

Környezeti tényezők és műtétes nőgyógyászati beavatkozások
hatásai az életminőségre a változókorban

Egyetemi Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Répásy István

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar
Egészségtudományi Doktori Iskola
Pécs, 2014

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori iskola vezetője:

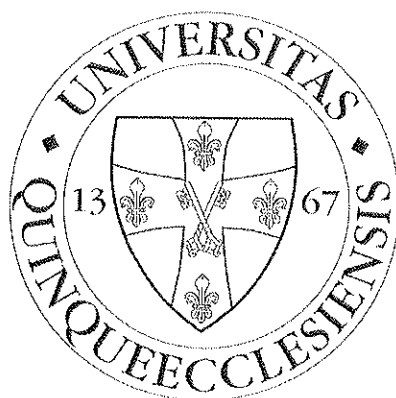
Prof. Dr. Bódis József egyetemi tanár, MTA Doktora

Programvezető:

Prof. Dr. Bódis József egyetemi tanár, MTA Doktora

Témavezető:

Dr. Koppán Miklós egyetemi docens



Környezeti tényezők és műtétes nőgyógyászati beavatkozások
hatásai az életminőségre a
változókorban

Egyetemi Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Répásy István

Pécs, 2014.

Tartalomjegyzék

Bevezetés.....	3
A menopausa élettani alapja	4
Az ösztrogének élettani hatása a reproduktív szervekre	5
Az ösztrogének élettani hatása a reproduktív rendszeren kívül.....	6
A progeszteron élettani hatása	8
A nemi hormonok metabolizmusa.....	8
Szubjektív tünetek menopauzában	9
Környezeti tényezők hatása a menopausa-syndromára	10
A szívinfarktus előfordulásának életkori és szezonális sajátosságai	11
Szív- és érrendszeri betegségek számának alakulása Magyarországon	12
Petefészkek visszahagyásának kérdése méheltávolítás során	14
Célkitűzések.....	16
Módszerek	18
A. A női szívinfarktus esetek életkori alakulásának és szezonálisának vizsgálata	18
B. A műtét során konzervált petefészkek/függelék későbbi működésének vizsgálata.....	18
Műtéti megoldások	20
Eredmények.....	21

A. A női szívinfarktus esetek életkori alakulásának és szezonálisának vizsgálata	21
B. A műtét során konzervált petefészek/függelék későbbi működésének vizsgálata.....	25
Megbeszélés	29
Az új eredmények összefoglalása.....	39
Rövidítések.....	40
A szerző témakörben készült publikációi	41
Felkért referátum:	42
A szerző további publikációi	43
Irodalom.....	44

Bevezetés

Mottó:

“A boldogság nem állapot, hanem aktivitás”

(Arisztotelész)

Az életminőség fogalma és jelentősége a mai modern társadalmak központi célkitűzéseként fogalmazódott meg a XX. század második felére. Ekkorra ugyanis nyilvánvalóvá vált, hogy a felgyorsult gazdasági verseny, a fogyasztói társadalom folytonos kihívásai, az állandó növekedés gyakran kifejezetten károsak az emberi személyiség fejlődése szempontjából.

Az Egészségügyi Világszervezet az életminőséget az alábbiak szerint határozza meg:

"Az életminőség az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről, ahogyan azt életterének kultúrája, értékrendszerei, valamint saját céljai, elvárásai, mintái és kapcsolatai befolyásolják. Szélesen értelmezett fogalom, amely bonyolult módon magába foglalja az egyén fizikai egészségét, pszichés állapotát, függetlenségének fokát, társadalmi kapcsolatait, személyes hitét, valamint a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonyát.(Bonomi, Patrick, Bushnell, & Martin, 2000)"

Mára már az is nyilvánvalóvá vált, hogy az egyes életszakaszok közötti váltások, átmenetek jelentősen megváltozott életminőségi mutatókkal járhatnak együtt. Különösen igaz ez a menopauzára, azaz a ciklikusan változó gonadális hormonszintekkel jellemezhető reproduktív életszakaszból a statikusan alacsony hormonszinteket mutató, a reprodukció lehetőségét már nem hordozó életszakaszba való átmenetre. A menopauzával összefüggésben levő éleminőség-változások magukban foglalják a hőhullámok, alvászavarok, kimerültség, hangulatingadozások, vizeletürítési és szexuális zavarok, osteoporózis, a következményes törések, a depresszió, a vulvo-vaginális atrófia okozta tünetek, a bőrtünetek, a szemszárazság meglétét. Ezek a faktorok negatívan befolyásolhatják a menopauzában lévő nő mindennapi életét, az életminőségét, és fel kell, hogy keltsék a figyelmét a pácienssel kapcsolatban álló egészségügyi szakembereknek (Freedman, 2002).

A menopauzát a petefészkek ciklikus működésének fokozatos megszűnése, ezáltal elsődlegesen a női nemi hormonok csökkent termelődése, az ovulációs ciklusok és a menstruáció megszűnése jellemzi. Definíció szerint menopauzának azon időszakot tekintjük, amikor a petefészkek által termelt hormonok révén létrehozott utolsó menstruációt 12 hónapon belül nem követi újabb (Soules et al., 2001). A nők születéskor várható átlagos élettartama a XX. században jelentősen megnövekedett, jelenleg hazánkban 77,0 évre tehető (Faragó, 2007). Az első menstruáció (azaz a menarche) megjelenésének átlagos időpontja 12,6 év, ami az 1940-es évek óta nagyjából változatlan (Borsos, 2002). Az európai, illetve az észak-amerikai populációban a menopausa beálltának átlagos ideje 48-52. év (Cassou, Mandereau, Aegerter, Touranchet, & Derriennic, 2007).

A menopauzát megelőző és azt követő 1-1 éves időablakot perimenopauzának nevezzük, mely praemenopauzára és korai posztmenopauzára osztható. Az átlagos életkort figyelembe véve tehát a nők életük egynegyedét-egyharmadát a posztmenopauzában élik le. Ez kiemeli a jelentőségét a menopausalis gondozásnak.

A menopausa élettani alapja

A menopausa folyamatának kiindulópontja a petefészkek, melyben a primordialis tüszők száma az élet során folyamatosan csökken a spontán atresia és a tüszőérés következtében. Az ösztrogén és - ovulációt követően - a progeszteron termeléséért a tüszők felelősek, melyek érésének elmárádásával értelemszerűen csökken az általuk termelt ösztrogén, progeszteron mennyisége. A hypothalamo-hypophysealis rendszer negatív feed-back mechanizmusának működési elve alapján tehát, az agyalapi mirigy FSH és LH elválasztása fokozódik, míg a hypothalamusban a GnRH pulzatilis szekréciója fennmarad (Messinis, 2006). A nemi hormonok kis mennyiségben az élet folyamán a mellékvesekéreg zona reticularisában is termelődnek. Posztmenopauzában a mellékvesekéreg androgéntermelése részben (androstenedione) fennmarad (F. Labrie, Luu-The, Labrie, & Simard, 2001), melyből elsősorban a zsírszövetben kis mennyiségben továbbra is ösztrogének keletkeznek. A fertilis korban elvégzett kétoldali petefészkek eltávolítás az élettani menopauzával hasonló változást hoz létre a hormonrendszerben (műtéti menopausa). Hasonló hatású

az irradiáció, illetve a kemoterápia (művi menopausa), melyre legtöbbször malignus petefészek daganatok miatt kerül sor (Rees, 2006).

Az ösztrogének az ösztradiol (17béta-ösztradiol, továbbiakban ösztradiol), az ösztron és az öszt-riol. Fő forrása a petefészekben található érő tüsző granulosa-hámja. Mivel az érő tüsző theca interna sejtjei nem tartalmazzak aromatáz enzimet, ezért a szintetikus folyamat csak koleszterintől androsztendion szintéziséig jut el. Az ösztradiol a szomszédos granulosa-hám sejtjeiben található aromatáz enzim segítségével jön létre (ösztrogénszintézis két-sejt modellje) (Hillier, Whitelaw, & Smyth, 1994). Kisebb mennyiségben termelődnek ösztrogén hormonok a mellékvesekéregben, a zsírszövetben és egyes idegsejtekben (Hojo et al., 2008; Mattsson & Olsson, 2007). Az ösztron elsősorban az androsztendion aromatizációjával a zsírszövetben keletkezik, míg az öszt-riol a terhesség során a magzati májban szintetizálódik. A progeszteron fő forrása a sárgatest, de kisebb mennyiségben a mellékvesekéreg is termeli. Az androsztendion, a dehidroepi-androszteront (DHEA) és annak szulfátját gyenge androgenitású szteroidhormonoknak tekintjük (Arnold & Blackman, 2005).

Az ösztrogének, receptoraik számos szervrendszerben való előfordulásának megfelelően, nemcsak a reproduktív rendszer fiziológiás működésében bírnak jelentős szereppel, hanem a zsíran-yagcserére, a csont metabolizmusra, az érrendszerre és a véralvadásra is számottevő hatással vannak. A nemi hormonok receptorai fiziológiásan a legtöbb sejtben megtalálhatóak, ugyanakkor patológiás mennyiségben az emlő és a prosztata rosszindulatú daganataiban lelhetők még fel (Nilsson et al., 2001; Prins & Korach, 2008; Sotiriou & Pusztai, 2009).

Az ösztrogének élettani hatása a reproduktív szervekre

A hypothalamus-hypophysis-gonad tengely által szabályozott nemi differenciálódásban az ösztrogének fő szerepet visznek. Az ösztrogének felelősek a petevezeték, a méh, a hüvely, külső genitáliák, az emlők, illetve egyéb másodlagos nemi jellegek (pszichés funkciók, csont-, izom-, zsírszövet eloszlása, szőrzet és hang feminin jellege) kialakításáért, míg a reproduktív korban azok fiziológiás fenntartásáért és szabályozásáért felelősek (Melmed, Polonsky, Larsen, & Kronenberg, 2011). Hasonlóképpen, a terhesség során is kulcsfontosságúak ezek a vegyületek. Az ovarialis ciklus létrejöttével a menopauzáig befolyásolják az endometrium proliferációját, vala-

mint a méhlepény által termelt ösztrogének a terhesség és a tejelválasztás során a petefészek, valamint az emlő mirigyhám működésének szignifikáns kofaktorai. A menopausa során az ösztrogének és progesztogének abszolút mennyiségének csökkenésével relatív androgéntúlsúly alakul ki, mely részben felelős például a menopausa idején kialakuló fokozott szőrnövekedésért vagy az androgén jellegű hajhullásért (Blume-Peytavi, Atkin, Gieler, & Grimalt, 2012).

Az ösztrogének élettani hatása a reproduktív rendszeren kívül

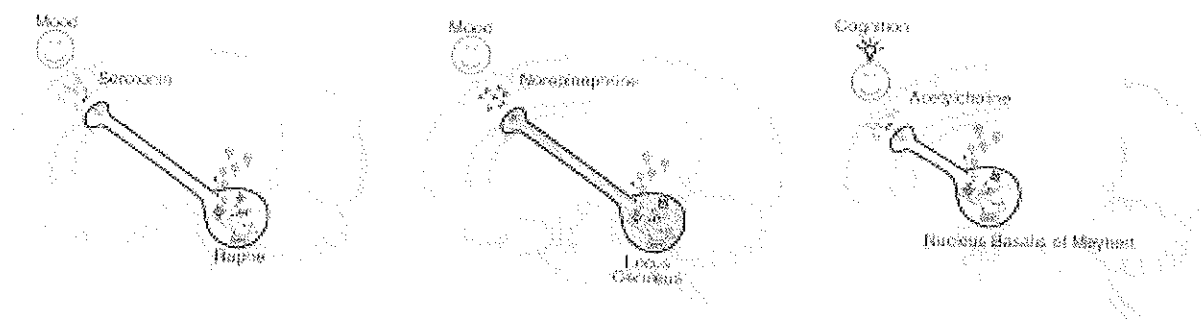
Az ösztrogének és a vázrendszer állapota közötti viszony már régóta ismert. A csúcs-csonttömeg azt a legnagyobb csonttömeget jelenti, melyet életünk során elérünk. Ezt kb. 35 éves korban érjük el. A nők átlagos csúcs csonttömege alacsonyabb, mint a férfiaké (Seeman, 2008). A csúcs csonttömeg elérése után a menopauzáig a nők alacsonyabb relatív kockázattal rendelkeznek az osteoporotikus eredetű csípőtáji és lumbalis csigolyatörésekkel szemben. Ez a különbség a posztmenopauzában tapasztalható, hirtelen felgyorsult csontvesztés miatt eltűnik, magasabb relatív kockázathoz vezetve (Holroyd, Cooper, & Dennison, 2008).

A szérum HDL-koleszterin szint emelésével, az LDL-koleszterin és lipoprotein A szint csökkentésével a zsírsanyagcserében is szerepet játszanak az ösztrogének (Bugliosi, Caratozzolo, & Caratozzolo, 1995; Walsh et al., 1991), mely alapján feltételezték előnyös hatásukat a szív-érrendszeri betegségek megelőzésében (Mikkola, Viinikka, & Ylikorkala, 1998; Salpeter et al., 2006). Az előnyös zsírsanyagcsere és következményes kardiovaszkuláris hatások mellett ugyanakkor egyre nyilvánvalóbb, hogy nem mindegy, az ösztrogének melyik életszakaszban vannak jelen a keringésben: míg a menopausa előtt, vagy perimenopauzában az ösztrogének protektív hatása nyilvánvaló, késői menopauzában akár káros is lehet ösztrogénterápia indítása, valószínűleg az atheroszklerotikus plakkokban bekövetkező gyulladásos folyamatok felerősítése és a plakkok instabilitásának növelése miatt (Clarkson, 2007). Bizonyos ösztrogén receptor gének (PvuII és XbaI) polimorfizmusának együttes előfordulását, mint prediszponáló tényezőt sikerült azonosítani ischaemiás szívbetegség és szívinfarktus kialakulását tekintve (Schuit et al., 2004). Szintén kimutatták, hogy középkorú nőknél az ösztrogén receptor alfa gén XbaI polimorfizmusa hajlamosíthat a hasi típusú elhízásra, és magasabb testtömeg index-szel járhat együtt (Okura et al., 2003). Fentiek mellett az ösztrogéneknek a folyadék homeosztázissal való

kölcsönhatása is ismert tény (Sladek & Somponpun, 2008). Az ösztrogéneknek a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt összetett hatásain belül nem genomiális hatások is ismertek, melyeknek különösen nagy jelentősége van az érrendszer állapotára, és meghatározóak lehetnek a két nem között, a reprodukív korban tapasztalt, eltérő kardiovaszkuláris rizikó létrejöttében. Az érfal vasodilatációjáért felelős endothelialis nitrogén-monoxid és prosztaciklin termelődését ugyanis az ösztrogének fokozzák (Mikkola et al., 1998; Moggs & Orphanides, 2001). Hasonlóképpen, az érfalban gyulladásellenes és egyéb védő hatásokat aktiváló, nem genomiális mechanizmusokat is serkentenek az ösztrogének (Nilsson et al., 2001; Xing, Nozell, Chen, Hage, & Oparil, 2009). Az ösztrogén gonadális termelődésének központi idegrendszeri szabályozása jól ismert (hypothalamus-hypophysis-gonad-tengely). A tengely működésének kulcseleme a termelt célhormon(ok)nak a centrumra való visszahatása (feed-back) (Melmed et al., 2011). Ugyanakkor létezik az ösztrogéneknek ezen visszacsatolási rendszeren kívüli hatása is a központi idegrendszerben, ami a neuronális funkciót és ezen keresztül a mindenkori hangulatot, illetve viselkedést jelentősen képes befolyásolni.

