

HAWRANIK, Izabela, TOMASIK, Mikołaj, WARZYSZAK, Paweł, MAŁEK, Róża, MILCZEK, Maria, ŻOŁYNIAK, Wojciech, NISKI, Szymon, ŻABA, Ziemowit, LISOWSKA, Aleksandra & SKRZYPEK, Mateusz. Premature Ovarian Insufficiency - diagnostic and therapeutic challenges. Quality in Sport. 2023;9(2):71-78. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.09.02.008> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/42706>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przynależność dyscypliny naukowej: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.02.2023. Revised: 28.02.2023. Accepted: 07.03.2023.

Izabela Hawranik^a, Mikołaj Tomasik^b, Paweł Warzyszak^c, Róża Małek^d, Maria Milczek^e, Wojciech Żołyński^f, Szymon Niski^g, Ziemowit Żaba^h, Aleksandra Lisowskaⁱ, Mateusz Skrzypek^j

^a 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie, Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin, <https://orcid.org/0000-0002-7329-8595>

email: hawranik14@gmail.com

^b 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie, Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin, <https://orcid.org/0000-0002-5489-0059>

email: mikolajt97@gmail.com

^c 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie, Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin, <https://orcid.org/0000-0003-2023-7980>

email: warzyszakpawel@gmail.com

^d 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie, Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin, <https://orcid.org/0000-0003-3606-0067>

email: rozamalek192@gmail.com

^e 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie, Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin, <https://orcid.org/0000-0002-4204-5632>

email: Maria@milczek.com

^f Centrum Medyczne w Łąncucie Sp. z o.o. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łąncut, <https://orcid.org/0000-0002-3709-4018>

email: wojtesk995@gmail.com

^g Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie Polskiego Czerwonego Krzyża 7, 42-200 Częstochowa, <https://orcid.org/0000-0001-6295-5783>

email: szymonniski96@gmail.com

^h 1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie, Aleje Raławickie 23, 20-049 Lublin, <https://orcid.org/0000-0001-9476-1166>

email: piast753@gmail.com

ⁱ Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin <https://orcid.org/0000-0003-0009-8995>

email: alisowska8@wp.pl

^j Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych, al. Rejtana 16c, 35-959 Rzeszów <https://orcid.org/0000-0001-6767-3144>

email: mati.skrzypek@gmail.com

PRZEDWCZESNA NIETYDOLNOŚĆ JAJNIKÓW – WYZWANIA TERAPEUTYCZNE I DIAGNOSTYCZNE

PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY - DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CHALLENGES

Abstrakt

Wprowadzenie i cel pracy: Przedwczesna niewydolność jajników (POI) jest chorobą diagnozowaną u około 1% kobiet przed 40 rokiem życia. Charakteryzuje się hipoestrogenizmem i wzrostem hormonu folikulotropowego, z czym związane są zaburzenia miesiączkowania i niepowodzenia ciążowe. Opieka nad chorymi jest skoncentrowana na hormonalnej terapii zastępczej oraz leczeniu niepłodności. Celem tego przeglądu jest omówienie obecnych i nowych sposobów leczenia, wpływu wczesnej diagnostyki oraz zapobiegania przedwczesnej niewydolności jajników, co wpływa na możliwość posiadania własnego potomstwa.

Materiały i dowody: Ten przegląd literatury oparty jest na artykułach opublikowanych w bazie PubMed od 2016 do 2022 roku, przy użyciu następujących fraz: premature ovarian insufficiency, premature ovarian insufficiency stem cells

Stan wiedzy: Jedynym sposobem leczenia niepłodności u kobiet z utrwalonym POI jest dawstwo oocytów. Obecnie realizowane są badania mające na celu wczesną diagnostykę, nowe sposoby leczenia oraz zmniejszanie ilości jatrogennej postaci POI.

Podsumowanie: Najważniejszym problemem u kobiet z rozpoznaniem POI jest utrudniona lub często niemożliwa droga do posiadania własnego potomstwa. Dawstwo oocytów nie umożliwia przekazania materiału genetycznego pacjentki, jak również pozostaje niedostępnym sposobem leczenia w niektórych krajach. Z tego powodu opracowywane są nowe metody wczesnej diagnostyki, leczenia oraz zapobiegania POI.

Abstract

Introduction and purpose: Premature Ovarian Insufficiency (POI) is disease diagnosed in about 1% of women before the age of 40. It is characterized by hypoestrogenism and an increase in the level of the follicle-stimulating hormone, which is associated with menstrual disorders and pregnancy failures. Care for patients is focused on hormone replacement therapy and infertility treatment. The aim of this review is to discuss current and new treatment methods, the impact of early diagnosis and the prevention of premature ovarian insufficiency, which affects the ability to have one's own offspring.

Materials and methods: This literature review is based on articles published in the PubMed database from 2015 to 2022 using the following phrases: premature ovarian insufficiency, premature ovarian insufficiency stem cells

State of knowledge: The only way to treat infertility in women with POI is egg donation. Currently, research is being conducted to achieve early diagnosis, new treatment methods and reduce the number of iatrogenic forms of POI.

