

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Prekoncepcionális androgénszintek és a fogamzás
módjának hatása a szülészeti kimenetelre policisztás
ovárium szindrómában**

Dr. Orosz Mónika

Témavezető: Dr. Deli Tamás PhD



DEBRECENI EGYETEM

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025

Prekoncepcionális androgénszintek és a fogamzás módjának hatása a szülészeti kimenetelre policisztás ovárium szindrómában

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

Írta: Dr. Orosz Mónika

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája keretében

Témavezető: Dr. Deli Tamás PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Kovács Kálmán PhD
Dr. Somodi Sándor PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Szűcs Gabriella PhD, MTA doktora
tagok: Dr. Kovács Kálmán PhD
Dr. Somodi Sándor PhD
Dr. Juhász Éva PhD
Dr. Péterfi István PhD

Az értekezés védésének időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet tanterme
2025. szeptember. 24. 14:00

BEVEZETÉS

A policisztás petefészek szindróma (PCOS) a leggyakoribb női endokrinológiai kórkép. Klinikai megjelenését tekintve kifejezetten heterogén. Prevalenciája nagyban függ a változatos diagnosztikai kritériumrendszerektől, általánosan elfogadottan 10-13% köré becsülhető, azonban egyes tanulmányok alapján elérheti akár a 20%-ot is. Felnőtt korban típusos esetben ez a komplex endokrinológiai és metabolikus betegség a petefészek policisztás megjelenésével, hiperandrogenémiával (annak klinikai és/vagy biokémiai jellemzőivel) és krónikus amenorrhoeával/anovulációval jellemezhető klinikai tünetegyüttes.

A PCOS nem csak a reprodukzív rendszer működését befolyásolja, hanem az egész szervezetet érinti és a betegségben érintettek egész életét végigkíséri. A betegség megjelenésének ideje és a tünetek is változatosak. Jelentős az életmód és testsúly befolyásoló hatása. Kialakulása már in utero elkezdődik az epigenetikai hatások révén. Kóreredete multifaktoriális, családon belüli halmozódás is megfigyelhető.

Napjainkban a PCOS diagnosztizálásában a betegség tünettannát legtágabban értelmező Rotterdami kritériumok vehetők alapul, melynél alapvető feltétel az is, hogy az alábbi hiperandrogenémiát, oligo és/vagy anovulációt okozó kórképek kizárásra kerüljenek: késői kezdetű („late-onset”) congenitális adrenális hyperplasia, hiperprolaktinémia, Cushing-szindróma, androgén termelő daganat (mellékvese, petefészek), kortizolrezisztencia, elsődleges hipotireózis/hipertireózis.

PCOS-re minden reprodukzív korban lévő nőnél gyanakodni kell, akiknél rendszertelen menstruációval, illetve akne, hirsutizmus fennállásával találkozunk. Férfias hajhullás és vérzészavar jelenlétekor is gondolnunk kell policisztás petefészek betegségeire. A PCOS gyakran fiatal serdülőkorban kezdődik. Serdülőkorban a PCOS diagnózisa felállítható ovulációs diszfunkció és androgéntöbblet klinikai és/vagy laboratóriumi fennállása esetén. Tinédzser korban a petefészek policisztás képe nem része a szindróma diagnosztikai kritériumainak, ebben az életszakaszban a menstruációs zavar, valamint a hiperandrogenémia uralja a képet és szükséges a diagnózis felállításához.

Hosszú távú szövődmények elkerülése érdekében cél a diagnózis korai felállítása és a túldiagnosztizálás elkerülése.

A PCOS-ben szenvedők gyakran metabolikus eltérésekben szenvednek. Emelkedett többek között az inzulinrezisztencia, hiperinzulinémia, diszlipidémia, magas vérnyomás előfordulása, melyek végső soron növelik a kardiovaszkuláris megbetegedések, nem-alkoholos zsírmáj (NAFLD), obstruktív apnoe szindróma (OSA), cukorbetegség, metabolikus szindróma

és az endometrium karcinóma kialakulásának kockázatát is. Emelkedett a pszichológiai problémák, a szorongás, a depresszió gyakorisága is.

A policisztás petefészek szindróma kialakulását genetikai és környezeti tényezők egyaránt befolyásolják. A genetikai faktorok között megtalálhatjuk azokat a mutációkat, amelyek a gonadotropin szekréciót, folliculogenezist, inzulin elválasztást és/vagy az inzulin hatását, valamint az androgén bioszintézist szabályozzák. Nem vitatható az sem, hogy a környezeti tényezők, úgymint a táplálkozás, foglalkozás, az életmód, elhízás jelentős szereppel bír a betegség manifesztálódásában.

Az inzulinrezisztencia (IR) és a kompenzatorikus válaszként kialakuló hiperinzulinémia a PCOS-ben szenvedő betegek nagy részét érinti, becslések szerint ez a szám elérheti akár az 50-90%-t is. Az emelkedett inzulinszint szinergikus kölcsönhatásba lép a luteinizáló hormonnal (LH), serkenti a theca sejtek androgén szekrécióját, gátolja az SHBG, IGFBP-I (inzulinszerű növekedési faktort-kötőfehérje 1) termelődését, ami végső soron a szabad androgének növekedéséhez vezet. Az IGFBP-I csökkent szintje miatt az IGF-I (inzulinszerű növekedési faktor-1) szintje emelkedik, ami szintén hozzájárul a petefészek fokozott androgéntermeléséhez.

A legtöbb kutatás szerint az elhízás és a metabolikus szindróma jelenléte PCOS-s betegeknél kifejezetten gyakori. A metabolikus szindróma prevalenciája 33-47% közé tehető policisztás petefészek szindrómában szenvedőknél. Az elhízás bizonyos vizsgálatok szerint a betegek 50%-át érinti. Az elhízás fokozza az inzulinrezisztenciát, a következményes hiperinzulinémia mértékét. Súlyosbítja az ovulációs problémákat, a vérzészavar fokát. Fokozza a kardiovaszkuláris problémák, az endometrium karcinóma, a cukorbetegség kialakulásának esélyét.

A policisztás ovárium szindrómában szenvedő nők jelentős része, körülbelül 40-50%-uk, termékenységi problémákkal küzd. Az ovuláció hiányából eredő meddőség esetén az esetek mintegy 80%-ában a PCOS áll a háttérben. Bár a szindróma rendkívül összetett reproduktív-metabolikus rendellenesség, az ovulációindukciós terápia fő célpontja a hipotalamusz-hipofízis tengely.

Első vonalbeli kezelésként meg kell kísérelni az elhízott PCOS-es betegek életmódváltztatását. Súlycsökkenését elérve az ovuláció gyógyszeres kezelés nélkül is javulhat, visszatérhet. Kezelés megkezdése előtt a betegeket csökkent glükóztolerancia irányába vizsgálni kell, mert cukoranyagcsere zavar esetén emelkedett a terhességi szövődmények esélye, romlik a perinatális kimenetel. Már szerény, 5-10%-s testsúlyvesztés is

az anyagcsere állapotának javulásával járhat az androgénszintek csökkenésével, ovuláció javulásával.

