

**FARKAS JÓZSA MÁRTON**

Fogy a nemzet



FARKAS JÓZSA MÁRTON

# FOGY A NEMZET

*Demográfiai tényező-e a művi vetélés  
és a hormonális fogamzásgátlás?*

© 2021 Farkas Józsa Márton  
© Medicina Könyvkiadó Zrt., 2021

E könyv szövege, ábraanyaga és mindenféle tartozéka szerzői jogi oltalom és a kizárólagos kiadói felhasználási jog védelme alatt áll. Csak a szerzői jog tulajdonosának és a könyv kiadójának előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű a mű egészének vagy bármely részének felhasználása, illetve többszörözése akár mechanikai, akár fotó-, akár elektronikus úton. Ezen engedélyek hiányában mind a másolatkészítés, mind a sugárzás vagy a vezeték útján a nyilvánossághoz való közvetítés, mind a digitalizált formában való tárolás, mind a számítógépes hálózaton átvitt mű anyagi formában való megjelenítése jogszerűtlen.

ISBN 978 963 226 811 8

MEDICINA

A kiadásért felel a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Irodalmi szerkesztő: Bakos András  
A borítót tervezte: Bede Tamásné  
Műszaki szerkesztő: Kökösi-Sigmond Gábor  
Terjedelem: 19,75 (A/5) ív  
Azonosító szám: 4124

# Tartalom

<b>Az önálló életre képes szervezet</b> . . . . .	11
Öröklődés . . . . .	11
A sex ratio alakulása . . . . .	13
<b>A gonádok működése</b> . . . . .	15
A petefészkek . . . . .	15
Petesejtérés . . . . .	16
Spermiogenesis . . . . .	18
A férfimeddőség biokémiai okai . . . . .	20
A férfimeddőség pszichogén és egyéb szervi okai. . . . .	21
Kezelés. . . . .	22
Megtermékenyítés . . . . .	23
A megtermékenyítés útja. . . . .	24
Implantatio . . . . .	25
Miért nem lökődik ki a zygota?. . . . .	26
<b>Mi bizonyítja, hogy a magzati élet a fogamzás pillanatától kezdődik?</b> . . . . .	29
A magzat etológiája. . . . .	31
<b>Az önálló életre képes szervezet</b> . . . . .	37
A proszttaglandinok szerepe a fertilitás regulációjában . . . . .	39
Az Enzaprost-F (PGF2) cervicalis tableta hatása a sárgatestre . . . . .	40
Emberben először mutattuk ki a PGF2-alfa luteolyticus hatását. . . . .	40
<b>Isten kifürkészhetetlen teremtménye és ajándéka: a magzat</b> . . . . .	45
<b>Művi vetelés (interruptio)</b> . . . . .	49
A születésszabályozás elfogadhatatlan módszere . . . . .	49
A terhességmegszakítás és fogamzásgátlás orvosi biológiai vonatkozásai . . . . .	49
<b>Abortus</b> . . . . .	53
A méhnyak szövettani és biofizikai változása . . . . .	56
Az Enzaprost-F (PGF2-alfa) cervicalis tableta (Chinoin) klinikai vizsgálata . . . . .	57
A proszttaglandinok hatása a méhnyakra . . . . .	58
A terhességmegszakítás kivitele. . . . .	59
A 8. hétnél fiatalabb terhesség megszakítása Mifepristone-nal (RU-486). . . . .	62
A terhességmegszakítás közvetlen szövődményei. . . . .	64
A terhességmegszakítás késői következményei . . . . .	66
Az amniocentesis technikája a terhesség második trimeszterében . . . . .	67

## 6 ■ Tartalom

Az intracervicalis amniocentesis jelentősége . . . . .	68
Terhességmegszakítás intraamniális sófeltöltéssel a II. trimeszterben . . . . .	68
A lokális és szisztémás prosztaglandinkezelés előnyei és hátrányai . . . . .	71
A szülés és vetélés megindítása intraamniális sófeltöltéssel . . . . .	71
A vetélés és szülés megindításának mechanizmusa . . . . .	72
Szülésindukció és méhen belül elhalt terhességek befejezése Enzaprosttal . . . . .	75
A szülés megindulásának okai . . . . .	76
A terhességmegszakítás hatása a termékenységre . . . . .	79
<b>Fogamzásgátlás . . . . .</b>	<b>85</b>
A hormonális fogamzásgátlás története . . . . .	85
A hormonális fogamzásgátlás orvosi biológiai vonatkozásai . . . . .	86
A hormonális fogamzásgátló szerek előnytelen mellékhatásai (Az amenorrhoeától az autizmusig) . . . . .	91
A hormonális fogamzásgátlók hatásmechanizmusa . . . . .	91
A steroid-hormonok alakulása különböző orális készítmények egy havi kezelés alatt . . . . .	92
Az orális contraceptivumok szedésének veszélyei . . . . .	93
A fogamzóképeség visszatérése . . . . .	95
Az orális fogamzásgátlók hatása a termékenységre. . . . .	96
<b>Hyperprolactinaemia . . . . .</b>	<b>101</b>
Infertilitással járó hyperprolactinaemia eredete és kezelése (Bromocriptin-R) . . . . .	101
Mi okozza a terhességmegszakítás és a hormonális fogamzásgátlás utáni funkcionális meddőséget? . . . . .	105
<b>A prolactin jelentősége, tejelválasztás és természetes fogamzásgátlás . . . . .</b>	<b>107</b>
Tejelválasztás . . . . .	107
Tejelválasztás fokozása Motilium tablettával . . . . .	108
A szoptatás alatti infertilitás mechanizmusa. . . . .	110
Hosszú hatású intramuscularis fogamzásgátló . . . . .	112
<b>A női meddőség ovariális okai . . . . .</b>	<b>117</b>
Endometriosis. . . . .	117
A meddőség ovariális és tubaris okai . . . . .	118
Az endometriosis miként befolyásolja a fogamzóképeséget? . . . . .	119
Az endometriosis kialakulására hajlamosító tényezők . . . . .	120
Magyarázatok és cáfolatok az endometriosis kialakulásának mechanizmusára . . . . .	121
Az endometriosis kezelése. . . . .	124
Polycystás ovarium szindróma és polycystás ovarium . . . . .	127
<b>Új módszer a PCOS kezelésére . . . . .</b>	<b>135</b>
Tüszőrepedés prosztaglandin (PGF2-alfa) orális alkalmazása után . . . . .	135
Esetismertetés . . . . .	135
<b>A vetélés és koraszülés arányának alakulása . . . . .</b>	<b>141</b>
Habitualis abortus és okai . . . . .	141

Hajlamosító tényezők . . . . .	143
A sporadikus és habituális vetélés okai . . . . .	144
Genetikai okok. . . . .	145
Aneuploidia. . . . .	145
Koraszülés és okai . . . . .	147
A spontán vetélés és koraszülés aránya emelkedésének lehetséges oka . . . . .	150
Következtetések. . . . .	152
Vetélés kezelése . . . . .	153
<b>A gének szerepe az ovuláció kiváltásában . . . . .</b>	<b>157</b>
A szteroidhormonok összehasonlító értékelése ovulatiogátlás és ovulatiostimulálás után	158
Ovulatiogátlás . . . . .	158
Ovulatioinductio . . . . .	158
Az anyai és apai életkor szerepe a koraszülésben . . . . .	161
Koraszülések száma és aránya KSH-adatok alapján (2015-2018). . . . .	164
Az anyai és apai életkor a született autista gyermekek számának emelkedésében . . . . .	166
A sex ratio változása és eredete . . . . .	172
Mola hydatiosa (hólyagos üszög vagy üszögterhesség). . . . .	173
<b>A női meddőség kezelése . . . . .</b>	<b>177</b>
A hormonális fogamzásgátlók hatása a peteérésre . . . . .	177
Az ovulatioinductio hatásmechanizmusa . . . . .	179
A Continuin és az ovulatioinductio hatásmechanizmusának összehasonlítása . . . . .	181
A női meddőség tubaris okai . . . . .	183
A kürtmeddőség eredete . . . . .	183
Kismedencei gyulladás. . . . .	184
Méhén kívüli terhesség. . . . .	186
In vitro fertilisatio – embryotransfer (IVF-ET) . . . . .	188
A terhességmegszakítást követő másodlagos meddőség helye az asszisztált reprodukció javallatában . . . . .	188
Az IVF-re alkalmas petesejt . . . . .	190
In vitro fertilisatio – embryotransfer (IVF-ET) és eredményessége . . . . .	192
<b>A császármetszés és a perinatalis mutatók alakulása . . . . .</b>	<b>197</b>
Miért emelkedett a császármetszés aránya? . . . . .	197
Perinatalis károsodás. . . . .	200
<b>Népesedést elősegítő tényezők . . . . .</b>	<b>205</b>
Menopausa-tünetcsoport kezelése . . . . .	210
Menopausa-tünetcsoport kezelése Motilium tablettával. . . . .	219
<b>Az oszteoporózis rizikótényezői, epidemiológiája, diagnosztikája és kezelése . . . . .</b>	<b>223</b>
Osteochin vizsgálata . . . . .	223
Oszteoporózis-progressziót gátló szerek. . . . .	225
Új csontot képző kezelés . . . . .	227



*„Mátyás idejében ugyanúgy négy millió magyar élt,  
mint angol; s miközben létrejött a brit világbirodalom,  
Magyarország másfél századon át három részre szakadva küzdött a túlélésért.”*

(Péter László. 1956 előtt, alatt, után. Belvedere, Szeged, 2006, Ezredfordulói gondolatok, 219).



# Az önálló életre képes szervezet

## Öröklődés

Gregor Mendel osztrák apát, aki az egyik brünni rendház kertjében tett megfigyeléseit 1868-ban közölte egy ausztriai, alig ismert újságban. Egyetlen, egymással ellentétes jellemvonaspár öröklődését vizsgálta (pl. zöld mag – és sárga magszín, ráncos és sima borsómag). Egységnek (ma gén) nevezte az öröklődésért felelős faktort, amely egy vagy több tulajdonság átörökösítéséért tehető felelőssé.

Kísérletei megmutatták, hogy az öröklődés bizonyos szabályokat mutat, és hogy ha két egyénnek ismeretes a családfája, akkor a keletkezett utód formáját, alakját, jellemvonásait nagy valószínűséggel előre meg lehet mondani.

Az a folyamat, jelenség, amely eredményeként az egyén elődjeihez hasonlóvá válik: az átöröklés.

Öröklődés: az utódok elődökhöz való hasonlóvá válási folyamata. Az öröklés folyamatában az ivarsejtek magjainak van a legdőntőbb jelentősége. A spermium és pete átadja mindazokat a jellemvonásokat, amelyeket az egyén a szülőktől örököl. (Genetika = örökléstan.) A cytogenetika célja a kromoszómák vizsgálata. A kromoszómák a sejtosztódás során a sejtmag kromatinállományából szerveződnek. Fő alkotóeleme a dezoxiribonukleinsav (DNS), amely az örökletes információt hordozza. Egy kromoszóma = 1 DNS-molekula. Az emberi sejtből 46 kromoszóma van, 44 autosoma, és 2 gonosoma. A nemi kromoszómák férfiakban XY, nőkben XX. Férfi Y-kromoszómát kizárólag apjától, az X-kromoszómát csak az anyjától kaphatja.

A somaticus sejtek osztódását, melynek során két egyenértékű utódsejt jön létre, mitosisnak nevezzük. Az ivarsejtek (gaméták) képződését az ivarmirigyekben gametogenesisnek nevezzük. A számfeleződés a meioticus sejtosztódás révén valósul meg.

Az öröklődési egységek a gének, amelyek egy vagy több jellemvonás öröklődését szabályozzák. Az öröklődésért felelős anyagi egység a gén, ami a DNS egy meghatározott része. A gének a kromoszómákon vonal menti sorrendben találhatóak, és egy adott gén helyét a kromoszómában locusnak nevezték el.

Az ellentétes tulajdonságokat nevezzük alléleknek (barna és kék szem, göndör és egyenes haj).

A kromoszómák az öröklődés cytológiai egységei, amelyek a sejtmag kromatinállományából alakulnak ki, és csak a sejtosztódás bizonyos szakaszában (metafázisában) észlelhetők. A sejtből magkromoszóma van, de kiderült, hogy a cytoplazmában a magkromoszómán kívül mitochondriumok is vannak, amelyeken elég sok DNS-darab is van. Tehát a 46 magkromoszóma mellett van egy 47., ami a sejtmagon kívüli állományt foglalja magába.

A kromoszómának alapanyagát képező dezoxiribonukleinsav (DNS) láncok egy-egy meghatározott szakaszoknak felelnek meg. Egy kromoszómában 1000–10 000 lehet a gének száma.

Az öröklődésért felelős anyagi egység a gén, amely a DNS egy meghatározott része, és egy vagy több jellemvonás öröklődését szabályozza.

A petesejtben rengeteg mitochondrium van, az ondósejtben pedig gyakorlatilag nincs. Tehát a szervezetünk mitochondriumi csak az anyától származhatnak. Az anya pedig az anyjától, a nagyanyja a dédnagyanyjától kapta.

Az eukaryota (sejtmaggal rendelkező) élőlények életciklusában haploid és diploid szakaszok figyelhetők meg. A megtermékenyülés folyamatában a haploid ivarsejtek egyesülésével diploid egyed jön létre.

Az X-kromoszóma kb. négyszer nagyobb, mint az Y, ami azt jelenti, hogy a férfi és a nő genetikai anyagának mennyisége nem egyforma.

Az X-kromoszóma sok gént tartalmaz. Az Y-kromoszómában csupán néhány gén van.

Az Y nemi kromoszómákat az apánktól örököltük, apánk pedig a nagyapjától és így tovább. A hím utód egyetlen kromoszómáját (és minden nemhez kötött jellemvonásáért felelős génjét) anyjától kapta (1).

Emberben a szem színét is egy pár gén befolyásolja, amikor is a barna szem színe B-domináns, a b kékhez képest. Két barna szemű heterozygota házasságból 3 esélye van négyből, hogy a szeme barna és 4 közül 1 esélye van arra, hogy kék szemű.

