

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025

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

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Csehely Szilvia

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája (Konzervatív Orvostudományok és Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Jakab Attila, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Berta Eszter, PhD

Prof. Dr. Várbiro Szabolcs, MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella, MTA doktora

tagok: Dr. Berta Eszter, PhD

Prof. Dr. Várbiro Szabolcs, MTA doktora

Prof. Dr. László Ádám, PhD

Dr. Keresztúri Attila, PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet tanterme

2025. november 24. 14:00

1. Bevezetés

A korai petefészek-elégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) a 40 éves kor előtt jelentkező, a petefészek funkciójának részleges vagy teljes elvesztésével járó endokrin rendellenesség. Bár ritka állapotnak számít, a nők körülbelül 1–3%-át érinti, és a legújabb nemzetközi metaanalízisek szerint a valós előfordulás 3,5–3,7% körül alakul.

A hypoösztrogenizmus, amely a POI egyik fő jellemzője, felgyorsult csontvesztéshez és osteoporosis kialakulásához vezethet, mivel az ösztrogén kulcsszerepet játszik a csontanyagcsere szabályozásában és a csonttömeg fenntartásában. Lindsay úttörő munkája már korán rámutatott a szintetikus ösztrogénkezelés csontvédő hatására oophorectomizált nők körében, hangsúlyozva az ösztrogén alapvető szerepét a csont egészségének megőrzésében. POI esetén a csontsűrűség jelentősen csökken, és az osteoporosis előfordulási aránya 8–27% között mozog, ami körülbelül 2,5-szer nagyobb kockázatot jelent a normális menopauzális életkorhoz képest. A 45 éves kor előtt bekövetkező menopauza 1,5–3-szorosára növeli a törések esélyét.

A hypoösztrogenizmus rövid távon menstruációs zavarokkal, meddőséggel, hõhullámokkal, hangulati ingadozásokkal és az életminőség romlásával járhat. Hosszú távon pedig fokozott osteoporosis-, kardiovaszkuláris és kognitív kockázattal, valamint korai mortalitással társul. A POI időben történő felismerése és a csontanyagcsere proaktív kezelése kulcsfontosságú az osteoporosis és az ezzel összefüggõ szövõdmények megelőzése szempontjából.

A POI kialakulásának hátterében számos tényező állhat. Az etiológiai felosztás alapján megkülönböztetünk genetikai eredetű formákat, amelyek leggyakrabban a Turner-szindrómához és más kromoszóma-rendellenességekhez (pl. X-kromoszóma deléciók, mozaicizmus, FMR1 premutáció) köthetők. Autoimmun eredet esetén a petefészek szövetét érõ autoimmun destrukció, valamint más társuló endokrin autoimmun betegségek (pl. Hashimoto-thyreoiditis, Addison-kór, Basedow-kór) játszanak szerepet.

Az iatrogén POI elsősorban kemoterápia, sugárkezelés vagy radikális kismedencei sebészeti beavatkozások után alakul ki, különösen onkológiai indikációk kapcsán. Emellett nőgyógyászati műtétek, például endometriózis miatti ovariumrezekciók is hozzájárulhatnak.

A környezeti tényezők, például toxikus expozíciók vagy bizonyos vírusfertőzések szerepe is felmerül, bár ezek pontos mechanizmusa nem teljesen tisztázott. Ugyanakkor a részletes, célzott kivizsgálások ellenére az esetek akár 50%-ában sem sikerül egyértelmű okot azonosítani; ezek az idiopátiás esetek, amelyek továbbra is a POI etiológiai spektrumának legnagyobb kihívást jelentő részét képviselik.

A különböző etiológiai formák felismerése és elkülönítése nemcsak a beteg tanácsadását és a prognózis megítélését segíti, hanem kulcsfontosságú a hosszú távú szövődmények, különösen a csontegészség károsodásának megelőzése és a célzott hormonpótló terápia megtervezése szempontjából is.

2. Célkitűzések

A disszertáció célja a korai petefészek-elégtelenség (POI) komplex klinikai és etiológiai hátterének átfogó feltárása, különös tekintettel a csontegészségre és a felismerés időzítésének jelentőségére.

1. A POI etiológiai megoszlásának és a reprodukív kimenetek alakulásának összehasonlító elemzése két különböző időszakban

Az etiológiai megoszlás változásainak feltérképezése a történelmi (1978–2003) és a kortárs (2017–2024) kohorsz összevetése alapján.