Korábban azt javasolták, hogy a PCOS-es nők inzulinrezisztenciájának kezelésére elegendő lehet a metformin alkalmazása életmódbeli változtatásokkal kombinálva. Metformin önmagában is alkalmazható az ovulációs arány javítására, de kombinálható clomifen-citráttal, letrozollal is. A kezelések elsődleges célja a normál, egy tüsző érésével járó ovuláció helyreállítása, mivel ez csökkenti a többes terhességek kockázatát. A gyermekvállalást tervező nők számára az ovuláció serkentése gyógyszeres úton – például clomifen-citráttal, letrozollal vagy gonadotropinokkal –, illetve sebészeti beavatkozással történhet (petefészek drilling).

A legfrissebb iránymutatások szerint az anovulációs meddőség kezelésére elsőként választandó gyógyszer a letrozol, azon országokban, ahol elérhető. Aromatázgátlóként megakadályozza az ösztrogén szintézist androgénekből, így a negatív feedback kiesése révén növelik az FSH elválasztást, a clomifén-citráthoz képest nem befolyásolják az ösztrogén receptorokat centrálisan, sem az endometriumban, valamint alacsonyabb az ikerterhességek előfordulása is. Letrozol mellett CC-vel szemben magasabb a kumulatív ovulációs arány, az élveszületések száma. Korábban elsődleges terápiaként alkalmazott antiösztrogén hatású clomifen-citrát ovuláció indukció céljából, akár önmagában, akár metforminnal kombinálva, szintén hatékony lehet az ovuláció kiváltásában, azonban fokozott a többes tüszőfejlődés, az OHSS kialakulásának a veszélye, valamint az ikerterhességek előfordulása. Amennyiben ezek a kezelések nem hoznak eredményt, gonadotropinok alkalmazásával is elősegíthető az ovuláció. A laparoszkópos petefészek drilling műtét, másodvonalbeli terápiát jelent a PCOS-ben szenvedők számára. Az ovuláció indukciós kezelések sikere miatt alkalmazása háttérbe szorult. Hátrányai közé tartozik az összenövések kialakulása, műtéti komplikációk lehetősége és a petefészek rezerv kapacitásának óhatatlan csökkenése, extrém esetben korai petefészek kimerülés.

Ha a hagyományos ovulációindukciós kezelések és/vagy a petefészek drilling beavatkozás sikertelenek, megoldást jelenthet az asszisztált reprodukció egyéb formáinak alkalmazása például intrauterin inszemináció és az in vitro megtermékenyítés (IVF) vagy az intracitoplazmatikus spermiuminjekció (ICSI). Mivel a PCOS-es nőknél jellemzően nagyszámú antrális tüsző található, az IVF-kezelés során fokozottan fennáll az OHSS és a többes terhesség kockázata. Cél a maximális petesejttermelés elérése, miközben törekedni kell az OHSS kialakulásának elkerülésére. Ennek minimalizálása érdekében ajánlott az egyetlen embrió beültetése vagy a fagyasztásos embriótranszfer stratégiájának alkalmazása.

Az IVF-kezelések rendkívül hatékony eljárások, PCOS-es nők körében azonban fokozott kockázatnak teszik ki a nőt, beleértve magát az eljárást, a petefészek hiperstimulációs szindróma kialakulását és az ikerterhesség magasabb esélyét, valamint a szülészeti komplikációk megnövekedett kockázatát. Az asszisztált reprodukciós technikák – különösen az IVF – nemcsak az anyára, hanem a magzatra és az újszülöttre nézve is kockázatokkal járhatnak, azonban PCOS-ben szenvedők esetén továbbra is bizonytalan, hogy a szülészeti kockázatok önmagában a PCOS-nek vagy az ahhoz kapcsolódó magas BMI-nek köszönhetők, vagy csak az asszisztált reprodukciós eljárásnak tulajdoníthatók. Ezen kockázatok közé tartozik a korai vetélés, a többszörös terhesség, az alacsony születési súly, a terhességi magas vérnyomásos rendellenességek, a gesztációs diabétesz, a rendellenes placentáció (placenta praevia), lepényleválás, koraszülés. A kedvezőtlen kimenetel pontos okai nem tisztázottak, de vélhetően szerepet játszhatnak a fennálló alapbetegségek, a testsúly, a spermiumok tényezői, a laboratóriumi körülmények, az anyai/oocita életkor, a szülészeti kezeléseknél található különbségek is. Emellett a prenatális genetikai vizsgálatok, az embrióbiopszia, az eltérő szülészeti gyakorlatok, a többes terhességek magasabb aránya és az ún. „eltűnő iker” jelenség szintén hozzájárulhatnak a kockázatok növekedéséhez – akár önállóan, akár egymással kölcsönhatásban.

A PCOS jelenléte növeli a terhességi komplikációk kockázatát, amely főként a magasabb androgénszintnek, az inzulinrezisztenciának és a gyakrabban előforduló anyagcsere-zavaroknak tulajdonítható. Ezek a tényezők fokozhatják a szülészeti és újszülöttkori szövődmények előfordulását. A PCOS-ben érintett nőknél az elhízás, a hiperinzulinémia, a magas LH szint, valamint az endometrium működési zavarai miatt a vetélés kockázata is lényegesen nagyobb, a spontán vetélések aránya vizsgálatok szerint 20-40%-kal magasabb az átlagos populációhoz viszonyítva. Az viszont nem világos, hogy az elhízás és/vagy az infertilitás miatt alkalmazott technikák önmagukban milyen szerepet játszanak az előbbi tényezők kialakulásában. A terhességi cukorbetegség előfordulása háromszorosa, a terhességi magasvérnyomás és preeclampsia kockázata három-négyszer nagyobb lehet PCOS-es nőknél, a koraszülés kockázata kétszeres az egészséges nőkhöz képest. Gyakoribb a terhességi korhoz képest kisebb (SGA) újszülöttek születése, mely a placenta működési zavarának, ikerszülésnek, koraszülésnek tudható be. Több alkalommal szükséges operatív szülésbefejezést végezni. Emelkedett az elektív és a nem elektív császármetszések előfordulása is PCOS-ben szenvedőknél.

CÉLKITÚZÁS

PCOS-es betegek terhesség előtti szérumban androgénszintjeinek, szabadandrogén-szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

- Van-e összefüggés a preconcepcionális androgénszintek és szülés módja között?
- Van-e összefüggés a preconcepcionális androgénszintek és a vetélések között?
- Van-e összefüggés a preconcepcionális androgénszintek és a terhességi szövődmények (GDM, preeclampsia) kialakulása között?
- Van-e összefüggés a preconcepcionális androgénszintek és a születési súly és/vagy súlypercentilis között?
- Van-e összefüggés a preconcepcionális androgénszintek és az újszülött neme között?
- Van-e összefüggés a preconcepcionális androgénszintek és a fogamzás módja között?

PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

- Milyen arányban van szükség IVF-re PCOS-s betegek körében?
- Van-e különbség az anyai életkorban és a gesztációs korban IVF-vel fogant terhességek és a non-IVF csoport között PCOS-s betegeknél?
- Van-e olyan laborparaméter, mely preconcepcionálisan előre jelezheti az IVF szükségességét?
- Van-e olyan szülészeti kimenetel mely az életkortól függetlenül gyakoribb az IVF-et igénylő csoportban?

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

A Debreceni Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével a Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2012 és 2019 között megjelent, a Klinikánk Nőgyógyászati Endokrinológiai és Meddőségi szakrendelésén kezelt összes PCOS-es beteg elektronikus betegdokumentációját áttekintettük. Összesen 738 PCOS-es beteget azonosítottunk és az egészségügyi adataikat vizsgáltuk. A vizsgálatba azokat a PCOS-s betegeket válogattuk be, akiknek legalább egy sikeres, a 23. terhességi hét utáni szülése volt klinikánkon. Ennek alapján a vizsgálati kohorsz 160 PCOS-sel diagnosztizált betegből állt, akiknek legalább egy a fentieknek megfelelő, életképes szülése volt, végül a 160 PCOS-es páciens összesen 232 terhességét és az ezekből született újszülöttek adatait vizsgáltuk. PCOS diagnózisát a rotterdami kritériumoknak megfelelően állítottuk fel. Az általunk vizsgált paramétereket retrospektív módon gyűjtöttük ki az elektronikus orvosi adatbázisrendszerből (E-medsolution).

A vizsgálatunk a továbbiakban két részből tevődött össze.

PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogénszintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Vizsgált paraméterek

A PCOS-es betegek kórelőzményéből a következő adatokat gyűjtöttük össze: fogantatás módja, vetélés a kórelőzményben, anyai életkor, BMI, terhesség hossza, szülés módja (hüvelyi, császármetszés), újszülött neme, születési súly, terhességi szövődmények (terhességi cukorbetegség, preeclampsia, koraszülés) kialakulása. A születési súlyból és a pontos gesztációs korból az elérhető súlypercentilis táblázatok és adatbázisok alapján kiszámoltuk a születési súlypercentilist is.

Laboratóriumi vizsgálatok

A terhesség előtti kiindulási össztesztoszteron, androsztenedion, DHEAS, SHBG és TSH értékeket feljegyeztük. A T/SHBG, AD/SHBG, DHEAS/SHBG és T/AD arányokat is kiszámítottuk. A hormonszinteket, beleértve a teljes tesztoszteront (nmol/L), a dehidroepiandroszteron-szulfátot ($\mu\text{mol/L}$), a nemi hormonokhoz kötődő globulint (nmol/L) és az androsztenediont ($\mu\text{g/L}$), a terhesség előtt és bármilyen endokrin kezelés megkezdése előtt mértük. A hormonmérésekhez szükséges vérmintákat a menstruációs ciklus harmadik és ötödik napja között, reggel vették. Az antropometriai adatokat, beleértve az életkort, a magasságot és

a testsúlyt, a terhesség előtti nyilvántartásból gyűjtöttük. A BMI-t metrikus egységekben számítottuk ki ($BMI = kg/m^2$).

PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Vizsgált paraméterek

Feljegyeztük a fogantatás módját, az anyai életkort, a terhességi kort szüléskor, a születési súlyt, a születési súlypercentilist, a ciklus 3-5. napja között mért alaphormon szinteket (FSH, TSH, E2, Prolactin, LH), androgénszinteket (tesztoszteron, androsztendion, DHEAS), SHBG, D-vitamin szinteket, valamint a midluteális fázisban (21-23. ciklusnapon) mért progeszteron értékeket. Az általunk vizsgálat endokrinológiai tünetek a következők voltak: hiperandrogenizmus, szabálytalan menstruációs ciklus, inzulin rezisztencia, andrológiai eltérések, valamint a fogantatás előtt elindított és dokumentált tiroxin szubsztitúció, valamint metformin terápia. Szülészeti kimenetek közül a szülés módját, az újszülött nemét, terhességi szövődmények (preeclampsia, GDM, koraszülés) kialakulását vizsgáltuk.

Laboratóriumi vizsgálatok

Mindkét vizsgálat vizsgálat során a szérum pajzsmirigy-stimuláló hormon, dehidroepiandroszteron-szulfát, nemi hormon kötő globulin és tesztoszteron mérése elektrokémiluminiscencia (ECLIA) immunoassay (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) segítségével történt. A szérum androsztendion kemilumineszcencia (CLIA) immunoassay (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) segítségével határoztuk meg.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést mindkét vizsgálat során az IBM SPSS Statistics 25 szoftver segítségével végeztük. A normalitás vizsgálatára a Kolmogorov-Smirnov-tesztet használtuk. A Levene-tesztet a varianciák egyenlőségének megállapítására alkalmaztuk. Az adatok összehasonlítására normál eloszlás esetén független mintás t-próbát, az összefüggés mértékének meghatározására Pearson-korrelációt alkalmaztunk. Nem-normál eloszlás esetén nem-parametrikus Mann-Whitney U tesztet használtunk. A nominális változókat a Chi-négyzet próbával vagy a Fisher's Exact teszt segítségével hasonlítottuk össze. Bináris és multinomiális logisztikus regressziós

elemzést alkalmaztunk az esélyhányadosok és a korrigált esélyhányadosok, valamint a 95%-os konfidenciaintervallumok (95% CI) meghatározására. A 0,05-nél kisebb p-értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. Az adatokat átlag $\pm$ SD vagy esélyhányados (OR), életkorral korrigált esélyhányados (aOR) és 95%-os konfidenciaintervallum formájában mutatjuk be.

EREDMÉNYEK

PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén-szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

A DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Endokrinológiai és Meddőségi szakrendelésén megjelent és kezelt 9787 beteg adatait tekintettük át. Összesen 738 PCOS-s beteget azonosítottunk, közülük 160 betegnek találtunk az anamnézisében legalább egy 23. hetet meghaladó szülést, így végül ezen 160 beteg és összesen 232 szülés adatait vizsgáltuk. Az androgénszintek mérése sok esetben elmaradt, mivel a PCOS diagnózisa laboratóriumi vizsgálatok nélkül is megállapítható volt – akár kifejezett klinikai hiperandrogenizmus, akár ovulációs zavar és PCOM jelenléte alapján. Ennek eredményeként a fent említett betegek közül 73 páciens esetében álltak rendelkezésre prekoncepcionális androgénparaméterek.

