

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Csehely Szilvia

**A korai petefészek-elégtelenség etiológiai hátterének
változása és a korai felismerés jelentősége, különös
tekintettel a csontegészségre**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A korai petefészek-elégtelenség etiológiai hátterének
változása és a korai felismerés jelentősége, különös
tekintettel a csontegészségre**

Dr. Csehely Szilvia

Témavezető: Prof. Dr. Jakab Attila, PhD, habil.



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2025

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	6
1. Bevezetés.....	9
2. Patofiziológia	10
2.1. Etiológiai tényezők.....	11
2.1.1. Genetikai tényezők.....	11
2.1.2. Autoimmun tényezők	12
2.1.3. Fertőzőes eredetű tényezők.....	13
2.1.4. Toxikus tényezők	14
2.1.5. Metabolikus tényezők	15
2.1.6. Iatrogén tényezők	16
2.2. Klinikai megjelenés, tünettan	17
2.3. Diagnosztika.....	19
2.4. A POI hosszú távú következményei.....	22
2.4.1. Kardiovaszkuláris egészség és POI.....	22
2.4.2. Csontegészség és POI.....	24
2.4.3. Kognitív egészség és POI.....	26
2.4.4. Reproductív egészség és POI.....	28
2.4.5. Szexuális egészség és POI.....	29
2.4.6. Mentális egészség és POI.....	30
2.4.7. ESHRE/ASRM/SCREWWIRTL/IMS ajánlások a mentális egészség támogatására POI esetén	30

2.5.	Kezelés	31
2.5.1.	Hormonpótló terápia (HRT).....	31
2.5.2.	In vitro folliculus aktiváció (IVA)	33
2.5.3.	Őssejt- és exoszóma-terápia	33
2.5.4.	Thrombocita-gazdag plazma (PRP) intraovariális injekció	33
2.5.5.	Mitochondriális aktivációs technikák és biomateriális hordozók	33
2.5.6.	miRNS-alapú terápia	33
2.5.7.	Életmód szerepe POI kezelésében.....	34
2.6.	Összegzés	34
3.	Célkitűzés	35
4.	Betegek és módszerek	36
4.1.	Vizsgálati populáció és adatgyűjtés	37
4.1.1.	Etiológiai klasszifikációs és összehasonlító elemzés	37
4.1.2.	A csontegészség vizsgálata POI és EM betegeknél	39
5.	Eredmények.....	40
5.1.	Etiológiai összehasonlító elemzés.....	40
5.2.	Csontegészség vizsgálat POI és EM betegek körében.....	47
6.	Megbeszélés	57
6.1.	Az etiológiai összehasonlító vizsgálat eredményeinek diszkussziója.....	57
6.2.	Etiológiai összehasonlító vizsgálat korlátai	62
6.3.	A csontegészség vizsgálat diszkussziója.....	63

6.4.	A diagnosztikai késedelem csökkentése POI esetén – stratégiák a korai felismerés és gondozás javítására	66
6.5.	A csontegészség vizsgálat korlátai	68
7.	Összefoglalás.....	69
8.	Conclusions	71
9.	Új megállapítások.....	73
10.	Irodalomjegyzék.....	74
10.1.	Hivatkozott közlemények jegyzéke	74
10.2.	Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája 88	
11.	Tárgyszavak	91
12.	Köszönetnyilvánítás	92
13.	Függelék	93

Rövidítések jegyzéke

21OH-Ab	21-hidroxiláz elleni antitest
AMH	anti-müller hormon
anti-Tg	anti-tireoglobulin antitest
anti-TPO	anti-tireoperoxidáz antitest
aOR	korrigált esélyhányados (adjusted odds ratio)
APS	autoimmun polyglanduláris szindróma
ART	asszisztált reprodukciós technika
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AYA	serdülő és fiatal felnőtt (adolescent and young adult)
BMD	csont ásványianyag-sűrűség (bone mineral density)
BMI	testtömeg-index (body mass index)
BPA	biszfenol A
BPB	biszfenol B
BPF	biszfenol F
BPS	biszfenol S
BSO	bilaterális salpingo-oophorectomia
CCSS	Childhood Cancer Survivor Study
CGG	citozin-guanin-guanin trinukleotid szekvencia
CMV	citomegalovírus
COC	kombinált orális fogamzásgátló (combined oral contraception)
COVID-19	2019-es koronavírus betegség
CREWHIRL	Cancer, Reproduction, and Women's Health Interdisciplinary Research Leaders
DXA	kettős energiájú röntgenabszorpciós mérés (dual-energy X-ray absorptiometry)
DOR	csökkent ovariális rezerv (diminished ovarian reserve)
E2	ösztradiol

EM	korai menopauza (early menopause)
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embriology
fT3	trijódtironin
fT4	tiroxin
FSH	follikulus stimuláló hormon
FMR-1	fragilis X szindrómához kapcsolódó gén
GALT	galaktóz-1-foszfát uridil-transzferáz
GSM	genitourináris menopauzás szindróma
HIV	humán immundeficiencia vírus
HR	kockázati arány (hazard ratio)
HRT	hormonpótló terápia (hormone replacement therapy)
HSDD	csökkent szexuális vágy zavar (Hypoactive Sexual Desire Disorder)
IBD	gyulladásos bélbetegség (inflammatory bowel disease)
IMS	International Menopause Society
IVF	<i>in vitro</i> fertilizáció
IQR	interkvartilis tartomány (interquartile range)
LH	luteinizáló hormon
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	esélyhányados (odds ratio)
POI	korai petefészek-elégtelenség (premature ovarian insufficiency)
PRL	prolaktin
PBM	csúcs csonttömeg (peak bone mass)
ROS	rezisztens petefészek szindróma
SD	standard deviáció
SJLIFE	St. Jude Lifetime Cohort Study
SLE	szisztémás lupus erythematosus

TLH	totál laparoscópos hysterectomia
TSH	pajzsmirigy-serkentő hormon (thyroid-stimulating hormone)
T-score	T-érték
TVS	transzvaginális szonográfia
UH	ultrahang
UM	utolsó menstruáció

1. Bevezetés

A korai petefészek-elégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) egy összetett, multifaktoriális eredetű reprodukzív endokrin rendellenesség, amelyet a petefészek normál funkciójának 40 éves kor előtti megszűnése jellemez (Panay et al., 2024). A POI a nők körülbelül 1–3%-át érinti, ugyanakkor a prevalencia jelentősen eltérhet életkor és etnikai háttér szerint. A legfrissebb metaanalízisek – figyelembe véve a földrajzi és genetikai különbségeket – a 3,5–3,7%-os előfordulást tartják reálisnak. A 15–29 éves nők körében az előfordulás ritka (hózzávetőleg 1:10 000), míg a 30–39 éveseknél körülbelül 1:1 000 az incidencia (Golezar et al., 2019; M. Li et al., 2023; Panay et al., 2020).

A POI klinikailag jellemzően tartós vagy intermittáló oligomenorrhoeával vagy amenorrhoeával járó hypergonadotrop hypogonadismus, amelyhez ösztrogénhiányos tünetek, vasomotoros panaszok, csontritkulás, hüvelyi szárazság, meddőség és gyakran pszichés distressz is társul. Az állapot jelentőségét nemcsak a fertilitási kilátások hirtelen beszűkülése adja, hanem az ösztrogénhiány rövid és hosszú távú szisztémás következményei is; mindezek összességében a POI-t gyakran életet alapjaiban megváltoztató diagnózissá teszik (Csehely, 2023; Panay et al., 2024; Panay et al., 2020). Történeti szempontból Fuller Albright munkássága tekinthető a POI első átfogó leírásának, amely már 1941-ben felhívta a figyelmet az ösztrogénhiány és a csökkent csonttömeg közötti összefüggésre (Albright et al., 1941).

Fontos megkülönböztetni a POI-t a természetes menopauzától, amely definíció szerint a menstruációs ciklusok végleges megszűnése, legalább 12 egymást követő hónapig fennálló amenorrhoea formájában, egyéb patológiás ok hiányában. A természetes menopauza átlagos életkora 51 év (Schoenaker et al., 2014). Azoknál a nőknél, akiknél a menopauza 40 és 45 éves kor között következik be, korai menopauzáról (early menopause – EM) beszélünk. Ez a kórkép a nők mintegy 10%-át érinti, és semmiképp nem tekinthető fiziológiásnak – gyakran társul hosszú távú szisztémás következményekkel, így adekvát hormonpótlást és nyomon követést igényel (Faubion et al., 2015; Panay et al., 2024). Szintén elkülönítendő a csökkent petefészek-tartalék (diminished ovarian reserve – DOR), amely a reprodukzív korú nők egy részét érinti (>38 év), és amelyben a petefészek kapacitása, válaszkészsége vagy az oocyták minősége már jelentősen csökkent. Bár a ciklusok rendszerezsek lehetnek, a laboratóriumi és ultrahang jelek (pl. alacsony AMH-szint, gyenge válasz kontrollált petefészek-stimulációra, csökkent tüszőszám) alapján a fogamzóképeség már jelentősen korlátozott (Cohen et al., 2015). A POI

és DOR két elkülönülő klinikai entitás, különböző kezelési stratégiát és prognózist igényelnek. Ritkább, de szintén ide tartozó entitás a rezisztens petefészek szindróma (resistant ovary syndrome – ROS), melyben az antrális tüszők jelen vannak, az AMH-szint normális, azonban a petefészek a magas FSH-szint ellenére sem reagálnak megfelelően, gyakran receptorhibák vagy autoimmun okok következtében (Mu et al., 2022). A POI, DOR, EM és menopauza közötti határozott differenciálás nemcsak az etiológiai megértés, hanem a megfelelő kezelés kiválasztása szempontjából is elengedhetetlen.

2. Patofiziológia

A női reprodukív életszakaszt nagyrészt az embrionálisan kialakuló primordiális tüszőállomány nagysága határozza meg, amely születéskor mintegy 700 000–1 millió oocytát számlál. A POI kialakulása a petefészek kapacitásának idő előtti kimerülésének vagy működési zavarának következménye, mely az ovulációs ciklusok számának drasztikus csökkenését eredményezi, következményes meddőséghez és ösztrogénhiányhoz vezet. A tüszők számának megfogyatkozása mögött állhat felgyorsult folliculáris atrézia, irreverzibilis destrukció, vagy a tüszőérés folyamat különböző lépéseinek, például a rekrutáció, érés vagy hormonális érzékenység zavara (Panay et al., 2020). Az etiológia gyakran multifaktoriális: genetikai tényezők, autoimmun mechanizmusok, környezeti expozíciók (pl. kemoterápia, toxikus anyagok), valamint sebészeti vagy életmódbeli hatások (pl. dohányzás) egyaránt szerepet játszhatnak. Újabban egyre több adat támasztja alá, hogy a POI bizonyos típusai a biológiai öregedés korai megnyilvánulásai lehetnek, amelyek mögött epigenetikai mechanizmusok állnak. Az epigenom stabilitásának zavara akár már a magzati fejlődés korai szakaszában megindulhat, és hosszú távon a petefészek működésének korai hanyatlását eredményezheti (Panay et al., 2020).

2.1. Etiológiai tényezők

Etiológiai felosztás	
Spontán	Indukált
<p>Idiopátiás (nincs azonosítható ok)</p> <p>Genetikai</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>X-linked</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ monoszómia XO Turner-szindróma ○ triszómia ○ deléciók ○ transzlokációk ○ Gén mutációk: pl.: Fragilis X • <i>Autoszomális domináns</i> 	<p>Iatrogén</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilaterális oophorectomia, ovariális cystectomy • Kemoterápia: alkiláló ágensek, antraciklin • Sugárterápia: külső besugárzás vagy brachyterápia • Kismencedei érembolizáció
<p>Autoimmun ovariális károsodás</p> <p>Infekciók Mumps, TBC, CMV, malaria, COVID-19</p>	<p>Környezeti ártalmak Endokrin diszruptorok, dohányzás</p>

1. ábra. A korai petefészek-elégtelenség (POI) etiológiai felosztása (Panay et al., 2024).

2.1.1. Genetikai tényezők

A genetikai eredetű POI-esetek külön figyelmet érdemelnek, mivel az esetek mintegy 12–13%-ában az X-kromoszómán észlelhető számbeli vagy szerkezeti eltérés mutatható ki. Ezek előfordulása különösen a primer amenorrhoeával diagnosztizált nők körében gyakoribb (21,4%), szemben a szekunder formákkal (10,6%) (Ishizuka, 2021; Jiao et al., 2012). A legjellemzőbb X-kromoszómás rendellenesség a Turner-szindróma, beleértve a klasszikus (45,X) és a mozaikos variánsokat (például 45,X/46,XX vagy 46,X,del(Xq)), amely az egyik X-kromoszóma részleges vagy teljes elvesztésével jár, és gyorsított tüszővesztést eredményez (Hook & Warburton, 2014; Shankar Kikkeri N, 2023). Egy másik gyakori X-hez kötött eltérés a törékeny X-szindrómához kapcsolódó premutáció, amely során az FMR1 génben 55–200 közötti CGG ismétlődés található. E premutáció hordozóinál 20–30%-os a POI kialakulásának esélye, különösen a 70–100 közé eső ismétlésszám tartományban – ez a kockázat nem lineárisan változik, és nem emelkedik tovább a teljes mutáció (>200) esetén (Allen et al., 2021;

Nolin et al., 2019; Sherman et al., 2005). A családi hajlam szerepét igazolja, hogy az FMR1 premutáció a családi POI-esetek 11,5%-ában, a sporadikus esetek 3,2%-ában mutatható ki (Fink et al., 2018; Nie et al., 2024).

A genetikai háttér ugyanakkor ennél is komplexebb: eddig több mint 75 különböző, főként a meiózist, a DNS-javító mechanizmusokat és a gonadális differenciációt érintő génről mutatták ki, hogy kapcsolatban áll a POI kialakulásával – ide tartoznak például a BMP15, GDF9, NOBOX, FSHR, LHR, FOXL2 és CYP19A1 gének (Franca & Mendonca, 2020; Qin et al., 2015). Ritkábban szindrómás kórképek részeként jelenik meg, így többek között a Perrault-, Bloom- vagy az Ataxia-telangiectasia szindrómában (Panay et al., 2020). Egy újabb exomszekvenáláson alapuló vizsgálatban 1030 POI-ban szenvedő nő genetikai adatait elemezték, mely során 59 ismert POI-génben 195 potenciálisan kóroki variánst azonosítottak, továbbá 20 új POI-val összefüggésbe hozható gént is leírtak. Ezek közül több a gonadogenezis (LGR4, PRDM1), a meiózis (pl. CPEB1, KASH5, MEIOSIN, STRA8), valamint a folliculogenezis és ovuláció (pl. ZAR1, ZP3, BMP6, HSD17B1) folyamataiban játszik szerepet. Az ismert és újonnan azonosított genetikai tényezők együttesen az esetek 23,5%-ában voltak kimutathatók, különösen primer amenorrhoeás nők esetén, ami a genetikai vizsgálatok bevezetését indokoltá teszi e betegcsoportban (Ke et al., 2023).

2.1.2. Autoimmun tényezők

Az autoimmun folyamatok a spontán kialakuló POI-esetek mintegy 4–30%-ában játszanak szerepet. A leggyakrabban társuló kórképek közé tartozik a Hashimoto-thyreoiditis, azonban számos más immunmediált betegség – így például az Addison-kór, Graves-betegség, myasthenia gravis, 1-es típusú diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus (SLE), gyulladásos bélbetegségek (IBD), vasculitisek, Sjögren-szindróma, szarkoidózis, vitiligo, pikkelysömör és cöliákia – is gyakran előfordul POI-ban szenvedő nők körében (Levit et al., 2024; Nelson, 2009; Panay et al., 2020; Wang et al., 2024).

A Hashimoto-thyreoiditishez történő társulás különösen gyakori: egy tajvani kohorszvizsgálat szerint az érintett nők körében 89%-kal nő az amenorrhoea, valamint 2,4-szeresére emelkedik az infertilitás kockázata (Hsieh & Ho, 2021). A pajzsmirigy-autoantitestek (TgAb, TPOAb) jelenléte önmagában is fokozott POI-rizikót jelenthet még normális pajzsmirigyfunkció mellett is (Beitl et al., 2024). Egy friss, 610 fős betegcsoporton végzett vizsgálat szerint a POI-ban szenvedők 25%-ánál legalább egy autoimmun eredetű társbetegséget azonosítottak (Wang et

al., 2024). Ugyanezt támasztja alá egy finn populációs adatbázis is, ahol az esetek 5,6%-ában már a POI diagnózisa előtt is fennállt valamilyen súlyos autoimmun betegség, míg az újonnan diagnosztizált autoimmun kórképek kockázata háromszorosára nőtt az első három évben (Savukoski et al., 2024).

Külön figyelmet érdemelnek a poliglanduláris autoimmun szindrómák (PAS), amelyek közül az I-es típus – jellemzően Addison-kór, hypoparathyreosis és mucocutan candidiasis kombinációja – esetén a POI gyakori klinikai manifesztáció. A II-es típus, amely Addison-kór, pajzsmirigy-diszfunkció és 1-es típusú diabetes kombinációját foglalja magában, ritkábban társul POI-val (Panay et al., 2020; Savukoski et al., 2024). Egy közelmúltbeli finn vizsgálatban a PAS fennállása több mint 25-szörösére növelte a POI előfordulásának esélyét (Savukoski et al., 2024).

Az autoimmun oophoritis a petefészek szteroidogén sejtjeinek célzott, limfocita-mediált támadásával jár, amely progresszív tüszőpusztuláshoz vezet. A 21-hidroxiláz elleni antitestek jelenléte a kórkép egyik legjellemzőbb immunológiai markere (Levit et al., 2024; Nelson, 2009; Panay et al., 2020). Bár a kortikoszteroidok alkalmazása korábban terápiás opcióként merült fel, jelenleg nem áll rendelkezésre magas evidenciaszintű adat hatékony immunszuppresszív kezelésre (Levit et al., 2024). Az újabb kísérletes eredmények ugyanakkor biztatók: állatmodellekben a hydroxychloroquin immunmoduláns hatásának köszönhetően javult az ovarialis funkció, csökkent a gyulladásos aktivitás, mérséklődött az FSH-szint, és részben helyreállt az ovuláció (Shuai et al., 2023).

2.1.3. Fertőzéses eredetű tényezők

A POI infekciós eredete ritka, azonban több kórokozó – köztük a mumpszvírus, a humán immundeficiencia vírus (HIV) (Golezar et al., 2019; M. Li et al., 2023), a tuberkulózis, a malária, a citomegalovírus (CMV), a varicella-zoster vírus (Chon et al., 2021; Lin et al., 2025; Panay et al., 2020), valamint újabban a SARS-CoV-2 – szerepe is felmerült a petefészekfunkció károsodásában. A HIV-fertőzés és a menopauza korai kialakulása közötti kapcsolatot korábbi tanulmányok lehetséges összefüggésként vetették fel (M. Li et al., 2023), ám a legújabb populációs vizsgálatok ezt nem igazolták következetesen (Swann et al., 2023).

A SARS-CoV-2 fertőzést követő POI kialakulását több esettanulmány is dokumentálta. A megfigyelések szerint a petefészek-elégtelenség a COVID-19 fertőzéshez időben közel eső

módon, gyakran rövid időn belül alakult ki (Pankiewicz et al., 2023; Puca & Puca, 2022; Wilkins & Al-Inizi, 2021). A lehetséges patofiziológiai mechanizmusok között említik az ACE2-receptor közvetítette direkt virális károsítást, az IL-6 által mediált gyulladást, az NLRP3 inflammaszómá aktiválódását, valamint autoimmun folyamatokat – így például anti-ovariális antitestek megjelenését (Voros et al., 2025). Bár e folyamatok egy része reverzibilis lehet, a COVID-19 hosszú távú reprodukív hatásai továbbra sem tisztázottak, és célzott prospektív kutatások szükségesek a pontos összefüggések feltárásához (Han et al., 2025; Voros et al., 2025).

2.1.4. Toxikus tényezők

A környezeti eredetű toxikus hatások jelentős szerepet játszhatnak a korai petefészkek-elégtelenség kialakulásában. Egy 97 tanulmányt elemző szisztematikus áttekintés a ftalátokat, a biszfenol-A-t (BPA), különböző peszticideket és a dohányzást azonosította olyan főbb környezeti ártalmakként, amelyek károsan befolyásolhatják a petefészkek működését. Ezeknek a hatásoknak való kitettség – már a magzati életszakasztól kezdődően – fokozott tüszőpusztulással, felgyorsult petefészkek-öregedéssel és a menopauza korábbi bekövetkezésével társult (Vabre et al., 2017).

A környezeti toxikus tényezők közül egyre nagyobb figyelmet kapnak a biszfenol-származékok. Bár a legtöbb kutatás a biszfenol-A (BPA) hatásait vizsgálta, az utóbbi években annak szerkezeti analógjai – például a biszfenol-S (BPS), biszfenol-F (BPF) és biszfenol-B (BPB) – is előtérbe kerültek, mivel ezek is jelentős endokrin diszruptív potenciállal rendelkeznek (Chen et al., 2016; Peters et al., 2024; Rochester & Bolden, 2015). Állatkísérletes és in vitro adatok szerint a BPA képes károsítani a petefészkek granulosa sejtjeit, megzavarni a folliculogenezist, valamint módosítani a szteroid hormonális egyensúlyt (Celar Sturm & Virant-Klun, 2023). Ugyanakkor az egyre szélesebb körben alkalmazott BPA-helyettesítők – köztük a BPS, a BPF és a BPB – hormonális aktivitása több tanulmány szerint hasonló lehet a BPA-hoz. Különösen a BPB esetében írtak le olyan ösztrogénszerű aktivitást, amely meghaladhatja a BPA hatását, ami felveti annak lehetőségét, hogy ezek az anyagok szintén jelentős reprodukciós kockázatot hordoznak (Reininger & Oehlmann, 2024). A jelenlegi ismeretek alapján indokolt a biszfenol-analógok hosszú távú hatásainak további vizsgálata a petefészkek-működésre és a POI kialakulásának kockázatára (Celar Sturm & Virant-Klun, 2023; Chen et al., 2016; Peters et al., 2024; Reininger & Oehlmann, 2024; Rochester & Bolden, 2015).

A dohányzást következetesen összefüggésbe hozták a korai menopauza fokozott kockázatával, és több nagy, prospektív vizsgálat dózis-hatás összefüggést is kimutatott a dohányzás intenzitása és a petefészek-elégtelenség korábbi kialakulása között (Zhu et al., 2018). A dohányfüst számos toxikus komponenset – például policiklusos aromás szénhidrogéneket és nehézfémeket – tartalmaz, amelyek közvetlenül károsítják a petefészek tüszőket, felgyorsítva azok pusztulását (Cui & Wang, 2024). Egy 2015-ös tanulmány szerint az aktuálisan dohányzóknál 2,6-szor nagyobb volt az esély a korai természetes menopauza kialakulására a soha nem dohányzó nőkhöz képest (95% CI: 1,0–6,7) (Tawfik et al., 2015). Ezzel összhangban, egy friss meta-analízis – amely 4968 POI-esetet és 5158 kontrollt tartalmazott – kimutatta, hogy a dohányzási anamnézis 2,75-szörös kockázattal járt együtt a POI kialakulása szempontjából (95% CI: 1,93–3,92) (Lin et al., 2025).

Újabban felmerült, hogy bizonyos nehézfémekkel – arzén, kadmium, tallium – való környezeti szintű expozíció is hozzájárulhat a petefészek-funkció korai elvesztéséhez. Bár ezzel kapcsolatban további validáló vizsgálatok szükségesek, a jelenlegi eredmények alapján e tényezők sem zárhatók ki a POI multifaktoriális patogeneziséből (Ma et al., 2022; Pan et al., 2020, 2021).

2.1.5. Metabolikus tényezők

A klasszikus galaktozémia egy ritka, autoszomális recesszív öröklődésmentet mutató anyagcserezavar, amelyet a galaktóz-1-foszfát uridiltranszferáz (GALT) enzim hiánya okoz (Hagen-Lillevik et al., 2021). Ennek következtében a galaktóz és annak metabolitjai toxikus szinten halmozódnak fel azokban a szövetekben, ahol a GALT expressziója magas — így a petefészekben is (Banerjee et al., 2012). Bár a galaktozémiához társuló POI előfordulása ismert és gyakori, annak pontos patofiziológiája és időbeli megjelenése máig nem teljesen tisztázott. A jelenlegi ismeretek szerint több mechanizmus együttesen járulhat hozzá a petefészek-funkció károsodásához: ilyenek a direkt petesejt-toxicitás, a glikozilációs zavarok miatt megváltozott FSH-jelátvitel, valamint az epigenetikai szabályozás zavara (Banerjee et al., 2012; Hagen-Lillevik et al., 2021; Thakur et al., 2018).

Fontos azonban kiemelni, hogy nem minden érintett nő esetében alakul ki POI; egyes betegeknél a petefészek-funkció részlegesen megmarad, sőt, spontán terhesség is előfordulhat (Thakur et al., 2015). A galaktózmentes diéta jelenleg a kezelés alappillére, ugyanakkor újabb terápiás lehetőségek — például az aldóz-reduktáz inhibitor govorestat alkalmazása — jelenleg

is vizsgálat alatt állnak a hosszú távú szövődmények, így a POI megelőzése szempontjából (Perfetti et al., 2024).

Újabban felmerült, hogy a glikozilációs zavar nem kizárólag szindrómás esetekben fordul elő: a PMM2 gén mutációit, amely a glikoziláció szempontjából kulcsfontosságú foszfomannomutáztt kódolja, nem-szindrómás POI-esetekben is azonosították. Ez tovább erősíti azt a feltételezést, hogy az örökletes glikozilációs zavarok szerepet játszhatnak a petefészekműködés korai hanyatlásában, és ezzel mintegy hidat képezve a genetikai és metabolikus hátterű POI-k között (Peng et al., 2020).

2.1.6. Iatrogén tényezők

A korai petefészek-elégtelenség (POI) előfordulása számottevően magasabb azon nők körében, akik gyermek- vagy fiatalkorukban daganatos betegségen estek át. A Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) és a St. Jude Lifetime Cohort (SJLIFE) eredményei szerint a 21–40 éves túlélők csoportjában a POI aránya 7,9%-ról 18,6%-ra (CCSS), illetve 7,3%-ról 14,9%-ra (SJLIFE) emelkedett (Im et al., 2023). Egy másik nagy mintájú vizsgálat alapján az „adolescent and young adult” (AYA) korosztályba tartozó, onkológiai múltú betegek körében a POI kialakulásának esélye több mint kétszerese volt a kontrollcsoportéhoz képest, legmagasabb relatív rizikóértékeket leukémia, emlőrák és non-Hodgkin limfóma esetén észleltek (Flatt et al., 2023).

A kemoterápiás kezelés jelentős veszélyt jelent a petefészek funkcióra, különösen az alkiláló típusú citosztatikumok (például ciklofoszfamid), valamint a platinaalapú szerek (mint a ciszplatin) esetében. E gyógyszerek hatása közvetlen DNS-károsodással, oxidatív stressz révén és mitokondriális működési zavarokon keresztül fejti ki hatását (Z. Li et al., 2023; Zhang et al., 2023). A gonadotropin-felszabadító hormon agonisták – mint például a goserelin – csökkenthetik a petefészek-károsodás mértékét egyes hormondependens daganatok esetén (Moore et al., 2015; Wong et al., 2013). Korai emlőrákban alkalmazott kezelések során végzett metaanalízisek szerint e készítmények kedvezően befolyásolhatják a POI rizikóját, azonban nem váltják ki a krioprezervációs eljárásokat, amelyek – beleértve a petesejt- és embriófagyasztást – továbbra is az onkofertilitás legmegbízhatóbb eszközei (Chen et al., 2025).

Sugárterápia során már alacsony besugárzási dózisok is jelentős tüszővesztéshez vezethetnek. Például 2 Gy teljes testdózis esetén a petefészekállomány közel fele elpusztulhat,

míg a medencetájéki 20–30 Gy-os kezelések akár 97%-os POI-arányhoz vezethetnek. A károsító hatás nagyságát olyan tényezők befolyásolják, mint az életkor, a kiindulási petefészekkapacitás, a sugárzási mező és a dózis (Buonomo et al., 2021). Egyes esetekben mérlegelendő a petefészek sebészi áthelyezése (transzpozíció), főként méhnyakrák miatt végzett besugárzás előtt, mivel ez bizonyítottan segíthet a funkciók megőrzésében áttétek megjelenése nélkül (Laios et al., 2022).

Sebészi eredetű POI különösen gyakran társul endometrioma miatti laparoszkópos beavatkozásokhoz. Ezek az eljárások kifejezettebb AMH-szint csökkenést okoznak, mint más ciszták eltávolítása, és nagyobb mértékű petefészek-károsodással járnak (Goodman et al., 2016; Karadag et al., 2020; Younis & Taylor, 2024). Egy nagyméretű populációs vizsgálat alapján az endometriózis jelenléte több mint hétszeresére növeli a sebészi menopauza kockázatát, mely ráadásul átlagosan 1,6 évvel korábban következik be. A 40 év alatti műtéti menopauza (OR 2,11) és a spontán POI (OR 1,36) szintén gyakoribb ebben a betegcsoportban (Chung et al., 2025).