Domináns az a gén, amelyik allélpárja jelenlétében is előidézi a rá jellemző jelleget, tehát domináns génből csak egy szükséges, de egyben elegendő a betegség létrehozásához. Recesszív (lappangó) gén csak akkor fejt ki hatását, ha domináns allélpárja nincs jelen. Két recesszív gén szükséges a kóros állapot előidézéséhez.

A homozygoták két homológ kromoszómájának azonos locusán, tehát egy adott kromoszómapár mindkét tagjában ugyanazt a gént hordozzák, míg a heterozygotákban a két azonos locus közül az egyik domináns, a másikon recesszív jellegért felelős gén található.

Genotípus alatt a DNS-t, a benne tárolt információt értjük, fenotípus jelleg pedig mindaz, amit a DNS meghatároz.

A DNS által determinált enzimek hogyan hoznak létre olyan jelleget, mint a bőr színe, a pigmentáció? Melanin (ami a bőr barna színét adja), dihidroxy-fenilalaninból képződik, amely tirozinból, ez pedig triptofanból (indolil-alanin) képződik specifikus enzimek hatására.

F. C. Steward kivett néhány sejtet egy sárgarépagyökérből – amit megesszünk –, és lassan forgó csőbe helyezte. A csőben kókusztejet is tartalmazó táptalaj volt. A gyökérszövet gyorsan növekedésnek indult. Három hét alatt súlyának nyolcvanszorosára nőtt. A kísérletek bizonyították, hogy a fiatal répaembryo csaknem valamennyi sejtje növeszthető vegetatív úton. Állati sejtekkel is elvégezhető volt a kísérlet.

Egyetlen sejtből sejthalmazt nyertek, aminek sejtjei genetikusan teljesen azonosak. Az ilyen genetikusan egyforma sejthalmazt klónnak nevezték (görög eredetű szó és „tömeget” jelent). A vegetatív reprodukció másik módja – amit a kertészek jól ismernek – az oltványozás (az utód itt is genetikusan azonos a szülő növényvel).

A klónok tagjai élvezni fogják azt a fontos előnyt, hogy – akár csak az egypetűjű ikrek esetén – szöveteket vagy teljes szerveket minden további nélkül lehet majd átültetni. Genetikusan egynemű csoportot a kettős, hármas vagy többes számú ikrek.

Örökletesen egységes populáció partenogenetikus megtermékenyítéssel (szűznemzés) is előállítható. Partenogenesis először 1899-ben Jacques Loeb francia biológus hajtott végre tengeri sün petéjével. Tengeri sünt kémiai úton sikerült megtermékenyíteni. Eugene békán megismételte a mutatóanyagot. Kémcsőben lubickoló apátlan ebihalakat figyelve arra gondolt, hogy béka-hímivarsejtek lehettek a csapvízben, amit használt. A kísérletek azt bizonyították, hogy még olyan egyszerű mechanikai inger is, mint egy tűszúrás, elegendő lehet a sejtszótódás megindítására, de a fejlődés nem tart soká. A partenogenetikus növekedő pete – az emberi zygotával szemben – csak feleannyi kromoszómát tartalmaz, ami miatt a fejlődés megáll. A klónozott sejthalmaz viszont – amely testi sejtől, nem pedig ivarsejtből származik – nincs ilyen hátrányban. A monoszomiás sejtek nemigen tudnak életben maradni (létrejöhét „nondisjunkcióval” vagy „kromoszómakésés” miatt alakulhat ki).

## A sex ratio alakulása

A genetikai nem már a fogamzás pillanatában eldőlt. Az ivartelepnek a fertilizációt követő 30. nap körül kialakulnak, szövettani vizsgálattal pedig 70 nap múlva lehet kimutatni.

A megtermékenyített petesejt, a zygota neme a kétféle ondósejten múlik. Az Y-kromoszómát hordozó androspermiumok száma több, mint másfélszerese az X-kromoszómát hordozó gynospermiumoknak. Ezt az arányt tükrözi az embriók neme, a nagyfokú fiú túlsúly azonban egyre csökken, és a szülés idejére már csak 105-107 fiú esik 100 lányra.

A legnagyobb veszteséget a fogamzást követő hetekben a kromoszómaeltérések okozzák, amikor is a súlyosan hibás egyedeket a természet szelektálja. A méhen belül folytatódik a magzatok elhalása, ami elsősorban a fiúkat sújtja. Tehát az Y-kromoszóma a fogamzástól számítva a terhesség alatt eliminálódik.

A mindössze 13 hétre tehető perinatalis időszak alatt nemcsak sok egyén hal meg, hanem a nemi arány is jelentősen eltolódik.

A fiziológiás terhesség 2. harmadában a nemi arányt sóval vagy prosztaglandinnal végzett terhességmegszakításból származó magzatokkal vizsgálták, és a nemi arány a terhesség korával csökkenő tendenciát mutatott. A sex ratio 112.

A 2. trimeszterben spontán világra jött magzatok sex ratiója 136,1. A kóros terhességek során világra jöttek között több volt a fiúmagzat (2, 3).

A gyermek neme alapvetően az apától függ, mivel az ondósejtek felében közepesen nagy X nemi kromoszóma, a másik részében pedig kis Y nemi kromoszóma van. A petesejtben csak X nemi kromoszóma van. A fogantatás pillanatában dől el, hogy melyik ondósejt termékenyíti meg a petesejtet.

Az Y-os ondósejt gyorsabb és sérülékenyebb. Ha a petesejt kiszabadulása idején szeretkeznek, akkor a gyors mozgású Y-os spermium termékenyítheti meg a petesejtet, és nagyobb az esély fiúra. Ezzel magyarázható, hogy a fogantatáskor 100 lányra 120 fiú jut.

Ettől kezdve az Y-kromoszóma eliminálódik (főleg vetéléssel), és a születési nemi arány megváltozik, 100 lányra 106 fiú jut.

A nemi szelekcióra nyilvánvalóan az ideális módszer a spermiumszeparálás, legkevesebb 90%-os megbízhatósággal az X és Y-kromoszómákat hordozó spermiumok szétválasztásában. Jelenleg a legfejlettebb módszer a nemi szelekcióra az X-kromoszóma-dúsításos spermiumfrakció, amelynek tisztasága 80-85%.

Szontágh és munkatársai 1962-ben „A spermiumok kétféle populációjának (X, ill. Y-kromoszómát tartalmazó spermiumainak) megoszlása emberi spermában” címmel az Orvosi Hetilapban dolgozatot közöltek. Gyakorlati alkalmazására nem került sor (4).

Szubfertilis férfiak spermiuma fejének DNS-tartalma kisebb. A Sumetrolim egyik komponensét (trimethoprin) a spermium fejében kimutattuk a prostatitis kezelése alatt, ami a nő biztonságos védekezését indokolja (5).

### **Pronucleus-eltávolítás**

Triplóid zygotából az egyik hím praenucleust kívánjuk eltávolítani. A poiploida az étellel összeegyeztethetetlen állapot. Eltávolítható a szám feletti női pronucleus is.

### **Blastomer biopsia praeimplantációs genetikai diagnózis céljából**

A genetikai megbetegedések (DNS) diagnosztizálására és a praeembryo nemének meghatározására szolgál. Négysejtes embryo, illetve 2-3 nyolcsejtes embryo esetén a blastomer eltávolítható.

Jelenleg a legrealisabb nemi szelekciós módszer a beágyazódás előtti embryo nemének megállapítása. Ez a módszer 95%-ig megbízható, és csak azon házaspárok számára megengedett, akik veszélyeztetettek nemhez kötött genetikai megbetegedésekre. Ilyen például a haemophilia és a színvakság.

Haemophilia csak férfiaknál fordul elő, bár a hibás gént nő is hordozhatja.

Ha a férfi színvak apával és normális látású anyával rendelkezik, színvakságát az anyától örökölheti, és nem apjától.

A kopaszság nemek által befolyásolt jellemvonás, aminek megnyilvánulása a hím nemihormon mennyiségétől függ.

Érdekesnek látszanak azon klinikai vizsgálatok, melyek szerint a legalább fél évig tartó orális fogamzásgátló használata után csökkent a fiúmagzatok száma (6).

A nagy fokú fiú túlsúly egyre csökken, és a szülés idejére már csak 105-107 fiú esik 100 lányra. A legnagyobb veszteséget a fogamzást követő hetekben a kromoszómaeltérések okozzák, amikor is a súlyosan hibás egyedeket a természet szelektálja. A méhen belül folytatódik a magzatok elhalása, ami elsősorban a fiúkat sújtja. Az Y-kromoszómát hordozó androspermiumok száma több, mint másfélszerese az Y-kromoszómát hordozó gynospermiumoknak. Tehát az Y-kromoszóma a fogamzástól számítva a terhesség alatt eliminálódik.

# A gonádok működése

## A petefészek

Születéskor a petefészek átlagos tömege 250 mg, a pubertas kezdetekor eléri a 4000 mg-ot.

Az őscsírasejtek (archiogoniumok) az ectodermában alakulnak ki a 24 napos embrióban, majd 4-5 hetes korban a gonádtelpekbe vándorolnak. Genetikai rendellenesség következtében őscsírasejtek nem alakulnak ki, vagy nem vándorolnak el.

A különböző érési fokon lévő tüszők sejtűs kötőszövetben helyezkednek el. Az elsődleges tüszőkben helyet foglaló oogóniumok száma már a 3-4 hónapos magzatban, a két ovariumban eléri az 5-6 milliót. A további hónapok során az elsődleges tüszők többsége megnő, az oogóniumok az első meiotikus osztódás profázisába jutnak, és oocyta stádiumban maradnak.

Ez a sejtciklus védelmet jelent számukra az atresiával szemben. Azok az oocyták, melyek nem kerülnek a meiosis I. előfázisába, a 7. hónaptól kezdve atresia következtében eltűnnek, és születéskor már nem mutathatók ki a petefészkekben.

A magzati élet 20. hete körül a legtöbb az oogoniumból átalakult oocyták száma (6-7 millió). Születéskor 300-800 ezer, pubertas idején 40 ezer körüli. Két élettani működésű X-kromoszóma szükséges az oocyták megmaradásához (7).

Az újszülött ovariuma 1-2 millió különböző fejlődési fokon lévő tüszőt tartalmaz, de ebből csak kb. 400 érik meg és jut el az ovulatióig. Ez azt jelenti, hogy az élet folyamán a primer tüszők 99,98%-a elsovsad (atretizálódik). Az újszülött petefészkekben lévő 300 000 folliculusból a változás korára csak néhány marad.

A folliculusok felhasználódása már a praenatalis korban elkezdődik, amit az is bizonyít, hogy az újszülött kolpocytológiai vizsgálata során tüszőérésre jellemző cytológiai képet észleltek. A toxaemiával és Rh-immunizációval szövődött terhességből származó újszülöttek kolpocytológiai képe hyperfolliculinaemiára utalt – vizsgálataink szerint (8).

Ismeretes, hogy az újszülött lányok hüvelyének baktériumflórája és vegyhatása sajátos elváltozáson megy keresztül. Röviddel a szülés után abban a szintenyészetben találjuk a Doederlein-bacillusokat, majd 10-12 nappal később ezek a gyermekkorra jellemző vegyes coccus-flórának adnak helyet.

Ezzel párhuzamosan változik a hüvelyváladék vegyhatása is, ami egyre savanyúbb lesz a Doederlein-flóra kifejlődéséig, majd annak kipusztulásával párhuzamosan a neutralponthoz közeledik.

A magzatmáznak jelentős folliculintartalma van. Jelentősebb mennyiségű magzatmáznak (és az ebben lévő folliculinnak) eltávolítása esetén a hüvelyváladék gyorsabban és nagyobb mennyiségben tartalmaz egyéb baktériumokat és fehérvérsejteket (9).

A primordialis tüszők átlagos átmérője 30-60  $\mu\text{m}$ , melyekben 9-25  $\mu\text{m}$  átmérőjű oocyta van. A primordialis tüszők 85 nap alatt fejlődnek Graáf-féle tüszökké.

Termékeny korban az oocyták növekedésnek indulnak, és a meioticus sejtosztódás metafázisába jutnak.

A ciklust megelőző havivérzés alatt megtörténik a tüsző kiválasztódása.

Általában 6-12 primer folliculus indul fejlődésnek.

A növekvő domináns folliculus termeli a keringésben lévő ösztadiol 90%-át.

A kialakult elsődleges tüszők 60  $\mu\text{m}$  feletti átmérőjűek.

A másodlagos tüsző (praeantralis) 120  $\mu\text{m}$  feletti átmérőjű. Harmadlagos vagy antralis tüsző 200-400  $\mu\text{m}$  átmérőjű. A legnagyobb gonadotrop érzékenységgel rendelkező folliculusokból alakul ki a Graáf-tüsző. Az oocyta még az ovulatiót követően is a meiosis metafázisában van, és csak a megtermékenyítést követően fejeződik be a teljes osztódás folyamata.

Az oocytákat a granulosa-sejtek táplálják, és oszlásukat gátló tényezőt is termelnek. A növekvő oocyta glycoproteineket választ ki, melyekből a zona pellucida alakul ki. Az interleukin (IL-11) szint az ovulatióra nem kerülő tüszőkben magasabb, ami az említett tüszők atresijában játszik szerepet.

A petefészektüszőket növekedési stádium szerint 5 csoportra osztjuk: primordialis, primer, praeantralis, antralis és praeovulatoricus (Graáf-féle) tüsző, a gonadotropin hormontól független a primordialis tüszőtől a praeantralis tüszőstádiumig, függő viszont a praeantralis tüszőstádiumtól a praeovulatoricus tüszőstádiumig.

A praeovulatoricus tüszőkből csak az az egyetlen tüsző fog dominánssá válni, amelyik a leggyorsabban kezdi meg az oestradiol termelését.