A POI időbeli etiológiai átrendeződéséhez hozzájáruló tényezők azonosítása, különös tekintettel az iatrogén esetek arányának növekedésére (pl. onkológiai túlélők számának emelkedése, gyakoribb sebészeti beavatkozások).

A reprodukív kimenetek összehasonlítása a két kohorszban.

2. A POI-s és korai menopauzás betegek csontegészségi állapotának felmérése és összefüggéseinek vizsgálata

A diagnóziskor fennálló kiindulási csontállapot (osteoporosis, osteopenia) gyakoriságának meghatározása.

A szérum ösztadiol szint és a csont ásványianyag-sűrűség (BMD) közötti kapcsolat elemzése.

A testtömegindex (BMI) és a BMD közötti összefüggés vizsgálata.

A diagnózisig eltelt idő és a csontegészség közötti összefüggés feltárása, különös tekintettel a felismerés időzítésére és hatékonyságára. Az osteoporosis és osteopenia előfordulási arányának vizsgálata a POI-s betegek körében, különösen a primer és szekunder amenorrhoeás alcsoportokban. A csontsűrűség eltéréseinek értékelése a különböző etiológiai háttérű (spontán és iatrogén) POI esetekben. A BMD és a T-score diagnosztikai értékének összehasonlítása a csökkent csontsűrűség kimutatásában.

3. 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).

3.1. 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 (gravititás, 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 petefészkek morfológiájának leírására.

3.1.1. 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 közzölték (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:

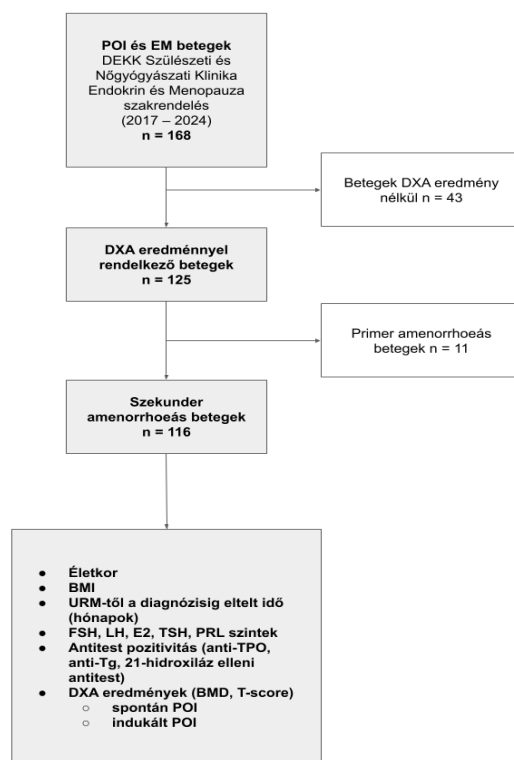
- Genetikai POI: ide tartoztak a kromoszóma-rendellenességek (pl. Turner-szindróma, tripla X szindróma) és az FMR1 premutációval járó esetek.
- Autoimmun POI: ide soroltuk azokat az eseteket, ahol mellékvesekéreg-ellenes antitestek (21OH-Ab) voltak jelen, klinikailag igazolt Hashimoto-thyreoiditis szerepelt 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.

3.1.2. A csontegészség vizsgálata POI és EM betegeknél

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 (1.). 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.



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

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.

3.2. Statisztikai analízis

A betegadatokat a PostgreSQL 16.2 adatbázisban tároltuk és kezeltük a megbízható és strukturált adatfeldolgozás érdekében. A vizsgálataink statisztikai elemzéseikhez 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.

4. Eredmények

4.1 Etiológiai összehasonlító elemzés

A kortárs kohorszba 111 POI-diagnózissal rendelkező beteg került bevonásra, akiknél teljes körű etiológiai adat állt rendelkezésre. A 2019–2024 között diagnosztizált, kortárs POI kohorszban az átlagéletkor $32,85 \pm 8,81$ év volt. A betegek 84,7%-ánál másodlagos, míg 15,3%-ánál primer amenorrhoeát azonosítottunk. A tünetek megjelenése 40,5%-ban 30 éves kor előtt, 59,5%-ban pedig 30–40 év között következett be. Az etiológiai megoszlás alapján az idiopátiás esetek aránya 36,9%, az iatrogén eseteké 34,3%, az autoimmun hátterű POI előfordulása 18,9%, míg a genetikai eredetű esetek aránya 9,9% volt.