Jóllehet a petefészek megkímélése a cél, jóindulatú nőgyógyászati indikációval végzett műtétek – például abnormális méhvérvzés, petefészekciszta vagy egyéb elváltozások miatt végzett beavatkozások – önmagukban is kedvezőtlenül befolyásolhatják a petefészekműködést. Ilyen esetekben a véráramlás megváltozása, különösen teljes laparoszkópos hysterectomia (TLH) vagy salpingectomy során, felgyorsíthatja a petefészek öregedési folyamatát. Egy prospektív kohorszvizsgálat szerint a TLH-n átesett nőknél a menopauza átlagosan 3,7 évvel korábban következett be (Farquhar et al., 2005; Ishizuka, 2021; Iyer & Manson, 2023). Emellett sokan választják a kétoldali salpingo-oophorectomiát (BSO) megelőző céllal, vagy a rosszindulatú daganattól való félelem miatt. BRCA1 vagy BRCA2 mutációt hordozó nők esetében a BSO bizonyított túlélési előnyt jelent, ugyanakkor elengedhetetlen a megfelelően egyénre szabott hormonpótló kezelés biztosítása az életminőség és az egészségmegőrzés szempontjából (Bertozzi et al., 2023).

2.2. Klinikai megjelenés, tünettan

A korai petefészek-elégtelenség (POI) klinikai megjelenése sokrétű. A leggyakoribb korai jel a menstruációs ciklus zavara, amely szabálytalan vérzések, oligomenorrhoea, majd amenorrhoea formájában jelentkezhet. Ez a folyamat lehet akutan induló, de gyakran hosszabb ideig tartó oligomenorrhoeás prodrómát követően alakul ki. Esetenként a POI diagnózisára a meddőségi

kivizsgálás kapcsán derül fény. A betegség lefolyása intermittáló lehet, így előfordulhat átmeneti petefészkek-aktivitás és spontán ovuláció is, ami a diagnózis felállítását tovább nehezítheti. A tünetek olykor csak az orális fogamzásgátlás felfüggesztését követően válnak észlelhetővé, például amikor a megvonásos vérzés idején vasomotoros panaszok jelentkeznek. Máskor a terhességet követően, a szoptatás alatti időszakban a menstruáció várható visszatérésének elmaradása és egyidejű ösztrogénhiányos tünetek hívhatják fel a figyelmet az egyébként normálisnak tartott laktációs amenorrhoea hátterére. Noha ezek nem tartoznak a leggyakoribb megjelenési formák közé, hipoösztrogén tünetek (pl. hőhullámok, hüvelyszárazság) esetén minden esetben indokolt a kivizsgálás, és a háttérben álló POI lehetőségét mérlegelni kell (Csehely, 2023; Panay et al., 2020).

A hipoösztrogén állapot következtében a betegek jelentős részénél már korai fázisban megjelennek az ösztrogénhiányos tünetek: hőhullámok, éjszakai izzadás, alvászavar (insomnia), hangulati ingadozások, hüvelyszárazság, fájdalmas közösülés (dyspareunia), valamint csökkent libidó. Ezek a panaszok nemcsak az életminőséget rontják, hanem gyakran megelőzik a végleges amenorrhoeát is, így időben történő felismerésük és hormonális kivizsgálásuk kulcsfontosságú lehet a diagnózis felállításában (Panay et al., 2020).

A POI nem csupán a fertilitás elvesztését jelenti, hanem számos, az ösztrogénhiányból fakadó rövid és hosszú távú következménnyel is jár. A vasomotoros tünetek – hőhullámok, verejtékezés – tartósan fennmaradhatnak, míg az atrophiás vaginitis és egyéb urogenitális panaszok szexuális diszfunkcióhoz vezethetnek. A csökkent ösztrogénszint jelentős hatással van a csontanyagcserére, így nő az osteopenia és osteoporosis előfordulása. Emellett fokozódik a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás kockázata is: endothél-diszfunkció, korai ischaemiás szívbetegség és stroke is gyakrabban fordul elő POI-ben szenvedőknél. Az ösztrogénhiány az anyagcserére is kedvezőtlenül hat, gyakoriak a lipid- és szénhidrátanyagcsere-zavarok, amelyek tovább fokozzák a kardiovaszkuláris rizikót (Tsiligiannis et al., 2019).

Egy 2020-as ausztrál vizsgálat – több mint 11 000 POI-ben szenvedő nő bevonásával – kimutatta, hogy a multimorbiditás kockázata a hatvanas életévekben háromszorosára emelkedik ebben a populációban (Xu et al., 2020). A pszichés tünetek – depresszió, szorongás, alvászavar, koncentrációs nehézségek – gyakoriak, hosszú távon pedig a kognitív funkciók romlása és a demencia kockázatának fokozódása is megfigyelhető ebben a betegcsoportban (Panay et al., 2020; Tsiligiannis et al., 2019).

2.3. Diagnosztika

A klinikai diagnózis felállításához a jelenleg érvényben lévő nemzetközi ajánlások – köztük az ESHRE, az ASRM, a CREWHIRL és az IMS által közösen kidolgozott és széles körben elfogadott 2024-es irányelve – szerint elegendő a legalább négy hónapon át fennálló amenorrhoea vagy oligomenorrhoea, valamint egyetlen alkalommal mért, ≥ 25 NE/l FSH-szint (Eshre et al., 2025). Amennyiben a klinikai kép nem egyértelmű, az FSH-szint ismételt meghatározása legalább négy hét különbséggel javasolt. Az anti-Müllerian hormon (AMH) és az antrális tüszőszám (AFC) nem képezik a diagnózis kötelező részét, ugyanakkor a petefészek-tartalék megítélésében kiegészítő szerepük lehet (Panay et al., 2024). Az újabb kritériumrendszerek célja a korai felismerés elősegítése és a mielőbbi terápiás beavatkozás biztosítása, szemben a korábbi gyakorlatokkal, amelyek magasabb FSH-küszöbértéket (≥ 40 NE/l) és kötelezően két, legalább négy hét eltéréssel végzett mérés alapján állapították meg a diagnózist (Anasti, 1998; Nelson, 2009).

Az ESHRE 2024-es irányelve szerint a POI diagnózisának megállapításakor több klinikai szempontot érdemes mérlegelni. Először is, amenorrhoea fennállásakor a terhesség lehetőségét minden esetben ki kell zárni. A hormonális fogamzásgátlók – legyenek azok orális, injekciós vagy hosszú hatású készítmények – elfedhetik a menstruációs zavarokat, illetve befolyásolhatják az FSH-szinteket, ezért bizonyos esetekben (pl. kombinált fogamzásgátlók alkalmazásakor) a kezelés felfüggesztése szükséges lehet a pontos diagnózis felállításához (Panay et al., 2024).

Azoknál a nőknél, akik 40 éves kor előtt kétoldali salpingo-oophorectomián estek át, a POI diagnózisa egyértelmű, és további kivizsgálásra nincs szükség. Bár az ösztradiolszint meghatározása önmagában nem alkalmas a diagnózis megerősítésére, az alacsony ösztradiolszint – emelkedett FSH-értékek mellett – alátámaszthatja az ösztrogénhiány jelenlétét, és ezáltal a diagnózist is (Panay et al., 2024).

1. táblázat. A korai petefészek-elégtelenség diagnosztikus kritériumainak összehasonlítása különböző nemzetközi irányelvek és szerzők alapján

IRÁNYELV/SZERZŐ	ÉLETKOR	FSH HATÁRÉRTÉK	AMENORRHOEA IDŐTARTAMA
ESHRE/ASRM/ CREWHIRL/IMS 2024	<40 év	≥ 25 IU/L	≥ 4 hónap 1 alkalommal
NICE 2019	<40 év	≥ 30 IU/L	≥ 4 hónap 2 alkalommal
ESHRE 2016	<40 év	≥ 25 IU/L	≥ 4 hónap 2 alkalommal
NELSON 2009	<40 év	$\geq 30-40$ IU/L	≥ 4 hónap 2 alkalommal
ANASTI 1998	<40 év	≥ 40 IU/L	≥ 4 hónap 2 alkalommal

A POI (korai petefészek-elégtelenség) diagnosztikus kritériumai az elmúlt évtizedek során jelentős változáson mentek keresztül. Míg a korai irányelvek (Anasti, 1998; Nelson, 2009) még ≥ 40 IU/L FSH-szintet és ismételt mérést írtak elő, addig a későbbi ajánlások – ((NICE), 2015): 30 IU/L; illetve az ESHRE (Panay et al., 2024; Webber et al., 2016) (2016, 2024): 25 IU/L – már alacsonyabb határértékeket alkalmaznak. A legújabb, közösen kiadott ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS 2024-es (Eshre et al., 2025; Panay et al., 2024) irányelv pedig az ismételt FSH-mérést sem tartja szükségesnek.

A POI diagnózisának felállításakor kiemelten fontos a páciensek tájékoztatása a betegség lehetséges okairól, a kivizsgálási lehetőségek korlátairól, valamint arról, hogy az esetek egy részében a kiváltó ok végül nem azonosítható (Panay et al., 2024).

A nem iatrogén eredetű POI esetén az ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS 2024-es irányelve alapján az alábbi diagnosztikus vizsgálatok javasoltak:

- *Kromoszómaanalízis és FMRI premutáció szűrése* minden nem iatrogén POI-ban szenvedő nő esetében ajánlott.
- *További genetikai vizsgálatok*, mint újgenerációs szekvenálás (NGS), genetikai tanácsadás után, amennyiben elérhetőek, felajánlhatók a POI lehetséges genetikai okainak feltárására.
- *Fontos, hogy a beteg életkora nem lehet kizáró tényező* a genetikai vizsgálatokhoz való hozzáférésben (Panay et al., 2024).

Autoimmun vonatkozású kivizsgálás:

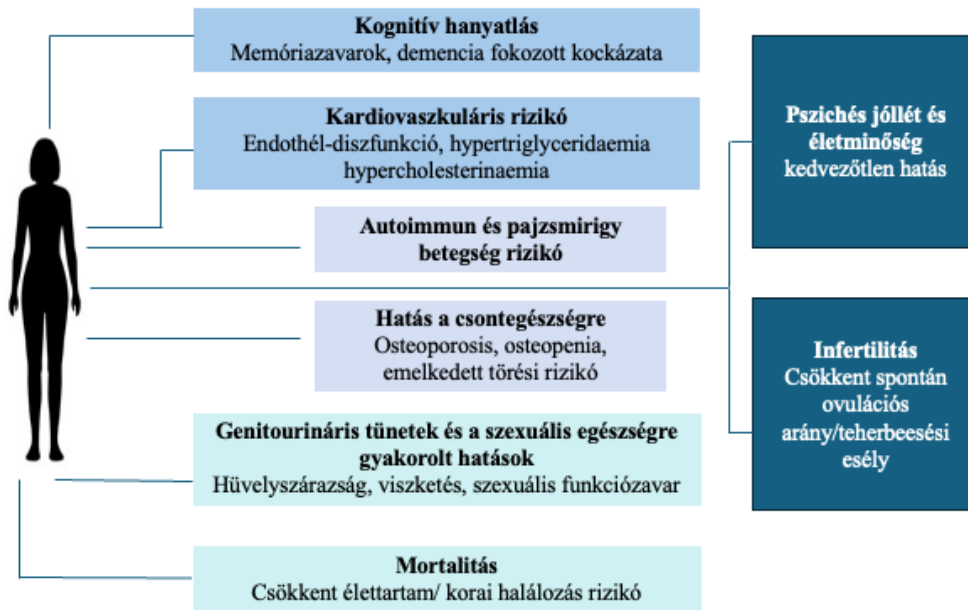
- Ismeretlen eredetű POI esetén *21-hidroxiláz autoantitestek (21OH-Ab) szűrése* javasolt.
- *Anti-ovariális autoantitestek* rutinszerű alkalmazása *nem ajánlott* a POI autoimmun eredetének igazolására.
- *Pajzsmirigyfunkció* értékelése (TSH-mérés) a diagnózis felállításakor kötelező, majd ötévente vagy panasz esetén ismétlendő.
- A *TPO-antitest szűrés* rutinszerű alkalmazása nem javasolt, mivel ezek pozitivitása gyakori a teljes populációban, és nem specifikus a POI autoimmun eredetére (Panay et al., 2024).

A hozzátartozók – különösen női rokonok, például lánytestvérek és leánygyermek – fokozott kockázatát is érdemes kommunikálni a páciensek felé. Az ő esetükben tanácsos lehet a petefészkek-tartalék vizsgálata (pl. AMH-mérés), valamint felvilágosítás nyújtása a POI tüneteiről és azok esetén a korai orvosi segítségkérés fontosságáról. Bár jelenleg nem áll rendelkezésre hatékony módszer a POI előrejelzésére vagy megelőzésére, egyesek számára releváns lehet a családtervezés vagy fertilitásmegőrzés lehetőségeinek mérlegelése (Panay et al., 2024).

A POI diagnózisának közlése különös odafigyelést és empatikus kommunikációt igényel. Fontos, hogy az egészségügyi szakemberek együttérzéssel, érzékenyen és megfelelő időt biztosítva osszák meg az érintett nőkkel a diagnózist, lehetőséget adva számukra a kérdések feltevésére és az információk feldolgozására. A tájékoztatás során személyre szabott, bizonyítékalapú információkat kell nyújtani a betegség természetéről, lehetséges következményeiről és az elérhető kezelési lehetőségekről (Panay et al., 2024).

A kezelés és utánkövetés során a közös döntéshozatal és a beteg preferenciáit figyelembe vevő, egyénre szabott terápiás megközelítés kiemelten fontos, mivel ez jelentősen hozzájárulhat a compliance javításához és a hosszú távú kimenetek optimalizálásához. A folyamatos, összehangolt ellátás biztosítása mellett javasolt a páciensek irányítása megfelelő pszichológiai vagy mentálhigiénés támogatáshoz, valamint olyan sorstársi közösségekhez vagy betegcsoportokhoz, ahol megértést, tapasztalatcserét és érzelmi támogatást kaphatnak (Panay et al., 2024).

2.4. A POI hosszú távú következményei



2. ábra. A korai petefészek-elégtelenség (POI) hosszú távú tünetei és szövődményei (Panay et al., 2024; Tsiligiannis et al., 2019)

2.4.1. Kardiovaszkuláris egészség és POI

A korai petefészek-elégtelenségben (POI) szenvedő nők körében egyre több bizonyíték támasztja alá a szív- és érrendszeri, valamint cerebrovaszkuláris betegségek fokozott kockázatát (Panay et al., 2020). Nagy esetszámú epidemiológiai vizsgálatok alapján a POI önálló rizikófaktornak tekinthető az ischaemiás szívbetegség és a koszorúér-betegségek kialakulásában. Egy metaanalízis, amely több mint 190 000 nőt és közel 9500 kardiovaszkuláris eseményt vizsgált, egyértelmű összefüggést mutatott ki a korai menopauza és a szív-érrendszeri rizikó növekedése között (Roeters van Lennep et al., 2016). Tao és munkatársai metaanalízise szerint a korai petefészek-elégtelenség (POI) 48%-kal növelte az ischaemiás szívbetegség (ISZB) és 39%-kal az ösztörtalitás kockázatát a természetes menopauzát 50 éves kor körül elérő nőkhöz képest (Tao et al., 2016). A Shanghai Women's Health Study szintén megerősítette a halálozási arány emelkedését ebben a betegcsoportban (HR: 1,29) (Wu et al., 2014).

Egy 2016-os prospektív kohorszvizsgálat szerint a kardiovaszkuláris események kockázata spontán POI esetén 36%-kal (HR 1,36; 95% CI 1,19–1,56), míg sebészi eredetű (iatrogén) POI

esetén 87%-kal (HR 1,87; 95% CI 1,36–2,58) volt magasabb a természetes menopauzán átesett nőkhez képest, a klasszikus rizikófaktorok és a hormonpótló kezelés figyelembevételét követően is (Honigberg et al., 2019).

Egy 15 tanulmányt és több mint 300 000 nőt összesítő nemzetközi analízis alapján minden egyes évnvi menopauza-késés 3%-kal csökkenti a szív- és érrendszeri betegségek kockázatát, míg POI esetén a rizikó több mint másfélszeresére nőtt, különösen 60 éves kor alatt (Zhu et al., 2019). A legújabb metaanalízis, amely 16 tanulmány eredményeit foglalta össze, több mint 40 000 POI-s nő bevonásával, szintén megerősítette a fokozott rizikót: a kombinált kardiovaszkuláris események, illetve a koszorúér-betegség esélye 30–40%-kal volt magasabb a kontrollcsoporthoz képest, még hormonpótlás mellett is. Ugyanakkor a stroke és a kardiovaszkuláris eredetű halálozás tekintetében nem minden vizsgálat talált szignifikáns különbséget (Behboudi-Gandevani et al., 2023).

Ajánlások a klinikai gyakorlatban:

Mindezek fényében minden POI-ben szenvedő nőt tájékoztatni kell a fokozott kardiovaszkuláris kockázatról, különösen a koszorúér-betegség, szívelégtelenség és stroke vonatkozásában. A rizikócsökkentés szempontjából elsődleges a személyre szabott életmód-tanácsadás: a dohányzás kerülése, szívbarát étrend, rendszeres testmozgás és az egészséges testsúly fenntartása kulcsfontosságú (Panay et al., 2024).

A jelenlegi ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS közös irányelve szerint:

- A POI diagnózisakor szükséges a vérnyomás, testsúly, dohányzási státusz felmérése, valamint lipidprofil és szénhidrátanyagcsere-szűrés elvégzése.
- A fenti paraméterek legalább évente ellenőrizendők, de gyakrabban is szükséges lehet, ha hiperlipidémia, hiperglikémia vagy egyéb kockázati tényező fennáll.
- Az ösztrogénpótló kezelésnek igazolt kardiometabolikus előnye van, és javasolt alkalmazása legalább a természetes menopauza átlagéletkoráig.
- Turner-szindrómás nők esetében szívbetegségek kizárása céljából kardiológiai szakvizsgálat szükséges, különösen a gyermekvállalás tervezésekor vagy terhesség alatt.

A megfelelő kardiovaszkuláris gondozás a POI komplex ellátásának elengedhetetlen része, amely hosszú távon jelentős hatással bírhat az érintettek túlélésére és életminőségére (Panay et al., 2024).

2.4.2. Csontegészség és POI

A korai petefészek-elégtelenség (POI) következtében kialakuló ösztrogénhiány az egyik legjelentősebb tényező, amely kedvezőtlenül befolyásolja a csontanyagcserét (Meczekalski et al., 2023). Az ösztrogén kulcsszerepet játszik a csonttömeg fenntartásában azáltal, hogy gátolja az osteoclastok képződését és aktivitását, serkenti azok apoptózisát, valamint elősegíti az osteoblastok túlélését. Emellett mérsékli a csontlebontásban szerepet játszó sclerostin és oxidatív stressz termékek szintjét is (Emmanuelle et al., 2021; Khosla et al., 2012; Vaananen & Harkonen, 1996). Ennek következtében az ösztrogénhiány felgyorsítja a csontvesztést és növeli az osteoporosis, valamint a csonttörések kockázatát (Albright et al., 1941; Lindsay et al., 1976).

A szakirodalmi adatok szerint a POI-ben érintett nők körében az osteoporosis prevalenciája 8–27% közé tehető, és csontsűrűségük (BMD) szignifikánsan alacsonyabb, mint az azonos korú, de normál életkorban menopauzán átesett nőké (Nguyen et al., 2021). Egy metaanalízis alapján a POI-esetekben az osteoporosis kockázata több mint kétszeres (OR: 2,54; 95% CI: 1,63–3,96), különösen a 70 év alatti korcsoportban (Nguyen et al., 2021; Panay et al., 2020; Xu et al., 2020). Emellett az is ismert, hogy a menopauza 45 éves kor előtti bekövetkezése esetén a törések kockázata 1,5–3-szorosára emelkedik a természetes menopauzát később elérő nőkhöz viszonyítva ("Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency," 2017; Gallagher, 2007).

A csontvesztés mértékét befolyásoló tényezők közé tartozik a diagnózis késése, az ösztrogénpótlás elmaradása vagy nem megfelelő alkalmazása, valamint a csúcs-csonttömeg (PBM) alacsony szintje, amely gyakran figyelhető meg primer amenorrhoea esetén (Cipres & Gordon, 2024; Meczekalski et al., 2023). Turner-szindrómához társuló POI esetén a csontanyagcsere-zavar hátterében nem kizárólag az ösztrogénhiány áll. A csökkent csontsűrűséget és a megnövekedett töréshajlamot több tényező együttes hatása magyarázhatja, beleértve a növekedési hormon hiányát, a pubertás elmaradását vagy késlekedését, valamint az egyéb, gyakran társuló szisztémás betegségeket – például gyulladásoz bélkórképeket,

coeliakiát, illetve máj- vagy pajzsmirigyfunkciós eltéréseket –, amelyek kedvezőtlenül befolyásolhatják a csontanyagcserét (Faienza et al., 2016; Nguyen et al., 2021).

Bizonyos autoimmun betegségek – például a lisztérzékenység, a Hashimoto-féle pajzsmirigygyulladás, az 1-es típusú cukorbetegség, a rheumatoid arthritis, a pajzsmirigy túlműködése és az Addison-kór – közvetlen módon is károsíthatják a csontanyagcserét, növelve a csontvesztés és a törések kockázatát. A mellékvesekéreg-elégtelenség kezelésére gyakran alkalmazott tartós szteroidterápia önmagában is hozzájárulhat a csonttömeg csökkenéséhez (Hamoda & Sharma, 2024).

A kemoterápiás szerek – különösen az alkiláló ágencsoport tagjai – nemcsak az ovarialis funkciót, hanem közvetetten a csontanyagcserét is negatívan érinthetik, mivel a hormontermelés csökkenése csontvesztést idézhet elő (Nguyen et al., 2021). Hasonlóan a sugárterápia – különösen, ha a medence területére irányul – mind rövid, mind hosszú távon negatívan befolyásolhatja a csontstruktúra fenntartását. Már alacsonyabb sugárdózis is jelentős károsodást idézhet elő az ováriumokban: például 2–4 Gray kumulatív sugárterhelés esetén fennáll a petefészek működésének visszafordíthatatlan zavara, amely hipoösztrogén állapothoz és korai petefészek-elégtelenséghez vezethet (Wallace et al., 2003).

A csontegészséget kedvezőtlenül befolyásoló tényezők közé tartozik továbbá a mozgásszegény életmód, az alacsony testtömegindex (BMI), a dohányzás, valamint az alacsony D-vitamin-szint és kalciumbevitel (Panay et al., 2020). A hormonpótlással kapcsolatos félelmek és a nem megfelelő terápiahűség jelentősen csökkenthetik a kezelés hatékonyságát (Bachelot et al., 2016; Jones et al., 2024).

Az ösztrogénpótlás a legfontosabb beavatkozás a csonttömeg megőrzése és az osteoporosis megelőzése érdekében. POI esetén a hormonterápia célja nem csupán a tünetek enyhítése, hanem a fiziológiás hormonális környezet lehető legpontosabb visszaállítása is, ezért a dózis magasabb lehet, mint a posztmenopauzális nők esetében alkalmazott szokásos hormonterápiánál (Armeni et al., 2021; Hamoda & Sharma, 2024; Panay et al., 2020). Az ESHRE ajánlásai alapján a napi legalább 2 mg orális vagy 100 µg transzdermális ösztrogént tartalmazó kezelés javasolt a BMD optimalizálásához (Panay et al., 2024). A kombinált orális fogamzásgátlók (COC) folyamatos vagy meghosszabbított szedése alternatívát jelenthet, különösen a fogamzásgátlás szükségessége esetén, de hosszú távon az egyénre szabott

hormonpótlás előnyösebb a csontanyagcsere szempontjából (Cartwright et al., 2016; Crofton et al., 2010).

Ajánlások a klinikai gyakorlatban (ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS) alapján:

- A POI diagnózis felállításakor csontsűrűség (BMD) vizsgálat javasolt DXA segítségével.
- Amennyiben csontsűrűség normális és a beteg megfelelő szisztémás hormonterápiában részesül, ismételt DXA-vizsgálat rövid távon (5 éven belül) nem szükséges.
- Osteoporosis vagy osteopenia esetén a DXA kontroll 1–3 évente javasolt a páciens egyéni rizikótényezőinek figyelembevételével.
- A csontsűrűség csökkenése esetén indokolt a hormonterápia felülvizsgálata, szükség esetén osteoporosis szakemberhez kell irányítani a beteget.
- A csontanyagcsere támogatása érdekében hangsúlyos az egészséges életmód: ajánlott a rendszeres súlyterheléses fizikai aktivitás, a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel, a dohányzás kerülése, valamint az egészséges testtömeg fenntartása.
- Más gyógyszeres kezelések, például biszfoszfonát-terápia, kizárólag egyéni mérlegelés alapján, lehetőleg osteoporosis-szakértő bevonásával alkalmazandók, különös körültekintéssel a gyermekvállalást tervező nők esetében.

A csontanyagcsere gondozása a POI komplex ellátásának kulcseleme, amely hozzájárul a hosszú távú életminőség és törésmentes túlélés biztosításához (Panay et al., 2024).

2.4.3. Kognitív egészség és POI

Egyre több bizonyíték szól amelllett, hogy a korai ösztrogénhiány, különösen 40 éves kor előtt jelentkező POI esetén, kedvezőtlenül befolyásolja a kognitív funkciókat, és fokozza a neurodegeneratív betegségek – így a demencia, az Alzheimer-kór és a parkinsonizmus – kialakulásának kockázatát (Panay et al., 2024). A Mayo Klinika nagyszabású kohorszvizsgálatai alapján a menopauzát megelőzően végzett bilaterális oophorectomia 46%-kal növelte a demencia vagy kognitív zavar kockázatát (HR: 1,46; 95% CI: 1,13–1,90), különösen fiatal életkorban végzett műtét esetén (Rocca et al., 2007; Rocca et al., 2014),

emellett a beavatkozás mintegy 30 évvel később is kimutathatóan rosszabb kognitív teljesítménnyel járt együtt (Rocca et al., 2021). További longitudinális vizsgálatok – a Religious Orders Study és a Rush Memory and Aging Project – szintén megerősítették, hogy a sebészi menopauza életkora összefüggést mutat a gyorsabb globális kognitív hanyatlással, az epizodikus és szemantikus memória romlásával, valamint az Alzheimer-kór neuropatológiai markereinek fokozott jelenlétével (Bove et al., 2014).

Egy 2022-es metaanalízis több mint 4,7 millió nő adatain alapulva azt találta, hogy a POI 18%-kal növeli a demencia kialakulásának esélyét (OR: 1,18; 95% CI: 1,15–1,21) (Karamitrou et al., 2023). A legújabb képalkotó vizsgálatok szerint a POI-ben szenvedő nőknél az agyi szerkezeti eltérések – különösen a hippocampus és a thalamus érintettsége – nagymértékben hasonlítanak az Alzheimer-kór korai szakaszára jellemző mintázatokra (Yuan et al., 2025).

Az ösztrogén neuroprotektív hatását leginkább a menopauza körüli időszakban megkezdett hormonterápia révén lehet érvényesíteni, amit a „timing hypothesis” is alátámaszt: a későn (pl. 65 év felett) indított HRT nemhogy nem előnyös, hanem növelheti a demencia kockázatát. Ezzel szemben a korán – az ösztrogénhiány kialakulását követő 5 éven belül – elkezdett kezelés tízéves időtartamban jelentősen csökkentette a kognitív hanyatlás esélyét és egyes adatok szerint a korán (Bove et al., 2014; Rocca et al., 2014), akár 2 éven belül indított hormonterápia a memória és a térbeli vizuális észlelés javulását is elősegítheti (Watts et al., 2025).

Az ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS legfrissebb irányelvei alapján:

- A POI-hez társuló kognitív hanyatlás és demencia fokozott kockázatáról minden érintett nőt és egészségügyi szakembert tájékoztatni kell.
- A 45 év alatti bilaterális oophorectomia megtervezése során különösen fontos a lehetséges neurológiai következmények mérlegelése.
- A hormonpótló terápia (HRT) alkalmazása erősen ajánlott a szokásos menopauzális életkorig, a kognitív hanyatlás és a demencia kockázatának csökkentése érdekében.
- A HRT mellett az egészséges életmód – rendszeres testmozgás, kiegyensúlyozott étrend, dohányzás kerülése, normál testsúly fenntartása – szintén fontos szerepet játszik a kognitív hanyatlás megelőzésében.

Ezen ajánlások betartása segíthet a POI-ben szenvedő nők neurokognitív egészségének megőrzésében, és csökkentheti a demencia hosszú távú kockázatát (Panay et al., 2024).