**A petefészek feladata:** a petesejt-szolgáltatás és a beágyazódáshoz szükséges hormonok termelése.

Az éretlen petesejtek (oogonium) az intrauterin fejlődés korai szakaszában vándorolnak a petefészkekbe. Sorozatos mitosisok eredményeként számuk a húszhetes korban 6-7 millióra tehető, majd lineárisan csökken, de a perimenopausában exponenciálissá válik. A tüszők fogvása terhesség, lactatio, illetve fogamzásgátlás mellett is folyamatos.

A petesejt (oocyta) a legnagyobb emberi sejt. A zona pellucida veszi körül, melynek vastagsága 15-20  $\mu\text{m}$ . A praeovulatoricus petesejt átmérője a zona pellucidával együtt kb. 150  $\mu\text{m}$ .

## Petesejtérés

A follicularis szakasz 10-14 napig tartó szakaszában a primordialis tüsző az első meiosis profázisában lévő petesejtből áll. A petesejt átmérője 45  $\mu\text{m}$ , az éretté pedig 130  $\mu\text{m}$ .

A pubertáskorig a primordialis tüszők nyugalomban vannak.

A növekedés megindulásával éri el a praeantralis stádiumot, amiben a petesejtet egy membrán, a mucopolisaccharid tartalmú membrán, a zona pellucida (20-30  $\mu\text{m}$  vastagságú) veszi körül. A granulosa-sejtek rétegződnek, és kialakul a theca-sejtek (corona radiata) rétege. A granulosa-sejtek közötti részekben folyadék gyűlik össze, ami üreg (antrum) képződéséhez vezet. Térfogata 25 mm átmérőjű. A tüszőérés utolsó állomása a praeovu-

latoricus tüsző kialakulása, ami a petefészek felszínét elődomborítja. Ovulatio előtt a petesejt leválik a tüsző faláról, és a tüsző folyadékban úszik a granulosa-sejtekkel együtt.

Ivarérett korban ezeknek kis része indul érésnek, és csak töredékük érik meg teljesen. A domináns tüsző (Graaf-féle folliculus) nagysága eléri a 20 mm-t. A Graaf-tüszőben a granulosa-sejtekkel körülvett oocyta excentricusan, a cumulus oophorusban helyezkedik el.

Belsejét folyadék tölti ki, amely a tüszőrepedés (ovulatio) folyamán magával sodorja a petesejtet. A tüszőhámsejtek protoplasmájában lipid szemcsék gyűlnek fel, és kialakul a sárgatest, ami ha megtermékenyülés nem következik be, kétheti fennállás után visszafejlődik. Egy-egy alkalommal több tíz éretlen primordialis tüsző indul fejlődésnek, és kb. 85 napba telik, míg egy eljut az ovulatioig. Amint a domináns tüsző kellő méretet ér (22-24 mm) és megfelelő steroidtermelő kapacitásra tesz szert, az ovulatiohoz vezető út beindul.

A GnRh kezdeti stimulusa, pulzatis formában érkezik a hypothalamusból. Az ovulatio az LH-csúcs kialakulásának kezdetétől számított 34-36 óra, és magát a csúcsot követő 10-12 óra múlva következik be.

A domináns tüsző a ciklus hátralévő részében csak egyetlen tüsző áll pozitív, ill. negatív visszacsatolási kapcsolatban a hypothalamus-hypophysis-ovarium-tengellyel.

A ciklus közepi LH-csúcs fellépése előtt néhány nappal emelkedni kezd a szérumprogoszteron-szint, ami erősíti az ösztrogén pozitív feed-back hatását, és elengedhetetlen a ciklus közepi LH-csúcs kialakulásához.

Az LH-peak elérése után a szérumsztradiol-szint csökken. Míg a follicularis fázis első felében az emelkedő szérumsztradiol-szint negatív visszacsatolás, a szérum FSH csökkenéséhez vezet, a ciklus közepén pozitív feed-back hatást fejt ki az LH felszabadulására. A ciklus közepén az LH-csúcs indukálja a petesejt második érési osztódásának befejezését.

Az ovulatiót követően fokozódik a granulosa-sejtek progoszteronszintézise, és kialakul a sárgatest. Legmagasabb az LH-csúcsot követő 8. napon. Késői sárgatest-fázisban csökkennek a steroidok és az LH, valamint FSH szint.

A praeovulatoricus folliculusban a prosztaglandin-szintézis folyamatosan emelkedik, és ovulatiokor éri el a csúcst (középidős fájdalom). A folliculus megreped, kiszabadul a petesejt, és a tüsző sárgatestté alakul (2 cm nagyságú).

Amennyiben terhesség nem jön létre, a corpus luteum – az ovulatiót követő 9-11. nap alatt – elsovad (corpus albicans). Terhesség esetén a hCG gyorsan emelkedő hatására a sárgatest tovább fennmarad. A hCG biztosítja a corpus luteum létfontosságú steroidképzését addig, amíg a terhesség 9-10. hetében a lepény át nem veszi ezt a funkciót.

Az érési folyamat az ovulatio előtt megáll a meiosis második szakaszának metafázisában, és csak a spermium bejutását követően fejeződik be, a petesejt DNS-tartalmát tekintve csak ekkor válik haploiddá.

A cytoplazma (ooplasma) fő sejtorganellumai a mitochondriumok (az összes aerob eukaryota sejt cytoplasmájában lévő sejtservecske, az ATP oxidatio-foszforilacio útján való előállításának központja), az endoplasmaticus reticulum és a Golgi-apparátus.

*Az anyai hatás „lényege az, hogy a petesejtek cytoplasmája olyan molekulákat – többnyire mRNS-eket és fehérjéket – tartalmaz, amelyek képződését az anya génjei kódolják.*

*Az anyai hatás molekulái a petesejtek érése során fejlődnek és válnak a petesejtek cytoplazmájának alkotójává azért, hogy a megtermékenyülést követően irányítsák az embriók életét” (10).*

*A petesejt nemcsak sziket tartalmaz, hanem olyan molekulákat is, amelyek az embryogenesis irányítják. A mendeli tulajdonságokat azok a gének kódolják, amelyek a sejtmagban vannak, és a kromoszómák DNS-ének szakaszai. Az anyai hatásért a cytoplazmában lévő főleg RNS-, valamint fehérjemolekulák felelősek. Az anyai öröklődés a kloroplasztokban, valamint a mitochondriumokban lévő DNS- molekulákkal kapcsolatos. Az anyai öröklődés: az utódok külleme (fenotípusa) mindig olyan volt, mint az anyjuké, ezért az öröklődés típusát anyai öröklődésnek nevezték el (extranuklearis vagy ekstrakromoszomális öröklődésnek is nevezik). Az ember ép mitochondrialis DNS-e 16 569 bázispárból áll (10).*

A petesejt cytoplazmájában lévő mitochondrialis DNS rendellenessége számos súlyos betegséghez és meddőséghez is vezethet. (Mitochondrium = az összes aerob eukariocytá sejt cytoplazmájában jelenlévő sejtszervecske, az ATP oxidatív foszforiláció útján való előállításának központja. Eukariocytá = valódi maggal rendelkező sejt. Aerob = oxigén jelenlétét igénylő.) Az oxigén jelenlétét igénylő valódi maggal rendelkező sejt cytoplazmájában jelenlévő sejtszervecske, az ATP oxidatív foszforiláció útján való előállításának központja.

A beteg petesejt magja egészséges, de a cytoplazmában lévő mitochondriumok DNS-mutációt hordoznak.

Cytoplazmacsere elvégzése lehetővé teszi, hogy ezeknek a betegeknek gyakorlatilag saját egészséges gyermekük szülessen. A sejtmagtól megfosztott donor petesejtjébe ültetik a beteg petesejtjének sejtmagját (11).

## Spermiogenesis

**A herében** lévő Sertoli-féle dajkasejtek a spermiumok érését szolgálják, a Leydig-sejtek pedig a férfi hormonokat termelik.

A magas környezeti hőmérséklet miatt (criptorchismus, farmernadrág viselése, stb.) miatt a herék elvesztik spermiumtermelő képességüket. Kétéves kor után a le nem szállt herék morfológiailag károsodnak.

A herében két célszerv található: a spermiogenesis végző tubuli seminiferi és a tubulusok közötti interstitiumban elhelyezkedő Leydig-sejtek, melyekben az androgénképzés zajlik.

A Sertoli-sejtek (a női nemből a granulosa-sejtek felelnek meg) androgén binding protein (ABP) secretiója jelentős mértékben függ a hőmérséklettől (criptorchismus vagy hőhatás).

Az emberi herében kb. 200 leány van. Minden egyes leányban 2-3 tubulus seminiferus foglal helyet. A kanyarulat csatornák lumenét különleges hám béleli, az ún. csírahám (epithelium germinativum). Ez a hám termeli a spermiumokat.

Az őssejtek mitosis útján spermatogoniummá alakulnak. A fejlődő sejteket a Sertoli-sejtek táplálják.

A germinális hám a pubertas kezdetéig kizárólag spermatogoniumokból áll. Ekkor indul meg a spermiogenesis folyamata, amely normális körülmények között az élet egész folyamán át tart.

A spermiumok képződése a pubertaskorban kezdődik, és érésük során az ún. Sertoli-sejtek táplálják („dajkálják”).

A spermiumképzéshez spermatogoniumok mitotikus osztódása szolgáltatja a közvetlen előalakot. A diploid spermatogoniumból képződő primer spermatocystából a meiosis első szakaszában két haploid szekunder spermatocysta képződik. Ezek kromoszómaszáma ugyan fele a diploid sejtekének, de a teljes DNS mennyisége megegyezik azokkal. A meiosis második szakaszában a két kromatida elválik egymástól, és az osztódás során képződő utódsejtekbe (kerek spermatida) vándorol. A spermatogenesis szakasza lezárul, és kezdetét veszi a spermiogenesis, és kialakul a spermium. (A spermiogenesis folyamata normális körülmények között az élet egész folyamán át tart.)

A fejben lévő kromatinállomány az ondósejt legértékesebb része, mert itt található a DNS (desoxiribonucleinsav). Szubfertilis férfiak spermiuma fejének DNS-tartalma kisebb.

Normospermiais esetekben a trimethoprim magasabb koncentrációban van az ejakulatumban, mint a szérumban. Ezek az adatok a prostata jó szekréciója mellett szólnak. Prostatagyulladás esetén a sulfamethoxazol és a trimethoprim egyformán alacsonyabb koncentrációban van az ejakulatumban, mint a normál esetekben.

Az a tény, hogy a készítmény kimutatható mennyiségben található az ejakulatumban, a jó terápiás lehetőség mellett szól. A spermium fejébe jutott kis mennyiségű sulfamethoxazol a humán reprodukciót nem befolyásolja.

A trimethoprim magasabb koncentrációban van jelen az ejakulatumban, és a spermium fejében, mint a szérumban, ezért prostatitis kezelés alatt a nő fogamzásgátlása javasolt, mivel a szer teratogén hatású (5p).

A spermatogonium spermiummá érése  $74 \pm 4-5$  nap. A spermatranszport 14 nap. Tehát a meddőség kezelésének 90-100 napig kell tartania.

A dűlmirigy (prostata) a húgyhólyag alsó részén helyezkedik el, rajta keresztül vezet a húgycső. A prostata mirigyei a húgycsőbe nyílnak, váladékuk hígítja az ondóváladékot, és serkenti a spermiumok mozgását.

Természetes megtermékenyítés prostata nélkül nem lehetséges.

A spermaplasmában lévő fruktóz a Leydig-sejtek funkciójáról ad felvilágosítást. A spermiumok mozgási és tápláló energiáját adja, a fructolysis végterméke tejsav. A citromsav kizárólag a prostata terméke. A hialuronidáz a petesejt körüli corona radiata sejtek leválasztásában játszik szerepet. Ezen múlik a blastula kialakulása és megtapadása, különben vetélés következik be (akár habituális abortus is).

Az ejakulatumban lévő fruktóz a spermiumok mozgásához szükséges energiát szolgáltatja. Prostata eredetű a fibrinolizin, ami az ondó elfolyósodásáért felel, szabad levegőn egy órán belül történik meg. A spermiumplasma transamináz, vagy a savanyú foszfatáz is a prostatamirigy terméke.

Elektroliteket és nyomelemeket, mint a cink és mangán, a prostataváladék tartalmaz.

A herecsatornából a spermiumok a mellékherébe kerülnek, ahol fiziológiás érésen esnek át, de ezek még nem képesek megtermékenyíteni a petesejtet, előbb át kell esniük a kapacitációs folyamaton. Ennek helye in vivo körülmények között a cervicalis nyák, ahol a spermiumok elválnak az ondóplasmától. A spermiumok felszabadulnak az inaktíváló szubsztanciától és alkalmassá válnak az acrosoma-reakcióra.

A mellékhere a spermiumok továbbításában játszik szerepet. Az ondóhólyag a spermiumok tárolását, ondóváladék termelését végzi, ami az ejaculatum megalvadását okozza.

A hímvessző (erectilis test) szerepe a spermiumok eljuttatása a méhszáj környékére. Az erectio mechanizmusa idegrendszeri szabályozás alatt áll. A sexualis élvezet kapcsán bekövetkező ejaculatio reflexközpontja a TH12-L2 gerincvelői szegmentumban van.

A prostata nem életfontos szerv, a hólyag alsó részén helyezkedik el, melyen keresztül vezet a húgycső, ami a hímvesszőbe folytatja útját. Szélesebb alapi részével (bázis prostaticae) szorosan hozzáfekszik a hólyag fundusához, lefelé tekintő csúcsával (apex prostaticae) pedig a medence fenekén nyugszik.

Orvosgyakorlati szempontból legnevezetesebb a hátsó felszínének érintkezése a végbéllel, amelytől csak egy vékony, laza szövésű kötőszövetlemez választja el. A prostata hátsó és két oldalsó felszíne a végbél felől jól kitapintható.

A prostata a végbél kanyarulatában ül, ha a bélhám sérül, könnyen befertőződik, idült gyulladás alakul ki („male adnexitis”). A dűlmirigy a bélből fertőződik, ahol sok száz mikroorganizmus él.