Conclusion: The main problem for women diagnosed with POI is the difficulty or often impossibility of having their own children. Egg donation does not allow for the transfer of the patient's genetic material, and is also not available as a treatment option in some countries. For this reason, new methods for early diagnosis, treatment, and prevention of POI are being developed.

Słowa kluczowe: premature ovarian insufficiency, premature ovarian insufficiency stem cells, hormone replacement therapy, infertility treatment, early diagnosis, egg donation

Keywords: premature ovarian insufficiency, premature ovarian insufficiency stem cells, hormone replacement therapy, infertility treatment, early diagnosis, egg donation

Wprowadzenie:

Przedwczesna niewydolność jajników polega na utracie funkcji jajników przed 40 rokiem życia kobiety. Charakteryzowany jako amenorrhea, podwyższone miano hormonu folikulotropowego i obniżony estradiol[1]. POI stwierdzany jest u 1% kobiet przed 40 rokiem życia. Ilość pacjentek z tym schorzeniem stale rośnie w wyniku zwiększenia przyczyn jatrogennych takich jak leczenie onkologiczne[2]. Prawdopodobieństwo zachorowania w przedziale wiekowym 18-25 lat wynosi 1:10 000 i rośnie wraz z wiekiem, stanowiąc do 30 roku życia 1:1000, w wieku 35 lat 1:250 natomiast do 40 roku życia wynosi już 1:100 [3]. Najczęściej występuje u Afroamerykanek, Latynosek 1,4%, najrzadziej u Japonek 0,1% [1]. Częściej stwierdza się też w krajach ze średnim i niskim rozwojem psychospołecznym[4]. Funkcja jajników może ulec normalizacji, dlatego nazwa została zmieniona na przedwczesną niewydolność jajników- premature ovarian insufficiency (POI). Wycofano się z wcześniejszych mylnych określeń premature ovarian failure (POF)[5]. Przeszarżałe nazwy można nadal spotkać w literaturze.

Obraz kliniczny:

Obraz kliniczny POI jest zwykle bardzo zróżnicowany. Objawy mogą przypominać stan menopauzalny i wynikają z niedoboru estrogenów. Są to uderzenia gorąca, dyspareunia, suchość pochwy, zaburzenia snu, spadek popędu płciowego, suchość pochwy, nocne poty, zmiany nastroju, obniżona koncentracja i zmieniona częstość oddawania moczu. Mogą pojawić się nieregularne miesiączki zarówno oligomenorrhea, jak i polimenorrhea, które poprzedzają amenorrhea. Wśród chorych, u których nigdy nie występowała miesiączka, rzadko występują objawy hipostrogenizmu. Choroba może przebiegać u nich bezobjawowo i zostać zdiagnozowana jako przyczyna niepłodności[6]. U kobiet, które przyjmowały tabletki antykoncepcyjne, objawy pod postacią zaburzeń miesiączkowania pojawiają się po zakończeniu terapii. [3] W większości przypadków jajniki nie są wyczuwalne przez powłoki brzuszne, można też zaobserwować atroficzne zapalenie pochwy[7]. W badaniu ultrasonograficznym można uwidocznnić małe, zanikowe gonady z niewielką ilością lub brakiem pęcherzyków antralnych[8].

Zmniejszenie nasilenia powyższych objawów może świadczyć o powrocie funkcji jajników i stwarza możliwość zajścia w ciążę[7]. Zdarza się to częściej u kobiet które wcześniej miały miesiączkę, a w badaniu USG widoczne są pęcherzyki jajnikowe oraz wyższe stężenia estradiolu i inhibiny B[8]. Spontaniczne owulacje pojawiają się częściej w pierwszych latach trwania choroby oraz u kobiet, u których amenorrhea ma postać wtórną. Im obserwowany był dłuższy okres bezowulacyjny, tym mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju kolejnego pęcherzyka jajnikowego[9]. Innymi wyznacznikami jajeczkowania podlegającymi ocenie są też stężenie estradiolu, inhibiny B oraz widoczne w USG pęcherzyki jajnikowe. Szansa na poczęcie niestety jest niska i wynosi w tym zespole średnio 1,5-10%[8].

Chore narażone są we wcześniejszym wieku na objawy typowe dla menopauzy takie jak wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego, rozwój osteoporozy i zmiany zanikowe w układzie moczowo- płciowym. Problemy z zajściem w ciążę oraz obniżenie satysfakcji z życia seksualnego prowadzą do pogorszenia samopoczucia, a także obniżenia samooceny wraz z rozwojem depresji i lęku[3]. Częściej niż w populacji ogólnej pojawiają się też nieprawidłowy profil lipidowy, podwyższone wartości glukozy i obniżona funkcja nerek[10]. Wiąże się to z większym ryzykiem rozwoju zespołu metabolicznego[11].