2.4.4. Reprodukív egészség és POI

A POI egyik legsúlyosabb következménye az infertilitás, amely nemcsak jelentős lelki terhet ró az érintettekre, hanem bizonyos társadalmi-kulturális közegben a nők társadalmi megbecsülését és egzisztenciális biztonságát is veszélyeztetheti (Panay et al., 2020). A POI-val járó csökkent termékenység háttérében általában a petesejtkészlet súlyos mértékű megfogyatkozása áll, amely a magas gonadotropinszintek ellenére is csak ritkán vezet ovulációhoz. Ennek ellenére az esetek mintegy 25%-ában időszakos petefészek-aktivitás figyelhető meg (Bidet et al., 2011), és bár ritka, spontán fogantatás is előfordulhat – legnagyobb eséllyel a diagnózist követő első évben, 5–10%-os valószínűséggel (van Kasteren & Schoemaker, 1999). Egy újabb retrospektív kohorszvizsgálat 6,8%-os természetes fogantatási arányt talált idiopátiás POI esetén, és az időszakos ovariális funkció előfordulását 29,6%-ra becsülte; a kedvező prognózist alacsonyabb FSH-szint, a passzív dohányzás hiánya és rendszeres testmozgás (>1,5 óra/hét) befolyásolták pozitívan (Du et al., 2022). További pozitív prognosztikai tényezők lehetnek a másodlagos amenorrhoea fennállása, a petefészekben ultrahanggal detektálható folliculusok, a POI családi előfordulása, valamint az emelkedett szérumsztrogén-szint (Bidet et al., 2011).

Egy francia keresztmetszeti vizsgálatban POI-ban szenvedő, gyermekvállalást tervező nők körében a petesejt-donációval kezelt páciensek közül (N = 79) 64,6% esett teherbe, és 60,8%-uknál élveszülés történt, ami alátámasztja e reprodukciós eljárás magas hatékonyságát ebben a populációban (Cambray et al., 2023). Bár a petefészek-stimuláció POI esetén általánosságban nem javasolt, szelektált betegcsoportokban kedvező eredmények is elérhetők. Egy japán retrospektív vizsgálat szerint hormonpótlás és petefészek-stimuláció kombinációja mellett a 35 év alatti, idiopátiás POI-val diagnosztizált, és négy évnél rövidebb ideje amenorrhoeás nők körében az élveszülési arány elérte a 37,3%-ot (Ishizuka et al., 2021).

Az ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS jelenlegi ajánlásai:

- A reprodukciós lehetőségek közül a petesejt-donáció tekinthető a leghatékonyabb és legelfogadottabb opciónak; azonban ha a donor testvér, a közös genetikai háttér és a stimulációs ciklus leállításának fokozott kockázata miatt különös körültekintés szükséges.
- Jelenleg nem ismert megbízható módszer, amely képes lenne helyreállítani az ováriumfunkciót vagy növelni a spontán fogantatás esélyét POI esetén.

- A POI jelentősen csökkenti a spontán fogamzás valószínűségét, de nem sebészi eredetű esetekben előfordulhat időszakos petefészek-aktivitás és ritka esetben természetes terhesség is, ezért azoknak, akik nem kívánnak gyermeket, kiegészítő fogamzásgátlás javasolt (Panay et al., 2024).

2.4.5. Szexuális egészség és POI

A korai petefészek-elégtelenség (POI) az élet számos területére kihat, különös tekintettel a szexuális egészségre. A korai ösztrogénhiány mind a központi, mind a perifériás nemi működéseket hátrányosan befolyásolja, hozzájárulva a hipoaktív szexuális vágy zavarhoz (HSDD), a hüvelyi atrófiához és a genitourinális szindróma (GSM) kialakulásához. A POI-ban érintett nők körében jellemző a szexuális érdeklődés csökkenése, ritkább szexuális gondolatok, alacsonyabb izgalmi válasz, hüvely szárazság, valamint az együttlét során jelentkező diszkomfort vagy fájdalom (dyspareunia) (Panay et al., 2020).

Bár az alacsony androgénszintek szerepet játszanak a szexuális diszfunkcióban, nem magyarázzák meg teljes mértékben a tapasztalt tüneteket (van der Stege et al., 2008). Az ösztrogén központi idegrendszeri és genitális hatásainak kiesése jelentős tényező a szexuális zavarok kialakulásában. A hormonterápia mérsékelheti ezeket a tüneteket, de nem minden esetben elegendő önmagában. A leghatékonyabb megközelítés a biopszichoszociális modell követése, amely az endokrin, pszichológiai és párkapcsolati tényezők együttes kezelését jelenti (Nappi et al., 2019; Pacello et al., 2014).

Egy francia keresztmetszeti vizsgálatban POI-ban szenvedő nők 78%-ánál igazoltak szexuális diszfunkciót (FSFI < 26,55), függetlenül a hormonpótló vagy lokális ösztrogénterápia alkalmazásától (van Zwol-Janssens et al., 2024), amit megerősít egy 2023-as szisztematikus áttekintés és metaanalízis is, amely szignifikáns szexuális funkciócsökkenést mutatott ki a POI-ban érintetteknél az egészséges kontrollcsoportéhoz képest (Hedges' $g = -0,72$), még hormonkezelés mellett is – mindez aláhúzza a szexuális egészség rendszeres értékelésének és pszichoszexuális támogatásának fontosságát ebben a betegpopulációban (Gosset et al., 2023).

ESHRE/ASRM/CREWHIRL/IMS ajánlások a szexuális egészség kezelésére POI esetén:

- A POI diagnózisakor érdemes a szexuális funkció lehetséges romlására is kitérni, mivel ez az életminőséget jelentősen befolyásolhatja.

- A kezelés során a testi, lelki és társas tényezőket egyaránt figyelembe vevő, biopszichoszociális megközelítés javasolt.
- A hormonpótló kezelés (HRT), különösen az ösztrogén, enyhítheti a szexuális tüneteket, de nem minden esetben hoz teljes javulást.
- Hypoaktív szexuális vágy (HSSD) esetén transzdermális tesztoszteron adása megfontolható, amennyiben az orvosi indikáció adott.
- A genitourináris tünetek első lépésben lokális ösztrogénnel (pl.: ösztriol) kezelendők.
- Hüvelyszárazság és fájdalmas együttlét esetén síkosítók és hidratálók is hasznosak, önállóan vagy kiegészítő terápiaként.
- Lézeres és hőalapú kezelések rutinszerű alkalmazása nem ajánlott, mivel jelenleg nincs elegendő evidencia hatékonyságukra (Panay et al., 2024).

2.4.6. Mentális egészség és POI

A korai petefészkek-elégtelenség (POI) diagnózisa nemcsak a fizikai, hanem a mentális egészséget is komolyan érinti. A hormonális változások és a termékenység elvesztésével járó krízis jelentős pszichés terhet ró a betegekre. Egy 2023-as metaanalízis alapján a POI a depresszió (OR: 1,61), a szorongás (OR: 3,74) és az alacsony életminőség (OR: 2,55) kockázatát szignifikánsan emeli (Tian et al., 2024). Különösen veszélyeztetettek azok a nők, akik fiatalon, párkapcsolat vagy gyermekvállalás nélkül kerülnek szembe a diagnózissal, ezért számukra fokozott pszichoszociális támogatás javasolt (Panay et al., 2020). A megfelelő pszichológiai és pszichoszexuális ellátás hozzáférhetősége kulcsfontosságú a diagnózis feldolgozásában. A személyre szabott gondozásnak része lehet a kognitív viselkedésterápia, szexuálterápia, valamint a hormonpótló kezelés megfelelő dózisban egyénre szabott módon történő alkalmazása. Ezek célja nemcsak a tünetek enyhítése, hanem az önértékelés, az érzelmi stabilitás és a kapcsolati funkciók helyreállítása is. Az ilyen komplex megközelítés segítheti a nőket abban, hogy a POI ellenére is teljesebb életet éljenek (Panay et al., 2024).

2.4.7. ESHRE/ASRM/SCREWWIRTL/IMS ajánlások a mentális egészség támogatására POI esetén

- Minden POI-ban érintett nőnél javasolt a mentális állapot és életminőség szisztematikus felmérése, akár már a diagnózis közlését követően.

- A pszichés támogatás elérhetővé tétele kiemelten fontos, ennek a személyre szabott ellátás részét kell képeznie.
- A pszichoszexuális zavarok kezelésére olyan kognitív viselkedésterápiás és szexuálterápiás módszerek alkalmazása ajánlott, amelyek igazodnak a POI-ban szenvedő nők speciális igényeihez (Panay et al., 2024).

2.5. Kezelés

2.5.1. Hormonpótló terápia (HRT)

A korai petefészek-elégtelenségben (POI) szenvedő nők hormonpótlása komplex és többcélú terápiás beavatkozás, amely nemcsak a tüneti kezelést szolgálja, hanem hozzájárul a hosszú távú egészségmegőrzéshez és életminőség-javításhoz is. A nemzetközi és hazai irányelvek egyaránt hangsúlyozzák, hogy a hormonpótlás ideális esetben a spontán menopauza átlagos életkoráig, azaz kb. 50–51 éves korig folytatandó, kivéve, ha abszolút kontraindikációk állnak fenn. A terápia ellenjavallt például aktív mélyvénás trombózis, tüdőembólia, emlődaganat vagy súlyos májkárosodás esetén (Harper-Harrison, 2024; Panay et al., 2024).

A hormonterápia egyik kiemelt célja a hiányzó endogén hormonok élettani szintjének visszaállítása. Ennek megfelelően a legalkalmasabbak az emberi petefészek által termelt hormonokkal bioidentikus vegyületek: a 17β -ösztadiol és a mikronizált progeszteron. Ezek alkalmazása nemcsak a vasomotoros és urogenitális tüneteket csökkenti hatékonyan, hanem kedvező hatással van a hangulatra, kognitív funkciókra, csontsűrűségre és kardiometabolikus mutatókra is.

A pótlás módjának megválasztásakor fontos szempont a beviteli út: a transzdermális ösztrogén (pl. tapasz vagy gél) egyenletes hormonszintet biztosít, és elkerüli a máj first pass metabolizmusát, ezáltal csökkentve a trombózis és hipertónia kockázatát. Orális 17β -ösztadiol (2–4 mg/nap) is alkalmazható, elsősorban nem elhízott, alacsony trombózisrizikójú nők esetében. A javasolt transzdermális dózis 75–100 μ g tapaszban vagy napi 2–4 pumpanyomás/puff ösztrogén tartalmú gél/spray formájában.

Méh megléte esetén elengedhetetlen a progesztogén komponens adása az endometrium - hiperplázia és carcinoma megelőzése érdekében. A mikronizált progeszteron kedvező metabolikus, emlő- és kardiovaszkuláris profilú, és adható ciklikusan (pl. 200 mg 12 napig

havonta) vagy folyamatosan 100 mg-os napi dózisban. Szekvenciális alkalmazás javasolt abban az esetben, ha a páciens gyermeket szeretne, illetve petesejt-donációs kezelésre készül.

Pubertáskor előtti POI esetén fokozatosan emelkedő ösztrogéndózissal végzett pubertásindukció szükséges, melynek célja a másodlagos nemi jellegek kialakítása, a megfelelő növekedés és a maximális csontdenzitás elérése, továbbá a méhfejlődés biztosítása a jövőbeni reprodukív potenciál megőrzése érdekében. Az indukció 11-12 éves kortól indítható alacsony dózisú ösztradiollal (pl. 0,25 mg/nap orális készítmény vagy 6,25 µg/nap transzdermális készítmény), majd a dózis fokozatos 2–3 év alatt emelése szükséges akár napi 1,5–2 mg szintig). A gesztagénkezelés bevezetése legkorábban két év elteltével vagy áttörésszerű vérzés jelentkezésekor szükséges, azonban fontos kiemelni, hogy kombinált orális fogamzásgátlók (COC) ebben a fázisban nem javasoltak. Amenorrhoeás felnőtt nőknél azonnal teljes dózisban javasolt a HRT elkezdése (Eshre et al., 2025; Panay et al., 2024).

A kombinált orális fogamzásgátló tabletták (COC) bizonyos esetekben (pl. fogamzásgátlási igény, cikluspreferencia) alternatívát jelenthetnek. Előnyük, hogy elérhetőek, ismertek, és biztosítják a kontracepciót. Hosszú távon azonban a fiziológiás ösztrogén (17β-ösztradiol) alapú HRT előnyösebb a csontegészség védelme és a metabolikus hatások szempontjából. A modern, természetes ösztradiolt tartalmazó kombinált tabletták alkalmazása folyamatos (szünet nélküli) módban javasolt, amennyiben a HRT indikációja áll fenn.

A genitourináris szimptomák (pl. vaginális szárazság, dyspareunia) gyakran fennmaradnak szisztémás HRT mellett is, ez esetben helyi ösztrogénterápia (pl. ösztradiol vagy prasteron) vagy hidratálók, síkosítók alkalmazása indokolt. Emellett intakt uterus mellett és progesztagénintolerancia esetén a levonorgesztrelt tartalmazó intrauterin rendszerek is alkalmazhatók az endometrium védelmére.

A HRT kezelés beállítását egyénre szabottan kell végezni, figyelembe véve a páciens életkorát, tüneteit, élethelyzetét és preferenciáit. A kezelés kezdetén alacsonyabb dózisok alkalmazása javasolt a tolerancia tesztelése érdekében, majd ezt követően fokozatos emelés lehet indokolt. A kezelés hatékonyságának és biztonságosságának ellenőrzéséhez a klinikai követés elsődleges, de egyes esetekben laborparaméterek, illetve képalkotás (pl. endometriumvastagság-ellenőrzés) is segíthetik a döntéshozatalt. A pácienssel előzetesen egyeztetett, személyre szabott terápiás stratégia nemcsak a klinikai kimeneteket javíthatja,

hanem jelentősen hozzájárulhat a beteg adherenciájának és hosszú távú együttműködésének erősítéséhez is.

Összességében a POI kezelésében kulcsfontosságú a megfelelő időben megkezdett, fiziológias hormonterápia, amely hosszú távú, szisztémás hatásaival jelentősen hozzájárul a női egészség megőrzéséhez és az életminőség javításához POI esetén (Csehely, 2023; Harper-Harrison, 2024; Panay et al., 2024).

2.5.2. In vitro folliculus aktiváció (IVA)

Kísérleti stádiumban lévő technika, amely a Hippo átviteli út és PTEN/PI3K/Akt út aktiválásával próbálja felébreszteni az inaktív primer tüszőket, és így elősegíteni az oocitahozam helyreállítását.

2.5.3. Őssejt- és exoszóma-terápia

Mesenchymális őssejtek vagy exoszómák bejuttatása révén ígéretes sejtvédő és regenerációs hatások érhetők el, de ezek a módszerek még kísérleti fázisban vannak, és humán vizsgálatok szükségesek a hatásosság és biztonságosság igazolásához.

2.5.4. Thrombocita-gazdag plazma (PRP) intraovariális injekció

Humán kohorszvizsgálatok azt mutatták, hogy a menstruáció visszatért 22–60%-ban, spontán ovuláció, valamint 7–10%-ban spontán terhesség is bekövetkezett PRP kezelés után 2–12 hónapon belül.

2.5.5. Mitochondriális aktivációs technikák és biomateriális hordozók

Céljuk az oociták energianyerő képességének helyreállítása. Humán és állatkísérletek folynak, de jelenleg erős biológiai bizonyítékkal nem rendelkeznek.

2.5.6. miRNS-alapú terápiák

Sejtbiológiai kutatások alapján specifikus microRNS-ek befolyásolhatják a tüszőaktivációt, azonban ez csak preklinikai fázisban van (Huang et al., 2022).

2.5.7. Életmód szerepe POI kezelésében

A káros hatások mérséklésében és a reprodukzív egészség támogatásában egyre nagyobb figyelem irányul a megfelelő táplálkozásra: a tengeri halakban gazdag étrend, a mitokondriális működést támogató mikrotápanyagok (például omega-3, koenzim Q10, melatonin), valamint az optimális vitamin- és ásványianyag-ellátottság kiemelt jelentőségű lehet. Emellett a rendszeres, közepes intenzitású fizikai aktivitás – így például az aerob és rezisztenciaedzések kombinációja – előnyösen befolyásolja a metabolikus egyensúlyt, csökkenti az oxidatív stresszt, és segíti a hormonális homeosztázis fenntartását. A mozgásnak ezen felül mentális egészségre gyakorolt hatása is bizonyított: javítja a hangulatot, csökkenti a szorongást és enyhítheti a depresszív tüneteket. A személyre szabott, egészséges életmód különösen fontos lehet a POI-val érintett nők számára, mivel segíthet csökkenteni a betegség hosszú távú következményeit és javítani az életminőséget (Shelling & Ahmed Nasef, 2023).

A kínai orvoslás, különösen az akupunktúra és gyógynövényalapú kezelések ígéretes kiegészítő lehetőséget jelenthet a POI terápiájában. A jelenlegi ismeretek alapján a legnagyobb hatékonyság akkor várható, ha ezek a módszerek a standard hormonpótló kezeléssel együtt kerülnek alkalmazásra. Mindazonáltal a bizonyítékalapú megközelítéshez elengedhetetlenek a nagy esetszámú, jól megtervezett klinikai vizsgálatok (Li et al., 2020).

2.6. Összegzés

- A HRT továbbra is az alappillér, különösen az ösztrogén hiány hosszú távú következményeinek megelőzésére. A kezelési stratégia kialakításakor célszerű a beteg egyéni preferenciáit is figyelembe venni, mivel ez elősegítheti a terápia iránti elköteleződést és a hosszú távú együttműködést (Panay et al., 2024).
- A petefészek funkcióit célzó új biológiai módszerek (IVA, PRP, őssejt/exoszóma-terápia stb.) ígéretesek, de jelenleg főleg kísérleti stádiumban vannak, humán hatékonyságuk és biztonságuk még nem teljesen megalapozott (Huang et al., 2022).
- A kezelési döntéseket egyénre szabottan, a beteg reprodukciós tervei és a kezelési lehetőségek figyelembevételével kell meghozni (Panay et al., 2024).

3. Célkitűzés

A POI világszerte növekvő előfordulásának pontos okai mindmáig nem ismertek, annak ellenére, hogy egyre több etiológiai tényező kerül felismerésre. Továbbá az sem tisztázott, hogy az egyes etiológiai faktorok prevalenciája hogyan változott az elmúlt évtizedekben. A POI korai felismerése kulcsfontosságú lehet a hosszú távú szövődmények, különösen a korai osteoporosis megelőzésében. Mindazonáltal mindeddig nem álltak rendelkezésre olyan vizsgálatok, amelyek célzottan feltárták volna a POI diagnózisáig eltelt idő és a csontegészség közötti összefüggéseket.

3.1 Etiológiai vizsgálat

A POI jelenlegi etiológiai megoszlásának vizsgálata, valamint a különböző etiológiák megoszlásának és a reprodukív kimenetek változásának összehasonlító elemzése egy korábbi (1978-2003) és egy kortárs (2017-2024) kohorsz alapján.

- Milyen változások figyelhetők meg a POI etiológiai megoszlásában egy 1978-2003 közötti történelmi és egy 2017-2024 közötti kortárs betegcsoport összehasonlítása alapján?
- Milyen tényezők járulnak hozzá a POI etiológiai megoszlásának időbeli változásához, különös tekintettel a iatrogén esetek arányának növekedésére (pl. onkológiai túlélők számának emelkedése, gyakoribb sebészi beavatkozások)?
- Milyen reprodukív kimenetek figyelhetők meg a történelmi és kortárs POI kohorszban, van-e különbség a fogamzóképeség és elveszülési arányok tekintetében?

3.2 Csontegészség vizsgálat

A POI-s és korai menopauzás (EM) betegek csontegészségének vizsgálata a diagnózis felállításáig eltelt idő, az etiológiai háttér, a betegek szérum ösztadiol szintje és testtömeg-indexe (BMI) függvényében.

- Milyen a POI-s és korai menopauzás nők kiindulási csontegészségi állapota a diagnózis felállításakor?
- Van-e összefüggés a szérum ösztadiol szint, valamint a csont ásványianyag-sűrűség (BMD) között POI-s és korai menopauzás nők körében?
- Milyen kapcsolat mutatható ki a testtömegindex (BMI) és a csont ásványianyag-sűrűség (BMD) között POI-s és korai menopauzás nők esetében?
- Milyen kapcsolat mutatható ki a diagnózishoz vezető időtartam (a tünetek kezdetétől a diagnózisig eltelt idő) és a csontegészség között, és hogyan tükrözi ez a felismerés hatékonyságát?
- Milyen gyakorisággal fordul elő osteoporosis, osteopenia a POI-ban szenvedő nők körében, különösen a primer és szekunder amenorrhoeás alcsoportokban?
- Van-e különbség a csontsűrűség alakulásában a különböző etiológiai háttérű POI esetek között, különös tekintettel a spontán és iatrogén esetekre?
- Milyen mértékben felel meg a BMD és a T-score a csökkent csontsűrűség kimutatásában POI-s és korai menopauzás betegek esetében, van-e különbség a kettő diagnosztikus értékében?

4. Betegek és módszerek

Vizsgálatunk célja a primer petefészek-elégtelenség (POI) és a korai menopauza (EM) klinikai, hormonális jellemzőinek, az etiológiai háttér időbeli változásainak, valamint a csontegészségi állapot feltérképezése volt. Két egymást kiegészítő vizsgálati szakaszt végeztünk: az első részben a POI etiológiájának időbeli változásait, felismerési gyakoriságát és reprodukzív kimeneteleit elemeztük két, időben elkülöníthető beteg kohorsz összehasonlítása alapján (etiológiai vizsgálat). A vizsgálatunk második részében a csontsűrűség-eltérések és azok befolyásoló tényezőinek értékelésére fókuszáltunk POI és EM diagnózisú nőkben (csontegészség vizsgálat).

4.1. Vizsgálati populáció és adatgyűjtés

Retrospektív módon elemeztük 168 nő (átlagéletkor: $36,52 \pm 8,89$ év) adatait, akiket 2017 januárja és 2024 júniusa között a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának Nőgyógyászati Endokrinológiai és Menopauza Szakrendelésén diagnosztizáltak korai petefészek-elégtelenséggel (POI) vagy korai menopauzával (EM). A bevonási kritériumok között szerepelt, hogy a páciens az utolsó menstruációját követően nem részesült sem hormonpótló kezelésben (HRT), sem hormonális fogamzásgátlásban. A diagnózis a NICE 2015-ös irányelvein alapult (2019-ben felülvizsgálva), miszerint 40 éves kor alatt legalább négy hónapja fennálló amenorrhoea és két, legalább négy hét különbséggel mért, emelkedett FSH-szint (>30 U/L) szükséges a POI megállapításához. Az ezen kritériumokat teljesítőket 40 év alatti nők POI, míg a 40–45 év közöttieket EM kategóriába soroltuk.

A beteg adatokat az elektronikus kórházi rendszerből (eMedSolution és UDMed) nyertük. Rögzítettük az életkort, az utolsó menstruáció időpontját, a testtömegindexet (BMI), valamint a kiindulási hormonprofil (FSH, LH, E2, PRL, TSH, T3, T4), valamint a kórtörténeti adatokat (graviditás, paritás, onkológiai és sebészeti előzmények). Autoimmun szűrés céljából anti-TPO, anti-Tg és mellékvesekéreg antitesteket vizsgáltunk. Genetikai háttér gyanúja esetén kariotipizálást és FMR1 premutáció vizsgálatot is végeztünk. A transzvaginális ultrahangvizsgálatokat kiegészítő tájékoztató jelleggel végeztük a méh és petefészek morfológiájának leírására.

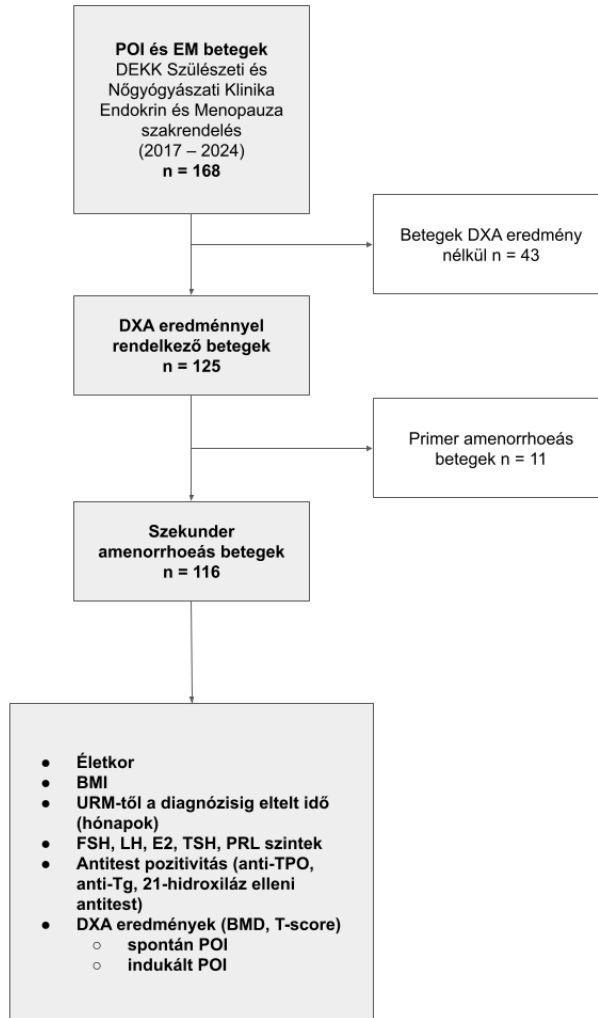
4.1.1. Etiológiai klasszifikációs és összehasonlító elemzés

A vizsgálat első részében a kortárs (2017-2024) POI kohorsz (111 beteg) adatait hasonlítottuk össze egy korábbi, 1978 és 2003 között ugyanezen intézményben gondozott betegcsoport adataival (172 fő), amelynek eredményeit Molnár Zs. és munkatársai 2004-ben közzétették (Molnár, 2004). A két kohorsz kiválasztásakor fontos szempont volt az összehasonlítható mintanagyság, diagnosztikai kritériumok és módszertani konzisztencia. A POI diagnózisához az adott időben alkalmazott klinikai gyakorlatnak megfelelően, a korábbi vizsgálatban a POI definíciója ≥ 40 U/L FSH értékeken alapult, a kortárs kohorsz esetében pedig a NICE-irányelv alapján ≥ 30 U/L értéket alkalmaztunk.

Az etiológiák négy csoportba sorolása a következőképpen történt:

- **Genetikai POI:** ide tartoztak a kromoszóma-rendellenességek (pl. Turner-szindróma, tripla X szindróma) és az FMR1 premutációval járó esetek.
- **Autoimmun POI:** ide soroltuk azokat az eseteket, ahol mellékvesekéreg-ellenes antitestek (21OH-Ab) voltak jelen, klinikailag igazolt Hashimoto-thyreoiditis szerepelt anti-TPO és/vagy anti-thyreoglobulin (Tg) pozitivitással, illetve egyéb ismert autoimmun betegségek (pl. Addison-kór, szisztémás lupus erythematosus, Basedow-kór) fordultak elő. A besorolás a 2016-os ESHRE irányelvek alapján történt, amelyek akkoriban a pajzsmirigy autoimmunitás vizsgálatát is támogatták.
- **Iatrogén POI:** azok az esetek, amelyek kemoterápiához, sugárkezeléshez vagy sebészi petefészek-károsodáshoz köthetők.
- **Idiopátiás POI:** azon nem azonosított etiológiájú esetek, amelynek hátterére teljes kivizsgálás ellenére sem derült fény.

4.1.2. A csontegészség vizsgálata POI és EM betegeknél



3. ábra. A POI és EM betegek csontsűrűség vizsgálati folyamatábrája

Összesen 125 betegnél állt rendelkezésre értékelhető DXA-lelet, így a csontanyagcsere-állapot elemzését ezen páciensek adatai alapján végeztük el. A beválasztás folyamatát az alábbi ábra szemlélteti (3. ábra). A csontsűrűség-mérést (DXA) a diagnózis után egy hónapon belül végeztük el GE Lunar Prodigy Encore (2003) készülékkel. A mérés során az ágyéki gerinc (L1–L4) és a bal oldali combcsont meghatározott pontjain BMD- és T-score-értékeket határoztunk meg (g/cm^2), mivel az alkalmazott rendszer nem szolgáltatott Z-score adatokat. A vizsgálatok során a betegek aktuális BMI-értékeit (kg/m^2) is rögzítettük.

A diagnosztikai késedelem csontsűrűsége gyakorolt hatásának értékeléséhez az utolsó menstruáció (LMP) és a diagnózis felállítása között eltelt hónapok számát vizsgáltuk, amely a felismerés hatékonyságának mutatójaként szolgált. A csontállapot értékelését nemcsak a diagnózisig eltelt idő, hanem a diagnóziskor mért E2-szint alapján is elvégeztük, ennek érdekében a betegeket három kategóriába soroltuk: 5 ng/L alatti, 5–30 ng/L közötti, illetve 30 ng/L feletti E2-szintek szerint. Etiológiai szempontból a betegeket három fő csoportba soroltuk: primer amenorrhoeás esetek, valamint a másodlagos amenorrhoeával járó spontán és indukált (iatrogén) POI-formák. A primer amenorrhoeás csoportba főként olyan betegek kerültek, akiknél genetikai eltérés (pl. Turner-szindróma, egyéb kromoszóma-rendellenességek) állt a háttérben. A másodlagos amenorrhoeás pácienseket két nagy alcsoportba osztottuk: spontán és indukált POI. A spontán csoportba tartoztak az idiopátiás, autoimmun és egyéb nem iatrogén eredetű esetek. Az indukált POI-csoportba azok a nők kerültek, akiknél a másodlagos amenorrhoea sebészi vagy onkológiai beavatkozások következményeként alakult ki.

