremećaje, autoimune procese, abnormalnosti gonadotropnih receptora ili post-receptorske signalizacije (Anasti JN, 1998).

## **A. GENSKE MUTACIJE**

Jedan od najčešćih poremećaja vezanih u spolne kromosome jest deficit jednog x kromosoma u žena, poznat pod nazivom Turnerov sindrom. Uglavnom se javlja u 1.5% začeca što rezultira sa 10% spontanih pobačaja i 1 živo rođenim djetetom od mogućih 2500. Turnerov sindrom je ujedno i najčešći uzrok nastanka preuranjene iscrpljenosti jajnika. Žene koje imaju Turnerov sindrom uglavnom ne prolaze kroz normalnu razvojnu fazu puberteta te imaju primarnu amenoreju i veliki broj morfoloških karakteristika za sami sindrom. Neke od karakteristika su jako izraženi limfedem dorzuma šaka i stopala, limfedem ili labavi kožni nabori na stražnjoj strani vrata, zatim pterigij na vratu, širok prsni koš s uvučenim i široko razmaknutim bradavicama, često i nizak rast. Jajnici takvih žena sadrže male količine vezivnog tkiva te ne sadrže folikule. Mogući su i manje izraženi slučajevi kada žene nemaju mnogo morfoloških poremećaja te ipak spontano dobivaju mjesečnice i u vrlo malom broju slučajeva su i plodne. Dijagnoza Turnerovog sindroma se postavlja na temelju analize kariograma (Welt i sur., 2020). Osim Turnerovog sindroma, moguće su i različite delecije, inverzije, duplikacije ili translokacije unutar samih x kromosoma što nepovoljno utječe na razvoj i funkciju jajnika te može rezultirati preuranjenom iscrpljenošću jajnika. Sljedeći težak poremećaj povezan s preuranjenom iscrpljenošću jajnika jest sindrom fragilnog ili krhkog x kromosoma. Riječ je o jednom od najčešćih nasljednih oblika mentalne retardacije povezanog s mutacijom gena FMR1 na x kromosomu, odnosno produljenja tripleta baza CGG unutar navedenog gena. Kod zdravih osoba triplet CGG se ponavlja 5 do 44 puta, dok je kod osoba sa sindromom krhkog x kromosoma to ponavljanje veće i od 200 puta što predstavlja punu mutaciju. Ukoliko je ponavljanje tripleta od 44 do 55 puta, to predstavlja "sivu zonu", a ponavljanje od 55 do 200 puta se naziva "premutacijom". Simptomi karakteristični za ovaj genetski poremećaj su umjerene do teške intelektualne poteškoće, zaostajanje u govorno-jezičnom razvoju, hiperaktivno ponašanje te elementi autističnog spektra. Od fizičkih karakteristika koje se javljaju najčešće nakon puberteta, izdvajaju se velike ruke, dugačko lice, istaknuto čelo i brada, povećani testisi (Ebrahimi M i sur., 2011).

## ***B. METABOLIČKI UZROCI***

Galaktozemija predstavlja autosomno recesivnu bolest u kojoj zbog mutacije GALT gena nedostaje enzim galaktoza-1-fosfat uridiltransferaza te posljedično dolazi do nakupljanja galaktoze i njezinih metabolita u stanicama. To uzrokuje nastanak hepatocelularnog, okularnog, renalnog, neurološkog te ovarijskog oštećenja (Ebrahimi M i sur., 2011). Kod žena s galaktozemijom se smatra da dolazi do ubrzane atrezije folikula što dovodi do preuranjenog nastupa menopauze. Takvom zaključku doprinosi činjenica da je obdukcijom novorođenčeta s galaktozemijom nađena normalna ovarijska histologija, a biopsijom jajnika u pacijentica s ovom bolešću je dokazana prisutnost primordijalnih folikula, ali ne i njihov rast i razvoj (Anasti JN, 1998).

Defekti enzima koji sudjeluju u sintezi steroidnih hormona mogu uzrokovati hipergonadotropnu amenoreju. Neki od najvažnijih enzima uključenih u sintezu steroidnih hormona su  $17\alpha$ -hidroksilaza, 17,20-liaza te aromataza. Autosomno recesivna mutacija CYP17 gena rezultira smanjenjem aktivnosti  $17\alpha$ -hidroksilaze i/ili 17,20-liaze. Time se pregnenolon iz kolesterola ne može pretvoriti u  $17\alpha$ -hidroksipregnenolon, čime se sprječava daljnja proizvodnja kortizola, androgena (androstendiona i testosterona) te estrogena. U kliničkoj slici pacijenata s takvom mutacijom, od simptoma su prisutni primarna amenoreja, izostanak razvoja sekundarnih spolnih karakteristika uz normalan izgled vanjskih spolnih organa, hipokalijemija i hipertenzija zbog pojačanog izlučivanja ACTH i aldosterona. U slučaju da postoji poremećaj samo u enzimu 17,20-liazi, pacijente će karakterizirati samo ovarijska disfunkcija, bez kliničke slike adrenalne insuficijencije. S druge strane, manjak aktivnosti enzima aromataze sprječava pretvaranje androgena u estrogene, pa je zbog toga često povezan s hipertrofijom klitorisa i primarnom amenorejom (Cox L i sur., 2014).

### ***C. AUTOIMUNI UZROCI***

Često se uz preuranjenu iscrpljenost jajnika veže i autoimuna etiologija. Provedena istraživanja su otkrila prisutnost protutijela na stanice koje proizvode steroidne hormone (teka, granulosa stanice), enzime koji sudjeluju u steroidogenezi (3 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaza, 21-hidroksilaza, 17 $\alpha$ -hidroksilaza), FSH receptore, oocitu, zonu pellucidu te corpus luteum (Ebrahimi M i sur., 2011). Najčešći organ-specifični autoimuni poremećaji povezani s preuranjenim iscrpljivanjem jajnih stanica su hipotireoidizam, miastenia gravis, Crohnova bolest, vitiligo, perniciozna anemija i Sjögrenov sindrom, dok su najčešće organ-nespecifične autoimune bolesti sistemski eritematozni lupus i reumatoidni artritis (Anasti JN, 1998).