Savós gyulladás esetén a lizozim a spermiumok falát feloldja és megbénítja a mozgásukat. Súlyosabb a fibrines gyulladás, mert a fibrin a spermiumokat agglutinálja. A fehérvérsejtek, gennysejtek vagy vörösvértestek megjelenése a vizeletben masszív fertőzöttségre utal.

A prostata mirigyei által termelt glycoprotein, a prostata specifikus antigén (PSA), ami a prostatarák és megbetegedések indikátora.

### *A férfimedddőség biokémiai okai*

Kémiai ártalmak: Az ételbe, levegőbe, ivóvízbe jutó toxikus anyagok (ólom, higany, kadmium) a rendkívül érzékeny csírahámon jelentős károsodást váltanak ki. A DDT (dichlor-diaethyl-trichlorethan) a juhoknál aspermiát okoz.

Élvezeti szerek: a dohányzás miatt szűkülnek a here végartériái, ami spontán gyógyulhat. Az idült alkoholizmus a spermaplazma fokozott nyákosságát okozza, és így a spermamozgás csökkenéséhez vezet. A kábítószeres is fertilitáscsökkentő hatásúak. Gyógyszer-mellékhatások a here funkcióját hátrányosan befolyásolják. A Sumetrolim trimethopirin komponense átjut a spermium fejébe (5).

Fizikai ártalmak: távolsági sofőrök (mumps-láz, kohászok, tűzoltók), vibrációs ártalom (traktorosok), ionizáló sugárzás (röntgenterhelés).

A farmernadrág viselésével a herék kis helyre vannak szorítva, ami rontja a herék működését és oligospermiát okoz. Gyermekkoromban nyáron láttam, hogy az öregemberek bő szárú, bokáig érő, szellős gatyában jártak.

Mechanikai sérülések (bevérzés, hegesedés) miatt a tubulusok nem regenerálódnak.

Az újszülött első vizsgálata során fiú magzatnál megtapintják a heréket a scrotumban. Le kell írni, hogy herék a borékban, mert az biztosítja az élettani hőmérsékletet, vagy ha valamelyik here nem tapintható, akkor azt, hogy nem szállt le, a hasüregben vagy az ingvinális csatornában helyezkedik el. A rejtett heréjűséget (cryptorchismus) műtétilag meg kell oldani, mert meddőséget okozhat, és rák is fejlődhet ki belőle, ha nem a természetes helyén található.

Immunológia: A spermaellenes antitestek a spermiumok termelődését, termékenyítő funkcióját, vagy magát a sejtet károsítják. Az infertilitás 3-7%-áért tehető felelőssé a spermaellenes antitest.

Az ondóutakon belül a spermiumot a membrana basalisból és a Seroli-sejtek nyúlva-nyáiból felépülő vér-here barrier védi. Ha valamilyen károsító tényező hatására a védőgát átjárhatóvá válik, a felszívódó spermiumok ellenanyag-termelést indítanak el. Ezen anyagoknak (hyaluronidáz, akrozin) meghatározó szerepe van a spermium-petesejt-fúzió biológiájában (kapacitatio, acrosoma-reactio, penetratio), mely funkciót az ellenanyag jelenléte károsít. Spermaellenes ellenanyag kialakulhat férfiban a saját spermiumával szemben, vagy a partner női szervezetben.

A fertilitási zavar miatt vizsgált férfiak 10%-ában spermaellenanyag mutatható ki, ami a motilitást csökkenti. Glycocorticoid adása javasolt a feleség ovulatioja előtt 3 héttel, egy héttig. Sperma-antitest kimutatható nőkben is, vitatható, hogy ez okozná a sterilitást, hiszen sok terhesben is megtalálható.

### *A férfimeddőség pszichogén és egyéb szervi okai*

A penis merevedési elégtelensége nagyobb részben lelki eredetű. A vegetatív (belső szerveket irányító) idegrendszer két részre osztható. A szimpatikus idegrendszer a szervezetest a létért folytatott küzdelemre készíti fel (stressz vagy általános adaptációs syndroma). A pulzus, vérnyomás, vércukorszint és a vér térfogata megnövekszik. A vérellátás redistribúciója következik be (szív, tüdő, vázizomzat) a hasi szervek számára. A paraszimpatikus idegrendszer a hasi szervek működését helyezi előtérbe a szív stb. rovására. (Kellemes ingerek váltják ki, míg a kellemetlenek a szimpatikus idegrendszert). A merevedést a paraszimpatikus serkenti, míg a szimpatikus gátolja.

Sas profnak az volt a megfigyelése, hogy az oligospermiás férfiak zöme szakállat visel, mert mások előtt a szőrzettel igyekeznek bizonyítani férfiasságukat. A laboratóriumi vizsgálat nagyrészt igazolta a feltételezését.

Morris-syndroma (testicularis feminisatio): szeméremszőrzet hiányával jár (hair-less women).

Az öregedés során az ejaculatumban eltérések mutatkoznak, a germinalis epithelium degeneratív változást szenved, a tubulusok hegesednek, csökken a Sertoli-sejtek száma és aktivitása.

A fertilitási kapacitás csökkenését az oxidatív stresszállapot váltja ki, mely időskorban jellemzőbb az ejaculatumra.

A terhességi arány az 50 éves férfiaknál 20%-kal alacsonyabb, mint a 20 éves korosztályban. Az IVF, ICSI révén több a lehetőség terhesség elérésére ebben a korosztályban is.

A tesztoszteronszint életkori csökkenése miatt gyengül a férfiak libidója, a nemi érintkezések száma, melyek csökkentik a fogamzásra alkalmas lehetőségek számát.

Statisztikailag erős korreláció áll fenn az apai életkor, valamint az ondó volumene, a motilitása, a morfológiai és nem fragmentált sejtek aránya között. Ezen túlmenően – az anyai életkort is számításba véve – az ötvenéves apák által nemzett várandósságok aránya 23-38%-kal kevesebb, mint a 30 évesnél fiatalabb férfiak esetében.

Életmódi tényezők is társulhatnak az idősödéshez, mint az elhízás, dohányzás, vagy marihuánahasználat, melyek hozzájárulhatnak a kedvezőtlen reprodukív kimenetelhez.

A DNS-fragmentáció gyakrabban fordul elő, ilyenkor gyakoribbak a mutációk is, ez magyarázza a vetélések és fejlődési rendellenességek emelkedett előfordulását (12, 13).

„Sertoli-cell-only”-syndroma: más néven germinális sejt aplasia számos ok következménye lehet (a germinális sejtek veleszületett hiánya, genetikai defektusa vagy androgén-rezisztenciája). Herebiopsia kapcsán a germinális elemek teljes hiányát találjuk (azoospermia, normális virilizációval és normális konzisztenciájú herékkel). A gynecostasia hiányzik (14, 15).

Kartagener-syndroma esetén a herebiopsiás anyag vizsgálata normális eredményt ad, a spermazám megfelelő, de a motilitási erőtér csökkent, vagy hiányzik.

A motilitás változásának oka nemcsak a tesztoszteron hiánya, hanem az ejaculatum cinktartalmának a csökkenése.

Az immotilis cilia syndroma olyan elváltozás, amely a spermiumok mozdulatlanságával jár.

## Kezelés

Retrográd ejaculatio esetén az ondókilövellés nem a külvilág felé, hanem a hólyagba történik. Postcoitalis vizeletben kimutathatók a spermiumok. Megoldást a vizeletből izolált spermiumokhoz történő asszisztált reprodukció jelent.

A magas vérnyomás kezelése kapcsán Karády prof a jegyzetében leírta, hogy a Padutin nevű antitenzív szer retrográd ejaculatiót okoz, ami azt jelenti, hogy az ondó nem a húgycsőbe, hanem a húgyhólyagba kerül.

Intraplasmaticus spermium injectio (ICSI) nagy sikert hozott a hímvarsejt morfológiai rendellenességeivel járó súlyos androgén eredetű meddőségek kezelésében, mint a spermium acrosoma hiánya.

Lehet végezni ejaculatumból származó spermiummal, mellékheréből vagy heréből nyert hímvarsejttel.

A direkt sebészi spermiumnyerés célja a genitáliákból szövet vagy spermium nyerése és az izolált spermium asszisztált reprodukciós felhasználása.

Az asszisztált „hatching” az embriók beágyazódását hivatott elősegíteni. A zona pellucidán nyílást okoznak („megrepsztk a burkot”), amely segíti az embryo könnyebb kiszabadulását a zona pellucida alkotó burokból, hogy a méhnyálkahártyába ágyazódjon, és ott megtapadjon. Akkor kerül rá sor, amikor a zona pellucida túlságosan vastag (több, mint 15  $\mu\text{m}$ ) és a beágyazódás sorozatos elmaradásáért tehető felelőssé. Az implantációs ráta 18%-ról 25%-ra emelhető.

## Megtermékenyítés

A normális ondóváladék 15-30 percen belül elfolyósodik. Az állás következménye a spontán agglutinatio, 30 perc után valódi agglutinatio következik be. A mozgó alakok száma 40 percen túl csökken. Ezt a folyamatot a prostatában termelődő enzimek irányítják. Állás után lúgos irányba tolódik el, mivel a szén-dioxid távozik belőle, ami védelmet jelent a spermiumok számára a hüvely savas közegével szemben. Azok a spermiumok, amelyek saját erőből nem tudnak a cervixnyákba hatolni, elhalnak a hüvelyben.

Másfél perccel (90 másodperc) az ejaculatiót követően ki lehet mutatni a spermiumokat a cervixnyákban. 5 perccel később a méhösszehúzódnások a spermiumokat a méhkürtbe juttatják. A fertilitásban nem azok a spermiumok vesznek részt, amelyek leghamarabb jutnak a kürtbe, hanem azok, amelyek a cervixnyákban és a kürt isthmicalis szakaszában kolonizálódnak, mintegy „erőt gyűjtve”, sokkal lassabb mozgással érik el a kürt ampullaris szakaszát, ahol létrejön a petesejttel való találkozás. Ez a folyamat jelentős spermiumvesztéssel jár.

A hüvelyboltozatba kerülő 200-300 millió spermiumból csak kevesebb, mint 200 éri el a petesejtet. A spermiumnak néhány órát a női nemi tractusban kell tölteni ahhoz, hogy képessé váljon a petesejtbe történő penetrációra (kapacitatio). A kapacitatio során a spermium nagyobb sebességre tesz szert, ami a petesejt zona pellucidáján való áthaladáshoz szükséges. A fertilitatio az ampullaris szakaszban következik be, az ovulatiót követő 12-24 óra között. A spermiumok 48 óráig termékenyítőképesek.

Megtermékenyítéskor a második – haploid kromoszómaállományt tartalmazó – sarkitest kilökődik a petesejtből. A spermiumból bekerülő kromoszómagarnitúra visszallítja a diploid kromoszómaszámot a megtermékenyített petesejtben.

Az endometrium (target organ) alsó basális rétegre és felső – a ciklikus változásokban is részt vevő – funkcionális rétegre, amin belül megkülönböztetünk strómából álló stratum compactum és az alatta lévő stratum spongiosumot.

Az endometrium az ovulatio idejére eléri a 8-10 mm-es vastagságot. Az ovulatiót követő 3. napon a sejtmag alatt glycogen tartalmú vacuolumok jelennek meg. A stroma deciduává alakul, ami alkalmas a zygota befogadására.

Amennyiben terhesség nem következik be, 12-13 nappal az ovulatiót követően fehérsejt és vvt. jelenik meg a strómában. Az endometrium lebontásában a PGF2 $\epsilon$  (prostaglandin) mennyiségének a megemelkedése játszik fontos szerepet.

Ezután az ösztadiol hatására megindul az endometrium regenerációja.

Ha a szokásosnál vastagabb és merevebb a zona pellucida, akkor nem tud megtermékenyülni a benne lévő petesejt.

A fogamzás megtörténte után a blastocysta állapotban az embryót körülvevő burok, a zona pellucida fokozatosan elvékonyodik, majd a megtermékenyítést követő 6-7. napon megnyílik, és az embryo kibújik belőle. Ha a folyamat valamiért zavart szenved, és az embryo nem képes kibújni a zona pellucidából, a beágyazódás nem következik be, aminek vetelés a vége.

### A megtermékenyítés útja

A hüvely savas (pH: 4,4-5,5) vegyhatása a spermiumokra is gátlóan hat, ezért azok a lúgos vegyhatású nyakcsatorna irányába haladnak. A nyálkahártya bő hajszálérhálózatából származó transzudatum tartja a hüvelyt nedvesen. A hüvelyhamban ösztrogének hatására glikogén halmozódik fel, amit a Döderlein-féle lactobacillusok lebontanak és tejsavat termelnek, ami távol tartja a kórokozó mikroorganizmusokat. A tejsavbacillusok pusztulása agresszív fertőzés, antibiotikus kezelés hatására jön létre, idősebb korban ösztrogénhiány miatt következik be. A hüvely mindig tartalmaz baktériumokat, a méhüreg viszont nem.

A méhnyak nyákja a spermiumok számára átjárható („páfránylevel-rajzolat”). Gazdag ásványi sókban, hormonokban és energiahordozókban, melyek lehetővé teszik a spermiumok küldetésének teljesítését. Az ondóváladékban található, megtermékenyítést gátló (dekapacitációs faktor) anyag eltávolításában fontos szerepet játszik.

A méhnyálkahártya önálló betegsége meddőséget ritkán okoz (endometritis tuberculosa, hyperplasia gland. cystica). Az erős méhkaparás Asherman-szindrómát okoz (a méh fala összetapad), műtéti kezelést igényel. A myometriumban lévő myoma subserosum uteri meddőséget, vetélést és koraszülést okoz. Progeszteron hatására a deciduában glikogén raktározódik el.

**A petevezetők szerepe** a zygota továbbítása a méhüreg felé.

A petevezetőből és méhüregből vett folyadék fiziológiailag különböző környezetet jelent a fejlődő embryónak.