4.2. Statisztikai analízis

A betegadatokat a PostgreSQL 16.2 adatbázisban tároltuk és kezeltük a megbízható és strukturált adatfeldolgozás érdekében. A vizsgálataink statisztikai elemzéseire Python 3.12-t használtunk, a pandas könyvtárat az adatok kezelésére, a NumPy-t numerikus műveletekhez, valamint a statsmodels könyvtárat modellezéshez. A csoportok közötti különbségek értékelésére khi-négyzet próbát, Fisher-exakt tesztet, Z-tesztet, normál eloszlású adatok esetében kétmintás t-próbát, nem normál eloszlású adatok esetében Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk; az eloszlás normalitását Shapiro–Wilk teszttel ellenőriztük. A folytonos változók közötti lineáris összefüggéseket Pearson-korrelációval vizsgáltuk. $p < 0,05$ értéket tekintettünk statisztikailag szignifikánsnak.

5. Eredmények

5.1. Etiológiai összehasonlító elemzés

1. csoport (kortárs kohorsz): betegjellemzők és az etiológiai eloszlás

Az elemzésbe 111 olyan POI-diagnózissal rendelkező beteg került bevonásra, akiknél teljes körű etiológiai adat állt rendelkezésre. A 2019-2024 között diagnosztizált, kortárs POI kohorszban az átlagéletkor 32.85 ± 8.81 év volt. A vizsgált populációban a betegek 84,7%-a (n

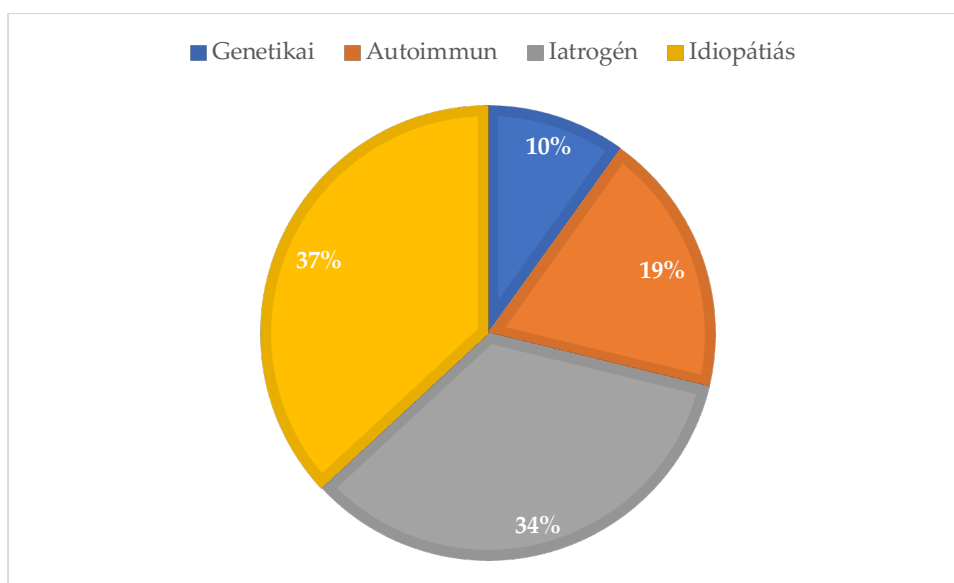
= 94) másodlagos amenorrhoeában, míg 15,3%-a (n = 17) primer amenorrhoeában szenvedett. A tünetek az esetek 40,5%-ában (n = 45) 30 éves kor előtt jelentkeztek, míg 59,5%-ban (n = 66) a 30 és 40 év közötti életkorban kezdődtek (2. táblázat).

2. táblázat. Az 1. csoportba (kortárs kohorsz) tartozó betegek életkori, testtömeg-index és laboratóriumi jellemzői.

	POI betegek (n = 111)	Genetikai POI (n = 11)	Autoimmun POI (n = 21)	Iatrogén POI (n = 38)	Idiopátiás POI (n = 41)
Életkor (dg.) (év ± SD)	32.85 ± 8.81	19.7 ± 7.33	31.55 ± 29.16	35.11 ± 8.49	34.96 ± 6.44
BMI (kg/m ² ± SD)	25.5 ± 5.82	24.42 ± 8.13	25.37 ± 3.67	26.01 ± 6.48	25.33 ± 5.54
FSH (IU/L ± SD)	83.66 ± 42.25	66.66 ± 22.13	70.05 ± 29.16	93.92 ± 44.73	87.37 ± 47.75
LH (IU/L ± SD)	44.75 ± 18.77	35.8 ± 11.26	41.94 ± 17.3	49.03 ± 19.99	45.28 ± 19.65
E2 (ng/L ± SD)	26.35 ± 35.91	30.15 ± 37.55	32.7 ± 36.95	12.52 ± 16.16	33.88 ± 44.16
TSH (mIU/L ± SD)	2 ± 1.5	1.5 ± 0.56	2.04 ± 1.42	2.18 ± 2.11	1.96 ± 0.97
PRL (µg/L ± SD)	10.55 ± 6.1	12.27 ± 9.4	9.65 ± 5.25	11.98 ± 7.69	9.7 ± 4.74

Megjegyzés: A félkövérrel kiemelt értékek statisztikailag szignifikáns különbséget jeleznek az adott soron belüli adatok között (p < 0,05).

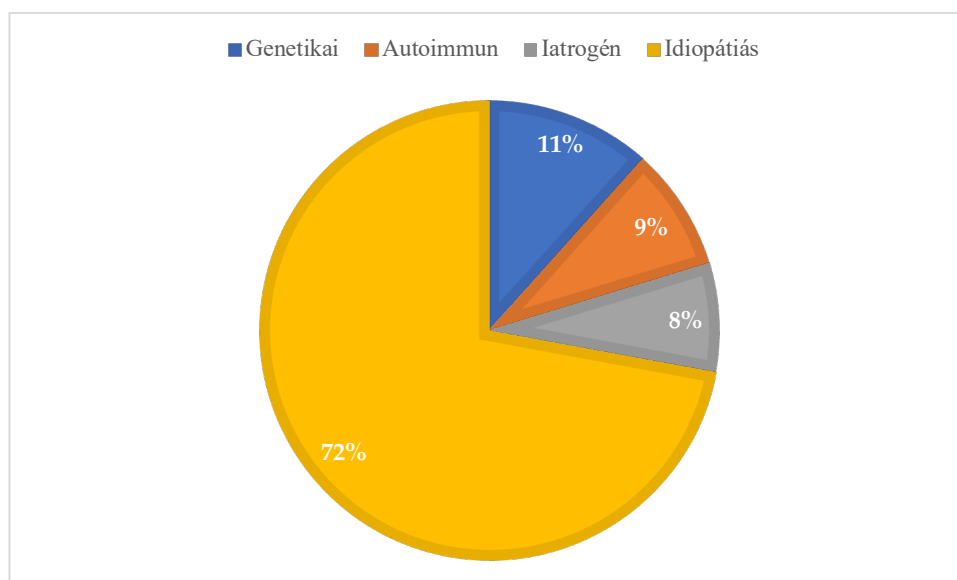
Az okok szerinti megoszlás alapján a POI háttérében 36,9%-ban idiopátiás eredet, 34,3%-ban iatrogén tényezők, 9,9%-ban genetikai eltérések, míg 18,9%-ban autoimmun mechanizmusok álltak (4. ábra).



4. ábra. A POI okainak megoszlása a kortárs kohorszban (2017–2024; N = 111).

2. csoport (korábbi kohorsz): betegjellemzők és az etiológiai eloszlás

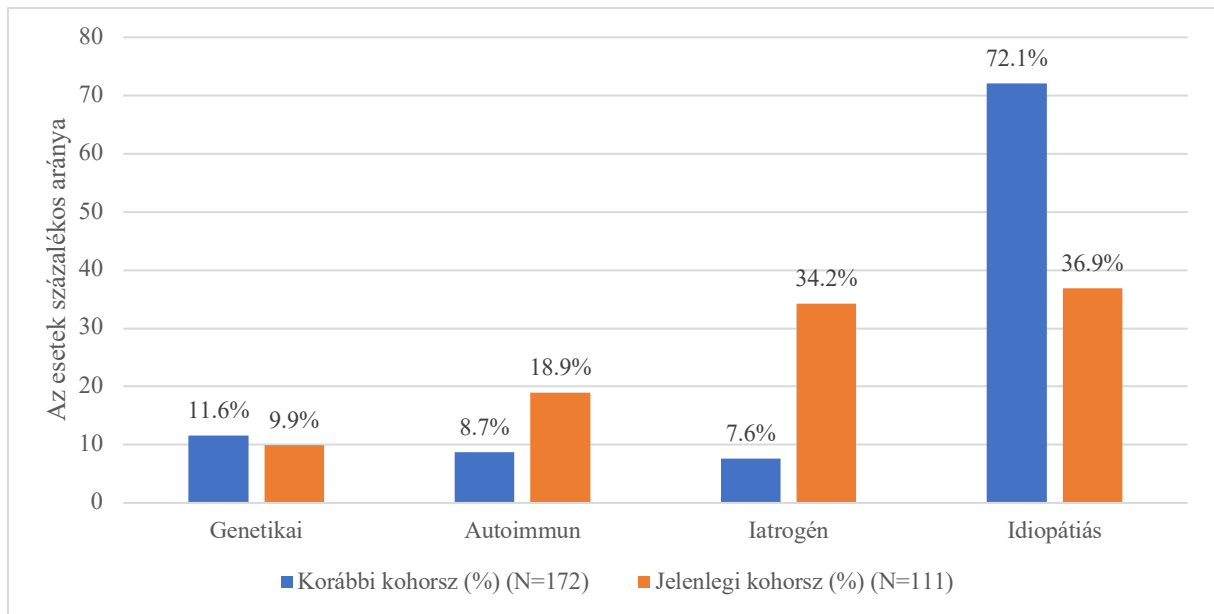
A Molnár és munkatársai által közölt adatok alapján, egy 1978 és 2003 közötti időszakból származó korábbi kohorszban összesen 172 POI-ban érintett beteg szerepelt, akiknél az etiológiai információk teljes körűen rendelkezésre álltak. A betegek átlagéletkora $30,17 \pm 5$ év volt. A vizsgált populációban 89,5%-ban ($n = 154$) másodlagos, míg 10,5%-ban ($n = 18$) primer amenorrhoeát diagnosztizáltak. A tünetek az esetek 48,3%-ában ($n = 83$) 30 éves kor előtt, míg 51,7%-ban ($n = 88$) 30 és 40 éves kor között jelentkeztek. Az etiológiai megoszlás az alábbiak szerint alakult: idiopátiás eredet 72,1% ($n = 124$), genetikai eltérés (beleértve a gonadális diszgenezist) 11,6% ($n = 20$), iatrogén okok 7,6% ($n = 13$), míg autoimmun háttér 8,7% ($n = 15$) esetében volt azonosítható (5. ábra).



5. ábra. A POI okainak előfordulási aránya a korábbi kohorszban (1978–2003; N = 172).

A 1. (kortárs) és 2. (korábbi) csoport összehasonlító elemzése

A POI diagnosztizálásának gyakorisága számottevően eltért a két vizsgált időszakban: míg a korábbi kohorszban évente átlagosan 6,6 esetet azonosítottak, addig a kortárs csoportban ez a szám 13,9-re emelkedett (arányhányados = 2,10; 95% CI: 1,65–2,66; $p < 0,0001$), amit Poisson-modell alapján számítottunk. Ez a 2,1-szeres növekedés szignifikáns emelkedést jelez a felismerési gyakoriságban. Ugyanakkor sem a POI megjelenésének átlagéletkora, sem a 30 év alatti és feletti életkorcsoportba tartozók aránya nem mutatott érdemi eltérést a két kohorsz között.



6. ábra. A POI etiológiai hátterének összehasonlítása a korábbi és a kortárs kohorsz között.

Az etiológiai megoszlás vizsgálata jelentős különbségeket tárt fel a korábbi és a kortárs csoport között, kivéve a genetikai eredetű eseteket (6. ábra). A legszembevetőbb eltérés az iatrogén eredetű POI arányának növekedésében volt tapasztalható: míg 1978–2003 között mindössze az esetek 7,6%-át (13/172) sorolták ebbe a kategóriába, addig a 2017–2024 közötti időszakban ez az arány elérte a 34,2%-ot (38/111). Ez a változás mind a Z-próba ($z = -5,70$; $p < 0,0001$), mind a khi-négyzet próba alapján ($\chi^2 = 30,71$; $p < 0,0001$) statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. Az időbeli összefüggés mélyebb feltárására bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk, ahol a vizsgálati időszak (1978–2003 vs. 2017–2024) szerepelt független változóként. Az eredmények szerint a 2017–2024 közötti diagnózis szignifikánsan nagyobb eséllyel járt iatrogén POI-val (OR = 6,37; 95% CI: 3,20–12,67; $p < 0,0001$), ami a nőgyógyászati és onkológiai klinikai gyakorlat átalakulására utalhat, beleértve a petefészken végzett gyakoribb laparoszkópos sebészi beavatkozásokat és az onkológiai kezelések eredményességének javulását.

Az autoimmun eredetű POI gyakorisága jelentős emelkedést mutatott a két időszak között: míg a korábbi kohorszban ez az arány 8,7% volt (15/172), addig a kortárs csoportban 18,9%-ra (21/111) nőtt (6. ábra). Az emelkedés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult, amit mind a Z-próba ($z = -2,51$; $p = 0,012$), mind a khi-négyzet próba ($\chi^2 = 5,43$; $p = 0,020$) megerősített. Fontos kiemelni, hogy mindkét csoport tartalmazott Hashimoto-thyreoiditises eseteket, ami

részben magyarázhatja a magasabb előfordulást, különösen azokhoz a vizsgálatokhoz képest, amelyek szigorúbb autoimmun diagnosztikai kritériumokat alkalmaztak.

Ezzel szemben az idiopátiás POI esetek aránya szignifikánsan csökkent az elmúlt évtizedekben: míg a korábbi kohorszban az esetek 72,1%-a (124/172) tartozott ebbe a kategóriába, addig a kortárs kohorszban ez az arány 36,9%-ra (41/111) esett vissza (3. ábra). A változás statisztikai szignifikanciáját a Z-próba ($z = 5,86$; $p < 0,0001$) és a khi-négyzet teszt ($\chi^2 = 32,87$; $p < 0,0001$) is megerősítette. Ezek az eredmények egyértelmű etiológiai eltolódásra utalnak, amely a diagnosztikus lehetőségek fejlődésének és a célzottabb kivizsgálásoknak is betudható.

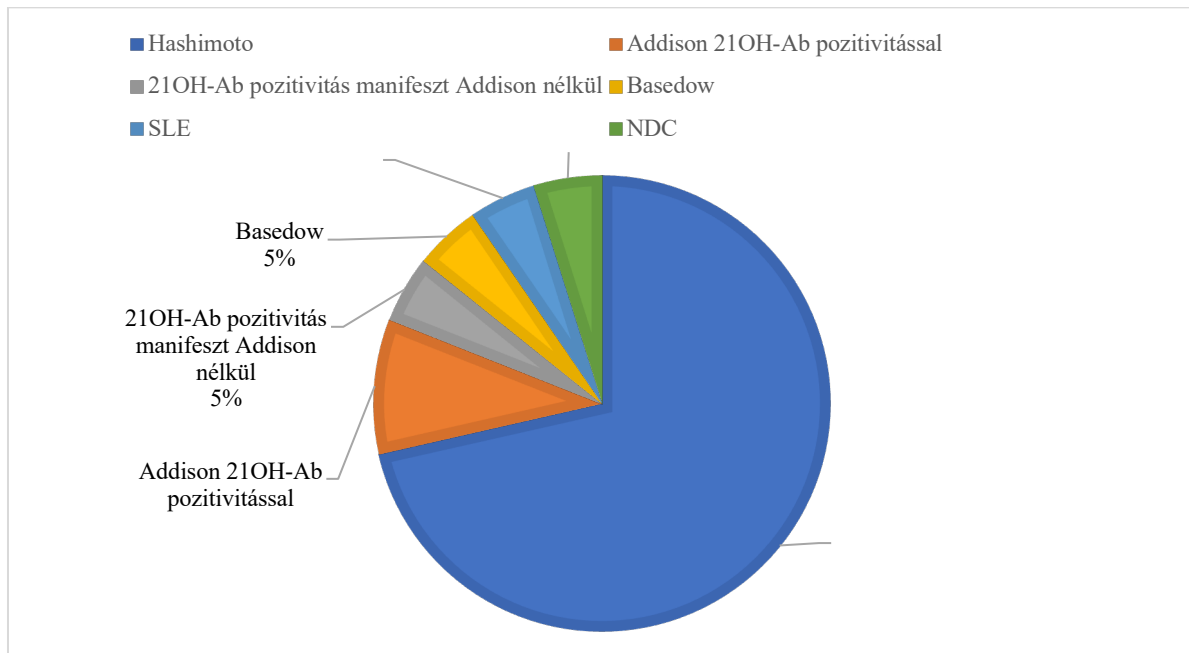
A genetikai, autoimmun és iatrogén háttér részletes összehasonlító elemzése a két POI kohorszban

A korábbi kohorszban 20 páciens (11%) esetében azonosítottak genetikai eredetű POI-t, közülük 15-nél Turner-szindrómát diagnosztizáltak. A dokumentált kariotípusok között szerepelt a klasszikus 45,X0, valamint mozaikformák, mint a 45,X0/46,XX és 45,X0/46,XXq21, továbbá X-kromoszóma delécióval járó variánsok, mint a 46,XXdel(Xq). Négy esetben gonadális diszgenezist írtak le, de szindrómás összefüggést nem tudtak egyértelműen meghatározni. A kortárs kohorszban 11 páciensnél (10%) volt genetikai eredet valószínűsíthető. A legtöbbjük Turner-szindrómával élt, jellemző kariotípusok: 45,X0; 45,X0/46,XX mozaik; 46,X,i(Xq)(15); illetve 46,X,del(Xq). Ezen kívül egy páciensnél Triple X-szindrómát, kettőnél FMR1 premutációt mutattak ki, egy betegnél pedig veleszületett ovarium agenesis volt jelen.

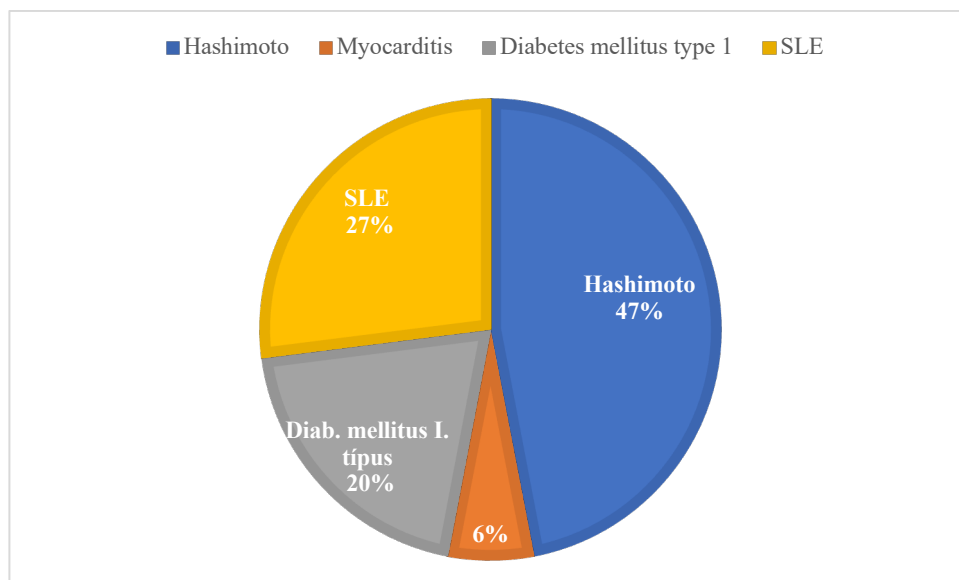
Az idiopátiás POI-ban érintett betegek közül 9 főnek (41-ből) volt pozitív családi anamnézise, és további két esetben (egy iatrogén és egy autoimmun) ismertek voltak családi halmozódásra utaló adatok. Ezen esetek egyikében sem sikerült FMR1 premutációt vagy kromoszóma-rendellenességet igazolni.

A kortárs kohorsz 21 autoimmun eredetű POI-betege közül 15-nél Hashimoto-thyreoiditis, 2-nél Addison-kórt és 21OH-Ab pozitivitást, 1-nél izolált 21OH-Ab pozitivitást (manifeszt Addison nélkül), 1-nél Basedow-kórt, 1-nél szisztémás lupus erythematosus (SLE), 1 esetben pedig nem specifikált kötőszöveti betegség (NDC) állt fenn (7. ábra). A korábbi kohorszban 7 esetben Hashimoto-thyreoiditist, 4-nél SLE-t, 3 esetben 1-es típusú diabetes mellitust, valamint

1 páciensnél krónikus myocarditist dokumentáltak, amely polyglanduláris autoimmun szindrómára (PAS) is utalhat (8. ábra).



7. ábra. Az autoimmun eredetű POI megoszlása a kortárs kohorszban (2017–2024; n = 21).

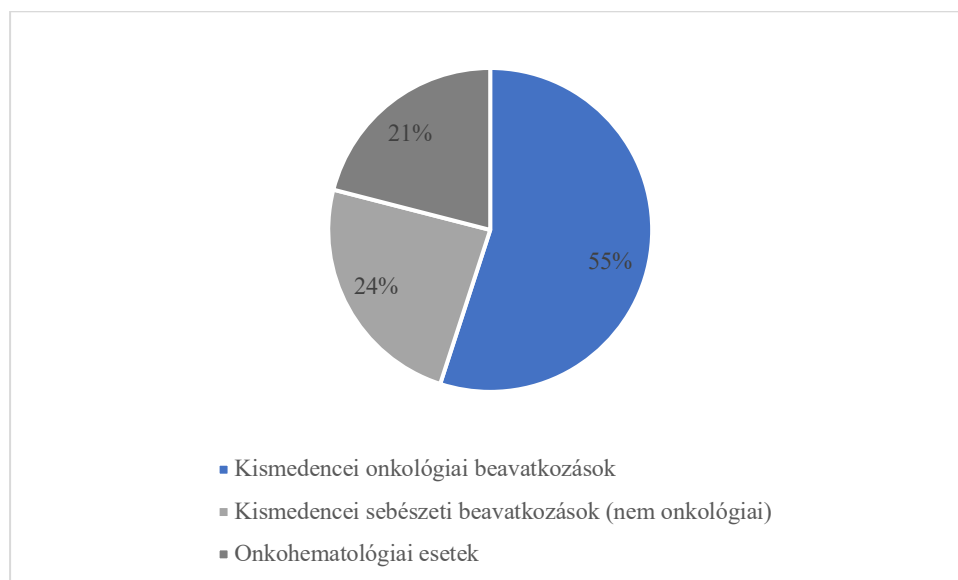


8. ábra. Az autoimmun eredetű POI megoszlása a korábbi kohorszban (1978–2003; n = 15).

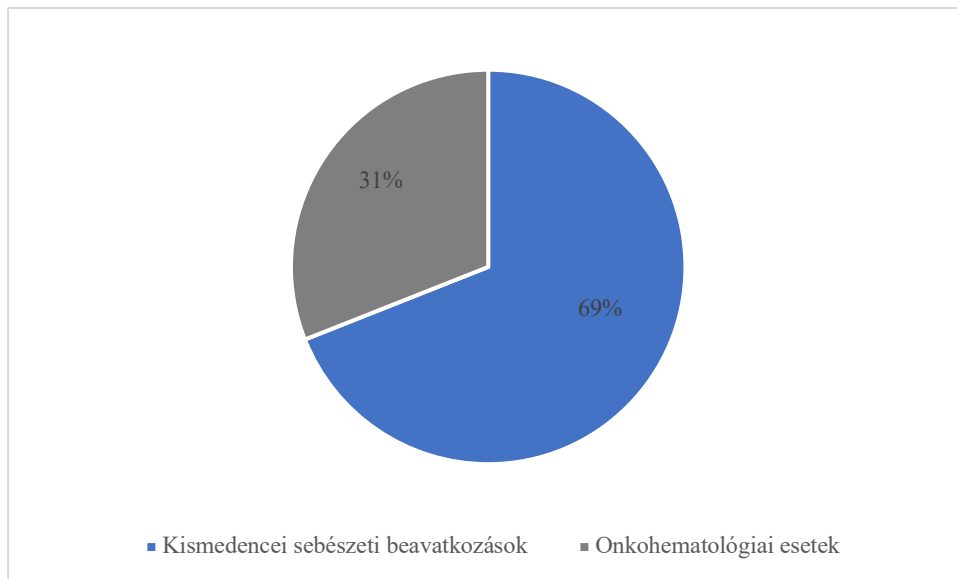
A kortárs kohorszban az iatrogén eredetű POI-ban érintett 38 beteg közül 29 eset (76%) onkológiai kezelés következményeként alakult ki. Ezek közé tartozott 8 hematológiai

malignitás miatt kezelt páciens, valamint 20 olyan nő, akinél kismedencei daganatos megbetegedés miatt végeztek radikális műtétet és kiegészítő kezelést – túlnyomórészt nőgyógyászati eredettel. Egy eset emlődaganathoz kapcsolódott. A fennmaradó 9 eset (24%) nem-onkológiai eredetű sebészi beavatkozásokkal hozható összefüggésbe (9. ábra), ezek között szerepelt endometriózis miatt végzett műtét (5 eset), petefészekciszta-eltávolítás (2 eset), adnexectomia (1 eset), valamint méhartéria-embolizáció (1 eset).

Az iatrogén POI kiváltó okainak időbeli változása szembeötlő. A korábbi kohorszban az esetek 69%-a kismedencei műtéthez, míg 31%-a hematológiai kórképekhez kapcsolódott (10. ábra). A kortárs kohorszban a kismedencei sebészi beavatkozások aránya 79%-ra nőtt (ebből 55,3% onkológiai és 23,7% nem-onkológiai sebészet), míg a hematológiai eredetű esetek aránya 21%-ra csökkent (9. ábra). Figyelemre méltó, hogy a nem-onkológiai sebészi esetek több mint fele (55%) endometriózissal összefüggő beavatkozás volt.



9. ábra. Az iatrogén eredetű POI-esetek megoszlása a kortárs kohorszban (2017–2024; n = 38).



10. ábra. Az iatrogén eredetű POI-esetek megoszlása a historikus kohorszban, 1978–2003; (n =13).

Reprodukción kimenetelek a két vizsgált csoportban

A vizsgált kortárs POI-s betegcsoportban a diagnózist követően összesen tíz terhességet dokumentáltunk. Ebből két eset spontán fogant, míg nyolc esetben asszisztált reprodukció (IVF) révén történt meg a megtermékenyülés, beleértve két esetet, ahol igazoltan petesejt-donációt alkalmaztak. Az IVF-terhességek közül három vetéléssel végződött – egy esetben magzati fejlődési rendellenesség miatt orvosi indikációval történt a terhességmegszakítás. Tizenhárom beteg részesült eredménytelenül termékenységi kivizsgálásban vagy kezelésben meddőségi centrumban. A teljes, 111 főt számláló kortárs POI csoportban az élveszülési arány 6,3% (7/111) volt, ami jól tükrözi, hogy a reprodukív medicina fejlődése ellenére ebben a populációban a gyermekvállalás továbbra is komoly kihívást jelent. A korábbi kohorszban (1978-2003) szintén tíz terhességet regisztráltak, melyek közül öt végződött élveszüléssel, ezekből összesen hat gyermek született, ami hasonlóan alacsony reprodukív sikerességre utal.