A korábbi kohorszban (1978–2003), Molnár és munkatársai adatai szerint 172 POI-beteg szerepelt, ahol az etiológiai adatok szintén rendelkezésre álltak. A betegek átlagéletkora $30,17 \pm 5$ év volt. Az amenorrhoea típusa alapján 89,5%-ban másodlagos, 10,5%-ban primer formát azonosítottak. A tünetek az esetek 48,3%-ában 30 év előtt, 51,7%-ában 30–40 év között jelentkeztek. Ebben a kohorszban az idiopátiás esetek aránya magasabb (72,1%), míg az iatrogén (7,6%), autoimmun (8,7%) és genetikai (11,6%) formák aránya alacsonyabb volt.

A két kohorsz összehasonlítása alapján megállapítottuk, hogy a POI felismerési gyakorisága a kortárs csoportban jelentősen nőtt (átlagosan 13,9 új eset/év), szemben a korábbi időszak átlagos 6,6 eset/év értékével (arányhányados = 2,10; 95% CI: 1,65–2,66; $p < 0,0001$). A megjelenés átlagéletkora, valamint az életkor szerinti megoszlás (30 év alatti vs. feletti) nem mutatott szignifikáns eltérést.

Az etiológiai arányok elemzése jelentős időbeli eltolódásra utalt. Az iatrogén eredetű POI aránya szignifikánsan nőtt: míg a korábbi kohorszban 7,6% (13/172), addig a kortárs csoportban 34,3% (38/111) volt ($z = -5,70$; $p < 0,0001$; $\chi^2 = 30,71$; $p < 0,0001$). A logisztikus regressziós elemzés szerint a 2017–2024 közötti diagnózis szignifikánsan nagyobb eséllyel társult iatrogén etiológiával (OR = 6,37; 95% CI: 3,20–12,67; $p < 0,0001$), ami a nőgyógyászati és onkológiai sebészeti beavatkozások, valamint az onkoterápiák fejlődését tükrözi.

Az autoimmun eredetű esetek aránya szintén emelkedést mutatott: a korábbi kohorszban 8,7% (15/172), míg a kortárs csoportban 18,9% (21/111) ($z = -2,51$; $p = 0,012$; $\chi^2 = 5,43$; $p = 0,020$). Ez részben a javuló diagnosztikai lehetőségeknek és a pajzsmirigy autoimmunitás szűrésének köszönhető.

Ezzel szemben az idiopátiás POI aránya jelentősen csökkent: a korábbi csoportban 72,1% (124/172), míg a kortárs kohorszban 36,9% (41/111) ($z = 5,86$; $p < 0,0001$; $\chi^2 = 32,87$; $p < 0,0001$), ami a célzottabb kivizsgálás eredményességét mutatja. A genetikai esetek aránya időben nem változott jelentősen (11,6% vs. 9,9%).

A genetikai háttérrel rendelkező POI esetek túlnyomó többségét mindkét kohorszban Turnerszindróma és mozaikformák adták, emellett a kortárs kohorszban megjelent a Triple X-szindróma, az FMR1 premutáció és az ovarium agenesis. Az idiopátiás esetek közül kilenc betegnél találtunk pozitív családi anamnézist, azonban genetikai eltérést nem sikerült igazolni.

Az autoimmun esetek hátterében a kortárs kohorszban leggyakrabban Hashimoto-thyreoiditis szerepelt (15 eset), emellett Addison-kór, izolált 21OH-Ab pozitivitás, Basedow-kór, SLE és nem specifikus kötőszöveti betegség (NDC) is előfordultak. A korábbi kohorszban a Hashimoto-thyreoiditis (7 eset) és SLE (4 eset) domináltak, emellett dokumentáltak 1-es típusú diabetes mellitusos és myocarditises eseteket is, utóbbi polyglanduláris autoimmun szindrómára utalhatott.

Az iatrogén POI kialakulásában a kortárs kohorszban az onkológiai eredetű kezelések domináltak (76%), főként kismedencei daganatok és hematológiai malignitások miatt végzett radikális műtétek és adjuváns terápiák következményeként. A nem-onkológiai sebészi esetek között a leggyakoribb indikáció az endometriózis miatti beavatkozás volt, emellett előfordultak petefészekciszta-eltávolítások, adnexectomiák és méhartéria-embolizációk is. A korábbi kohorszban ezzel szemben a kismedencei sebészi beavatkozások domináltak (69%), míg a hematológiai eredet 31%-ot tett ki. A kortárs kohorszban a kismedencei sebészi esetek aránya tovább nőtt (79%), ezen belül 55,3% onkológiai és 23,7% nem-onkológiai indikációjú volt, utóbbiak több mint felében (55%) endometriózis állt a háttérben.