A kürt belsejét egyrétegű hengerhám borítja, melyek a petesejtet a méh ürege felé sodorják. A fimbriák elősegítik a petesejt helyes irányú vándorlását. A spermiumok a méhüregen keresztül a petevezetőbe vándorolnak, és kölcsönhatásba kerülnek az epithelialis sejtekkel. A fertőzés (kankó) elpusztítja a csillószőrös hengerhámot, és elzáródik a petevezető (salpingitis chronica sed verosimiliter gonorrhoeica). A méh hashártya borítéka, a perimetrium betegsége a petevezető elzárása révén akadályozza a fogamzást. Régen a genitalis tuberculosis miatt záródtak el a kürtök (salpingitis isthmica nodosa tuberculosa).

**A megtermékenyülés** helye élettani körülmények között a petevezető.

A comulus fontos szerepet játszik a petesejt vándorlásában a petevezetőn keresztül. A comulus-sejteket összekötő hyaluronidáz mátrix lebontása a spermiumok közreműködésével történik enzimes és mechanikus hatásra.

A petesejt érettségi állapotát hagyományosan a comulus petesejt komplex szerkezete alapján határozzák meg.

A petesejt a tuba uterinába jut, míg a tüszőből sárgatest alakul ki. Ha a petesejt megtermékenyül és az embryo beágyazódik, a trophoblastok által termelt hCG fenntartja a corpus luteum működését. Amennyiben terhesség nem következik be, a sárgatest működésének hanyatlásával a ciklus befejeződik, és megkezdődik egy újabb.

A spermiumok hiperaktív mozgásán kívül, a spermium membránproteinjének hyaluronidáz aktivitása is szükséges a cumuluson való áthaladáshoz.

A spermium eljut a zona pellucidához. A kapcsolódáshoz inkább acrosomára és fejre van szükség. A spermium fejének első kétharmadát az ún. acrosomasapka foglalja el, amely hyaluronidázt, akrozinot és foszfátot tartalmaz.

A petesejt közelében a spermium átesik az ún. acrosoma-reakción, az enzimek kiszabadulnak és lehetővé teszik a spermium petesejtbe történő bejutását.

Az acrosoma-reakció beindításához a zona glycoproteinje, valamint az ondósejtek által termelt glicoprotein és proteinhez kapcsolt progeszteron szükséges.

A receptorok az acrosoma-membrán lebomlásával felszínre kerülnek, és ezzel a spermium és petesejt szorosan kapcsolódik össze. A spermiumból kiáramló acrozin és egyéb proteolitikus enzimek megemésztik a zona pellucidát, amelyen a spermium át tud hatolni.

A fark középharmadjában elhelyezkedő mitochondriumok szolgáltatják a mozgáshoz szükséges energiát.

A petesejt képes kiválasztani a számára legmegfelelőbb spermiumot. Csak egyetlen spermium termékenyít meg, de ehhez szükséges több tízezer spermium. A hímivar-sejtek hyaluronidázét tartalmaznak, amelyek leoldják a zona pellucidát, és az egyetlen kiválasztott spermium megtermékenyíti a petesejtet. Az anyai szervezet genetikai és/vagy immunológiai szempontok alapján elutasíthatja a megtermékenyített petesejt beágyazódását (praeimplantációs szelekció). A zygota menstruáció formájában kilöködik. A prae-natalis szelekció egyet jelent a spontán vetéléssel.

A compactio utáni állapot anyagcsere szempontjából jelentősen eltér az első szakasztól: glucose a fő szénforrás, nem esszenciális és esszenciális aminosavak felhasználása, különböző típusú sejtek, embryonalis genomok hatása.

### *Implantatio*

Az implantatio (beágyazódás) során a blastula hozzátapad a deciduához és először az epitheliumot, majd az anyai keringési rendszert penetrálja. A beágyazódás 2-3 nappal azt követően kezdődik, hogy a megtermékenyített petesejt a méh üregébe került. A kiindulási pont, amikor a blastocysta az epitheliumhoz símul. Ennek előfeltétele, hogy a zona pellucidát az uterusban lévő folyadék (enzim) feloldja. A sikeres beágyazódáskor a praeembryónak is megfelelő érettségi fokon kell lennie. Végül a trophoblast egyes epitheliális sejtekkel egyesül. Ekkor keveredik az embryonalis és maternális cytoplazma először.

A blastula által felszabadított széndioxid bikarbonát formájában a blastula felszínének pH-emelkedését okozza, amely fokozza a blastocysta adhaesiós képességét. A másik lehetséges anyag a histamin, amely felelős lehet a decidualis átalakulás megindításáért.

A postovulatio 12. napon az implantatio komplett. A terhesség 6. napja körül a trophoblast hCG-t kezd termelni, de pontos ideje, hogy az epitheliumon való átjutása előtt vagy után következik be, nem ismert. A 7. terhességi héttől a sárgatest működése visszaszorul. A 12. héttől a placenta steroid termelése dominál.

A haemochorialis méhlepény kialakulása a beágyazódás után a megtermékenyítést követő 7. naptól indul meg.

A törzsfejlődés során a placentáció is jelentős fejlődésen ment keresztül az egyszerű epitheliális placentációtól a monochoriális placentációig. Olyan tendenciák érvényesültek, amelyek a magzati és az anyai keringést egymáshoz közelebb hozták.

Különösen fontos ugrás következett be az emberben. A két keringés közelebbre kerülése az anyagcsere lehetőségét fokozta. Az anyai vér és a magzat közvetlen kapcsolata

a méhlepényen keresztül, a lepényi elemek és az anyai vérerek közvetlen kapcsolatba kerültek. A haemochorialis placentáció jellemző képviselői a rovarevők, a denevér, a majom és az ember.

A filogenetikai fejlődés magával hozta a kedvező anyagcsere-folyamatot, ami biztosan a magzat javát szolgálja, de nem kívánt eredményül kaptuk a sok vérvesztéssel járó szövődményeket.

A törzsfejlődés során az emberben és néhány állatfajtában (majom, denevér, sertés, rovarevők) az anya és magzat közötti anyagcsere olyan közvetlen formája alakult ki, ami a magzat számára biztosítja a méhen belüli jó táplálást, viszont nem kívánt eredményként kaptuk a terhességgel és szüléssel járó vérzést. Az anya és a magzat közvetlen kapcsolata a szülés pillanatáig fennáll, de még a lepény leválásával sem fejeződik be a vérzés lehetősége.

A magzati homeostasis, így az elektrolit- és sav-bázis egyensúly meghatározott szinten tartása is a filogenezis során kialakult tulajdonság. Az intermedier anyagcsere-folyamatok és az enzimrendszerek zavartalan működése meghatározott pH-milióhoz kötött. A homeostasis megbomlásában elsődleges a hypoxia.

Szontágh prof tette fel a kérdést. Honnan tudja a sárgatest, hogy a petesejt megtermékenyült? Ezért neki mindaddig fenn kell maradnia, míg a lepény át nem veszi a funkcióját.

Vizsgáltuk a cervicalis proszttaglandin hatásmechanizmusát az első trimeszterben, és megállapítottuk, hogy a progeszteronszint lényegesen csökken a szer hatására. Ha a terhesség nem következik be az endogen proszttaglandin luteolyticus hatására a corpus luteum elsorvad, és elmarad a progeszterontermelés is, ami a terhességet fenntartja.

A megfogant terhességek 15-20%-a végződik sikertelenül. Az első trimeszterben előforduló magzati veszteség a terhességek számát tekintve 12%-ra tehető. A spontán vetélések 90%-ában a fejlődő embryo rendellenessége felelős a fogamzás megszakadásáért.

### *Miért nem lökődik ki a zygota?*

A méhen belüli magzat az anyai és apai fehérjék keverékének birtokosa, ezért nehezen képzelhető el, hogy miért nem esik a szöveti védőreakciók áldozatává már a terhesség legkorábbi időszakában.

Az élő terhesség kialakulásának a legfontosabb feltételei:

- a jó minőségű petesejt megtermékenyítése egészséges hímivarsejttel,
- a blastocysta sikeres beágyazódása,
- az anyai immuntolerancia kialakulása,
- a méhlepény hormonális és metabolikus működése.

Fogamzásgátlás-mentes menstruációs ciklus során a tüszőrepedés idején történt együttlét esetén a fogamzás létrejöttének esélye 20-25%-ra becsülhető. A gyermekekre váró meddő nők esetében a subklinikai vetélés 70%-ban fordul elő, szemben a nem meddő nők esetében észlelt 21%-os vetelési aránnyal.

Ennek magyarázatára három feltevés merült fel. Összefoglalva: a magzat, mint idegentest sikeres fejlődését a következő tényezők biztosítják.

1. Anatómiai és védekezési gát biztosítja az anya és a magzat elkülönülését, megakadályozva az anyai ellensejtek átjutását a magzati keringésbe. Ebben a legfontosabb szerepet a csírahólyag külső rétege játssza, a peteburoknak és a méhnyálkahártyának csak átmeneti jelentősége van. Valószínű, hogy a csírahólyag külső rétege kiváltságos védekezési szerepét valamilyen elfedő rétegnek köszönheti.
2. Magzati sejtek által kiváltott védő ellenanyagok a celluláris védekezés ellen hatva a védőgát működését mintegy kiegészítve elősegítik a magzat zavartalan fejlődését.
3. Az anya és a magzat közötti genetikai különbség előnyösen befolyásolhatja a terhesség lefolyását.

A megfogant embryo genetikailag félig idegen az anyai szervezet számára – mondja Petrányi Győző professzor. Szontágh prof szerint a megtermékenyített petesejt (zygota) az anyai szervezetben egy graft (átültetett szövet), allograft (idegen), aminek van a befogadó szervezettel szemben reakciója, a graft versus host.

Mindezek ellenére az esetek zömében megtartható a terhesség, mert a teherbe eséskor olyan anyai immunválaszok indulnak be, amelyek megakadályozzák a kilökődési reakciót. Ha ez nem működik, vetélés vagy ismétlődő vetélés (habituális) következik be.

El lehet érni az idegen szervekkel szembeni tűrőképességet – mondja Petrányi professzor. „A hazánkban Perner Ferenc professzorral elkezdett élő donoros veseátültetések hozták meg a megoldást. Amelyik betegnél kellett, javítottuk az immunológiai tűrőképességet úgy, hogy a donor fehérvérsejtjeivel oltottuk a befogadót. Amikor kialakult a védelem, be lehetett ültetni a vesét” (16).

„Az ismétlődő vetélés olyan, mint egy szervkilökődés: ugyanaz a szöveti elégtelenség mutatkozik a magzattal szemben, mint a transzplantációnál. Ha pedig hasonló folyamat játszódik le, hasonló lehet a gyógy mód is.

Az első terhesség több, mint 10%-os valószínűséggel vetéléssel fejeződik be Pajor Attila professzor szerint. Tapasztalata szerint az utóbbi években növekedett a habituális vetélők száma, ami a nők társadalmi szerepének megváltozásához köthető. A habituális vetélés poliaetiológiájú, ezért a kezelése sem lehet azonos.

A habituális vetélés 10 százalékáért a sárgatest elégtelensége felelős. „A thrombosison átesett nőknél nemcsak a koraszülés, de a középidős és az első harmadban bekövetkező abortusok száma is emelkedett”, korábbi kutatása szerint.

A terhességmegszakítás után is gyakori a vetélés és koraszülés, ami minden bizonnyal azzal magyarázható, hogy sérül az anyai szervezetben az immunválaszok beindulásának mechanizmusa, amelyek megakadályozzák a kilökődési reakciót.

A gesztogén hatóanyagot tartalmazó készítmények a terhesség megtartásában olyan szerepet töltenek be, mint a progeszteron. A terhesség fenntartásában kimagaslóan leghatásosabb az allylöstrenol (Gestanon), magyar válatozata a Turinal. Ovulatiogátló hatása minimális, de a deciduoma-tesztben leghatásosabb készítmény, ezért a nyálkahártya alkalmas a megtermékenyített petesejt befogadására.

Sárgatest-elégtelenség következtében fellépő meddőség, habituális vetélés és fenyegető vetélés kezelésében a dydrogeszteron (Duphaston) fontos szerepet játszik. Lehetőség szerint már a fogamzást megelőzően el kell kezdeni a dydrogeszteron adását.

Sas professzor már az 1970-es évek végén adott egy retroprogeszteronról (Duphaston) szóló gyári leírást, amit fenyegető vetélés kezelésére adtak. A készítményt költséges volta miatt nem vásárolták meg. Nálunk a Turinal volt forgalomban, ezért elsőként egy csanádpalotai asszonynál kezdtem el a kezelést, aki előzetesen tizenegy spontán vetélésen esett át.

1990 tavaszán Kairóban tartottam két előadást, köztük húsz habituális (szokványos) vetelő terhesség előtti gesztagen anyaggal (Gestanon, a magyar gyártmányú Turinal) történő előkezeléséről számoltam be. Már a terhesség bekövetkezte előtt napi egy tablettát adtam a betegeknek, ami elégséges volt ahhoz, hogy a méh nyálkahártyáját kellően előkészítse a megtermékenyített petesejt befogadására, mivel nem akadályozta meg a szer a peteérést (17).

Most az *in vitro* fertilisatio előtt adják a Duphaston nevű készítményt a méhnyálkahártya decidualis átalakítása céljából. A terhesség megmaradása azon múlik, hogy meg tud-e tapadni a zygota a decíduában.

# Mi bizonyítja, hogy a magzati élet a fogamzás pillanatától kezdődik?

1. Két élő ivarsejt találkozik, a két haploid kromoszóma egyesül, és egy pluripotens élő sejtben (zygota) folytatódik.

A két ivarsejt egyesülése, a megtermékenyülés folyamata közel 24 óráig tart.

A proteolyticus enzimek hatására létrejövő tüszőrepedés során 130-150 µm átmérőjű érett petesejt a petevezeték lumenébe sodródik, és a csillószőrök mozgása, a kürt perisztaltikája továbbítja a petevezeték infundibularis, majd ampullaris részébe.