Rozpoznanie:

Rozpoznanie przedwczesnej niewydolności jajników stawia się u kobiet, u których przed 40 rokiem życia występuje amenorrhea lub oligomenorrhea przez co najmniej 4 miesiące oraz podwyższone miano hormonu folikulotropowego (FSH>25-40IU/L) i obniżony estradiol (E2). Pomiary hormonów muszą być wykonane dwukrotnie w odstępie 4 tygodni[1][5]. Poziom odcięcia dla FSH jest różny, Europejskie Towarzystwo Rozrodu Człowieka i Embriologii (ESHRE) zaleca wartość 25 IU/L[8]. AMH jest uznanym serologicznym markerem rezerwy jajnikowej, jednak nie jest w stanie jej dokładnie ocenić. Jest to czynnik wzrostu wydzielany głównie przez komórki antralne jajnika, jego poziom jest niezależny od fazy cyklu jajnikowego i obniża się wraz ze spadkiem liczby oocytów[12]. Powinien być interpretowany łącznie z wartościami FSH i estrogenów. W przypadku kobiet z wtórnym brakiem miesiączki należy także ocenić gonadotropinę kosmówkową (beta HCG), wykluczając ciążę. Zaburzenia miesiączkowania mogą towarzyszyć też różnym chorobom endokrynologicznym, dlatego ważna jest ocena hormonu tyreotropowego (TSH) i prolaktyny[3]. Po postawieniu rozpoznania POI zaleca się badanie permutacji w genie FMR1, kariotypowanie, ocenę przeciwciał przeciw nadnerczom (21OH-Ab) i tarczycy (TPO-Ab) w celu wykluczenia podstawowych przyczyn[5]. U pacjentek z autoimmunologicznym podłożem POI zaobserwowano wzrost poziomu IL-6 i IL21 przy spadku AMH i pogorszeniu funkcji jajników. Obecnie niewykorzystywane w praktyce[12].

Przyczyny:

Przyczyna POI jest zazwyczaj nieznaną. Wyróżnia się podłoże genetyczne i niegenetyczne. Do niegenetycznych przyczyn należy zaliczyć zabiegi chirurgiczne na jajnikach, radioterapię, chemioterapię, choroby autoimmunologiczne, zaburzenia metaboliczne, infekcje, wpływ środowiska, endometriozę, zespół policystycznych jajników[13]. Innymi czynnikami mogącymi mieć negatywny wpływ na rezerwę jajnikową są też gruźlica, malaria, varicella i shigella, palenie tytoniu, świnka, zakażenie wirusem HIV i terapia anyretrowirusowa[3][14]. Wśród metabolicznych przyczyn należy wymienić galaktozemię, cukrzycę typu 1, niedobór 17-OH[2]. Ekspozycja na tal również może upośledzać aktywność gonad, co wpływa na obniżenie rezerwy jajnikowej[15].

Coraz większy udział w patogenezie odgrywają przyczyny jatrogenne. Zwłaszcza połączenie chemioterapii z radioterapią ma najbardziej toksyczny wpływ na gonady[14]. Podejmowane są różne próby ograniczenia tego czynnika w patogenezie POI. Jednym z szeroko rozpowszechnionych środków stosowany zarówno w leczeniu nowotworów jak i chorób autoimmunologicznych obniżający rezerwę jajnikową jest cyklofosfamid. Ostatnie badania pokazują że wyższa skumulowana dawka zwiększa ryzyko wystąpienia POI, natomiast zachowanie większych odstępów między ostatnią dawką leku a ciążą zmniejsza ryzyko poronienia[16]. Zaobserwowano także, że wiek powyżej 35 lat stanowi czynnik ryzyka pogorszenia funkcji jajników w czasie terapii[17].

Przyczyny genetyczne POI są bardzo zróżnicowane. U około 4-31% krewnych pierwszego stopnia osób z przedwczesną niewydolnością jajników diagnozuje się POI[18]. W wielu przypadkach genetyczne podłoże nie zostaje wyjaśnione mimo identyfikacji ponad 50 genów zaangażowanych w patogenezę[19]. Powodem mogą być nie tylko mutacje jednogenowe i zmiany chromosomalne, ale też polimorfizmy genetyczne[1]. Najważniejszy dla prawidłowej funkcji jajników wydaje się chromosom X, jego zmiany obejmują duplikacje, translokacje oraz delecje. Głównym przykładem jest zespół Turnera. Polega on na delecji chromosomu X, co powoduje już w dzieciństwie zanik oocytów. Można spotkać też łagodniejszą mozaikową postać tego zespołu w której zarejestrowano przypadki ciąży[8]. Również duplikacja chromosomu X zaburza pracę gonad, co objawia się hipogonadotropową niewydolnością jajników[20]. Zwielokrotnienie niestabilnych powtórzeń trójnukleotydowych CGG w obrębie chromosomu X, genie FMR1, powodująca zespół łamliwego chromosomu X. Może się również objawiać niepełnosprawnością umysłową u mężczyzn oraz powodować przedwczesne wygasanie czynności jajników. Zmiany te określane jako premutacja[21]. Na przestrzeni lat identyfikowane są kolejne geny istotne dla prawidłowego funkcjonowania jajników, jednak nadal niewiele wiemy na ten temat. Wykrywane są mutacje genów dla czynników transkrypcyjnych specyficznych dla oocytów lub czynników transkrypcyjnych wpływających na folikulogenezę. Mogą one powodować utratę oocytów już po urodzeniu. Genetycznie uwarunkowane są zmiany w receptorze FSH, powodujące wzrost poziomu folikulotropiny. Ważny dla rozwoju gonad jest także proces steroidogenezy i mutacje genów z nim związanych. Niepłodność i utrata pęcherzyków związana jest też z mutacjami czynników wiążących DNA specyficznych dla oogenezy[1][7]. Ostatnie badania skupiają się na sekwencjonowaniu całego genomu. Nie są ograniczone do określonej grupy osób. Można tu wyróżnić badanie asocjacyjne całego genomu (GWAS) i sekwencjonowanie nowej generacji (NGS). Badania whole-genome association study (WGAS) ocenia związek występowania różnych wariantów genetycznych z rozwojem choroby[22][18]. Część wariantów genetycznych odpowiedzialnych za POI udało się też zidentyfikować dzięki wykorzystaniu sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS). Są to geny zaangażowane w naprawę DNA, rekombinację homologiczną, mejozę, transkrypcję i translację mRNA. Zainteresowaniem w kontekście badania przyczyny POI okazały się także niekodujące rejony RNA (ncRNA). Funkcjonują one jako regulatory epigenetyczne, a ich ekspresja zmienia się w czasie rozwoju jajnika i cyklu jajnikowego[18][23]. Niedawno opublikowane badanie wyjaśnia wpływ LncRNA na patogenezę POI[24]. Dzięki coraz szerszemu poznaniu mutacji odpowiedzialnych za wystąpienie POI możliwe jest badanie określonych szlaków komórkowych, mających wpływ na funkcjonowanie jajnika[25].