Azon PCOS-ben szenvedőknél, akiknek legalább egy vetélés szerepelt a kórtörténetében, a terhesség előtti androsztendionszintek szignifikánsan magasabbak voltak ($3,60 \pm 1,97$ vs. $2,68 \pm 1,22$, $p=0,04$). Az androsztendionszint egy egységnyi növekedése 1,513-szorosára növelte a vetélés valószínűségét (95% CI 0,988-2,317, $p=0,057$), azonban az életkorral való korrigálás után a kapcsolat átlépte a szignifikancia szintet (aOR 1,555, 95% CI 1,005-2,407, $p=0,047$).

Az IVF-kezelést igénylő betegek szignifikánsan idősebbek voltak ($32,00 \pm 5,26$ év vs. $28,83 \pm 4,44$ év, $p=0,027$). Az anyai életkor minden egy évnyi növekedése 1,157-szeresére növelte az IVF-kezelés szükségességének valószínűségét (95% CI: 1,006–1,336, $p=0,041$).

A PCOS-os betegek terhessége során kialakult GDM (terhességi cukorbetegség) vagy preeclampsia esetén nem találtunk jelentős eltérést a terhesség előtt mért androgén-, SHBG-szintek és androgén/SHBG arányok, valamint a TSH-szintek között.

Bár az SHBG-szint a GDM-es csoportban alacsonyabb volt, ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak (SHBG: $38,51 \pm 22,5$ vs. $61,86 \pm 44,43$, $p=0,18$). A GDM-es betegek átlagéletkora viszont szignifikánsan magasabb volt ($32,22 \pm 4,06$ év vs. $28,85 \pm 4,70$ év, $p=0,044$), míg a testtömeg-index tekintetében nem volt eltérés a két csoport között.

Szignifikánsan magasabb volt a terhesség előtti androsztendionszint ($3,57 \pm 1,96$ vs. $2,58 \pm 1,12$, $p=0,01$) azoknál a PCOS-s betegeknél, akik leány újszülöttet hoztak a világra. AD egy egységnyi növekedése 1,512-szeresére növelte az esélyét annak, hogy az újszülött leány

lesz (95% CI: 1,037–2,207, $p=0,03$). Ez az összefüggés az életkor hatásának figyelembevételével is megmaradt (aOR: 1,495, 95% CI: 1,016–2,198, $p=0,04$).

A PCOS-os betegek esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a terhesség előtti androgén-, SHBG- és TSH-szintek, valamint az androgén/SHBG arányok között azoknál, akik időre születtek, és azoknál, akiknél koraszülés történt. Ugyanakkor a T/AD arány szignifikánsan magasabb volt azoknál, akik később koraszülött gyermeket hoztak világra ($0,82\pm0,61$ vs. $0,55\pm0,31$, $p=0,05$). Az anyai életkor figyelembevételével ez a különbség már nem volt statisztikailag szignifikáns, de a tendencia továbbra is megmaradt (OR: 4.531, 95% CI 0,834–24,612, $p=0,08$; aOR: 4,173, 95% CI 0,727–23,960, $p=0,10$).

Az anya életkora a szülés időpontjában szignifikáns negatív összefüggést mutatott a terhesség előtti DHEAS-szinttel ($r= -0,40$, $p=0,001$) és a DHEAS/SHBG aránnyal ($r= -0,32$, $p=0,01$). Ugyanakkor nem volt szignifikáns kapcsolat az életkor és a terhesség előtti androgénszintek, az androgén/SHBG arányok, a T/AD arány vagy a TSH-szintek között. A szüléskori terhességi kor és a terhesség előtti androgénszintek, az androgén/SHBG arányok, a T/AD arány vagy a TSH-szintek között nem mutatkozott szignifikáns összefüggés. A fogamzás előtti androgénszintek, TSH nem álltak kapcsolatban sem a születési súllyal, sem a születési súlypercentilisével. A terhesség előtti SHBG-szint gyenge, de szignifikáns negatív összefüggést mutatott a születési súllyal ($r= -0,30$, $p=0,02$), míg az androgén/SHBG arányok gyenge pozitív korrelációt mutattak: T/SHBG: $r= 0,28$, $p=0,03$, AD/SHBG: $r= 0,24$, $p=0,06$, DHEAS/SHBG: $r= 0,26$, $p=0,04$. Hasonló eredményeket tapasztaltunk a születési súlypercentilisei esetében is: A terhesség előtti SHBG negatív összefüggést mutatott ($r= -0,27$, $p=0,04$). Az androgén/SHBG arányok pozitív korrelációt mutattak a születési súlypercentilisekkel: T/SHBG: $r= 0,28$, $p=0,03$, AD/SHBG: $r= 0,25$, $p=0,05$, DHEAS/SHBG: $r= 0,27$, $p=0,03$.

PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

A terhességeket a fogamzás módja szerint csoportosítottuk. A betegek 46%-a asszisztált reprodukciós technikák (ART) segítségével esett teherbe, amely magában foglalta az ovuláció indukciót (23%), a méhen belüli megtermékenyítést (8%) és az in vitro megtermékenyítést (15%). A betegek 54%-s spontán módon lett várandós, ovuláció indukció nélkül, azaz kizárólag metabolikus-endokrin terápiával és életmódváltással sikerült teherbe esniük.

Az androsztendionszint ($2,20 \pm 1,11$ vs. $3,16 \pm 1,66$, $p=0,05$) és a dehidroepiandroszteron-szulfátszint ($6,11 \pm 3,13$ vs. $8,09 \pm 3,37$, $p=0,05$) szignifikánsan alacsonyabb volt az IVF csoportban, mint a nem IVF csoportban.

A PCOS-es terhesek életkora szignifikánsan magasabb volt abban a csoportban, ahol később IVF beavatkozásra volt szükség. Ez az összefüggés fennállt akkor is, ha az összes terhességet vizsgáltuk ($33,58 \pm 4,36$ vs. $29,83 \pm 4,38$, $p<0,001$) és kizárólagosan a szinguláris terhességek esetében is ($33,57 \pm 4,26$ vs. $29,94 \pm 4,26$, $p<0,001$).

IVF szükségességének előrejelzésében adataink alapján nem találtunk szignifikáns összefüggést az endokrinológiai tünetek megjelenése és a szükségessé váló terápiás beavatkozások között. A vérzészavar jelenléte nem szignifikáns mértékben ugyan, de növelte a későbbi IVF szükségességének esélyét.