### ***D. IJATROGENI UZROCI***

Određeni uzroci nastanka preuranjene iscrpljenosti jajnika mogu biti i ijatrogeni odnosno mogu nastati kao posljedica određenih liječničkih zahvata ili načina liječenja. Kemoterapija kao ijatrogeni uzročnik djeluje tako što uzrokuje poremećaj sinteze DNA molekula te remeti strukturu i funkciju oocita i granulosa stanica inducirajući apoptozu folikula. Učinak ovisi o dobi pacijentice i njoj ovarijskoj rezervi (predpubertetska djeca su relativno rezistentna na štetna djelovanja kemoterapije zbog brojnije ovarijske rezerve), vrsti i dozi kemoterapeutika te dodatnoj primjeni radioterapije uz kemoterapiju. Kemoterapeutici se dijele na one s visokom potentnošću oštećenja gonada u koje prvenstveno ubrajamo alkilirajuće lijekove, zatim kemoterapeutici sa osrednjim rizikom induciranja oštećenja jajnika i konačno oni s niskim rizikom za gonadotoksično oštećenje (Tablica 1) (Torrealday S, 2017). Radioterapija je štetnija za tkivo jajnika nego kemoterapija, posebice što se tiče oocita. Učinak radioterapije na jajnike ovisi o dobi pacijentice i njoj ovarijskoj rezervi, primijenjenoj dozi te veličini terapijskog polja primjene.

Tablica 1. Prikaz potentnosti kemoterapeutika za induciranje oštećenja jajnika (preuzeto i prilagođeno iz: Peccatori i sur, 2013)

Potentnost	Kemoterapeutik
<b>Visoka potentnost (&gt;70%)</b>	Ciklofosamid
	Busulfan
	Melfalan
	Klorambucil
	Prokarbazin
<b>Srednja potentnost (30%-70%)</b>	Cisplatina
	Doksorubicin
	Paklitaksel
<b>Niska potentnost (&lt;30%)</b>	Metotreksat
	5-fluorouracil
	Vinkristin
	Bleomicin
	Aktinomycin D

### ***E. STRES***

Stres je neizostavan dio u životu svakog čovjeka bilo da se radi o fizičkom, psihološkom ili društveno uzrokovanom stresu. Stres predstavlja nespecifičnu reakciju tijela na situacije u kojima je homeostaza okoliša narušena, a jedan je od čimbenika koji utječe na plodnost kod žena. U današnje vrijeme žene preuzimaju sve više i više odgovornosti u društvu te su uglavnom kronično izložene stresnim situacijama. Kliničke studije su, kod žena izloženih prevelikom socijalnom pritisku, pokazale snižene razine luteinizirajućeg hormona, povišene razine folikul-stimulirajućeg hormona te snižene serumske razine estradiola i progesterona (Kudielka i sur., 2009). Negativne emocije u žena mogu ubrzati potrošnju ovarijske rezerve te kronična izloženost stresu predstavlja podložnost razvoju sindroma preuranjene iscrpljenosti jajnika (Gupta i sur., 2014). Osim za razvoj sindroma preuranjene iscrpljenosti jajnika, stres je jedan od ključnih faktora u ostvarivanju trudnoće općenito. Provedena je studija koja je pokazala da je ženama koje su radile više od 32 sata tjedno i na taj način bile izložene velikoj količini stresa, bilo potrebno duže vrijeme za ostvarivanje trudnoće nego kod žena koje su radile između 16 i 32 sata tjedno (Mutsaerts MA i sur., 2012). Drugim istraživanjem je



utvrđeno da 30% žena, koje su pokušavale ostvariti trudnoću prirodnim putem ili potpomognutom oplodnjom, boluje od depresije ili anksioznog poremećaja, a samo petina njih je aktivno tražila pomoć psihologa ili psihijatra. Primanje bilo kakve podrške kod žena tijekom istraživanja, doprinijelo je značajnom poboljšanju stope ostvarivanja trudnoće. Do začeća je došlo kod 55% žena koje su sudjelovale u grupnim kognitivno-bihevioralnim terapijama, zatim kod 54% žena koje su bile dio grupa za podršku u odnosu na postignuta začeća u svega 20% žena koje nisu primale nikakvu pomoć (Klonoff-Cohen H i sur., 2001). Postoji mogućnost za povezanošću uspješnosti ostvarivanja trudnoće i tjelesnih razina hormona stresa, posebice hormona alfa-amilaze. Povišene vrijednosti ovog hormona negativno doprinose ostvarivanju začeća u kratkom vremenu oko ovulacije. Točan mehanizam djelovanja alfa-amilaze na plodnost nije poznat, ali se pretpostavlja da kateholaminski receptori negativno utječu na protok krvi u jajovodima (Louis GM i sur., 2011).

#### **4.5. FARMAKOTERAPIJA ZBRINJAVANJA SINDROMA PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA**

Hormonsko nadomjesno liječenje (HNL) predstavlja osnovu terapije s ciljem prevencije razvoja komorbiditeta vezanih uz sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika. Ovakav način liječenja osigurava adekvatnu zamjenu hormona kod njihova deficita, što je izuzetno važno kod žena reproduktivne dobi. Podrazumijeva primjenu estrogena i progesterona (gestagena), najčešće ciklički kako bi se oponašao normalan menstrualni ciklus (Šimunić V, 2012). Brojne studije su pokazale da se uzimanjem HNL-a značajno smanjuje morbiditet i mortalitet povezan s nastankom preuranjene menopauze. Odgovarajuće nadomjesne razine estrogena ublažuju neugodne menopauzalne simptome (naročito vazomotorne smetnje), ublažavaju simptome i znakove urogenitalne atrofije, djeluju pozitivno na poremećaje raspoloženja, održavaju odgovarajuću gustoću kostiju, djeluju neuroprotektivno te smanjuju rizike za nastanak kardiovaskularnih bolesti. S druge strane, uzimanje nadomjesnog progesterona smanjuje rizik od hiperplazije i razvoja karcinoma endometrija izazivajući redovito mjesečno krvarenje (Sullivan SD i sur., 2016). Hormonska nadomjesna terapija treba biti određena individualno za svaku pacijenticu na temelju njezinih simptoma, anamneze, ali i samih očekivanja pacijentice za ishode liječenja (Šimunić V, 2012). Trajanje terapije također je individualno, ali se preporuča uzimanje preparata do nastupa prirodne menopauze (prosječno 50. godine), i to u formulacijama i koncentracijama koje najbolje imitiraju optimalan