Przyczyny autoimmunologiczne w 20-30% przypadków odpowiadają za wystąpienie POI. Polegają na produkcji przeciwciał przeciwko jajnikom oraz działania leukocytów. Najczęstszymi zaburzeniami immunologicznymi towarzyszącymi POI jest niedoczynność tarczycy (choroba Hashimoto), niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona)[26][8]. Przedwczesna niewydolność jajników może współistnieć z innymi chorobami autoimmunologicznymi takimi jak celiakia, bielactwo, cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, miastenia, a także towarzyszyć objawom autoimmunologicznego zespołu wielogruzołowego (APS)[4]. Dlatego immunologiczne podłoże należy podejrzewać u pacjentek z towarzyszącymi zaburzeniami autoimmunologicznymi lub podejrzeniem limfocytarnego zapalenia jajnika. Chore nie różni się wiekiem wystąpienia pierwszych objawów jak też wynikami endokrynologicznymi, ultrasonograficznymi, gęstością mineralną kości. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie konkretnej przyczyny, poprzez badanie przeciwciał[27]. POI

towarzyszą głównie przeciwciała przeciwko korze nadnerczy i 21-hydroksylazie (ACA/21OH) oraz przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie i peroksydazie tarczycowej (Tg/TPO)[5]. Oprócz wyżej wymienionych przeciwciał istnieją jeszcze te skierowane przeciwko strukturom jajnika AOA. Ich poziom nie jest skorelowany zarówno z zaawansowaniem toczącego się procesu zapalnego jak stężeniem FSH i inhibiny B. Może też poprzedzać objawy o miesiące lub lata. Niestety oznaczanie nie ma znaczenia diagnostycznego z powodu częstych wyników fałszywie dodatnich[8][27]. Innym rodzajem przeciwciał mogących towarzyszyć POI, są te skierowane przeciwko różnym typom komórek produkujących steroidy. Zostały nazwane przeciwciałami przeciwko komórkom steroidowym (steroid sell antibodies – SCA). Najczęściej są one oznaczane u pacjentek ze współistniejącą Chorobą Addisona i POI, podobnie jak AOA mogą poprzedzać rozwój choroby[27]. POI może poprzedzać wystąpienie choroby Addisona o 8-14 lat, może też pojawić się po niej. Ta druga opcja zdarza się jednak rzadziej[4]. Często może też dochodzić do dysfunkcji nadnerczy, o czym świadczy podwyższony poziom DHEA u 65% przypadków[26]. Może być to związane z krzyżową reakcją autooprzeciwciał na komórki produkujące steroidy w różnych układach. U kobiet ze stwierdzonym POI istnieje większe ryzyko wystąpienia chorób o podłożu autoimmunologicznym. Bezpośrednie dowody na związek przyczynowo – skutkowy istnieje tylko w przypadku niewydolności kory nadnerczy. Ponadto negatywny wpływ na zmianę homeostazy jajnika mają ogólnoustrojowe stany zapalne[27].

Leczenie:

Leczenie pacjentek składa się z dwóch składowych, jakimi są hormonalna terapia zastępcza (HTZ) oraz leczenie niepłodności. Należy też pamiętać o wsparciu psychospołecznym. Podstawą leczenia farmakologicznego jest terapia HTZ, polega ona na substytucji hormonów: estrogenów i progestagenów. Łagodzi ona objawy spowodowane niskim poziomem estrogenów, zwłaszcza utratą gęstości mineralnej kości, złamania[5]. Należy podkreślić, że nie jest to metoda antykoncepcji[8]. W celu utrzymania odpowiedniej gęstości kości zaleca się również prowadzenie zdrowego stylu życia, ćwiczenia siłowe, unikanie palenia papierosów, diety bogatą w wapń i witaminę D i suplementacja u osób z niedoborami[5].