Bináris logisztikus regressziós elemzéseket végeztünk az in vitro megtermékenyítés (IVF) későbbi szükségességével összefüggő esélyhányadosok (OR) értékelésére. Eredményeink azt mutatták, hogy az anyai életkor minden egyes egyéves növekedése 22%-kal növelte az IVF szükségességének valószínűségét (OR: 1,222, 95%-os CI: 1,11-1,35, $p < 0,001$). Ezzel szemben a dehidroepiandroszteron-szulfátszint egy egységnyi (umol/l) emelkedése 18%-kal csökkentette az IVF szükségességének valószínűségét (OR: 0,82, 95% CI: 0,66-1,01, $p = 0,06$), míg az androsztendionszint egy egységnyi (ug/l) emelkedése az IVF szükségességének 42%-os csökkenésével járt együtt (OR: 0,58, 95% CI: 0,33-1,02, $p = 0,056$). Utóbbi két érték éppen felette volt a statisztikai szignifikancia határának.

Az IVF segítségével létrejött terhességek esetében – mind a szinguláris terhességeket elemezve, mind az ikerterhességeket is tartalmazó összes szülés esetében – jelentősen magasabb volt a koraszülés és a császármetszés előfordulása. Az összes terhességet figyelembe véve a koraszülés kockázata több mint négyszeresére nőtt (OR: 4,53, 95% CI: 1,75–11,70, $p = 0,002$). Csak a szinguláris terhességeket figyelembe véve is megfigyelhető az emelkedő tendencia (OR: 3,12, 95% CI: 0,89–10,92, $p = 0,07$). Hasonlóan, a császármetszés gyakorisága is magasabb volt az IVF-csoportban (minden terhesség: OR 3,22, 95% CI: 1,4–7,4, $p = 0,006$; szinguláris terhesség: OR 2,55, 95% CI: 1,02–6,35, $p = 0,04$). Ezek a különbségek akkor is megmaradtak, amikor az anyai életkort is figyelembe vettük az elemzésben. A koraszülés kockázata továbbra is magas maradt (aOR 5,06, 95% CI: 1,81–14,18, $p = 0,002$), a szinguláris terhességeknél pedig szintén emelkedett volt (aOR 3,38, 95% CI: 0,88–12,88, $p = 0,075$). A császármetszés esélye is nagyobb volt az IVF-csoportban (aOR 2,82, 95% CI: 1,19–6,71, $p = 0,019$), bár a szinguláris alcsoportban a különbség éppen nem érte el a statisztikai szignifikancia határát. (aOR 2,25, 95% CI: 0,87–5,81, $p = 0,09$)

Az újszülöttek születési súlya tekintetében csak a terhességek teljes csoportjában találtunk szignifikáns különbséget (3069 ± 683 vs. 3362 ± 638 , $p = 0,02$). Különösen az IVF-csoporton belüli ikrek jelenléte lehetett felelős a csökkent születési súlyért, mivel az IVF és a nem IVF szinguláris terhesség alcsoportjai között nem volt szignifikáns különbség ($3289,13 \pm 496,08$ vs. $3376,62 \pm 628,71$, $p = 0,52$). Továbbá nem volt különbség a születési súlypercentilisek között az IVF és a nem IVF-fel fogant terhességek között (összes terhesség: $51,37 \pm 33,67$ vs. $54,85 \pm 29,82$, $p = 0,56$; szinguláris terhesség ($54,09 \pm 32,63$ vs. $55,11 \pm 29,83$, $p = 0,88$).

MEGBESZÉLÉS

A PCOS a legnagyobb jelentőséggel bíró endokrinológiai kórkép a reprodukzív korú nők körében. A kórkép gyakran serdülőkorban kezdődik, prevalenciája felnőtt nők körében elérheti akár 20%-t is. Jelentősége túlmutat a vérzészavar, hiperandrogenémia, PCO morfológiájú petefészek ultrahangmegjelenésen. Termékenységi problémát okozó hatása vitathatatlan, emellett hosszú távon számos egészségügyi problémával társulhat. Gyakoribb a szív és érrendszeri megbetegedések, méhnyálkahártya daganat, OSAD előfordulása is.

Az elmúlt években jelentős mennyiségű ismeretanyag halmozódott fel a policisztás petefészek szindrómával kapcsolatban. Tudomásunk szerint elsőként vizsgáltuk a PCOS-ben szenvedő betegek terhesség előtti részletes androgénszintjeit és arányaikat, valamint ezek összefüggését a szülészeti kimenetekkel. Emellett úttörő módon hasonlítottuk össze a PCOS-es betegek sikeres, szüléssel végződő terhességei előtt mért endokrin paramétereket, IVF útján fogant terhességek és természetes fogantatás esetén.

PCOS-es betegek terhesség előtti szérum androgénszintjeinek, szabadandrogén-szintjeinek, az androgén szintek hányadosainak szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Vizsgálatunkban kizárólag a terhesség előtti androsztendionszint mutatott szignifikánsan magasabb értéket azoknál a PCOS-ben szenvedő betegeknél, akiknek a kórtörténetében legalább egy vetélés szerepelt. Ez az összefüggés függetlennek bizonyult az életkortól és a BMI-től, mint zavaró tényezőktől. Az endometrium receptivitására -, amely tulajdonképpen az endometrium embrió beágyazódására való készségét jelenti - az androgének hatása jól ismert. Ha az endometrium receptivitása károsodik, az vetéléshez, meddőséghez vezethet. Wnt- és CDK-jelátviteli útvonal, HOXA gén, integrin $\alpha\text{V}\beta 3$, MECA-79, MAGEA-11 azok az

azonosított gének és fehérjék, amelyek befolyásolják az endometrium receptivitását hiperandrogén állapot jelenlétében. Emellett korai in vitro vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az androsztendion gátolhatja a humán endometriumsejtek növekedését (csökkent (3)H-thymidin felvétel és Ki67 expresszió jelzett) és szekréciós aktivitását (glikodelin A szekréció). Ugyanakkor a T, DHT, DHEAS nem okozott ilyen eltéréseket. A többi mért androgén paraméterben nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között.

Vizsgálatunkban az IVF kezelésre szoruló PCOS-s nők szignifikánsan idősebbek voltak. Ez a tendencia megfigyelhető egyéb endokrin kórkép fennállása esetén is (DOR, hipotireózis, Hashimoto-thyreoiditis). Az anyai életkor egy évnyi növekedése 1,157 szeresére növelte az IVF kezelés szükségességét. Ez természetesen nem újdonság, hiszen jól ismert, hogy az IVF kezelés szükségességét az életkor jelentősen növeli. Ugyanez igaznak bizonyult a vizsgált PCOS-es betegcsoportban is.