5.2 Csontegészség vizsgálat POI és EM betegek körében

A vizsgált időszakban összesen 168 női páciens került be a vizsgálatba, közülük 111 főnél korai petefészkek-elégtelenség (POI), míg 57 esetben korai menopauza (EM) diagnózisa született. A POI-csoport átlagéletkora $32,85 \pm 8,8$ év volt, míg az EM-csoporté $43,67 \pm 2,23$ év. A POI-ban

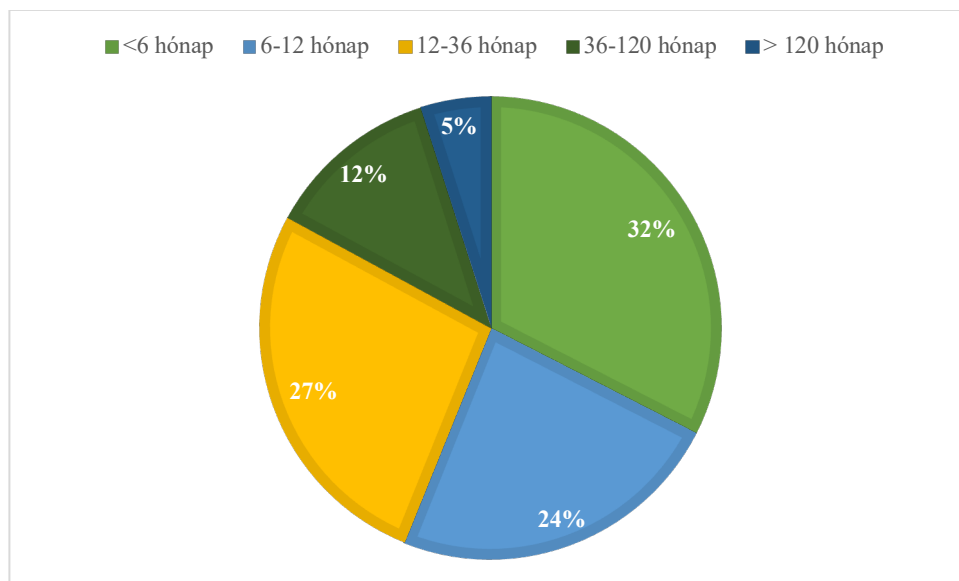
szenvedők közül 17 betegnél (10,1%) primer amenorrhoea állt fenn, míg a fennmaradó 151 eset (94 POI és 57 EM) szekunder amenorrhoeás volt. A testtömegindex (BMI) átlaga mindkét csoportban hasonló értéket mutatott: a POI-csoportban $25,5 \pm 5,81$ kg/m², míg az EM-csoportban $25,23 \pm 4,71$ kg/m² volt. A kiindulási hormonszintekben nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között. A POI-s betegek körében az FSH szint átlaga $83,65 \pm 42,25$ IU/L, az LH szint $44,75 \pm 18,76$ IU/L, az E2 szint mediánja pedig $10,24$ ng/L volt (interkvartilis tartomány: 5–25,29). Az EM-csoportban az FSH $84,79 \pm 38,76$ IU/L, az LH $44,78 \pm 18,81$ IU/L, az E2 mediánja $10,91$ ng/L (interkvartilis tartomány: 6,17–28). A diagnózist követő egy hónapon belül 125 betegnél történt csontsűrűség-mérés (DXA), ezen betegcsoport szolgált a csontanyagcserére vonatkozó elemzések kiindulási populációjaként. Mivel a primer POI esetekben nem volt pontosan meghatározható a diagnózisig eltelt idő, és a 20 év alatti populációra nem állnak rendelkezésre standardizált BMD és T-score referenciaértékek, a csontanyagcsere-analízis kizárólag a szekunder POI-s és EM-es alanyokra terjedt ki. E két csoport összevont elemzése klinikailag indokolt, mivel bár diagnosztikailag külön entitásként szerepelnek, a késői diagnózis következtében kialakuló hosszú távú szövödmények tekintetében folytonosságot képviselnek. A kiindulási klinikai paramétereket, laboratóriumi eredményeket és DXA-adatokat az 1. táblázat foglalja össze.

3. táblázat Az összes POI-s és korai menopauzás beteg és alcsoportjaik életkora, testtömegindexe, hormonlaboratóriumi paraméterei, csontsűrűségi eredményei és a diagnózisig eltelt idő.

	DEXA-val rendelkező POI + EM (N = 125)	Primer POI (N= 9)	Szekunder POI + EM (N = 116)	POI (N = 80)	EM (N = 45)	Spontán POI + EM (N = 75)	Indukált POI + EM (N = 50)
Életkor (év, \pm SD)	37.92 ± 8.01	23.55 ± 11.57	39.04 ± 6.51	34.54 ± 8.08	43.95 ± 2.31	38.37 ± 7.83	37.27 ± 8.3
BMI (kg/m ² , \pm SD)	25.31 ± 5.33	20.79 ± 3.51	25.64 ± 5.31	25.35 ± 5.59	25.21 ± 4.87	24.64 ± 4.35	26.25 ± 6.42
FSH (IU/L, \pm SD)	84.65 ± 39.86	105.06 ± 54.11	83.07 ± 38.44	85.34 ± 41.51	83.49 ± 37.33	81.77 ± 38.12	89.78 ± 42.8
LH (IU/L, \pm SD)	45.46 ± 19.07	49.23 ± 18.45	45.15 ± 19.17	45.77 ± 18.93	44.89 ± 19.55	45.09 ± 17.85	46.15 ± 21.41
E2 (ng/L, med. IQR)	10.26 (5–28.95)	5 (5–8.15)	12.16 (5–29.75)	8.8 (5–25.04)	14.4 (6.23–33.75)	15.44 (5–45.7)	5.76 (5–14.08)
TSH (mIU/L, \pm SD)	1.89 ± 1.43	1.88 ± 0.94	1.89 ± 1.46	2.03 ± 1.65	1.66 ± 0.88	1.87 ± 1.11	1.95 ± 1.88
PRL (ug/L, \pm SD)	10.23 ± 5.24	11.46 ± 4.73	10.14 ± 5.31	10.82 ± 6.05	9.43 ± 3.89	9.86 ± 3.81	10.91 ± 7.27
DXA BMD L1–L4 (g/cm ² , \pm SD)	1.13 ± 0.15	1.02 ± 0.14	1.14 ± 0.15	1.11 ± 0.15	1.16 ± 0.16	1.14 ± 0.15	1.12 ± 0.16
DXA T-score L1–L4, \pm SD	-0.39 ± 1.28	-1.38 ± 1.15	-0.32 ± 1.26	-0.53 ± 1.25	-0.16 ± 1.31	-0.33 ± 1.24	-0.48 ± 1.35
DXA BMD combnyak (g/cm ² , \pm SD)	0.94 ± 0.15	0.88 ± 0.13	0.95 ± 0.15	0.96 ± 0.17	0.91 ± 0.11	0.95 ± 0.16	0.93 ± 0.14
DXA combnyak T-score, \pm SD	-0.39 ± 1.07	-0.83 ± 1.07	-0.36 ± 1.07	-0.27 ± 1.14	-0.59 ± 0.92	-0.36 ± 1.03	-0.43 ± 1.15
Diagnózisig eltelt idő (hónap, medián IQR)	10 (5–26.5)	-	10 (5–26.5)	14 (7–29.5)	7 (4–18)	8 (5–25.5)	14 (7–27)

A POI-ban és korai menopauzában (EM) érintett nők demográfiai, hormonális és csontsűrűségi jellemzői a rendelkezésre álló DXA-adatok alapján. A normális eloszlású változókat átlag \pm szórás (SD), míg a nem normális eloszlású adatokat medián (interkvartilis tartomány, IQR) formájában adtuk meg (pl. E2 és a diagnózisig eltelt idő). Az adatok normalitását Shapiro–Wilk-teszttel ellenőriztük; nem normális eloszlás esetén Mann–Whitney U-tesztet használtunk. A **félkövérrel** kiemelt értékpárok statisztikailag szignifikáns különbséget jeleznek ($p < 0,05$).

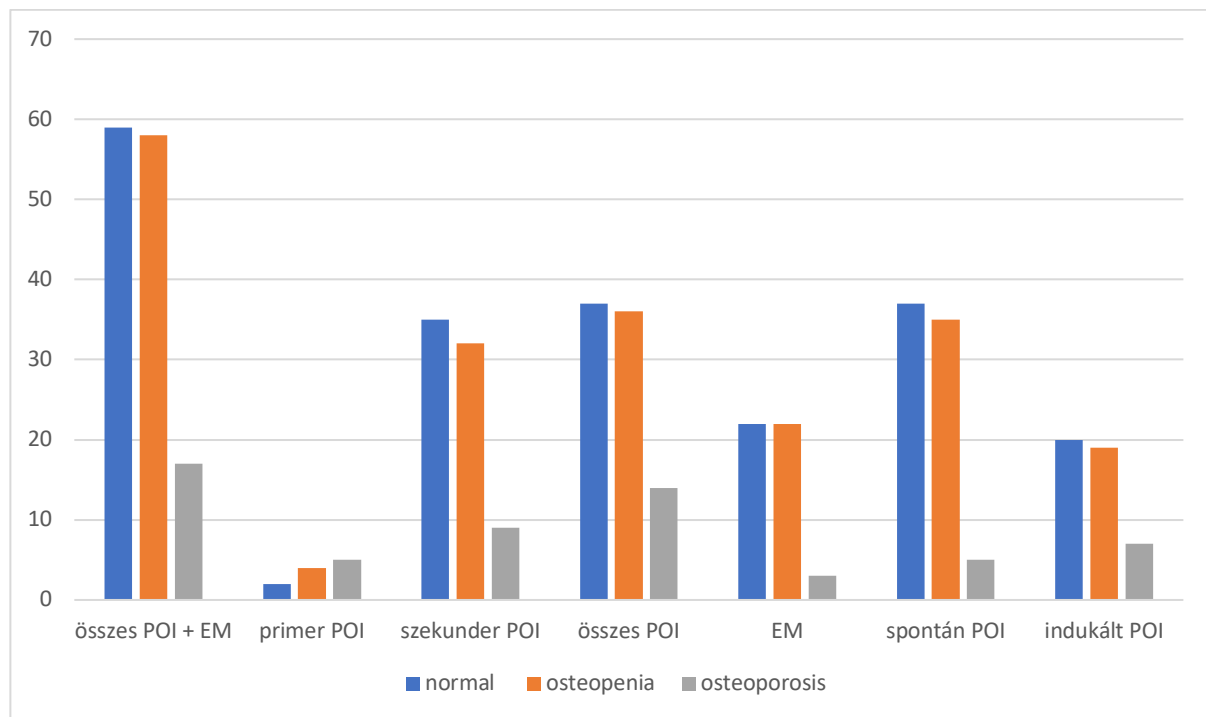
A POI-val és EM-mel diagnosztizált teljes betegpopuláció ($N = 168$) esetében a menstruáció elmaradása és a diagnózis felállítása között eltelt idő mediánja 9 hónap volt (IQR: 5–23,5 hónap), ami a korai felismerés alacsony hatékonyságát tükrözi. Amikor kizárólag a szekunder POI-s és EM-es alcsoportba tartozó azon 116 páciens adatait vizsgáltuk, akiknél csontsűrűség-vizsgálat is történt, a diagnózis késedelmének eloszlása a következőképpen alakult: az esetek 34%-ában a diagnózis a tünetek jelentkezését követő első hat hónapon belül megszületett, míg további 22%-nál ez 6–12 hónapon belül történt meg. Ugyanakkor a betegek jelentős része (27%) csak 1–3 év elteltével került diagnózisra, 12%-nál pedig a diagnózis 3–10 év késéssel született meg. Figyelemre méltó, hogy az esetek 5%-ában a diagnózis felállítása több mint egy évtizedet vett igénybe (11. ábra).



11. ábra. A diagnózisig eltelt idő eloszlása a szekunder POI és korai menopauzás (EM) betegek körében ($N = 116$)

A teljes betegpopulációban és az egyes alcsoportokban (primer POI, szekunder POI, EM, spontán és indukált POI/EM) mért kiindulási csontsűrűségi eredmények a lumbalis és femurnyak régióban, valamint a T-score értékek szórásaival együtt kerültek rögzítésre. A diagnóziskor elvégzett denzitometriás vizsgálatok alapján a csontanyagcsere-károsodás

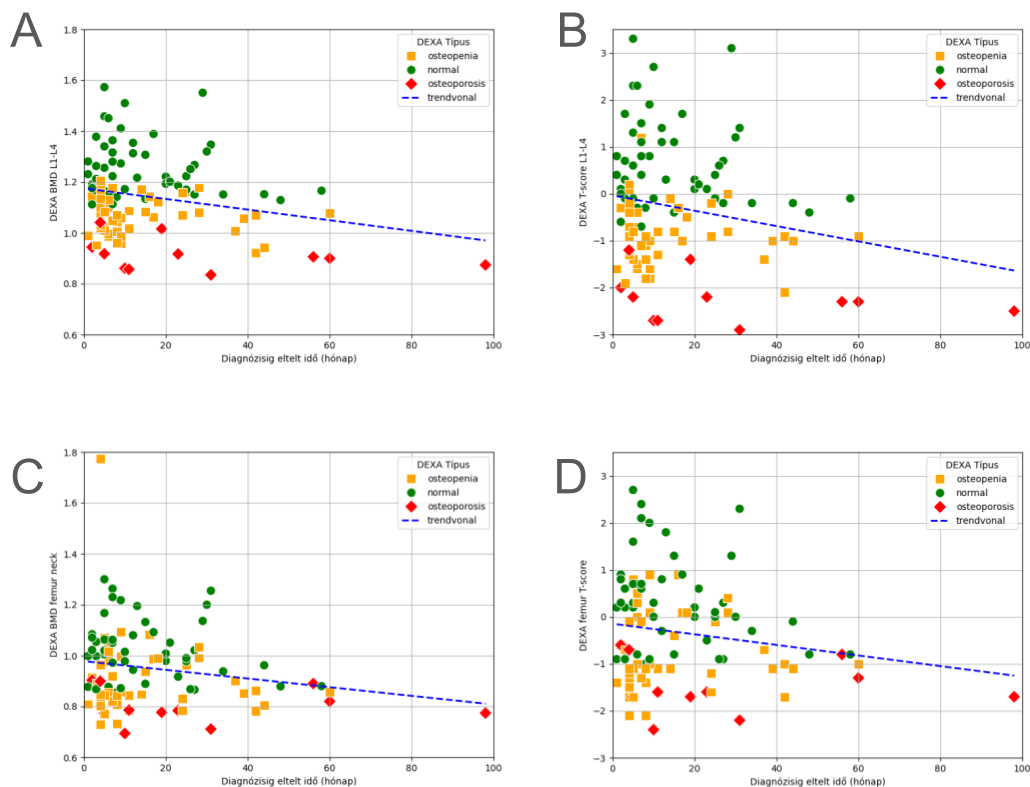
valamennyi csoportban jelentős arányban volt jelen: a teljes POI és EM beteganyagon belül 31%-ban osteopenia, míg 10,1%-ban osteoporosis volt kimutatható (12. ábra).



12. ábra. A normál csontsűrűség, osteopenia és osteoporosis előfordulási aránya a teljes POI+EM betegcsoportban és az alcsoportokban (N = 125).

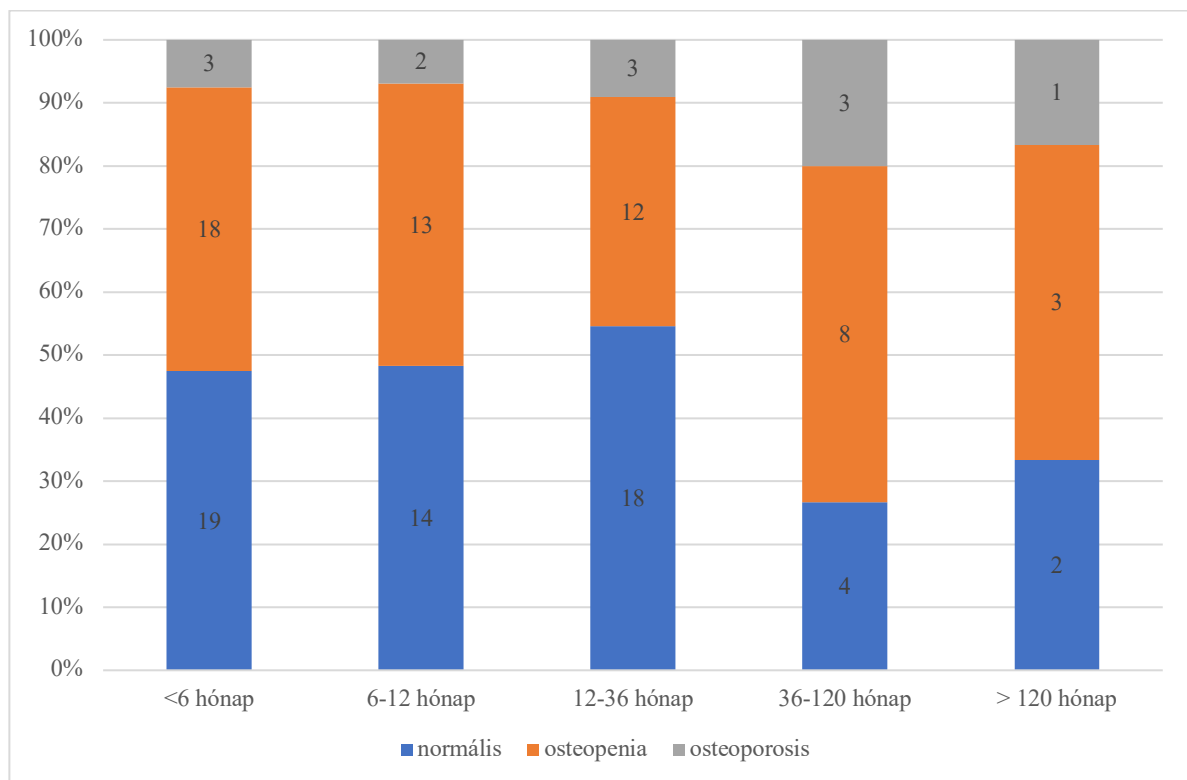
Az osteoporosis előfordulása leggyakrabban a primer POI-s betegek körében volt megfigyelhető (5/9 eset, 55,6%), míg szekunder POI esetén ez az arány jóval alacsonyabbnak bizonyult (9/71, 12,7%). Összességében a POI-s csoport 17,5%-ában (14/80) mutattunk ki osteoporosis-t, szemben az EM csoport 6,7%-os (3/45) arányával, ugyanakkor ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak (Fisher-féle egzakt próba, $p = 0,108$). Az etiológiai alcsoportokat vizsgálva az indukált POI-s betegek 20%-ánál (10/50) igazolódott osteoporosis, míg a spontán POI csoportban ez az arány 9,3% volt (7/75); a különbség itt sem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p = 0,112$), ugyanakkor a megfigyelt trend további vizsgálatot indokolhat. Érdemi eltérést mutatott ugyanakkor a csontsűrűségi állapot megoszlása a diagnózist követő első 12 hónapon belül azonosított indukált és spontán POI esetek között: az indukált csoport 70%-a (14/20) került a nem-normál kategóriába a DXA-vizsgálat alapján, míg a spontán POI csoportban ez az arány 47,8% volt (22/46); a két arány közötti különbség Z-próbával statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,05$).

A diagnózis időpontjában a POI-s betegek jelentős részénél már károsodott csontanyagcserét észleltünk: 43,1%-uk osteopeniás, 10,3%-uk osteoporotikus tartományba esett, míg mindössze 46,6%-uk rendelkezett normál csontsűrűségi értékkel (12. ábra). A korrelációs elemzés negatív összefüggést mutatott ki a diagnózisig eltelt idő és az L1–L4 ágyéki régió BMD- ($r = -0,255$; $p = 0,022$), illetve T-score-értékei között ($r = -0,21$; $p = 0,031$), ami arra utal, hogy a késlekedés a csontállomány romlásával járhat együtt. Bár a femurnyakra vonatkozó adatok is hasonló tendenciát mutattak, ezek az összefüggések statisztikai értelemben nem bizonyultak szignifikánsnak (BMD: $r = -0,18$; $p = 0,06$; T-score: $r = -0,17$; $p = 0,08$) (13. ábra).



13. ábra. A diagnózisig eltelt idő és a csontsűrűség-mérési eredmények közötti összefüggés. (A) Ágyéki gerinc BMD (L1–L4) ($r = -0,225$; $p = 0,022$), (B) Ágyéki gerinc T-score (L1–L4) ($r = -0,211$; $p = 0,031$), (C) Combnyak BMD ($r = -0,18$; $p = 0,06$), (D) Combnyak T-score ($r = -0,17$; $p = 0,08$).

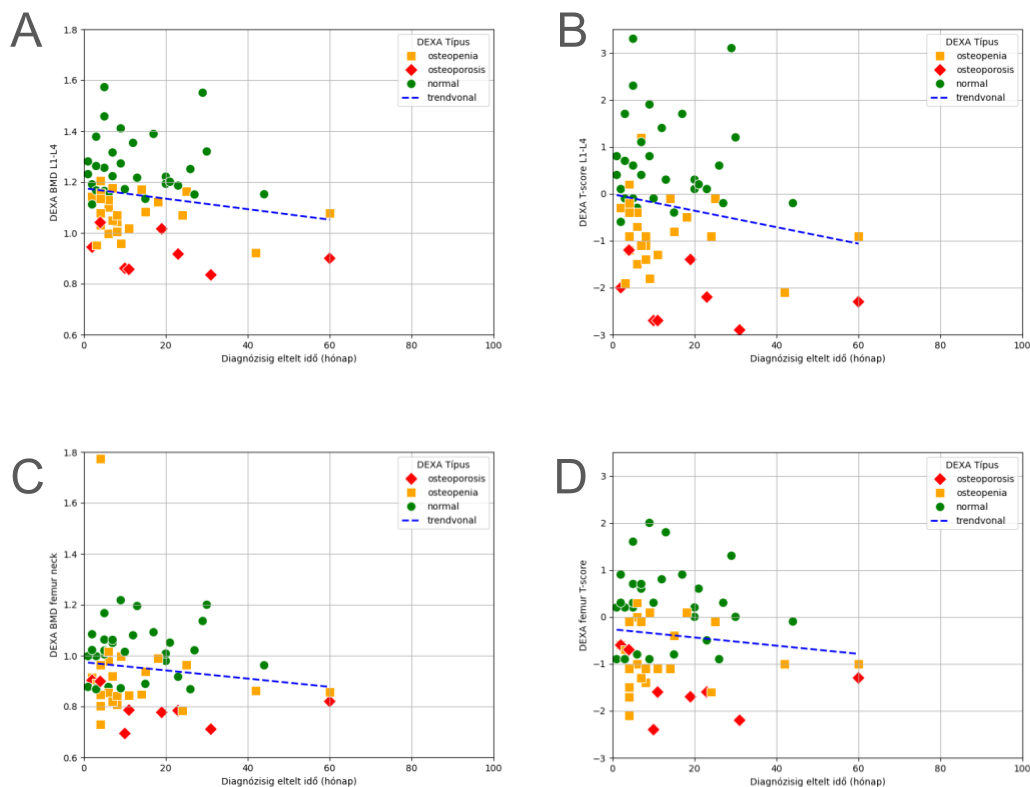
Eredményeink alapján mind a BMD, mind a T-score alkalmas lehet a tartós ösztrogénhiány következtében kialakuló kumulatív csontvesztés jelzésére. Bár a T-score értékek szélesebb tartományban szóródtak (-2,9-től 3,3-ig; átlag: -0,299), így érzékenyebben jelezhetők a súlyosabb csontállomány-romlást, a diagnózisig eltelt idővel való korrelációjuk csupán enyhén maradt el a BMD-értékeké mögött ($r = -0,211$; $p = 0,031$). A T-score értékek nagyobb variabilitása előnyt jelenthet a csontanyagcsere-károsodás széles spektrumának feltérképezésében, különösen előrehaladott esetekben, míg a BMD kissé stabilabb összefüggést mutatott a diagnosztikai késedelemmel ebben az adatbázisban. A diagnózishoz vezető időtartam szerinti bontásban alcsoport-analízist végeztünk, hogy megvizsgáljuk a normál csontsűrűség, osteopenia és osteoporosis eloszlását (14. ábra)



14. ábra. A normál csontsűrűség, az osteopenia és az osteoporosis előfordulási aránya a diagnózisisig eltelt idő alapján képzett csoportokban (N = 125).

A csontsűrűségi státusz és a diagnózisisig eltelt idő közötti összefüggések elemzése alapján egyértelmű tendencia rajzolódott ki: a tünetek megjelenését követő 6 hónapon belül diagnosztizált esetekben a betegek 45%-ának normál BMD-értéke volt, ugyanilyen arányban fordult elő osteopenia, míg osteoporosis csak az esetek 7,5%-ában fordult elő. Ezzel szemben a 3 évnél hosszabb késéssel diagnosztizáltaknál az osteoporosis aránya 25%-ra emelkedett,

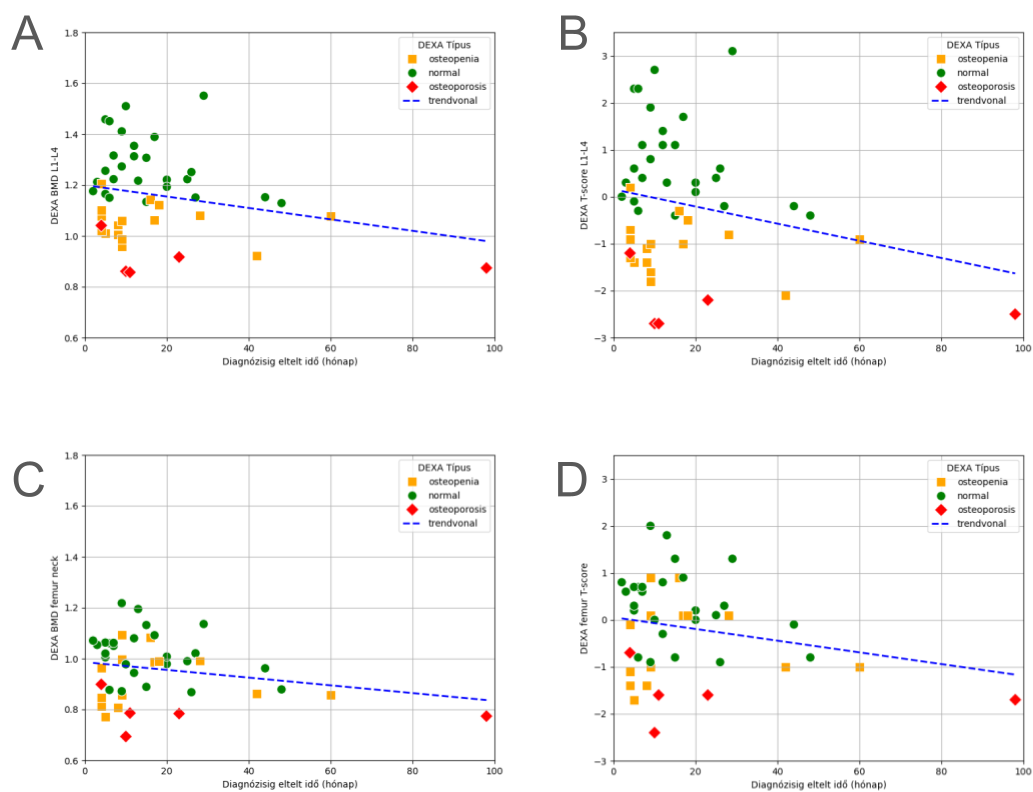
jóllehet ez a különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak, azonban egy emelkedő tendencia megfigyelhető a csontállomány-romlás irányába (14. ábra). Az alacsony kiindulási ösztadiol szint ($E2 \leq 5$ ng/L) markánsabban összefüggött a csontvesztéssel: ebben a betegcsoportban szignifikáns negatív korrelációt találtunk a diagnózisig eltelt idő és az L1–L4 régió BMD-értékei ($r = -0,401$; $p = 0,026$), valamint T-score ($r = -0,377$; $p = 0,036$) között. Az átlagos BMD ebben a csoportban $1,14$ g/cm² volt ($0,874$ – $1,510$), míg az átlagos T-score $-0,26$ ($-2,5$ – $+2,7$) közötti szórással, ami alátámasztja, hogy súlyos ösztrogénhiány esetén a diagnosztikai késedelem különösen kedvezőtlen hatással lehet a csontanyagcserére (15. ábra).



15. ábra. A diagnózisig eltelt idő és az ágyéki gerinc csontsűrűség közötti összefüggés az E2-szintek szerint; (A) BMD (L1–L4) azoknál a betegeknél, akiknél az $E2 \leq 5$ ng/L ($r = -0,41$; $p = 0,02$); (B) T-score (L1–L4) szérumban $E2 \leq 5$ ng/L esetén ($r = -0,38$; $p = 0,036$); (C) BMD (L1–L4) azoknál, akiknél az $E2 > 5$ ng/L ($r = -0,17$; $p = 0,18$); (D) T-score (L1–L4) szérumban $E2 > 5$ ng/L esetén ($r = -0,17$; $p = 0,17$).