A nem priméren szaporodásbiológiai funkcióval bíró ösztrogén-szenzitív agyterületek a bazális előagyi kolinerg rendszer, a hippocampus, az agykéreg, a nucleus caudatus és a putamen, a középagyi raphe mag, az agytörzsi locus coeruleus és a gerincevelő (McEwen & Alves, 1999). Ezek a rendszerek számos, nem a reprodukcióval kapcsolatos ösztrogénhatás létrehozásáért felelősek, úgymint hangulat, locomotor aktivitás, fájdalomérzékelés, epilepsziával szembeni sérülékenység, figyelemmel kapcsolatos mechanizmusok és kognitív működések (McEwen & Alves, 1999).

A neuronális működésben kulcsfontosságú három neurotranszmittert, a szerotonint, noradrenalint, illetve az acetilkolint tartalmazó axonok vetülnek a raphe magból, a locus coeruleusból, illetve a nucleus basalisból (Meynert) a hangulatot, viselkedést, illetve kognitív funkciót meghatározó frontális lebenybe (ábra) (Stahl, 2000).



1. Ábra. Szerotonin, noradrenalin és acetilkolin tartalmú idegrostok a központi idegrendszerben.

Kísérleti állatokban az ösztrogénhatás megszűnte csökkentette a szerotoninerget funkcióit, míg az ösztrogén pótlása jelentősen felerősítette azt (McEwen & Alves, 1999). Hasonlóképpen fokozható ösztrogénnel a noradrenerg működés is, valamint pozitív hatással lehet a kognitív funkcióra is (McEwen & Alves, 1999). Összességében tehát elmondható, hogy az ösztrogének a központi idegrendszeren belül a szaporodásbiológiai működések szabályozásán túl számos egyéb működésre is jelentős hatással vannak, ezáltal befolyásolva az egyed hangulati állapotát, kognitív funkcióit, a memóriát vagy a fájdalomérzékelést.

A progeszteron élettani hatása

A progeszteron fő feladata a méhnyálkahártya előkészítése, majd pedig fenntartása a megtermékenyített petesejt és a fejlődő terhesség számára. Progeszteront a petefészek sárgatestje, valamint jelentősen kisebb mennyiségben a mellékvesekéreg termelnek. Terhességben a progeszterontermelő feladatot a terhesség 3. hónapjától a placenta veszi át.

A progeszteron az emlő alveoláris struktúrájának kialakításáért is felelős a terhesség alatt (Melmed et al., 2011).

A nemi hormonok metabolizmusa

A szteroidhormonok a keringésben albuminhoz és speciális kötőfehérjékhez kapcsolódva szállítódnak. A teljes keringő hormonmennyiségből csak néhány százalékot tesz ki a biológiailag

aktív, II szabad frakció. Az ösztrogének és az androgének az albumin mellett a szexuálhormon kötő globulinhoz, ugyanakkor a progeszteron a kortikoszteroid kötő fehérjéhez kapcsolódik. Amikor ösztrogént vagy progeszteront viszünk be a szervezetbe orális úton, a májban jelentős az úgynevezett first-pass metabolizmus (Cedars & Judd, 1987). A first-pass metabolizmus megkerülhető a parenteralis adagolással (pl- transdermalis vagy intravaginalis), mely így jelentős dóziscsökkentésre ad lehetőséget (Sitruk-Ware, 2007). A szteroidhormonok konjugációja a májban történik, szulfáttal, illetve glükuronsavval, majd vízóldékonnyá válást követően a vesén keresztül kiürülnek.

Szubjektív tünetek menopauzában

A menopausa szubjektív tünetei igen változatosak lehetnek, az olykor akár tartós tünetmentes-ségtől a kínzó tünetekig, és az életminőséget, a mindennapi életvitelt jelentősen korlátozhatják (Nelson, 2008). Általánosságban elmondható, hogy a tünetek időbeli lefolyása is egyénenként igen eltérő lehet, a 6 hónapos időtartamtól akár sok évig terjedően. A tünetek különböző csoportokba sorolhatóak, úgymint vazomotoros tünetek, a központi idegrendszer működési eltérései miatti, azaz például pszichés vagy kognitív működészavarok, az urogenitalis rendszer atrófiája okozta tünetek, a nagyon tipikus éjszakai izzadás, a fejfájás, illetve a libidó és a bőr eltérései, az osteoporózis okozta törés és a nagyon gyakori és nagyon kellemetlen szemszárazság. A tünetek sokrétősége nem meglepő, ha az ösztrogének korábban tárgyalt, szerteágazó élettani hatásaira gondolunk! A vegetatív tünetek között szerepelnek a mindenki által jól ismert hőhullámok, a kipirulás, a verejtékezés és a hirtelen szívdobogás-érzés. Pszichés panaszokként jelentkezhetnek az alvászavar, fáradékonyság, szorongás, csökkent pszichés teljesítőképesség, gyakori hangulat-változások, lehangoltság, akár depresszió is, valamint a koncentrációs képesség romlása, esetleg memóriazavar. Szintén ide sorolható a libidó csökkenése is. Az urogenitalis traktus atrófiája vizeleti és szexuális diszfunkcióhoz vezethet (Nappi & Davis, 2012). Jellemzően vékonyabbá válhat a bőr, turgora csökkenhet, a haj és a körmök törékenyebbek lesznek (Blume-Peytavi et al., 2012).

Környezeti tényezők hatása a menopausa-syndromára

A klimakteriális tünetegyüttes jórészt az endokrin funkciók megváltozására vezethető vissza (Guthrie, Dennerstein, Hopper, & Burger, 1996), azonban e mellett egyéb faktorok is befolyásolják, és lehetséges, hogy a tünetek súlyosságának hirtelen fokozódása a peri- vagy postmenopausában inkább tekinthető bizonyos életesemények és életkörülmények következményének, mint pusztán a hormonális változások eredőjének (Pimenta, Leal, Maroco, & Ramos, 2012). Feltételezések szerint a hormonhatás visszaállítása (MHT) mellett az ún. életmódbeli tényezők optimális irányú változtatása, ill. az elért változások (pl. fitness szint) konszolidálása is hozzájárulhat a klimakteriális tünet-együttes egyes komponenseinek enyhítéséhez. A klimakteriális csonttriturálás lassítható pl. megfelelően kidolgozott és szakszerűen alkalmazott testgyakorlatokkal, ill. a táplálék kalciumtartalmának emelésével D3 vitaminnal együtt (Heinonen et al., 1996; Ziegler, Scheidt-Nave, & Scharla, 1995). Növényi eredetű táplálékokban található természetes anyagok (pl. egyes flavonoidok) ösztrogén-szerű hatást képesek kifejteni az emberi szervezet ösztrogén- receptorain keresztül, így remény van arra, hogy megfelelő mennyiségű bevitellel a kieső saját hormont részben helyettesítve a klimakteriális panaszok enyhülnek (Miksicek, 1994). A táplálkozási szokások helyes irányba történő változtatása ebben segíthet.

A reprodukció emlősállatokban jelentős szezonalitást mutat. Bár a társadalmi hatások (mesterséges világítás, szocializációs-kulturális befolyás) ezt számottevően tompíthatják, számos adat utal arra, hogy a nappali-éjszakai ritmus a női reprodukciós hormon-funkciókat, így a menopausát is befolyásolja, elsősorban a tobozmirigy által termelt hormon, a melatonin közvetítésével (Cagnacci & Volpe, 1996; Vakkuri, Kivelä, Leppäluoto, Valtonen, & Kauppila, 1996).

A menopausa-syndromával járó diszfunkciók mai ismereteink szerint tehát egymással kölcsönhatásban álló, komplex okokra vezethetők vissza.

Ezek vizsgálata több szinten lehetséges:

Nem intervenciós szintek

1. Kérdőíves retrospektív adatgyűjtés
2. Önmegfigyeléses prospektív feljegyzésen alapuló adatgyűjtés
3. Spiroergometriai tesztek végzése a kardio-respiratorikus status megítélésére

Intervenciós szintek

4. Elismódváltoztatás (táplálkozás, testmozgás összetevőinek) hatása a menopausa szubjektív és objektív paramétereire
5. Menopausalis hormonterápia (MHT) hatása a menopausa szubjektív és objektív paramétereire.

A szívinfarktus előfordulásának életkori és szezonális sajátosságai

Magyarországon az életkor előrehaladtával a szív- és érrendszeri betegségek száma folyamatosan növekszik. A keringési szervek betegségei, ezen belül az iszkémiás szívbetegségek közismerten vezető helyet foglalnak el hazánk lakosságának halálozásában. Statisztikai adatok szerint a növekedés öt évtized alatt megközelítően 24-szeres volt (Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyv 2003., n.d.). E mortalitási adat még akkor is megdöbbentő, ha figyelembe vesszük, hogy a szívbetegségek diagnosztikai és terápiás lehetőségei jelentősen javultak ez idő alatt. Az akut koronária szindróma (ACS) betegségcsoportnak népegészségügyi fontosságát jelenti az a tény, hogy 1970-től az iszkémiás szívbetegségek növekedési üteme bár mérséklődött, a növekedési tendencia azonban az utolsó évtizedben is érvényesül (Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyv 2003., n.d.). A nemzetközi irodalom áttekintése során azt tapasztaltuk, hogy az akut miokardiális infarktus (AMI) előfordulása szezonálisan változik, a legmagasabb számban a téli évszakokban fordul elő, és a morbiditási érték nyáron a legalacsonyabb (Arntz et al., 2000; Manfredini et al., 2004; Spencer, Goldberg, Becker, & Gore, 1998). Az irodalmi adatok szerint a heveny szívizomelhalás esetében nem csupán évszaki vagy havi, hanem heti ingadozás is létezik (Ku et al., 1998; Spielberg, Falkenhahn, Willich, Wegscheider, & Völler, 1996). Az AMI kialakulásának napszaki ingadozása ugyancsak bizonyított tény. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy az AMI incidenciája a reggeli órákban a legmagassabb, majd a késő délutáni órákban lép fel a második, de a reggelinél alacsonyabb csúcspont (Manfredini et al., 2004; Tanaka et al., 2004). Ebben a fizikai és pszichológiai stresszor tényezők lehetnek kiváltó okok (Douglas, Dunnigan, Allan, & Rawles, 1995). Egyes szenzők az AMI előfordulását többnyire hidegebb vagy melegebb hőmérsékletekkel hozták összefüggésbe (Ku et al., 1998;

Panagiotakos et al., 2004). Tekintettel arra, hogy hazánkban országos elemző tanulmány nem született nőknél az AMI incidenciája és a szezonális vonatkozásában, munkánkban arra kívántunk választ kapni, hogy Magyarországon is érvényesülnek-e az említett nemzetközi trendek, továbbá arra is, hogy van-e különbség a menopausa előtti és utáni időszakban.

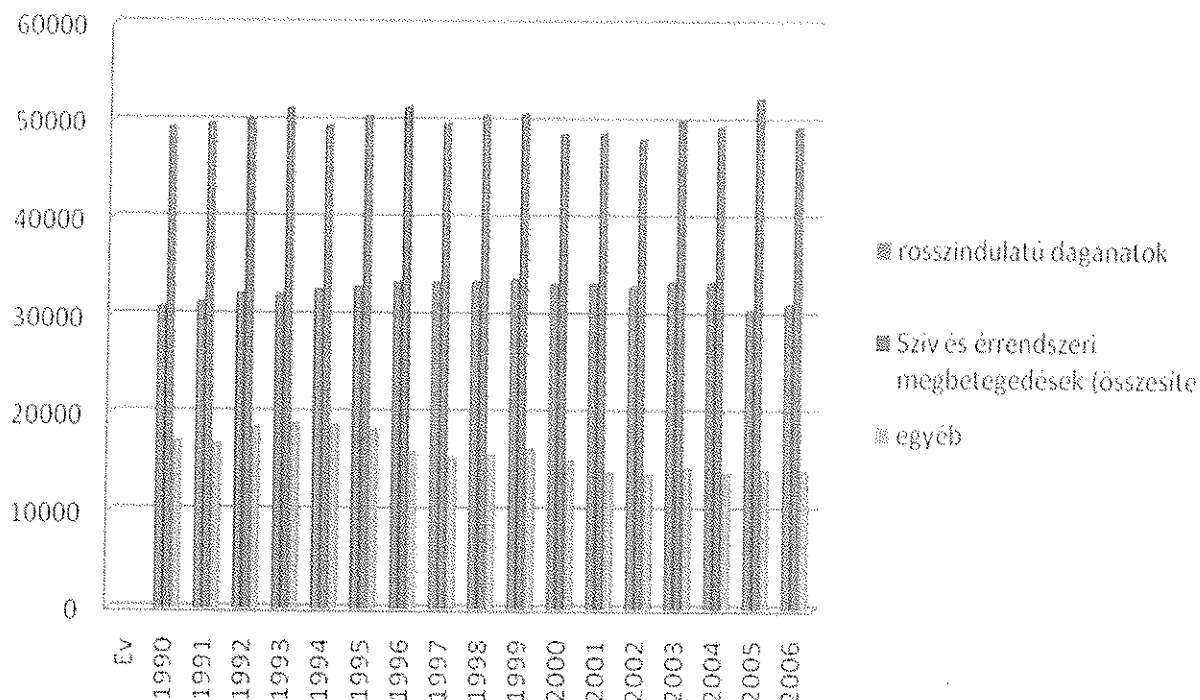
Szív- és érrendszeri betegségek számának alakulása Magyarországon

A szívelégtelenség előfordulásának gyakoriságáról hazai megbízható epidemiológiai adatokkal nem rendelkezünk, de az bizonyos, hogy az életkor előrehaladtával a szív- és érrendszeri betegségek száma folyamatosan növekszik. A keringési szervek betegségei, ezen belül az iszkémiás szívbetegségek, közismerten vezető helyet foglalnak el hazánk lakosságának halálozásában (2. ábra/ táblázat és 3. ábra). Statisztikai adatok szerint a növekedés öt évtized alatt megközelítően 24-szeres volt (Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyv 2003., n.d.). E mortalitási adat még akkor is megdöbbentő, ha figyelembe vesszük, hogy a szívbetegségek diagnosztikai és terápiás lehetőségei jelentősen javultak ezen időszak alatt. Az akut koronária szindróma (ACS) betegségcsoportnak népegészségügyi fontosságát jelzi az a tény, hogy 1970-től az iszkémiás szívbetegségek növekedési üteme bár mérséklődött, a növekedési tendencia azonban az utolsó évtizedben is érvényesül (Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyv 2003., n.d.). A nemzetközi irodalom áttekintése során az tapasztalható, hogy az AMI előfordulása szezonálisan változik, a legmagasabb számban a téli évszakokban fordul elő, és a morbiditási érték nyáron a legalacsonyabb (Arntz et al., 2000; Manfredini et al., 2004; Spencer et al., 1998). Az irodalmi adatok szerint a heveny szívizomelhalás esetében nem csupán évszaki vagy havi, hanem heti ingadozás is létezik (Ku et al., 1998; Spielberg et al., 1996). Az AMI kialakulásának napszaki ingadozása ugyancsak bizonyított tény. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy az AMI incidenciája a reggeli órákban a legmagasabb, majd a késő délutáni órákban lép fel a második, de a reggelineél alacsonyabb csúcspont (Manfredini et al., 2004; Tanaka et al., 2004). Ebben a fizikai és pszichológiai stresszor tényezők lehetnek kiváltó okok (Douglas et al., 1995). Egyes szerzők az AMI előfordulását többnyire hidegebb vagy melegebb hőmérsékletekkel hozták összefüggésbe (Ku et al., 1998; Panagiotakos et al., 2004). Ugyanakkor hazánkban országos elemző tanulmány korábban nem született az AMI incidenciája nőknél és életszakasz-

váltás (pre és posztmenopausa), illetve szezonális vonatkozásában. Az alábbi ábrák a szív- és érrendszeri betegségek gyakoriságát mutatják a magyar lakosság körében.

