



# AZ OVULÁCIÓ MINT AZ EGÉSZSÉG JELE

A REPRODUKTÍV EGÉSZSÉG ÚJ ÉRTELMEZÉSE

---

## Szerző

*Pilar Vigil MD, PhD, FACOG*

---

## Közreműködtek

*Juan Pablo del Río MD*

*Natalia Molina Bmed*

*Pedro Gutiérrez MD*

*Carolina Lyon Nrs*

*Yanara Bernal Nrs*

*Felipe G. Serrano BSc, MSc*

## Illusztrációk és tervezés

*Felipe G. Serrano*

*Kulcsszavak: női egészség, reprodukív egészség, petefészek-kontinuum, ovuláció, biomarkerek, termékenységi ablak és neuroszteroidok*

*A szerző elérhetősége:*

*[pvigil@rhrintstitute.org](mailto:pvigil@rhrintstitute.org)*

---

## TARTALOMJEGYZÉK

---

### 1. Bevezetés

### 2. Az ovuláció anatómiája

Cortex és medulla  
A petefészektüszők

### 3. A központi idegrendszer szerepe az ovulációban

Hipotalamusz  
Agyalapi mirigy  
Kisspeptin és GnRH

### 4. A petefészkek működése a nők élete során

Méhen belüli élet  
Pubertás  
Reproduktív életszakasz: Az ovulációval járó menstruációs ciklus

### 5. Biomarkerek és a termékenységi ablak ismerete

Ösztradiol LH  
Progeszteron  
Méhnyaknyák  
Testhőmérséklet  
Ultrahangos követés

### 6. A méhnyaknyák szerepe a női egészségben

A méhnyaknyák mint biomarker  
A méhnyaknyák mint az ovuláció felismerésének eszköze

### 7. Az ovuláció mint az egészségi állapotot jelző marker

Ovulációs zavarok  
Hormonok és az agy

### 8. Következtetés: szükség van reproduktív egészséggel foglalkozó kutatóintézetre (az RHRI-re)

### 9. Összefoglalás

---

## 1. Bevezetés

Az ovuláció a menstruációs ciklus fénypontja. Ahhoz, hogy bekövetkezzen, egy sor összehangolt hormonális eseménynek kell végbemennie, és ha bekövetkezik, az a hipotalamusz–agyalapi mirigy–ivarmirigy tengely (HPG-tengely) megfelelő működését jelzi. Ebben az értelemben a nőknek az egészség jeleként kellene az ovulációra tekinteniük (*Vigil et al., 2017*). Az ovuláció megléte egy olyan működés, amely kamaszkorban indul, és a menopauzával bezáróan a nők teljes termékeny életszakaszában jelen van. Az ovuláció tanulmányozása tehát hatékony eszköz a nők egészségi állapotának felmérésére.

A petefészek működési mintázata a női élet során fontos változásokon mehet át: ezt hívjuk petefészek-kontinuumnak (*Brown, 2010*). Ezzel a fogalommal tudjuk leírni a petefészek-működés különböző típusait, amelyek a méhen belüli élet során kezdődnek, és aszerint kísérik végig a női életet, ahogy azt a fiziológiai, viselkedésbeli és környezeti körülmények alakítják. Ezen elmélet szerint bizonyos fiziológiai körülmények között (például várandósság vagy szoptatás alatt) a petefészek-kontinuum keretein belül normálisnak tekinthető az ovuláció hiánya (*Brown, 2010; Pérez, 1998*). Fiziológiai átmeneti jelenségnek tekinthetők emellett egyes olyan időszakok is, amikor rendszertelen a peteérés, például a pubertás vagy a perimenopauza alatt. Bizonyos patológiai körülmények ellenben zavart okozhatnak az ovulációban, ilyenek az egészségtelen életvitel, a stressz, az endokrin rendellenességek, a nőgyógyászati betegségek, az autoimmun betegségek, a genetikai betegségek, a gyógyszerek (pl. a hormonális fogamzásgátlók) és az iatrogén okok (*Vigil et al., 2017*). A nők különböző megközelítésekkel tudják kideríteni, hogy történik-e peteérés. A biomarkerek, például a méhnyaknyák megfigyelése segít a nőknek felismerni, mikor ovulálnak, ebből kifolyólag pedig segít az egészségi állapotuk felmérésében (*Billings et al., 1972*).

A jelen tanulmány az ovuláció fiziológiáját ismerteti, valamint azt, hogy hogyan értelmezhető a hormonális egyensúly és a megfelelő egészségi állapot könnyen beazonosítható jeleként. A tanulmány először azoknak a struktúráknak az anatómiáját és működését járja körül, amelyek a női reproduktív rendszer részét képezik. Ezután bemutatja, milyen összehangolt működést mutatnak ezek a szervek. A hangsúly itt azon van, hogy a központi idegrendszer milyen szerepet tölt be a HPG-tengely elsődleges szabályozójaként. Harmadsorban azt járja körül, milyennek kellene lennie a hormonális egyensúlynak és a petefészek működésének a női élet különböző szakaszaiban, és hogy milyen lépéseket szükséges tenni ahhoz, hogy fiziológiásan létrejöjjön az ovuláció. Annak elemzésével folytatódik a tanulmány, hogy melyek azok a biomarkerek, amelyeket a nők az ovuláció felismerésére használhatnak. Majd kiemeli a méhnyaknyák jelentőségét azon különböző biomarkerek között, amelyeket a nők az ovulációjuk és az egészség állapotuk beazonosítására felhasználhatnak. Az ovulációs zavarokkal foglalkozó részben a tanulmány sorra veszi azokat a gyakori okokat, amelyek az ovuláció elmaradásához vezethetnek. Azt is megvizsgálja, hogyan váltak az endokrin rendellenességek az ovulációs zavarok leggyakoribb okaivá, és hogy milyen következményekkel járhat ez a kórélettani folyamat más szervrendszerekre, például a központi idegrendszerre nézve. Végül a tanulmány kiemeli azt a gondolatot, hogy a női egészségnek ezen a területén nem állnak rendelkezésre a szükséges kutatási és fejlesztési eredmények, illetve hogy hogyan járult hozzá az RHRI az olyan orvosi protokollok kidolgozásához, amelyek prioritásként kezelik az ovulációs zavarok mielőbbi diagnosztizálását és megfelelő kezelését, hogy ezzel is tegyenek a nők egészségéért és jóllétéért. Az RHRI képes betölteni ezt az űrt, de további támogatás szükséges ahhoz, hogy a kutatások folytatódhassanak, és hogy az egészségügyi szakemberek széles köréhez eljussanak ezek az ismeretek.

## 2. Az ovuláció anatómiája

Összetett struktúrák egész sora működik együtt azért, hogy megtörténjen az ovuláció. Az ezen folyamatban részt vevő legfontosabb anatómiai és szövettani szempontokat fogjuk itt elemezni.

A petefészkek a méhvel és a petevezetékkel összekapcsolódva a belső női nemi szervek részét képezik, és a kismedencében található. A petefészkek női ivarmirigyek, amelyek nemi hormonok termeléséért is felelnek. Két szervről van szó, amelyek a méh két oldalán helyezkednek el. A petefészkekben találjuk a tüszőket, amelyekben oociták vannak. Ezek a női csírasejtek, amelyek a szaporodásban közreműködnek. A petefészkek az embrionális ivarlécből (ivarmirigytelepből) kezdenek kialakulni a terhesség negyedik hete körül. Ha megvizsgáljuk a szövettani jellemzőket, kéreg- és velőállományt (cortexet és medullát) különíthetünk el, valamint felfedezhetjük a fejlődés különböző fázisaiban járó petefészektüszőket.

### **Cortex és medulla**

A petefészek külső rétege, a cortex (kéregállomány) egy felhám vagy csírahám. Közvetlenül a felhám alatt találjuk a kollagénrostok vékony rétegét, a tunica albugineát, ez adja a petefészek felületének jellegzetes gyöngyházfehérségét. Belül pedig ott van a laza rostos kötőszövet, valamint a különböző fejlődési fázisokban tartó tüszők. A termékeny évek alatt a petefészek teljes térfogatának több mint 50%-át a cortex teszi ki.

A medullát a stromának nevezett kötőszöveti alapállomány alkotja, amely kevésbé rostos, mint a cortex. Bőségesen behálózzák továbbá a vastag falú vér- és nyirokerekek, valamint idegek, amelyek mindegyike ugyanazon a területen éri el vagy hagyja el a petefészeket, ezt a területet nevezzük hilumnak. A medullában vannak emellett fibroblasztok, hízósejtek, rugalmas rostok és izomsejtek is (Kühnel, 2004).

### **A petefészektüszők**

A tüsző egy olyan struktúra, amely az oocitából (a csírasejtből) áll, amelyeket vegetatív sejtek (granulosa sejtek) vesznek körül. Ezeknek a sejteknek a külsején egy alaphártyával elválasztva ott vannak a theca sejtek (Schoenwolf és Larsen, 2009).

Az oocita körül találjuk a zona pellucidának nevezett sejtstruktúrát, amelyet glikoproteinek alkotnak. A zona pellucida nagyon fontos szerepet játszik a megtermékenyülésben és a ciklus során a korai fejlődésben. A petefészektüszőknek mind a működése, mind a morfológiája változik, ezt a folyamatot hívjuk a petesejt érésének, follikulogenezisnek. Attól függően, hogy hol tart a fejlődésében, a tüsző a következő kategóriákba sorolható: primordiális, primer, szekunder, terciér, érett (Graaf-féle) tüsző, sárgatest és fehértest (1. ábra) (Popa et al., 2008).

***A termékeny évek alatt a petefészek teljes térfogatának több mint 50%-át a cortex teszi ki. A cortexben vannak a primordiális tüszők.***

***Follikuláris atrézia: a csírasejt és a follikuláris epithelium pusztulása, amelyek helyét ezután kötőszövet veszi át (Lunenfeld & Insler, 1993)***

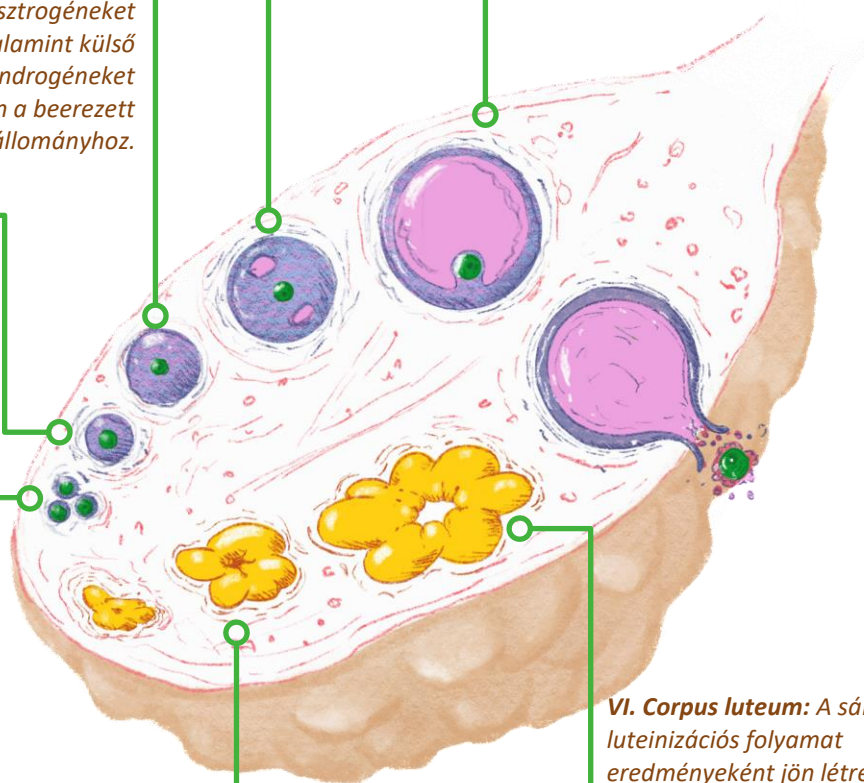
***Fejlődésének előrehaladottabb szakaszában a peteérés előtt álló tüszőt a theca externa, a theca interna, az alaphártya, több rétegnyi granulosa sejt, a petehám (corona radiata), a zona pellicida, az oocita és egy antrális bemélyedés (?) alkotja.***

**IV. Tercier tüsző:** Jellemzője egy szteroid- és peptidhormonokban gazdag üreg (antrum) megléte. A granulosa sejteket tovább bonthatjuk a több rétegben elhelyezkedő parietális sejtekre és a petedombra (cumulus oophorus). A környező kötőszövet hajszálerekkel és idegvégződésekkel gazdagon átszőtt belső és külső rétegeket alkot.

**III. Szekunder tüsző:** Preantrális tüszőnek is hívjuk. Az ebben található oocitát granulosa sejtek kifejlett rétegei veszik körül, amelyek ösztrogéneket szintetizálnak, valamint külső thecasejtrétegek, amelyek androgéneket termelnek. Ez közelebb van a beerezett velőállomáshoz.

**II. Primer tüsző:** Olyan oocita, amelyet köb alakú granulosa sejtek vesznek körül. Ezeknek a növekedése az androgének hatásától függ, a gonadotropinoktól pedig független.

**I. Primordiális tüsző:** Olyan oocita, amelyet egyetlen réteg laphámsejt vesz körül. A cortexhez közel helyezkedik el.



**V. Érett tüsző (vagy Graaf-féle tüsző):**

Preovulációs tüszőnek is hívják ezt a jelentősen nagyobb, és több rétegnyi granulosa sejttel rendelkező tüszőt. Ez hozza létre a corona radiatát, a petehámot (a zona pellucida körüli granulosa sejteket).

**VII. Corpus albicans:** A fehértest a sárgatest pusztulásával függ össze, amikor nem jön létre terhesség. Ilyenkor a sejtek helyét kötőszövet veszi át.

**VI. Corpus luteum:** A sárgatest a luteinizációs folyamat eredményeként jön létre (amikor a theca sejtek hajszálerei behatolnak a granulosa sejtekbe). Nagy mennyiségben termel progeszteront, és közepes mennyiségben ösztrogént.

**1. ábra: A petefészektüszők.** Attól függően, hogy hol tart a fejlődésében, a tüsző a következő kategóriákba sorolható: primordiális, primer, szekunder, tercier, érett (Graaf-féle) tüsző, sárgatest és fehértest (Skinner, 2005; Gleicher, 2011).

A follikulogenezisnek két szakasza van: a korai szakasz, a kezdeti follikulogenezis, amely a gonadotropin hormonoktól független, és a másodlagos szakasz, amely ciklikus, és a gonadotropin hormonoktól függ. A kezdeti follikulogenezis folyamatosan zajlik, ennek a része a primordiális tüsző létrejötte egészen addig a pontig, amikor eléri az antrális szakaszt. A méhen belüli élettől kezdődően a menopauzáig tart, amikor a petefészekből kiürülnek a petefészektüszők. Az első tüszőérési folyamat normálisan nagyjából 10 hét alatt zajlik le. A második vagy függő szakasz az első ovulációtól a menopauzáig figyelhető meg. A menstruációs ciklus ún. follikuláris szakaszában kerül rá sor, a tüsző növekedését az antrális szakasztól (tercier tüsző) az ovulációig (a Graaf-féle tüsző repedéséig) foglalja magában. A második folyamat 10-22 napig tart, átlagos hossza 14 nap.

### 3. A központi idegrendszer szerepe az ovulációban

A központi idegrendszer egy olyan specializálódott struktúra, amely a test motoros, viselkedéses, kognitív és neuroendokrin koordinációjához köthető (1. táblázat). A rendszer két részre bontható: a gerincvelőre és az agyra. Az agy különböző területeinek, például a szaporodásban lényeges szerepet játszó hipotalamusznak és agyalapi mirigynek a beidegződésére komoly hatással vannak a hormonok (2. ábra). Az agy működését hormonális visszacsatolás szabályozza (Kandel et al., 2000). A központi idegrendszer ovuláció szabályozásában részt vevő fő struktúrái a hipotalamusz és az agyalapi mirigy.