Nem volt szignifikáns különbség a fogamzás előtti kiindulási androgénszintekben és az androgén/SHBG vagy a tesztoszteron/AD arányokban azokban a PCOS-betgekben, akik IVF-kezelés nélkül is meg tudtak foganni, és azokban, akiknél IVF-kezelésre volt szükség, bár a DHEAS- és androsztendionszintek tendenciaszerűen alacsonyabbak, az SHBG-szintek pedig magasabbak voltak, még ha nem is szignifikánsan, azokban, akiknél végül IVF-kezeléssel történt a fogamzás. A terhesség előtti androgénszintek közötti különbségek még annak ellenére sem voltak szignifikánsak, hogy az IVF-populációban jelentősen magasabb az életkor, és az életkor korrelál a DHEAS-szintekkel.

Az anyai életkor a prekoncepcionális androgén szintek közül a DHEAS és DHEAS/SHBG hányadossal mutatott szignifikáns negatív korrelációt. A keringő dehidroepiandroszteron-szulfátszint változása az emberi élet során jellegzetes mintázatot követ, a terhesség alatt a magzati DHEAS-szint fokozatosan emelkedik, majd újszülöttkorban gyors csökkenés következik be. Adrenarche idején ismételt növekedés indul, korai felnőttkorban elvérv a maximumot, majd ezt követően az életkorral a DHEAS-szintek fokozatosan csökkennek.

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a prekoncepcionális androgénszintek, valamint SHBG szint és a terhesség során kialakuló GDM vagy preeclampsia között. Irodalmi adatok alapján az alacsony SHBG-szint jó előre jelzője az inzulinrezisztenciának és a terhességi cukorbetegségnek és az SHBG szint életkorral fokozatosan növekszik a serdülőkori mélypontot követően (DHEAS-zal ellentétben). A mi terhességi diabéteszes csoportunk szignifikánsan idősebb volt, mely a fentieknek megfelelően magyarázhatja, hogy az SHBG értékekben miért nem mutatkozott meg szignifikáns különbség.

Szignifikánsan magasabb androsztendionszintet találtunk azoknál, akik leány újszülöttet hoztak a világra. 1 ug/l AD szint emelkedés 51%-kal növelte az esélyét annak, hogy az újszülött lány lesz, ez az összefüggés életkortól függetlennek bizonyult. T/AD arány szintén alacsonyabbnak bizonyult és közel állt a szignifikancia határhoz, bár ezt nem érte el.

A tesztoszteron/androsztendion (T/AD) hányadost gyakran használják a 17- β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (17- β -HSD) enzim aktivitásának jelzőjeként. Ez az enzim katalizálja az androsztendion tesztoszteronná történő átalakulását. Ha a T/AD arány alacsony, az arra utalhat, hogy az enzim aktivitása csökkent, míg magasabb arány fokozott aktivitásra utalhat. A T/AD hányados eltéréseit a PCOS-sel kapcsolatban vizsgálták. Legutóbbi vizsgálatok az alacsony T/AD arányt, a 17- β -HSD 3. deficiencia kimutatására használják hCG stimulációt követően. A 17- β -HSD 3. deficiencia, a férfiak alulmaszkulinizálódásában játszik szerepet és a szexuális differenciálódás (DSD) zavarával járhat.

Mindazonáltal legjobb tudomásunk szerint a jelen tanulmány az első, amelyben a fogamzás előtti anyai AD-szintek és a T/AD hányados a PCOS-betegeknél az utódok neme szerint eltérőnek bizonyultak. Feltételezhetjük, hogy a 17- β -HSD enzim megváltozott működése jelen lehet egyes PCOS-betegeknél, és ez a megváltozott aktivitású enzim átöröklődhet magzatokra, befolyásolva azok nemi hovatartozását, illetve előnyt jelenthet valamely kromoszómákat hordozó spermiumok általi megtermékenyítés során. Valószínűleg nem a megváltozott anyai hormonszintek befolyásolják a magzati nemet, mivel a placentáris aromatáz védi a magzatot a túlzott androgénexpozíciótól.

Azoknál a PCOS-s betegeknél, akiknél később koraszülés történt, szintén magasabbnak találtuk a T/AD hányadost, az androgénszintekben nem találtunk különbséget. Az irodalomban nem találtunk arra vonatkozó adatot, hogy a T/AD hányados és koraszülés kapcsolatát korábban vizsgálták volna. Ellentmondásos adatok szerepelnek arról, hogy a tesztoszteron és a hiperandrogenizmus a koraszülés prediktora, azonban más vizsgálatok nem találtak összefüggést ezen tényezők között.

Adataink arra utalnak, hogy bár a terhesség előtti androgénszintek hasonlóak voltak a koraszülött és terminusban született csoportokban, a T/AD arány és így végső soron az anyai, vagy akár továbbörökítve a magzati 17- β -HSD enzimaktivitás különbsége hatással lehet a koraszülésre.

A prekonceptcionális androgénszintek nem mutattak szignifikáns összefüggést a születési súllyal, sem a születési súlypercentilissel. Ugyanakkor a terhesség előtti SHBG negatív, a terhesség előtti androgén/SHBG hányados pedig pozitív korrelációt mutatott a születési súllyal.

A T/SHBG, AD/SHBG és DHEAS/SHBG arányok születési súllyal való korrelációjához képest az SHBG és a születési súly közötti összefüggés volt a legerősebb és legjelentősebb.

A terhesség előtti SHBG koncentrációról bebizonyították, hogy nem független előrejelzője a GDM kockázatának, ha az elhízást is figyelembe vesszük, de a GDM-től és a terhesség előtti BMI-től függetlenül szignifikáns előrejelzője az újszülött születési súlyának. Mivel a születési súly különbsége vagy a valódi méretbeli eltérésnek tulajdonítható, vagy a terhességi kor különbözőségeiből adódik, (hiszen a terminushoz közel 200-400 g/hét súlygyarapodás is előfordulhat megfelelő lepényi funkció mellett), ezért kiszámítottuk a születési súlypercentiliseket is, hogy a valódi növekedési potenciálról kapjunk információt, amit nem torzít a megszületés pontos ideje. Születési súlypercentiliseknél a korábban vizsgált paraméterek (T/SHBG, AD/SHBG és DHEAS/SHBG arányok és az SHBG közötti különbségek továbbra is szignifikánsnak adódtak, azonban a T/SHBG (azaz a FAI) erősebben és szignifikánsabban korrelált a születési súlypercentilisekkel, mint az SHBG önmagában. Így a T/SHBG hányados valamivel hasznosabb lehet a magzat növekedési potenciáljának összegzett mutatójaként, mint az SHBG önmagában. A mi populációnkban a terhesség előtti BMI nem korrelált szignifikánsan sem a születési súllyal, sem a születési súlypercentilisével.

PCOS-es betegek IVF-fel és nem IVF-fel fogant sikeres terhességeit megelőző endokrin paramétereinek szülészeti kimenetellel való összefüggéseinek vizsgálata

Tudomásunk szerint vizsgálatunk második felében elsőként vizsgáltuk a fogamzás előtti endokrin paramétereket, endokrin tüneteket és kezeléseket, valamint a szülészeti kimeneteleket PCOS-ban szenvedő betegeknél, akik sikeres terhességet értek el IVF-kezeléssel vagy anélkül. Ismertek az IVF potenciális szövődményei, ahogy az is köztudott, hogy az IVF-t az OHSS, ikerterhesség fokozott kockázata miatt lehetőség szerint kerülni kell PCOS-ben szenvedő betegeknél.