Halálozások a gyakoribb halálokok szerint									
év	össze- sen	rossz indulatú daga- natok	heveny szív- izom elhalás	egyéb ischaemiá s szív- betegség	agyér- betegsé g	hörg- hurut, tüdő- tágulat és asztma	máj- beteg- ségek	motoros- jármű balesetek	szán- dékos önárta- lom
Férfiak									
2006	67 851	17 614	4 929	11 536	6 416	2 887	3 867	1 069	1 861
Nők									
2006	63 752	13 669	3 848	14 597	8 120	1 940	1 615	311	599
Össze- sen									
2006	131 603	31 283	8 777	26 133	14 536	4 827	5 482	1 380	2 460

2. ábra/táblázat Halálozások a gyakoribb halálokok szerint. (Forrás: A szív- és érrendszeri megbetegedések magyarországi epidemiológiája. Populációs kardiovaszkuláris vizsgálatoktól a személyre szabott kardiológiáig. A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjának stratégiai terve. 2011. Készítette: Dr. Soós Pál, Dr. Szelid Zsolt, Dr. Bagyura Zsolt, Dr. Merkely Béla)



3. ábra. Halálozások halállokok szerint összesen. (Forrás: A szív- és érrendszeri megbetegedések magyarországi epidemiológiája. Populációs kardiovaszkuláris vizsgálatoktól a személyre szabott kardiológiáig. A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjának stratégiai terve. 2011. Készítette: Dr. Soós Pál, Dr. Szelid Zsolt, Dr. Bagyura Zsolt, Dr. Merkely Béla)

Petefészkek visszahagyásának kérdése méheltávolítás során

Méheltávolítás során a petefészkek visszahagyásának kérdése sajnos még a mai napig el-
lentmondásos (Christ & Lotze, 1975; Dekel et al., 1996; Fong, Lim, & Arulkumaran, 1998;
Reich, 2001), bár számos irodami adat utal a petefészkek megtartásának szükségességére a 7.
életévtizedig (Parker WH, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign
disease. Obstet Gynecol. 2005 Aug;106(2):219-26.; Parker WH, Ovarian conservation at the
time of hysterectomy for benign disease. Clin Obstet Gynecol. 2007 Jun;50(2):354-61.; Shoupe
D, Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. Menopause. 2007 May-Jun;14(3
Pt 2):580-5.). Jól ismert, hogy a profilaktikus ooforektómia az ovariális szteroidok megvonásával
jár (Laughlin, Barrett-Connor, Kritz-Silverstein, & Mühlen, 2000). Másrészt, a méheltávolítás
csökkenti a hátrahagyott petefészkeket érintő rosszindulatú elváltozások kockázatát, ami a

következő okokkal magyarázható: a hüvelyi karcinogénnel szembeni expozíció megszűnik, a petefészkek vérrellátása megváltozik, és a műtéti beavatkozás során nem várt ovarialis folyamatokra derülhet fény (Beard et al., 2000; Parazzini, Negri, La Vecchia, Luchini, & Mezzopane, 1993). Mégis, ezidáig nem vizsgálta tanulmány, hogy a petefészkek konzerválása mellett az ekkor már haszontalan petevezetők eltávolítása vagy visszahagyása különbséget eredményez-e a petefészkek működőképességét és későbbi degenerációját tekintve.

Évekkel ezelőtt munkacsoportunk megfigyelte, hogy a hisztirektomizált pácienseink között viszonylag magas arányban fordul elő tüneteket okozó és műtéti megoldást igénylő hydrosalpinx, illetve tubo-ovariális cysta. Ezen túlmenően, méheltávolítás után sok év elteltével, szintén találtunk primer, a kürtből kiinduló rosszindulatú folyamatokat. Emiatt módosítottuk a standard műtéti eljárásunkat úgy, hogy a konzerválással járó méheltávolításoknál a kürt(ök) eltávolítását alkalmaztuk, úgynevezett „árva petefészkek” visszahagyásával.

Célkitűzések

“A menopausa nem betegség. Egy természetes fázisa a nők életének. Fontos a nők számára, ahogy közelednek a menopauzához, hogy górcső alá vegyék az egészségüket” (forrás: Dr. Nieca Goldberg, kardiológus, American Heart Association, www.heart.org).

A szívbetegségek kockázata a kor előrehaladtával mindenkinél nő, de a tünetek nyilvánvalóbbá válhatnak a menopausa beállta utáni nőknél. Noha a menopausa nem okoz kardiovaszkuláris megbetegedést, bizonyos kockázati tényezők növekednek a menopausa környékén.

Fentiek miatt, valamint azért, mert orvosi tevékenységünk során gyakran pont a menopausa közelében lévő pácienseknél végzünk olyan jellegű sebészi beavatkozást, mely a gonadális endokrin funkciókat, ezen keresztül pedig a menopausa élettani hátterét érintheti, az alábbiakat tettük munkánk céljává:

A. Tanulmányozni kívántuk a nők akut miokardiális infarktusának (AMI) incidenciája és az életkor, azaz a pre-, illetve posztmenopausa között esetleg fellelhető összefüggést. Ezen vizsgálatunkat kiterjesztettük az incidenciának az évszakokkal, illetve a hét napjaival való esetleges összefüggésére is, keresve a választ arra, hogy Magyarországon is érvényesülnek-e a nemzetközi trendek. Munkánkban arra kívántunk választ kapni, hogy van-e különbség az AMI nők közötti incidenciájában a menopausa előtti és utáni időszakban, illetve szezonálitás vonatkozásában.

B. Vizsgálni kívántuk azt is, hogy hatást gyakorolhat-e, és ha igen, milyen hatást, a méheltávolítás kapcsán elvégzett salpingectomy a hátrahagyott petefészkek túlélésére. A hisztirektómián átesett pácienseink 19 évet felölelő anyagának szisztematikus áttekintésével a csak petefészkekkel és az intakt adnexummal (méhkürt és petefészkek) rendelkező csoportok közti különbségeket vizsgáltuk olyan betegeknek, akiknél újabb, második műtétet igénylő kismencei terime alakult ki, évekkel az első beavatkozás után. A tanulmány standard vizsgálati pontja volt a petefészkek cisztikus degenerációjának előfordulási gyakorisága, illetve annak a me-

előző hiszterektómia után való megjelenési ideje. Ismereteink szerint ez az első tanulmány, ami a hiszterektómia során elvégzett kürteltávolításnak a petefészkek túlélésére gyakorolt hosszú távú hatását vizsgálta.

Módszerek

Vizsgálataink során az alábbi betegekhez és módszerekhez fordultunk.

A. A női szívinfarktus esetek életkori alakulásának és szezonálisának vizsgálata

Vizsgált populáció

Magyarországon 2000. január 1. és 2004. december 31. között kórházi osztályokon AMI diagnózissal felvett és kezelt női betegek adatait elemeztük OEP adatbázis használatával, BNO adatok alapján (BNO I21, I22). Ha ugyanazon beteg többször szerepelt az adatbázisban, azt újabb esetként kezeltük (ugyanazon beteg ismételt felvétele miatt a ténylegesen érintett lakosság - szám, azaz a betegszám, ennél alacsonyabb). Az AMI eseteket a felvétel napja, hónapja és éve, valamint nem és életkor szerint csoportosítottuk. A felvétel időpontját tekintettük az eset bekövetkezésének időpontjaként.

Statisztikai elemzés

A statisztikai adatok elemzése varianciaanalízis (ANOVA, Kruskal-Wallis teszt) és χ^2 -próba, az adatok feldolgozása SPSS 11.0 statisztikai programmal és Microsoft Excel programmal történt. Az AMI bekövetkeztének gyakoriságát a hét napjaira, hónapjaira lebontva, évente elemeztük, és összefüggést kerestünk az évszakonkénti számok tükrében is. Ebből a célból a tavasz március 1-től május 31-ig, a nyár június 1-től augusztus 31-ig, az ősz szeptember 1-től november 30-ig, illetve a tél december 1-től február 28-ig tartott.

B. A műtét során konzervált petefészek/függelék későbbi működésének vizsgálata

Vizsgálatainkhoz retrospektív analízist alkalmaztunk.

A 19 évet lefedő retrospektív analízisben 82 olyan betegről gyűjtöttünk adatokat, akik intézményünkben méheltávolításon, majd későbbi, adnexummal kapcsolatos eltérés miatt második sebészeti beavatkozáson estek át.

A minimum utánkövetési idő 10 év volt. A páciensek csoportosítása a kürt megléte alapján történt:

I. csoport: méhkürt jelen van, n=45;

II. csoport: nincs jelen méhkürt, n=37;

További alcsoportot jelentett az első műtétnél hátrahagyott petefészkek/adnexumok száma (egy- vagy kétoldali).

A csoportok nagyságát a hosszú távú követéses vizsgálat során elérhető páciensek száma határozta meg. Megtartott kürtök esetén csak azon páciensek adatai kerültek feldolgozásra, akiknél az első műtét során a leírásban nem merült fel egyéb, a kürtöket érintő kóros eltérés (pl. adhéziók). Egyik vagy mindkét megtartott kürt esetében az első műtétet kiváltó ok a későbbiekben is befolyásolhatja a hydrosalpinx kialakulását, így az adatok elemzésekor figyelembe vettük a hisztorektómia előtti diagnózist.

Mindezek alapján az adatok feldolgozása a következőket foglalta magában (ezek a vizsgálat kapcsán figyelembe vett tényezők.):

- a panaszok;
- a páciens életkora;
- az első műtét során a kürtök megtartása vagy eltávolítása;
- a hisztorektómia során épen maradt petefészkek/kürtök száma;
- a hisztorektómiától a második műtézig eltelt idő;
- az első műtéti beavatkozás előtt felállított diagnózis;
- a második műtéti beavatkozás előtt felállított diagnózis;
- a második műtéti beavatkozás típusa (laparoscopia vagy laparotomia);
- a második műtéti beavatkozás után nyert szövettani eredmény;
- a második beavatkozás sikerességi rátája a páciensektől származó vélemények alapján;

Az adnexumokkal kapcsolatos panaszok diagnózisa (második műtét előtt) a klinikai jeleken, a fizikális és ultrahang vizsgálatokon alapult.

Műtéti megoldások

Amennyiben, és csakis akkor, amikor a kürtöket teljesen mobilisnak találtuk, a medencefalhoz vagy petefészekhez nem tapadtak le, krónikus gyulladás, endometriózis vagy rosszindulatú elváltozás jelei nem voltak észlelhetők és a fimbriális vég épnek látszott, a kürt (vagy kürtök) megtartása lehetséges volt. A műtéti beavatkozás előtt minden páciens részletesen tájékoztattunk írásos formában is, írásos beleegyezést nyerve. A kürt eltávolítása standard módszer szerint zajlott: a mesovarium és a mesosalpinx leválasztása és lekötése úgy történt, hogy a mesovarium laterális része - ahol az infundibulopelvicus szalagban az ovarialis erek elérik a petefészeket - ép maradjon, a mediális rész, a ligamentum ovarii proprium és a teljes mesosalpinx átvágásával. Salpingectomy során elektromos kést nem alkalmaztunk. Lekötésekre felszívódó varróanyagokat használtunk.

Statisztikai analízis

A Kruskal-Wallis One-Way ANOVA és a Mann-Whitney tesztek alkalmaztuk. Megadtuk az átlag±szórás (S. E.) és medián értékeket. Szignifikancia-szintként a $p \geq 0,05$ értéket állapítottuk meg. Statisztikai analízisre a Sigma Stat for Windows (Systat Software) jogtiszta verzióját alkalmaztuk.