A **reproduktív kimenetek** tekintetében a kortárs kohorszban tíz terhességet dokumentáltunk: kettő spontán fogant, nyolc asszisztált reprodukció révén jött létre (köztük két petesejt-donációs eset). Az IVF-terhességek közül három vetéléssel végződött, egy esetben orvosi indikációval történt megszakítás fejlődési rendellenesség miatt. Az élveszülési arány 6,3% (7/111) volt, ami jól tükrözi, hogy a reproduktív medicina fejlődése ellenére a gyermekvállalás továbbra is jelentős kihívás ebben a betegcsoportban. A korábbi kohorszban tíz terhességet regisztráltak, melyek közül öt végződött élveszüléssel, összesen hat gyermek született.

4.2 Csongézség vizsgálata POI és EM betegek körében

A vizsgált időszakban 168 női beteg adatait elemeztük, akik közül 111 főnél primer petefészek-elégtelenség (POI), míg 57 esetben korai menopauza (EM) diagnózis született. A POI-csoport átlagéletkora $32,85 \pm 8,8$ év, míg az EM-csoporté $43,67 \pm 2,23$ év volt. A POI-ban szenvedők 10,1%-ánál (17 fő) primer, míg a fennmaradó 94 POI és az összes EM-es eset szekunder amenorrhoeával társult. A testtömegindex (BMI) mindkét csoportban hasonló értékeket mutatott (POI: $25,5 \pm 5,81$ kg/m²; EM: $25,23 \pm 4,71$ kg/m²).

A hormonális paraméterekben nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között: a POI-csoportban az FSH átlaga $83,65 \pm 42,25$ IU/L, az LH $44,75 \pm 18,76$ IU/L, míg az E2 mediánja 10,24 ng/L volt (IQR: 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 (IQR: 6,17–28).

A csontanyagcsere-elemzés 125 betegnél történt meg, akiknél a diagnózist követő egy hónapon belül DXA-vizsgálat is készült. A primer POI-s eseteket (9 fő) kizártuk az elemzésből, mivel esetükben a diagnózisig eltelt idő pontos meghatározása nem volt lehetséges, illetve a 20 év alatti populációra nem állnak rendelkezésre standardizált BMD és T-score referenciaértékek. A végső elemzés így 116 fő (szekunder POI és EM) adatait tartalmazta.

A menstruáció elmaradása és a diagnózis között eltelt idő mediánja a teljes populációban 9 hónap volt (IQR: 5–23,5 hónap), ami a korai felismerés alacsony hatékonyságát tükrözi. A szekunder POI-s és EM-es betegek körében 34%-ban a diagnózis a tünetek jelentkezését követő 6 hónapon belül, 22%-ban 6–12 hónapon belül, míg 27%-ban 1–3 év elteltével, 12%-ban pedig 3–10 év késéssel született meg. Figyelemre méltó, hogy az esetek 5%-ában a diagnózis több mint egy évtizedet vett igénybe.

A denzitometriás vizsgálatok során a csontanyagcsere-károsodás valamennyi csoportban jelentős arányban volt jelen: a teljes populációban 31%-ban osteopeniát, míg 10,1%-ban osteoporosis-t diagnosztizáltunk. A primer POI-s betegek körében az osteoporosis előfordulása 55,6% (5/9), míg a szekunder POI esetében 12,7% (9/71) volt. Összességében a POI-csoportban az osteoporosis aránya 17,5% (14/80), szemben az EM-csoport 6,7%-os arányával (3/45). Noha a különbség nem érte el a statisztikai szignifikancia szintjét ($p = 0,108$), az adatokat klinikailag releváns trendnek tartjuk.

Az etiológiai alcsoportok vizsgálatakor az indukált POI-s betegek 20%-ánál (10/50), míg a spontán POI/EM eseteknél 9,3%-ban (7/75) találtunk osteoporosis-t. Bár a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns ($p = 0,112$), a tendencia a súlyosabb csontkárosodás felé mutatott az indukált eseteknél. Ugyanakkor érdemi különbséget találtunk a nem normál csontsűrűségi státusz (osteopenia vagy osteoporosis) előfordulásában a diagnózist követő első évben: az indukált csoportban 70%, míg a spontán eseteknél 47,8% mutatott kóros denzitometriás eredményt ($p < 0,05$).