Obecnie głównym sposobem leczenia niepłodności w POI, gdy nie można uzyskać oocytów pacjentki jest in vitro z dawstwem komórek jajowych. Dużym ograniczeniem tej metody jest jednak inny materiał genetyczny potomstwa. Ponadto w niektórych krajach taka procedura jest zakazana[8]. Kriokonserwacja zarodków i dojrzałych oocytów jest metodą o udowodnionej skuteczności. Jest ona szeroko stosowana w przypadku jatrogennych przyczyn które da się przewidzieć. Możliwe jest przeprowadzenie procedury witrifikacji tkanki jajnikowej, aktywacji in vitro zatrzymanych pęcherzyków, wszczępienie pod błonę surowiczą jajowodów oraz późniejsze pobranie oocytów w celu przeprowadzenia metody in vitro. Dzięki krioprezerwacji tkanek możliwe jest zachowanie płodności, jednak tylko u osób, które mają zachowane szczątkowe pęcherzyki[28]. Jest to obiecująca metoda wymagająca dalszych badań[19].

Zarejestrowano przypadek kobiety o autoimmunologicznym podłożu POI, jednak z prawidłowymi wartościami AMH u której przeprowadzono procedurę in vitro zakończoną ciążą[29]. U kobiet o autoimmunologicznym podłożu POI leczenie poprzez terapię immunomodulującą w celu indukcji owulacji dużymi dawkami sterydów oraz dożylnie leczenie immunoglobulinami pozwoliło na normalizację funkcji jajników i ciąży. Najlepsze wyniki uzyskano u osób z czasem trwania choroby poniżej 2 lat. Powyższe badania niestety były analizą pojedynczych przypadków. Należy też pamiętać o powikłaniach leczenia glikokortykosteroidami, takimi jak choroba Cushinga i osteoporoza. U pacjentek, u których leczono miasteniej poprzez tymektomię powróciła funkcja jajników. Zauważono również że suplementacja melatoniny może mieć pozytywny wpływ na poprawę funkcji reprodukcyjnych[27]. Podejmowane są inne próby indukcji owulacji u kobiet z utrwalonym POI. Można do nich zaliczyć codzienne podawanie doustnego estradiolu przez 6 miesięcy, leczenie etynyloestradiolem przez 2 tygodnie łącznie i przed terapią gonadotropinami, stosowanie analogów GnRH i gonadotropin z deksametazonem, azatiopryna. Niestety mają one niewielki skutek[8]. Dlatego tak istotna jest wczesna diagnostyka POI i pobieranie oocytów.

Zauważono pozytywny wpływ Bushen Huoxue (BSHX) na funkcję jajników. Jest to wieloskładnikowy ziołowy preparat wykorzystywany w medycynie chińskiej. Może być uważany jako alternatywna terapia leczenia POI, jednak przeprowadzane są dalsze badania oceniające skuteczność[30][31]. Trwa badanie oceniające efektywność i bezpieczeństwo Bushen Culuan Decoction w leczeniu różnych przyczyn niepłodności, w tym POI[32]. Kolejnymi lekami medycyny chińskiej, które mogą wykazywać korzyści w leczeniu jest Berberyna i Danggui Buxue Tang (DBT)[33][34].

Obserwuje się coraz więcej przypadków jatrogennego POI spowodowanych chemioterapią, radioterapią i zabiegami chirurgicznymi. Jest to powodem szeregu badań mających na celu zarówno zminimalizowanie wpływu tych czynników. Klinicznie wykorzystywane osłony na gonady w czasie radioterapii[19]. Podejmuje się również próby

minimalizowania toksyczności terapii leczenia nowotworów poprzez zmianę schematów na mniej szkodliwe dla jajników[35]. Podawanie GnRH jako profilaktyka wystąpienia jatrogennego POI pozostaje kwestią sporną. Badania oceniające jego skuteczność podczas leczenia cyklofosfamidem u pacjentek z toczeniem rumieniowatym układowym bardziej jednoznacznie przemawiają za skutecznością niż te z zakresu onkologii. Ograniczenia w ocenie skuteczności to stosowanie w czasie terapii innych substancji mających toksyczny wpływ na gonady, rodzaj stosowanego GnRH oraz sposób oceny funkcji jajników[36]. Jednak według ostatnio opublikowanego badania podawanie gonadoliberyny (GnRH) w czasie leczenia chemioterapią zmniejsza ryzyko wystąpienia przedwczesnej niewydolności jajników[17]. Dlatego też procedura czasowej supresji jajników GnRH na czas chemioterapii może być stosowana u kobiet w celu zwiększenia prawdopodobieństwa późniejszej ciąży. Zwłaszcza że metoda kriokonserwacji nie wyklucza możliwości stosowania GnRH[37]. Ponadto na modelach zwierzęcych badany jest ochronny wpływ diosminy na jajniki w trakcie leczenia cyklofosfamidem[38].