Eredmények

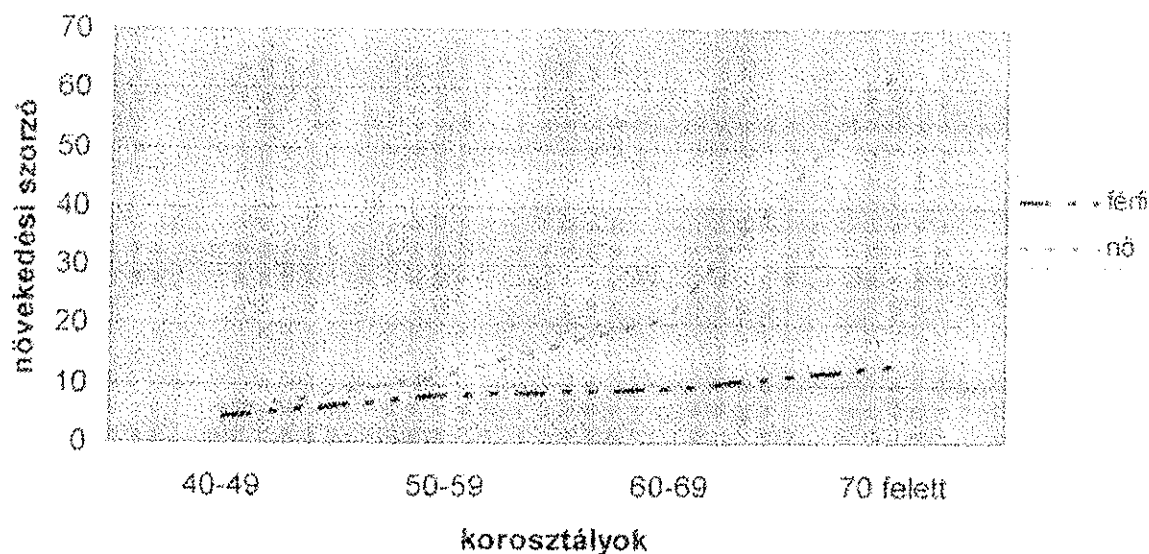
A. A női szívinfarktus esetek életkori alakulásának és szezonálisának vizsgálata

A vizsgált időszakban 32,345 olyan férfi és nőbeteg adatait elemeztük, akik AMI miatt kerültek kórházi felvételre. Az egészségügyi ellátó intézményekben az AMI-val kezelt női páciensek száma az 5 éves megfigyelési időszak adatai alapján folyamatos emelkedést mutatott. A 2000 és 2004-es évekhez tartozó esetszámok között szignifikáns különbséget tapasztaltunk ($p < 0,05$).

AMI megoszlása nem és korcsoport szerint

Hazánkban a férfiak aránya (55,46%) némileg meghaladta a nőkéét (44,54%). Az 50 év feletti korcsoport adta a betegeink 89%-át, ebben a korcsoportban a férfiak aránya 47,29%, míg a nőké 41,77 % volt. Az AMI 11%-ban érintette az 50 év alatti korosztályt.

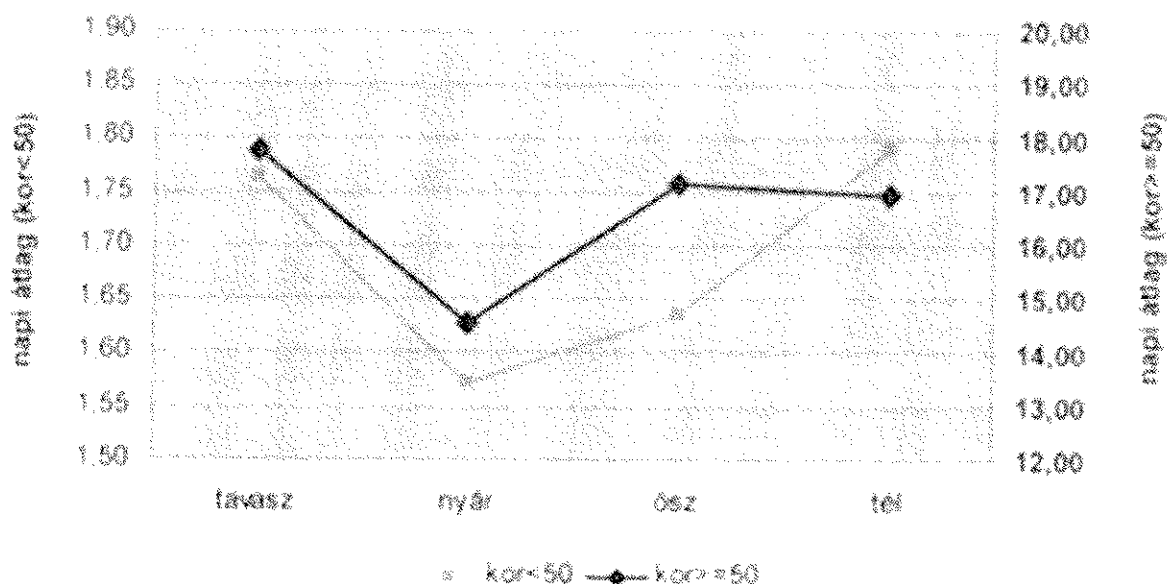
A megfigyelt időszak alatti ($n=72,617$) korosztály és nem szerinti csoportosításban az esetszámok alakulásánál a nők vonatkozásában 55 év felett egy lassú, majd 65 év felett egy hirtelen, jelentős emelkedést tapasztaltunk a 40 évnél fiatalabbakhoz képest, míg a férfiak esetében a szívinfarktus esetszám a 40-es évektől kezdve lassú növekedési ütemet mutat (4. ábra)



4. ábra. Szívinfarktus-esetek számának növekedési üteme a 40 év alatti korosztályhoz képest 2000-2004 között Magyarországon (n=72617)

Az AMI incidenciájának megoszlása évszakok szerint

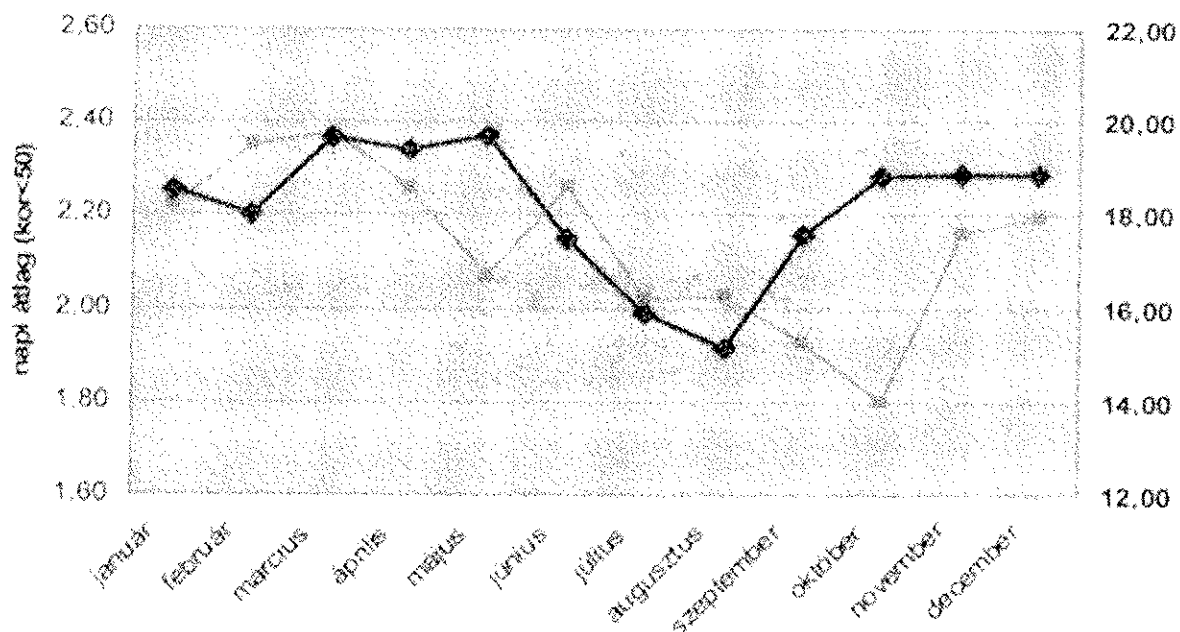
A vizsgált időszakban az évszakonkénti eloszlás tekintetében a csúcsidezőszak tavaszra esett, majd az AMI-k száma fokozatosan csökkent, míg a nyári időszakban eredményezte a legalacsonyabb mutatót. Ezt követően egy hirtelen emelkedés figyelhető meg ősszel, majd egy kisebb csökkenés következett be a téli időszakban az 50 év alatti korcsoportban. Az 50 év feletti korcsoport esetében pedig további emelkedés figyelhető meg (5. ábra). Az évszakok között szignifikáns különbség van mindkét korcsoport esetén ($p < 0,01$). A két korcsoport között nincs szignifikáns különbség az évszaki eloszlásban.



5. ábra. AMI esetek évszakos megoszlása női betegek esetén 2000-2004 között (n=32345)

AMI esetszám havi bontásban

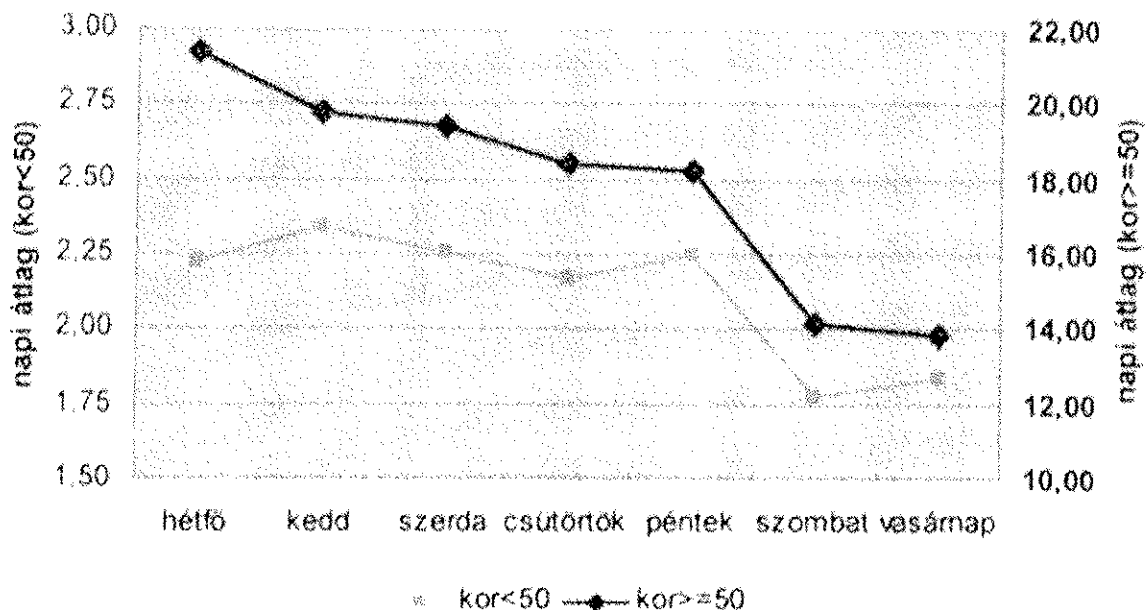
Az AMI bekövetkeztek időpontja mindkét korcsoportban a márciusi hónapban volt a legmagasabb, míg a legalacsonyabb mutatót az 50 év alatti korcsoportban az augusztusi, az 50 év felettiben az októberi hónapban eredményezte. A hónapok között szignifikáns különbség van mindkét korcsoport esetén, az 50 év alattiaknál $p < 0,05$, a másik korcsoportban $p < 0,01$. A két korcsoport között nincs szignifikáns különbség a havi eloszlásban (6. ábra).



6. ábra. AMI esetek havi megoszlása női betegek esetén 2000-2004 között (n=32345)

Az AMI megoszlása a hét napjai szerint

Az AMI esetek heti eloszlásának csúcspontja a hét első napjaira esik, majd folyamatosan csökkenő tendenciát mutat szombat-vasárnapi legalacsonyabb értékkel bezárólag. Hétfőtől péntekig egyenletesen kb. 15%-kal csökken, a péntek és szombat között egy erős 23,7%-os csökkenés látható az esetek-számában (7 ábra). A hét első öt napjához és a hétvégéhez tartozó esetszámok között varianciaanalízis szerint szignifikáns különbség tapasztalható ($p < 0,01$). A hét napjai között szignifikáns különbség van mindkét korcsoport esetén, az 50 év alattiaknál $p < 0,05$, a másik korcsoportban $p < 0,01$. A két korcsoport között nincs szignifikáns különbség a heti eloszlásban.



7. ábra. AMI esetek heti megoszlása női betegek esetén 2000-2004 között (n=32345)

B. A műtét során konzervált petefészek/függelék későbbi működésének vizsgálata

A két csoportban előforduló panaszok a következők voltak: alhasi fájdalom, dyspareunia és székelés közben jelentkező fájdalom. Az I. csoportba (méhkürt jelen van) beválogatott betegek között nem szerepelt olyan, akinél olyan kismedencei eltérés miatt végeztünk volna hysterectomiát, ami a hydrosalpinx kialakulásának kockázatával járt (kismedencei gennyes gyulladás, kiterjedt kismedencei összenövések okozta fájdalom), leszámítva két, később endometriosisnak bizonyult esetet. Az utóbbi két esetben később kialakult kismedencei képletek hydrosalpinx helyett ovarialis cysták voltak. Mindkét csoportban (kürttel rendelkező és kürt nélküli betegek) a myomák és a dysfunctionalis vérzési rendellenességek jelentették döntően az első műtéti beavatkozások indikációit, mintegy 84%-ban (I. táblázat).

	I. csoport	II. csoport
Myoma	20 (44.4%)	24 (64.8%)
Endometriosis	2 (4.4%)	0
DMV	18 (40%)	7 (18.9%)
Cc.in situ	2 (4.4%)	1 (2.7%)
Prolapsus	1 (2.2%)	0
PPV	1 (2.2%)	2 (5.4%)
PPID	0	2 (5.4%)
Benignus ovarium tumor	0	1 (2.7%)
Endometrium atypia	1 (2.2%)	0

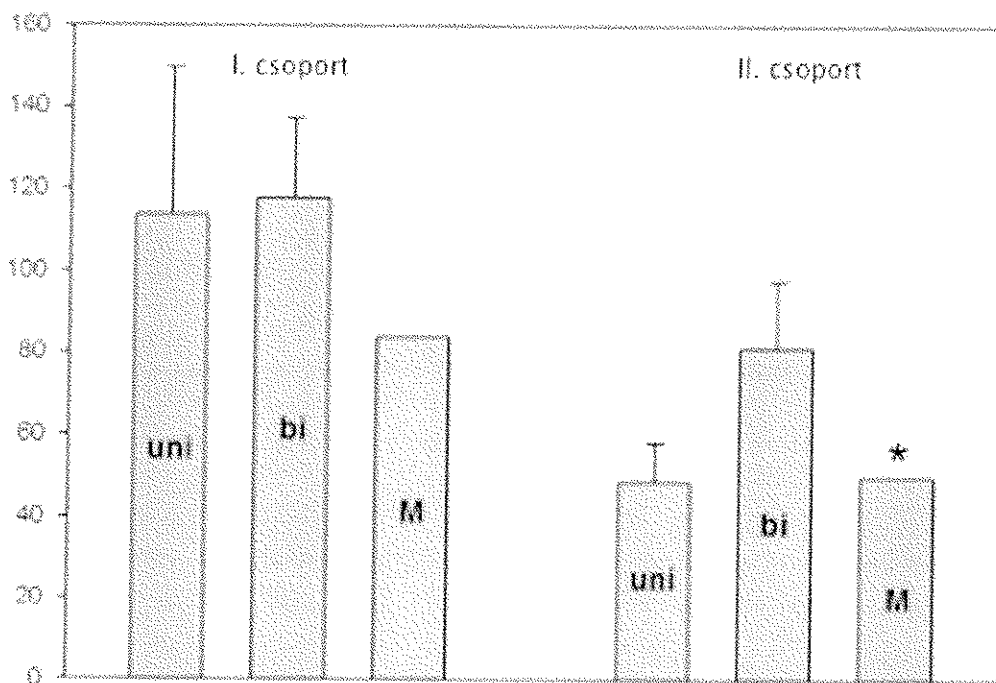
1. táblázat. Hysterektómia előtti diagnózisok. DMV, dysfunctionális méhvérvzés; PPV, post partum vérzés (beleértve placenta praeviat); PPID, purulens kismencedeai gyulladás

I. csoport (méhkürt jelen van)

A 45 esetet számláló csoport átlagéletkora 50,8 év volt. Egyoldali 10, kétoldali adnexum 35 esetben maradt vissza; a méheltávolítástól a panaszok jelentkezéséig eltelt idő $114,1 \pm 35,9$ és $117,9 \pm 19,5$ hónap volt (az alcsoportok közti eltérések nem bizonyultak szignifikánsnak, 8. ábra). Az eltelt idő medián értéke az I. csoportban 84,2 hónap volt (8. ábra).