hormonski sastav žena određene dobi (razina estradiola u serumu trebala bi iznositi 100 pg/mL) (Sullivan SD i sur., 2016). Tijekom hormonskog nadomjesnog liječenja se koriste različiti tipovi estrogena: mikronizirani estradiol (17 $\beta$ -estradiol), etinilestradiol (sintetski estrogen), estradiol valerat, estriol, estetriol te estron piperazin sulfat (Tablica 2). Liječenje estrogenima može biti sistemsko ili lokalno. Sistemski estrogeni se primjenju oralno u obliku tableta ili transdermalno u obliku flastera, gelova. Prednost transdermalnih pripravaka je u tome što u svojim farmakokinetičkim svojstvima nemaju prvi prolaz kroz jetru, već ulaze direktno u cirkulaciju, a s nižim dozama postižu višu koncentraciju estradiola u plazmi (bližu normalnim premenopausalnim razinama) (Šimunić V, 2012). U novije vrijeme na tržištu se pojavljuju pripravci poput subkutanih implantata, nazalnih sprejeva te injekcija estrogena. S druge strane, lokalnu terapiju estrogenima predstavlja transvaginalna primjena vaginalnih prstenova koji otpuštaju estrogen ili lokalna primjena krema. Lokalni pripravci uglavnom se upotrebljavaju za liječenje simptoma urogenitalne atrofije, uz pomoćna sredstva kao što su lubrikanti i druga sredstva za vlaženje rodnice. Pretpostavlja se da bi nadomjesno transdermalno ili transvaginalno uzimanje estradiola moglo poboljšati folikularnu funkciju i utjecati na poboljšanje plodnosti. Međutim, prema jednom izvještaju, egzogena primjena fizioloških doza estrogena nije poboljšala stopu spontanih ovulacija u žena. Ovo je bilo pokazano u *crossover* ispitivanju u kojem je sudjelovalo 37 žena s dijagnozom preuranjene iscrpljenosti jajnika koje su randomizirane u dvije skupine od kojih je jedna primala oralni nadomjestak estradiola (2mg/dnevno) te druga koja nije primala terapiju tijekom 6 tjedana od ukupno 12 tjedana trajanja ispitivanja. U ispitivanju nije utvrđen pozitivan utjecaj oralnog nadomjestka estradiola na srednji volumen jajnika, broj ili veličinu novih folikula te stopu postignutih ovulacija (Welt i sur., 2020). Provedene su studije od kojih pojedine ukazuju na pozitivan učinak primjene farmakoloških doza estrogena prethodeći gonadotropnoj terapiji, na stopu ostvarenih ovulacija. U jednom dostupnom, randomiziranom istraživanju, provedeno je liječenje sa 150 mcg etinilestradiola/dnevno tijekom dva tjedna prije i za vrijeme stimulacije rekombinantnim folikul-stimulirajućim hormonom uz placebo kontrolnu skupinu. Stopa ostvarenih ovulacija je bila znatno veća u grupi koja je primala estrogen, točnije 8 od 25 žena u skupini je ovuliralo, u usporedbi s 0 ostvarenih ovulacija u placebo skupini. Do ovulacije je došlo samo kod žena čija je serumska koncentracija folikul-stimulirajućeg hormona bila snižena na < 15 IU/L uz pomoć estrogena. Moguće je također da je stopa ovulacije bila poboljšana i zbog supresije razine luteinizirajućeg hormona te smanjenja neadekvatnih luteinizacija folikula (Welt i sur., 2020). Tipovi progestagena (gestagena) koji se koriste uz estrogen u HNL-u su derivati progesterona (mikronizirani progesteron, didrogesteron,

medroksiprogesteron acetat ili MPA, ciproteron acetat ili CPA, medrogeston, trimegeston), derivati 19-nortestosterona (noretisteron acetat ili NEPA, levonorgestrel ili LNG, megestrol acetat ili MEGACE) te derivati spironolaktona (drospirenon ili DRSP) (Tablica 2) (Šimunić V, 2012). Oblici pripravaka dostupnih za korištenje mogu biti oralni u obliku tableta, transdermalni u obliku krema ili flastera, vaginalni te intrauterini u obliku uložaka. Intrauterini uložak preporuča se ženama koje preferiraju režim HNL-a bez krvarenja, a ujedno žele i kontracepcijsku metodu. S druge strane, ne preporuča se ženama koje žele još pokušati ostvariti trudnoću ([www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)). Postoje dva načina primjene hormonske nadomjesne terapije, kontinuirani i ciklički (sekvencijski). Kontinuirani se odnosi na uzimanje estrogena i progesterona svaki dan. Ciklički način predstavlja svakodnevno uzimanje estrogena uz moguće dvije varijante uzimanja progesterona. U prvoj varijanti se progesteron uzima posljednjih 12 do 14 dana svaki mjesec, a u drugoj varijanti se uzima 12 do 14 dana svaka 3 mjeseca ([www.eshre.eu](http://www.eshre.eu)). Korist upotrebe androgena uz estrogen i progesteron nije do kraja razjašnjena. Trenutno nema čvrstih dokaza koji potvrđuju povoljno djelovanje testosterona na koštanu gustoću, kardiovaskularne rizike (lipidni profil, pretilost), neurokognitivne funkcije (pažnja, pamćenje), libido i sveukupnu kvalitetu života (Sullivan SD i sur., 2016). Provedeno je istraživanje u kojem je 128 žena s dijagnozom preuranjene iscrpljenosti jajnika te na terapiji estrogenom i progestinom bilo randomizirano u dvije različite skupine od kojih je jedna primala transdermalni testosteron, a druga placebo. Skupine su praćene tijekom 12 mjeseci. U skupini koja je primala transdermalni testosteron utvrđene su više serumske razine ukupnog testosterona u odnosu na placebo skupinu, ali unatoč tome nisu dokazane nikakve promjene u kvaliteti života, samopoštovanju ili raspoloženju između praćenih skupina (Welt i sur., 2020). Ipak, primjena testosterona se prakticira u postmenopauzalnih žena s izraženim hipoaktivnim poremećajem spolne želje (Faubion SS i sur., 2015). U većini zemalja svijeta u propisivanju hormonske nadomjesne terapije sudjeluju isključivo liječnici, dok su u Americi pojedine države kao što su Oregon, Kalifornija, Idaho i Washington proširile opseg prakse i ovlasti samih farmaceuta na propisivanje određenih lijekova, propisivanje hormonske kontracepcije i primjenu lijekova u obliku injekcija (Adams i sur., 2016).

Tablica 2. Prikaz estrogenih i gestagenih komponenti hormonske nadomjesne terapije  
(preuzeto i prilagođeno iz: Sullivan SD i sur., 2016)

<b>ESTROGENI U HNL</b>	<b>PROGESTAGENI (GESTAGENI) U HNL</b>
<b>17-BETA ESTRADIOL</b>	<b>DERIVATI PROGESTERONA</b>
ESTRADIOL VALERAT	- Mikronizirani
KONJUGIRANI KONJSKI	- Didrogesteron
ESTRON PIPERAZIN SULFAT	- medroksiprogesteron acetat (MPA)
ESTRIOL	- ciproteron acetat (CPA)
ESTETRIOL	- Medrogeston
TIBOLON	- Trimegeston
	<b>DERIVATI 19-NORTESTOSTERONA</b>
	- nortestosteron acetat (NETA)
	- levonorgestrel (LNG)
	- megestrol acetat (MEGACE)
	<b>DERIVAT SPIRONOLAKTONA</b>
	- drospirenon (DRSP)