Inną metodą, która może okazać się skutecznym sposobem leczenia jest wykorzystanie komórek macierzystych. Wywierają one pozytywny wpływ na jajniki takich jak zwiększenie folikulogenezy, obniżanie apoptozy komórek warstwy ziarnistej, tworzenie naczyń krwionośnych i regulację hormonów jajnikowych[39][40]. Przeprowadzane są obecnie liczne badania na ludziach oceniające skuteczność leczenia niepłodności z wykorzystaniem komórek macierzystych. Najwięcej podejmowanych prób jest z wykorzystaniem komórek macierzystych szpiku kostnego (BMSC). Udało się zarejestrować przypadki ciąży u pacjentek. Metoda ta ma duży potencjał kliniczny, jednak wymaga dalszych badań[41]. Ponadto duży potencjał regeneracyjny tkanki jajnikowej wykazują także ludzkie amniotyczne komórki macierzyste (hAMSC), mezenchymalne komórki macierzyste z pępowiny (UCMSC), mezenchymalne komórki macierzyste pochodzące z łożyska (hPMSC), komórki macierzyste pochodzące z menstruacji (MenSC), komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej (ASCs)[41]. Wyzwaniami związanymi ze wdrożeniem tych procedur medycznych u ludzi jest określenie miejsca podania, standaryzacja dawki oraz rodzaju komórek macierzystych. Ma to na celu usprawnienie oraz udoskonalenie całego procesu, a także ograniczenie ilości powikłań[40]. Należy pamiętać także o aktach prawnych regulujących kwestie związane z wykorzystaniem komórek macierzystych[39]. Innym kierunkiem badań jest wykorzystanie bogatopłytkowego osocza (PRP) zawierającego wysokie ilości czynników wzrostu. Procedura polega na wstrzyknięciu PRP do jajnika. W przeprowadzonych badaniach udało się uzyskać ciążę, a także poprawić profil hormonów płciowych[41].

U kobiet z idiopatyczną postacią przedwczesnej niewydolności jajników częstość powikłań w czasie ciąży zarówno u matki jak i dziecka jest porównywalna do populacji ogólnej[5]. Podobnie chemioterapia nie ma większego wpływu na ciążę, z wyjątkiem obniżenia masy urodzeniowej płodu szczególnie w przypadku wcześniejszego stosowania antracyklin. Inaczej w przypadku stosowania radioterapii obejmującej obszar brzucha i miednicy mogą pojawić się poronienia, wcześniactwo, niska masa urodzeniowa, pęknięcie macicy, krwotok poporodowy[8].

Podsumowanie:

Z powodu coraz późniejszego podejmowania decyzji o chęci posiadania dziecka niepłodność spowodowana POI oraz sposoby jej leczenia i diagnostyki mają coraz większe znaczenie kliniczne. Etiologia nadal w większości przypadków pozostaje niewyjaśniona, mimo licznych badań w tym zakresie. Wyjaśnienie genetycznego podłoża POI ma ogromne znaczenie dla pacjentek i ich rodzin. Po zidentyfikowaniu mutacji o udowodnionym związku z patogenezą POI możliwe będzie prowadzenie poradnictwa genetycznego, poprzez przesiewowe badanie członków rodziny i doradztwa w zakresie płodności. Nowoczesne metody diagnostyki jak NGS, GWAS i badania na miRNA pozwolą na lepszą identyfikację nowych genów i badania wzajemnych zależności między nimi. Może to też pozwolić na opracowanie terapii ukierunkowanych na konkretne zmiany w materiale genetycznym. Istotne jest także zminimalizowanie jatrogennych czynników, które mają coraz większy udział w patogenezie POI. Obecnie brakuje wytycznych dotyczących leczenia autoimmunologicznego POI. Badania wskazują jednak na znaczenie wczesnej diagnostyki pozwalającej pobranie tkanki jajnikowej lub przeprowadzenie procedury *in vitro*, kiedy rezerwa jajnikowa jest jeszcze zachowana. Dlatego też opracowywane są markery rezerwy jajnikowej, które pozwolą na wcześniejszą i lepszą diagnostykę. Duży potencjał w leczeniu utrwalonego POI wykazują terapie komórkami macierzystymi. Wymagają one jednak szerszych wielośrodkowych badań klinicznych mających na celu opracowanie procedur terapeutycznych. Należy pamiętać, że nadal podstawą leczenia pozostaje zalecana wszystkim kobietom hormonalna terapia zastępcza i wsparcie psychologiczne.

Bibliografia:

- [1] V. Wesevich, A. N. Kellen, i L. Pal, „Recent advances in understanding primary ovarian insufficiency”, *F1000Res*, t. 9, s. F1000 Faculty Rev-1101, wrz. 2020, doi: 10.12688/f1000research.26423.1.