#### A hipotalamusz

A hipotalamusz az agynak az a része, amely segít fenntartani a szervezetben a homeosztázist. Az agy alsó részén helyezkedik el, és különböző idegsejtek alkotják. Ezen idegsejtek közül a paraventriculáris, a dorsomediális és az infundibuláris idegsejtek kapcsolódnak a szaporodáshoz (1. táblázat) (Hrabovszky, 2014; Hrabovszky et al., 2010; Skorupskaite et al., 2014).

#### Az agyalapi mirigy

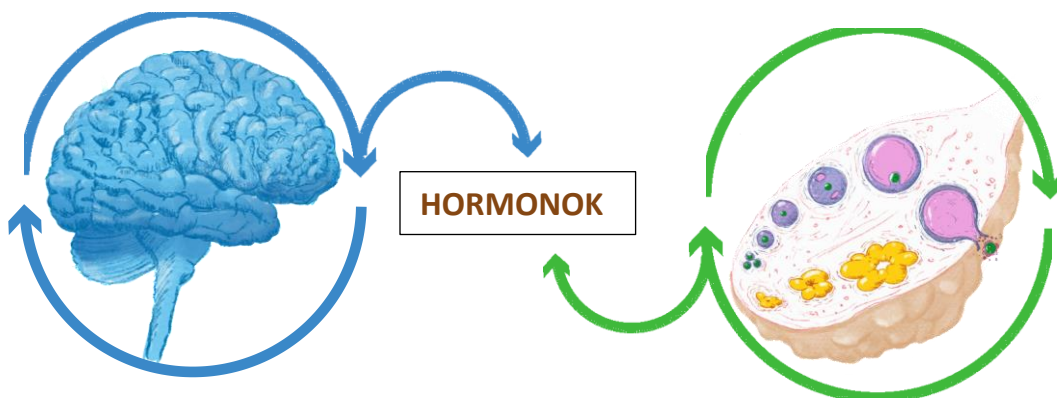
Az agyalapi mirigy a hipotalamusz aljánál található a „sella turcica” (töröknyereg) nevű csontos bemélyedésben. Két lebenye van, az elülső és a hátsó lebeny. Az elülső lebeny (adenohipofízis) szabályozza a stresszel, a növekedéssel, a szaporodással és a laktációval kapcsolatos folyamatokat. A hátsó lebeny (neurohipofízis) a laktációt és a vese ionegyensúlyát szabályozza (Herbison, 2016; Kandel et al., 2000). Ami az ovulációt illeti, a hipotalamusz és az agyalapi mirigy közötti kommunikáció a kisspeptint és gonadotropinfel szabadító hormont (GnRH-t) expresszáló neuronok függvénye (3. ábra) (Herbison, 2016; Oakley et al., 2009).

#### Kisspeptin és GnRH

A kisspeptin egy nemrég megismert neuropeptid (Popa et al., 2008). Az emberi testben a hipotalamusz neuronjainak egy csoportja állítja elő. Az idegsejteknek ez a kisspeptinerg rendszernek nevezett csoportja jelentős szerepet játszik a pubertás beindításában (Herbison, 2016).

**A hipotalamusz és az agyalapi mirigy a szaporodás szabályozásának legfontosabb struktúrái közé tartoznak.**

**A hipotalamusz-hipofízis tengely jelenti az alapvető összeköttetést a test különböző mirigyei és az idegrendszer között, és közreműködik a reprodukció ciklus szabályozásában.**



**2. ábra: A hormonok és az agy közötti interakció.** Az agy szabályozza azokat a funkciókat, amelyek a test motoros, viselkedéses, kognitív és neuroendokrin koordinációjához köthetők. A hormonok közreműködésével tudnak megindulni a változások az agy bizonyos területeinek beidegződésében. Ezeket a területeket hormonok szabályozzák, amelyek visszacsatolást biztosítanak, és így lehetővé teszik az állandó kommunikációt az idegrendszer és az endokrin rendszer között.

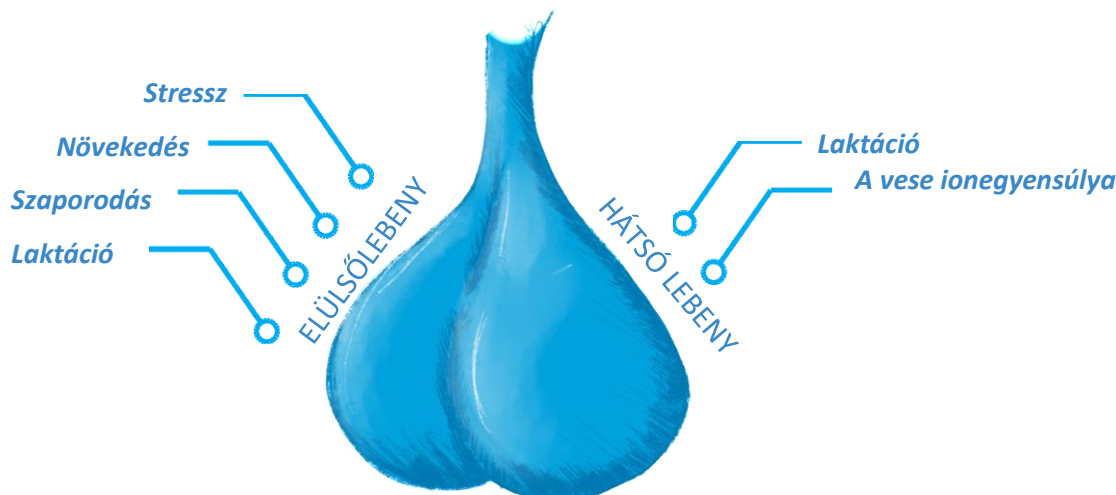
A hipotalamuszban a kisszeptinerg neuronok kommunikálnak a GnRH-neuronokkal. Ezek a neuronok indítják el a GnRH szekrécióját az agyalapi mirigy portális rendszerébe, amelyből eléri az agyalapi mirigy elülső lebenyét, és ott stimulálja a következő gonadotróp hormonok termelődését: luteinizáló hormon (LH) és follikulus stimuláló hormon (FSH). A gonadotróp hormonok az ivarmirigyekre, vagyis a petefészkekre és a herékre fejtik ki a hatásukat (Oakley et al., 2009; Popa et al., 2008).

#### 4. A petefészkek működése a nők élete során

A petefészkek-kontinuum a megtermékenyülés pillanatában elindul, akkor, amikor a zigóta fejlődni kezd. A nők egész élete alatt folyamatosan tart.

| <b>A hipotalamusz központjai</b> | <b>Funkció</b>                                                 |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>Periventrikuláris mag</i>     | <i>A hőszabályozáshoz és a szexuális viselkedéshez köthető</i> |
| <i>Paraventrikuláris mag</i>     | <i>A szervezet anyagcsere-folyamatait vezérli</i>              |
| <i>Infundibuláris mag</i>        | <i>A pubertás elindítását szabályozza</i>                      |

**1. táblázat:** Az endokrin és reprodukív tengely szabályozásával kapcsolatos területek a hipotalamuszban.



**3. ábra:** A hipofízis sematikus ábrája. A hipofízis két lebenyből áll, az elülső és a hátsó lebenyből. Az elülső lebeny (adenohipofízis) szabályozza a stresszel, a növekedéssel, a szaporodással és a laktációval kapcsolatos folyamatokat. A hátsó lebeny (neurohipofízis) szabályozza a laktációt és a vese ionegyensúlyát.

### Méhen belüli élet

Amikor az embrió hozzávetőlegesen két hónapos, a primordiális csírasejtek (az oociták prekursor sejtjei, PGC-k) elhagyják az embriót, és a szikhólyag (petezsák) nevű struktúrába vándorolnak. Ez azért következik be, hogy ne kelljen átesniük a sejt differenciálódás folyamatán, amelyen az embrió minden más sejtje átesik (differenciálódnak, hogy más szövetekké alakulhassanak, például csont-, máj- vagy bőrszövetté). A PGC-k körülbelül négy hétig maradnak a szikhólyagban, majd visszatérnek arra a területre, ahol majd a leendő petefészek létre fog jönni: a nemi vagy ivarredőhöz. Itt oogóniumokká alakulnak, olyan sejtekké, amelyek mitózissal sokasodnak. (Schoenwolf és Larsen, 2009).

Az oogóniumok, amelyeket a petefészek vegetatív sejtjei vesznek körül (preganulosa sejtek), primordiális tüszökké alakulnak, majd a differenciálódás révén primer oocitákká válnak.

A többi oogónium egy atréziának nevezett sejtelhalásos folyamat (programozott sejthalál) során elpusztul. A méhen belüli élet hetedik hónapja során a primer oociták megkezdik a meiózist, amelynek a folyamata a meiózis I. szakaszánál áll meg (Arrau et al., 1981). A meiózis az ovulációig szünetel, amikor majd újraindul a folyamata. A petefészektüszők – bennük az oocitákkal – alkotják azt a „tartalékot” vagy „nyugvó” primordiális tüsző-állományt, amellyel a lánygyermek meg születik. Egy újszülött lánynak tehát 1-2 millió tüszője van, amelyekben ott vannak a primer oociták. Ebből a primer készletből származnak azok a tüszők, amelyeket a petefészek különböző fejlődési fázisaiban megfigyelhetünk (Lunenfeld és Insler, 1993). Az oociták meiózisa az ovulációig leáll, akkor viszont majd újra elindul.

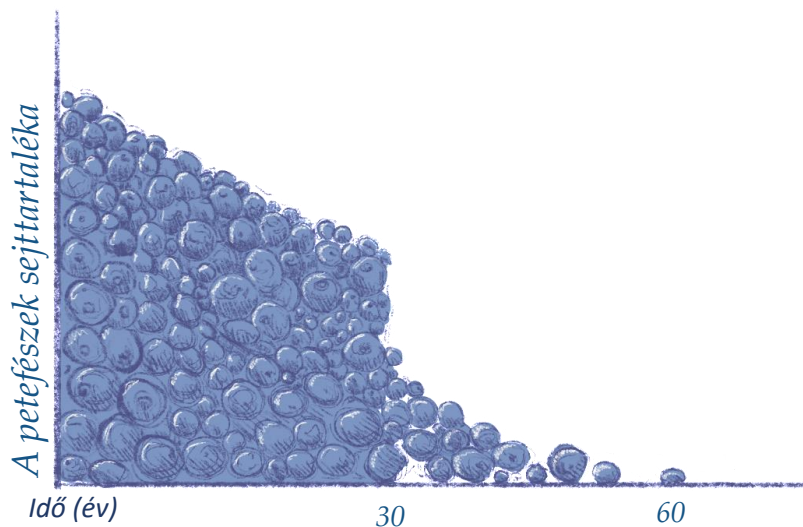
Onnantól azonban, hogy a primordiális tüszők létrejönnek, illetve a születés utáni időben ez a kiinduló tüszőkészlet számában markánsan megfogytokozik: az a primordiális tüsző-állomány, amellyel egy lány megszületik (1-2 millió tüsző) a pubertás idején már csak 400 ezres nagyságú, és közülük csak mintegy 500 megy végig a teljes follikulogenezisen és az ovuláción. Más szóval a létrejött primordiális tüszők közül csak kevesebb mint 0,01% tapasztalja meg az ovulációt (4. ábra).

**Zigóta:** A hím- és a női ivarsejt egyesüléséből létrejött sejt.

**Gaméta, ivarsejt:** Egy élő szervezet hím ivarú vagy női szaporítósejtje.

**Mitózis:** A sejtmag osztódásának az egyik módja, amelynél a kromoszómákban tárolt genetikai információ változatlan marad, vagyis ugyanúgy adódik tovább a két utódsejtnek.

**Meiózis:** Az a sejtosztódás, ahol a kromoszómák száma megfeleződik, és négy haploid sejt jön létre, mindegyik eltér genetikailag a kiinduló sejtektől, amelyekből származnak.



**4. ábra:** A petefészek sejtartaléka az évek múlásával. A kislányok 1-2 millió primordiális tüszővel születnek. Ez a kiinduló tüszőkészlet számában markánsan megfogyatkozik: az a primordiális tüsző-állomány, amellyel egy lány megszületik a pubertás idején már csak 400 ezres nagyságú, és közülük csak mintegy 500 megy végig a teljes folliculogenezisen és az ovuláción. Más szóval a létrejött primordiális tüszők közül csak kevesebb mint 0,01% tapasztalja meg az ovulációt.

**Leptin:** fehérjehormon, főként a fehér zsírszövetek termelik, a fő feladata az energiaegyensúly szabályozása a táplálékbevitelen keresztül (Warren et al., 1999; Hoff et al., 1983).

**FSH (tüszőérést serkentő hormon):** gonadotropin, amelyet az agyalapi mirigy elülső lebenyének gonadotrop sejtjei szintetizálnak és választanak ki. A szervezet fejlődési, növekedési, pubertáskori érési és reprodukciós folyamatait szabályozza (Warren et al., 1999; Hoff et al., 1983).

## Pubertás

A pubertás azoknak a testi, lelki és társas változásoknak a folyamata, amelyek során a gyermek kamasszá érik, majd eléri a felnőttkort. A nőknél a pubertás általában 8-10 éves korban kezdődik, a hozzá kapcsolódó hormonális változás pedig abban az eseményben csúcsosodnak ki, amikor a petefészekből kilökődik az első érett oocita (vagyis megtörténik az első ovuláció), ami általában a menarchéhoz, az első menstruációhoz vezet (Grumbach, 2002).

A pubertás kezdetén (körülbelül 8-10 évesen) a lányok átesnek az adrenarchének nevezett fiziológiai folyamaton, amikor fokozódik a mellékvesék androgénszekréciója. A folyamat a hónaljszag megjelenéséből ismerhető fel. Továbbá amikor egy lánynál közeleg a pubertás, a vérben megnő a leptin koncentrációja, mivel ebben a korban a zsírszövet természetes módon feldúsul. A pubertás kezdetén a magasabb leptinszint elősegíti a kisspeptin kiválasztását, ami viszont a GnRH kiválasztását serkenti, amitől több gonadotropin (FSH és LH) szabadul fel. A gonadotropinoknak betudható hormonális stimuláció következtében az ivarmirigyek egy növekedési, fejlődési és érési folyamaton mennek át, ezt nevezzük gonadarchének. Ez vezet a szexuáliszteroidok (ösztrogének, progesztogének és androgének) fokozott kiválasztásához (Cortés et al., 2015).