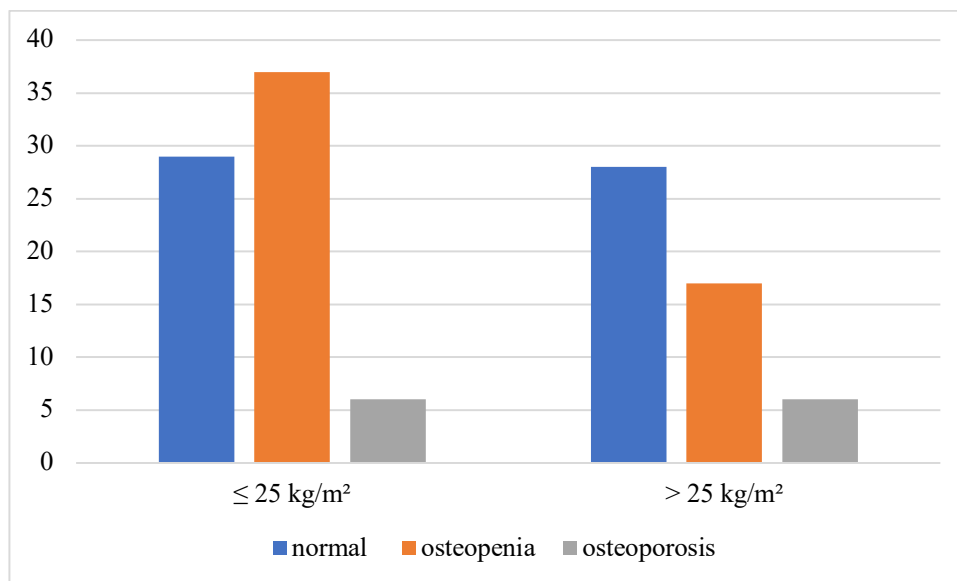
Az $E2 \leq 5$ ng/L csoportban a diagnózisig eltelt idő és a csontsűrűségi mutatók között szignifikáns negatív korreláció mutatkozott, amely a BMD esetében erőteljesebb volt ($r = -0,41$; $p = 0,026$), mint a T-score értékeknél ($r = -0,38$; $p = 0,036$; 6. ábra). Ezzel szemben a

magasabb ösztradiolszintű ($E2 > 5$ ng/L) betegek esetében nem volt kimutatható szignifikáns összefüggés a diagnosztikai késelem és a BMD vagy T-score értékek között, ami összhangban áll az ösztrogén csontvédő hatásával. A további elemzés során a kiindulási $E2$ -értékek alapján három alcsoport került kialakításra (≤ 5 ng/L, $5-30$ ng/L, >30 ng/L). Az eredmények azt mutatták, hogy a csökkent csontsűrűség (osteopenia vagy osteoporosis) előfordulása leginkább az alacsonyabb ösztradiolszinttel rendelkező csoportokat érintette: az $E2 \leq 5$ ng/L csoportban 61,5%, a $5-30$ ng/L csoportban 54,5%, míg a >30 ng/L csoportban 44,4% volt az érintettség aránya. Bár a csökkenő $E2$ -szinttel növekvő csontvesztési kockázat tendenciája megfigyelhető volt, a csoportok közötti különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak.



16. ábra. A diagnózisig eltelt idő és az ágyéki gerinc csontmérései közötti kapcsolat a BMI alapján. (A) BMD (L1–L4) a BMI ≤ 25 kg/m² csoportban ($r = -0,225$; $p = 0,109$). (B) T-score (L1–L4) a BMI ≤ 25 kg/m² csoportban ($r = -0,217$; $p = 0,12$). (C) BMD (L1–L4) a BMI > 25 kg/m² csoportban ($r = -0,23$; $p = 0,11$). (D) T-score (L1–L4) a BMI > 25 kg/m² csoportban ($r = -0,23$; $p = 0,12$).

A testtömegindex (BMI) szerinti alcsoportokban vizsgálva a diagnózisig eltelt idő és a teljes csontsűrűség (BMD) között gyenge negatív korreláció volt megfigyelhető: a BMI ≤ 25 kg/m² csoportban $r = -0,225$ ($p = 0,109$), míg a BMI > 25 kg/m² csoportban $r = -0,234$ ($p = 0,113$). Hasonló összefüggés volt tapasztalható a T-score értékek esetén is: az alacsonyabb BMI-vel rendelkező betegeknél $r = -0,217$ ($p = 0,121$), míg a magasabb BMI-csoportban $r = -0,230$ ($p = 0,121$). Noha ezek az összefüggések statisztikai szignifikanciát nem értek el, az egységesen gyenge negatív trend arra utal, hogy a diagnosztikai késedelem a csontállomány romlásához hozzájárulhat, függetlenül a testtömegindex értékétől (16. ábra)



17. ábra. A normál csontsűrűség, az osteopenia és az osteoporosis megoszlása különböző BMI-csoportokban.

A femur BMD értékek összehasonlítása során a BMI ≤ 25 kg/m² csoportba tartozó betegek esetében nem mutatkozott szignifikáns eltérés az E2 ≤ 5 ng/L és az E2 ≤ 30 ng/L alcsoportok között (Mann–Whitney U: $p = 0,459$). Ugyanakkor szignifikáns különbség volt az 5–30 ng/L és a >30 ng/L közötti csoportok femorális csontsűrűsége között ($p = 0,027$), ami arra utal, hogy a magasabb ösztrogénszintek még alacsonyabb testtömegindex esetén is kedvezőbb csontállapotot eredményezhetnek. A csontállomány állapotát a BMI függvényében is értékeltük: a 25 kg/m² alatti BMI-vel rendelkezőknél a csonttömeg-csökkenés (osteopenia vagy osteoporosis) előfordulása 60,3% volt (29, illetve 10 eset), míg a 25 kg/m² feletti BMI-vel rendelkező csoportban ez az arány 47,2%-nak bizonyult. Bár a különbség statisztikai szignifikanciát nem ért el, a vékonyabb testalkatú betegek körében kedvezőtlenebb csontegészségi tendencia volt megfigyelhető (17. ábra). Amennyiben az analízist BMI kvartilisek

szerint végeztük, a legalacsonyabb („A” csoport: BMI <21,76) és a legmagasabb („D” csoport: BMI \geq 27,86) csoport összehasonlításakor szignifikáns különbséget találtunk a csontegészség károsodás (osteopenia vagy osteoporosis) előfordulásában. Az „A” csoportba tartozó páciensek körében a csökkent csontsűrűség aránya 78,6% volt (22/28 fő), míg a „D” csoportban ez az arány 53,6% volt (15/28 fő). A különbség Z-próbával statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($Z = 1,98$; $p = 0,024$), ami alátámasztja, hogy az alacsony testtömegindex jelentős rizikótényező lehet a csontvesztés szempontjából POI esetén. A BMI kvartilisek határértékei a következők voltak: „A” csoport: BMI <21,76; „B” csoport: 21,76–23,78; „C” csoport: 23,79–27,85; „D” csoport: BMI \geq 27,86.

6. Megbeszélés

6.1. Az etiológiai összehasonlító vizsgálat eredményeinek diszkussziója

A vizsgálat első szakaszának a célja a POI (korai petefészek-elégtelenség) etiológiájának időbeli változásainak feltérképezése volt, különös tekintettel az iatrogén esetek növekvő arányára, valamint azokra a klinikai gyakorlatokra, amelyek potenciálisan módosíthatók. Két, ugyanazon intézményben kivizsgált és diagnosztizált POI betegcsoport összehasonlításával törekedtünk olyan tendenciák azonosítására, amelyek hozzájárulhatnak megelőzési stratégiák kidolgozásához, a fertilitás megőrzéséhez, és a POI-val élő nők hosszú távú egészségi kimeneteleinek és életminőségének javításához.

Intézményünkben 1978 és 2003 között 25 év alatt 172 POI-s beteg került diagnosztizálásra, míg 2017 és 2024 között már 111 nő kapott ilyen diagnózist mindössze nyolc év alatt. Ez az új esetek éves arányában körülbelül 2,1-szeres emelkedést jelez a közelmúltbeli időszakban a korábbihoz képest.

A primer és szekunder amenorrhoea megoszlása, valamint a genetikailag igazolt esetek aránya nem mutatott érdemi változást a két kohorsz összehasonlításakor. Ez részben arra utalhat, hogy a genetikai diagnosztikai lehetőségek még mindig korlátozottak, valamint arra, hogy a POI számos monogénes formáját továbbra sem ismerjük fel. Bár az irodalom a kariotípusvizsgálatot és az FMR1 premutáció szűrését minden POI-ban szenvedő betegnél javasolja, a célzott géntesztek rutinszerű alkalmazása – ideértve a következő generációs szekvenálási (NGS) módszereket is – jelenleg elsősorban anyagi okok és a terápiás következmények hiánya miatt korlátozott (Panay et al., 2024). Noha a teljes genom szekvenálás (WGS) segítségével X-kromoszómához kötött és autoszomális mutációkat is azonosítottak már a POI hátterében (Panay et al., 2020), a legtöbb genetikai tényező továbbra is ismeretlen, ami a kórkép komplex és heterogén genetikai hátterére utal (Cloke & Rymer, 2021; Qin et al., 2015).

Eredményeink alapján az elmúlt évtizedek során jelentős eltolódás figyelhető meg a POI-típusok megoszlásában. Míg a korábbi, 1978–2003 közötti időszakban az esetek 72%-a idiopátiás eredetű volt, ez az arány a 2017–2024 közötti kohorszban 37,6%-ra csökkent, minden bizonnyal a felismert iatrogén és autoimmun esetek emelkedő számának és arányának köszönhetően. A továbbra is nagy arányban jelenlévő idiopátiás esetek hátterében valószínűsíthetően genetikai eltérések húzódnak meg, amelyet alátámaszt az is, hogy az

idiopátiás csoportban a családi halmozódás aránya elérte a 22%-ot. Ez tovább erősíti a részletesebb genetikai vizsgálatok szükségességét ebben a betegcsoportban

Eredményeink összhangban állnak egy 2022-es finn populációalapú vizsgálattal, amely szerint az érintett egyének elsőfokú rokonainál 4,6-szorosára nőtt a POI kialakulásának kockázata a kontrollcsoporthoz képest (Silven et al., 2022). Egy 2023-ban publikált, több generációra kiterjedő családfakutatás pedig 6,3%-os familiáris előfordulási arányt mutatott ki, ha az első-, másod- és harmadfokú rokonokat is figyelembe vették (Verrilli et al., 2023). Bár ezek az arányok alacsonyabbak, mint az általunk idiopátiás alcsoportban megfigyelt 22%-os familiáris halmozódás, a módszertani különbségek miatt a számok nem hasonlíthatók össze közvetlenül. A saját adataink retrospektív adatgyűjtésen alapulnak, és kizárólag az idiopátiás esetekre vonatkoznak, míg az idézett tanulmányok a teljes POI-populációra, valamint eltérő vizsgálati stratégiákkal becsülték a genetikai érintettséget.

Ennek ellenére minden eredmény egy irányba mutat: a familiáris halmozódás szerepe megkerülhetetlen, és arra utal, hogy az idiopátiás POI-esetek egy része valójában fel nem ismert öröklődő formákat takarhat. Ez alátámasztja annak fontosságát, hogy az idiopátiás POI differenciáldiagnosztikájába beépüljön a részletes családi anamnézis felvétele, valamint lehetőség szerint a genetikai vizsgálatok kiterjesztése.

Autoimmun eredetű esetek aránya a vizsgált populációnkban 18,9% volt, ami összhangban áll a legújabb adatokkal: egy nagy létszámú ($N = 610$) kohorszban legalább egy autoimmun betegség jelenlétét 25%-ban mutatták ki POI-ban szenvedő nőknél (Wang et al., 2024). Egy másik, finnországi nyilvántartási alapú vizsgálat szerint a POI-t megelőzően a nők 5,6%-ánál diagnosztizáltak súlyos autoimmun betegséget, és a POI kialakulását követő három évben az új autoimmun kórképek megjelenésének esélye közel háromszorosára nőtt ($OR = 2,6$) (Savukoski et al., 2024).

A poliglanduláris autoimmun szindrómák (PAS), különösen az I-es és II-es típusok, meghatározó szerepet játszanak a POI kialakulásában. Az I-es típus, amely az AIRE gén mutációjához köthető, gyakran tartalmazza a POI-t a tünetegyüttes részeként, többek között Addison-kórral és hypoparathyreosisal együtt. Bár a II-es típus gyakoribb, a POI ritkábban jelenik meg benne (Panay et al., 2020; Savukoski et al., 2024). A PAS fennállása ugyanakkor jelentősen növeli a POI kialakulásának kockázatát; az egyik vizsgálat szerint a POI esélye 25,8-szorosára nő PAS-ben szenvedők esetén a kontrollpopulációhoz képest (Webber et al., 2016).

Emellett becslések szerint az autoimmun eredetű Addison-kórban szenvedő nők akár 10%-ánál is kialakulhat POI, gyakran még a mellékvesekéreg-elégtelenség megjelenése előtt vagy azzal egy időben (Vogt et al., 2021). Ez az összefüggés megerősíti saját eredményeinket is: a vizsgált autoimmun POI-esetek 10%-a szintén társult Addison-kórral, ami a két betegség közötti szoros patofiziológiai kapcsolatot támasztja alá.

Bár az autoimmun eredetű POI és más társbetegségek közötti kapcsolat jól dokumentált, a terápiás lehetőségek továbbra is korlátozottak. A kortikoszteroidokat korábban alkalmazták kezelésként, azonban hatékonyságuk csak bizonyos esetekben mutatkozott meg, és jelenleg nincs olyan immunmoduláló kezelés, amely széles körben, rutinszerűen alkalmazható lenne ebben a betegcsoportban (Levit et al., 2024).

Ugyanakkor az újabb kísérletes eredmények biztató irányt mutatnak. Egy állatkísérletes modellben, amely az autoimmun POI-t szimulálta, a hydroxychloroquin-kezelés kedvező hatást gyakorolt a petefészek működésére: a Treg/Th17 sejtek egyensúlyának szabályozásán keresztül mérsékelte a gyulladást, és részben helyreállította az ovulációs funkciót. Bár ezek az adatok még előzetesek, és kizárólag állatkísérletekből származnak, további klinikai vizsgálatok indokoltak az emberekre vonatkozó alkalmazhatóság megítéléséhez (Shuai et al., 2023).

Eredményeink alapján az iatrogén eredetű POI előfordulása jelentős növekedést mutatott az elmúlt évtizedekben: míg a korábbi kohorszban az esetek mindössze 7,6%-áért volt felelős, addig a jelenlegi csoportban ez az arány elérte a 34,2%-ot. A változás hátterében több tényező is állhat. Egyrészt az adnexumon végzett minimál invazív laparoszkópos nőgyógyászati beavatkozások – különösen az endometriózis miatt végzett petefészek-műtétek – egyre gyakoribbá váltak. Másrészt az onkológiai ellátás fejlődése és a fiatal nők túlélési arányának javulása miatt emelkedik azon betegek száma, akik előzményében a POI okaként feltételezhető gonadotoxikus kezelések szerepelnek, például kemoterápia vagy sugárkezelés.

Ezt támasztják alá a legfrissebb népességalapú adatok is, amelyek szerint a serdülő- és fiatal felnőttkori daganatos betegek körében szignifikánsan gyakoribb a POI kialakulása, mint azoknál a nőknél, akik nem estek át daganatos betegségen (5,4% vs. 2,2%), az igazított relatív kockázat pedig 2,49-nek adódott (Flatt et al., 2023). Mindezek fényében különösen fontos, hogy a termékenység megőrzését célzó szempontokat már a kezelési terv kidolgozásának kezdetén figyelembe vegyék – különösen reproduktív korban lévő nők esetében. Az előzetes tájékoztatás,

valamint az egyénre szabott reprodukciós tervezés az ellátás integráns részét kell, hogy képezze.

Hogyan javíthatók a kezelési eredmények a korai petefészek-elégtelenségben (POI) szenvedő nők esetében, különös tekintettel az iatrogén eredetű formákra?

Az iatrogén eredetű POI esetében a legfontosabb cél a megelőzés, amely többféle fertilitásmegőrző beavatkozást foglal magában. Ide tartozik a petefészek funkciót károsító kezelések megfontolt alkalmazása, a petefészek műtét előtti transzpozíciója, illetve a műtéti technikák során az ovarialis tartalék védelme. Onkológiai kezelés előtt álló nőknél lehetőség szerint endokrinológiai konzultációra is szükség van, különösen akkor, ha fennáll a korai petefészek-kimerülés veszélye. Egyes esetekben, például emlőrák kezelése során, a GnRH-agonista készítmények – mint például a goserelin – alkalmazása előnyös lehet az ovariumfunkció megőrzésére. Egy nemrégiben készült szisztematikus áttekintés szerint a goserelin kemoterápiával történő kombinálása csökkentette a POI kialakulásának kockázatát korai stádiumú emlőrákban szenvedő nők esetében, így ez a megközelítés bizonyos betegcsoportoknál a termékenység védelmének hatékony kiegészítője lehet (Chen et al., 2025).

Fontos azonban hangsúlyozni, hogy a GnRH-analóg terápia nem helyettesíti a cryoprezervációs módszereket – például a petesejt- vagy embriófagyasztást –, amelyek továbbra is a fertilitásmegőrzés arany standardjának tekinthetők (Chen et al., 2025; Panay et al., 2024). Ezen túlmenően egy új, gépi tanuláson alapuló predikciós modell került bevezetésre, amely 88%-os pontossággal képes előre jelezni a kemoterápiát követően kialakuló POI egyéni kockázatát. Ez a megközelítés ígéretes eszköz lehet a személyre szabott onkofertilitási tanácsadásban (Chung et al., 2021).

Egy szisztematikus áttekintés szerint a petefészek transzpozícióját (OT) célszerű mérlegelni premenopauzális nők méhnyakrák kezelésének részeként, mivel az eljárás magas arányban biztosítja a petefészek működésének megőrzését, és eddig nem számoltak be áttét megjelenéséről az áthelyezett petefészekben – ezáltal lehetőséget kínálva az iatrogén menopauza vagy POI megelőzésére (Buonomo et al., 2021; Laios et al., 2022).

Műtéti esetekben, különösen endometriózis kezelése során, elengedhetetlen az egyénre szabott terápiás megközelítés és a hosszú távú gondozás. Endometrioma esetén végzett sebészi beavatkozás előtt körültekintően kell értékelni a páciens életkorát, kiindulási anti-Müllerian

hormon (AMH) szintjét és reprodukciós terveit (Younis & Taylor, 2024). A műtét során, amennyiben vérzéscsillapítás válik szükségessé, előnyben részesítendők az oxidált cellulóz-polimerek és a varrattechnikák a bipoláris koagulációval szemben, mivel ezek kíméletesebbnek bizonyultak az ovarialis tartalék megőrzése szempontjából (Baracat et al., 2019; Park et al., 2021). További szempont lehet a cisztektómia luteális fázisban történő elvégzése, ami tovább csökkentheti az ovarium szöveti károsodásának kockázatát (Wu et al., 2023).

Általánosabb értelemben a jóindulatú nőgyógyászati műtétek – például hysterectomia vagy salpingectomia – is befolyásolhatják a petefészkek működését még akkor is, ha azok megőrzésre kerülnek, ezáltal hozzájárulhatnak az ovarium korai öregedéséhez (Cho & Kyung, 2021). A teljes laparoszkopos hysterectomiát (TLH) követően átlagosan 3,7 évvel korábban jelentkezhethet menopauza (Iyer & Manson, 2023). A kétoldali salpingo-oophorectomia (BSO), amelyet gyakran preventív céllal végeznek – különösen BRCA1/2-mutációhordozók esetében –, hosszú távú túlélési előnyökkel járhat, ugyanakkor elengedhetlenné teszi a személyre szabott hormonpótló kezelés alkalmazását (Bertozzi et al., 2023). Fontos, hogy a betegek részletes tájékoztatást kapjanak arról, hogy valóban indokolt-e a definitív sebészi megoldás jóindulatú panaszok, például rendellenes méhvérzés esetén, valamint a hormonpótlás szerepéről és elérhetőségéről a műtétet követően.

A POI felismerésének növekedése és az etiológiai újraosztályozás lehetséges okai

A korábban vizsgált időszakhoz képest megfigyelt diagnosztikai gyakoriságnövekedés valószínűleg több tényező együttes hatásának eredménye. Az egyik legfontosabb tényező a klinikai tájékozottság javulása, valamint a laboratóriumi háttér fejlődése, amely lehetővé teszi a hormonvizsgálatok szélesebb körű és könnyebb elérését. Emellett a diagnosztikai kritériumok változása ((NICE), 2015; Anasti, 1998), különösen az FSH-határérték 40 IU/L-ről 30 IU/L-re történő csökkentése, hozzájárult a korábbi diagnózisok megszületéséhez és az esetek gyakoribb azonosításához. Ezzel párhuzamosan nőtt a betegek egészségtudatossága is: egyre több nő fordul orvoshoz a menstruációs zavarok vagy meddőségi problémák korai észlelése kapcsán.

A jobb felismerés mellett az etiológiai eloszlásban is jelentős változások figyelhetők meg. Az iatrogén POI aránya számottevően nőtt, ami vélhetően a reprodukív korú nők körében végzett onkológiai és nőgyógyászati beavatkozások számának emelkedésével áll összefüggésben. A daganatos betegségek kezelése terén elért eredmények következtében egyre több hosszú távú túlélőnél jelentkezhethet a kezeléshez köthető gonadotoxicitás. Ugyanakkor környezeti tényezők

és az autoimmun kórképek egyre pontosabb felismerése is hozzájárulhatott a nem idiopátiás esetek arányának emelkedéséhez. Mindezek eredményeként az idiopátiás POI jelenlegi aránya alacsonyabbnak tűnik, ami azonban nem feltétlenül a tényleges esetszám csökkenését, hanem sokkal inkább az egyre pontosabb etiológiai besorolást és a diagnosztikai eszköztár fejlődését tükrözi.

Reproduktív kimenetel

Az elmúlt évtizedek reprodukciós orvostudományi fejlődése ellenére a korai petefészek-elégtelenségben (POI) érintett nők gyermekvállalási esélyei továbbra is korlátozottak. A korábbi kohorsz (1978–2003) adatai szerint tíz terhesség történt, amelyek közül hat élveszüléssel, három vetéléssel, illetve egy méhen kívüli terhességgel végződött. A kortárs kohorszban szintén tíz terhesség fordult elő, ezekből hét esetben született élve gyermek. Ez alapján megállapítható, hogy bár a mai korszerű reprodukciós technológiák szélesebb körben elérhetőek, a sikeres gyermekvállalás továbbra is alacsony arányban valósul meg a POI-ban szenvedő nők körében. A vizsgált populációban mért 6,3%-os élveszülési arány megfelel a korábbi tanulmányok által közölt eredményeknek: egy vizsgálat szerint a POI-ban érintett nők 7,7%-a szült élve, míg spontán fogamzás 8,6%-ban fordult elő (Ishizuka et al., 2021). Egy másik tanulmány 5,8%-os élveszülési arányt jelzett in vitro fertilizáció és embriótranszfer alkalmazásával kezelt POI-páciensek körében (Cambray et al., 2023).

A termékenységi lehetőségek ugyan korlátozottak, de a kezelési eredmények javítása érdekében kiemelten fontos a korai fertilitási tanácsadás, a kezelés előtti ivarsejt- vagy embriófagyasztás, valamint az asszisztált reprodukciós technológiákhoz – beleértve a petesejtdonációt – való hozzáférés biztosítása. Bár új terápiás irányvonalak, például őssejt-transzplantáció vagy immunmoduláció is vizsgálat alatt állnak, ezek klinikai alkalmazhatósága egyelőre nem tekinthető megalapozottnak. Így a reproduktív egészség és életminőség optimalizálása továbbra is multidiszciplináris ellátást és személyre szabott családtervezési stratégiát igényel a POI-val élő nők esetében (Panay et al., 2020).

6.2. Etiológiai összehasonlító vizsgálat korlátai

A vizsgálat egyik legnagyobb erőssége, hogy egyetlen intézményen belül, több évtizedet átfogó kohorsz-adatokra épül, így egységes diagnosztikai módszertan és adatgyűjtés vált lehetővé. A korábbi és a kortárs adatok bevonása növeli a trendek belső érvényességét. Ugyanakkor korlátot

jelent a vizsgálat retrospektív jellege, néhány archív dokumentáció hiányossága, valamint a diagnosztikus kritériumok (például az FSH-határértékek) változása, amelyek részben befolyásolhatták az etiológiai besorolások eltolódását. Emellett az autoimmun POI diagnosztikai megközelítésünk viszonylag tág volt, mivel magában foglalta a Hashimoto-thyreoiditist anti-TPO pozitivitással. Bár ez a vizsgálat idején érvényben lévő irányelveknek (ESHRE 2016, NICE 2019) megfelelt (NICE, 2015; Webber et al., 2016), a pajzsmirigy autoimmunitás gyakori és nem minden esetben áll közvetlen okozati kapcsolatban a POI-val, így az autoimmun esetek arányának túlbecsléséhez vezethetett. A legfrissebb ESHRE ajánlásokat (2024) követve (Panay et al., 2024), a jövőbeni kutatásoknak szigorúbb kritériumokra és a mellékvesekéreg-ellenes antitestek (21OH-Ab) prioritására kellene épülniük a specificitás javítása érdekében.

6.3. A csontegészség vizsgálat diszkussziója

Vizsgálatunkban a korai diagnózis szerepét értékeltük a POI-hoz társuló csontvesztés megelőzésében. Az eredmények azt mutatják, hogy a diagnózisig eltelt idő negatív összefüggést mutat a csontsűrűségi paraméterekkel, így a BMD-vel és T-score-ral. Mind a lumbalis gerincen, mind a combnyakban nő az osteopenia és osteoporosis előfordulása a késlekedő felismerés mértékének növekedésével, azonban a lumbalis csontvesztés érzékenyebbnek tűnik a tartós ösztrogénhiány hatásaira. Alacsonyabb E2-szint és alacsonyabb BMI mellett gyorsabb csonttömeg-csökkenés figyelhető meg, míg túlsúlyos POI-s betegeknél a magasabb ösztrogénszint valamelyest védelmet nyújthat. Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely a diagnóziskésés és a csontanyagcsere összefüggését ilyen egyértelműen demonstrálja, aláhúzva a korai felismerés fontosságát a klinikai gyakorlatban.

A diagnózisisig eltelt idő értelmezése és a klinikai felismerés hatékonysága

A páciensek több mint felénél már a diagnózis pillanatában is károsodott csontanyagcserét detektáltunk, ami nagyrészt a POI késedelmes felismerésének tudható be. Eredményeink alapján az első három év különösen kritikus időszak a csontanyagcsere szempontjából. Noha az esetek 56%-ában egy éven belül megtörtént a diagnózis, a medián késés 9 hónap volt (IQR: 5–23,5), jelezve, hogy egy jelentős betegcsoport esetében a késői diagnózis továbbra is probléma (Sullivan et al., 2016). Ezen megfigyelések hangsúlyozzák, hogy a késlekedés hozzájárulhat a csonttömeg csökkenéséhez, és megnövelheti a törési rizikót, ugyanakkor a

hormonpótlás időben történő elkezdése révén ezek a kedvezőtlen hatások részben mérsékelhetők, sőt bizonyos esetekben javíthatók is.

A kiindulási DXA-eredmények értelmezése POI alcsoportokban, EM-ben és etiológiai kategóriák szerint

Annak ellenére, hogy feltételezhető lenne, hogy a korai diagnózis megelőzi a jelentősebb csontvesztést, bizonyos esetekben — különösen az etiológiai háttér függvényében — már korán kialakult osteoporosist figyeltünk meg. A primer amenorrhoeás betegek körében volt a legrosszabb a csontanyagcsere-állapot, ami várható volt, hiszen serdülőkorban az ösztrogénellátottság kulcsszerepet játszik a maximális csúcs-csonttömeg (PBM) elérésében. Ez a fejlődési szakasz alapvető fontosságú a vázrendszer szempontjából, és meghatározza a későbbi csonttörési kockázatot is (Cipres & Gordon, 2024; Nelson, 2009; Weaver et al., 2016).

Ha ebben az életszakaszban nem biztosított a megfelelő ösztrogénszint, az hosszú távon csökkenti a csontok szilárdságát, és fokozza az osteoporózis kialakulásának veszélyét. Emellett bizonyos genetikai eltérések, például kromoszóma-rendellenességek - különösen a Turner-szindróma - több szinten is negatívan befolyásolják a csontanyagcserét: az ösztrogénhiányon túl veleszületett csontfejlődési zavarokkal és megváltozott növekedési faktor szintekkel is számolni kell (Faienza et al., 2016; Weaver et al., 2016).

A csontanyagcsere károsodásának előfordulása – beleértve az osteopeniát és az osteoporosis – az iatrogén eredetű, indukált POI-ban szenvedő betegeknél gyakrabban volt megfigyelhető, különösen onkológiai vagy sebészi beavatkozások után. A BMD-értékek összehasonlítása során a csonttömeg gyorsabb csökkenése volt észlelhető az indukált POI-csoportban, mint a spontán eredetű eseteknél. Az indukált POI-ban érintett nők esetében az ösztrogénszintek lényegesen alacsonyabbak voltak a spontán esetekhez képest, és ez a különbség szignifikáns volt a statisztikai vizsgálat alapján. Ez a hirtelen ösztrogénszint-csökkenéssel magyarázható, amely fokozott csontvesztéshez vezethet, mivel rövidebb idő alatt indul be intenzívebben a csontlebontás. Az eredmények rávilágítanak az iatrogén tényezők potenciális szerepére a csonttömeg romlásában, ezért ezen betegek esetében indokolt lehet a gyakoribb kontrollvizsgálat és az egyénre szabott prevenciós stratégia.

Ezzel szemben az EM-csoportban ritkábban fordult elő csontanyagcsere-zavar, amit részben a rövidebb diagnózishoz vezető idő magyarázhat (EM: medián 7 hónap [IQR: 4–18] vs. POI: 14

hónap [IQR: 7–29,5]; $p = 0,025$). További tényező lehet, hogy az EM-ben érintett nők általában már elérték a maximális csonttömegüket (PBM) az ösztrogénhiány bekövetkezése előtt. Feltételezhető, hogy a 40 év feletti, menopauzához közeledő nők, illetve kezelőorvosaik nagyobb arányban ismerik fel az amenorrhoea mögöttes jelentőségét, ezáltal az érintettek gyorsabban jutnak diagnózishoz, mint a fiatalabb életkorban jelentkező POI-esetekben.