A második műtéti beavatkozás előtti diagnózis 16 esetben hydrosalpinx volt, ami az összes eset 35,5%-át tette ki. Egyéb diagnózisként ovarialis cysta vagy endometrioma merült fel, 28 (62,2%), illetve 1 (2,2%) esetben (3. táblázat). Minden klinikai diagnózist szövettani vizsgálat erősített meg. Ebben a csoportban malignus elváltozást nem találtunk. A 19 éves követési idő alatt két, hysterektómiát követő, kürtből kiinduló rosszindulatú daganatot észleltünk, a betegeket intézményünkben operáltuk. Második műtéti megoldásként laparotómiát 7 esetben (15,9%), laparoscópiát 33 esetben (73,3%) választottunk. Öt páciensnél (11,1%) az anatómiai lelet miatt laparotómiára konvertáltunk. A műtétet követő panaszmentesség a következőképpen alakult: laparotómia után 5 (71,4%), laparoscopia után 31 (93,9%), míg konverziót követően 5 (100%) eset-

ben értünk el panaszmentességet, a csoportok között statisztikai szignifikancia nélkül. A második műtéti beavatkozás utáni mediánkövetési idő 75,3 hónap volt.



8. ábra. A hysterectomia és a második műtétet szükségessé tevő kismedencei panaszok fellépte között eltelt időintervallum hónapokban (függőleges oszlop). I. csoport: méhkürt jelen van; II. csoport: nincs méhkürt. Az oszlopok az átlag $\pm$ standard hibát jelzik, uni: egyoldali ovarium/adnexum, bi: kétoldali ovarium/adnexum jelenléte. M: medián érték. A * statisztikai szignifikanciát jelez, ahol $p=0,031$.

II. csoport (nincs visszahagyott kürt)

A méhkürt nélküli, összesen 37 páciens átlagéletkora 46,7 év volt (e tekintetben nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között). Tizenöt esetben egyik oldali, a többi 22 páciensnél mindkét ovariumot visszahagytuk. Ezen alcsoportokban a méheltávolítás és a panaszok megjelenése közt eltelt idő $48,6 \pm 9,7$, illetve $81,5 \pm 16,3$ hónap volt (az alcsoportok közti különbség nem volt szignifikáns, 7. ábra). A II. csoportban az első műtéti beavatkozástól a panaszok megjelenéséig eltelt idő medián értéke 50,0 hónap volt ($p=0,031$, 7. ábra, 2. táblázat). A második műtéti beavatkozás 36 esetben (97,2%) ovarialis cysta, egy alkalommal (2,7%) pedig ovarialis neoplasia miatt történt, amit később a szövettani vizsgálat is megerősített (3. táblázat). Második műtéti megoldásként a laparotomiát 9 (24,3%), a laparoscopiát 24 (64,9%) esetben választottuk.

Négy páciensnél (10,8%) az anatómiai lelet miatt laparotomiára konvertáltunk. A műtétet követően panaszmentességet laparotomia után 9 esetben (100%), laparoscopia után 23 esetben (95,8%), míg konverziót követően 4 esetben (100%) sikerült elérnünk (az I. és II. csoport között nem volt szignifikáns különbség). A második műtéti beavatkozás utáni medián követési idő 44,0 hónap volt.

	I. csoport	II. csoport
n	45	37
Mean	117,1	67,8
Std Dev	112,4	63,6
Std Error	16,9	10,6
Max	471,3	249,6
Min	7,5	0,9
Median	84,2	50,0*

2. táblázat. Leíró statisztika: a hisztirektómia és a második műtéti beavatkozást szükségessé tevő kismencedei panaszok fellépte közt eltelt idő hónapokban. *p=0,031

	I. csoport	II. csoport
Hydrosalpinx	16 (35.5%)	0
Ovarium ciszta	28 (62.2%)	36 (97.2%)
Endometrioma	1 (2.2%)	0
Malignus ovarium folyamat	0	1 (2.7%)

3. táblázat. A második műtéti beavatkozás előtti diagnózisok. Valamennyi diagnózist később szövettani vizsgálat erősített meg.

Megbeszélés

Ismert, hogy nők esetében az első kardiovaszkuláris megbetegedés általában életük későbbi szakaszában (60 év felett) jelentkezik, ellentétben a férfakkal (Stramba-Badiale et al., 2006). Tanulmányunk első részének eredményei alapján az is elmondható, hogy az AMI esetszámok alakulásánál a nők vonatkozásában 55 év felett tapasztalható egy lassú, majd 65 év felett egy hirtelen, jelentős emelkedés a 40 évnél fiatalabbakhoz képest, míg a férfiak esetében a szívinfarktus esetszám a 40-es évektől kezdve lassú növekedési ütemet mutat. Mindez nyilvánvalóan összefüggésbe hozható a reprodukív életszakasz befejeződésével és az azt követő endokrin és következményes anyagcsereváltozások kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt káros hatásával. Azt hinni azonban, hogy ezen jelenségek mögött egy korábban aktív endokrin szerv működésének teljes leállása húzódik meg, túlzottan sematikus gondolkodásra vallana. Sokkal valószínűbb, hogy a petefészek ciklikus működésének egy alacsonyabb, non-ciklikus, de permanensen meglévő szintre való átállása lehet a "trigger" számos, a poszt-menopauzában megfigyelhető élettani és kórélettani jelenség beindulásában. Mindazonáltal ez a non-ciklikus, alacsonyabb szintű működés nem elhanyagolható és nem mellőzhető.

A női populáció kardiovaszkuláris veszélyeztetettségének posztmenopauzában bekövetkező markáns emelkedése nagy valószínűséggel összefüggésbe hozható nemcsak közvetlen endokrin tényezőkkel, de hemoreológiai változásokkal is, melyek a menopauzát kísérik. Munkacsoportunk egy korábbi munkájában mutatott rá annak a jelentőségére, hogy olyan tényezők, mint a megnövekedett vér- és plazma viszkozitás, az emelkedett hematokrit és fibrinogén szint, jelentősen hozzájárulhatnak a posztmenopauzában tapasztalható növekvő mortalitásnak (Bódis, Koppán, Garai, Zámbo, & Török, 2003). Ez alapján felmerül annak a lehetősége, hogy a posztmenopauzában javallt menopausalis hormonterápia (MHT) során, meglévő méh esetén, a ciklikus megvonásos vérzés adta kedvezőbb hemoreológiai mutatók miatt, a szekvenciális alkalmazás előnyösebb lehet. Mindezen túl, további, a vér viszkozitását csökkentő faktorok, mint például a rendszeres sporttevékenység, a bőséges folyadékbevitel, a megfelelő táplálkozás azonos mértékben lehetnek fontosak (Bódis, Koppán, Garai, Zámbo, & Török, 2003).

A koszorúérrendszer betegségének klinikai vizsgálatai a kockázatban rejlő különbség miatt összpontosultak elsősorban a férfiakra. Ennek ellenére, melyet jelen tanulmány is alátámaszt, a nők esetében a kardiovaszkuláris esetek következményei sokkal súlyosabbak lehetnek, mint a férfiak esetében. Éppen ezért nem egészen világos, hogy a megelőző jellegű vagy a kardiovaszkuláris betegségek kezelésével foglalkozó tanulmányok közül miért csupán néhány foglalkozott nőkkel. A specifikus női állapotok, mint például a menopausa, már az elmúlt évtizedben reflektorfénybe kerültek a kardiovaszkuláris megbetegedések megelőzése céljából, de ezek a kutatások szinte kizárólag hormonpótlással és az azzal kapcsolatos problémákkal foglalkoztak (Grady et al., 2002; Manson et al., 2003). A legveszélyeztetettebb korcsoportot a 65 év feletti nők alkotják. Eredményeink alapján felvetődik a menopausa utáni hormonpótlás igénye mellett a Aszpirin-profilaxis szükségessége, melyet a hormonpótlással együtt vagy attól függetlenül is be lehetne vezetni.

Magyarországon a szívinfarktusos esetek számának 2000 és 2004 között emelkedő tendenciája mellett, korábbi külföldi tanulmányokhoz hasonlóan, fellelhetők voltak szezonális, heti jellegzetességek. Gonzalez és szerzőtársai Spanyolországban végzett elemzéseik szerint az AMI legmagasabb incidenciája januárban, a legalacsonyabb pedig augusztusban volt (González Hernández et al., 2004). Arntz és munkatársai németországi felmérésük eredményei alapján a legmagasabb incidenciát decemberben és januárban, legalacsonyabbat pedig júliusban találták (Arntz et al., 2000). Halberg és kollégái eredményei azt mutatták, hogy az AMI incidenciája márciusban és decemberben a legmagasabb, míg júniusban és júliusban a legalacsonyabb (Halberg et al., 2005). Jelen tanulmányunk adatai ettől némileg eltérnek, mely különbség az eltérő földrajzi helyzettel és az időjárási viszonyokkal is magyarázható. Az évszakokat a természet törvényei szabályozzák, és az ezzel kapcsolatos AMI esetszám ingadozásban a természeti környezet biztosan jelentős mértékű, de nem kizárólagos szerepet játszik. Az is egyértelműnek látszik, hogy a szívinfarktus szezonálisával kapcsolatos irodalmi adatokat csak olyan adatokkal szabad összehasonlítani, amelyek megközelítőleg azonos földrajzi elhelyezkedésű országok lakosaira vonatkoznak. Eredményeink szerint hazánkban az AMI incidenciájának egyik csúcspontja a tavaszi, a másik pedig az őszi hónapokban van, a legalacsonyabb érték pedig a nyári hónapokra esik.

A szezonális kérdés azonban nemcsak a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából lényeges, hanem, érdekes módon, szerepet játszhat magának a menopauzának a beálltában is, és az évszaki ingadozás igazolni látszik a környezeti tényezők befolyását a női reprodukzív ciklusra, még annak hanyatlása során is. Munkacsoportunk egy korábbi felmérésének eredményei alapján úgy tűnik, hogy a vérzéskimaradás szembetűnő szezonalitással léphet fel, előfordulásának magasabb csúcsa a tavaszi napéjegyenlőséget követő, míg egy alacsonyabb csúcsa az őszi napéjegyenlőséget követő időszakban jelentkezik (Garai, Világi, Répásy, Koppan, & Bódis, 2004). Az adat nem meglepő, ha belegondolunk, hogy a legtöbb mérsékelt övi emlős köztudottan szezonálisan szaporodik. Shideler és munkatársai (Shideler, Gee, Chen, & Lasley, 2001) a makákók petefészkének működésében találtak évszaki változásokat, míg Nozaki és munkatársai (Nozaki, Mitsunaga, & Shimizu, 1995) japán majmokban a hypothalamo-hypophyseális tengelynek az ösztadiol negatív feedback hatása iránti biannuális ingadozását írták le, ami a menopausa bekövetkeztével is fennmarad. A civilizált társadalomban élő ember esetében azonban a szezonális ilyen megnyilvánulását minden bizonnyal az eltérő szociális viselkedés és a mesterséges környezet (pl. közvilágítás) együttes hatása nyomja el.

A szívinfarktus heti ingadozásának vizsgálata során azt találtuk, hogy az AMI keletkezése szempontjából a munkanapok, különösen a hét első napjai erőteljesebb kockázati tényezőt jelentenek, mint a munkaszüneti napok. A hétfői legtöbb esetszámnak oka lehet, hogy a hét első munkanapján a munkával kapcsolatos pszichés és fizikai tényezők által kiváltott stressz fokozott megterhelést jelent a keringési rendszerre és az idegrendszerre. Vannak szerzők, akik azt tapasztalták, hogy hétfői csúcspont csak a munkában állóknál észlelhető (Gruska et al., 2005; Ku et al., 1998). Molnár és munkatársának eredményei azt mutatták, hogy nők esetében a szerdai és a pénteki napokon, míg a férfiak esetében a hétfői napon volt a legmagasabb az AMI esetszáma a Vas megyei térségben (Molnár & Tarján, 2002). A kereső foglalkozás szempontjából aktív és inaktív eseteket jelen adatbázisunkban nem lehetett különválasztani. A hét napjain megfigyelt ingadozásnak biztosan nem környezeti okai vannak, hanem minden valószínűség szerint a biológiai folyamatokat befolyásoló társadalmi okokra vezethető vissza. Az 50 év alatti és 50 év feletti korcsoport között nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget az évszaki és a heti eloszlásban.

A hazai szakmaspecifikus diagnosztikai és terápiás intézményekre fokozatosan növekvő terhet jelent az AMI esetszámainak növekedése. Az elmúlt két évtizedben igen nagy hangsúlyt fektettek a regionális szívcentrumok kiépítésére, a kardiovászkuláris betegségek ellátásához szükséges eszközök, illetve centrumok fejlesztésére. Az AMI esetek számának csökkentésére egy még hatékonyabb prevenció kidolgozása, a lakosság részéről pedig felelősségteljesebb, egészségesebb életmód kialakítására van szükség. Ugyanis az egészség megőrzésében az életmódnak 43%-os a szerepe, az öröklött tulajdonságoknak 27%, a környezet meghatározó szerepe 19%, az egészségügyi ellátásnak pedig mindössze 11% (Hancock, 1986). Az életmód megfelelő "alakítása" elsősorban az egyén hozzáállásától függ, de természetesen ezt jelentősen befolyásolja a kulturális környezet, az iskolázottság, a gazdasági lehetőségek és korlátok.