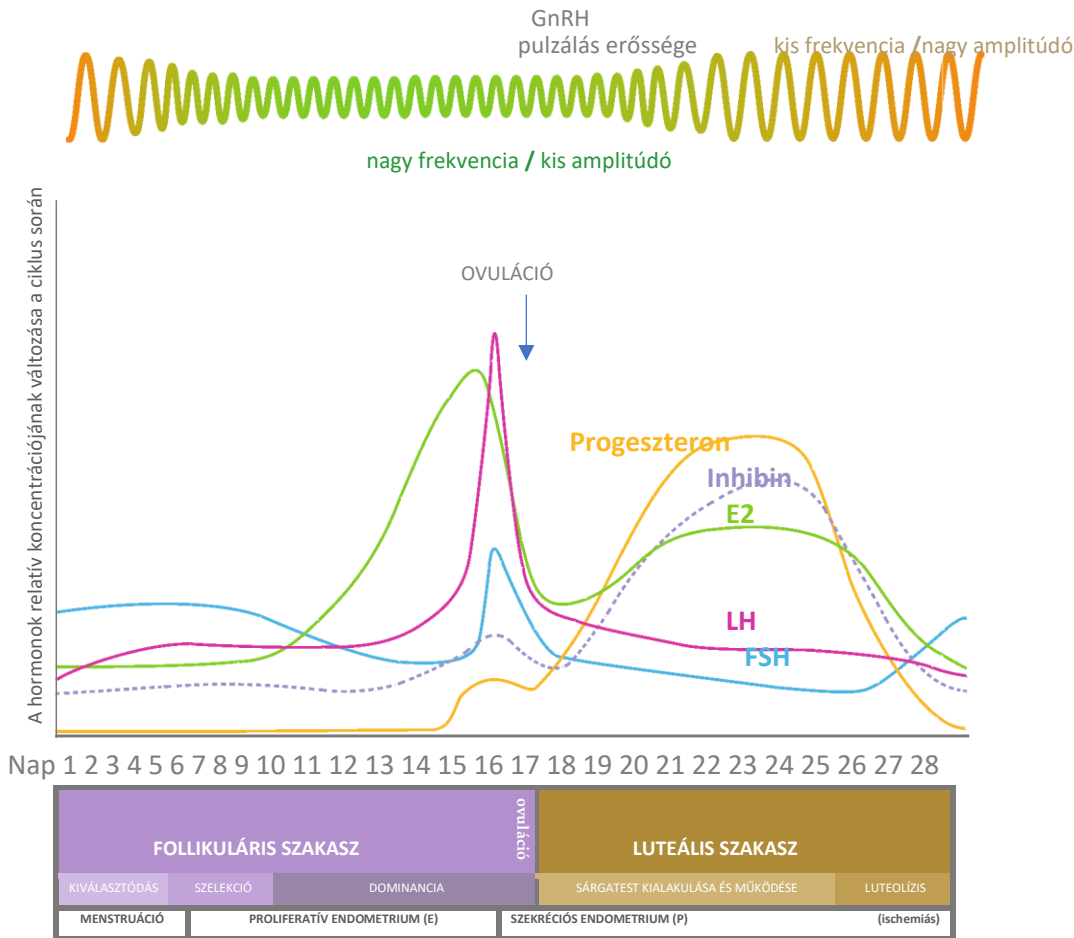
**Reproduktív életszakasz: Az ovulációval járó menstruációs ciklus**

Amint a reproduktív rendszerük érése befejeződik, a nők 12 és 50 éves koruk között általában rendszeresen ovulálnak, ami 24-36 napos ciklusokkal jár, ezekben a ciklusokban pedig az egyes szakaszoknak megfelelően ingadozik a plazma ösztadiol- és progeszteronszint. Ehhez egy sor egymásra épülő eseménynek kell bekövetkeznie nagy összehangoltságban, hiszen az ovuláció a menstruációs ciklus legfontosabb történése (*Vigil et al., 2017*).

**A menstruációs ciklus**

A menstruációs ciklus első napjának a menstruáció első napját tartjuk, az utolsó napja pedig a következő menstruáció előtti nap (*Brown, 2010; Cortés et al., 2015*). Bebizonyosodott, hogy az egészséges, fiatal nők 85-90%-ánál a menstruációs ciklus hossza 24 és 36 nap között alakul, a leggyakoribb ciklushossz pedig a  $27 \pm 1$  nap (*Fraser et al., 2007*). Annak ellenére, hogy ugyanannál a nőnél és több nőt összehasonlítva is adódnak különbségek, a menstruációs ciklus szakaszai a termékeny életszakaszban minden nőnél hasonlóak.

A menstruációs ciklus két szakaszra osztható (lásd a 10. ábrát): a follikuláris (ösztrogénes vagy proliferációs) szakaszra, valamint a luteális (progeszteronos/progesztációs? vagy szekréciós) szakaszra. Az elsőt a növekvő tüszők által kiválasztott ösztadiol növekvő szintje jellemzi. A menstruációval kezdődik, és az ovulációig tart. Ez a ciklus leginkább változékony része: átlagos hossza 10 és 22 nap között ingadozik normális ciklus esetén. A hosszát különböző kórélettani körülmények alakíthatják (*Vigil, 2017*).



**5. ábra: Az ovulációval járó menstruációs ciklus.** Hogyan változik az egyes hormonok szintje a ciklus szakaszai során, és hogyan jellemezhető közben a méhnyálkahártya.

**LH (Luteinizáló hormon):** Az agyalapi mirigy elülső lebenyének gonadotróf sejtjei szintetizálják és választják ki. Nőknél az LH szintjének akut emelkedése váltja ki az ovulációt és a sárgatest kialakulását (Warren et al., 1999; Hoff et al., 1983).

**Gonadarche:** Az ivarmirigyek működésének megváltozása a pubertás és a kamaszkor alatt az agyalapi mirigy gonadotropinjainak hatására.

A luteális szakasz az ovuláció után kezdődik, és a következő menstruáció előtti napig tart. Jellemzője a sárgatest progeszterontermelésének fokozódása. Ennek a szakasznak a hossza kevésbé változékony, 11-17 napig tart (Blackwell et al., 2013; Brown, 2010). A következőkben azokat az összehangolt hormonális eseményeket vesszük szemügyre, amelyek az ovulációhoz szükségesek (6. ábra).

### Első esemény:

Az FSH szintje minden ciklus elején megemelkedik, ez okozza az antrális tüszők (korai tercier tüszők) kiválasztódását és fejlődését. A kiválasztódás (recruitment) és a további fejlődés azért következik be, mert a follikuláris sejtekben indukálódnak a hormonreceptorok (?). Az FSH különböző olyan enzimek és fehérjék expresszáldását is kiváltja, amelyek közrejátszanak a szexuáliszteroidok bioszintézisében (a szteroidogenezisben), ami az ösztrogéntermelés és -kiválasztás progresszív fokozódásához vezet.

### **Második esemény:**

A tüszők kiválasztódása után az ösztradiol a fejlődő tüszők által termelt inhibinnel együtt negatív visszacsatolási mechanizmust indít el a HPG-tengelyen, ami csökkenti az FSH-szintet. Ebben az időszakban az ösztradiol a kisspeptin expresszáldását is gátolja a hipotalamusz nucleus arcuatus (ARC) részében. Emiatt a GnRH és a gonadotropin termelése csökken, így fog az a tüsző domináns tüszővé válni, amely ilyen kedvezőtlen körülmények között is életben tud maradni. A többi tüsző elpusztul (*Lunnenfeld és Insler, 1993*). Ezen mechanizmus révén választódik ki a domináns tüsző abból a tüszőhalmazból, amely a ciklus follikuláris szakaszának az elején kijelölődött. A domináns tüsző továbbra is nagyobb koncentrációban termel ösztrogént és inhibint.

### **Harmadik esemény:**

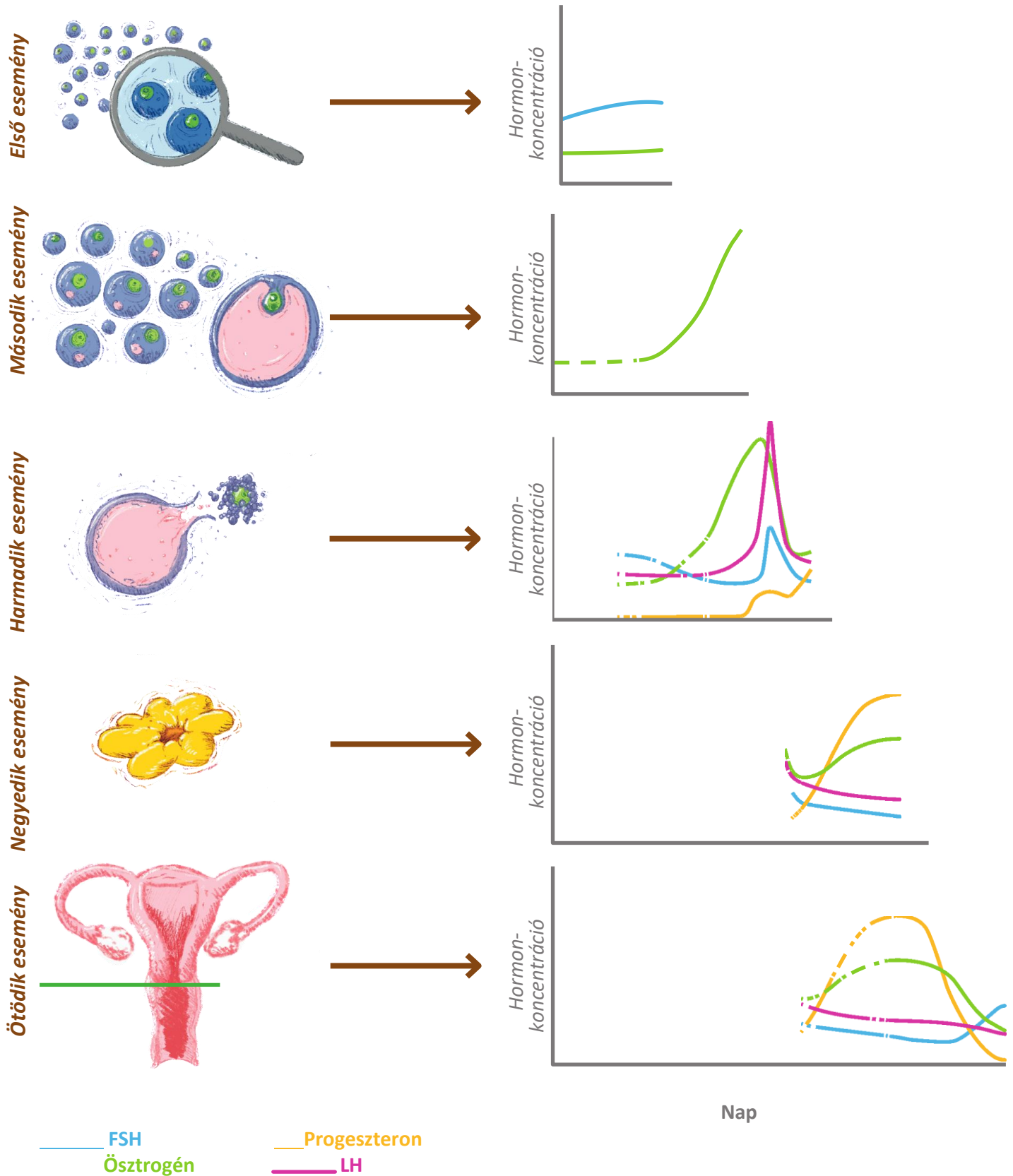
A domináns tüsző egyre nagyobb mennyiségben termel ösztradiolt, ami stimulálja a kisspeptinerg neuronokat a hipotalamusz anteroventrális periventrikuláris területén, ezzel kapcsolja át a negatív visszacsatolást pozitívrá. A kisspeptin elindítja a GnRH kiválasztását, és az ovuláció előtti LH-csúcsot, amely a tüsző luteinizálódása előtt nyitja meg az utat, ez vezet a sárgatest kialakulásához. A ciklus közbeni gonadotropináradat megindulása előtt jelentkezik az ovuláció előtti progeszteronszint-emelkedés. Az ovuláció előtt álló tüsző által termelt progeszteronnak ez a korai szintemelkedése létfontosságú a következőkhöz: a) a tüszőrepedés ovulációhoz szükséges folyamatához és b) a jól funkcionáló sárgatest kialakulásához. A progeszteron egy pozitív visszacsatoláson keresztül tartja fenn az LH-csúcsot, indítja újra a meiózist, és váltja ki a tüszőrepedést, amelyet az oocita kiszabadulása követ (Hoff et al., 1983). Ezt az utolsó történést hívjuk ovulációnak. A kilökődött oocita jellemzően 12-24 óráig él (*Oakley et al., 2009*).

### **Negyedik esemény:**

Az ovuláció utáni szakaszt hívjuk luteális szakasznak. Normális esetben 11-17 napig tart (*Brown, 2010*). Ezen időszak alatt az LH és a progeszteron közreműködnek a sárgatest kialakulásában és fenntartásában, amely így a luteális szakasz során tovább termeli a progeszteront és az ösztrogént. A sárgatest által termel ösztrogén és progeszteron szintje negatív visszacsatolást indít a HPG-tengely irányába.

### **Ötödik esemény:**

Ha nem történik megtermékenyülés, a sárgatest 6 nap után elkezd visszafejlődni, és 11-17 napig marad meg. Ez a leépülés az ösztrogén- és a progeszteron szintjének csökkenését váltja ki. A két hormon szintjének csökkenésével megszűnik az a gátlás, amely a HPG-tengelyre hatott, és új ciklus kezdődik (*Vigil et al., 2006, 2017*).



6. ábra: Öt esemény, amely az ovulációval járó menstruációs ciklusban lezajlik. A nők 12 és 50 éves kor között rendszeren rendszeres ovulációt produkálnak, amelyet 24-36 napos ciklusok jellemeznek az FSH, az LH, az ösztradiol és a progeszteron ingadozó plazmaszintje mellett, amely ingadozás a ciklus különböző szakaszainak megfelelően zajlik.

## 5. Biomarkerek és a termékenységi ablak ismerete

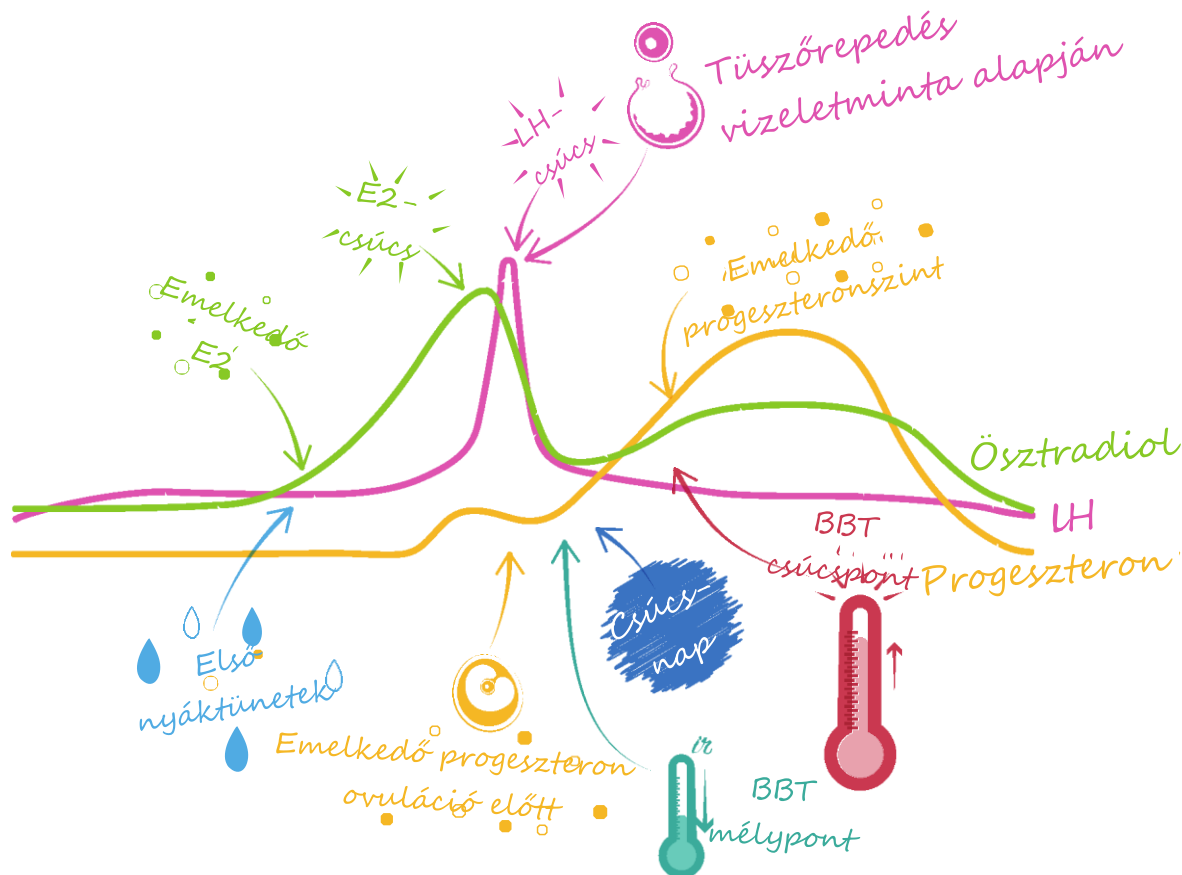
A termékenységi ablak a menstruációs ciklus azon időszaka, amelyben a legnagyobb eséllyel következik be fogantatás. Az ablak általában az ovuláció előtt 6 nappal nyílik meg, és az ovuláció napja után zárul (*Wilcox et al., 2000, 1995*). Mindezt az ivarsejtek élettartama határozza meg. A hímivarsejtek legalább hat napig életben tudnak maradni a méhnyakban, ha jelen van az ösztrogén nyák. Az érett emberi petesejt élettartama korlátozottabb: 12-től 24 óráig terjed (*Royston, 1982*).