Összefüggés a diagnózisig eltelt idő, az E2-szintek és a csontsűrűség között

Eredményeink alapján azoknál a nőknél, akiknél az ösztrogénhiány kezdetétől számítva hosszabb idő telik el a diagnózis felállításáig, nagyobb arányban fordul elő csontvesztés, amit az alacsonyabb BMD- és T-score-értékek is tükröznek. Ugyanakkor úgy tűnik, hogy a csontanyagcsere hanyatlásának mértékét az ösztrogénhiány súlyossága és a testtömegindex is befolyásolhatja. A legsúlyosabb hipoösztrogén állapotban ($E2 \leq 5$ ng/mL) a diagnosztikus késelem még markánsabb csontvesztéssel járhat, különösen az ágyéki gerinc régiójában, ahol a trabekuláris csontállomány dominál, mely érzékenyebb a hormonális változásokra. A femurnyak BMD-értékei és T-score-ja nem mutattak statisztikailag szignifikáns összefüggést az eltelt idővel, ami összhangban van azzal a megfigyeléssel, hogy a túlnyomórészt kortikális szerkezetű csontterületeken a csontvesztés lassabban alakul ki az ösztrogénhiány korai fázisában (Compston et al., 2019; Emmanuelle et al., 2021; Lauretani et al., 2008).

Érdekes módon az elemzésünkben a diagnózishoz vezető idő és a csontállapot közötti kapcsolat valamivel erőteljesebbnek mutatkozott a BMD-értékek esetében, mint a T-score-oknál. Ez azzal magyarázható, hogy a BMD közvetlenül a csont ásványianyag-tartalmát méri, így pontosabban tükrözheti az ösztrogénhiány összesített hatását. Ezzel szemben a T-score egy fiatal felnőttekre vonatkozó referenciaértékhez viszonyított standardizált mutató, amelyet nagyobb mértékben befolyásolhat az egyéni eltérésekből fakadó variabilitás. Bár mindkét mérőszám hasznosnak bizonyult, a BMD következetesebb összefüggést mutatott a diagnosztikai késelemmel.

Fontos megjegyezni, hogy bár az észlelt korrelációk statisztikailag szignifikánsak voltak, az alacsony r-értékek csak gyenge lineáris kapcsolatot jeleznek. Ennek ellenére az egyértelmű trendek alátámasztják, hogy a diagnózisig eltelt idő releváns tényező a csontanyagcsere szempontjából, még ha az összefüggések erőssége mérsékelt is maradt.

Összefüggés a diagnózisig eltelt idő, a BMI és a csontsűrűség között

Az alacsonyabb testtömegindexű ($BMI < 25$) nők esetében a csökkent ösztrogénszintekhez

kedvezőtlenebb csontanyagcsere-eredmények társultak, ami arra utal, hogy a hormonhiány erőteljesebb hatást gyakorol a csontokra a soványabb egyéneknél. Ezzel szemben a túlsúlyosabb csoportban ($BMI \geq 25$) az ösztrogénszint nem mutatott szoros összefüggést sem a BMD-, sem a T-score-értékekkel. E megfigyelések alapján feltételezhető, hogy a magasabb BMI részben ellensúlyozza az ösztrogénhiány csontokra gyakorolt káros hatását, mérsékelve a csonttömeg-vesztést. Ez a jótékony hatás valószínűleg a fokozott mechanikai terhelés és a zsírszövettel arányos mértékű aromatáz aktivitás eredménye, aminek hatására a keringő androgének ösztrogénekké konvertálódnak. A BMI kvartilisek szerinti elemzésünk alapján az alacsony testtömegindex szignifikánsan gyakoribb csontanyagcsere-csökkenéssel társult, ami alátámasztja a sovány testalkat önálló rizikótényező szerepét POI esetén. A testtömegindex és a csontásványi denzitás közötti pozitív kapcsolatot több korábbi kutatás is megerősítette (Cherukuri et al., 2021; Li, 2022; Lloyd et al., 2014; Sermin Kilic et al., 2024). Mindez rávilágít arra, hogy az ösztrogénhiányos állapotok korai felismerése és megfelelő kezelése kiemelten fontos, különösen az alacsonyabb testtömegű nők esetében, akiknél nagyobb a csonttrikuláz kockázata.

6.4. A diagnosztikai késedelem csökkentése POI esetén – stratégiák a korai felismerés és gondozás javítására

A korai petefészek-elégtelenség (POI) felismerésének elhúzódása komoly, hosszú távú egészségügyi következményekkel járhat, különös tekintettel a csontanyagcsere-re. Azok a nők, akiknél több mint egy év telik el a menstruációs zavarok megjelenése és a diagnózis felállítása között, gyakrabban mutatnak alacsonyabb csontsűrűségi értékeket, mint azok, akik időben részesülnek diagnózisban. Bár az utóbbi években nőtt a POI ismertsége, számos vizsgálat rávilágított arra, hogy a tünetek megjelenése és a betegség felismerése között akár évek is eltelhetnek. Ennek oka gyakran az, hogy a menstruációs zavarokat átmeneti tényezőknél – például stressznek – tulajdonítják, így a kivizsgálás elmarad. A késlekedés következtében tartós ösztrogénhiány alakul ki, ami fokozza a csontvesztés kockázatát (Alzubaidi et al., 2002; Papat et al., 2009).

Ennek megelőzése érdekében kulcsfontosságú lenne, hogy mind a betegek, mind az egészségügyi szakemberek körében növekedjen a POI tüneteivel kapcsolatos ismeret, valamint javuljanak a szűrési lehetőségek és irányelvek annak érdekében, hogy a betegség korábban felismerhető legyen. A menstruációs ciklus zavarait gyakran alábecsülik vagy nem tekintik

komoly jelnek, ami jelentős diagnosztikai késlekedéshez vezethet. POI esetén azonban a korai azonosítás különösen nagy jelentőséggel bír, hiszen időben megkezdett kezeléssel mérsékelhetők a hosszú távú következmények, így például a csontvesztés mértéke vagy a csontritkulás kialakulása (Alzubaidi et al., 2002).

Mivel az idő döntő tényező a diagnózis szempontjából, elengedhetetlen, hogy az érintettek és az őket ellátó szakemberek is jobban felismerjék a betegségre utaló jeleket. A kockázat csökkentése érdekében javasolt a részletes anamnézis felvétele, beleértve a családi előzményeket és egyéb hajlamosító tényezők feltérképezését is. Emellett a megfelelő klinikai és genetikai tanácsadás segíthet abban, hogy a nők megfelelő információ birtokában dönthessenek a kezelési lehetőségeikről és a jövőbeli családtervezésről (Armeni et al., 2021).

Iatrogén menopauza, különösen onkológiai eredetű POI esetén, lehetőség nyílik az ellátás javítására, ha az endokrinológiai konzultációt már az onkológiai tervezés korai szakaszába integrálják. Petefészek-műtét vagy gonadotoxikus kezelés előtt javasolt minél előbb endokrinológushoz irányítani a betegeket, hogy felmérhető legyen az ösztrogénhiány kialakulásának kockázata, és lehetőség legyen preventív hormonpótlás elindítására. Amennyiben a daganat hormonreceptor-státusza ezt lehetővé teszi, célszerű a hormonterápia mihamarabbi bevezetése, ezzel csökkentve az ösztrogénhiány szisztémás hatásait.

A korai menopauzát sem szabad alábecsülni: megfelelő kezelés nélkül a hosszú távú egészségkárosodás – például csontritkulás – kockázata jelentősen nő. Ezért a korai menopauzán áteső nők számára indokolt a hormonpótlás biztosítása legalább a természetes menopauza átlagos életkoráig, ezzel is mérsékelve az ösztrogénhiányból fakadó szövődeményeket (Panay et al., 2024; Panay et al., 2020).

A csontsűrűség felmérését (DXA-vizsgálat) minden POI-diagnóziskor ajánlott elvégezni. A további vizsgálatok szükségességét az első eredmények, az egyéni rizikófaktorok és a hormonterápiához való adherencia határozza meg. A Nemzetközi Menopauza Társaság (IMS) ajánlása szerint, ha a csontsűrűség alacsony vagy csontritkulás igazolható, akkor az ismételt DXA méréseket 1–3 évente érdemes elvégezni, a rizikótényezők figyelembevételével. Abban az esetben, ha a BMD normális, és a beteg megfelelően szedi a hormonterápiát, nincs szükség rutinszerű ismétlésre 5 éven belül – ekkor a további kontrollt inkább a klinikai kockázatok alapján kell mérlegelni (Hamoda & Sharma, 2024; Panay et al., 2024).

6.5. A csontegészség vizsgálat korlátai

A jelen tanulmánynak számos korlátja van, amelyek közül elsőként a retrospektív vizsgálati terv említhető. A betegek dokumentációjából származó, helyenként hiányos adatok befolyásolhatták az elemzés teljességét és az adatok integritását. Bár az elemzés során a csontsűrűség (BMD) és a T-score szignifikáns összefüggést mutatott a diagnózis késlekedésével és az ösztrogénhiánnyal, az összefüggés erősségét jelző korrelációs együtthatók alacsonyak maradtak. Ez részben olyan, a vizsgálatban nem kontrollált tényezőknek is tulajdonítható lehet, mint a fizikai aktivitás mértéke, a D-vitamin státusz, a táplálkozási szokások, valamint a genetikai hajlam. A jövőbeli kutatásoknak érdemes lenne multivariáns statisztikai modelleket alkalmazniuk annak érdekében, hogy pontosabb képet kapjunk ezeknek a tényezőknek a relatív hozzájárulásáról és javítsuk a kockázatbecslés prediktív erejét.

Jóllehet a DXA a csontsűrűségmérés jelenlegi klinikai gold standardja, különösen a tartós hipoösztrogén állapotban lévő fiatal nők esetében, bizonyos korlátai ismertek (Meczekalski et al., 2023; Webber et al., 2016). Nem képes megkülönböztetni a trabekuláris és a kortikális csontállományt, nem ad információt a csont minőségéről vagy geometriai jellemzőiről, és például Turner-szindrómában az alacsonyabb testmagasság miatt szükség lehet az eredmények korrigálására is (Meczekalski et al., 2023). További nehézséget jelent, hogy a csontsűrűség és a tényleges törési kockázat közötti kapcsolat POI-ban szenvedő fiatal nők esetén eddig nem került kellőképpen feltérképezésre, ami aláhúzza a komplex csontanyagcsere-állapot pontosabb feltárását célzó diagnosztikai módszerek szükségességét (Meczekalski et al., 2023).

7. Összefoglalás

A korai petefészek-elégtelenség (POI) a 40 év alatti nők egyik legjelentősebb hypoösztrogén állapota, amely nemcsak meddőséggel, hanem súlyos, hosszú távú egészségügyi következményekkel — például osteoporosis és fokozott törési kockázat — is együtt jár.

Etiológiai vizsgálatunk során — amely egyedülálló módon, egyetlen centrum adatain alapulva, bő négy évtized távlatában értékelte a POI etiológiai spektrumának változását — kimutattuk, hogy az idiopathiás esetek aránya jelentősen csökkent (72,1%-ról 36,9%-ra), míg az iatrogén esetek aránya négyszeresére nőtt (7,6%-ról 34,2%-ra), és az autoimmun esetek előfordulása is megduplázódott (8,7%-ról 18,9%-ra). A genetikai eredetű POI aránya változatlan (~10%) maradt. Ezek a változások jól tükrözik a POI klinikai jelentőségének felismerését, a diagnosztikai módszerek fejlődését, a nőgyógyászati és onkológiai beavatkozások számának növekedését, valamint a betegek egészségtudatosságának javulását. A reprodukív kimenetek mindkét kohorszban kedvezőtlenek maradtak, alacsony élveszülési aránnyal, ami aláhúzza a fertilitásmegőrző stratégiák fejlesztésének szükségességét.

Csontsűrűség-vizsgálatunk — tudomásunk szerint elsőként — célzottan értékelte a diagnózisig eltelt idő és a csontanyagcsere-paraméterek (BMD, T-score) közötti kapcsolatot POI és EM esetében. A 2017–2024 közötti időszakban vizsgált 168 beteg adatai alapján a diagnózis idején a páciensek 43,1%-ánál osteopeniát, 10,3%-ánál osteoporosis-t észleltünk. Szignifikáns negatív korrelációt mutattunk ki a diagnóziskésedelem és a csontsűrűség között, amely különösen erős volt a súlyos hypoösztrogén állapotú ($E2 \leq 5$ ng/L) betegekben. Bár az alacsony BMI esetében statisztikai szignifikancia nem igazolódott, egyértelműen kedvezőtlen trend mutatkozott, amely klinikailag fontos jelzés lehet a soványabb betegek nagyobb kockázatára.

Ez az összefüggés ilyen átfogó módon — a hormonális státusz és a testösszetétel együttes figyelembevételével — eddig nem került részletes elemzésre, így eredményeink új nézőpontot kínálnak a diagnosztikai késedelem és a csontanyagcsere kapcsolatának megértésében.

Eredményeink rámutatnak arra, hogy kiemelten fontos a korai felismerés, az individualizált termékenységmegőrző megközelítések alkalmazása, valamint az iatrogén kockázatok tudatosítása. Bár az etiológiára célzott kezelési lehetőségek jelenleg korlátozottak, a háttéroknek kulcsszerepe van a megelőzhető kockázati tényezők azonosításában és a célzott prevenció kialakításában.

A jövőben prospektív, hosszú távú utánkövetéses vizsgálatokra van szükség az iatrogén esetek részletesebb osztályozásához — beleértve a konkrét kemoterápiás protokollok és a sebészeti technikák petefészek funkciót érintő káros hatásainak pontosabb feltérképezését —, ami hozzájárulhat az individualizált onkofertilitási tanácsadáshoz. Emellett fontos cél a genetikai diagnosztika továbbfejlesztése, az immunmodulációs terápia klinikai validálása és a multidiszciplináris ellátás erősítése, hogy a POI-val élő nők reprodukív és általános egészségi kimenetelei javuljanak.

8. Conclusions

Premature ovarian insufficiency (POI) is one of the most significant hypoestrogenic conditions affecting women under 40 years of age, which not only leads to infertility but is also associated with severe long-term health consequences, such as osteoporosis and an increased fracture risk.

In our etiological study — uniquely evaluating the changes in the etiological spectrum of POI over a four-decade period within a single center — we demonstrated that the proportion of idiopathic cases significantly decreased (from 72.1% to 36.9%), while the proportion of iatrogenic cases increased fourfold (from 7.6% to 34.2%), and autoimmune cases also doubled (from 8.7% to 18.9%). The proportion of genetically determined POI remained unchanged (~10%). These changes likely reflect advancements in diagnostic methods, the increasing number of gynecological and oncological interventions, and improved patient health awareness. Reproductive outcomes remained poor in both cohorts, with low live birth rates, highlighting the need for improvement in fertility preservation strategies.

Our bone density study — to our knowledge, the first to specifically evaluate the relationship between diagnostic delay and bone metabolic parameters (BMD, T-score) in POI and early menopause (EM) — included data from 168 patients assessed between 2017 and 2024. At the time of diagnosis, osteopenia was detected in 43.1% and osteoporosis in 10.3% of patients. We demonstrated a significant negative correlation between diagnostic delay and bone density, which was particularly strong in patients with severe hypoestrogenism ($E2 \leq 5$ ng/L). Although statistical significance was not confirmed for low BMI, an unfavorable trend was clearly observed, suggesting an increased bone loss risk in leaner patients.

This relationship — taking into account hormonal status and body composition together — has not been comprehensively analyzed before, making our results an important new perspective for understanding the link between diagnostic delay and bone health.

Our findings emphasize the critical importance of early recognition, individualized fertility preservation approaches, and awareness of iatrogenic risks. Although etiology-targeted treatment options are currently limited, identifying underlying causes plays a crucial role in recognizing preventable risk factors and developing targeted preventive strategies.

In the future, prospective long-term follow-up studies are needed to further classify iatrogenic cases — including the precise impact of specific chemotherapy protocols and surgical techniques on ovarian function — which could contribute to more personalized oncofertility counseling. Furthermore, advancing genetic diagnostics, validating immunomodulatory therapies in clinical practice, and strengthening multidisciplinary care are key to improving both reproductive and general health outcomes in women living with POI.

9. Új megállapítások

- Vizsgálatunk egyedülálló módon, egyetlen centrum adatain alapulva, négy évtized távlatában mutatta be a POI etiológiai megoszlásának változásait. Az idiopathiás esetek aránya jelentősen csökkent (72%-ról 37%-ra), míg a iatrogén esetek aránya négyszeresére nőtt (7,6%-ról 34%-ra), az autoimmun eseteké pedig megduplázódott (9%-ról 19%-ra). A genetikai eredetű POI aránya változatlan (~10%) maradt.
- A POI diagnózisok gyakorisága több mint kétszeresére nőtt (6,6 → 13,9 eset/év), ami az etiológiai spektrum jelentős átrendeződésére, a felismerés javulására és a klinikai tudatosság fokozódására is utalhat.
- Vizsgálatunk — tudomásunk szerint elsőként — egyértelműen kimutatta a diagnózisig eltelt idő és a csontsűrűség közötti összefüggést POI és EM esetében, különösen súlyos ösztrogénhiányos állapotban ($E2 \leq 5$ ng/L). Ez rávilágít a korai felismerés kiemelt jelentőségére a csontvesztés megelőzésében.
- A legalacsonyabb BMI-jű csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a csontérintettség, mely felhívja a figyelmet a soványabb betegek fokozott kockázatára.
- Eredményeink aláhúzzák a korai diagnózis, az ösztrogénhiány időben történő felismerése és a célzott HRT szerepét a csontvesztés megelőzésében POI és EM esetén.

10. Irodalomjegyzék

10.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

A dolgozat elkészítéséhez összesen **142** irodalmi hivatkozás került felhasználásra.

1. (NICE), N. I. o. H. a. C. E. (2015). *Menopause: diagnosis and management. NICE guideline [NG23]*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
2. Albright, F., Smith, P. H., & Richardson, A. M. (1941). Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of the American Medical Association*, 116(22). <https://doi.org/10.1001/jama.1941.02820220007002>
3. Allen, E. G., Charen, K., Hipp, H. S., Shubeck, L., Amin, A., He, W., Nolin, S. L., Glicksman, A., Tortora, N., McKinnon, B., Shelly, K. E., & Sherman, S. L. (2021). Refining the risk for fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI) by FMR1 CGG repeat size. *Genet Med*, 23(9), 1648-1655. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01177-y>
4. Alzubaidi, N. H., Chapin, H. L., Vanderhoof, V. H., Calis, K. A., & Nelson, L. M. (2002). Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 99(5 Pt 1), 720-725. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01962-2](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01962-2)
5. Anasti, J. N. (1998). Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*, 70(1), 1-15. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00099-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00099-5)
6. Armeni, E., Paschou, S. A., Goulis, D. G., & Lambrinoudaki, I. (2021). Hormone therapy regimens for managing the menopause and premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 35(6), 101561. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101561>
7. Bachelot, A., Nicolas, C., Gricourt, S., Dulon, J., Leban, M., Golmard, J. L., & Touraine, P. (2016). Poor Compliance to Hormone Therapy and Decreased Bone Mineral Density in Women with Premature Ovarian Insufficiency. *PLoS One*, 11(12), e0164638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164638>
8. Banerjee, S., Chakraborty, P., Saha, P., Bandyopadhyay, S. A., Banerjee, S., & Kabir, S. N. (2012). Ovotoxic effects of galactose involve attenuation of follicle-stimulating hormone bioactivity and up-regulation of granulosa cell p53 expression. *PLoS One*, 7(2), e30709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030709>
9. Baracat, C. M. F., Abdalla-Ribeiro, H. S. A., Araujo, R., Bernando, W. M., & Ribeiro, P. A. (2019). The Impact on Ovarian Reserve of Different Hemostasis Methods in Laparoscopic Cystectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 41(6), 400-408. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692697> (Impacto das diferentes tecnicas hemostaticas empregadas na ooforoplastia videolaparoscopica sobre a reserva ovariana: revisao sistematica e meta-analise.)

10. Behboudi-Gandevani, S., Arntzen, E. C., Normann, B., Haugan, T., & Bidhendi-Yarandi, R. (2023). Cardiovascular Events Among Women with Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Cardiovasc Med*, 24(7), 193. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2407193>
11. Beitzl, K., Ott, J., Rosta, K., Holzer, I., Foesselitner, P., Steininger, J., & Panay, N. (2024). Premature ovarian insufficiency and autoimmune profiles: a prospective case-control study. *Climacteric*, 27(2), 187-192. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2287631>
12. Bertozzi, S., Londero, A. P., Xholli, A., Azioni, G., Di Vora, R., Paudice, M., Bucimazza, I., Cedolini, C., & Cagnacci, A. (2023). Risk-Reducing Breast and Gynecological Surgery for BRCA Mutation Carriers: A Narrative Review. *J Clin Med*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/jcm12041422>
13. Bidet, M., Bachelot, A., Bissauge, E., Golmard, J. L., Gricourt, S., Dulon, J., Coussieu, C., Badachi, Y., & Touraine, P. (2011). Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(12), 3864-3872. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1038>
14. Bove, R., Secor, E., Chibnik, L. B., Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bennett, D. A., & De Jager, P. L. (2014). Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology*, 82(3), 222-229. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000033>
15. Buonomo, B., Multinu, F., Casarin, J., Betella, I., Zanagnolo, V., Aletti, G., & Peccatori, F. (2021). Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer*, 31(3), 360-370. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001774>
16. Cambray, S., Dubreuil, S., Tejedor, I., Dulon, J., & Touraine, P. (2023). Family building after diagnosis of premature ovarian insufficiency: a cross-sectional survey in 324 women. *Eur J Endocrinol*, 188(3). <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad018>
17. Cartwright, B., Robinson, J., Seed, P. T., Fogelman, I., & Rymer, J. (2016). Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*, 101(9), 3497-3505. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4063>
18. Celar Sturm, D., & Virant-Klun, I. (2023). Negative effects of endocrine disruptor bisphenol A on ovarian granulosa cells and the protective role of folic acid. *Reproduction*, 165(5), R117-R134. <https://doi.org/10.1530/REP-22-0257>
19. Chen, D., Kannan, K., Tan, H., Zheng, Z., Feng, Y. L., Wu, Y., & Widelka, M. (2016). Bisphenol Analogues Other Than BPA: Environmental Occurrence, Human Exposure, and Toxicity-A Review. *Environ Sci Technol*, 50(11), 5438-5453. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b05387>

20. Chen, N., Audi Blotta, D., Kim, H. J., Sayeed, S., Cannon, J., Osman, N., Macrito, R., & Lambertini, M. (2025). Efficacy of goserelin in ovarian function suppression and preservation for pre- and perimenopausal breast cancer patients: a systematic review. *Ther Adv Med Oncol*, 17, 17588359251319696. <https://doi.org/10.1177/17588359251319696>
21. Cherukuri, L., Kinninger, A., Birudaraju, D., Lakshmanan, S., Li, D., Flores, F., Mao, S. S., & Budoff, M. J. (2021). Effect of body mass index on bone mineral density is age-specific. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 31(6), 1767-1773. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.027>
22. Cho, H. Y., & Kyung, M. S. (2021). Comparison of Postoperative Ovarian Reserve Function Following Laparoscopic Hysterectomy and Laparoscopic Myomectomy: A Prospective Comparative Pilot Study. *J Clin Med*, 10(14). <https://doi.org/10.3390/jcm10143077>
23. Chon, S. J., Umair, Z., & Yoon, M. S. (2021). Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*, 9, 672890. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.672890>
24. Chung, E. H., Acharya, C. R., Harris, B. S., & Acharya, K. S. (2021). Development of a fertility risk calculator to predict individualized chance of ovarian failure after chemotherapy. *J Assist Reprod Genet*, 38(11), 3047-3055. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02311-0>
25. Chung, H. F., Hayashi, K., Dobson, A. J., Sandin, S., Ideno, Y., Hardy, R., Weiderpass, E., & Mishra, G. D. (2025). Association between endometriosis and type and age of menopause: a pooled analysis of 279 948 women from five cohort studies. *Hum Reprod*. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaf068>
26. Cipres, D. T., & Gordon, C. M. (2024). Primary Ovarian Insufficiency, Bone Health, and Other Outcomes in Adolescents. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 51(4), 663-678. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2024.08.004>
27. Cloke, B., & Rymer, J. (2021). Premature ovarian insufficiency - the need for a genomic map. *Climacteric*, 24(5), 444-452. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1945025>
28. Cohen, J., Chabbert-Buffet, N., & Darai, E. (2015). Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder--a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet*, 32(12), 1709-1712. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0595-y>
29. Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency. (2017). *Obstet Gynecol*, 129(5), e134-e141. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002044>
30. Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet*, 393(10169), 364-376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)

31. Crofton, P. M., Evans, N., Bath, L. E., Warner, P., Whitehead, T. J., Critchley, H. O., Kelnar, C. J., & Wallace, W. H. (2010). Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73(6), 707-714. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03868.x>
32. Cui, J., & Wang, Y. (2024). Premature ovarian insufficiency: a review on the role of tobacco smoke, its clinical harm, and treatment. *J Ovarian Res*, 17(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01330-y>
33. Csehely, S. O., M; Deli T.; Krasznai T.Z.; Jakab A. . (2023). A korai petefészkek-elégtelenség időben történő felismerésének jelentősége. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 86(5), 283-286.
34. Du, J., Wang, X., Wei, M., Huang, Q., Bi, Y., Huang, W., Yuan, L., & Yang, Y. (2022). The probability and possible influence factors of intermittent ovarian function recovery in patients with premature ovarian insufficiency. *Reprod Biomed Online*, 45(6), 1275-1283. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.07.001>
35. Emmanuelle, N. E., Marie-Cecile, V., Florence, T., Jean-Francois, A., Francoise, L., Coralie, F., & Alexia, V. (2021). Critical Role of Estrogens on Bone Homeostasis in Both Male and Female: From Physiology to Medical Implications. *Int J Mol Sci*, 22(4). <https://doi.org/10.3390/ijms22041568>
36. Eshre, A. C., POI, I. M. S. G. G. o., Panay, N., Anderson, R. A., Bennie, A., Cedars, M., Davies, M., Ee, C., Gravholt, C. H., Kalantaridou, S., Kallen, A., Kim, K. Q., Misrahi, M., Mousa, A., Nappi, R. E., Rocca, W. A., Ruan, X., Teede, H., Vermeulen, N.,...Vincent, A. J. (2025). Evidence-based guideline: Premature Ovarian Insufficiency. *Fertil Steril*, 123(2), 221-236. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.11.007>
37. Faienza, M. F., Ventura, A., Colucci, S., Cavallo, L., Grano, M., & Brunetti, G. (2016). Bone Fragility in Turner Syndrome: Mechanisms and Prevention Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 34. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00034>
38. Farquhar, C. M., Sadler, L., Harvey, S. A., & Stewart, A. W. (2005). The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG*, 112(7), 956-962. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00696.x>
39. Faubion, S. S., Kuhle, C. L., Shuster, L. T., & Rocca, W. A. (2015). Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric*, 18(4), 483-491. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484>
40. Fink, D. A., Nelson, L. M., Pyeritz, R., Johnson, J., Sherman, S. L., Cohen, Y., & Elizur, S. E. (2018). Fragile X Associated Primary Ovarian Insufficiency (FXPOI): Case Report and Literature Review. *Front Genet*, 9, 529. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00529>
41. Flatt, S. B., Baillargeon, A., McClintock, C., Pudwell, J., & Velez, M. P. (2023). Premature ovarian insufficiency in female adolescent and young adult survivors of non-

- gynecological cancers: a population-based cohort study. *Reprod Health*, 20(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01559-8>
42. Franca, M. M., & Mendonca, B. B. (2020). Genetics of Primary Ovarian Insufficiency in the Next-Generation Sequencing Era. *J Endocr Soc*, 4(2), bvz037. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz037>
43. Gallagher, J. C. (2007). Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*, 14(3 Pt 2), 567-571. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31804c793d>
44. Golezar, S., Ramezani Tehrani, F., Khazaei, S., Ebadi, A., & Keshavarz, Z. (2019). The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*, 22(4), 403-411. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>
45. Goodman, L. R., Goldberg, J. M., Flyckt, R. L., Gupta, M., Harwalker, J., & Falcone, T. (2016). Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*, 215(5), 589 e581-589 e586. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.029>
46. Gosset, A., Claeys, J. M., Huyghe, E., & Tremollieres, F. (2023). Sexual function and quality of life in women with idiopathic premature ovarian insufficiency. *J Sex Med*, 20(5), 626-632. <https://doi.org/10.1093/jsxmed/qdad006>
47. Hagen-Lillevik, S., Rushing, J. S., Appiah, L., Longo, N., Andrews, A., Lai, K., & Johnson, J. (2021). Pathophysiology and management of classic galactosemic primary ovarian insufficiency. *Reprod Fertil*, 2(3), R67-R84. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0014>
48. Hamoda, H., & Sharma, A. (2024). Premature ovarian insufficiency, early menopause, and induced menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 38(1), 101823. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101823>
49. Han, Y., Dai, Y., Wang, K., Zhang, X., Shao, Z., & Zhu, X. (2025). Post-pandemic insights on COVID-19 and premature ovarian insufficiency. *Open Life Sci*, 20(1), 20221028. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-1028>
50. Harper-Harrison, G. C., K.; Shanahan, M. M. (2024). Hormone Replacement Therapy. In StatPearls (Ed.), *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>
51. Honigberg, M. C., Zekavat, S. M., Aragam, K., Finneran, P., Klarin, D., Bhatt, D. L., Januzzi, J. L., Jr., Scott, N. S., & Natarajan, P. (2019). Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *JAMA*, 322(24), 2411-2421. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19191>
52. Hook, E. B., & Warburton, D. (2014). Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell

line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet*, 133(4), 417-424. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1420-x>