- [2] B. Ishizuka, „Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI)”, *Front Endocrinol (Lausanne)*, t. 12, s. 626924, luty 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.626924.
- [3] E. Rudnicka *i in.*, „Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation”, *Prz Menopauzalny*, t. 17, nr 3, s. 105–108, wrz. 2018, doi: 10.5114/pm.2018.78550.
- [4] K. Jankowska, „Premature ovarian failure”, *Prz Menopauzalny*, t. 16, nr 2, s. 51–56, cze. 2017, doi: 10.5114/pm.2017.68592.
- [5] The ESHRE Guideline Group on POI *i in.*, „ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency”, *Human Reproduction*, t. 31, nr 5, s. 926–937, maj 2016, doi: 10.1093/humrep/dew027.
- [6] S. Torrealday, P. Kodaman, i L. Pal, „Premature Ovarian Insufficiency - an update on recent advances in understanding and management”, *F1000Res*, t. 6, s. 2069, lis. 2017, doi: 10.12688/f1000research.11948.1.
- [7] S. J. Chon, Z. Umair, i M.-S. Yoon, „Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future”, *Front Cell Dev Biol*, t. 9, s. 672890, maj 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.672890.
- [8] I. Lambrinoudaki *i in.*, „Premature ovarian insufficiency: A toolkit for the primary care physician”, *Maturitas*, t. 147, s. 53–63, maj 2021, doi: 10.1016/j.maturitas.2020.11.004.
- [9] T. Sato, A. Kusuhara, Y. Kasahara, T. Haino, H. Kishi, i A. Okamoto, „Follicular development during hormone replacement therapy in patients with premature ovarian insufficiency”, *Reproductive Medicine and Biology*, t. 20, nr 2, s. 234, kwi. 2021, doi: 10.1002/rmb2.12375.
- [10] Y. Huang *i in.*, „Metabolic profile of women with premature ovarian insufficiency compared with that of age-matched healthy controls”, *Maturitas*, t. 148, s. 33–39, cze. 2021, doi: 10.1016/j.maturitas.2021.04.003.
- [11] A. Netterlid *i in.*, „Premature ovarian failure after childhood cancer and risk of metabolic syndrome: a cross-sectional analysis”, *European Journal of Endocrinology*, t. 185, nr 1, s. 67–75, lip. 2021, doi: 10.1530/EJE-20-1275.
- [12] S. Sun, H. Chen, X. Zheng, C. Ma, i R. Yue, „Analysis on the level of IL-6, IL-21, AMH in patients with autoimmunity premature ovarian failure and study of correlation”, *Exp Ther Med*, t. 16, nr 4, s. 3395–3398, paź. 2018, doi: 10.3892/etm.2018.6592.
- [13] B. Komorowska, „Autoimmune premature ovarian failure”, *Prz Menopauzalny*, t. 15, nr 4, s. 210–214, grudz. 2016, doi: 10.5114/pm.2016.65666.
- [14] F. Aj, „Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management”, *Journal of mid-life health*, t. 6, nr 4, grudz. 2015, doi: 10.4103/0976-7800.172292.
- [15] X. Ma *i in.*, „A case-control study of thallium exposure with the risk of premature ovarian insufficiency in women”, *Archives of Environmental & Occupational Health*, t. 77, nr 6, s. 468–477, lip. 2022, doi: 10.1080/19338244.2021.1931797.
- [16] M. Sen, A. Kurl, i A. Khosroshahi, „Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus after cyclophosphamide therapy”, *Lupus*, t. 30, nr 9, s. 1509–1514, sie. 2021, doi: 10.1177/09612033211021163.
- [17] X. Zong *i in.*, „Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs on Ovarian Function Against Chemotherapy-Induced Gonadotoxic Effects in Premenopausal Women With Breast Cancer in China: A Randomized Clinical Trial”, *JAMA Oncol*, t. 8, nr 2, s. 252–258, luty 2022, doi: 10.1001/jamaoncol.2021.6214.
- [18] R. Rossetti, I. Ferrari, M. Bonomi, i L. Persani, „Genetics of primary ovarian insufficiency”, *Clinical Genetics*, t. 91, nr 2, s. 183–198, 2017, doi: 10.1111/cge.12921.
- [19] S. M. Nelson i R. A. Anderson, „Prediction of premature ovarian insufficiency: foolish fallacy or feasible foresight?”, *Climacteric*, t. 24, nr 5, s. 438–443, wrz. 2021, doi: 10.1080/13697137.2020.1868426.
- [20] A. S. Dawood, M. A. El-Sharawy, D. W. Nada, i M. F. El-Sheikh, „Premature ovarian failure of autoimmune etiology in 46XX patients: is there a hope?”, *J Complement Integr Med*, t. 15, nr 4, maj 2018, doi: 10.1515/jcim-2017-0072.
- [21] P. J. Hagerman i R. Hagerman, „Fragile X syndrome”, *Current Biology*, t. 31, nr 6, s. R273–R275, mar. 2021, doi: 10.1016/j.cub.2021.01.043.
- [22] A. Rouen *i in.*, „Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families”, *Fertility and Sterility*, t. 117, nr 4, s. 843–853, kwi. 2022, doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.023.
- [23] X. Jiao, H. Ke, Y. Qin, i Z.-J. Chen, „Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency”, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, t. 29, nr 11, s. 795–807, lis. 2018, doi: 10.1016/j.tem.2018.07.002.
- [24] X. Wang *i in.*, „Long noncoding RNA HCP5 participates in premature ovarian insufficiency by transcriptionally regulating MSH5 and DNA damage repair via YB1”, *Nucleic Acids Res*, t. 48, nr 8, s. 4480–4491, maj 2020, doi: 10.1093/nar/gkaa127.