Az ovuláció felismerése ad lehetőséget a nőknek, illetve a pároknak arra, hogy beazonosítsák, melyik napon a következik be legnagyobb valószínűséggel a fogantatás. Mindazonáltal ez a tudás nem vértézi fel őket a termékenységi ablak kezdetének az ismeretével. Emiatt a nőknek javasolt olyan biomarkereket figyelniük, amelyek a termékenységi ablak megnyílásával hozhatóak összefüggésbe. Ha valaki a termékenységi ablakának az elejét és a végét is fel tudja ismerni (beleértve az ovuláció napját is), akkor ő és partnere fel tudják használni ezt az információt a sikeres teherbe esésre, a terhesség elhalasztására, valamint a női egészség nyomon követésére. A legtöbb nő a biomarkerek használatával fel tudja ismerni, mikor ovulál, ez alapján pedig meg tudja határozni menstruációs ciklusának termékeny és terméketlen szakaszait (7. ábra). Ezt az eljárást szokás termékenységtudatnak nevezni. Olyan biomarkereket lehet felhasználni hozzá, mint a méhnyaknyák, az alap testhőmérséklet (basal body temperature, BBT), valamint az ösztradiol, az LH és a progeszteron plazmában vagy vizeletben mért szintje. Különböző applikációk is elérhetők, amelyek a saját algoritmusukra támaszkodnak, de nem mindegyik veszi figyelembe a termékenységi ablak nagy változékonyságát (*Duane et al., 2017; Gross, 1989*).

**A termékenységi ablak a menstruációs ciklus azon időszaka, amelyben a legnagyobb eséllyel következik be fogantatás.**

### Ösztradiol

Akár a plazma ösztradiolszintet, akár a vizeletben megjelenő ösztradiol-metabolitokat nézzük (például az ösztron-glükuronidot), az alapértékekhez képest az első jelentős növekedést a menstruációs ciklus potenciálisan termékeny időszakának kezdetét jelző biokémiai markernek tekintjük (*Blackwell & Brown, 1992*). A plazma ösztradiolkiválasztásnak (vagy az ösztradiol vizeletben megjelenő metabolitjainak) a logaritmikus növekedési üteme jelzi, hogy a domináns tüsző belépett a gyors növekedés fázisába (*Blackwell & Brown, 1992*). Az ösztradiol szintje az alapszinttől számítva logaritmikusan növekszik, 5 napon át nagyjából naponta megmásfélszereződik, mire eléri az ösztrogéncsúcsot, amely 24-36 órával az ovuláció előtt következik be (*Boyers, 1980; Vigil 2012*). A csúcs utáni bezuhanás nagyon világosan jelzi az ovuláció idejét (*Brown et al., 1991*). Fontos megjegyezni, hogy arra is van példa, amikor ez az ösztrogéncsúcs ovuláció nélkül is megmutatkozik.



**7. ábra: A termékeny ablak meghatározására használt biomarkerek.** A legtöbb nő a biomarkerek használatával fel tudja ismerni, mikor ovulál, ez alapján pedig meg tudja határozni menstruációs ciklusának termékeny és terméketlen szakaszait. Ehhez olyan biomarkereket lehet felhasználni, mint a méhnyaknyák, az alap testhőmérséklet (basal body temperature, BBT), valamint az ösztadiol, az LH és a progesteron plazmában vagy vizeletben mért szintje.

## LH

Az LH-csúcs felel annak a mechanizmusnak a kiváltásáért, amely a tüszőrepedést, ezáltal pedig az ovulációt okozza. Az LH-surge 48 órán át tart, az ovuláció pedig a kezdetétől számított 32-35 óra múlva következik be, 17 órával azután, hogy a plazmában az LH eléri a csúcértékét, és általában azon vagy az azt követő napon, amikor a vizeletben eléri a maximumát (Vigil et al., 1992).

Fontos arra is gondolni, hogy egyes LH-vizeletesztek használatakor előfordulhat, hogy lemaradunk az LH-surge-ről (Ecochard, 2001), mivel annak konfigurációja (?), amplitúdója és időtartama változó (Alliende, 2002; Park et al., 2007). Az LH fontos eszköze az ovuláció előre jelzésének, de nem mondja meg, mikor nyílik a termékeny ablak, és nem használható az ovuláció megerősítésére.

## Progesteron

A tüszők által kiválasztott progesteron mennyisége az LH-surge előtt megnégyszereződik (Hoff et al., 1983). A progesteronszintnek ez a kezdeti emelkedése tartja fenn az LH-csúcs során az LH magas szintjét. A progesteron a záró follikuláris eseményekben is közrejátszik, amelyek a tüszőrepedéssel és az ovulációval fejeződnek be (Baranczuk & Fainstat, 1976).

***Mindig fontos figyelembe venni azt, hogy a termékeny ablak és az ovuláció minden nőnél és ugyanazon nő minden ciklusában más és más. Ebből kifolyólag az ovuláció napját nem szabad a menstruációs vérzés első napjához képest kiszámolni.***

***Az olyan biomarkerek, mint a méhnyaknyák, az alap testhőmérséklet (basal body temperature, BBT), az ösztadiol, az LH és a progeszteron segíteni tudnak a nőknek annak kiderítésében, mikor van a termékeny ablakuk és az ovulációjuk.***

A progeszteronszintnek ez az enyhe emelkedése hasznos az ovuláció előrejelzésében és annak felismerésében is, hogy a ciklus melyik napja a legalkalmasabb a teherbe eséshez (Blackwell et al., 1998). Miután megtörtént az ovuláció, a progeszteron szintje markánsan megemelkedik, ezért az ovuláció ténye a plazma progeszteronszint és a pregnanediol-glükuronid (PdG) vizeletben mért szintje alapján megerősíthető. Ha a PdG-kiválasztás üteme átlépi a 7,0 mmol/24 órás általános határértéket (Blackwell et al., 1998, 2003, 2013, 2016; Brown et al., 1991; Brown, 2010), az annak a hormonális markere, hogy megkezdődött az ovuláció utáni terméketlen szakasz, és hogy a termékeny ablak bezárult. A PdG gyakran már az ovuláció utáni napon eléri a határértéket, de az is lehet, hogy 2-3 nappal később történik meg (Brown et al., 1991). A PdG-értékek specifitása és pontossága az ovuláció megerősítésének tekintetében közel 99%-os (Blackwell et al., 2003).

***Hasznos markerek a termékeny ablak megnyílásának felismeréséhez: az ösztadiol és a méhnyaknyák.***

***Hasznos markerek az ovuláció előrejelzéséhez: az LH, az ösztadiol, a progeszteron, a méhnyaknyák és az ultrahangos kép.***

***Hasznos markerek a termékeny ablak bezáródásának meghatározásához: a progeszteron, a méhnyaknyák, az ultrahangos kép és az alap testhőmérséklet.***

### **Méhnyaknyák**

A termékeny ablak akkor nyílik meg, amikor az ösztrogénszint először emelkedik meg statisztikailag jelentős mértékben. Ez váltja ki az ösztrogénes méhnyaknyák termelődését, amelytől megváltoznak a hüvelyváladék tulajdonságai (Blackwell & Brown, 1992; Billings et al., 1972). Ezen időszak alatt a nyák vizes, áttetsző, folyékony és kristályos, ami csúszós érzettel jár a szeméremtesten.

A méhnyaknyák mikroszerkezete a menstruációs ciklus során változik, benne csatornák laza hálózátát találjuk, amelyek az ovuláció közeledtével egyre nőnek (Chretien & Dubois, 1991; Poon & McCoshen, 1985). Az ovulációt megelőző időszakban ez a hálózat teszi lehetővé a spermiumok kiválogatását és feljutását (Vigil et al., 1991, 2008, 2009, 2011). A progeszteronszint ovuláció utáni emelkedése a méhnyakban az ösztrogénnel ellentétes hatást vált ki, vagyis a méhnyaknyák olyanná válik, amely már alkalmatlan arra, hogy rajta keresztül a spermiumok feljussanak a méhnyakon át (Vigil et al., 1991; Brown, 2010). A nyákcsúcs tüneteivel jelzett termékeny ablak azzal a nappal kezdődik, amikor először lehet megfigyelni vagy a vulván megérezni a méhnyaknyák jelenlétét, és a csúszós szeméremteti érzet utáni harmadik napon zárul. Ez a nap közvetlen összefüggésben áll az ovuláció napjával. A méhnyaknyáktünetek érzékenysége 96%-os a teljes termékeny ablak meghatározása tekintetében (Ecochard et al., 2015).

### Testhőmérséklet

A menstruációs ciklus során az alap testhőmérséklet a petefészek aktivitása nyomán az ovuláció után megemelkedik, ami a progeszteron működésével függ össze (*de Mouzon et al., 1984*). A menstruációs ciklus follikuláris szakaszában az alap testhőmérséklet körülbelül az ovuláció előtti napig az alacsonyabb tartományban marad, általában itt produkálja a mélypontját (a nadírt) (*Hsiu-wei et al., 2017*). Az ovulációban akkor lehetünk biztosak, ha három egymást követő ébredési hőmérséklet 0,5-1,0 °F-kal (0,27-0,55 °C-kal) magasabb, mint az előző hat ébredési hőmérséklet közül a legmagasabb (*Royston, 1982*). Három ilyen nap után a termékeny ablakot lezárultnak tekintjük.

Az alap testhőmérséklet mérésével a nők biztosan tudhatják, mikor zárult le a termékeny ablakuk. Ezzel a módszerrel azonban nem jelezhető előre az ovuláció vagy a termékeny ablak megnyílása.

### Ultrahang

Az ultrahangos vizsgálat a tüszőfejlődést és az azt követő tüszőrepedést anatómiai szempontból vizsgálja. Az ovulációnak vannak bizonyos ultrahanggal észlelhető jelei, például a tüsző eltűnése vagy a tüszóméret csökkenése, a szabad folyadék a kismedencében, vagy a méhnyálkahártya tulajdonságainak megváltozása (*Hsiu-wei et al., 2017*). Az ultrahangos és a hormonvizsgálat ötvöztetésével a szervezet anatómiájáról és hormonális működéséről is gyűjthetünk információkat, és ez nagyon eredményes a petefészkek aktivitásának elemzéséhez (*Brown, 2010*).

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>A méhnyaknyák alapvető funkciókat lát el a nők reproduktív egészsége szempontjából.<br/>Ilyenek például a következők:</i></b> |
| <i>Azzal, hogy nedves és síkos környezetet biztosít, védi a női nemzőszerveket.</i>                                                 |
| <i>Részt vesz a spermiumok bejuttatásában, segíti a feljutásukat a megtermékenyülés helyszínére.</i>                                |
| <i>Szelektív barrierként működik, hiszen csak a normális morfológiai jellemzőkkel bíró spermiumok tudnak rajta átjutni.</i>         |
| <i>Meggátolja a mikroorganizmusok feljutását, beáramlását és szaporodását.</i>                                                      |
| <i>Modulálja a spermiumok akroszóma reakcióját.</i>                                                                                 |

**2. táblázat:** A méhnyaknyák funkciói (*Vigil, 2006, 2007, 2009, 2014, 2011; Barros, 1983, 1984; Ceric et al, 2005*)

## 6. A méhnyaknyák szerepe a női egészségben

A méhnyaknyák egy létfontosságú biológiai szekréta, amely a reproduktív folyamatokkal kapcsolatban számtalan funkciót tölt be. Egy nyákanyagokból – gélképződésre képes fehérjékből – képződő hidrogélről van szó. A méhnyak hámsejtjei termelik, és különböző reológiai tulajdonságokkal bírhat: lehet ragacos vagy csúszós, különböző viszkozitást mutathat, lehet áttetsző vagy opálos (*Morales et al., 1993; Ceric et al., 2005*).

A méhnyaknyáknak mint hidrogélnak két fázisa van: a vízfázis és a gélfázis. Az oldható frakciónak is nevezett vízfázis vízből és olyan más összetevőkből áll, mint az elektrolitok, a fruktóz, a glükóz, a fehérjék és a lipidek. Víztartalma az ösztradiolszinttől függően 90 és 99% között mozog (*Vigil, et al. 1991*). A szilárd vagy

oldhatatlan frakciónak is nevezett gélfázis nyákanyagokból áll. Ezek nagy molekulatömegű glikoproteinek, amelyek a méhnyaknyák jellegzetes szerkezeti és biofizikai tulajdonságait létrehozzák (Ceric et al., 2005; Gipson, 2005; Sheehan & Carlstedt, 1990).

### **Méhnyaknyák mint biomarker**

A méhnyaknyák változásainak megfigyelése megbízható biomarkernek számít (Gibbons, 1981), hiszen bebizonyosodott, hogy a nyákmintázatok felismerése segít a nőknek a petefészek-kontinuum egyes szakaszainak azonosításában (8. ábra) (Billings et al., 1972; Vigil et al., 2006). A reprodukció ciklus egyes fázisai során a méhnyaknyák számtalan változáson esik át. A follikuláris szakasz felénél megemelkedő ösztrogénszint a termelőző ösztrogén nyák mennyiségének látványos emelkedését okozza.

*A méhnyaknyák egy létfontosságú biológiai szekréció, amely a reprodukció folyamatokkal kapcsolatban számtalan funkciót tölt be.*

*A víztartalom a méhnyaknyák esetében az ösztrogénszint függvényében változik.*

*A méhnyaknyák változásának megfigyelése megbízható biomarkernek számít.*

*Amikor az ösztrogénszint magas, a nyák vízszerű, áttetsző, folyós és kristályos, és ahogy kikristályosodik, jellemzően páfránylevélre hasonlító geometriai mintákat hoz létre.*

Az utolsó olyan napot határozhatjuk meg csúcnapként (peak day, PD), amely tiszta, csúszós és síkos nyákkal jellemezhető (Billings et al., 1972). A nők negyven-ötven százaléka a csúcnaptól számított 24 órán belül ovulál, de az ovuláció a nők 95%-ánál a csúcnap előtt három naptól a csúcnap után három napig terjedő időszakban is megtörténhet (Ecochard et al., 2015). A csúcnap után kezdődik a luteális szakasz. A progeszteron pont ellentétes hatással van a méhnyaknyákra, mint az ösztrogén (antiösztrogén hatás?). Gátolja a nyák termelődését, és megváltoztatja a tulajdonságait: opállossá és kevésbé folyóssá válik, és ez a nyák már nem tud pálmalevél-mintázatban kikristályosodni (Odeblad et al., 1994). A progeszteronszint emelkedése miatt sűrűbb csatornahálózat figyelhető meg a luteális szakaszban, és az ösztrogén méhnyaknyákkal összevetve kisebb a pórusok átmérője. A hímivarsejtek az ösztrogén nyák hiányában órákkal vagy akár percekkel azután elpusztulnak, hogy a hüvelybe kerülnek.