A WHO adatai alapján világszerte a felnőtt lakosság 17,5%-a (nagyjából minden 6. ember) küzd meddőséggel. Az anovulációs meddőség fő oka a PCOS. Vizsgálatunkban a PCOS-s terhességek 15%-a fogant IVF útján. A PCOS-szel összefüggő endokrin és metabolikus eltérések kezelése után a betegek 54%-a természetes úton teherbe esett, míg a fennmaradó 31%-nál ovulációindukcióra, inszeminációra vagy ezek kombinációjára volt szükség a fogamzáshoz. A terhesség előtti klinikai és laboratóriumi paraméterek vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a várakozásnak megfelelően az IVF-s csoport életkora szignifikánsan magasabb volt. Az anyai 31 évet meghaladó életkor 3.89-szeresére növelte a későbbi IVF kezelés esélyét.

Vizsgálatunkból kiderül, hogy a PCOS-s betegek mindkét csoportban túlsúlyosak voltak, az IVF és nem IVF kezelés között azonban nem volt szignifikáns különbség BMI tekintetében. Tekintettel arra, hogy a betegek nem voltak sem túl idősök az átlagos magyar reprodukzív korú populációhoz képest, sem nagyon elhízottak, így feltételezhetjük, hogy sem az életkor, sem a BMI szélső értékei nem torzították az eredményeket.

Az LH/FSH hányados tendenciaszerűen magasabbnak bizonyult a nem IVF-s csoportban. Dichotomizálva az LH/FSH adatokat, 1,3-as küszöbértéket meghatározva az találtuk, hogy 1,3-nál kisebb LH/FSH arány az IVF kezelés esélyét 3,58-szeresére növelte. Vizsgálatok alapján az LH/FSH arány változásai befolyásolhatják az IVF eljárások kimenetelét. Ennek magyarázatát az adhatja, hogy az egyre nagyobb LH/FSH arány egyre jelentősebb ovuláció zavarra utal, ami viszont az ovulációt segítő kezelésekkel (endokrin, metabolikus, ovuláció indukciós) eredményesen kezelhető lehet. Alacsonyabb LH/FSH arány esetén ugyanakkor egyéb, nem ovulációzavar eredetű ok feltételezhető az infertilitás hátterében, ami értelemszerűen megnöveli az IVF későbbi szükségességének esélyét. Egy friss kutatás szerint magasabb bazális LH/FSH aránnyal rendelkezőknél nagyobb valószínűséggel alakul ki OHSS és nagyobb a GDM előfordulása is a PCOS-ben szenvedőknél. Vizsgálatunkból megállapítható, hogy luteális fázisban mért progeszteron szint szignifikancia szintet bár éppen nem elérően, de majdnem kétszerese volt az IVF-es csoportban. Ebből az eredményből jól látható, hogy az IVF-re nem szorulóknál dominált a rosszabb peteérés funkció, melynek kapcsán az ovulációindukciós és/vagy inszeminációs kezelések által eredményezett terhességek az IVF-s kezelést szükségtelenné tették.

A praekoncepcionális androgénszintek közül a DHEAS és az AD-szintek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak az IVF csoportban. A DHEAS-szint minden 1 $\mu\text{mol/l}$ -es emelkedése 18%-kal csökkentette az IVF-csoportba kerülés esélyét, míg az androsztendion 1 $\mu\text{g/l}$ -es növekedése ugyanezt az esélyt 42%-kal csökkentette. Emellett a 6,5 $\mu\text{mol/l}$ alatti DHEAS-szintek 3,86-szorosára növelték az IVF kezelés valószínűségét. Ezen különbségek csak részben magyarázhatók azzal, hogy az életkor előrehaladtával a DHEAS szintek a nőknél és a férfiaknál egyaránt csökken. PCOS-s betegeknek ez a csökkenő tendencia szintén megfigyelhető. Ugyanakkor a két csoport között megfigyelhető 25-50%-s DHEAS különbség nem magyarázható teljes mértékben az átlagosan 3,5 éves életkori eltéréssel, mivel a DHEAS-szint éves csökkenése a 20-30-s évektől kezdve csak 2-3% évente. Az IVF során a DHEA pótlását gyakran alkalmazzák a petefészek alacsony tartaléka esetén, és több tanulmány alátámasztja ennek pozitív hatását, bár a kérdés még nem teljesen tisztázott. Ugyanakkor az androgénszintek és az IVF sikeressége közötti egyértelmű összefüggést eddig nem igazolták.

A fogamzás előtti endokrin tünetek és kezelések nem befolyásolták jelentősen annak esélyét, hogy valaki IVF-kezelésre szoruljon. Sem a metformin kezelés, a tiroxinpótlás, a hiperandrogenizmus, az andrológiai rendellenességek vagy a korábbi vetélés, illetve az inzulinrezisztencia nem mutatott ilyen előrejelző szerepet. Bár a statisztikai szignifikanciától éppen elmaradt, egyértelmű tendencia volt megfigyelhető a menstruációs ciklusok rendszerességeével kapcsolatban: a szabálytalan ciklusok jelenléte körülbelül felére csökkentette az IVF későbbi szükségességének esélyét. Ez érthető, mivel PCOS esetén a szabálytalan ciklusok gyakran oligo-anovulációra utalnak, amely sok esetben sikeresen kezelhető endokrin-metabolikus terápiával vagy ovulációindukcióval, így az IVF elkerülhetővé válik.

Eredményeink szerint az irodalmi adatokkal megegyezően az IVF fogantatás kedvezőtlen szülészeti kimenetekkel járhat. Különböző vizsgálatok szerint PCOS-os várandósoknál 3–4-szeresére nő a terhesség indukálta hipertónia és preeclampsia kockázata, 3-szorosára a terhességi cukorbetegség kockázata, valamint 2-szeresére a koraszülés kockázata. Ezenkívül korábbi vizsgálatok arra is utaltak, hogy PCOS esetén az ikerterhességek tovább növelik a terhességi hipertónia (OR 2,030), a preeclampsia (OR 2,879), a terhességi cukorbetegség (OR 1,358), a koraszülés (OR 8,466) és a császármetszés (OR 5,146) kockázatát.

IVF esetén mind az összes terhességnél, mind a szinguláris terhességek esetén a koraszülés és a császármetszés aránya 2,5–4,5-szer nagyobb a nem IVF-vel fogant terhességekhez képest. Ugyanakkor szignifikanciaszintet elérő különbséget, csak az összes terhesség esetében találtunk koraszülés és császármetszés tekintetében. Szinguláris terhességek között életkorra történő korrekciót követően bár a trend megmaradt, de a különbség már éppen nem bizonyult szignifikánsnak.