#### 4.6. LJEKARNIČKA SKRB

Glavna uloga ljekarnika u prošlim vremenima je bila izdavanje lijekova. S vremenom je postalo jasno da su ljekarnici jedni od najdostupnijih zdravstvenih djelatnika te da bi njihova uloga u zdravstvenom sustavu trebala biti mnogo veća. Kada se postavi pitanje “Što je to u središtu djelovanja jednog ljekarnika?”, odgovor bi trebao biti “Pacijent.” Upravo zbog toga se uloga ljekarnika proširuje s izdavanja lijekova na identificiranje i rješavanje pacijentovih terapijskih potreba, u cilju postizanja boljih farmakoterapijskih učinaka i promicanja racionalne upotrebe lijekova i medicinskih proizvoda te aktivnog sprječavanja bolesti i zaštiti zdravlja. Američko ljekarničko društvo (engl. *American Society of Health-system Pharmacists*, ASHP) izdalo je smjernice za standardiziranu metodu pružanja ljekarničke skrbi prema kojima je preporučeni sljedeći pristup:

1. Uspostavljanje odnosa pacijent – ljekarnik,
2. Prikupljanje i organiziranje informacija o pacijentu,
3. Popisivanje i stupnjevanje pacijentovih terapijskih problema,
4. Uspostavljanje željenih kliničkih ishoda za svaki terapijski problem pojedinačno poslije razgovora s pacijentom,
5. Određivanje izvedivih rješenja, tj. terapijskih ciljeva za svaki terapijski problem,
6. Odabir najboljeg rješenja za svaki terapijski problem,
7. Dogovaranje terapijskog plana s liječnikom prema potrebi,
8. Edukacija pacijenta o planu i konzultacija pacijenta o lijekovima,
9. Dizajniranje i implementiranje djelotvornog plana praćenja,
10. Praćenje, mjerenje i dokumentiranje napretka,
11. Prikladna naplata usluge (Kelly, 2011).

Prema hrvatskom *Zakonu o ljekarništvu*, ljekarnička skrb obuhvaća:

- racionalizaciju troškova za određene terapijske protokole,
- unaprjeđivanje farmakoterapijskih postupaka i postizanje terapijskih ciljeva,
- praćenje, izbjegavanje ili smanjivanje nuspojava lijekova,
- izbjegavanje interakcija, terapijskog dupliciranja ili pojave alergija,
- skrb nad pridržavanjem terapijskih protokola od strane pacijenata,
- poboljšanje učinka kliničkog liječenja,
- provođenje preventivnih mjera očuvanja i zaštite zdravlja ([www.zakon.hr](http://www.zakon.hr)).

Kako bi ljekarnik mogao adekvatno pružiti skrb svakom pacijentu, ovisno o njegovim individualnim potrebama, ljekarnik mora posjedovati određene vještine. Prema svakom pacijentu treba pristupiti empatično, sa strpljenjem i razumijevanjem. Potrebno je da ljekarnik uspostavi neposrednu komunikaciju s pacijentom u kojoj daje do znanja da mu je pacijent na prvom mjestu, da se zauzima za njega i da mu pristupa u skladu s njegovim jedinstvenim problemima i potrebama. Potrebno je da ljekarnik pokaže osjećajnost i pokuša umiriti pacijenta kada je to potrebno. Također, ljekarnik treba preuzeti odgovornost za provođenje terapije i educirati pacijenta o istoj. Sljedeća važna karakteristika ljekarničkog ponašanja jesu opće komunikacijske vještine u koje ubrajamo otvorenost, aktivno slušanje i jasno izražavanje (Naughton, 2018).

**Otvorenost** predstavlja davanje do znanja pacijentu da je ljekarnik dostupan za njega. Obraćanje pacijentu po imenu uz osmijeh i ugodan pozdrav te pozorno slušanje uz održavanje pogleda u oči značajno poboljšava povjerljivu narav odnosa pacijent-ljekarnik. Suprotno tome, hladan pozdrav i odavanje dojma da je ljekarnik u žurbi pokazuje pacijentu da njegovo vrijeme i problemi nisu od važnosti.

**Aktivno slušanje** podrazumijeva određeni govor tijela te izražavanje razumijevanja u verbalnom i neverbalnom obliku kao i minimalno postavljanje pitanja i prekidanja pacijenta. Ove geste daju pacijentu do znanja da ljekarnik posjeduje iskreni interes za njega i njegove probleme. Također, kod postavljanja pitanja pacijentu poželjno je postavljanje „otvorenih pitanja“ odnosno pitanja koja potiču pacijenta da iznese što više informacija umjesto da mu omoguće odgovaranje s jednostavnim „da“ ili „ne“.

**Jasno izražavanje** podrazumijeva izražavanje u obliku koji je razumljiv pacijentima.

Korištenje kompliciranih medicinskih i stručnih izraza otežava sporazumijevanje s pacijentom i često dovodi do nesporazuma ili neshvaćanja onoga što se pokušava objasniti. U prenošenju ključnih informacija u vezi uzimanja terapije, potrebno je polagano pričati i koristiti se svakidašnjim jednostavnim izrazima. Također, važno je dati vremena pacijentima da postave pitanja te ih potaknuti da ponove upute „svojim riječima“ kako bi se utvrdilo jesu li ih u potpunosti razumjeli (Naughton, 2018).

Ukoliko ljekarnik na navedeni način pristupa pacijentu, veća je vjerojatnost da će ostvariti bolju međusobnu suradnju. Ljekarnik će zasigurno dobiti veći broj potrebnih informacija od strane pacijenta kako bi ga mogao adekvatno savjetovati. Time će u konačnosti i kvaliteta pružanja ljekarničke skrbi biti veća.