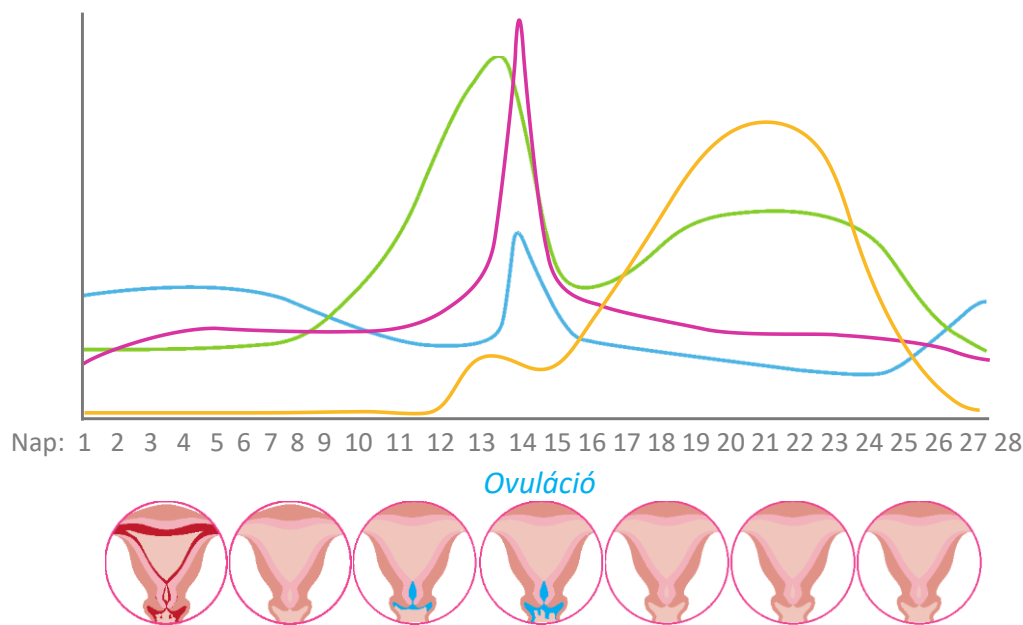
### **A méhnyaknyák mint az ovuláció felismerésének eszköze**

A korábbiakban a méhnyaknyák két fő típusát ismertettük: az ösztrogén és a progeszteron nyákot. A follikuláris szakaszban az első van túlsúlyban. A második a luteális szakaszra jellemző, amely általában 11-17 napig tart (Brown, 2010).

Bemutattuk, hogy a luteális szakasz akkor tart 11-17 napig, ha az ösztrogén-csúcsot tekintjük ovulációnak, és a szakaszt a következő vérzés előtti napig számoljuk (Brown, 2010; Blackwell et al., 2013). Ha a luteális szakaszt a csúcnaptól számoljuk, és tudjuk, hogy a csúcnaphoz képest az ovuláció  $\pm 3$  nappal elcsúszhat, a luteális szakasz becsült hossza 9-19 nap is lehet. Ebben a második változatban fontos figyelembe venni, hogy a luteális szakasz kiszámított hosszának eltérései abból adódnak, hogy az egyes módszerek más pontossággal határozzák meg az ovuláció idejét, nem pedig magából a luteális szakaszból. Az ovuláció és a luteális szakasz meghatározásának legpontosabb módja, ha megfigyeljük az ösztrogén-glükuronid szintjének

ovuláció előtti emelkedését és esését, amelyet a pregnanediol-glükuronid szintjének emelkedése követ (*Dunson et al., 2002*).

A nők úgy ismerhetik fel, mikor ovulálnak, ha követik, hogyan vált át a menstruáció utáni terméketlen alapmintázat (a szárazság) ragacsosságba, nedvességbe, majd egészen vizes érzetbe („csúcsnap”) (*Billings et al., 1972; Vigil et al., 2006*). Amikor a méhnyaknyákot használjuk az ovuláció biomarkereként, az ovuláció megtörténtét annak észlelése jelzi, hogy a nyák csúcsstünetei szerint itt a luteális szakasz.



**8. ábra: Méhnyaknyák.** A méhnyaknyák nők által észlelt változása a menstruációs ciklus során (*Vigil et al., 2006, 2007, 2009, 2014, 2011; Barros et al., 1983, 1984*).

**Az utolsó olyan nap, amelyen tiszta, csúszós és nedves nyák jelentkezik, csúcsnapnak tekinthető.**

**A progeszteron megváltoztatja a nyák tulajdonságait, amely ettől opálos lesz és kevésbé folyós, és már nem tud pálmalevél-mintázatot követve kikristályosodni.**

## 7. Az ovuláció mint az egészségi állapotot jelző marker

Az egészségügyi ellátásban dolgozók gyakran arra törekednek, hogy mindenféle szabályok közé szorítsák a vérzési mintázatot, és közben nem figyelnek oda arra, hogy a termékeny korú nők ovulálnak-e. Kimutatták, hogy akár rövidek a ciklusok, akár hosszúak, az eltérő ciklushosszak csökkent termékenységgel állnak összefüggésben, és a menstruációs ciklus mintázata előre tudja jelezni, hogy megmarad-e a terhesség (*Kolstad et al., 1999*). Mindazonáltal a normális hosszúságú ciklusok sem tekinthetők a megfelelő petefészek-működés egyértelmű jelének, mert ezeknél a nőknél is lehetnek ovuláció nélküli ciklusok (*Prior et al., 2015*). Ebből adódóan a jó egészségi állapotot nem a rendszeres menstruáció, hanem a rendszeres ovuláció jelzi. A normál ovulációs folyamatok a termékeny életszakaszban az endokrin rendszer és az ivarmirigyek megfelelő működésére utalnak. Az ovuláció nélküli állapotot ugyanakkor a szoptató vagy várandós nők szintén tekinthetik a petefészek-kontinuum egészséges részének. A kontinuum normális

részeként észlelhetik a nők az ovuláció nélküli szakaszokból a rendszeres peteéréssel járó szakaszokba vezető átmeneteket is, mint például a pubertás és a perimenopauza alatt tapasztalt átmeneteket. Az ovulációs ciklusok nyomon követését a pubertás és a kamaszkor idején érdemes elkezdni. A normális, ovulációs ciklusok hiánya lehet a háttérben meghúzódó patológiás folyamatok egyik első megmutatkozása. A korai vagy a megkésett pubertás például endokrin rendellenességekhez köthető (*Stanhope & Brook, 1986*). Mivel a kamaszkorban az ovulációt módosító körülmények az idő múlásával csak rosszabbodnak, a korai diagnózis és a megfelelő kezelés fontos a mögöttes egészségügyi probléma jövőbeli prognózisa szempontjából (*Vigil et al., 2006, 2007; Popat et al. 2008*). Nagyon fontos, hogy kimutatták: a különböző etnikai és társadalmi-gazdasági csoportokból származó, első menstruációjuk környékén tartó lányok mind meg tudják tanulni a méhnyaknyák mintázatának változásait, és fel tudják ezt használni a normális és a rendellenes ciklusok megkülönböztetésére (*Klaus & Martin 1989*).

Normális ciklus az, amely 24-36 napos, és a nyák csúcstünetei alapján felismerhető benne a luteális szakasz. Rendellenes/abnormális ciklus a rövid (24 napnál rövidebb), a hosszú (36 napnál hosszabb) vagy az a normális hosszúságú ciklus, amelyben rövid (9 napnál rövidebb) vagy hiányzik a luteális szakasz.

Ha egy nő egy éven belül három vagy több rendellenes ciklust észlel, vagy két egymást követő ciklusa ilyen, érdemes szakemberhez fordulnia. Ahogy arról korábban szó volt, a normális vérzés mellett jelentkező hosszú follikuláris szakasz vagy anovuláció lehet egy mögöttes egészségügyi probléma első jele, amelyet később rendszertelen menstruáció vagy amenorrea is követhet (*Vigil et al., 2006, 2017*).

***Amikor a méhnyaknyákot használjuk az ovuláció biomarkereként, az ovuláció megtörténtét az jelzi, amikor a nyák csúcstünete a luteális szakasz elérkezését mutatja.***

***A normális petefészek-működés a termékeny életszakaszban arra utal, hogy jól működik az endokrin és az ivarrendszer. A rendszeres ovuláció a jó egészség bizonyítéka.***

***Az ovulációs ciklusok nyomon követését a pubertás és a kamaszkor idején érdemes elkezdni. A rendes, ovulációval járó ciklusok hiánya lehet az első megmutatkozása valamilyen rejtett kórfolyamatnak.***

***Abnormális ciklus az a ciklus, amelyik rövidebb (24 napnál rövidebb), hosszabb (36 napnál hosszabb), vagy az a normális hosszúságú ciklus, amelyikben rövid a luteális fázis, vagy hiányzik is.***

***A hormonok megfelelő egyensúlya a különböző életszakaszokban fontos eszközt jelent a nők és az egészségügyben dolgozók kezében ahhoz, hogy javítsák a nők egészségi állapotát, beleértve a mentális egészségüket és a jóllétüket is.***

***Egy mögöttes egészségügyi probléma első jele lehet az ovulációs zavar, amelyet rendszertelen ciklusok vagy amenorrea követ.***

A normális petefészek-működés, amely jó esetben a termékeny életszakasz egészében megvalósul, a szervezet egészére hatással van, így a központi idegrendszerre is. Vagyis ugyanaz a hormon, amely befolyásolja az ovulációt, az agyra is hatással van. Ez azt jelenti, hogy hormonok megfelelő egyensúlya a

különböző életszakaszokban fontos eszközt jelent a nők és az egészségügyben dolgozók kezében ahhoz, hogy javítsák a nők egészségi állapotát, beleértve a mentális egészségüket és a jóllétüket is.

A következő részben az ovulációs zavarok legfontosabb okait, valamint a hormonok és az agy közötti kapcsolatot mutatjuk be.

### Ovulációs zavarok

Egy mögöttes egészségügyi probléma első jele lehet az ovulációs zavar, amelyet rendszertelen ciklusok vagy amenorrea követ. Nyilván amikor nem lehet oknak tekinteni a várandósságot, a tejelválasztást vagy a menopauzát, a peteérési ciklus tartósan fennálló rendellenességeit az életmóddal, a stresszel, a gyógyszerekkel, valamint endokrin, nőgyógyászati, autoimmun, táplálkozásbeli, genetikai vagy iatrogén zavarokkal lehet összefüggésbe hozni (*Vigil et al., 2006*). A peteérés zavarával összefüggő menstruációs rendellenességeket a leggyakrabban hormonális rendellenesség okozza. Ezek érinthetik a hipotalamust, az agyalapi mirigyet, a pajzsmirigyet, a mellékvesét, a petefészket, illetve lehetnek anyagcserezavarok is. Most azoknak az endokrin rendellenességeknek a leggyakoribb okait fogjuk elemezni, amelyek ovulációs zavarokhoz vezetnek.

#### • Inzulinrezisztencia

A hiperinzulinémiához gyakran társul inzulinrezisztencia és elhízás. Az emelkedett inzulinszint fokozza az androgéntermelést a petefészekben, ami follikuláris atréziához és a petefészekben számtalan cisztás tüsző megjelenéséhez vezet (*Diamanti-Kandarakis, 2006*). Ezzel összefüggésben az inzulin és az androgének magas szintje csökkenti a szexuálhormon-kötő globulin (SHBG) szintjét, ennek következtében pedig a szteroidhormonok (például az ösztrogének) szabad frakciójának mennyisége nő (*Kalme et al., 2003*). Ezeknek az elváltozásoknak az együttese hozza létre azt a hiperösztrogén és hiperandrogén környezetet, amely a hiperinzulinémiát jellemzi.

Az emelkedett ösztadiolszint gátolhatja a kisszeptint, csökkentve a GnRH és a gonadotropinok (FSH és LH) szintjét.

Az ovulációs zavarok leggyakoribb okát a hormonális rendellenességek jelentik. Egy vizsgálatban 125 ovulációs zavarral jellemezhető, 18 és 35 év közötti nőből álló kohorszban a diagnosztizált endokrin rendellenességek aránya a következőképpen alakult: inzulinrezisztencia 36%, hiperandrogenémia 23%, hiperprolaktinaemia 21%, pajzsmirigy alulműködés 16%, korai petefészek-öregedés 3%, hipotalamusz által kiváltott amenorrea 1% (*Vigil, publikálatlan adatok*).

#### • Hiperandrogenémia

Az androgének a hormonok egy olyan csoportját jelentik, amelyeket általában a férfi nemi jelleg kialakulásával és fenntartásával kapcsolnak össze. A nőknél is fontos fiziológiás feladatokat látnak el az androgének a csontok mineralizációjával (*Notelovitz, 2002*), az izomfejlődéssel (*Notelovitz, 2002*), a kognícióval és az emlékezettel (*Hirshman et al., 2004*), valamint a libidó meglétével kapcsolatban (*Basson et al., 2010*). Mára már tudjuk, hogy az androgének fontos szerepet játszanak a korai follikuláris fejlődés gonadotropin-független szakaszában (*Gleicher, 2011*). A hiperandrogenémia elsődleges okai funkcionálisak (a mellékvesék vagy a petefészek több androgént termelnek), perifériásak (mint például a hiperinzulinémiánál), daganatosak (például a mellékvese vagy a petefészek tumorjai esetében (*Azziz et al.,*

2004; Rosenfield, 1996)), másodsorban pedig farmakológiai kezelések állnak mögötte (Azziz et al., 2004). A policisztás ovárium szindróma (polycystic ovary syndrome, PCOS) a nők között a leggyakoribb endokrin zavar (Amer, 2009), és ezt tekintjük a hiperandrogenémia funkcionális okának. Ezeknél a pácienseknél mutatkozhat akné, férfias szőrnövekedés, alopecia (hajvesztés), túl nagy testsúly és hangulatváltozások. De az a leggyakrabban észlelt tünet, hogy rendszertelen a menstruációs ciklusuk, és a méhnyaknyájuk nem mutatja a jellegzetes mintázatot. Mindkét tünet ovulációs zavarhoz köthető (Vigil et al., 2009). Az elhízás, az inzulinrezisztencia és az ezekből következő hiperinzulinémia a PCOS nagyon elterjedt társbetegségei, és káros hatással lehetnek az ovulációra (Vigil et al., 2007; Pauli et al., 2011). A PCOS-es betegek mintegy felénél emelkedett az inzulinszint, ami korrelál a testtömegindexszel (BMI-vel), de nem minden PCOS-es páciens inzulinrezisztens (Vigil et al., 2007). A magas inzulinszint tovább fokozza az androgéntermelést azáltal, hogy stimulálja a petefészkek theca sejtjeit, hogy azok több androgént termeljenek, ami korai follikuláris atréziához vagy akár anovulációhoz vezet (Diamanti-Kandarakis, 2006). Ha magas a tesztoszteron és az inzulin szintje, az csökkenti az SHBG, és csökkenti a szabad ösztadiolfrakció mennyiségét. A zsírszövetek periférikus ösztrogéntermelésének emelkedésével együtt ez gátlást gyakorolhat a kisszeptinerg rendszerre, csökkentve a GnRH és a gonadotropinok szintjét. A PCOS a 2-es típusú diabétesz, a metabolikus szindróma (Ranasinha et al., 2015), a szív- és érrendszeri betegségek, valamint a méhtesti, petefészkek- és/vagy melldaganganatok kockázatának fokozódásával is összefüggésben áll (Fauser et al., 2012).