A környezeti tényezőkön túl, értelemszerűen, magának az orvosi beavatkozásnak, azon belül is a petefészkeket érintő nőgyógyászati sebészetnek is meghatározó szerepe lehet a menopausa beálltában, illetve a menopausara jellemző élettani változások létrejöttében. Éppen ezért különös jelentőségű annak felismerése, hogy a menopausa folyamatait nem kellően megalapozott orvosi beavatkozással is elindíthatjuk, de összes következményét nem azonnal tapasztaljuk meg, hanem gyakran csak évekkel később. Fontos felismernünk, hogy a petefészkek működése nem szorítkozik kizárólag a ciklikus jellegű hormontermelésre és a havonkénti petesejt-kiszabadulásra.

Seltzer és munkatársai már 20 évvel ezelőtt egy igen érdekes megfigyelést tettek a posztmenopausalis petefészkek működés vonatkozásában (Seltzer, Deutsch, & Benjamin, 1993). Kétoldali ovariectomián átesett posztmenopausalis páciensek szérumban a hormonszintjeit vizsgálva azt tapasztalták, hogy az egyébiránt egészséges posztmenopausalis petefészkek is termelnek androgén hormonokat, nevezetesen androsztendiont és tesztoszteront, míg nem termelnek ösztront, 17 β -ösztradiolt és dehidroepiandroszteron szulfátot. Ezen megfigyelés később - a kísérletes kutatómunka technikai feltételeinek elmúlt évtizedekben megmutatkozó robbanásszerű fejlődésének köszönhetően - kvantitatív vizsgálómódszerekkel is megerősítést nyert. Havelock és munkatársai 2006-ban, oligonucleotide microarray analysis, real-time RT-PCR és Western blot technikák alkalmazásával vizsgálták a posztmenopausalis ovárium (PMO) néhány szteroid-szintézisben kulcsfontosságú enzimjének jelenlétét, összehasonlítva pre-menopausalis ovárium

strómával, sárgatesttel, follikulussal, placentával és myometriummal (Havelock, Rainey, Bradshaw, & Carr, 2006). Eredményeik megerősítették azokat a - korábbi megfigyelések alapján felállított - nézeteket, miszerint a poszt-menopausalis ovariumok megtartják azon szteroid-termelő képességüket, ami az ovariális androgén szintézishez szükséges. Így ezek a megfigyelések összhangban vannak azokkal a leletekkel, miszerint az intakt ováriumokkal bíró poszt-menopausalis nők 40%-al magasabb tesztoszteron és 10%-al nagyobb androsztendion szinteket mutatnak, mint a korosztályukba tartozó, korábban petefészek-eltávolításon átesett társaik (Davison, Bell, Donath, Montalto, & Davis, 2005; Laughlin et al., 2000). Noha a fő androgén forrás a posztmenopauzában is a mellékvese, az bizonyosan elmondható, hogy a poszt-menopausalis ovárium jelentősen hozzájárul a keringő szteroid "pool"-hoz, ami a perifériás metabolizmus, azaz további konverzió révén androsztendionná, tesztoszteronná és ösztradiollá alakul (F. Labrie et al., 2001; Simpson, 2003). Ez különös értelmet kap annak ismeretében, hogy a nők szérumban DHEA szintje hozzávetőlegesen 60%-al csökken a 30-as éveikre jellemző maximális értékről a menopausa életszakaszában jellemző értékre (F. Labrie et al., 2001). A mellékvesék által szekretált DHEA és DHEA-S szintjének ezen csökkenése felelős az androgén és ösztrogén termelésnek a perifériás szövetek szintjén megfigyelhető párhuzamos csökkenéséért, mely egyébként az itt szövetspecifikusan expresszált szteroidogén enzimek által megy végbe ("intrakrinológia", (F. Labrie et al., 2001)). Mindennek klinikai relevanciája igen nagy lehet.

Az androgének szerepe a poszt-menopauzában máig nem teljesen világos, de annyi valószínűsíthető, hogy a csontsűrűsége pozitív hatást gyakorolnak (Barrett-Connor et al., 1999; Davis, McCloud, Strauss, & Burger, 1995). Mindemellett az is elmondható, hogy a poszt-menopauzában lévő pácienseknél az életminőség szempontjából nem mellékes libidót is jelentősen javítják az androgének (Davis & Tran, 2001; Shifren et al., 2000). Míg ezek a tanulmányok az exogén androgéneknek poszt-menopausalis alkalmazását vizsgálták, addig menopauzában az endogén androgéneknek ooforektómia révén történő elvesztését célzó vizsgálatok ellentmondásos eredményeket szültek. Az úgynevezett "Rancho Bernardo Study" semmilyen különbséget nem talált a poszt-menopausalis csontsűrűség elvesztését tekintve intakt ováriumokkal bíró, illetve azonos korcsoportú, ovariectomián átesett nők között (Kritz-Silverstein, Mühlen, Ganiats, & Barrett-Connor, 2004b). Ráadásul ez a tanulmány az életminőségben sem talált különbséget posztmenopausalis, intakt ováriumokkal bíró, illetve ooforektomizált, de ösztrogén-

pótlásban részesülő, azonos korcsoportú pácienseknél (Kritz-Silverstein, Mühlen, & Barrett-Connor, 2004a). Ugyanakkor egy másik tanulmányban, olyan nőknél, akik hipoaktív szexuális vágy miatt fordultak orvoshoz és együttes androgén-ösztrogén pótlásban részesültek, a libidó nagyobb mértékű növekedése volt megfigyelhető a kezelés során, mint azoknál, akik csak egyedül ösztrogén pótlásban részesültek (Lobo, Rosen, Yang, Block, & Van Der Hoop, 2003). Azonban nem elhanyagolható észlelet az sem, hogy, noha a poszt-menopausalis ováriumok már nem rendelkeznek a de novo ösztrogénszintézishez szükséges enzimrendszerrel, képesek tehát olyan szteroid prekursorokat előállítani, melyek bizonyos célszövetekben ösztrogéntermelés alapjai lehetnek (Havelock et al., 2006).

Fentiek alapján már nem meglepő, hogy a menopausa környékén a petefészkek meglétét és működését érintő orvosi döntések komoly és hosszútávú kihatással lehetnek a női egészségre. Ilyen klasszikus döntési helyzet az egyébiránt egészséges petefészkek megtartásának vagy eltávolításának kérdése menopausa környékén, egyéb, benignus okból végzett méheltávolítás kapcsán. Hasonlóképpen jelntős annak felismerése, hogy a kellő odafigyeléssel végzett operatív beavatkozás jóval tartósabb eredményt hozhat a hátrahagyott petefészkek működése szempontjából.

A méheltávolítás hatása a petefészkek működésére még mindig ellentmondásosan ismert. Egyes tanulmányok szerint az ovarialis működés elégtelensége sokkal gyakoribb az abdominalis hysterectomián átesett betegeknel (Ahn et al., 2002; Chalmers, 1996; Siddle, Sarrel, & Whitehead, 1987). Más szerzők nem találtak károsodást a petefészkek működésében hysterectomia után (Bhattacharya et al., 1996; Souza, Fonseca, Izzo, Clauzet, & Salvatore, 1986). A csökkent ovarialis funkcióval kapcsolatos számos hipotézis egyike az infundibulopelvikus érkepletek megnyúlását veti fel magyarázatként, ami következményes thrombosishoz és a szerv csökkent perfúziójához vezet (Bhattacharya et al., 1996; Siddle et al., 1987; Souza et al., 1986). Ezzel szemben szintén beszámolnak az ovarialis vérátáramlás lehetséges erősödéséről méheltávolításon átesett betegekben (Nahás, Pontes, & Nahas-Neto, 2005).

Vannak szerzők, akik az ovarialis működés hysterectomiát követő átmeneti elégtelenségét említik, alacsony klinikai szignifikanciával (Janson & Jansson, 1977). Morse és munkacsoportja a

korábban hysterectomián és tubasterilizáción átesett nők élethosszan tartó, hozzávetőlegesen 7,8%-os kockázatát találta hydrosalpinx kialakulása tekintetében (Morse et al., 2006). Tudomásunk szerint a hysterectomián átesett, visszahagyott adnexummal rendelkező páciensek esetében a kürtök integritását még nem vizsgálták. Ezt érdemes megfontolni, főként, mivel egy már funkcióval nem bíró szerv a páciens számára sebészeti és onkológiai kockázatot is jelent.

Az onkológiai kockázat már régóta fontos döntéshozói szempont volt az ováriummal kapcsolatos sebészetben. A perimenopauzában a kürtök mellett a petefészkek eltávolítása általános gyakorlattá vált, mondván, már haszontalan a jelenlétük. Mint az előbbiekben láthattuk, ez nem feltétlenül van így, de az érvelés még a mai napig is azon alapszik, hogy ezáltal jelentős onkológiai kockázatcsökkentést érhetünk el, hiszen az egyik legkevésbé gyógyítható nőgyógyászati onkológiai betegség, a petefészekrák kockázatát iktathatjuk ki az ovariectomiával. Azonban a petefészkek megtartása miatti valódi onkológiai kockázat a menopausa környékén valószínűleg lényegesen kisebb, mint azt korábban gondoltuk. Sőt, számos adat mutat rá, hogy a hysterectómia önmagában jelentősen képes csökkenteni a petefészekrák kockázatát, "case-control" tanulmányokban 30-40% csökkenést mutatva, függetlenül az életkortól, illetve a sebészeti beavatkozás időpontjától, és mintegy 50% csökkenést igazolva azoknál a nőknél, akiknél a beavatkozás több mint 15 éve történt (Chiaffarino et al., 2005; Parazzini et al., 1993). És ha ehhez még hozzá tesszük, hogy egyre több adat szól amellett, hogy a szerózus petefészekrákok többsége a disztális méhkürt diszplastikus lézióiból származik, azaz a tradicionálisan petefészekráknak tartott betegség jelentős részben méhkürt eredetű (Erickson, Conner, & Landen, 2013), akkor kétszeresen is új megvilágítást nyer a hysterectómia során elvégzett ooforectómia kérdésköre: egyrészt megalapozott lehet az a szemlélet, hogy a visszatartott ovárium nem emeli a petefészekrák kockázatát (sőt a hysterectómia maga azt csökkentheti is), illetve hogy a hátrahagyott kürt viszont jelentős onkológiai kockázatemelő tényező: nemcsak a primér méhkütrák, hanem valószínűleg a szerózus petefészekrák veszélye miatt is. Tehát elmondhatjuk, hogy a korábbi megfigyeléseink alapján általunk bevezetett kezelési stratégia, miszerint rutinszerűen elvégezzük a kürteltávolítást és "árva petefészeket" hagyunk hátra, a fenti eredmények által kialakított újszerű nemzetközi szemlélettel harmonizál. Az indokolatlan ooforectómia viszont más típusú rizikóknak teszi ki a páciens, mint azt az alábbiakban láthatjuk.

Ebben a kérdéskörben a nem rosszindulatú elváltozások, mint pl. miómák miatti hisztirektómiák értékelése központi jelentőségű, hiszen igen nagy számot tesznek ki az ilyen elváltozások miatti méheltávolítások az összes hisztirektómia között. Az Egyesült Államokban például évente több, mint 600,000 hisztirektómiát végeznek a miómák okozta tünetek miatt, és ezen műtétek 55%-ában történik profilaktikus ooforektómia, noha a pácenseknek csak kevesebb mint 5%-a tartozik a valóban magas rizikójú csoportba ovárium vagy emlő neoplázia kialakulása szempontjából (Larson, 2011). Ez azt jelenti, hogy 300,000 nőnél, akinél nem áll fenn fokozott kockázat emlő vagy petefészekrák kialakulására, fölöslegesen veti magát alá profilaktikus ooforektómiának. És ennek igazán jelentőségét akkor érthetjük meg, ha az idejekorán végzett ooforektómia káros hatásainak súlyosságát is ismerjük.

Először az 50-es években merült fel kérdésként a kétoldali ooforektómia indokolatlansága jóindulatú elváltozás miatt végzett hisztirektómia alkalmával, kiemelve a fő káros hatásokat, mint: “an endocrine imbalance that cannot be corrected artificially, cardiovascular effects and osteoporosis” (CULINER, 1958). Innentől kezdve, epidemiológusok, népegészségügyi szakemberek és nőgyógyászok közösen járultak hozzá egy tudásbázis létrejöttéhez, mely egyre megalapozottabbá tette az indokolatlan beavatkozás késői káros hatásaira való figyelmeztetést. Colditz és munkatársai kardiovaszkuláris megbetegedések magasabb incidenciájáról írt (Colditz et al., 1987); Shoupe a demencia, a depresszió és a hangulatváltozással kapcsolatos megbetegedésekkel való összefüggésről írt, valamint ő is megemlítette a magasabb incidenciát kardiovaszkuláris betegségekkel, illetve szexuális diszfunkcióval kapcsolatban (Shoupe, 1999); Parker és munkatársai valamint Shuster és munkacsoportja a szívbetegségek, a rák, a stroke, illetve az összesített mortalitás (minden betegség-okra visszavezethető) és a korai halálozás incidenciájának emelkedéséről közöltek (Parker et al., 2005; Shuster, Gostout, Grossardt, & Rocca, 2008); Rocca és munkacsoportja a kognitív hanyatlás, a demencia, a Parkinson betegség és egyéb, pszichiátriai kórképek emelkedő incidenciájára hívta fel a figyelmet (Rocca et al., 2007; Rocca, Bower, et al., 2008a; Rocca, Grossardt, & Maraganore, 2008b; Rocca, Grossardt, de Andrade, Malkasian, & Melton, 2006; Rocca, Grossardt, et al., 2008c); Fentieket mérlegelve, saját gyakorlatunkban tehát hisztirektómia során a kürteltávolítást és az árva petefészek visszahagyását tettük standard eljárássá.

Adatainkból kitűnik, hogy a hisztirektómiát követően jelentkező panaszok miatt második műtéti beavatkozásra kerülő betegek jelentős részénél hydrosalpinx van jelen. Emellett szintén megemlítendő a primer kürt-neoplázia kockázata is, bár ez nem gyakori. Amikor hisztirektómia végzése során standard eljárássá tettük a salpingectomiát, nyilvánvalóan nem rendelkezünk információval arról, hogy az eljárás miként érinti a petefészkek működését. Az arteria ovarica egy árkád-szerű anasztomózisrendszert képez az arteria uterina kürtöt ellátó ágával a mesosalpinx és a mesovarium találkozásánál, az ovarium hilumához közel. Így az ezen a területen végzett óvatos műtéti beavatkozás is kétségtelenül veszélyeztetheti a petefészkek artériás ellátását. Ez alapján a follikuláris fejlődés és a normális szteroidképzés is megszűnhet. Következésképpen a petefészkek cisztikus elfajulása korábban jelentkezik, ahogy az tanulmányunkból is kitűnik. Az ovarialis ischaemiát okozó degeneratív cisztikus elváltozás ismert patkányokban (Varga & Kovács, 1967), de emberek esetében ritkán észlelhető, legalábbis, ha a kürt és a petefészkek épen marad (Arvay, Nyiri & Buris, 1961). Ez alapján felmerül a kérdés, miszerint a kürt eltávolítása kizárólagos hatással lehet-e a petefészkek véráramlására. Egy munkacsoport az ectopiás terhesség miatt, laparoscopia vagy laparotomia során elvégzett unilaterális salpingectomiát követően hasonlította össze az operált és nem operált oldal ovarialis működését (Chan, 2003). A tanulmány röviddel a laparoscopos unilateralis salpingectomiát követően csökkent ovarialis vérátáramlást és csökkent folliculusszámot igazolt az operált oldalon, bár a szerzők a beavatkozás hosszú távú hatásairól nem tettek említést. Adataink ezen rövid távú észlelésekkel egybecsengenek, a hosszú távú hatásokat illetően új nézőpontot adva.