- [25] W. Liu *i in.*, „Epg5 deficiency leads to primary ovarian insufficiency due to WT1 accumulation in mouse granulosa cells”, *Autophagy*, t. 19, nr 2, s. 644–659, luty 2023, doi: 10.1080/15548627.2022.2094671.
- [26] Ayesha, V. Jha, i D. Goswami, „Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases”, *J Clin Diagn Res*, t. 10, nr 10, s. QC10–QC12, paź. 2016, doi: 10.7860/JCDR/2016/22027.8671.
- [27] M. Kirshenbaum i R. Orvieto, „Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal”, *J Assist Reprod Genet*, t. 36, nr 11, s. 2207–2215, lis. 2019, doi: 10.1007/s10815-019-01572-0.
- [28] N. Suzuki *i in.*, „Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency”, *Human Reproduction*, t. 30, nr 3, s. 608–615, mar. 2015, doi: 10.1093/humrep/deu353.
- [29] L. Chansel-Debordeaux *i in.*, „Successful live birth after in vitro maturation treatment in a patient with autoimmune premature ovarian failure: a case report and review of the literature”, *Gynecological Endocrinology*, t. 37, nr 12, s. 1138–1142, grudz. 2021, doi: 10.1080/09513590.2021.1928065.
- [30] H.-F. Li, Q.-H. Shen, W.-J. Chen, W.-M. Chen, Z.-F. Feng, i L.-Y. Yu, „Efficacy of Traditional Chinese Medicine Tonifying Kidney (Bushen) and Activating Blood (Huoxue) Prescription for Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis”, *Evid Based Complement Alternat Med*, t. 2020, s. 1789304, kwi. 2020, doi: 10.1155/2020/1789304.
- [31] Y. Cao, Y. Chen, P. Wang, J. Lu, X. Han, i J. She, „Network pharmacology and experimental validation to explore the molecular mechanisms of Bushen Huoxue for the treatment of premature ovarian insufficiency”, *Bioengineered*, t. 12, nr 2, s. 10345–10362, grudz. 2021, doi: 10.1080/21655979.2021.1996317.
- [32] K. Ma *i in.*, „The effect of Bushen Culuang Decoction on anovulatory infertile women among 6 different diseases: a study protocol for a randomized, double-blinded, positively controlled, adaptive multicenter clinical trial”, *Trials*, t. 23, s. 563, lip. 2022, doi: 10.1186/s13063-022-06289-7.
- [33] W. Xue, F. Xue, T. Jia, i A. Hao, „Research and experimental verification of the molecular mechanism of berberine in improving premature ovarian failure based on network pharmacology”, *Bioengineered*, t. 13, nr 4, s. 9885–9900, doi: 10.1080/21655979.2022.2062104.
- [34] L. Wang, J. Liu, G. Nie, Y. Li, i H. Yang, „Danggui Buxue Tang Rescues Folliculogenesis and Ovarian Cell Apoptosis in Rats with Premature Ovarian Insufficiency”, *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, t. 2021, 2021, doi: 10.1155/2021/6614302.
- [35] „Gonadal Function Recovery in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With a PET-Adapted Regimen: Prospective Analysis of a Randomized Phase III Trial (AHL2011) | Journal of Clinical Oncology”. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00068?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (dostęp 19 styczeń 2023).
- [36] R. Kado i W. J. McCune, „Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus”, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, t. 64, s. 97–106, kwi. 2020, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.10.008.
- [37] Y.-Y. Lei i W. Yeo, „The risk of menopausal symptoms in premenopausal breast cancer patients and current pharmacological prevention strategies”, *Expert Opinion on Drug Safety*, t. 20, nr 10, s. 1163–1175, paź. 2021, doi: 10.1080/14740338.2021.1926980.
- [38] N. M. Abogresha, S. S. Mohammed, M. M. Hosny, H. Y. Abdallah, A. M. Gadallah, i S. M. Greish, „Diosmin Mitigates Cyclophosphamide Induced Premature Ovarian Insufficiency in Rat Model”, *International Journal of Molecular Sciences*, t. 22, nr 6, mar. 2021, doi: 10.3390/ijms22063044.
- [39] J. Na i G. J. Kim, „Recent trends in stem cell therapy for premature ovarian insufficiency and its therapeutic potential: a review”, *Journal of Ovarian Research*, t. 13, 2020, doi: 10.1186/s13048-020-00671-2.
- [40] J. Galipeau i L. Sensébé, „Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities”, *Cell Stem Cell*, t. 22, nr 6, s. 824–833, cze. 2018, doi: 10.1016/j.stem.2018.05.004.
- [41] M. Ulin *i in.*, „Human Mesenchymal Stem Cell Therapy and Other Novel Treatment Approaches for Premature Ovarian Insufficiency”, *Reprod Sci*, t. 28, nr 6, s. 1688–1696, maj 2021, doi: 10.1007/s43032-021-00528-z.