Pacijentice s postavljenom dijagnozom preuranjene iscrpljenosti jajnika su nerijetko na liječenju hormonskom nadomjesnom terapijom. Zbog toga je važno istaknuti činjenicu da su adherencija i postojanost uzimanja ove terapije suboptimalni. Podaci pokazuju da su stope pridržavanja pravilnog uzimanja terapije između 8 i 30%, dok je stopa postojanosti uzimanja terapije svega 40% (Stumpf i Trolice, 1994). Jedan od razloga je vjerojatno povezan i s činjenicom da žene nisu zadovoljne dobivenom količinom informacija o samoj terapiji od svojih liječnika (Connelly i sur., 1999). Upravo u ovakvim situacijama se pokazuje potreba farmaceuta, kao jednog od pacijentima najdostupnijih zdravstvenih stručnjaka, da bude izvor provjerenih i znanstvenih informacija o bolestima, farmakoterapijama i drugim nedoumicama s kojima se pacijenti susreću. U Sjedinjenim Američkim Državama, 2001. godine je provedeno istraživanje dizajna *cross-sectional* u kojem je sudjelovalo 50 farmaceuta i ukupno 203 ispitanika. Ispitanici su bile žene na hormonskoj nadomjesnoj terapiji u svrhu smanjivanja neželjenih menopauzalnih simptoma. Studija je provedena u svrhu ispitivanja zadovoljstva pacijentica uslugom koju su primile od svojih liječnika, ispitivanja njihovih percepcija o sposobnostima farmaceuta te potrebe pacijentica za dodatnim konzultacijama o hormonskoj nadomjesnoj terapiji od strane farmaceuta. Prikupljanje podataka je trajalo 2 mjeseca. Rezultati studije su pokazali da su pacijentice najviše bile zadovoljne početnom uslugom njihova liječnika te njegovom željom da im pomogne, a najmanje su bile zadovoljne pristupom liječnika u praćenju njihova stanja tijekom liječenja. Osim toga, studija je pokazala da su pacijentice bile najzadovoljnije sposobnošću farmaceuta da komunicira s njihovim liječnikom kako bi pomogao u rješavanju njihovih problema te su bile zadovoljne savjetovanjem farmaceuta o dodacima prehrani i bezreceptnim lijekovima kao suportivnoj

terapiji. Konačno, istraživanje je pokazalo da bi čak 85% pacijentica bilo spremno platiti najmanje 20 Američkih Dolara za polusatne konzultacije s farmaceutom o samom stanju i farmakoterapiji (Barner i Branvold, 2005). Navedena studija jasno pokazuje važnost adekvatnog pružanja ljekarničke skrbi kroz savjetovanje i komunikaciju s pacijentima.

#### **4.7. DODACI PREHRANI U SVRHU POVEĆANJA PLODNOSTI**

Neplodnost se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definira kao bolest reproduktivnog sustava koja rezultira nemogućnošću postizanja kliničke trudnoće nakon 12 ili više mjeseci redovitih nezaštićenih spolnih odnosa (<https://www.neplodnost.hr/neplodnost>). Neplodnost je danas u stalnom porastu što predstavlja važan javnozdravstveni problem. U jedne trećine neplodnih parova, uzrok neplodnosti je muški faktor, u jedne trećine ženski faktor, a u jedne trećine do trudnoće ne dolazi zbog udruženog muškog i ženskog faktora ili je uzrok neplodnosti u potpunosti nepoznat (<https://www.neplodnost.hr/neplodnost>). Uzroci neplodnosti kod muškaraca i žena su veoma raznoliki. Kod žena s preuranjenom iscrpljenošću jajnika, osim smanjenog broja jajnih stanica dostupnih za potencijalnu oplodnju, ključan faktor je i njihova kvaliteta. Na kvalitetu jajnih stanica je moguće utjecati izvanjskim faktorima kao što su zdrava prehrana, zdrav način života, unos određenih suplemenata i slično. Ljekarnici su dio zdravstvenog tima koji bi svojim stručnim znanjem trebali biti u mogućnosti savjetovati pacijentice o svemu navedenom, a posebno o odabiru suplemenata, odnosno dodataka prehrani u svrhu povećanja mogućnosti za ostvarivanjem trudnoće. Općenito, dodatci prehrani su pripravci proizvedeni iz koncentriranih izvora hranjivih tvari ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom kojima je svrha dodatno obogatiti uobičajenu prehranu s ciljem održavanja zdravlja, ali nisu namijenjeni liječenju bolesti. Legislativa dodataka prehrani opisana je u Zakonu o hrani (<https://zakon.hr/z/467/Zakon-o-hrani>). Ovisno o željama i potrebama pacijentice, lijekovima koje pacijentica već koristi te mogućim kontraindikacijama, ljekarnik će zajedno s njom izabrati odgovarajući pripravak za nju.

*Askorbinska kiselina ili vitamin C* je jedan od važnijih antioksidansa odgovoran za zaštitu stanica od slobodnih radikala. Potreban je za sintezu kolagena te sintezu i izlučivanje hormona. Akumulira se u jajnicima i važan je u procesu remodeliranja tkiva. Smatra se da je razina askorbinske kiseline u tijelu žene ograničavajući faktor za rast i razvoj preovulatornog folikula kao odgovora na stimulaciju gonadotropnim hormonima (Urman i Oktem, 2014).



Provedene su dvije studije koje su naglasile važnost oksidativnog stresa u slučaju neplodnosti uzrokovane endometriozom. Jedna studija je pokazala da je razina askorbinske kiseline u folikularnoj tekućini žena koje su bile u postupku medicinski potpomognute oplodnje (IVF, in vitro fertilization) bila znatno niža nego u kontrolnoj skupini. Pretpostavilo se da promijenjena ravnoteža između prooksidativnih i antioksidativnih učinaka može imati utjecaj na folikulogenezu i razvoj embrija. Utvrđena je i značajna činjenica da se razina tvari, koje su nastale kao rezultat oksidativnog stresa od same endometrioze, može smanjiti nakon primjene dijeta s visokim udjelom antioksidanasa kao što su vitamin A, C, E (Urman i Oktem, 2014).

*Selen* je također element koji je važan za reprodukciju. Utvrđeno je da žene s neobjašnjivom neplodnošću imaju značajno snižene folikularne razine selena. Također, studija provedena u Turskoj je pokazala niske koncentracije selena u serumu i folikularnoj tekućini kod žena koje su bile podvrgnute in vitro fertilizaciji u odnosu na jednako stare žene koje nisu trudne. Kod žena s neobjašnjivom neplodnošću i žena s preuranjenom iscrpljenošću jajnika su utvrđene visoke razine proteina auto-antitijela jajnika te proteina koji veže selen. Suplementacija selenom bi mogla povećati pozitivne ishode kod pokušaja ostvarivanja trudnoće (Urman i Oktem, 2014).

*Vitamin D* je postao od posebnog značaja u istraživanju utjecaja na ostvarivanje trudnoće od kada je u in vitro studijama utvrđeno da postoje receptori za vitamin D na jajnicima, endometriju i placenti. Još je uvijek nedovoljan broj istraživanja proveden kako bi se nedvojbeno mogla istaknuti povezanost razine vitamina D i plodnosti, ali u posljednje vrijeme je dostupan sve veći broj studija koje istražuju njihovu povezanost. Jedna studija je pokazala da je nakon provedenih IVF postupaka, stopa ostvarenih trudnoća bila skoro četiri puta veća kod žena koje su imale normalne razine vitamina D u serumu, nego kod žena koje su imale nedostatak vitamina D. Druga pak studija nije uspjela potvrditi isto. Zbog heterogenosti rezultata, nije moguće jasno utvrditi imaju li povišene vrijednosti vitamina D ikakvu dodatnu korist za ostvarivanje trudnoće, ali je jasno da nedostatak vitamina D može imati negativne posljedice za plodnost (Urman i Oktem, 2014).