A POI-csoporton belül a betegek 43,1%-ánál osteopeniát, 10,3%-ánál osteoporosis-t, míg 46,6%-ánál normál csontsűrűségi értéket találtunk. A diagnózisig eltelt idő és az ágyéki gerinc BMD- ($r = -0,255$; $p = 0,022$), valamint T-score-értékei ($r = -0,21$; $p = 0,031$) között negatív korrelációt észleltünk. Ez a kapcsolat a femurnyak esetében is hasonló irányú volt, azonban statisztikai szignifikanciát nem ért el (BMD: $r = -0,18$; $p = 0,06$; T-score: $r = -0,17$; $p = 0,08$).

A kiindulási E2-szintek szerinti alcsoportosítás során az alacsony ösztradiolszintű (≤ 5 ng/L) betegek esetében erősebb negatív összefüggést találtunk a diagnózisig eltelt idő és a BMD ($r = -0,401$; $p = 0,026$), illetve a T-score ($r = -0,377$; $p = 0,036$) között. Az alacsony E2-szintű csoportban a csökkent csontsűrűség előfordulása 61,5%, a közepes (5–30 ng/L) szintű csoportban 54,5%, míg a magasabb (>30 ng/L) szintű csoportban 44,4% volt. Bár a csoportok közötti különbségek nem bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak, a csökkenő E2-szint tendenciája a csontvesztés fokozott kockázatára utal.

A BMI szerinti elemzés során gyenge negatív korreláció mutatkozott a diagnózisig eltelt idő és a BMD között mind a ≤ 25 kg/m² ($r = -0,225$; $p = 0,109$), mind a >25 kg/m² ($r = -0,234$; $p = 0,113$) csoportban. A T-score esetében is hasonló trendet találtunk (≤ 25 kg/m²: $r = -0,217$; $p = 0,121$; >25 kg/m²: $r = -0,230$; $p = 0,121$). Bár ezek az összefüggések nem értek el statisztikai szignifikanciát, a gyenge negatív trend a testtömegindex független hatását is jelezheti a csontállomány alakulására.

A BMI ≤ 25 kg/m² csoportban a csonttömeg-csökkenés (osteopenia vagy osteoporosis) előfordulása 60,3%, míg a >25 kg/m² csoportban 47,2% volt. Ez a tendencia arra utal, hogy az alacsonyabb BMI-vel rendelkező betegek esetében a csontvesztés kockázata magasabb lehet.

Összességében eredményeink rámutattak arra, hogy a diagnózis késlekedése a csontanyagcsere-károsodás fokozódásával járhat együtt, különösen alacsony E2-szint és alacsonyabb testtömegindex esetében. Az átfogó denzitometriás adatok megerősítik a korai felismerés és kezelés fontosságát a POI és EM betegek hosszú távú csontegészségének megőrzésében.

5. Megbeszélés

5.1 Az etiológiai összehasonlító vizsgálat eredményeinek diszkussziója

A vizsgálat első szakaszának célja a korai petefészek-elégtelenség (POI) etiológiai hátterének időbeli változásainak feltérképezése volt, különös tekintettel az iatrogén esetek növekvő arányára és a klinikai gyakorlatban alkalmazható megelőzési lehetőségekre. Az intézményünkben 1978 és 2003 között 172 POI-s beteget diagnosztizáltak 25 év alatt, míg 2017

és 2024 között 111 eset került felismerésre nyolc év alatt, ami az éves incidencia körülbelül 2,1-szeres emelkedését jelzi.

A genetikai eredetű és a primer amenorrhoeás esetek aránya nem mutatott érdemi eltérést a két kohorsz között, ami felhívja a figyelmet a genetikai diagnosztikai lehetőségek jelenlegi korlátaira, valamint arra, hogy számos monogénes vagy komplex genetikai hátterű POI-eset valószínűleg rejtve marad. Bár a kariotípus-vizsgálat és az FMR1 premutáció szűrése javasolt, a célzott géntesztek (pl. NGS vagy WGS) rutinszerű alkalmazását anyagi és technikai nehézségek is korlátozzák.