A hiperandrogenémia másik funkcionális oka a veleszületett mellékvese-hiperplázia (congenital adrenal hyperplasia, CAH) lehet. Ez egy olyan rendellenességtípus, amelyet a mellékvesék szteroidszintéziséhez szükséges számtalan lépés egyikében részt vevő enzimeket kódoló gének mutációja okoz, és ez vezet a túlzott androgéntermeléshez (Merke & Bornstein, 2005; Lekarev et al., 2015). Végül pedig bizonyos gyógyszerek is vezethetnek hiperandrogenémiához. A leggyakoribb ok, amikor kívülről viszünk be a szervezetbe androgénszármazékokat (exogén tesztoszteront), de a pszichiátriai gyógyszerek is vezethetnek androgéntöbbletbe. Az olyan epilepsiára adott gyógyszerek, mint a valproát (Rasgon et al., 2005), az olyan hangulatingadozásra adott szerek, mint a valproát vagy a lítium (Rauchenzauner et al., 2014), valamint az olyan antipszichotikumok, mint a riszperidon és a kvietafin mind fokozzák a mellékvesék és a petefészkek androgénszintézisét. Ennek az oka egy indukált hiperinzulinémiás és inzulinrezisztens állapot, amelyhez enzimatis zavar kapcsolódik (Bahtiyar és Weiss, 2007).

**Az inzulin egy peptidhormon, amelyet a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjei termelnek. Ez az anyag a szénhidrát- és a zsírsanyagcsere egyik fő modulátora: abban segít, hogy glükóz bejusson az olyan szövetekbe, mint az izmok, a máj és a zsírszövet.**

**A női szervezetben az androgéneket főként a petefészkek és a mellékvesék termelik.**

**A policisztás ovárium szindróma (polycystic ovary syndrome, PCOS) a termékeny korban lévő nők körében a leggyakoribb endokrin zavar. Az ilyen pácienseknél ovulációs zavarok jelentkeznek, amelyekhez magas androgénszint társul. Általában megfigyelhetők olyan tünetek is, mint az akné, a hirsutizmus, az alopecia, a nagyobb testsúly és a hangulatingadozások.**

**A prolaktin egy peptidhormon, amelyet elsősorban az agyalapi mirigy termel. A prolaktin legismertebb funkciója az anyatej termelésének elősegítése, kifejezetten a**

**A pajzsmirigyhormonokat a pajzsmirigy választja ki, amely a nyak alsó részén található szervünk. A pajzsmirigyhormonok minden sejtre, szövetre és szervre hatással vannak, szabályozzák az anyagcserét, a növekedést és a sejt differenciálódást.**

#### • **Hiperprolaktinaemia**

A prolaktint az agyalapi mirigy termeli, szabályozását pedig a hipotalamusz végzi. A stressz (Johansson et al., 1983), a hipofízisdaganatok (prolaktinómák) és bizonyos gyógyszerek (mint amilyenek az antidepresszánsok, az antipszichotikumok és a protonpumpagátlók) okozhatnak emelkedett prolaktinszintet. A hiperprolaktinaemia azáltal gátolja a GnRH-termelést, hogy negatívan modulálja a kisspeptinerg neuronokat. A hiperprolaktinaemia gyakori tünetei és jelei közé sorolhatjuk a rövid luteális szakaszt, az anovulációt, a rendszertelen menstruációt, az amenorreát, a galaktorreát, a bőrszárazságot, az immunzavarokat, az alacsony libidót, a hőhullámokat és a kéz izzadását (Higuchi et al., 1984; Araujo-Lopes et al., 2014). A magas prolaktinszint a mellékvesék androgénkiválasztását is aktiválja, ami magasabb androgén- és alacsonyabb ösztradiolszintet eredményez.

Hasznos tudni, hogy ennek a hormonnak immunstimuláló hatása van, ami fokozza az autoimmunitást (Orbach, & Shoenfeld, 2007). Jól dokumentált a hiperprolaktinaemia és bizonyos immunbetegségek, például a lupus erythematosus és a rheumatoid arthritis közötti kapcsolat (Jara et al., 2011). Emiatt az ovulációs zavarok korán rá tudnak mutatni az autoimmun betegségekre.

#### • **A pajzsmirigy alul- és túlműködése**

A pajzsmirigyhormonok is befolyásolják az ovulációt azáltal, hogy a petefészek szintjén részt vesznek a follikulogenezisben és a szteroidogenezisben, és hogy hatással vannak az SHBG és a GnRH kiválasztására.

A pajzsmirigy-alulműködés, amikor nem termelődik elég pajzsmirigyhormon, rendszertelen menstruációhoz, hipermenorreához, menstruáción kívüli méhvérzéshez (metrorrhagiához), pecsételő vérzéshez és áttöréses vérzéshez vezet (Krassas et al., 1994, 1999), és általában együtt jár a levertséggel, a depressziós tünetekkel, a súlygyarapodással, a gyenge hidegtűréssel és a hajvesztéssel. Azoknál a nőknél, akiknek alulműködik a pajzsmirigye, alacsonyabb a tesztoszteron és az ösztrogén szintje (Krassas et al., 2010). Az SHBG szintje szintén csökken ezeknél a pácienseknél, ami a szexuálhormonok szabad frakciójának emelkedéséhez vezet. Az ösztrogén emelkedett szabad frakciója negatív visszacsatolással hat a kisspeptinerg neuronokra és az agyalapi mirigyre. A pajzsmirigyhormonok alacsony szintje továbbá emeli a tireotropinfelszabadító hormon (TRH) szintjét, ami pedig stimulálja a prolaktintermelést, így gátolja a GnRH-t (Henderson et al., 2008). Pajzsmirigy-túlműködés esetén túl sok pajzsmirigyhormon termelődik, ez pedig rendszertelen menstruációs ciklusokhoz és anovulációhoz köthető. Ezeknél a betegeknél megemelkedik az összes tesztoszteron és az ösztrogének szintje, a szabad frakciójuk viszont a SHBG emelkedett szintje miatt csökken. A szabad ösztradiol csökkenése ösztrogénhiány miatti negatív visszacsatolást indíthat a kisspeptinerg neuronoknál, emiatt emelkedik a gonadotropinok (LH és FSH) szintje (Pope et al., 2007).

#### • **Korai petefészek-öregedés**

A nők akár 10%-át is érintheti a korai petefészek-öregedés, amelynek leggyakoribb oka a nők ezen

csoportjánál a rejtett korai petefészkek-kimerülés (occult primary ovarian insufficiency, OPOI). Ezeknél a nőknél gyenge az androgén- és ösztrogéntermelés, amit a száraz nyákmintázat támaszt alá. A három fő kórokat az autoimmun, a genetikai és az iatrogén betegségek jelentik (Gleicher et al., 2013).

### • **Kiegyensúlyozatlan táplálkozás és a hipotalamusz működési zavarai**

A hipotalamuszból eredő zavarok jellegzetessége a GnRH-kiválasztás rendes mintázatának megváltozása, ami miatt késik az FSH szintjének emelkedése. A hipotalamusz működési zavarait okozhatja a kiegyensúlyozatlan táplálkozás, a stressz, a túlzásba vitt edzés és olyan pszichiátriai zavarok, mint az anorexia (Unuane et al., 2011).

Ami a kiegyensúlyozatlan táplálkozást illeti: az alacsony testsúlyú és alacsony testzsírszázalékkal rendelkező nőknél, például sportolóknál és evészavaros nőknél dokumentált a hipoleptinémia. Az alacsony leptinszinttel jellemezhető nőknél magas az amenorrea kialakulásának kockázata (Warren et al., 1999), mivel a leptin alacsony szintje a kisspeptintermelés csökkenését váltja ki (De Bond & Smith, 2014), ami miatt pedig csökken a GnRH-neuronok aktivitása, így csökken a gonadotropin-kiválasztás (Clarke et al., 2015).

A másik oldalról a hiperleptinémiát az elhízással és a metabolikus szindrómával hozzák összefüggésbe. A magas leptinszint (például azoknál a nőknél, akiknek több a zsírszöve) kivált egyfajta leptinrezisztenciát a hipotalamuszban (Sahu, 2002), valamint csökkenti a GnRH és a gonadotropin felszabadulását (Quennell et al., 2011).

Hiperkortizolizmust az exogén kortikoidoknak való krónikus kitettség (Hopkins & Leinung, 2005), a hosszan fennálló stressz (Tsigos & Chrousos, 2002) és ezen hormon receptorainak mutációja válthat ki (Lacroix et al., 2015). Az emelkedett kortizolszint gátolja a GnRH kiválasztódását és a gonadotropinok működését. Ezek a zavarok alacsony ösztrogénszint mellett zajló ciklusokhoz, amenorreához és anovulációhoz vezethetnek (Saketos et al., 1993).

### • **D-vitamin**

A D-vitamin egy zsírban oldódó vitamin, amely szteroidhormonként tud működni, miután a máj és a vese feldolgozta. Ennek a vitaminnak az elsődleges forrása néhány élelmiszerünk, valamint a szervezeten belüli termelődés, ami főként a koleszterin bőr általi átalakítását takarja ultraibolya fény hatására. Ennek a vitaminnak központi szerep van a kalcium-anyagcserében (Irani és Merhi, 2014). A D-vitamin összefügg a petefészkek működésével, a szteroidogenezissel és a tüszők fejlődésével is. A D-vitamin-hiány elterjedt állapot, az észak-amerikai női lakosság 80-90%-ánál felfedezhető.

Ami a petefészkek működési zavarát illeti, a D-vitamin-hiány az ovulációs zavarokkal diagnosztizált páciensek akár 35%-ánál is jelen van (Vigil, publikálatlan adatok). Ennek az eredménynek egy valószínű magyarázata az, hogy a D-vitamin alacsony szintje csökkenti az ösztrogén- és az androgénszintet (Irani & Merhi, 2014), így tehát hatással van az ovulációra. Az eddigiekhez jön még, hogy a D-vitamin-hiányban szenvedő pácienseknél általában elégtelen a sárgatest-termelődés, amelyet a csökkent progeszteronszint támaszt alá. Ezekből az adatokból az látszik, hogy a reprodukív funkciók és a D-vitamin szorosan összefüggnek.

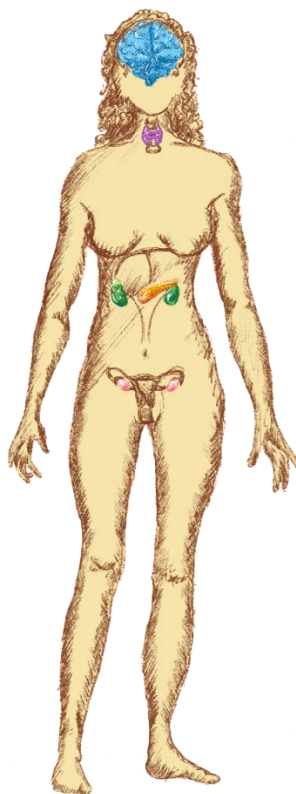
### **Hormonok és az agy**

Az ovulációt szabályozó hormonegyensúly az egész szervezetre kihat, vagyis az agyra is, ahol a szteroidhormonok nagyon aktív szerepet játszanak az agysejtek szabályozásában (9. ábra) (Schulz és Sisk,

2016). Az ösztrogén és a progeszteron hat a központi idegrendszerre és a perifériás idegrendszerre. Ez főleg olyan neurotranszmittereken keresztül történik, mint a GABA, a szerotonin, a dopamin és a glutamát (Irwin et al., 2008).

**A leptin kapcsolatban áll mind a derékmérettel, mind a testzsír mennyiségével. A leptinszint változásai összefüggenek az anyagcsere-, a fejlődési és a reprodukció zavarokkal.**

**A kortizol egy glükokortikoid hormon, amelyet a mellékvese kéregállománya termel. Ez a hormon a stresszre vagy a glükózszt szint csökkenésére adott reakcióként választódik ki.**



**9. ábra:** Az ovulációt szabályozó hormonális egyensúly az egész szervezetünkre kifejti a hatását, méghozzá magas szintű összehangoltsággal.

**A D-vitamin legfőbb funkciója az, hogy fenntartsa a kalcium és a foszfát homeosztázisát. A D-vitamin az immun-, az endokrin, a szív- és érrendszerre, valamint a szaporító szervrendszerre is hatást gyakorol.**

**A neuroszteroidok szabályozzák az agynak azokat a különböző területeit, amelyek a hangulathoz, a viselkedéshez és a kognícióhoz kapcsolódnak.**

**Az ösztrogén és a progeszteron hat a központi idegrendszerre és a perifériás idegrendszerre. Ez főleg olyan neurotranszmittereken keresztül történik, mint a GABA, a szerotonin, a dopamin és a glutamát.**

A neuroszteroidoknak is nevezett szteroidhormonok szabályozzák az agynak azokat a különböző területeit, amelyek a hangulathoz, a viselkedéshez és a kognícióhoz kapcsolódnak (*Magnaghi et al., 2010; Schiller et al., 2016*). Ezért a nemi hormonok szintjének ingadozása a női élet bizonyos szakaszaiban korrelál azzal, hogy az adott nő mennyire lesz hajlamos hangulati zavarokra, például premenstruációs diszfóriás zavarra, szülés utáni depresszióra és perimenopauzális depresszióra. Az endogén ösztrogén és progeszteron szintje olyan különböző kognitív folyamatokra is hatással lehet, mint a döntéshozatal, az érzelmefelismerés, az érzelmi emlékek eltárolása a hosszú távú emlékezetben és a félelemkioltás. Annak a nőnek például, akinek magas az ösztradiol- és a progeszteronszintje, jobbak a verbális képességei, és romlanak a vizuális-térbeli képességei, illetve fordítva, amikor az ösztradiol és a progeszteron szintje alacsony. Ezek a különbségek részben azzal a szereppel magyarázhatók, amelyet a neuroszteroidok a neurogenesis, a neuronok túlélése (neuronal survival), a szinaptikus működés és a mielinképződés szabályozásában játszanak, vagyis azzal, ahogyan a neuroplaszticitást befolyásolják. A további kutatások irányulhatnak arra, hogyan használhatóak fel a neuroszteroidok a központi idegrendszer különböző zavarainak kezelésére, hiszen a közelmúltbeli tanulmányok azt mutatták, hatásosak lehetnek olyan pszichiátriai zavarok kezelésében, mint a skizofrénia, a depresszió, sőt olyan neurodegeneratív zavarok esetén is, mint az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór és a szklerózis multiplex.

Ugyanúgy, ahogy a szervezet saját szteroidjai befolyásolják a központi idegrendszer működését, a kívülről bevitt szteroidhormonok is kifejtik hatásukat az agyra. Mi a két legelterjedtebb módja annak, hogy a nő szervezetbe kívülről vigyünk be hormonokat? A hormonterápia a menopauza alatt, valamint a hormonális fogamzásgátlók. Amikor felmerül annak a szükségessége, hogy kívülről vigyünk be hormonokat, át kell gondolni, hogy az adott nő melyik életszakaszában van, mivel az exogén hormonok ettől függően más és más hatással lesznek az agyra. Kamaszok kezelésekor például gondolni kell a fejlődő agy temporális részének plaszticitási ablakára, mert olyan szakaszban vannak a kamaszok, amikor az exogén hormonok akár aktivációs (activational), akár szerveződési változásokat is produkálhatnak az agyban, aminek hosszú távú hatása is lehet. A másik véglet az, amikor valaki már több mint 10 évvel a menopauza után van. Ilyenkor elővigyázatosan kell a hormonpótlásba (HRT) belekezdeni, mert tudjuk, hogy kedvezőtlenül hat a központi idegrendszerre, és fokozza az olyan kórképek megjelenését, mint az Alzheimer-kór vagy a sztrók (*Rapp, 2003; Yen et al., 2012*). Fontos viszont figyelembe venni azt is, hogy számos helyzetben jótékony hatása van a HRT-nek és az exogén hormonok szervezetbe juttatásának. Anorexia nervosa esetén például a kezelés részeként szükséges a hormonpótlás. Hasonlóképpen ahogy a nők előrehaladottabb életkorba érnek, csökken náluk a szteroidhormonok termelődése, és ez kedvezőtlen következményekkel járhat: hőhullámok, csonttrikulás, libidócsökkenés és depressziós hangulat. Kiemelt figyelmet kell tehát kapniuk ezeknek az embereknek.