53. Hsieh, Y. T., & Ho, J. Y. P. (2021). Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency—a nationwide Health Insurance Research Database study. *Hum Reprod*, 36(6), 1621-1629. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab025>
54. Huang, Q. Y., Chen, S. R., Chen, J. M., Shi, Q. Y., & Lin, S. (2022). Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review. *Reprod Biol Endocrinol*, 20(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00892-8>
55. Im, C., Lu, Z., Mostoufi-Moab, S., Delaney, A., Yu, L., Baedke, J. L., Han, Y., Sapkota, Y., Yasui, Y., Chow, E. J., Howell, R. M., Bhatia, S., Hudson, M. M., Ness, K. K., Armstrong, G. T., Nathan, P. C., & Yuan, Y. (2023). Development and validation of age-specific risk prediction models for primary ovarian insufficiency in long-term survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study and St Jude Lifetime Cohort. *Lancet Oncol*, 24(12), 1434-1442. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00510-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00510-7)
56. Ishizuka, B. (2021). Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 626924. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.626924>
57. Ishizuka, B., Furuya, M., Kimura, M., Kamioka, E., & Kawamura, K. (2021). Live Birth Rate in Patients With Premature Ovarian Insufficiency During Long-Term Follow-Up Under Hormone Replacement With or Without Ovarian Stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 795724. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.795724>
58. Iyer, T. K., & Manson, J. E. (2023). Hysterectomy with or without ovarian conservation: similar associations with vascular health? *Menopause*, 30(7), 687-689. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002208>
59. Jiao, X., Qin, C., Li, J., Qin, Y., Gao, X., Zhang, B., Zhen, X., Feng, Y., Simpson, J. L., & Chen, Z. J. (2012). Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 27(7), 2201-2207. <https://doi.org/10.1093/humrep/des104>
60. Jones, A. R., Enticott, J., Ebeling, P. R., Mishra, G. D., Teede, H. T., & Vincent, A. J. (2024). Bone health in women with premature ovarian insufficiency/early menopause: a 23-year longitudinal analysis. *Hum Reprod*, 39(5), 1013-1022. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae037>
61. Karadag, C., Demircan, S., Turgut, A., & Caliskan, E. (2020). Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol*, 17(1), 15-20. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.37605>
62. Karamitrou, E. K., Anagnostis, P., Vaitis, K., Athanasiadis, L., & Goulis, D. G. (2023). Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Maturitas*, 176, 107792. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107792>

63. Ke, H., Tang, S., Guo, T., Hou, D., Jiao, X., Li, S., Luo, W., Xu, B., Zhao, S., Li, G., Zhang, X., Xu, S., Wang, L., Wu, Y., Wang, J., Zhang, F., Qin, Y., Jin, L., & Chen, Z. J. (2023). Landscape of pathogenic mutations in premature ovarian insufficiency. *Nat Med*, 29(2), 483-492. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02194-3>
64. Khosla, S., Oursler, M. J., & Monroe, D. G. (2012). Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*, 23(11), 576-581. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.03.008>
65. Laios, A., Otify, M., Papadopoulou, A., Gallos, I. D., & Ind, T. (2022). Outcomes of ovarian transposition in cervical cancer; an updated meta-analysis. *BMC Womens Health*, 22(1), 305. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01887-8>
66. Lauretani, F., Bandinelli, S., Griswold, M. E., Maggio, M., Semba, R., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2008). Longitudinal changes in BMD and bone geometry in a population-based study. *J Bone Miner Res*, 23(3), 400-408. <https://doi.org/10.1359/jbmr.071103>
67. Levit, E., Singh, B., Nylander, E., & Segars, J. H. (2024). A Systematic Review of Autoimmune Oophoritis Therapies. *Reprod Sci*, 31(1), 1-16. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01299-5>
68. Li, M., Zhu, Y., Wei, J., Chen, L., Chen, S., & Lai, D. (2023). The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*, 26(2), 95-102. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2153033>
69. Li, Y. (2022). Association between obesity and bone mineral density in middle-aged adults. *J Orthop Surg Res*, 17(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03161-x>
70. Li, Y., Xia, G., Tan, Y., & Shuai, J. (2020). Acupoint stimulation and Chinese herbal medicines for the treatment of premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*, 41, 101244. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101244>
71. Li, Z., Qi, H., Li, Z., Bao, Y., Yang, K., & Min, Q. (2023). Research progress on the premature ovarian failure caused by cisplatin therapy. *Front Oncol*, 13, 1276310. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1276310>
72. Lin, S., Chen, S., & Zhang, Q. (2025). Factors influencing premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*, 45(1), 2469331. <https://doi.org/10.1080/01443615.2025.2469331>
73. Lindsay, R., Hart, D. M., Aitken, J. M., MacDonald, E. B., Anderson, J. B., & Clarke, A. C. (1976). Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet*, 1(7968), 1038-1041. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)92217-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)92217-0)
74. Lloyd, J. T., Alley, D. E., Hawkes, W. G., Hochberg, M. C., Waldstein, S. R., & Orwig, D. L. (2014). Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos*, 9, 175. <https://doi.org/10.1007/s11657-014-0175-2>

75. Ma, X., Pan, W., Zhu, Z., Ye, X., Li, C., Zhou, J., & Liu, J. (2022). A case-control study of thallium exposure with the risk of premature ovarian insufficiency in women. *Arch Environ Occup Health*, 77(6), 468-477. <https://doi.org/10.1080/19338244.2021.1931797>
76. Meczekalski, B., Niwczyk, O., Bala, G., & Szeliga, A. (2023). Managing Early Onset Osteoporosis: The Impact of Premature Ovarian Insufficiency on Bone Health. *J Clin Med*, 12(12). <https://doi.org/10.3390/jcm12124042>
77. Molnár, Z. J., K. (2004). A korai ovariumelégtelenség előfordulása a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Női Klinikáján 1978 és 2003 között. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 67(5), 269-274.
78. Moore, H. C., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A. A., Gralow, J., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J.,...Investigators, P. S. (2015). Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 372(10), 923-932. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413204>
79. Mu, Z., Shen, S., & Lei, L. (2022). Resistant ovary syndrome: Pathogenesis and management strategies. *Front Med (Lausanne)*, 9, 1030004. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1030004>
80. Nappi, R. E., Cucinella, L., Martini, E., Rossi, M., Tiranini, L., Martella, S., Bosoni, D., & Cassani, C. (2019). Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*, 22(3), 289-295. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1575356>
81. Nelson, L. M. (2009). Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*, 360(6), 606-614. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>
82. Nguyen, H. H., Milat, F., & Vincent, A. J. (2021). New insights into the diagnosis and management of bone health in premature ovarian insufficiency. *Climacteric*, 24(5), 481-490. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1917539>
83. Nie, L., Wang, X., Wang, S., Hong, Z., & Wang, M. (2024). Genetic insights into the complexity of premature ovarian insufficiency. *Reprod Biol Endocrinol*, 22(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01254-2>
84. Nolin, S. L., Glicksman, A., Tortora, N., Allen, E., Macpherson, J., Mila, M., Vianna-Morgante, A. M., Sherman, S. L., Dobkin, C., Latham, G. J., & Hadd, A. G. (2019). Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. *Am J Med Genet A*, 179(7), 1148-1156. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61165>
85. Pacello, P. C., Yela, D. A., Rabelo, S., Giraldo, P. C., & Benetti-Pinto, C. L. (2014). Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric*, 17(4), 342-347. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.860116>

86. Pan, W., Ye, X., Zhu, Z., Li, C., Zhou, J., & Liu, J. (2020). A case-control study of arsenic exposure with the risk of primary ovarian insufficiency in women. *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(20), 25220-25229. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08806-0>
87. Pan, W., Ye, X., Zhu, Z., Li, C., Zhou, J., & Liu, J. (2021). Urinary cadmium concentrations and risk of primary ovarian insufficiency in women: a case-control study. *Environ Geochem Health*, 43(5), 2025-2035. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00775-0>
88. Panay, N., Anderson, R. A., Bennie, A., Cedars, M., Davies, M., Ee, C., Gravholt, C. H., Kalantaridou, S., Kallen, A., Kim, K. Q., Misrahi, M., Mousa, A., Nappi, R. E., Rocca, W. A., Ruan, X., Teede, H., Vermeulen, N., Vogt, E., Vincent, A. J.,...POI, I. M. S. G. G. o. (2024). Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*, 2024(4), hoae065. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae065>
89. Panay, N., Anderson, R. A., Nappi, R. E., Vincent, A. J., Vujovic, S., Webber, L., & Wolfman, W. (2020). Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*, 23(5), 426-446. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>
90. Pankiewicz, K., Chotkowska, E., Nowakowska, B., Gos, M., & Issat, T. (2023). COVID-19-related premature ovarian insufficiency: case report and literature review. *Climacteric*, 26(6), 601-604. <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2246878>
91. Park, S. J., Seol, A., Lee, N., Lee, S., Kim, H. S., & Group, P. S. (2021). A randomized controlled trial of ovarian reserve preservation and hemostasis during ovarian cystectomy. *Sci Rep*, 11(1), 8495. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87965-7>
92. Peng, T., Lv, C., Tan, H., Huang, J., He, H., Wang, Y., Zeng, M., Yi, D., Li, J., Deng, H., Shi, X., & Xiao, H. (2020). Novel PMM2 missense mutation in a Chinese family with non-syndromic premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet*, 37(2), 443-450. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01675-8>
93. Perfetti, R., Bailey, E., Wang, S., Mills, R., Mohanlal, R., & Shendelman, S. (2024). Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the New Aldose Reductase Inhibitor Govorestat (AT-007) After a Single and Multiple Doses in Participants in a Phase 1/2 Study. *J Clin Pharmacol*, 64(11), 1397-1406. <https://doi.org/10.1002/jcph.2495>
94. Peters, A. E., Ford, E. A., Roman, S. D., Bromfield, E. G., Nixon, B., Pringle, K. G., & Sutherland, J. M. (2024). Impact of Bisphenol A and its alternatives on oocyte health: a scoping review. *Hum Reprod Update*, 30(6), 653-691. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmae025>
95. Popat, V. B., Calis, K. A., Vanderhoof, V. H., Cizza, G., Reynolds, J. C., Sebring, N., Troendle, J. F., & Nelson, L. M. (2009). Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(7), 2277-2283. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1878>
96. Puca, E., & Puca, E. (2022). Premature Ovarian Failure Related to SARS-CoV-2 Infection. *J Med Cases*, 13(4), 155-158. <https://doi.org/10.14740/jmc3791>

97. Qin, Y., Jiao, X., Simpson, J. L., & Chen, Z. J. (2015). Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. *Hum Reprod Update*, 21(6), 787-808. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv036>
98. Reininger, N., & Oehlmann, J. (2024). Regrettable substitution? Comparative study of the effect profile of bisphenol A and eleven analogues in an in vitro test battery. *Environmental Sciences Europe*, 36(1). <https://doi.org/10.1186/s12302-024-00900-1>
99. Rocca, W. A., Bower, J. H., Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Grossardt, B. R., de Andrade, M., & Melton, L. J., 3rd. (2007). Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*, 69(11), 1074-1083. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6>
100. Rocca, W. A., Grossardt, B. R., & Shuster, L. T. (2014). Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol*, 389(1-2), 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.01.020>
101. Rocca, W. A., Lohse, C. M., Smith, C. Y., Fields, J. A., Machulda, M. M., & Mielke, M. M. (2021). Association of Premenopausal Bilateral Oophorectomy With Cognitive Performance and Risk of Mild Cognitive Impairment. *JAMA Netw Open*, 4(11), e2131448. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.31448>
102. Rochester, J. R., & Bolden, A. L. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environ Health Perspect*, 123(7), 643-650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
103. Roeters van Lennep, J. E., Heida, K. Y., Bots, M. L., Hoek, A., & collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive, D. (2016). Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 23(2), 178-186. <https://doi.org/10.1177/2047487314556004>
104. Savukoski, S. M., Silven, H., Pesonen, P., Pukkala, E., Gissler, M., Suvanto, E., Ollila, M. M., & Niinimäki, M. (2024). Excess of severe autoimmune diseases in women with premature ovarian insufficiency: a population-based study. *Hum Reprod*, 39(11), 2601-2607. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae213>
105. Schoenaker, D. A., Jackson, C. A., Rowlands, J. V., & Mishra, G. D. (2014). Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*, 43(5), 1542-1562. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu094>
106. Sermin Kilic, B., Yildirim, A., & Atakul, N. (2024). The effect of body mass index on bone density by age distribution in women. *Medicine (Baltimore)*, 103(42), e40129. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000040129>
107. Shankar Kikkeri N, N. S. (2023). Turner Syndrome. In *StatPearls* (Updated 2023 Aug 8 ed.). StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554621/>

108. Shelling, A. N., & Ahmed Nasef, N. (2023). The Role of Lifestyle and Dietary Factors in the Development of Premature Ovarian Insufficiency. *Antioxidants (Basel)*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/antiox12081601>
109. Sherman, S., Pletcher, B. A., & Driscoll, D. A. (2005). Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med*, 7(8), 584-587. <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000182468.22666.dd>
110. Shuai, L., She, J., Diao, R., Zhao, H., Liu, X., Hu, Q., Li, D., Su, D., Ye, X., Guo, Y., Zhong, M., & Wang, L. (2023). Hydroxychloroquine protects against autoimmune premature ovarian insufficiency by modulating the Treg/Th17 cell ratio in BALB/c mice. *Am J Reprod Immunol*, 89(4), e13686. <https://doi.org/10.1111/aji.13686>
111. Silven, H., Savukoski, S. M., Pesonen, P., Pukkala, E., Gissler, M., Suvanto, E., & Niinimäki, M. (2022). Incidence and familial risk of premature ovarian insufficiency in the Finnish female population. *Hum Reprod*, 37(5), 1030-1036. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac014>
112. Sullivan, S. D., Sarrel, P. M., & Nelson, L. M. (2016). Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*, 106(7), 1588-1599. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>
113. Swann, S. A., King, E. M., Tognazzini, S., Campbell, A. R., Levy, S. L. A., Pick, N., Prior, J. C., Elwood, C., Loutfy, M., Nicholson, V., Kaida, A., Cote, H. C. F., & Murray, M. C. M. (2023). Age at Natural Menopause in Women Living with HIV: A Cross-Sectional Study Comparing Self-Reported and Biochemical Data. *Viruses*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/v15051058>
114. Tao, X. Y., Zuo, A. Z., Wang, J. Q., & Tao, F. B. (2016). Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric*, 19(1), 27-36. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1094784>
115. Tawfik, H., Kline, J., Jacobson, J., Tehranifar, P., Protacio, A., Flom, J. D., Cirillo, P., Cohn, B. A., & Terry, M. B. (2015). Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition. *Menopause*, 22(10), 1076-1083. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000444>
116. Thakur, M., Benages, C. A., Feldman, G., & Puscheck, E. E. (2015). Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: results of a cross-sectional study of female patients with classic galactosemia. *Fertility and Sterility*, 104(3). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.334>
117. Thakur, M., Feldman, G., & Puscheck, E. E. (2018). Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *J Assist Reprod Genet*, 35(1), 3-16. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1039-7>
118. Tian, Y., Zhang, X., Xin, Z., Li, C. R., Zhang, F., Deng, H., & Yang, X. (2024). Premature Ovarian Insufficiency Is Associated with Increased Risk of Depression,

- Anxiety, and Poor Life Quality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Alpha Psychiatry*, 25(2), 132-141. <https://doi.org/10.5152/alphapsychiatry.2024.231501>
119. Tsiligiannis, S., Panay, N., & Stevenson, J. C. (2019). Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences. *Curr Vasc Pharmacol*, 17(6), 604-609. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190122101611>
120. Vaananen, H. K., & Harkonen, P. L. (1996). Estrogen and bone metabolism. *Maturitas*, 23 Suppl, S65-69. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(96\)01015-8](https://doi.org/10.1016/0378-5122(96)01015-8)
121. Vabre, P., Gatimel, N., Moreau, J., Gayrard, V., Picard-Hagen, N., Parinaud, J., & Leandri, R. D. (2017). Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health*, 16(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>
122. van der Stege, J. G., Groen, H., van Zadelhoff, S. J., Lambalk, C. B., Braat, D. D., van Kasteren, Y. M., van Santbrink, E. J., Apperloo, M. J., Weijmar Schultz, W. C., & Hoek, A. (2008). Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*, 15(1), 23-31. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180f6108c>
123. van Kasteren, Y. M., & Schoemaker, J. (1999). Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*, 5(5), 483-492. <https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.483>
124. van Zwol-Janssens, C., Pastoor, H., Laven, J. S. E., Louwers, Y. V., & Jiskoot, G. (2024). Sexual function in women with premature ovarian insufficiency (POI): Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, 184, 107994. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.107994>
125. Verrilli, L., Johnstone, E., Welt, C., & Allen-Brady, K. (2023). Primary ovarian insufficiency has strong familiarity: results of a multigenerational genealogical study. *Fertil Steril*, 119(1), 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.09.027>
126. Vogt, E. C., Breivik, L., Royrvik, E. C., Grytaas, M., Husebye, E. S., & Oksnes, M. (2021). Primary Ovarian Insufficiency in Women With Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(7), e2656-e2663. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab140>
127. Voros, C., Mavrogianni, D., Minaoglou, A., Papahliou, A. M., Topalis, V., Varthaliti, A., Mathiopoulos, D., Kondili, P., Darlas, M., Pantou, A., Sina, S., Athanasiou, A., Athanasiou, D., Loutradis, D., & Daskalakis, G. (2025). Unveiling the Impact of COVID-19 on Ovarian Function and Premature Ovarian Insufficiency: A Systematic Review. *Biomedicines*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020407>
128. Wallace, W. H., Thomson, A. B., & Kelsey, T. W. (2003). The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*, 18(1), 117-121. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg016>

129. Wang, V., Walsh, J., Zell, J., Verrilli, L. E., Letourneau, J., Johnstone, E. B., Allen-Brady, K., & Welt, C. K. (2024). Autoimmune Disease is Increased in Women with Primary Ovarian Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae828>
130. Watts, A., Donofry, S., Ripperger, H., Eklund, N. M., Wan, L., Kang, C., Grove, G., Oberlin, L. E., Gujral, S., Vidoni, E. D., Burns, J. M., McAuley, E., Hillman, C. H., Kramer, A. F., Kamboh, M. I., & Erickson, K. I. (2025). Lifetime estrogen exposure and domain-specific cognitive performance: results from the IGNITE study. *Front Aging Neurosci*, 17, 1524474. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1524474>
131. Weaver, C. M., Gordon, C. M., Janz, K. F., Kalkwarf, H. J., Lappe, J. M., Lewis, R., O'Karma, M., Wallace, T. C., & Zemel, B. S. (2016). The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*, 27(4), 1281-1386. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3440-3>
132. Webber, L., Davies, M., Anderson, R., Bartlett, J., Braat, D., Cartwright, B., Cifkova, R., de Muinck Keizer-Schrama, S., Hogervorst, E., Janse, F., Liao, L., Vlaisavljevic, V., Zillikens, C., Vermeulen, N., European Society for Human, R., & Embryology Guideline Group on, P. O. I. (2016). ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*, 31(5), 926-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>
133. Wilkins, J., & Al-Inizi, S. (2021). Premature ovarian insufficiency secondary to COVID-19 infection: An original case report. *Int J Gynaecol Obstet*, 154(1), 179-180. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13719>
134. Wong, M., O'Neill, S., Walsh, G., & Smith, I. E. (2013). Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in pre-menopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol*, 24(1), 133-138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds250>
135. Wu, Q., Yang, Q., Lin, Y., Wu, L., & Lin, T. (2023). The optimal time for laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a prospective randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*, 21(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01109-2>
136. Wu, X., Cai, H., Kallianpur, A., Li, H., Yang, G., Gao, J., Xiang, Y. B., Ji, B. T., Yu, T., Zheng, W., & Shu, X. O. (2014). Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One*, 9(3), e89597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089597>
137. Xu, X., Jones, M., & Mishra, G. D. (2020). Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod*, 35(1), 203-211. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez259>
138. Younis, J. S., & Taylor, H. S. (2024). The impact of ovarian endometrioma and endometriotic cystectomy on anti-Mullerian hormone, and antral follicle count: a

contemporary critical appraisal of systematic reviews. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15, 1397279. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1397279>

139. Yuan, S., Gong, Y., Zhang, Y., Cao, W., Wei, L., Sun, T., Sun, J., Wang, L., Zhang, Q., Wang, Q., Wei, Y., Qian, Z., Zhang, P., & Lai, D. (2025). Brain structural alterations in young women with premature ovarian insufficiency: Implications for dementia risk. *Alzheimers Dement*, 21(3), e70111. <https://doi.org/10.1002/alz.70111>
140. Zhang, S., Liu, Q., Chang, M., Pan, Y., Yahaya, B. H., Liu, Y., & Lin, J. (2023). Chemotherapy impairs ovarian function through excessive ROS-induced ferroptosis. *Cell Death Dis*, 14(5), 340. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05859-0>
141. Zhu, D., Chung, H. F., Dobson, A. J., Pandeya, N., Giles, G. G., Bruinsma, F., Brunner, E. J., Kuh, D., Hardy, R., Avis, N. E., Gold, E. B., Derby, C. A., Matthews, K. A., Cade, J. E., Greenwood, D. C., Demakakos, P., Brown, D. E., Sievert, L. L., Anderson, D.,...Mishra, G. D. (2019). Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health*, 4(11), e553-e564. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0)
142. Zhu, D., Chung, H. F., Pandeya, N., Dobson, A. J., Cade, J. E., Greenwood, D. C., Crawford, S. L., Avis, N. E., Gold, E. B., Mitchell, E. S., Woods, N. F., Anderson, D., Brown, D. E., Sievert, L. L., Brunner, E. J., Kuh, D., Hardy, R., Hayashi, K., Lee, J. S.,...Mishra, G. D. (2018). Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med*, 15(11), e1002704. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002704>

10.2. Az értekezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/442/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

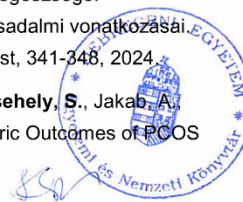
Jelölt: Csehely Szilvia
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Csehely, S.**, Kun, A., Orbán, E., Katona, T., Orosz, M., Krasznai, Z. T., Deli, T., Jakab, A.:
Changing Etiological Spectrum of Premature Ovarian Insufficiency over the Past Decades: a Comparative Analysis of Two Cohorts from a Single Center.
Diagnostics. 15 (13), 1-18, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics15131724>
IF: 3.3 (2024)
2. **Csehely, S.**, Kun, A., Orbán, E., Katona, T., Orosz, M., Herman, T., Krasznai, Z. T., Deli, T., Jakab, A.: Prevalence of Impaired Bone Health in Premature Ovarian Insufficiency and Early Menopause and the Impact of Time to Diagnosis.
J Clin Med. 14 (12), 1-17, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm14124210>
IF: 2.9 (2024)

További közlemények

3. Jakab, A., **Csehely, S.**: Az asszisztált reprodukcióval fogant terhességek szülészeti vonatkozásai.
In: Szeretnénk, ha megszületné! A meddőség orvosi, lélektani és társadalmi vonatkozásai.
Szerk.: Bátki Anna, Mészáros Krisztina, Oriold és Társai Kft., Budapest, 215-225, 2024.
4. Jakab, A., **Csehely, S.**: Az asszisztált reprodukcióval született gyermekek egészsége.
In: Szeretnénk, ha megszületné! A meddőség orvosi, lélektani és társadalmi vonatkozásai.
Szerk.: Bátki Anna, Mészáros Krisztina, Oriold és Társai Kft., Budapest, 341-348, 2024.
5. Orosz, M., Borics, F., Rátonyi, D., Krasznai, Z. T., Vida, B., Herman, T., **Csehely, S.**, Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.: Endocrine Characteristics and Obstetric Outcomes of PCOS Patients with Successful IVF and Non-IVF Pregnancies.
J Clin Med. 13 (18), 1-13, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13185602>
IF: 2.9





6. Orosz, M., Borics, F., Rátonyi, D., Vida, B., **Csehely, S.**, Jakab, A., Lukács, L., Lampé, R., Deli, T.:
Pre-Conception Androgen Levels and Obstetric Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: a
Single-Center Retrospective Study.
Diagnostics. 14, 1-15, 2024.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics14192241>
IF: 3.3
7. **Csehely, S.**, Orosz, M., Deli, T., Krasznai, Z. T., Jakab, A.: A korai petefészkek-elégtelenség
időben történő felismerésének jelentősége.
Magy Noorv Lapja. 86 (5), 283-286, 2023.
8. Herman, T., **Csehely, S.**, Orosz, M., Bhattoa, H. P., Deli, T., Török, P., Laganà, A. S., Chiantera,
V., Jakab, A.: Impact of endocrine disorders on IVF outcomes: results from a large, single-
centre, prospective study.
Reprod. Sci. 30 (6), 1878-1890, 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01137-0>
IF: 2.6
9. Török, P., Naem, A., **Csehely, S.**, Chiantera, V., Sleiman, Z., Laganà, A. S.: Reproductive
outcomes after expectant and surgical management for tubal pregnancy: a retrospective
study.
Minim. Invasive Ther. Allied Technol. 32 (3), 127-135, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13645706.2023.2181091>
IF: 1.7
10. Herman, T., **Csehely, S.**, Orosz, M., Bhattoa, H. P., Deli, T., Török, P., Jakab, A.: Endokrin
kórképek előfordulása és társulása in vitro fertilizációs programban részt vevő nők körében.
Orv. hetil. 163 (18), 712-719, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2022.32372>
IF: 0.6
11. Berczi, A., Sakamoto, S., **Csehely, S.**, Herman, T., Jakab, A.: Genetic concerns and other
offspring health safety issues of assisted reproduction: a literature review = Az asszisztált
reprodukciónal fogant terhességeivel és az abból született utódok genetikai, valamint egyéb
betegségeivel kapcsolatos ismeretek - irodalmi áttekintés.
Magyar Androl. 2022 (1), 15-27, 2022.
12. Csécsei, K., **Csehely, S.**, Póka, R., Zádor, Z., Németh, I., Ringelhan, B., Deliné Molnár, S.,
Jakab, A.: Haemangioma a méhnyakban: 4 eset ismertetése és irodalmi áttekintés.
Orv. hetil. 163 (5), 187-194, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2022.32317>
IF: 0.6





13. Póka, R., Barna, L., **Csehely, S.**, Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Szülés módja és neonatális eredmények: terminuson túl szinguláris fejvégű magzattal spontán vajúdó, először szülő nők körében.
Magyar Nőorv. Lap. 82, 228-234, 2019.
14. Póka, R., Barna, L., **Csehely, S.**, Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O., Tóth, Z.: Születési súly és császármetszés kapcsolata: 37. hetet betöltött, szinguláris fejvégű magzattal spontán vajúdó először szülő nőkben.
Magyar Nőorv. Lap. 82 (2), 56-61, 2019.
15. Póka, R., Barna, L., **Csehely, S.**, Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., Nagyházi, O., Orosz, G. B., Orosz, M., Ördög, L., Sipos, A., Újvári, B., Tóth, Z.: A császármetszés frekvenciájának Robson-féle klasszifikáció szerinti elemzése a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tízéves anyagában.
Magy. Nőorv. Lapok. 80, 76-85, 2017.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,9

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,2**

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.07.07.



11. Tárgyszavak

Magyar: Korai petefészek-elégtelenség, korai menopauza, osteopenia, osteoporosis, POI etiológiája

Angol: Premature ovarian insufficiency, early menopause, osteopenia, osteoporosis, etiology of POI

12. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Jakab Attilának, aki orvosi és PhD-munkám kezdete óta folyamatosan támogatta szakmai fejlődésemet, alakította tudományos gondolkodásmodomat, és példamutatásával emberileg és szakmailag egyaránt inspirált.

Hálás vagyok Dr. Krasznai Zoárd tanár úrnak, aki intézetvezetőként megteremtette a lehetőséget kutatásaim elvégzéséhez.

Külön köszönöm Dr. Kun Adrienn segítségét az adatgyűjtésben, valamint Dr. Deli Tamásnak, Dr. Orosz Mónikának és az Endokrin, Menopauza és Osteoporosis munkacsoport minden tagjának az elmúlt évek során nyújtott támogatásukat és biztatásukat.

Külön szeretnék köszönetet mondani Dr. Katona Tamásnak, akinek segítése és támogatása nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.

Hálás vagyok a DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika valamennyi munkatársának a barátságos, támogató légkörért, amely nagymértékben hozzájárult munkám sikeres megvalósításához.

Végül, de nem utolsósorban szeretném szívből megköszönni páromnak, barátaimnak, testvéremnek, és családomnak, hogy nemcsak a PhD-tanulmányaim alatt, hanem életem minden kihívásában mellettem álltak, és a legnagyobb támogatást nyújtották számomra.

13. Fűggelék