Eredményeink alapján jelentős etiológiai átrendeződés figyelhető meg: míg a korábbi kohorszban az idiopátiás esetek aránya 72% volt, addig a kortárs csoportban ez 37% alá csökkent. Ez a csökkenés részben az iatrogén és autoimmun eredetű esetek számának növekedésével magyarázható. A familiáris halmozódás magas (22%-os) aránya az idiopátiás csoportban szintén utalhat rejtett genetikai okokra, és alátámasztja a családi anamnézis részletes felvételének és a genetikai vizsgálatok bővítésének szükségességét.

Autoimmun eredetű POI esetében az arány a kortárs kohorszban 18,9%-ra emelkedett, ami összhangban áll a nemzetközi adatokkal. Ezek alapján a POI-s nők körülbelül egynegyedénél igazolható autoimmun társbetegség. Az autoimmun polyendocrin szindrómák (PAS), különösen az I-es típus, kiemelt szerepet játszanak a POI patogenezisében. Bár a kortikoszteroid-kezelések és immunmodulációs terápiák rutinszerű alkalmazása egyelőre nem megoldott, új kísérletes irányvonalak (pl. Treg/Th17 szabályozás) biztató lehetőséget jelenthetnek a jövőben.

Az iatrogén POI aránya jelentősen megnőtt: a korábbi kohorsz 7,6%-áról 34%-ra emelkedett. Ez részben a gyakoribb kismencedei sebészeti beavatkozások (különösen endometriózis miatti ovariumműtétek), valamint az onkológiai kezelések (kemoterápia, sugárkezelés) terjedésének következménye. Az onkoterápiák előtti termékenységi tanácsadás és a megelőző beavatkozások — például a petesejt- vagy embriófagyasztás, a petefészkek transzpozíciója, illetve a GnRH-analóg védelem — kulcsfontosságúak a fertilitás megőrzése és a hosszú távú hormonális egészség szempontjából.

A POI felismerésének gyakoriságnövekedéséhez hozzájárul a klinikai tájékozottság javulása, a laboratóriumi technológia fejlődése, valamint a diagnosztikai kritériumok (pl. az FSH-küszöbérték csökkentése) módosítása is. Az idiopátiás esetek arányának csökkenése pedig a pontosabb etiológiai besorolás és a célzottabb kivizsgálás eredményességét tükrözi.

Reproduktív szempontból a POI továbbra is súlyos kihívást jelent: a kortárs kohorszban dokumentált 6,3%-os elvesztési arány a nemzetközi adatokkal összehangban alacsony, és hangsúlyozza a korai, személyre szabott családtervezési stratégia és az asszisztált reprodukciós technológiák (például petesejt-donáció) jelentőségét.

Összességében eredményeink alátámasztják az etiológiai háttér részletes feltárásának fontosságát, a megelőzésre fókuszáló klinikai gyakorlat szükségességét, valamint a multidiszciplináris gondozás kiemelt szerepét a POI-ban érintett nők hosszú távú egészségi és reproduktív kimeneteleinek optimalizálásában.

5.2 A csontegészség vizsgálatának diszkussziója

A vizsgálat során kimutattuk, hogy a korai petefészek-elégtelenség (POI) és a korai menopauza (EM) diagnózisának késlekedése jelentős negatív hatással van a csontanyagcserére. Az eredmények alapján a diagnózisig eltelt idő egyértelmű, bár mérsékelt negatív korrelációt mutatott a csontsűrűségi paraméterekkel (BMD és T-score), különösen az ágyéki gerinc (L1–L4) régiójában, ahol a trabekuláris csontállomány gyorsabban reagál a hormonális változásokra.

Kiemelendő, hogy a páciensek több mint fele már a diagnózis felállításának időpontjában is károsodott csontanyagcserével rendelkezett, ami nagyrészt a hosszabb ideig fennálló, kezeletlen hypoösztrogenizmus következménye. A medián késedelem 9 hónap (IQR: 5–23,5 hónap) volt, ami jól tükrözi a klinikai felismerés hiányosságait. A késői diagnózis nemcsak a csontvesztés ütemét gyorsítja, hanem a törési rizikót is fokozza, amely a betegek életminőségére és hosszú távú egészségi kimeneteleire is komoly hatást gyakorol.

A primer amenorrhoeás betegek körében a legrosszabb csontanyagcsere-állapotot tapasztaltuk. Ennek hátterében az áll, hogy serdülőkorban nem alakul ki megfelelő csúcs-csonttömeg (PBM), ami hosszú távon meghatározza a csontok szilárdságát és a törési kockázatot. Ezt tovább súlyosbítják a genetikai eltérések, mint például a Turner-szindróma vagy egyéb

kromoszóma-rendellenességek, amelyek nemcsak hormonális, hanem strukturális csontfejlődési zavart is okozhatnak.