Az, hogy a szteroidhormonok hatnak a központi idegrendszerre, hangsúlyosabbá teszi azt a kijelentést, hogy a hormonális egyensúly elérése hasznos eszköz a nők mentális egészségének támogatásában (*Del Río et al., 2018*).

## 8. Következtetés: az ovuláció mint a reprodukív egészség jele

Minden nőnek értően kellene tudnia olvasni a teste különleges jelzéseiből, és el kellene sajátítania az ehhez szükséges tudást. Az olyan biomarkerek, mint a méhnyaknyák, segítenek felismerni, hogy a petefészkek-

kontinuum melyik szakaszában vannak, és hogy ovulációval járó vagy anovulációs ciklusaik vannak-e, esetleg mindkettő. A petefészek-kontinuum elgondolásának megértése segít a nőknek és az egészségügyi dolgozóknak felismerni, hogy történik-e ovuláció, vagy hogy van-e ovulációs zavar (*Vigil et al., 2017*). Mivel az ovulációt szabályozó hormonális egyensúly az egész testre hatással van, a normális ovulációs ciklus jelenléte jó indikátora a nők általános egészségének.

Fontos észben tartani, hogy az anovuláció lehet a petefészek-kontinuum normális része. A nőknek tudniuk kell arról, hogy bizonyos körülmények között, például szoptatás alatt ez egy normális állapot. Amikor azonban nincs fiziológias magyarázata az anovulációs állapotnak, az ovuláció hiányát okozhatják olyan patológias állapotok, mint az egészségtelen életmód, a stressz, az endokrin rendellenességek, valamint gyógyszerek, nőgyógyászati, autoimmun, táplálkozási, genetikai és/vagy iatrogén zavarok. Mivel az ovulációs zavar első jele az ovuláció elmaradása (amelyet később rendszertelen menstruáció vagy amenorrea követ), azok a nők, akik tudják, miből ismerhetik fel, hogy ovulálnak-e, korán juthatnak diagnózishoz és kezeléshez. Napjainkban még mindig hiányoznak a szükséges kutatási eredmények ahhoz, hogyan lehetne az ovulációs zavarokat diagnosztizálni és kezelni. A Reproductive Health Research Institute (RHRI) reprodukív egészséggel foglalkozó kutatóintézet küldetése az, hogy új kutatásokat végezzen a női egészséggel kapcsolatban, különösen a reprodukív endokrinológia területén. Az intézet azért dolgozik, hogy javítsa a nők egészségi állapotát, ehhez pedig kutatásokat állít össze, klinikai protokollokat hoz létre, és terjeszti a tudományos ismereteket. Az RHRI-t 2014-ben alapították. Egy multidiszciplináris kutatócsoport alkotja, amelyben vannak orvosok, reprodukív endokrinológusok, neurobiológusok, ökológusok, ápolók és pszichológusok. Az intézetet dr. Pilar Vigil (MD, Ph.D., OB/GYN, FACOG) és dr. Patricio Contreras (MD, orvos endokrinológus) vezeti.

*A kívülről bevitt szteroidhormonok is kifejtik hatásukat az agyra. Mi a két legelterjedtebb módja annak, hogy a női szervezetbe kívülről vigyünk be hormonokat? 1) Hormonterápia a menopauza alatt 2) Hormonális fogamzásgátlók*

*A petefészek-kontinuum elgondolásának megértése segít a nőknek és az egészségügyi dolgozóknak felismerni, hogy történik-e ovuláció, vagy hogy van-e ovulációs zavar.*

*A Reproductive Health Research Institute (RHRI) reprodukív egészséggel foglalkozó kutatóintézet küldetése az, hogy új kutatásokat végezzen a női egészséggel kapcsolatban, különösen a reprodukív endokrinológia területén.*

*Az RHRI által kidolgozott orvosi protokollok a háttérben meghúzódó hormonális problémák érzékeny diagnosztizálásának és kezelésének lehetőségét kínálják, és olyan állapotokkal foglalkoznak, mint az ovulációs zavar, a policisztás petefészek, a pajzsmirigyproblémák, az endometriózis, a terméketlenség, a menopauza zavarai és a depresszió.*

Ahogy az tanulmányunkból látszódik, az ovulációs zavarokat megelőző nőknél rendszertelen ciklus, súlygyarapodás, hirsutizmus, akné, fájdalom, fejfájás, szorongás és kimerültség jelentkezhet tünetként. Az RHRI által kidolgozott orvosi protokollok a háttérben meghúzódó hormonális problémák érzékeny diagnosztizálásának és kezelésének lehetőségét kínálják, és olyan állapotokkal foglalkoznak, mint az ovulációs zavar, a policisztás petefészek, a pajzsmirigyproblémák, az endometriózis, a terméketlenség, a

menopauza zavarai és a depresszió. Ezek a protokollok tudományos alapokon nyugszanak, klinikai felhasználásra standardizálják az orvosbiológiai kutatások legfrissebb eredményeit. A kezelési tervek segítenek a nőknek, hogy visszataláljanak a hormonális egyensúlyhoz. A mért eltérésektől függően a kezelési protokollok az étrend, a testmozgás és az életmód megváltoztatására helyezett nagyobb hangsúlytól a gyógyszeres beavatkozásig és az immunológiai támogatásig terjednek.

A FEMM az egészségügyi dolgozóknak ezekről a protokollokról világszerte tartott képzések terén együttműködik az RHRI-vel.

## 9. Összefoglalás

Tanulmányunk az ovuláció és az ovuláció folyamatában érintett struktúrák anatómiáját vizsgálta. Áttekintette a központi idegrendszer szerepét és azt, hogy hogyan kommunikál a neuroendokrin tengely mentén az ivarmirigyekkel és az ovulációval összefüggő endokrin mirigyekkel. Kitért arra az elgondolásra, hogyan kíséri végig a nők életét a petefészkek működése, és milyen események történnek a méhen belüli élet, a pubertás és a termékeny életszakasz során. Körüljárta a termékenységi ablak fogalmát és a kapcsolódó folyamatokat, kiemelve az egyes biomarkereket. Kiemelt hangsúlyt kapott a méhnyaknyák szerepe az ovuláció felismerésében. Szó esett a hormonok és az agy közötti kapcsolatáról is. Végül pedig a jövőre való tekintettel leírta, hogy a női egészség és jóllét javításához további kutatásokra van szükség, és arra, hogy az ovulációt az egészség jelének tekintsük.

## Hivatkozások

- Alliende, M. Mean versus individual hormonal profiles in the menstrual cycle. *Fertil Steril*. 78 (1): 90-5 (2002).
- Amer, S. Polycystic ovarian syndrome: Diagnosis and management of related infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 19: 263–70 (2009).
- Anderson, G. M. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*. 152: 1541–1550 (2011).
- Araujo-Lopes, R., Crampton, J.R., Aquino, N.S., Miranda, R.M., Kokay, I.C., Reis, A.M., Franci, C.R., Grattan, D.R., & Szawka, R.E. Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats. *Endocrinology*. 155: 1010–20 (2014).
- Arrau, J., Roblero L, Cury M. New observations on the onset and duration of the meiotic prophase in the female golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Anat* 132: 627-33 (1981).
- Azziz, R., Sanchez, L.A., Knochenhauer, E.S., Moran, C., Lazenby, J., Stephens, K.C., Taylor, K. & Boots, L.R. Androgen excess in women: Experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 89: 453–462 (2004).
- Bahtiyar, G., Weiss, K., Sacerdote, A.M.D, Novel Endocrine Disruptor Effects. *Endocr Pract*. 6: 13 (2007).
- Baranczuk, R.J. & Fainstat T. Progesterone-induced ovulation of the hamster ovary in vitro. *J Endocrinol*. 70(2): 317-8 (1976).
- Barron, M.L. Proactive management of menstrual cycle abnormalities in young women. *J Perinat Neonatal Nurs*. 18: 81–92 (2004).
- Barros, C., Vigil, P., Herrera, E., Arguello, B., Walker, R. Selection of morphologically abnormal sperm by

human cervical mucus. *Arch Androl.* 12: 95-107 (1984).

Basson, R. Testosterone therapy for re-duced libido in women. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 1, 155–164 (2010).

Billings, E.L., Brown, J.B., Billings, J.J. & Burger, H.G. Symptoms and hor-monal changes accompanying ovu-lation. *Lancet.* 1(7745): 282-4 (1972).

Blackwell, L.F. & Brown, J.B. Application of time-series analysis for the recog-nition of increases in urinary estro-gens as markers for the beginnings of the potentially fertile period. *Steroids.* 57: 554-62 (1992).

Blackwell, L.F., Brown, J.B. & Cooke, D. Definition of the potentially fertile period from urinary steroid excretion rates. Part II. A threshold value for pregnanediol glucuronide as a marker for the end of the potentially fertile period in the human menstru-al cycle. *Steroids.* 63(1): 5-13 (1998).

Blackwell, L.F., Brown, J.B., Vigil, P., Gross, B., Sufi, S. & d' Arcangues, C. Hor-monal monitoring of ovarian activity using the Ovarian Monitor, part I. Validation of home and laboratory results obtained during ovulatory cycles by comparison with radio-immunoassay. *Steroids.* 68 (5):465-76 (2003).

Blackwell, L.F., Vigil, P., Cooke, D.G., d'Arcangues, C., & Brown, J.B. Mon-itoring of ovarian activity by daily measurement of urinary excretion rates of oestrone glucuronide and pregnanediol glucuronide using the Ovarian Monitor, Part III: Variability of normal menstrual cycle profiles. *Hum Reprod.* 28: 3306–15 (2013).

Blackwell, L.F., Vigil, P., Alliende, M.E., Brown, S., Festin, M. & Cooke, D.G. Monitoring of ovarian activity by measurement of urinary excretion rates using the Ovarian Monitor, Part IV: the relationship of the pregnanediol glucuronide threshold to basal body temperature and cervical mucus as markers for the beginning of the post-ovulatory infertile period. *Hum Reprod.* 31(2):445-53 (2016). Boyers, S.P. Temporal relationships between ovulation and defined chang-es in the concentration of plasma estradiol-17 beta, luteinizing hor-mone, follicle-stimulating hormone, and progesterone. I. Probit analysis. World Health Organization, Task Force on Methods for the Determi-nation of the Fertile Period, Special Programme of Research, Develop-ment and Research Training in Hu-man Reproduction. *Am J Obstet Gy-necol.* 138(4):383-90 (1980).

Brown, J., Holmes, J., Barker, G. Use of the Home Ovarian Monitor in pregnan-cy avoidance. *Am J Obstet Gynecol.* 165:(6 Pt 2): 2008-11 (1991).

Brown, J.B. Types of ovarian activity in women and their significance: The continuum (a reinterpretation of ear-ly findings). *Hum Reprod Update.* 17: 141–158 (2010).

Ceric, F., Silva, D. & Vigil, P. Ultrastructure of the human periovulatory cervical mucus. *J Electro Microsc.* 54: 479-484 (2005).

Chretien, F., Dubois, R. Effect of nomege-strol acetate on spinability, ferning and mesh dimension of midcycle cervical mucus. *Contraception.* 43 (1): 55-65 (1991).

Clarke, H., Dhillon, W.S., Jayasena, C.N. Comprehensive review on kiss-peptin and its role in reproductive disorders. *Endocrinology & Metabo-lism (Seoul)* 30: 124–41 (2015).

Coker, L.H., Dailey, M., Bowen D., Effect of estrogen plus progestin on glob-al cognitive function in postmeno-pausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a random-ized controlled trial. *JAMA* May 28; 289(20): 2663-72 (2003)

Cortés, M. E., Carrera, B., Rioseco, H., del Río, J.P. & Vigil, P. The role of kisspeptin in the onset of puberty and in the ovulatory mechanism: A mini-review. *J Pediatr Adolesc Gyne-col.* 28: 286–291 (2015).

De Bond, J.A.P. & Smith, J.T. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction.* 147: 53–63

(2014).

de Mouzon, J., Testart, J., Lefevre, B., Pouly, J.L. & Frydman, R. Time relationships between basal body temperature and ovulation or plasma progestins. *Fertil Steril.* 41(2): 254-9 (1984).

Del Río, J.P., Alliende, M.I., Molina, N., Serrano, F., Molina, S., Vigil, P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Frontiers in Public Health.* 141(6): 1-15 (2018).

Diamanti-Kandarakis, E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine.* 30: 13–17 (2006).

Duane, M., Contreras, A., Jensen, E.T. & White, A. The Performance of Fertility Awareness-based Method Apps Marketed to Avoid Pregnancy. *J Am Board Fam Med.* 29(4): 508-11 (2016).

Dunson DB, Colombo B, & Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 17 (5): 1399-403 (2002).

Ecochard, R., Boehringer, H., Rabilloud, M., Marret, H., Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. *BJOG.* Aug;108(8):822-9. (2001) Ecochard, R., Duterque, O., Leiva, R., Bouchard, T., & Vigil, P. Self-identification of the clinical fertile window and the ovulation period. *Fertil Steril.* 103(5), 1319–1325.e3 (2015).

Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., Legro, R.S., Balen, A.H., Lobo, R., Carmina, E., Chang, J., Yildiz, B.O., Laven, J.S., Boivin, J., Petraglia, F., Wijeyeratne, C.N., Norman, R.J., Dunaif, A., Franks, S., Wild, R.A., Dumesic, D., & Barnhart. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 97: 28–38 e25 (2012).

Fraser, I.S., Critchley, H.O. Munro, M.G., & Broder, M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* 22(3): 635–43 (2007).

Gibbons, W. et al. A prospective multi-centre trial of the ovulation method of natural family planning I. The teaching phase. World Health Organization. *Fertil Steril.* 36 (2):152-7 (1980).

Gipson IK. Human endocervical mucins. Ernst Schering Res Found Workshop. 52: 219 (2005).

Gleicher, N., Weghofer, A., Barad, D. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment?. *Reprod Biol Endocrinol.* 9: 116 (2011).

Gleicher, N., Kim, A., Weghofer, A., Kushnir, V.A., Shohat-Tal, A., Lazzaroni, E., Lee, H.J., & Barad, D.H. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum Reprod.* 28: 1084–91 (2013).

Gregoire, A., Kumar, R., Everitt, B., Henderson, A., Studd, J. Transdermal estrogen for treatment of severe post-natal depression. *Lancet.* 347: 930–3 (1996).

Gross, B. Clinical indicators of the fertile period. *Suppl Int J Gynecol Obstet.* 1: 45-51 (1989).

Grumbach, M. The Neuroendocrinology of Human Puberty Revisited. *Horm Res.* 2: 2–14 (2002)

Guida, M., Tommaselli, G.A., Palomba, S., Pellicano, M., Moccia, G., Di Carlo, C., & Nappi, C. Efficacy of methods for determining ovulation in a natural family planning program. *Fertil Steril.* 72(5): 900-4 (1999).

Halbreich, U. & Kahn, L. Role of estrogen in the aetiology and treatment of mood disorders. *CNS Drugs.* 15: 797–817 (2001).