A terhességi cukorbetegség és a preeclampsia előfordulása sem az összes, sem a szinguláris terhességek között nem mutatott gyakoribb előfordulást a fogamzás módjától függően.

IVF és a természetes fogantatás között nem mutatkozott különbség sem a terhességi korhoz képest kicsi (SGA), sem a méhen belüli növekedési zavar (IUGR) előfordulásában, mivel a születési súlypercentilisek mind az összes terhesség tekintetében, mind a szinguláris csoport esetében hasonló értékeket mutattak. Egyik vizsgált alcsoportban sem észleltünk IUGR-t. A PCOS és az IUGR kapcsolatát illetően a korábbi kutatások ellentmondásos eredményeket hoztak: míg egy tanulmány szerint PCOS esetén az IUGR előfordulásának esélye 2,62-szer magasabb, más kutatások nem mutattak ki szignifikáns eltérést. Fontos azonban megjegyezni, hogy ezek a vizsgálatok nem vetették össze a PCOS-ben szenvedő betegek IVF és nem IVF fogantatású alcsoportjainak születési súlyát és annak percentiliseit.

ÖSSZEFOGLALÁS

A PCOS a leggyakoribb nőgyógyászati endokrin-metabolikus betegség, amely jelentős hatással van a női termékenységre, az anovulációs infertilitás fő oka. Vizsgálatunkban célunk volt a PCOS-s betegek prekoncepcionális androgénszintjeinek, továbbá az androgének hányadosainak perinatális kimenetellel kapcsolatos összefüggéseinek, illetve a fogamzási mód hatásának vizsgálata a PCOS-s terhesek szülészeti kimenetelére.

Új tudományos megállapításaink a következők:

- A prekoncepcionális androsztendionszint szignifikánsan magasabb értéket mutatott azoknál a PCOS-ben szenvedő betegeknél, akiknek a kórtörténetében legalább egy vetélés szerepelt.
- Az androsztendionszint 1 µg/L növekedése 1,513-szorosára növelte az első trimeszteri vetélés kockázatát PCOS-s terheseknél.
- Szignifikánsan magasabb androsztendionszintet találtunk azoknál, akik leány újszülöttet hoztak a világra.
- 1 µg/L AD szint emelkedés 51%-kal növelte az esélyét annak, hogy az újszülött lány lesz, ez az összefüggés életkortól függetlennek bizonyult.
- Koraszülés kialakulásának tekintetében T/AD arány szintén alacsonyabbnak bizonyult és közel állt a szignifikancia határhoz, bár ezt nem érte el.
- Tudomásunk szerint jelen tanulmány az első, amelyben a fogamzás előtti anyai AD-szintek és a T/AD hányados a PCOS-betegeknél az utódok neme szerint és a későbbi koraszülés szempontjából eltérőnek bizonyultak
- Eredményeink azt mutatták, hogy az anyai életkor évente 22%-kal növelte az IVF kezelés valószínűségét.
- Ezzel szemben a dehidroepiandroszteronszulfát-szint 1 µmol/l emelkedése 18%-kal csökkentette az IVF kezelés valószínűségét, míg az androsztendionszint 1 µg/L emelkedése az IVF szükségességének 42%-os csökkenésével járt együtt.
- Az anyai 31 évet meghaladó életkor 3,89-szeresére növelte a későbbi IVF kezelés esélyét.
- 1,3-nál kisebb LH/FSH arány az IVF kezelés szükségessé válásának esélyét 3,58-szeresére növelte.

- IVF esetén mind az összes terhességnél, mind a szinguláris terhességek esetén a koraszülés és a császármetszés aránya 2,5-4,5-szer nagyobb a nem IVF-vel fogant terhességekhez képest.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a PCOS egy rendkívül összetett endokrinológiai kórkép, amely nem csak az infertilitásban betöltött szerepével, hanem a terhességi szövődmények jelentősen emelkedett kockázatával és a hosszú távú egészségkárosító hatásával jelentős terhet ró a női társadalomra.



Nyilvántartási szám: DEENK/96/2025.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Orosz Mónika
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10077317

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **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: 3 (2023)
2. **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 (2023)

További közlemények

3. Vida, B., Török, O., Felszeghy, E. N., **Orosz, M.**, Krasznai, Z. T., Tándor, Z., Jakab, A., Deli, T.: Associations of Karyotype and Age at Diagnosis with Physical Features and Comorbidities in Turner Syndrome: a Single-Site Experience.
Appl. Clin. Genet. 18, 9-27, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S492592>
IF: 2.6 (2023)
4. Vida, B., Török, O., Krasznai, Z. T., Buczkó, Z., Juhász, P., Méhes, G., **Orosz, M.**, Jakab, A., Deli, T.: Placental insufficiency irrespective of offspring karyotype in maternal Turner syndrome: a case series and literature review.
Arch. Endocrinol. Metab. 69 (1), 1-8, 2025.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20945/2359-4292-2024-0144>
IF: 1.6 (2023)





5. Csehely, S., **Orosz, M.**, Deli, T., Krasznai, Z. T., Jakab, A.: A korai petefészek-elégtelenség időben történő felismerésének jelentősége.
Magy Noorv Lapja. 86 (5), 283-286, 2023.
6. Lukács, L., Lampé, O., **Orosz, M.**, Krasznai, Z. T., Lampé, R.: A paraaorticus lymphadenectomy szerepe az endometriumkarcinóma ellátásában.
Magy Noorv Lapja. 86, 278-282, 2023.
7. 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
8. 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
9. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Orosz, G. B., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A. G., Török, O.: Emelkedő anyai életkor részesedése a császármetszés-frekvencia növekedésében.
Magyar Nőorv. L. 83 (1), 275-281, 2020.
10. Deli, T., **Orosz, M.**, Jakab, A.: Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature.
Pathol. Oncol. Res. 26 (1), 63-78, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>
IF: 3.201
11. Póka, R., Barna, L., Damjanovich, P. G., Farkas, Z., Molnár, S., **Orosz, M.**, Ördög, L., Sipos, A. G., Juhász, A. G., Török, O.: Large fetal weight alone in Robson-1 parturients doesn't translate into a risk of Caesarean delivery higher than that of a vaginal birth.
J. Obst. Gynecol. Rep. Biol. 239, 7-10, 2019.
IF: 1.868
12. 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.





**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

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.: Születési súly és császármetszés kapcsolata: 37. hetet betöltött, szinguláris fejvégű magzattal spontán vajúdó először szülő nőkben.
Magyar Nőorv. Lap. 82 (2), 56-61, 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., 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: 18,469

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

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, 2025.03.18.