Az indukált (iatrogén) POI-csoportban — főként onkológiai vagy sebészi beavatkozásokat követően — gyorsabb és súlyosabb csontvesztést mutattunk ki, ami a hirtelen kialakuló ösztrogénhiánnyal magyarázható. A spontán POI-hoz képest az indukált esetekben szignifikánsan alacsonyabb E2-szinteket mértünk, ami tovább erősíti a csontvesztés kockázatát. Az iatrogén esetekben tehát különösen indokolt a szoros metabolikus nyomon követés és a célzott megelőző intézkedések, például a hormonpótlás időben történő elkezdése.

Az EM-csoportban alacsonyabb volt a csontanyagcsere-zavarok aránya, amely részben a rövidebb diagnosztikai késedelemmel, részben pedig azzal magyarázható, hogy az érintettek már elérték maximális csonttömegüket az ösztrogénhiány bekövetkezése előtt. Ez a megfigyelés alátámasztja a PBM jelentőségét, valamint azt, hogy a menopauzához közeledő nők körében nagyobb a menstruációs zavarokkal kapcsolatos tudatosság.

Elemzésünk során megfigyeltük, hogy a legsúlyosabb hypoösztrogén állapotban ($E2 \leq 5$ ng/L) a diagnosztikai késedelem még kifejezettebb csonttömeg-csökkenéssel járt együtt, főként az ágyéki gerinc régiójában. Ezzel szemben a femurnyak, amely főként kortikális csontból áll, kevésbé mutatott szignifikáns összefüggést az eltelt idővel, összhangban a korábbi irodalmi adatokkal (Compston et al., 2019; Emmanuelle et al., 2021).

A testtömegindex (BMI) szintén befolyásolta a csontanyagcserét: az alacsonyabb BMI-vel rendelkező betegeknél ($BMI < 25$ kg/m²) súlyosabb csontvesztést és alacsonyabb BMD-értékeket találtunk. A magasabb BMI-vel rendelkező csoportban a zsírszövetben zajló aromatizáció és a fokozott mechanikai terhelés részben ellensúlyozhatta az ösztrogénhiány káros hatásait, ami védőfaktorként értelmezhető.

Eredményeink hangsúlyozzák a menstruációs zavarok és amenorrhoea korai kivizsgálásának kiemelt jelentőségét. A mielőbbi diagnózis és a megfelelő hormonpótlás csökkentheti a csontvesztést, mérsékelheti a törési kockázatot, valamint hozzájárulhat a hosszú távú életminőség javításához.

Bár a BMD és T-score közötti korrelációk statisztikai értelemben gyengék voltak, a kimutatott trendek klinikai relevanciája vitathatatlan. Az átfogó gondozás részeként célszerű a rendszeres

csontsűrűség-vizsgálat (DXA) elvégzése, különösen az alacsony E2-szinttel és alacsony BMI-vel rendelkező nők körében, akiknél a csontvesztés kockázata különösen magas.

Összességében eredményeink alátámasztják, hogy a POI és EM esetén a késői diagnózis és tartós hypoösztrogenizmus a csontanyagcsere jelentős károsodásához vezethet. A csontvesztés megelőzésének és mérséklésének kulcsa a gyors felismerés, a célzott hormonpótló terápia, valamint a kockázatalapú, egyénre szabott gondozás.

5. Összefoglalás

A korai petefészek-elégtelenség (premature ovarian insufficiency, POI) a 40 év alatti nők egyik legjelentősebb hypoösztrogén állapota, amely nemcsak meddőséget, hanem súlyos, életminőséget és túlélést befolyásoló hosszú távú egészségügyi következményeket — többek között osteoporosis-t és fokozott törési kockázatot — von maga után.

Etiológiai vizsgálatunk — amely egyedülálló módon, egyetlen centrum retrospektív adatain alapul, négy évtizedes időintervallumban — rávilágított a POI okainak dinamikus változására. Kimutattuk, hogy az idiopathiás esetek aránya jelentősen csökkent (72,1%-ról 36,9%-ra), míg az iatrogén esetek aránya mintegy négyszeresére emelkedett (7,6%-ról 34,2%-ra), és az autoimmun esetek előfordulása is megduplázódott (8,7%-ról 18,9%-ra). Ezzel szemben a genetikai eredetű POI aránya változatlan (~10%) maradt. Ezek a változások jól tükrözik a diagnosztikai eszköztár fejlődését, a nőgyógyászati és onkológiai sebészeti beavatkozások számának növekedését, valamint a betegek és az orvosok fokozódó egészségtudatosságát.