A spermiumok 3 mm/perc sebességgel vándorolnak, és így a fornix vaginae területére jutott ondósejtek kb. 1 óra alatt jutnak el a tuba infundibularis részéhez. A hímivarsejtek érése közben kiszabaduló proteolyticus enzimek és a spermiumok farkmozgása teszi lehetővé a petesejt zona pellucidáján történő áthatolásra.

A megtermékenyítés a ciklus 14. napján a petevezeték ampullaris részében vagy ampulla-isthmicus szakaszán megy végbe.

A spermiumok membránja egyesül a petesejt sejthártyájával, majd a spermium behatol az ooplasmába.

A zygota-vándorlás folyamata 5-7 napig tart. A 16 sejtes morula állapotból 18-20 napra a 32 sejtes blastocysta képződik, ami kapcsolatba kerül az endometriummal. A zona pellucidából kibújik az előébrény, és megindul a beágyazódás, ami 4-5 napig tart és az ovulatiót követően a 12-14. napon fejeződik be. A 25-26. napon a blastocysta átmérője több, mint 1 mm, ezért ultrahanggal még nem kimutatható.

A fogamzást követően a terhesség fenntartásában már a blastocysta, majd pedig az embryo és az extraembryonalis szövetek által termelt faktorok játszanak fő szerepet.

Az anya-magzati biomolekuláris kommunikációs rendszer már a pete beágyazódását megelőzően is működik és egészen a magzat megszületéséig, bizonyos szempontból pedig azon túl is tart, pl. az anyatejes táplálás útján.

A kommunikációs rendszer anyai oldalán kívül fény derült az anyának küldött magzati „üzenetekre” is, amelyek kétirányúra teszik ezt a kapcsolatot.

2. Az életképes emlős előébrények már a kétsejtes stádiumban ún. „Pre-Implantatio Faktort” termelnek, mely képes a decidua befogadóképességét fokozni a blastocysta megtapadásához.
3. A 8 sejtes stádiumban az előébrény hCG-t kezd termelni, ami az anya-magzati kommunikáció egyik legfőbb közvetítője kora terhességben, és a megtermékenyített petesejt előéletjele.

„A hCG fő feladata a corpus luteumra gyakorolt hatás révén a progeszterontermelés serkentése egészen a 14. terhességi hét időszakáig. Normális egyes terhességekben

a hCG-szint már a peteérés után 6-12 nappal emelkedni kezd, és a 10. héttől csökken a második trimeszter közepére, de a szülésig nem változik az értéke.

Az embryo növekedésének várható mértéke naponta 0,2 mm, miközben a szikzacskó naponta legalább 1 mm-rel lesz nagyobb.”

Az emberi blastocysta a fertilisatiót követő 5. napon jut a méh üregébe, ahol 2-3 napig szabadon lebeg. A 6-7. napon a zona pellucida degenerálódik, és a trophoctoderma (a blastocysta külső rétege) közvetlen kapcsolatba kerül a méhnyálkahártyát fedő hámsejttel. A blastocysta megtapadására a legkedvezőbb feltételek a menstruációs ciklus 20-24. napján állnak fenn, ekkor ennek az esélye 85% körül van. A 25. naptól a megtapadás gyakorisága 11%-ra csökken.

Sikeres beágyazódás esetében a termelődő hCG hatására a sárgatest progeszteron-termelése folytatódik, amelyet a chorion fokozatosan átvesz a terhesség 7-8. hetében. A ciklus második felében az LH, a beágyazódást követően pedig a hCG hatásai tartják fenn a corpus luteum működését.

Amennyiben terhesség nem fogan, az elmaradó béta-hCG pozitív feed-back hatás hiányában átlagosan 12 nap elteltével a sárgatest elhal és corpus albicans formájában található meg az érintett oldali petefészekben.

Az aktívan fokozza az agyalapi mirigyben az FSH termelését, míg az inhibin gátolja azt, nem várandós nőkben. Terhességben a hCG növeli az inhibin termelését.

4. A parakrinrendszer direkt sejtkontaktusra, valamint a magzati chorioamnion és az anyai decidua közötti biomolekuláris transzportra épül. E rendszer része még a magzatvíz is, amely az anya és magzata közötti unikális jelátvitelt tesz lehetővé.

A magzatvíz képzését a 10. terhességi hétig döntően az amnionsejtek és a chorion hámsejtek biztosítják, de a magzat kültakarója és az anyai plazmának transzudatiója is részt vesz a magzatvíz képződésében. A 10. terhességi héttől a magzat veseműködése is szerepet játszik a magzatvíz körforgalmában.

A terhesség első három hónapjában a magzatvíz a plazmával izotóniás, de a terhesség későbbi szakaszában hypotóniássá válik.

A magzatvíz ideális, filogenetikailag megfelelő környezetet teremt a magzat számára. A magzat közvetlen környezetét képző magzatvízzel szoros kapcsolatban áll.

5. A szívcső pulzálása a megtermékenyítést követő 36. napon mutatható ki.
6. Az anyai-magzati biomolekuláris kommunikációs rendszer már a pete beágyazódását megelőzően is működőképes, és egészen a magzat megszületéséig, bizonyos szempontból pedig azon túl is tart az anyatejes táplálás útján.
7. A lepényi rendszert, mely tápláló hormonális és immunológiai feladatokat lát el, több komponens alkotja.

A haemochorioendotelialis méhlepény kialakulása a beágyazódás során, a megtermékenyítést követő 7. napon indul meg. A syncytiotrophoblast betör a decidualisan átalakult endometrium kötőszövetes stromájába, és elősegíti a blastocysta deciduába történő besüllyedését. A 9-10. naptól a decidualis kapillarisok falát is feloldja, és létrejön az anyai vérrel való direkt kapcsolat. A 14. napon a beágyazódás befejeződik. A blastocysta 107-256 sejtet tartalmaz, és mérete 0,1-0,3-0,3 mm.

A méhlepény fontos szerepet játszik a terhesség hormonális és metabolikus szabályozásában, mint fő endokrin szövet. Nagy mennyiségben termel hCG-t, humán placenta lactogént (hPL), aminek a termelt napi mennyisége a terhesség végére eléri az 1 g-ot, és biztosítja a magzat megfelelő növekedését.

8. Befejeződik az organogenesis a 12. hét végére.

A 2-3 mm-es petezsák a legkorábban az 5. hét (29-31. napon) végén mutatható ki hüvelyi UH-vizsgálattal. A 36-38. napon echogén struktúráként kimutatható az embryo jelenléte, amely 2-3 mm. A szívcső pulzálása a 39. napon konzekvensen rögzíthető is. A szívfrekvencia ekkor 80-90/min., amely a 10. hétig 180-190/min. értékig növekszik, majd lassú csökkenést mutat a terhesség végéig, amikor 140/min.

A 7. héttől kezdődően testmozgások is megfigyelhetők, ekkor az embryo 7-10 mm-es hosszúságú. A 9. hét után az organogenesis befejeződik, az embryo testhossza 23-31 mm. Az „arc” a 6. héttől indul fejlődésnek, ami a 11. hét után válik kimutathatóvá UH-vizsgálattal. A tarkótájon észlelt folyadékgyülem – tarkóredő-vas tagság – 3 mm-es vagy azt meghaladó értéke elsősorban kromoszóma-rendellenesség gyanúját veti fel. A terhesség 11. és 13. hete között végzett UH-vizsgálattal az orrcsont is jól ábrázolható. A 21-triszómiás magzatok 69%-ában hiányzik az orrcsont, de az egészséges magzatok 1,4%-ában is. A vesék a 11. terhességi héttől azonosíthatók. A koponyacsontok ossificatiója a 11. hétre alakul ki (18, 19).

9. A fogamzás pillanatában nemcsak a magzat neme dől el, hanem az ember személyi és lelki tulajdonságai is, mert a gének hordozzák a talentumot és a belső lelki világot. A léleknek nincs anatómiai szubsztrátuma felnőttkorban sem, ezért joggal tételezhetjük fel, hogy a két ivarsejt egyesülésekor a megtermékenyített petesejtben is jelen van, és a magzat megszületése után manifesztálódik.

## A magzat etológiája

Az etológia alapjait Darwintól származtatják. Az első etológusok az állatok magatartásával foglalkoztak. Az osztrák Lorenz a madarak, Frisch a méhek, a holland Tinbergen a halak viselkedését tanulmányozta. (1973-ban Nobel díjat kaptak.) A magzat viselkedését vizsgáló hazai orvos Szendi Balázs volt, aki végül Gyulán lett főorvos (20, 21).

A paradigma egy tudományos terület sarkalatos megállapításait jelenti. Az etológia a viselkedés biológiájának tudománya. A magzat magatartásának a magzat aktivitását nevezzük.

Az emberi etológia célja a világrajövetelkori agy genetikai adottságait megismerni. A magzati etológia még előbbre megy, és a méhen belüli adottságokat igyekszik feltárni. A magzatok életében az egyes magatartásformák kialakulásában döntő szerepe van az öröklődésnek. A magzat magatartásaiban a környezet még nem, vagy alig játszik szerepet. A fejlődési folyamat feltárása képes kideríteni, hogy egy bizonyos magatartásformát a gének működése milyen módon alakít ki. Feltehetően a genetikai és biológiai hatások együttesen érvényesek, a magzatok viselkedése normális körülmények között meglepően sztereotip.

Az állatoknál előforduló sztereotip viselkedés mély genetikai örökségre utal. Ilyen az emberek birtokhatásának kijelölése karóval. A macskafélék (oroszlán) cibetszagú vizeletével, az orrszarvú pedig az ürülékével jelzi területének határát. A madarak esztétikusabb dalban jelzik a határt.

A szülészek érdeklődésének központjában az áll, hogy a magzat viselkedéséből mennyire lehet a magzat veszélyeztettségére következtetni.

A testmozgások kihatnak a keringésre, a szív működés frekvenciájára. A magzat viselkedését, aktivitását cirkadián ritmus, az anya tápláltsága (vércukorszintje), sőt pszichés állapota (félelem) is befolyásolja.

A magzati etológia és perinatológia fejlődését jelentős mértékben segítette a technika haladása: cardiotocographia (CTG), ultrahangvizsgálat (UH) és a Doppler-sonographia.

A magzat viselkedése a neurológiai érettség mércéje, mert a magzat magatartása tükrözi a központi idegrendszer fejlődésének folyamatát. A magatartást az idegrendszer szabályozza, minden ténykedésének felső agyi kontrollja van.

Az UH vizsgálat lehetővé teszi a magzati testmozgások széles variációjának megfigyelését: A törzs és végtagok aktivitását, szájnyitást, ásítást, szopást, nyelést, kéz- arc karaktert, szem- és pupilla állapotát, vizeletet, hímvessző merevedést.

A magzat menekülése subcorticalis eredetű reflex. A magzat fájdalomérzéséről csak a 26. héttől kezdve beszélhetünk, mivel ezelőtt az agykéreg nem működik.

Alvás, pihenés és aktivitás:

A szív működés és a magzatmozgás szoros kapcsolatban vannak. A magzat nyugalom-aktivitás ciklusa a terhesség 21. hetétől kezdve észlelhető. Az aktív ciklus kb. 60 percig tart.

A magzatmozgást napszakos (circadian) ritmus is befolyásolja. A leggyakoribbak a késő esti órákban.

Medencevégű fekvésben az alsó végtagok mozgásának korlátozottsága, a reflexek neurológiai érését és a végtagok mozgását befolyásolja. A nagy súlyú medencevégű fekvésűek alacsonyabb intelligenciaszintet értek el a serdülőkor vége felé, mint a fejevégűek, a születés módjától függetlenül.

A magzat mozgásaktivitása a 34. héten éri el a maximumot. A szülés közeledtével a mozgások száma csökken. A magzat pihenési ideje 50 percig is eltarthat, ezen túl a mozgás hiánya rendellenességre utal.

Az alvás, a testmozgások, a szervek akaratlagos és akusztikus aktivitásai összhangban vannak a szív működés frekvenciájával.

A tápcsatorna kifejlődése után, már a terhesség első harmadában a magzat nyel. Egészséges magzat a magzatvíznek több, mint felét lenyeli, amit később kivizel. A retardált magzatok kevesebb magzatvizet nyelnek le.

A vizeletkiválasztó rendszer működéséről a hólyag telődéséből következtethetünk. A vizelet mennyisége a magzat nagyságával növekszik. A magzat húgyhólyagja 55-155 perc alatt telik meg, és aztán kiürül. Az óránként kiválasztott vizelet mennyisége a 22. héten átlag 2,2 ml, ami a terhesség végére 26 ml-re nő. Hólyagtelődés hiánya esetén vesehiányra kell gondolni, telt hólyag ürülésének hiánya pedig húgycsőelzáródásra (valvula urethrae posterioris) utalhat.

A magzatok nemi szervi aktivitása hormonális hatásra következik be. Leánymagzatokban a megnagyobbodott emlők jelzik, colostrumszerű váladék ürül belőle. A petefészkekben tüszők érhetnek, sőt boncolás alkalmával sárgatestet találtak. A méhnyálkahártya némileg megvastagszik, a születés után pedig a nyálkahártya lelekedik.

A terhesség 26. hetétől látható a fiú penisének erectiója. Mindkét nembeli magzatok „masturbatiós” mozdulatait is megfigyelték UH-vizsgálatok során.

A nyelés a terhesség 8-10. hete táján indul meg. Terminusban a magzat óránként 75 ml-nyi magzatvizet nyel.

Az általunk peteürbe fecskendezett phenolsulfonphthalein (PSP) festék anyai vizeletben való megjelenése jó indikátora volt a magzat mindenkori állapotának megítélésében.

Károsodott magzat esetén 50 percen túl jelent meg a festék az anya vizeletében. Méhen belüli elhalás, polyhydramnion és multiplex fejlődési rendellenesség kapcsán pedig extrém hosszú volt a festék kiválasztási ideje. (22)

Szendi Balázs már 1934-ben adott festéket a peteürbe, majd 1940-ben thoratrast magzatvízbe fecskendezésével igazolta a magzat nyelését. Munkánkra két japán szerzőpáros két dolgozatában is hivatkozott. Ők a magzat farába intramuscularisan adták a festéket és mérték a magzatvízben történő megjelenési idejét.