*Vitamini B* skupine posebno povezani s plodnošću su folna kiselina (B9) i B12. Od prije je poznata važnost suplementacije folnom kiselinom prije i tijekom trudnoće kako bi se spriječila mogućnost nastanka rascjepa kralježnice ili spine bifide. U novije se vrijeme pak istražuje utjecaj vitamina B skupine na samo ostvarivanje trudnoće. Jedna od prvih studija koja je utvrdila pozitivnu povezanost između razine folne kiseline i ostvarivanja trudnoće jest studija koja je randomizirala dvije skupine žena od kojih su jedne primale multivitaminske

dodatke prehrani (sadržavajući 800 mikrograma folne kiseline), a druge placebo, te su bile praćene tijekom 14 mjeseci. U skupini koja je primala multivitaminsku suplementaciju u 71,3% slučajeva žene su ostvarile trudnoću u odnosu na 67,9% ostvarenih trudnoća u placebo kontrolnoj skupini (Czeizel AE i sur., 1996). Također, u još jednoj manjoj studiji u kojoj su sudjelovale manje plodne žene, koje su uzimale dodatke prehrani s 400 mikrograma folne kiseline tijekom 3 mjeseca, 26% njih je ostvarilo trudnoću u odnosu na 10% ostvarenih trudnoća iz placebo kontrolne skupine žena (Westphal LM i sur., 2006). Studija provedena u Danskoj je dodatno povezala suplementaciju folnom kiselinom s kraćim vremenom potrebnim za ostvarivanje trudnoće (Cueto HR i sur., 2016). Osim toga, studija Szymanski-ja i suradnika provedena prilikom IVF postupaka, utvrdila je da su žene, koje su prije samog postupka liječenja uzimale suplemente folne kiseline, imale bolju kvalitetu i veći broj zrelih oocita u odnosu na žene koje nisu uzimale suplemente (Gaskins i sur., 2017).

*Masne kiseline* su prema brojnim podacima važne za reproduktivno zdravlje. Studije provedene na životinjama i ljudima su pokazale da polinezasićene masne kiseline imaju utjecaj na kvalitetu oocita i implantaciju embrija, dok trans masne kiseline mogu potaknuti inzulinsku rezistenciju koja negativno utječe na funkciju jajnika. Rezultati brojnih provedenih studija su prilično heterogeni, ali zajednički zaključak većine je da povećani unos polinezasićenih masnih kiselina, posebice dugolančanih omega-3 masnih kiselina, uz smanjeni unos trans masnih kiselina može imati pozitivne ishode na ostvarivanje plodnosti (Gaskins i sur., 2017).

*Prstasta konopljika* je biljka za koju je utvrđeno da može imati pozitivne učinke na plodnost. Kada se primjenjuje u niskim dozama, utvrđeno je da dovodi do smanjenja razine FSH i povišenja razine LH, te smanjenja količine estrogena, a povišenja progesterona. Primijenjena u visokim dozama, prstasta konopljika ima centralnu dopaminergičnu aktivnost što rezultira inhibicijom otpuštanja prolaktina. Na taj način, pozitivno utječe na slučajeve neplodnosti uzrokovane visokim serumskim razinama prolaktina. Smatra se i da ima utjecaj u smanjivanju negativnih simptoma predmenstrualnog sindroma (Urman i Oktem, 2014).

#### 4.8. PREHRAMBENE NAVIKE I STIL ŽIVOTA

Jasno je da brojne patološke procese u organizmu ne možemo spriječiti, nego ih liječimo i pokušavamo držati pod kontrolom. Upravo tako je i sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika sa svim njegovim neželjenim učincima, nemoguće spriječiti, no ipak postoje određeni čimbenici koji mogu smanjiti njegove posljedice. Najteža posljedica sindroma za ženu je zasigurno - neplodnost. Važno je znati da određene prehrambene navike i stil života mogu uvelike pridonijeti povećanju kvalitete života žene i vjerojatnosti za ostvarivanjem trudnoće. Prema nekim istraživanjima pokazano je da pojedini nutrijenti izravno utječu na proces ovulacije. Proteini iz mesa, posebice piletine ili puretine mogu negativno utjecati na samu ovulaciju, dok proteini iz povrća imaju pozitivan utjecaj. Također, trans masne kiseline mogu loše utjecati na ovulaciju i ostvarivanje trudnoće. Indeks tjelesne mase je brojčana vrijednost prema kojoj se određuje je li osoba neuhranjena, normalno uhranjena ili pretila, a važan je jer neuhranjenost i pretilost mogu negativno utjecati na organizam. Pretilost predstavlja sve češći javnozdravstveni problem te su brojna istraživanja pokazala da je pretilim ženama potrebno duže vremena da ostvare trudnoću nego ženama normalne tjelesne mase. Razlog tome može biti u povećanim razinama folikularnog inzulina, laktata, triglicerida i C-reaktivnog proteina koji negativno utječu na proces ovulacije. Također, u pretilih žena je uočen veći broj ranih spontanih pobačaja koji su se čak događali u više uzastopnih trudnoća. Kako pretilost, tako i nedovoljna uhranjenost imaju štetne učinke na ostvarivanje trudnoće. Žene koje boluju od anoreksije ili nekog drugog poremećaja u hranjenju, često imaju neredovite menstrualne cikluse, a samim time i ovulacije. Provedeno je istraživanje koje je utvrdilo da neuhranjene žene koje su osvarile trudnoću, nerijetko istu završavaju s preuranjenim porodom. Zbog svega navedenog postaje jasno da je važno održavati normalnu tjelesnu težinu kako bi se postiglo što zdravije stanje organizma. Osim prehrane, u održavanju tjelesne težine je važna i fizička aktivnost koja treba biti kontinuirana i umjerena. Pušenje cigareta je još jedan faktor koji negativno utječe na plodnost djelujući na hormonski sustav i stvarajući neravnotežu između spolnih hormona. Osim toga, utvrđeno je da toksične tvari iz dima cigarete značajno smanjuju rezervu jajnih stanica što je od izuzetne važnosti za žene s preuranjenom iscrpljenošću jajnika koje već same po sebi imaju smanjeni broj jajnih stanica. Osim pušenja cigareta, konzumiranje većih količina alkohol je još jedan negativan čimbenik za ostvarivanje trudnoće jer je utvrđeno da produžuje vrijeme potrebno za postizanje trudnoće, uzrokuje anovulatorne cikluse, otežava implantaciju te povećava rizik od spontanog pobačaja ili smrti fetusa. Kofein također negativno doprinosi ostvarivanju trudnoće. Za konzumiranje kofeina u količini od 500