Mindezeket összefoglalva tehát elmondhatjuk, hogy az AMI incidenciájának a nőknél 65 év felett megmutatkozó hirtelen, jelentős emelkedése fokozott feladatot jelent a kardiovaszkuláris prevencióban érintett valamennyi szakember számára. Mindezen túl, az AMI incidenciájának jellegzetes változásai az évszakokkal és a hét napjaival összefüggésben szintén olyan adatok, melyek figyelembevételét érdemes javasolni a prevenciós stratégiák kialakítása során. Ugyan csak hangsúlyozzuk, hogy a hisztirektómia során elvégzett salpingectomia után hátrahagyott „árva ovariumok” szignifikánsan korábban jelentkező cisztikus degenerációja figyelhető meg. Így tehát, hogy az első műtét későbbi negatív következményeit elkerüljük, érdemes figyelmet fordítani az ovarialis hilum közelében futó érkepletek megkímélésére. Eszerint a mesosalpinx

lekötése a kürthöz a lehető legközelebb javasolható, így biztosítva az „árva petefészek” vérellátását. Ez könnyen kivitelezhető, ha az átvágás és lekötés a mesosalpinx fimbrialis végénél indul és a ferdén halad tovább, keresztezve a ligamentum ovarii propriumot.

Fentiekből következik, hogy a petefészkek "szükségességének" megítélése nem alapulhat kizárólag azon, van-e még "petesejt-produkció" a petefészkekben, azaz ciklikus hormontermelés tapasztalható-e, illetve van-e még fertilitási óhaj a háttérben. Mindezen túl, a petefészkek közelében végzett beavatkozások esetén, még ezen ismeretek birtokában meghozott konzervatív sebészi döntés esetén is, kellő körültekintéssel ajánlatos eljárni, hogy a nem nyilvánvaló, de a háttérben jelen lévő és igen fontos működésében a petefészkek zavart ne szenvedhessen.

Az új eredmények összefoglalása

1. Az AMI esetszámok alakulásánál, nőknél 55 év felett egy lassú, majd 65 év felett egy hirtelen, jelentős emelkedés tapasztalható a 40 évnél fiatalabbakhoz képest, míg a férfiak esetében a szívinfarktus esetszám a 40-es évektől kezdve lassú növekedési ütemet mutat.
2. Magyarországon a szívinfarktusos esetek számának alakulásában, korábbi külföldi tanulmányokhoz hasonlóan, szezonális és heti jellegzetességek állapíthatók meg.
3. Eredményeink szerint hazánkban az AMI incidenciájának egyik csúcspontja a tavaszi, a másik pedig az őszi hónapokban van, a legalacsonyabb érték pedig a nyári hónapokra esik.
4. Az AMI keletkezése szempontjából a munkanapok, különösen a hét első napjai erőteljesebb kockázati tényezőt jelentenek, mint a munkaszüneti napok.
5. A függelék(ek) konzerválásával végzett hiszterekтомиát követően jelentkező panaszok miatt végzett második műtét során a betegek több mint harmadánál hidroszalpinx volt jelen, tehát a hátrahagyott méhkürt jelentősen emeli a panaszokat okozó kismencedei terime miatti újabb műtét kockázatát.
6. A hiszterekтомia és a második műtéti beavatkozást szükségessé tevő kismencedei panaszok fellépte közt eltelt idő szignifikánsan rövidebb az előzetesen kürteltávolításon átesett páciensek esetében, ami felveti a kürteltávolítás okozta lokális keringés-megváltozás lehetőségét, ezért az igényes műtétechnika fontossága hangsúlyozandó.
7. A második műtétet követő panaszmentesség meglétében nem találtunk szignifikáns különbséget a műtéttípussal összefüggésben (laparotómia, laparoscopia, konverzió) tehát a második műtét sikeressége nem függött a műtét típusától.

Rövidítések

FSH	folliculus stimuláló hormon
LH	luteinizáló hormon
GnRH	gonadotrop releasing hormon
DHEA	dehidro-epiandroszteron
HDL	high density lipoprotein
LDL	low density lipoprotein
MHT	menopausalis hormonterápia
ACS	acut coronaria syndroma
AMI	acut myocardialis infarctus
RT-PCT	real-time polimerase chain reaction
PMO	postmenopausalis ovarium

A szerző témakörben készült publikációi

Nemzetközi tudományos közlemények

1. **Repasy I**, Lendvai V, Koppan A, Bodis J, Koppan M. Effect of the removal of the Fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: the orphan ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 May;144(1):64-7. (IF: 1.582)
2. Garai J, Világi S, **Répásy I**, Koppán M, Bódis J. Short communication: seasonal onset of menopause? Hum Reprod. 2004 Jul;19(7):1666-7. (IF: 3.365)

Hazai tudományos közlemények

1. Garai J, Világi Sz, **Répásy I**, Bódis J. A menopausa-syndroma és környezeti tényezők. Egy kétdőíves pilot-tanulmány kezdeti tanulságai. Magyar Nőorvosok Lapja 61, 289-295 (1998).
2. **Répásy I**, Kriszbacher I, Vas B, Vas G, Bódis J. A szívinfarktus előfordulásának szezonálisitása nőknél. Magyar Nőorvosok Lapja 70, 377-381 (2007)
3. Garai J, **Répásy I**, Világi Sz, Koppán M, Bódis J. Évszakfüggő a menopauza? Magyar Nőorvosok Lapja 70, 383-385 (2007)
4. **Répásy I**, Kovács G, Koppán Á, Kriszbacher I, Bódis J, Koppán M. A petefészkek túlélése méheeltávolítás kapcsán elvégzett salpingectomiát követően – az árva ovárium szindróma: Magyar Nőorvosok Lapja 73, 275-279 (2010)
5. **Répásy I**, Kovács G, Koppán Á, Kriszbacher I, Bódis J, Koppán M. A hysterectomia során hátrahagyott méhfüggelékek: néma marad-e a kürt? Magyar Nőorvosok Lapja (74) 2011,

Felkért referátum:

Répásy I. Méheltávolítás adnexectomiával vagy adnexectomia nélkül. Semmelweis Fórum 7.: Hysterectomy. A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikájának szakmai továbbképző és tudományos rendezvénye. Budapest, 2012. szeptember 20.

A szerző további publikációi

Nemzetközi tudományos közlemény

1. Zámbó K, Szabó Z, Schmidt E, Koppán M, **Répásy I**, Bódis J.
Is the clinical staging system a good choice in the staging of vulvar malignancies? Eur J Nucl Med Mol Imaging.
2007 Nov;34 (11):1878-9. (IF: 4.101)

Hazai tudományos közlemény

1. Domány B, Koppán M, **Répásy I**, Bódis J. A Pelvicol
(kollagén implantátum) beültetésével szerzett tapasztalataink
stresszinkontinens betegeknél. Magyar Nőorvosok Lapja 68,191-193
(2005)

Irodalom

- Ahn, E. H., Bai, S. W., Song, C. H., Kim, J. Y., Jeong, K. A., Kim, S. K., et al. (2002). Effect of hysterectomy on conserved ovarian function. *Yonsei Medical Journal*, 43(1), 53–58.
- Arnold, J. T., & Blackman, M. R. (2005). Does DHEA exert direct effects on androgen and estrogen receptors, and does it promote or prevent prostate cancer? *Endocrinology*, 146(11), 4565–4567. doi:10.1210/en.2005-0901
- Arntz, H. R., Willich, S. N., Schreiber, C., Brüggemann, T., Stern, R., & Schultheiss, H. P. (2000). Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *European Heart Journal*, 21(4), 315–320. doi:10.1053/euhj.1999.1739
- ARVAY, A., NYIRI, I., & BURIS, L. (1961). [The effect of hysterectomy on the morphology and function of the ovary]. *Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae*, 2, 381–398.
- Barrett-Connor, E., Young, R., Notelovitz, M., Sullivan, J., Wiita, B., Yang, H. M., & Nolan, J. (1999). A two-year, double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women. Effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *The Journal of Reproductive Medicine*, 44(12), 1012–1020.
- Beard, C. M., Hartmann, L. C., Atkinson, E. J., O'Brien, P. C., Malkasian, G. D., Keeney, G. L., & Melton, L. J. (2000). The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. *Annals of Epidemiology*, 10 (1), 14–23.
- Bhattacharya, S., Mollison, J., Pinion, S., Parkin, D. E., Abramovich, D. R., Terry, P., & Kitchener, H. C. (1996). A comparison of bladder and ovarian function two years following hysterectomy or endometrial ablation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 103 (9), 898–903.
- Blume-Peytavi, U., Atkin, S., Gieler, U., & Grimalt, R. (2012). Skin academy: hair, skin, hormones and menopause - current status/knowledge on the management of hair disorders in menopausal women. *European Journal of Dermatology: EJD*, 22(3), 310–318. doi:10.1684/ejd.2012.1692

- Bonomi, A. E., Patrick, D. L., Bushnell, D. M., & Martin, M. (2000). Validation of the United States' version of the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) instrument. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53 (1), 1–12.
- Borsos, A. (2002). A női szervezet életszakaszai. (Z. Papp, Ed.) (Semmelweis Kiadó. pp. 130–143). Budapest.
- Bódis, J., Koppán, M., Garai, J., Zámbó, K., & Török, A. (2003). Issues to debate on the Women's Health Initiative: estrogen: an instrument or the conductor of the orchestra? *Human Reproduction* (Oxford, England), 18(8), 1561–1563.
- Bugliosi, R., Caratozzolo, V., & Caratozzolo, A. (1995). Hyperlipidemia, hypertension and atherosclerosis in women. Reality and perspectives. *La Clinica Terapeutica*, 146(8-9), 503–518.
- Cagnacci, A., & Volpe, A. (1996). Influence of melatonin and photoperiod on animal and human reproduction. *Journal of Endocrinological Investigation*, 19 (6), 382–411.
- Cassou, B., Mandereau, L., Aegerter, P., Touranchet, A., & Derriennic, F. (2007). Work-related factors associated with age at natural menopause in a generation of French gainfully employed women. *American Journal of Epidemiology*, 166 (4), 429–438. doi:10.1093/aje/kwm104
- Cedars, M. I., & Judd, H. L. (1987). Nonoral routes of estrogen administration. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 14 (1), 269–298.
- Chalmers, C. (1996). Does hysterectomy in a premenopausal woman affect ovarian function? *Medical Hypotheses*, 46 (6), 573–575.
- Chan, C. C. W. (2003). Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Human Reproduction*, 18(10), 2175–2180. doi:10.1093/humrep/deg411
- Chiaffarino, F., Parazzini, F., Decarli, A., Franceschi, S., Talamini, R., Montella, M., & La Vecchia, C. (2005). Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 97(2), 318–322. doi:10.1016/j.ygyno.2005.01.030
- Christ, J. E., & Lotze, E. C. (1975). The residual ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 46(5), 551–556.

- Clarkson, T. B. (2007). Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause (New York, N.Y.)*, 14(3 Pt 1), 373–384. doi:10.1097/GME.0b013e31803c764d
- Colditz, G. A., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rosner, B., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. (1987). Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *The New England Journal of Medicine*, 316 (18), 1105–1110. doi:10.1056/NEJM198704303161801
- CULINER, A. (1958). The controversial ovary. *California Medicine*, 89 (1), 30–32.
- Davis, S. R., & Tran, J. (2001). Testosterone influences libido and well being in women. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 12 (1), 33–37.
- Davis, S. R., McCloud, P., Strauss, B. J., & Burger, H. (1995). Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas*, 21(3), 227–236.
- Davison, S. L., Bell, R., Donath, S., Montalto, J. G., & Davis, S. R. (2005). Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (7), 3847–3853. doi:10.1210/jc.2005-0212
- Dekel, A., Efrat, Z., Orvieto, R., Levy, T., Dicker, D., Gal, R., & Ben-Rafael, Z. (1996). The residual ovary syndrome: a 20-year experience. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 68, 159–164. doi:10.1016/0301-2115(96)00250-3
- Douglas, A. S., Dunnigan, M. G., Allan, T. M., & Rawles, J. M. (1995). Seasonal variation in coronary heart disease in Scotland. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 49(6), 575–582.
- Erickson, B. K., Conner, M. G., & Landen, C. N. (2013). The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209 (5), 409–414. doi:10.1016/j.ajog.2013.04.019
- Faragó, M. (2007). Országos népesség. (P. Józán, Ed.) (Központi Statisztikai Hivatal. pp. 12–13). Budapest.
- Fong, Y. F., Lim, F. K., & Arulkumaran, S. (1998). Prophylactic oophorectomy: a continuing controversy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 53 (8), 493–499.
- Freedman, M. A. (2002). Quality of life and menopause: the role of estrogen. *Journal of Women's Health (2002)*, 11 (8), 703–718.

- Garai, J. Világi, S., Répási, I., Koppan, M., & Bódis, J. (2004). Short communication: seasonal onset of menopause? *Human Reproduction* (Oxford, England), 19(7), 1666–1667. doi:10.1093/humrep/deh260
- González Hernández, E., Cabadés O'Callaghan, A., Cebrián Doménech, J., López Merino, V., Sanjuán Mañez, R., Echánove Errazti, I., et al. (2004). [Seasonal variations in admissions for acute myocardial infarction. The PRIMVAC study]. *Revista Española De Cardiología*, 57 (1), 12–19.
- Grady, D., Herrington, D., Bittner, V., Blumenthal, R., Davidson, M., Hlatky, M., et al. (2002). Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA : the Journal of the American Medical Association*, 288(1), 49–57.
- Gruska, M., Gaul, G. B., Winkler, M., Levnaic, S., Reiter, C., Voracek, M., & Kaff, A. (2005). Increased occurrence of out-of-hospital cardiac arrest on Mondays in a community-based study. *Chronobiology International*, 22(1), 107–120.
- Guthrie, J. R., Dennerstein, L., Hopper, J. L., & Burger, H. G. (1996). Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstetrics and Gynecology*, 88 (3), 437–442. doi:10.1016/0029-7844(96)00196-2
- Halberg, F., Cornélissen, G., Otsuka, K., Fiser, B., Mitsutake, G., Wendt, H. W., et al. (2005, October). Incidence of sudden cardiac death, myocardial infarction and far- and near-transyears. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomédecine & Pharmacothérapie*.
- Hancock, T. (1986). Lalonde and beyond: looking back at "A New Perspective on the Health of Canadians". *Health Promotion* (Oxford, England), 1(1), 93–100.
- Havelock, J. C., Rainey, W. E., Bradshaw, K. D., & Carr, B. R. (2006). The post-menopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. *Human Reproduction* (Oxford, England), 21 (1), 309–317. doi:10.1093/humrep/dei373
- Heinonen, A., Kannus, P., Sievänen, H., Oja, P., Pasanen, M., Rinne, M., et al. (1996). Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet*, 348 (9038), 1343–1347. doi:10.1016/S0140-6736(96)04214-6
- Hillier, S. G., Whitelaw, P. F., & Smyth, C. D. (1994). Follicular oestrogen synthesis: the “two-cell, two-gonadotrophin” model revisited. *Molecular and Cellular Endocrinology*.