A reprodukív kimenetek mindkét kohorszban kedvezőtlenek maradtak, alacsony élveszülési aránnyal, ami hangsúlyozza a fertilitásmegőrző stratégiák fejlesztésének és szélesebb körű alkalmazásának sürgető szükségességét.

Csontsűrűség-vizsgálatunk — tudomásunk szerint elsőként — célzottan elemezte 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 pillanatában a páciensek 43,1%-ánál osteopeniát, 10,3%-ánál osteoporosis-t mutattunk ki. Szignifikáns negatív összefüggést detektáltunk a diagnóziskésedelem és a csontsűrűség között, különösen a súlyos hypoösztrogén állapotú ($E2 \leq 5$ ng/L) betegek körében. Bár az alacsony

BMI esetében statisztikai szignifikancia nem igazolódott, egyértelmű, klinikailag releváns trend volt megfigyelhető, amely megerősíti a soványabb testalkatú nők fokozott csontvesztési kockázatát.

Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a diagnosztikai késedelem a POI-ban szenvedő nők csontanyagcsere-állapotát jelentősen befolyásolja, és aláhúzzák a korai felismerés, valamint a gyors, célzott hormonpótlás és csontvédő stratégia fontosságát. Az etiológiai háttér feltérképezése nemcsak a patomechanizmus jobb megértését segíti, hanem megalapozza a prevenció és a gondozás személyre szabott megközelítését is.

Bár az etiológiára célzott kezelési lehetőségek jelenleg korlátozottak, a háttérmechanizmusok részletesebb ismerete kulcsfontosságú a megelőzhető kockázati tényezők azonosításában és a célzott prevenció kialakításában.

A jövőben prospektív, hosszú távú utánkövetéses vizsgálatok szükségesek az iatrogén esetek részletesebb osztályozására, beleértve a konkrét kemoterápiás protokollok és a sebészeti technikák petefészek-funkcióra gyakorolt hatásainak pontosabb feltérképezését. Emellett alapvető célkitűzés a genetikai diagnosztika fejlesztése, az immunmodulációs terápiás lehetőségek klinikai validálása, valamint a multidiszciplináris, individualizált onkofertilitási ellátás erősítése.

Eredményeink összességében hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a POI-val élő nők reprodukzív és általános egészségi kimenetelei hosszú távon is javuljanak, ezzel mérsékelve a hypoösztrogén állapot okozta szövödmények és életminőség-romlás terheit.

Új eredmények összefoglalása

Etiológiai spektrum átrendeződése — négy évtizedes összehasonlítás:

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 az iatrogén esetek aránya négyszeresére nőtt (7,6%-ról 34%-ra), az autoimmun eseteké pedig megduplázódott (9%-ról 19%-ra). Vizsgálatunk alapján a POI diagnózisának gyakorisága az elmúlt évtizedekben több mint kétszeresére emelkedett, ami az etiológiai spektrum eltolódását és a felismerési arány javulását tükrözheti.

Reproduktív kimenetek:

Mindkét kohorszban alacsony élveszülési arányt észleltünk, ami a POI-hoz társuló meddőségi kihívásokat hangsúlyozza, és megerősíti a fertilitásmegőrző megközelítések szükségességét.

Eredményeink alátámasztják a korai felismerés, a célzott etiológiai kivizsgálás és a személyre szabott, multidiszciplináris gondozás kulcsszerepét a POI és EM hosszú távú egészségügyi és reprodukív kimeneteleinek javításában.

A diagnózis késedelmének hatása a csontanyagcserére:

Vizsgálatunk — tudomásunk szerint elsőként — egyértelműen kimutatta a diagnóziskésedelem 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.

BMI és csontvesztés kapcsolata:

Bár az alacsony BMI esetében statisztikai szignifikancia nem igazolódott, a csontsűrűség és diagnózisig eltelt idő függvényében egyértelmű negatív trend mutatkozott, amely klinikailag releváns jelzésként értékelhető a soványabb betegek fokozott kockázatára.



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. Cscései, 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 fejkü 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 fejkü 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.