A magzati metanephros a 10-13. terhességi héttől kezdve produkál vizeletet. A terhesség későbbi szakaszában a vese választja ki a magzatvíz 90%-át. Terminusban a húgyhólyag telődés- és ürülésciklusa 55-155 perc. A megfelelő magzatvízmennyiség teszi lehetővé a magzat szabad mozgását, a tüdő és csontok fejlődését (23).

A magzat mellkas- vagy légzőmozgásait a részt vevő izmok kifejlődése után a terhesség 11. hetétől kezdve észlelhetjük. Élettani terhesség utolsó harmadában a légzőmozgások a magzat jólétére utalnak.

A légzőmozgásokat serkenti az étkezés, illetve a vércukorszint emelkedése. Az erőki-fejtés, dohányzás, burokrepedés, amniocentesis, méhösszehúzódások, ill. az oxigénhiány az aktivitást csökkentik.

Érzékszervek működése, mint a hallás, ízlelés, és tapintás. Hangingerekre a magzat a 24-25. héttől kezdve reagál. Vibrációs hangingerre riasztásos pislogás figyelhető meg.

A légzés – ami a terhesség 10. hete táján kezdődik – idegi központja a hídban és nyúltvelőben helyezkedik el. A magzat magzatvizet lélegez be és ki. Így jut lecithin és sphingomyelin a magzatvízbe, amiből kimutatható a magzati tüdő érettsége (24).

A légzőmozgások gyakoriságát növeli az anyai vér glucosekoncentrációja és széndioxid-szintjének növekedése. A magzat nyelése, a gyomor- és bélperisztaltika azonos időben következik be. A magzat hypoxia esetén meconiumot ürít, ami az oxigénhiány súlyosságától függően lehet spenótzöld, ill. ha a magasabb bélszakaszból való, borsópüré színű. Az élettani magzatvíz égszínkék vagy opálszínű, de méhen belüli elhalás esetén rozsdabarna vagy sörbarna színűvé válik.

A koraszülött magzat (32. hét előtt) nem ürít meconiumot, mert az idegrendszer még fejletlen ahhoz, hogy elindítsa a bélperisztaltikát. Oxigénhiány miatti acidosisban 5-hydroxitriptamin (szerotonin) szabadul fel a belekben, ami a perisztaltikát elindítja.

Érett magzat esetén a magzatvíz méhen belüli magzati elhaláskor csak hyperacut esetben marad tiszta. Ilyen eset pl. az anya diabetes mellitusa kapcsán fordulhat elő, amikor

a magzat hypoglycaemiája miatt bénul a légzőközpont. Vagy foeto-foetalis transzfúzió esetén a donor magzat szív működése diastolés szívmegállás miatt következik be, a recipiens magzat szíve pedig túlterheltség miatt decompenzálódik. Monochorialis-diamniialis ikerterhességben az egyik peteűrben sok a magzatvíz (polyhydramnion), a másikon pedig nincs, vagy alig van magzatvíz (oligohydramnion).

Az agytörzsi reflexek – vestibularis, szaglás, hallás – a magzatban korán fejlődnek ki.

Az EKG a terhesség alatt biztos felvilágosítást ad mindenekelőtt arról, hogy él-e a magzat. EKG a terhesség 18. hetétől tehető fel.

Beszűkült oscillatio esetén, ami a magzat oxigénellátottságának a zavarát jelzi, meg kell győződni arról, hogy nem alszik-e a magzat. Külső hangingerre szív működés-fokozódással reagál a magzat. Vibrációs terhelésre 1 másodpercen belül törzs-, fej-, vagy végtag- (riasztásos) mozgások következnek be.

A terhesség utolsó trimeszterében még „tanul” is a magzat. Már újszülött korában gyakrabban reagál az anyja hangjára, amit a méhen belül hallott, mint más nőkére.

A 6-8 hetes csecsemő ismerősként reagál olyan film hangjára, amit az anya nézett, ill. hallgatott a terhesség utolsó hetében. A televíziós film által kiváltott anyai pszichés állapot hatással van a magzatra. Az amniocentesisre váró terhes magzata aktívabb, mint amikor UH-vizsgálatra vár.

Sonographiával a magzat apnoéját is végig kísérték. Az Enzaprost okozta erőteljes méhösszehúzódások hatására a magzat légzőmozgása röviden leállt, majd diastolés szívmegállás következett be.

Köldökzsinór véráramlásának megszüntetése után a szívverésük 45 percig 50-60/perc maradt, majd asystolia következett be. A magzat azért élt tovább, mert nem voltak contractiók, mint Enzaprost adása esetén.

A magatartási teratogenezist az anya életvitele váltja ki. A drogfogyasztás, alkoholizmus és dohányzás kedvezőtlen hatással vannak a magzatra. (Egyik csoportombeli medika rendszeresen ivott és microcephal magzatot szült.)

A gyermekkorban felismert idegfejlődési problémák több mint 60%-a szülés előtti tényezőre vezethető vissza. A magzati lét ideje 1%-ában (3/4 évben) számos utalást találunk, amelyek meghatározzák a méhen kívül töltendő 99%-ot (mintegy ¾ évszázadot).

A tapintásra adott válasz már 7,5 hetes terhességben látható. UH-vizsgálat során megfigyelték, hogy amikor amniocentesiszt végeztek, és a tű a magzathoz ért, akkor ellenkező irányba mozdult. Ezt a jelenséget én is tapasztaltam, amikor II. trimeszterbeli terhesség esetén amniocentesiszt végeztem. A beavatkozás sikertelensége a magzat ellenállásán múltott.

Az ízlelőbimbók már a 12. héten szerte a szájban jelen vannak. Hydramnion esetén, ha a magzatvízbe szacharinoldatot fecskendeztek, csökkent az anya haskőrfogata, amit a magzat fokozott ivásának tulajdonítanak. Keserű oldat magzatvízbe fecskendezése viszont csökkentette a magzat nyelését. Kétdimenziós UH-vizsgálattal kimutatták, hogy az édes oldat serkentette, a keserű vagy savanyú oldat pedig gátolta a magzat nyelését.

Az első spontán magzatmozgások a fogamzás után 7 és fél héttel figyelhetők meg. A magzatmozgások délután és este a leggyakoribbak, ami a magzat neuromuscularis fejlettségét és a központi idegrendszer normális anyagcsere-működését igényli (25).

A spontán mozgások gyakorisága a terhesség 32. hetéig nő, azután csökken. A mozgások a 16-40. hét között óránként változnak.

A 16-18. héten szemmozgások figyelhetők meg.

A magzat a testrészeket és környezetét tapogatja, megfogja (fogóreflex), a kézmozgás a 13. terhességi héttől ismerhető fel. Megfoghatja a köldökszinórját, és szorítással még a saját vér- és oxigénellátását is csökkentheti.

Az arc mimikája a méhben fejlődik ki, öröklött tulajdonság. A leánymagzatok többször mozgatják a szájukat, mint a fiúk.

Az érintésre adott reakció sokkal korábban következik be monochorialis, mint dichorialis ikrekben, feltehetően a vékonyabb válaszfal miatt. A reakciók leány-leány ikrekben korábban fejlődnek ki, mint fiú-fiú párokban.



## Az önálló életre képes szervezet

A magzati élet kezdetét az egyház a fogamzás pillanatától számítja. Tudományosan is elfogadható ez az időpont, hiszen a petesejt is élő, a spermium is él. Amikor a két élő ivarsejt találkozik, a két haploid kromoszóma (23) egyesül, és egy pluripotens élő sejtben (zygota) folytatódik, ami osztódik és minden emberi szerv képződésére alkalmas lesz. Tehát az ivarsejtek élete nem szűnik meg, hanem egy sejtben folytatódik tovább. Ezért a megtermékenyítés pillanatától beszélhetünk emberi életéről.

A megtermékenyített petesejt első életjele a hCG-produkció. A megtermékenyülés után már 6-10 nappal kimutatható a hCG, amit az implantálódott blastocysta termel, és mindaddig megmarad, amíg a lepény át nem veszi a sárgatest szerepét. A sárgatestet tartalmazó petefészkek eltávolítása az első trimeszterben vetéléshez vezet, hasonlóan a sárgatest-elégtelenség miatt bekövetkező szubklinikai (in apperens) vetéléshez (26).

Az önálló életre képes magzati szervezet az élet 6-10. napjától humán choriogonadotropint (hCG) termel, amin a terhességi teszt alapszik. Biokémiai terhességről akkor beszélünk, amikor a béta-hCG legalább két alkalommal pozitív a fertilisatiót követő 28 napon belül. Amennyiben a biokémiai terhességet nem követi klinikai terhesség, praeklinikai vetélésről beszélünk.

A megtermékenyítéstől számított 36-38. napon megfigyelhető a szívcső pulzálása, és beindul a szikkeringés is.

A terhesség 16. hetétől a magzat nyel, és ezzel részt vesz a magzatvíz körforgalmának szabályozásában. A terhesség 24. hetétől periodikus légzőmozgást végez, ha méhen belüli hypoxia lép fel, akkor a magzat kapkodó légzéssel (gasping) válaszol. A magzatmozgást általában a terhesség 16-18. hetében észlelik a várandósok. A magzatmozgások számának változása diagnosztikus értékű.

A magzat életjelenségei közé tartozik a hallás is, amire mozgással és a szív működés gyorsulásával válaszol. Az ízérzékelése révén a nyelőmozgást is változtatja. Keserű anyag peteútrbe juttatása esetén csökken a magzat nyelőmozgása, míg a cukoroldatot magasabb nyelésszámmal fogyasztja. A 12 hetet meghaladó terhességet 20%-os sóoldat intra-amniális adásával szakítottuk meg. A magzat mozgása szaporodott, mert menekült volna a közvetlen környezetéből. Ezzel szemben az 5%-os cukorfeltöltés után megnyugodott a magzat, viharos magzatmozgás nem volt észlelhető. Fényérzékeléssel is rendelkezik a magzat, amire aktív mozgással reagál. Az érintetlen magzatburkon át fényforrással ellátott optikai eszközzel (amnioscop) megtekinthető a magzatvíz színe a terhesség 38. hete után. A koponyavégű fekvésben lévő magzat a fény hatására aktív testmozgással reagál.

A magzatvíz sejtes elemei kizárólag magzati eredetűek. A magzat érettségének megállapítására a magzatvíz cytológiai vizsgálatát és kreatininkoncentrációjának meghatározását

végeztük. Megállapítható a magzat neme, sőt a triszómiák praenatalis kórismézése is, ami hazai viszonylatban először Papp Zoltánnak sikerült retrocervicalis amniocentesis útján nyert magzatvízből egyetlen Down-szindróma esetén. A magzatvíz cytológiai tenyésztése megbízható rutineljárásá vált – a terhesség második trimeszterében – a 21-triszómia praenatalis kórismézésében. Ezt követően dolgozták ki a chorionboholy-minta tenyésztését, amit a terhesség első trimeszterében lehet végezni (27).

A magzatvíz mennyiségének meghatározására festék dilutios módszert alkalmaztunk (Bromthalein). A belgyógyászok a PSP-t vesefunkciós, a Bromthaleint májfunkciós próbára alkalmazzák (28).

A terhesség második felében a magzatvíz mennyisége a placentakapacitással párhuzamosan változik. A terhesség 38. hetében a legtöbb magzat a nyeléssel és ürítéssel szabályozza a magzatvíz mennyiségét, ami élettani körülmények között 500-1500 ml között van. A magzatvízmennyiség a 37. hétig normálisan nő, majd súlyos lepényelégtelenség, toxaemia és túlhordás miatt csökken, 500 ml-nél kevesebb lesz (oligohydramnion).

Az oligohydramnion és polyhydramnion kialakulásában a renalis apparátusnak, illetve az emésztőrendszer fejlődési rendellenességének van jelentős szerepe.

Oligohydramnionnak nevezzük az egyes terhességi hetekhez tartozó átlagos magzatvízmennyiség több, mint 50%-os megkevesbedését.

A hypoxia mértékétől függően a magzatvíz megkevesbedését az oligohydramnion kialakulásán át a meconiumürítés követi, mert romlik a vese vérellátása, ami diuresiscsökkenéssel jár. Tovább romlik a magzat agyi vérellátása, ami a magzat hypoxiás agykárosodását okozza.

A vizeletürítés hiányával járó fejlődési rendellenességekre jellemző az oligohydramnion. A vese-agenesiához a következményes oligohydramnion miatt többnyire arc- és végtagdeformitások, tüdő-hypoplasia és retardatio is társul, s ezt a kórképet Potter-szindrómának nevezzük. A vese-agenesia nélkül kialakult oligohydramnion esetén Potter-sequentiáról beszélünk.

A magzatvíz mennyiségének gyakorlati jelentősége van, mert a magzat méhen belüli viszonyáról informál. Élettani terhesség esetén a 38. héten 1000 ml a magzatvíz, terminusban 800-1000 ml-re tehető, de toxaemiában és hypertoniában kevesebb.

Az oligohydramnion kórereditében a foetomaternalis okok közül legfontosabb a magzati hypoxia következtében csökkenő magzati diuresis.

Egybehangzóak az irodalmi adatok tekintetben, hogy oligohydramnion mellett növekszik a magzati distress aránya, gyakoribb a meconiumürítés, a szülés alatt észlelt szívhang-anomáliák száma és a szülést befejező műtétek, valamint a császármetszések gyakorisága.

Hypoxia hatására a magzati keringés redistribúciója alakul ki, ezáltal a magzatvíz termelődéséért felelős két fontos szerv, a tüdő és vese vérellátása csökken. A splanchnikus terület hypoxiája miatt elsősorban a vesék és máj növekedése lassul le, ennek következtében a has körfogatának növekedése is mérséklődik. A vese perctérfogatának csökkenése miatt a vizeletkiválasztás csökkenése következik be, és oligohydramnion lép fel.

A hypoxia további romlása esetén az oligohydramnion fokozódik, majd agyi hypoxia is fellép, ami gyorsan vezethet intrauterin elhaláshoz.