- Hojo, Y., Murakami, G., Mukai, H., Higo, S., Hatanaka, Y., Ogiue-Ikeda, M., et al. (2008). Estrogen synthesis in the brain--role in synaptic plasticity and memory. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 290 (1-2), 31–43. doi:10.1016/j.mce.2008.04.017
- Holroyd, C., Cooper, C., & Dennison, E. (2008). Epidemiology of osteoporosis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 22(5), 671–685. doi:10.1016/j.beem.2008.06.001
- Janson, P. O., & Jansson, I. (1977). The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 127(4), 349–352.
- Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyv 2003. (n.d.). Központi Statisztikai Hivatal Demográfiai évkönyv 2003.
- Kritz-Silverstein, D., Mühlen, von, D. G., & Barrett-Connor, E. (2004a). Hysterectomy and oophorectomy are unrelated to bone loss in older women. *Maturitas*, 47(1), 61–69.
- Kritz-Silverstein, D., Mühlen, von, D. G., Ganiats, T. G., & Barrett-Connor, E. (2004b). Hysterectomy status, estrogen use and quality of life in older women: the Rancho Bernardo study. *Quality of Life Research : an International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 13(1), 55–62.
- Ku, C. S., Yang, C. Y., Lee, W. J., Chiang, H. T., Liu, C. P., & Lin, S. L. (1998). Absence of a seasonal variation in myocardial infarction onset in a region without temperature extremes. *Cardiology*, 89(4), 277–282.
- Labrie, F., Luu-The, V., Labrie, C., & Simard, J. (2001). DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 22(3), 185–212. doi:10.1006/frne.2001.0216
- Larson, C. A. (2011). Evidence-based medicine: an analysis of prophylactic bilateral oophorectomy at time of hysterectomy for benign conditions. *Current Oncology (Toronto, Ont.)*, 18(1), 13–15.
- Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., Kritz-Silverstein, D., & Mühlen, von, D. (2000). Hysterectomy, Oophorectomy, and Endogenous Sex Hormone Levels in Older Women: The Rancho Bernardo Study 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(2), 645–651. doi:10.1210/jcem.85.2.6405
- Lobo, R. A., Rosen, R. C., Yang, H. M., Block, B., & Van Der Hoop, R. G. (2003). Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine pro-

- files and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. *Fertility and Sterility*, 79(6), 1341–1352.
- Manfredini, R., Boari, B., Bressan, S., Gallerani, M., Salmi, R., Portaluppi, F., & Mehta, R. H. (2004). Influence of circadian rhythm on mortality after myocardial infarction: data from a prospective cohort of emergency calls. *The American Journal of Emergency Medicine*, 22(7), 555–559.
- Manson, J. E., Hsia, J., Johnson, K. C., Rossouw, J. E., Assaf, A. R., Lasser, N. L., et al. (2003). Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine*, 349(6), 523–534. doi:10.1056/NEJMoa030808
- Mattsson, C., & Olsson, T. (2007). Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. *Current Medicinal Chemistry*, 14(27), 2918–2924.
- McEwen, B. S., & Alves, S. E. (1999). Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrine Reviews*, 20(3), 279–307. doi:10.1210/edrv.20.3.0365
- Melmed, S., Polonsky, K. S., Larsen, P. R., & Kronenberg, H. M. (2011). *Williams Textbook of Endocrinology: Expert Consult*.
- Messinis, I. E. (2006). Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Human Reproduction Update*, 12(5), 557–571. doi:10.1093/humupd/dml020
- Mikkola, T., Viinikka, L., & Ylikorkala, O. (1998). Estrogen and postmenopausal estrogen/progestin therapy: effect on endothelium-dependent prostacyclin, nitric oxide and endothelin-1 production. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 79 (1), 75–82.
- Miksicek, R. J. (1994). Interaction of naturally occurring nonsteroidal estrogens with expressed recombinant human estrogen receptor. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 49 (2-3), 153–160.
- Moggs, J. G., & Orphanides, G. (2001). Estrogen receptors: orchestrators of pleiotropic cellular responses. *EMBO Reports*, 2(9), 775–781. doi:10.1093/embo-reports/kve185
- Molnár, L., & Tarján, J. (2002). A szívinfarktus előfordulásának szezonális változása Vas megyében. *Egészségtudomány*, 46, 44–59.
- Morse, A. N., Schroeder, C. B., Magrina, J. F., Webb, M. J., Wollan, P. C., & Yawn, B. P. (2006). The risk of hydrosalpinx formation and adnexectomy following tubal ligation and

- subsequent hysterectomy: a historical cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194 (5), 1273–1276. doi:10.1016/j.ajog.2005.11.014
- Nahás, E., Pontes, A., & Nahas-Neto, J. (2005). Effect of total abdominal hysterectomy on ovarian blood supply in women of reproductive age. ... *Of Ultrasound in*
- Nappi, R. E., & Davis, S. R. (2012). The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric: the Journal of the International Menopause Society*, 15 (3), 267–274. doi:10.3109/13697137.2012.657589
- Nelson, H. D. (2008). Menopause. *Lancet*, 371 (9614), 760–770. doi:10.1016/S0140-6736(08)60346-3
- Nilsson, S., Mäkelä, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., Andersson, G., et al. (2001). Mechanisms of estrogen action. *Physiological Reviews*, 81 (4), 1535–1565.
- Nozaki, M., Mitsunaga, F., & Shimizu, K. (1995). Reproductive senescence in female Japanese monkeys (*Macaca fuscata*): age- and season-related changes in hypothalamic-pituitary-ovarian functions and fecundity rates. *Biology of Reproduction*, 52(6), 1250–1257.
- Okura, T., Koda, M., Ando, F., Niino, N., Ohta, S., & Shimokata, H. (2003). Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 27(9), 1020–1027. doi:10.1038/sj.ijo.0802378
- Panagiotakos, D. B., Chryschoou, C., Pitsavos, C., Nastos, P., Anadiotis, A., Tentolouris, C., et al. (2004). Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*, 94 (2-3), 229–233. doi:10.1016/j.ijcard.2003.04.050
- Parazzini, F., Negri, E., La Vecchia, C., Luchini, L., & Mezzopane, R. (1993). Hysterectomy, oophorectomy, and subsequent ovarian cancer risk. *Obstetrics and Gynecology*, 81(3), 363–366.
- Parker, W. H., Broder, M. S., Liu, Z., Shoupe, D., Farquhar, C., & Berek, J. S. (2005). Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstetrics and Gynecology*, 106(2), 219–226. doi:10.1097/01.AOG.0000167394.38215.56
- Parker WH, Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Jun;50(2):354-61.

- Pimenta, F., Leal, I., Maroco, J., & Ramos, C. (2012). Menopausal symptoms: do life events predict severity of symptoms in peri- and post-menopause? *Maturitas*, 72(4), 324–331. doi:10.1016/j.maturitas.2012.04.006
- Prins, G. S., & Korach, K. S. (2008). The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids*.
- Rees, M. (2006). Gynaecological oncology perspective on management of the menopause. *European Journal of Surgical Oncology: the Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 32 (8), 892–897. doi:10.1016/j.ejso.2006.03.042
- Reich, H. (2001). Issues surrounding surgical menopause. Indications and procedures. *The Journal of Reproductive Medicine*, 46 (3 Suppl), 297–306.
- Rocca, W. A., Bower, J. H, Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Grossardt, B. R., de Andrade, M., & Melton, L. J. (2007). Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*, 69(11), 1074–1083. doi:10.1212/01.wnl.0000276984.19542.e6
- Rocca, W. A., Bower, J. H. Maraganore, D. M., Ahlskog, J. E., Grossardt, B. R., de Andrade, M., & Melton, L. J. (2008a). Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*, 70(3), 200–209. doi:10.1212/01.wnl.0000280573.30975.6a
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., & Maraganore, D. M. (2008b). The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neuro-Degenerative Diseases*, 5(3-4), 257–260. doi:10.1159/000113718
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., de Andrade, M., Malkasian, G. D., & Melton, L. J. (2006). Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *The Lancet Oncology*, 7(10), 821–828. doi:10.1016/S1470-2045(06)70869-5
- Rocca, W. A., Grossardt, B. R., Geda, Y. E., Gostout, B. S., Bower, J. H., Maraganore, D. M., et al. (2008c). Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause (New York, N.Y.)*, 15(6), 1050–1059. doi:10.1097/gme.0b013e318174f155
- Salpeter, S. R., Walsh, J. M. E., Ormiston, T. M., Greyber, E., Buckley, N. S., & Salpeter, E. E. (2006). Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the

- metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 8(5), 538–554. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
- Schuit, S. C. E., Oei, H.-H. S., Witteman, J. C. M., Geurts van Kessel, C. H., van Meurs, J. B. J., Nijhuis, R. L., et al. (2004). Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and risk of myocardial infarction. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 291(24), 2969–2977. doi:10.1001/jama.291.24.2969
- Seeman, E. (2008). Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. *Rheumatology (Oxford, England)*, 47 Suppl 4, iv2–8. doi:10.1093/rheumatology/ken177
- Seltzer, V. L., Deutsch, S., & Benjamin, F. (1993). Hormone production by the postmenopausal ovary in cases of benign ovarian neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169 (6), 1577–1580.
- Shideler, S. E., Gee, N. A., Chen, J., & Lasley, B. L. (2001). Estrogen and progesterone metabolites and follicle-stimulating hormone in the aged macaque female. *Biology of Reproduction*, 65 (6), 1718–1725.
- Shifren, J. L., Braunstein, G. D., Simon, J. A., Casson, P. R., Buster, J. E., Redmond, G. P., et al. (2000). Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *The New England Journal of Medicine*, 343(10), 682–688. doi:10.1056/NEJM200009073431002
- Shoupe, D. (1999). Rationale for Ovarian Conservation in Women. *Menopausal Medicine*, 7(3), 1–4.
- Shoupe D, Elective oophorectomy for benign gynecological disorders. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):580-5.
- Shuster, L. T., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., & Rocca, W. A. (2008). Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause International*, 14(3), 111–116. doi:10.1258/mi.2008.008016
- Siddle, N., Sarrel, P., & Whitehead, M. (1987). The effect of hysterectomy on the age at ovarian failure: identification of a subgroup of women with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertility and Sterility*, 47 (1), 94–100.
- Simpson, E. R. (2003). Sources of estrogen and their importance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 86 (3-5), 225–230.

- Sitruk-Ware, R. (2007). New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of administration and timing of initiation. *Climacteric: the Journal of the International Menopause Society*, 10 (5), 358–370. doi:10.1080/13697130701609121
- Sladek, C. D., & Somponpun, S. J. (2008). Estrogen receptors: their roles in regulation of vasopressin release for maintenance of fluid and electrolyte homeostasis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29 (1), 114–127. doi:10.1016/j.yfrne.2007.08.005
- Sotiriou, C., & Puszta, L. (2009). Gene-expression signatures in breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 360 (8), 790–800. doi:10.1056/NEJMra0801289
- Soules, M. R., Sherman, S., Parrott, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W., & Woods, N. (2001). Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). (Vol. 4, pp. 267–272). Presented at the Climacteric: the journal of the International Menopause Society.
- Souza, A. Z., Fonseca, A. M., Izzo, V. M., Clauzet, R. M., & Salvatore, C. A. (1986). Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstetrics and Gynecology*, 68(6), 847–849.
- Spencer, F. A., Goldberg, R. J., Becker, R. C., & Gore, J. M. (1998). Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 31(6), 1226–1233.
- Spielberg, C., Falkenhahn, D., Willich, S. N., Wegscheider, K., & Völler, H. (1996). Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *American Heart Journal*, 132 (3), 579–585.
- Stahl, S. M. (2000). *Psychosis and schizophrenia. Essential Psychopharmacology* Second Ed.
- Stramba-Badiale, M., Fox, K. M., Priori, S. G., Collins, P., Daly, C., Graham, I., et al. (2006). Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 27(8), 994–1005. doi:10.1093/eurheartj/ehi819
- Tanaka, A., Kawarabayashi, T., Fukuda, D., Nishibori, Y., Sakamoto, T., Nishida, Y., et al. (2004). Circadian variation of plaque rupture in acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 93 (1), 1–5.

- Vakkuri, O., Kivelä, A., Leppäluoto, J., Valtonen, M., & Kauppila, A. (1996). Decrease in melatonin precedes follicle-stimulating hormone increase during perimenopause. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 135 (2), 188–192.
- Varga, K., & Kovács, K. (1967). [The effect of transitory ischemia on the ovary of the rat]. *Zentralblatt Für Gynäkologie*, 89 (45), 1654–1664.
- Walsh, B. W., Schiff, I., Rosner, B., Greenberg, L., Ravnkar, V., & Sacks, F. M. (1991). Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *The New England Journal of Medicine*, 325 (17), 1196–1204. doi:10.1056/NEJM199110243251702
- Xing, D., Nozell, S., Chen, Y.-F., Hage, F., & Oparil, S. (2009). Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 29(3), 289–295. doi:10.1161/ATVBAHA.108.182279
- Ziegler, R., Scheidt-Nave, C., & Scharla, S. (1995). Pathophysiology of osteoporosis: unresolved problems and new insights. *The Journal of Nutrition*, 125 (7 Suppl), 2033S–2037S.

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Dr Répásy István

születési név: Répásy István

anyja neve: Kubinyi Klára

születési hely, idő: Budapest, 1951. 02. 22.

KÖRNYEZETI TÉNYEZŐK ÉS MŰTÉTES NŐGYÓGYÁSZATI BEAVATKOZÁSOK
HATÁSAI AZ ÉLETMINŐSÉGRE A VÁLTOZÓKORBAN

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

Egészségtudományi Doktori Iskola

Reprodukciós egészségtudomány P3, C 21 Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: Dr. Koppán Miklós egyetemi docens

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: 2014. október 31.

.....
doktorjelölt aláírása