Henderson, H.L., Townsend, J. & Tortone, D.J. Direct effects of prolactin and dopamine on the gonadotroph response to GnRH. *J Endocrinol.* 197: 343–350 (2008).

- Herbison, A. E. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons. *Nat Rev Endocrinol.* 12: 452–466 (2016).
- Higuchi, K., Nawata, H., Maki, T., Higashizima, M., Kato, K. & Ibayashi, H. Prolactin has a direct effect on ad-renal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 59: 714–18 (1984).
- Hilgers, T.W., Abraham, G.E. & Cavanaugh, D. Natural family planning. I. The peak symptom and estimated time of ovulation. *Obstet Gynecol.* 52(5): 575-82 (1978).
- Hirshman, E., Merritt, P., Wang, C. C., Wierman, M., Budescu, D. V., Kohrt, W., Templin, J. L. & Bhasin, S. Evidence that androgenic and estrogenic metabolites contribute to the effects of dehydroepiandrosterone on cognition in postmenopausal women. *Horm. Behav.* 45: 144–155 (2004).
- Hoff, J.D., Quigley, M.E. & Yen, S.S.C. Hormonal dynamics at midcycle: A re-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab.* 57: 792–796 (1983).
- Hopkins, R. L. & Leinung, M.C. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 34: 371–384 (2005).
- Hrabovszky, E., Ciofi, P., Vida, B., Horvath, M. C., Keller, E., Caraty, A., Bloom, S. R., Ghatei, M.A., Dhillon, W.S., Liposits Z. & Kallo, I. The kisspeptin system of the human hypothalamus: Sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons. *Eur J Neurosci.* 31: 1984–1998 (2010).
- Hrabovszky, E. Neuroanatomy of the human hypothalamic kisspeptin system. *Neuroendocrinology.* 99: 33–48 (2014).
- Hsiu-wei S., Yu-chiao, Y., Ting-yen, W., Ting-chang, C. & Chao-min, C. Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioengineering & Translational Medicine.* 2 (3): 1-9 (2017).
- Irani, M., and Z. Merhi. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertility & Sterility* 102: 460–68e3. (2014).
- Irwin R.W., Yao J., Hamilton R.T, Cadenas E., Brinton R.D. & Nilsen J. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology.* 149:3167–75 (2008).
- Jara, L.J., Medina, G., Saavedra, M.A., Vera-Lastra, O. & Navarro, C. Prolactin and autoimmunity. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 40: 50–59 (2011).
- Johansson, G.G., Karonen, S.L., & Laakso, M.L. Reversal of an elevated plasma level of prolactin during prolonged psychological stress. *Acta Physiol Scand.* 119: 463–64 (1983).
- Kalme, T., Koistinen, H., Loukovaara, M., Koistinen, R. & Leinonen, P. Comparative studies on the regulation of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin (SHBG) production by insulin and insulin-like growth factors in human hepatoma cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 86: 197–200 (2003).
- Kandel, E.R., Schwarz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A. & Hudspeth, A. J. Principles of neural science. 5th edn. McGraw Companies, (2000).
- Klaus, H., Martin, J.L., Recognition of ovulatory/anovulatory cycle pattern in adolescents by mucus self-detection. *J Adolesc Health Care.* Mar;10(2):93-6. (1989)
- Koike, K., Miyake, A., Aono, A., T., Saku-moto, T., Ohmichi, M., Yamaguchi, M., & Tanizawa, O. Effect of prolactin on the secretion of hypothalamic GnRH and pituitary gonadotropins. *Horm Res.* 35: Suppl 1: 5–12 (1991).

- Kolstad, H.A., Bonde, J.P., Hjollund, N.H., Jensen, T.K., Henriksen, T.B., Ernst, E., Giwercman, A., Skakkebaek, N.E., Olsen, J., Menstrual cycle pattern and fertility: a prospective follow-up study of pregnancy and early embryonal loss in 295 couples who were planning their first pregnancy. *Fertil Steril.* Mar;71(3):490-6. (1999).
- Krasnow, J.S., Hickey, G.J. & Richards, J.S. Regulation of aromatase mRNA and estradiol biosynthesis in rat ovarian granulosa and luteal cells by prolactin. *Mol Endocrinol.* 4: 13–21 (1990).
- Krassas, G.E., Pontikides, N., Kaltsas, T., Papadopoulou, P., & Batrinos, M. Menstrual disturbances in thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 40: 641–44 (1994).
- Krassas, G.E., Pontikides, N., Kaltsas, T., Papadopoulou, P., Paunkovic, J. Paunkovic, N., & Duntas, L.H. Disturbances of menstruation in hypo-thyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 50: 655–59 (1999).
- Krassas, G.E., Poppe, K. & Glinoe, D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev.* 31: 702– 755 (2010).
- Kühnel, W. *Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy.* Thieme Medical Publishers. 4th Edition (2004).
- Lacroix, A., Feelders, R.A., Stratakis, C.A., Nieman, L.K., Cushing's Syndrome. *Lancet.* 2015 Aug 29;386(9996):913-27. (2015)
- Lekarev, O., Lin-Su, K., & Vogiatzi, M.G. Infertility and reproductive function in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 44: 705–722 (2015).
- Lunenfeld, B. & Insler, V. Follicular development and its control. *Gynecol. Endocrinol.* 7: 285–291 (1993).
- Magnaghi V., Parducz A., Frasca A., Bal-labio M., Procacci P., Racagni G., Bonanno G. & Fumagalli, F. GABA synthesis in Schwann cells is induced by the neuroactive steroid allopregnanolone. *J Neurochem.* 112: 980–90 (2010).
- Merke, D.P. & Bornstein, S.R. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 365: 2125–36 (2005).
- Morales, P., Roco, M., Vigil, P. Human cervical mucus: relationship between biochemical characteristics and ability to allow migration of spermatozoa. *Hum Reprod.* 8 (1): 78-83 (1993)
- Morrell, M., Hayes, F.J., Sluss, P.M., Adams, J.M., Bhatt, M., Ozkara, C., War-nock, C.R. & Isojärvi, J. Hyperandrogenism, Ovulatory Dysfunction, and Polycystic Ovary Syndrome with Valproate versus Lamotrigine. *Ann Neurol.* 64: 200–11 (2008)
- Nimkarn, S. & New, M. I. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for pre-natal diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 1192: 5–11 (2010).
- Notelovitz, M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil. Steril.* 77, 34–41 (2002).
- Oakley, A.E., Clifton, D.K. & Steiner, R.A. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr. Rev.* 30: 713–743 (2009).
- Odeblad, E. The discovery of different types of cervical mucus and the Billings ovulation method. *Bull Nat Fam Plan Counc Vic.* 1–31 (1994).
- Orbach, H. & Shoenfeld, Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 6: 537–42 (2007).
- Panitsa-Fafila, C., & Batrinos, M.L. Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia. *Ann N Y Acad Sci.* 816: 230–234 (1997).

- Park, S., Goldsmith, L., Skurnick, J., Wo-jtczuk, A., Weiss, G. Characteristics of the urinary luteinizing hormone surge in young ovulatory women. *Fertil Steril*. 88 (3): 684-90 (2007).
- Pauli, J.M., Raja-Khan, N., Wu, X., & Le-gro V. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabetic Medicine*. 28: 1445–54 (2011).
- Pérez A. General Overview of Natural Family Planning. *Genus*. 54: 75-93 (1998).
- Poon WW, McCoshen JA. Variances in mucus architecture as a cause of cervical factor infertility. *Fertil Steril*. 44 (3): 361-5 (1985).
- Popa, S.M., Clifton, D.K. & Steiner, R.A. The role of kisspeptins and GPR54 in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Annu Rev Physiol*. 70: 213–238 (2008).
- Popat, V.B., Prodanov, T., Calis, K.A., Nelson, L.M., The menstrual cycle: a biological marker of general health in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*. 1135:43-51. (2008).
- Poppe, K., Velkeniers B., & Glinoer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 66: 309–21 (2007).
- Prior, J.C., Naess, M., Langhammer, A., Forsmo, S. Ovulation Prevalence in Women with Spontaneous Normal-Length Menstrual Cycles - A Population-Based Cohort from HUNT3, Norway. *PLoS One*. Aug 20;10(8):e0134473. (2015).
- Quennell, J.H., Howell, C. S., Roa, J., Augustine, R. A., Grattan, D. R. & Anderson, G.M. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology*. 152: 1541–1550 (2011).
- Quinkler, M., Sinha, B., Tomlinson, J. W., Bujalska, I. J., Stewart, P. M. & Arlt, W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity - a site-specific role for 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol*. 183: 331–342 (2004).
- Ranasinha, S., Joham, A.E., Norman, R.J., Shaw, J.E., Zoungas, S., Boyle, J., Moran, L., & Teede, H.J. The association between Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and metabolic syndrome: A statistical modelling approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 83: 879–87 (2015).
- Rapp, S.R., Espeland, M.A., Shumaker, S.A., Henderson, V.W., Brunner, R.L., Manson, J.E., Gass, M.L., Stefanick, M.L., Lane, D.S., Hays, J., Johnson, K.C.,
- Rasgon N., Reynolds, M.F., Elman, S., Saad, M., Frye, M.A., Bauer, M. & Altshuler, L.L. Longitudinal evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 89: 217–225 (2005).
- Rauchenzauner, M., Roscia, S., Prieschl, M., Wildt, L., Haberlandt, E., Baumann, M., Rostasy, K., Agostinelli, S., Pizzolorusso, A., Luef, G. & Verrotti, A. Reproductive Endocrine Health in Pubertal Females with Epilepsy on Antiepileptic Drugs: Time to Screen?. *Neuropediatrics*. 45 (4): 226-233 (2014).
- Rosenfield, R. L. Editorial: Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab*. 81: 878–880 (1996).
- Rosenfield, R.L., Ehrmann, D.A. & Littlejohn, E.E. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 100: 1537–1543 (2015).
- Royston, J.P. Basal body temperature, ovulation and the risk of conception, with special reference to the lifetimes of sperm and egg. *Biometrics*. 38(2): 397-406 (1982).

- Sahu, A. Resistance to the satiety action of leptin following chronic central leptin infusion is associated with the development of leptin resistance in neuropeptide Y neurones. *J Neuro-endocrinol.* 14: 796–804 (2002).
- Saketos, M., Sharma, N. & Santoro, N.F. Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol Reprod.* 49: 1270–1276 (1993).
- Samuel, V.T. & Shulman, G.I. Integrating mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell.* 148: 852–871 (2013).
- Schiller C.E., Johnson S.L., Abate A.C., Schmidt P.J., Rubinow D.R. & Schiller C.E. Reproductive steroid regulation of mood and behavior. *Compr Physiol.* 6:1135–60 (2016).
- Schoenwolf, Gary C. & William J. Larsen. *Larsen's Human Embryology.* Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier (2009).
- Schulz K.M. & Sisk, C.L. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. *Neurosci Biobehav Rev.* 70:148–58 (2016).
- Sheehan, J.K. & Carlstedt, I. Electron microscopy of cervical-mucus glyco-proteins and fragments therefrom. The use of colloidal gold to make visible 'naked' protein regions. *Biochem J.* 265(1):169 (1990).
- Skinner, M.K. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reproduction Update* 11: 461–71 (2005).
- Skorupskaitė, K., George, J. T. & Anderson, R.A. The kisspeptin GnRH pathway in human reproductive health and disease. *Hum Reprod Update.* 20: 485–500 (2014).
- Stanhope, R., Brook, C.G., Clinical diagnosis of disorders of puberty. *Br J Hosp Med.* Jan;35(1):57-8 (1986)
- Thompson, I. R., Ciccone, N. A., Xu, S., Zaytseva, S., Carroll, R. S. & Kaiser, U. B. GnRH pulse frequency-dependent stimulation of FSH $\beta$  transcription is mediated via activation of PKA and CREB. *Mol Endocrinol.* 27: 1–13 (2013).
- Tsigos, C. & Chrousos, G. P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 53: 865–871 (2002).
- Unuane, D., Tournaye, H., Velkeniers, B., & Poppe, K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 25: 861–73 (2011).
- Vigil, P., Perez, A., Neira, J. & Morales, P. Post-partum cervical mucus: Biological and rheological properties. *Hum Reprod.* 6: 475-479 (1991).
- Vigil, P., Garcia, M., Villalobos, T., Cordova, A. & Morales, P. Predicción de Ovulación en Mujeres Normales. *Rev Lat Ester Fert.* 6(3): 87-91 (1992).
- Vigil, P., Del Río, P., Kolbach, M. & Riquelme, R. Nuevas Metodologías y Avances en Planificación Natural de la Familia. *Rev Chi Obstet Ginecol.* 66(2): 132-7 (2001).
- Vigil, P., Ceric, F., Cortés, M.E., & Klaus, H. Usefulness of Monitoring Fertility from Menarche. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 19: 3, 173–179 (2006).
- Vigil, P., Contreras, P., Alvarado, J.L., Godoy, A., Salgado, A.M., & Cortes, M.E. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 22: 2974–80 (2007).
- Vigil, P., Toro, A., Godoy, A., Physiological action of oestradiol on the acrosome reaction in human spermatozoa. *Andrologia.* Jun;40(3):146-51 (2008).

## Az ovuláció mint az egészség jele

- Vigil, P., Cortes, M., Zuniga, A., Riquelme, J. & Ceric, F. Scanning electron and light microscopy study of the cervi-cal mucus in women with polycystic ovary syndrome. *J Electron Microsc.* 58: 21-27 (2009).
- Vigil, P., Orellana RF, Cortes ME. Modula-tion of spermatozoon acrosome reac-tion. *Biol Res.* 44 (2): 151-9 (2011).
- Vigil, P., Blackwell, L.F., Cortés, M.E., The Importance of Fertility Awareness in the Assessment of a Woman's Health a Review. *Linacre Q.* 2012 Nov;79(4):426-450 (2012)
- Vigil, P., Croxatto, H.B. & Cortes, M.E. Ciclo Menstrual. In *Ginecología* (ed. Pérez-Sánchez, A.) 37–60. Editorial Mediterráneo (2014).
- Vigil, P., Lyon, C., Flores, B., Rioseco, H., & Serrano, F.G. Ovulation, a sign of health. *LinacreQ.* 84:4,343-55(2017). Walf A.A. & Frye C.A. A review and up-date of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology.* 31:1097– 111 (2006).
- Warren, M.P., Voussoughian F., Geer, E.B., Hyle, E.P., Adberg, C.L. & Ra-mos, R.H. Functional hypothalamic amenorrhea: Hypoleptinemia and disordered eating. *J Clin Endocrinol Metab.* 84: 873–877 (1999).
- Wilcox, A.J., Weinberg, C.R. & Baird, D.D. Timing of sexual intercourse in rela-tion to ovulation. Effects on the prob-ability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med.* 333(23):1517-21 (1995).
- Wilcox, A.J., Dunson D., & Baird, D.D. The timing of the “fertile window” in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ.* 321(7271):1259-62 (2000).
- Yen, J., Chang, S.J., Long, C.Y., Tang, T.C., Chen, C.C. & Yen C.F. Working memory deficit in premenstrual dysphoric disorder and its associations with difficulty in concentrating and irritability. *Compr Psychiatry.* 53: 540–5 (2012).
- Zegers-Hochschild, F., Gomez Lira, C., Parada, M. & Altieri Lorenzini, E. A comparative study of the follicular growth profile in conception and non-conception cycles. *Fertil Steril.* 41(2): 244-7 (1984).
- Zerouni, C., Kummerow, E., Martinez, M., Diaz, A., Ezequiel, U. & Wix-Ra-mos R. Affective Disorder and Hy-perandrogenism. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery.* 7: 77-79 (2013).