mg na dan je utvrđeno da produžuje vrijeme potrebno za ostvarivanje trudnoće za čak 9,5 mjeseci. Novija istraživanja pak naglašavaju mogućnost spontanog pobačaja, smrti fetusa ili rođenja mrtvorodenčadi u slučajevima konzumiranja većih količina kofeina tijekom trudnoće. Potrebno je spomenuti da i određeni lijekovi mogu imati trajan ili privremen negativni učinak na plodnost o čemu je važno voditi računa prilikom odabira farmakoterapije za osobe reproduktivne dobi (Tablica 3) (Sharma i sur., 2013). Neizostavan čimbenik na kojega je također moguće utjecati jest stres. Brojni su okidači stresa koji zatim negativno utječu na organizam, a samim time i plodnost pojedinca. Kod žena koje se susreću s dijagnozom preuranjene iscrpljenosti jajnika ili bilo kojom drugom dijagnozom čija posljedica je smanjenje plodnosti, u pravilu se javljaju simptomi anksioznosti i depresije. Izuzetno je važno takvim osobama pružiti potrebnu skrb i podršku kako bi se lakše nosile sa situacijom u kojoj su se našle. Poželjno je predložiti im psihoterapijske razgovore kako bi u svakom trenutku znale da se imaju kome obratiti ukoliko to požele (Sharma i sur., 2013). Rješavanjem simptoma stresa, anksioznosti ili depresije, povećat će se i vjerojatnost za ostvarivanjem trudnoće

Tablica 3. Prikaz lijekova i njihovih negativnih učinaka na plodnost u žena (preuzeto i prilagođeno iz Sharma i sur., 2013)

<b>LIJEK</b>	<b>UČINAK NA PLODNOST</b>
<b>Blokator kalcijevih kanala (nifedipin)</b>	Neuspješna oplodnja
<b>Anti-estrogeni</b>	Poremećaj razvoja endometrija
<b>Anti-progestini</b>	Poremećaj funkcije jajovoda i implantacije
<b>Antipsihotici (fenotiazin)</b>	Povećanje koncentracije prolaktina
<b>H2 blokatori (cimetidin, ranitidin)</b>	Povećanje koncentracije prolaktina
<b>Ne-steroidni protuupalni lijekovi, cox-2 inhibitori</b>	Poremećaj u procesu ovulacije i funkciji jajovoda

## 5. ZAKLJUČCI

Na temelju svega navedenog u ovome radu, može se zaključiti da sindrom preuranjene iscrpljenosti jajnika pogađa sve mlađu populaciju žena i donosi brojne neželjene posljedice sa sobom. Samim time je kvaliteta života pacijentica s navedenim sindromom značajno narušena i smanjena. S obzirom da je jedna od mogućih posljedica sindroma neplodnost, zaključujemo da je potrebno što ranije postaviti dijagnozu i započeti liječenje pacijentice kako bi se povećala kvaliteta njezina života, smanjila vjerojatnost za razvojem komorbiditeta i povećala mogućnost za ostvarivanjem trudnoće kod oboljele žene. U liječenju navedenog sindroma je potreban multidisciplinarni pristup različitih zdravstvenih stručnjaka u odabiru odgovarajuće farmakoterapije za svaku pojedinu pacijenticu. Ljekarnici bi najveću ulogu trebali preuzeti prilikom savjetovanja o različitim suplementima i dodacima prehrani u svrhu povećanja plodnosti i poboljšanja reproduktivnog zdravlja. Osim toga, trebali bi biti u mogućnosti pružiti pacijenticama odgovarajuće informacije o hormonskoj nadomjesnoj terapiji ukoliko je to potrebno te biti dostupni za praćenje ishoda liječenja.

## 6. LITERATURA

Adams, A.J.; Weaver, K.K. The continuum of pharmacist prescriptive authority. *Ann. Pharmacother.* 2016, 50, 778–784.

Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertility and Sterility*, 1998, 70(1): 1-15.

Aničić M., Bračna neplodnost i njezine mogućnosti, 2007, 2-45-457, 27-42, 616-089.888.11.

Barner J., Branvold A., Patients' willingness to pay for pharmacist-provided menopause and hormone replacement therapy consultations, 2005; 77-100.

Cipolle RJ, Strand L, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient-Centered Approach to Medication Management*, Third Edition. Minneapolis, Minnesota, McGraw Hill Professional, 2012.

Colvin C., Abdullatif H. *Anatomy of Female Puberty: The Clinical Relevance of Developmental Changes in the Reproductive System*, review, 2012.

Connelly MT, Ferrari N, Hagen N, et al. Patient-identified needs for hormone replacement therapy counseling: a qualitative study. *Ann Intern Med.* 1999;131:265–268.

Cox L, Liu JH. Primary ovarian insufficiency: an update. *International Journal of Women's Health.* 2014;6:235-243.

Ebrahimi M, Akbari Asbagh F., Pathogenesis and Causes of Premature Ovarian Failure: An Update, *International Journal of Fertility & Sterility*, 2011, 5(2):54-65.

Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society.* 2015;18(4):483-491.

Gaskins AJ, Chavarro JE, Diet and Fertility: A Review, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017, 10.1016/j.ajog.2017.08.010.

Gupta, D., & Morley, J. E. (2014). Hypothalamic-Pituitary- Adrenal (HPA) Axis and Aging. *Comprehensive Physiology*, 4(4).

Guyton A., Hall J., *Medicinska fiziologija*, 13. IZD., Zagreb, 2017.

Kelly WN. *Pharmacy, What It Is and How It Works*, Third Edition. CRC Press, 2011.

Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W: A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 2001, 76:675–687.

Kudielka, B. M., Hellhammer, D. H., & Wust, S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 34(1), 2-18.

Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, Schisterman EF, Pyper C: Stress reduces conception probabilities across the fertile window: Evidence in support of relaxation. *Fertil Steril* 2011, 95:2184–2189.

Mutsaerts MA, Groen H, Huiting HG, Kuchenbecker WK, Sauer PJ, Land JA, Stolk RP, Hoek A: The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy—a dutch population-based birth-cohort study: the GECKO drenthe study. *Hum Reprod* 2012, 27:583–593.

Naughton CA. Patient-centered communication. *Pharmacy*, 2018, 6(1), 18.

Nelson LM. Primary Ovarian Insufficiency. *The New England journal of medicine*. 2009;360(6):606-614.

Neplodnost – definicija, učestalost i uzroci, <https://www.neplodnost.hr/neplodnost>, pristupljeno 20.08.2021.

Padubidri VG, Daftary SN. Sha 's Textbook of G necolo . 13th edition. New Delhi: New Delhi Elsevier, 2004. 56-67.

Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Grymowicz M, et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39:983-990.

Richards J., *The Ovarian Cycle*, Chapter one, Baylor Collage of Medicine, Houston, TX, United States, 2018;0083-6729.

Sharma et al, Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2013, 11:66.

Stumpf PG, Trolice MP. Compliance problems with hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1994;21:219–226.

Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertility and sterility*. 2016;106(7):1588-1599.

Šimunić V i sur. Reprodukcijska endokrinologija i neplodnost. Zagreb: Školska knjiga, 2012; 297-307.

Šimunić V. Smjernice u primjeni hormonskoga nadomjesnog liječenja. Poliklinika IVF; 2012. Dostupno na: <http://www.ivf.hr/index.php/hr/novosti/137-smjernice-u-primjenihormonskoga-nadomjesnog-lijecenja>, pristupljeno: 25.07.2021.

The European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on the management of premature ovarian insufficiency, 2012.

Torrealday S, Kodaman P, Pal L. Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management. *F1000Research*. 2017;6:2069.

Urman B., Oktem O., Food and Drug Supplements to Improve Fertility Outcomes, *Semin Reprod Med*, 2014, 32, 245–252.

Welt CK. Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/management-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure?search=ovarian%20insufficiency&source=search\\_result&selectedTitle=2~150](https://www.uptodate.com/contents/management-of-spontaneous-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure?search=ovarian%20insufficiency&source=search_result&selectedTitle=2~150), pristupljeno: 15.07.2021

Zakon o hrani, <http://zakon.hr/z/467/zakon-o-hrani>, pristupljeno: 25.10.2021.

Zakon o ljekarništvu, NN 121/03, 142/06, 35/08, 117/08, <https://www.zakon.hr>, pristupljeno 20.07. 2021.

Zec I., Tislaric-Medenjak D., Bukovec Megla Z., Kucak I., Anti-Müllerian hormone: A unique biochemical marker of gonadal development and fertility in humans, *Biochimica Medica*, 2011, 21(3), 219–30.



## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### Sažetak

Cilj ovog rada bio je predstaviti kompleksnost sindroma preuranjene iscrpljenosti jajnika koji zahvaća sve mlađu populaciju žena te uzrokuje brojne štetne posljedice na njihovo zdravlje i čime im bitno narušava kvalitetu života. U određenom broju slučajeva može čak i skratiti životni vijek žene zbog ozbiljnih posljedica povezanih s kardiovaskularnim sustavom. Stoga je izuzetno važno što ranije prepoznati ovo stanje i započeti liječenje. Ljekarnici su nerijetko najdostupniji zdravstveni djelatnici koji bi svojim stručnim znanjem i informacijama trebali educirati pacijentice o mogućnostima s ciljem povećanja kvalitete njihova života. Zbog moguće smanjene plodnosti u žena s preuranjenom iscrpljenošću jajnika, u ljekarničkom savjetovanju je naglasak posebice vezan uz primjenu različitih dodataka prehrani te vitaminsko-mineralne suplementacije u svrhu poboljšanja reproduktivnog zdravlja. Ljekarnički pristup mora biti individualiziran, stručan, empatičan i otvoren prema pacijentici kako bi rezultat pružanja skrbi bio što kvalitetniji i uspješniji.

### Summary

The aim of this study was to present the complexity of the syndrome of premature ovarian failure, which affects a younger population of women and causes numerous harmful consequences for their health and thus significantly impairs their quality of life. In a number of cases, it can even shorten a woman's lifespan due to the serious consequences associated with the cardiovascular system. Therefore, it is extremely important to recognize this condition as early as possible and start a treatment. Pharmacists are often the most accessible health professionals who, with their professional knowledge and information, should educate patients about the possibilities in order to increase the quality of their lives. Due to the possible reduced fertility in women with premature ovarian failure, the emphasis in pharmacy counseling is especially related to the use of various dietary supplements and vitamin-mineral supplementation in order to improve reproductive health. The pharmacy approach must be individualized, professional, empathetic and open to the patient so that the result of providing care would be as high quality and successful as possible.

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## SINDROM PREURANJENE ISCRPLJENOSTI JAJNIKA

**Tajana Nakani Srbljinović**

### SAŽETAK

Cilj ovog rada bio je predstaviti kompleksnost sindroma preuranjene iscrpljenosti jajnika koji zahvaća sve mlađu populaciju žena te uzrokuje brojne štetne posljedice na njihovo zdravlje i čime im bitno narušava kvalitetu života. U određenom broju slučajeva može čak i skratiti životni vijek žene zbog ozbiljnih posljedica povezanih s kardiovaskularnim sustavom. Stoga je izuzetno važno što ranije prepoznati ovo stanje i započeti liječenje. Ljekarnici su nerijetko najdostupniji zdravstveni djelatnici koji bi svojim stručnim znanjem i informacijama trebali educirati pacijentice o mogućnostima s ciljem povećanja kvalitete njihova života. Zbog moguće smanjene plodnosti u žena s preuranjenom iscrpljenošću jajnika, u ljekarničkom savjetovanju je naglasak posebice vezan uz primjenu različitih dodataka prehrani te vitaminsko-mineralne suplementacije u svrhu poboljšanja reproduktivnog zdravlja. Ljekarnički pristup mora biti individualiziran, stručan, empatičan i otvoren prema pacijentici kako bi rezultat pružanja skrbi bio što kvalitetniji i uspješniji.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 37 stranica, 3 grafičkih prikaza, 3 tablica i 36 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Preuranjena iscrpljenost jajnika, menopauza, neplodnost, hormonsko nadomjesno liječenje, dodaci prehrani

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Ivan Pepić**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: listopad 2021.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre of Applied Pharmacy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### PREMATURE OVARIAN FAILURE

**Tajana Nakani Srblić**

#### SUMMARY

The aim of this study was to present the complexity of the syndrome of premature ovarian failure, which affects a younger population of women and causes numerous harmful consequences for their health and thus significantly impairs their quality of life. In a number of cases, it can even shorten a woman's lifespan due to the serious consequences associated with the cardiovascular system. Therefore, it is extremely important to recognize this condition as early as possible and start a treatment. Pharmacists are often the most accessible health professionals who, with their professional knowledge and information, should educate patients about the possibilities in order to increase the quality of their lives. Due to the possible reduced fertility in women with premature ovarian failure, the emphasis in pharmacy counseling is especially related to the use of various dietary supplements and vitamin-mineral supplementation in order to improve reproductive health. The pharmacy approach must be individualized, professional, empathetic and open to the patient so that the result of providing care would be as high quality and successful as possible.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 37 pages, 3 figures, 3 tables and 36 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Premature ovarian failure, menopause, infertility, hormone replacement therapy, food supplements

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Ivan Pepić, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: October 2021.