Intrauterin magzati retardatio esetén a magzatvízmennyiség csökkenése az egyetlen jel, amely a magzat érintettségére utal.

Nem megfelelő oxigenisatio esetén az NST (non-stress-teszt) nonreaktív lesz, és a hypoxia mértékétől függően szűnnek meg a különféle mozgások. A magzatmozgás hiánya esetén a perinatalis elhalás 20-75%-ra, tónustalanság esetén pedig 100%-ra emelkedik.

A magzat már a terhesség második felében rendelkezik olyan életjelenségekkel, amelyek a méhen kívüli élethez való alkalmazkodásban feltétlenül szükségesek. Elvileg igen alacsony súllyal világra jött magzat is életben tartható, azonban a fejlődéshez elengedhetetlenül fontos környezeti tényezők és technikai feltételek a mai körülmények között nem mindenhol biztosítottak. Ezért arra kell törekedni, hogy a megtermékenyített petesejt a sárgatesthormon hatására átalakult méhnyálkahártyába (decidua) történő beágyazódást követően, a számára optimális környezetben, az anyaméhben fejlődjék legalább az érettség határáig (29).

### *A prosztaglandinok szerepe a fertilitás regulációjában*

Szontágh 1974-ben felvetette a prosztaglandinok luteolyticus hatásának jelentőségét a fertilitás kontrolljában (30).

A corpus luteum kialakulása után meglehetősen autonóm szerv, élettartama normális menstruációs ciklusban 12 nap. Ha fertilis ciklusról van szó, akkor a sárgatest 10 hétig él annak ellenére, hogy ezután az idő után is még elég magas hCG-koncentráció marad a vérben. A 20. hetes terhességben adott prosztaglandin F2-alfa (PgF2alfa) infúzió nem támasztotta alá azt a feltevést, hogy a prosztaglandinok primer hatása hCG-suppresszió lenne. A pregnandiolürítés fokozódott, az ösztriol pedig csökkent.

Azt sikerült bizonyítani, hogy a PGF2alfa maga szerepelt leteolizinként egyes állatfajokban. Stilbösztrol hatására az endometrium PGF2alfa a plazmában emelkedik, a progeszteronszint viszont lényegesen csökken.

A ciklus második felében az implantatio gátlása mellett talán azzal magyarázható, hogy PGF2alfa szabadul fel, amivel a progeszteronszint csökkenése jár együtt.

„Azokban az esetekben, amikor a megtermékenyített petesejt nem ágyazódik be, hCG-hatás hiányában a sárgatest elhal, és gyakorlatilag megszűnik annak progeszteron- és ösztrogéntermelése. A luteolysis rendszerint a ciklus 26-28. napján következik be.”

A sárgatest életideje 9-11 nap, amennyiben beágyazódás nem következik be.”

„Sikeres beágyazódás eseteiben a termelődő hCG hatására a sárgatest progeszterontermelése folytatódik, amelyet a chorion fokozatosan átvesz a terhesség 7-8. hetében. A progeszteron termelésének topográfiai meghatározásában segít a keringő vérben mérhető 17-hidroxi-progeszteron szintje, tekintettel arra, hogy csak a luteinizált theca sejtek képesek termelésére.”

„A corpus luteum termelte progeszteron és relaxin a méh motilitását csökkentve, kedvező feltételeket teremt a megtermékenyített petesejt beágyazódásához. A relaxin részt vesz a méhnyálkahártya deciduális átalakításában.”

Az LH-elválasztás jelentős fokozódása az ovulatio előtt 2-3 nappal kezdődik. Az LH-csúcs általában 24-36 órával az ovulatio előtt jelentkezik.

„Az LH-csúcs után egy nappal kezdődő lutealis fázisban indult a sárgatest és az általa termelt progeszteron alkalmassá teszi a méhnyálkahártyát a megtermékenyített petesejt beágyazódására.”

A hímivarsejt egyesülése, a megtermékenyülés 24 óráig tartó folyamat. A megtermékenyítést követően 14 napra a beágyazódás befejeződik. Amennyiben terhesség nem fogan, az elmaradó béta-hCG-elválasztás pozitív feed-back hatás hiányában 12 nap elteltével a sárgatest elhal. A hCG-elválasztás fő szabályozó hormona a méhlepényben termelődő gonadotropin releasing hormon (GnRH), amely kémiai szerkezetét illetően azonos az agyalapi mirigy termelte GnRH-val. Hatására a hCG elválasztása 11-22 perces pulzatis frekvenciával történik. Anyai vérben a GnRH koncentrációja az első trimeszterben a legmagasabb, szoros összefüggést mutatva az ekkor mérhető hCG-vel.

A hPL (human placentaris lactogen) a terhesség 18. napjától mutatható ki a chorionban, az anyai vérben pedig a terhesség 4. hetétől.

A blastocysta a fertilitást követő 5. napon jut el a méh üregébe, megtapadása a menstruációs ciklus 20-24. napján 85%-os eséllyel történik. A 8 sejtés stádiumban az előbrény hCG-t termel, ami a corpus luteum életidejét meghosszabbítja. A megtermékenyítést követően a blastocysta által termelt hCG fenntartja a sárgatest működését. A fogamzást követően a terhesség fenntartásában a blastocysta játszik fő szerepet. A hCG-t az anyai szérumban már egy nappal a beágyazódás után ki lehet mutatni. (31)

Szontágh prof mesélte a proszttaglandin élettani szerepének ismertetése kapcsán, hogy a háború előtt a hivatásos katonáorvosok deréktől felfelé és deréktől lefelé terjedő fájdalom esetén is Bayer-Aspirin tablettát adtak a pácienseknek, elsősorban a feleségeknek. A gyógyszer megszüntette a fejfájást, hasznosnak bizonyult dysmenorrhoea esetén, sőt még fenyegető vetélés kezelésére is.

Jóval később kiderült, hogy a proszttaglandin-antagonistákkal – Indomethacin, Aspirin – az ovulatiót meg lehet akadályozni állatokban. Az anovulatiós menstruáció – a gyakorlatból ismert – nem jár görcsökkel. Még az is lehetséges, hogy fogamzásgátlásra is használták az Aspirint, mert amint később kimutatták, a proszttaglandinszintézis praevulaticus gátlása szabályos folliculus-fejlődés és luteinisatio ellenére az ovulatio elmaradásához vezethet (luteinized onruptured follicle syndrome).

Ha az ovulatiogátlásnak ez az útja bizonyított, akkor az ellenkezője is lehetséges, azaz exogén proszttaglandinnal ovulatiót lehet kiváltani, ami emberben még nem sikerült az általunk ismertett PCOS betegen kívül.

Azt is el tudom képzelni, hogy az Aspirin tablettát fenyegető vetélés kezelésére is alkalmazták, hiszen a proszttaglandin antagonistákkal a proszttaglandin luteolyticus hatása felfüggeszthető emberben is. Ezt a saját vizsgálataink is bizonyítják. Tehát a corpus luteum tovább él és működik, amíg a lepény át nem veszi a sárgatest szerepét, és a terhesség tovább hordható.

## Az Enzaprost-F (PGF2) cervicalis tablettá hatása a sárgatestre

*Emberben először mutattuk ki a PGF2-alfa luteolyticus hatását*

A PGF2-alfa luteolyticus hatásának klinikai ellenőrzésére laparoscopia vagy a laparotomia útján nyert sárgatestminta szövettani vizsgálata lenne alkalmas.

UH-vizsgálattal a sárgatest regressziója nem, vagy csak részben figyelhető meg. Így a terhesség korai szakaszában csupán a szérumprogoszteron csökkenéséből következtethetünk sárgatest-elégtelenségre (32, 33).

Az alacsony progoszteronszint csökkent hCG-hatás miatti sárgatest-elégtelenségre utal.

Előfordulhat, hogy a PGF2-alfa cervicalis tablettával történt preoperatív méhnyaktágítás után laparotomiára kerül sor, amikor lehetőség nyílik a sárgatest szövettani vizsgálatára is.

A PGF2-alfa luteolyticus hatását emberben a petefészekből nyert szövettani vizsgálat is igazolta, amit nekünk sikerült először bizonyítani.

Arra lehet következtetni, hogy a 9-12. hetes terhésekben egy azonos helyen, a lepényben van a PGF2-alfa támadáspontja, míg a 7-8. hetes terhesség esetén egy másik helyen, a petefészek corpus luteumában is elképzelhető a PGF2-alfa hatásának anatómiai szubsztrátuma.

A PGF2-alfa luteolitikus hatása emberben indirekt úton, a szérumprogoszteron-koncentráció erősen szignifikáns csökkenéséből elképzelhető, annál is inkább, mert a 8. gestációs hétig a sárgatestből is származik progoszteron.

A progoszteronhatás olyan mértékű csökkenése következhet be, hogy a méh izomzata érzékennyé válik az endogén és exogén PG-vel szemben egyaránt, és rendszeres kontrakciók kezdődnek.

A PGF2-alfa a lepényben és a sárgatestben egyaránt csökkenti a progoszteronszekréciót, mind a 9-12., mind a 7-8. gestációs hétig.

A petefészek működésében legfontosabb a PG-ok hatása a corpus luteumra. A méh jelenléte szükséges a sárgatest megszüntetéséhez, annak eltávolítása a sárgatestfunkció meghosszabbításához vezet.

Prostaglandin-antagonistákkal, elsősorban indomethacinnal az ovulatiót patkányban meg lehet akadályozni. Feltételezhető, hogy a PG-inhibitorok akadályozzák a gonadotropinok elválasztásához szükséges releasing decapeptidek keletkezését. Ez utóbbiak szintézisében is fontos szerepet játszik a PG-ok által befolyásolt adenil-cikláz-ciklikus AMP-rendszer.

„Továbbra is nyitott kérdésként vetődik fel, hogy a PGF2-alfa – ha megakadályozza az emberi sárgatestben a progoszteron képződését és csökkenti a 17-béta-ösztadiol-szekréciót – okoz-e szövettani változást a corpus luteumban?”

„Vizsgálatunk célja az volt, hogy a PGF2-alfa hatóanyagot tartalmazó tablettának van-e emberben valamilyen endokrin következménye, esetleg luteolyticus hatásának anatómiai szubsztrátuma?”

Az ovariumban a progoszteron termelődéséért a corpus luteum felelős. A theca lutein-sejtek progoszterontermelése a ciklus második felében válik jelentőssé. A ciklus első felében mért szérumprogoszteron részben az ovariumból, részben a mellékvesekéregből származik.

A terhességi sárgatestben a terhesség egész folyamán termelődik progoszteron, és csak a szülést követő 3-5 nap múlva szűnik meg.

„A petefészek velőállományának kötőszövetében erek, idegek, kevés simaizomelem és hámmal bélelt csöves képletek találhatóak.

A kéregállományban vannak a petefészek jellegzetes elemei, a tüszők. A kötőszövet folliculus körül finomabb belső (theca interna) és rostosabb külső borítékot alkot (theca externa). Az érőben lévő folliculusban a petesejt körüli granulosa sejtréteg szaporodik, 8-14 rétegben veszi körül a petesejtet (cumulus oophorus). A tüszők falán az artériák sűrű hajszálteres recében oszlanak el.

A PFG2-alfa hatóanyagot tartalmazó készítménnyel történt kezelés után a petefészek szövettani szerkezete vizenyősen fellazult, benne szinuszszerűen kitágult, vékony falú visszereket találunk.

A luteinizált thecasejtekben enyhe vakualizáció is megfigyelhető. Szokatlan a vékony falú véröblök nagy száma. A szövettani eredményből kiderül, hogy a hipertrófiás kolloid-cisztikus elfajulás kezdeti jeleit mutató sárgatestről van szó, ami feltehetően a PGF2-alfa hatására következhetett be, amit az is bizonyít, hogy a szérum-steroid-koncentrációk értékei lényeges csökkenést nem mutattak.”

### Esetismertetés

**1. eset:** A terhesség 7-8. hetében lévő 25 éves, harmadszor terhes nő. A terhes méh mellett lúdtojásnyi, rugalmas falú, sima felszínű, nem érzékeny, mobilis képlet helyezkedett el.

**2. eset:** A terhesség 8-9. hetében 29 éves, másodszor terhes nő. A terhes méh előtt tojásnyi, sima felszínű, rugalmas, mobilis, nem érzékeny képlet volt.

Mindkét esetben a méh kiürítését követően laparotomiát (Pfannenstiel-metszés) végeztünk. Előzetesen 20 mg Enzaprost-F (PFG2-alfa) cervicalis tablettát helyeztünk a méhnyakba. 3 óra múlva a méhnyak 13 mm-re tágult. Tehát nem kellett Hegar-pálcával tovább tágítani. Mindkét petefészekben a valódi cysta mellett sárgatest helyezkedett el.

„Előzetesen 20 mg Enzaprost-F (PGF2-alfa) cervikális tablettát helyeztünk a méhnyakba.

A hasfalat Pfannenstiel-metszéssel nyitottuk meg, és ekkor kiderült, hogy a kocsánya körül lazán megcsavarodott petefészektümlőről van szó, benne sárgatest helyezkedik el. A jobb oldali függelékeket eltávolítottuk. A második esetben szintén a laparotomia során derült ki, hogy jobb oldali cystáról van szó, benne sárgatest helyezkedik el. Jobb oldali adnexectomiát végeztünk. A műtéti készítményt formalinba helyeztük, majd paraffinba ágyasztuk és hematoxin-eozinnal festettük meg, és a sárgatestből sorozatmetszetet készítettünk.”

„A sárgatest szövettani lelete

Normális szerkezetű részlet a sárgatestből. Vérrel telt és üres véröblök a corpus luteum állományában, valamint egy nagy méretű kolliddal telt cysta átmetszete látható.

Részben vérrel telt, részben üres véröblök a corpus luteum széli részében.

Kolloiddal telt alveoszerű üregek a petefészekben. A kolloid enyhe basophilát mutat. Kisebb méretű kolliddal telt acinusok rendszere a corpus luteumban.”

A szérumprogeszteron-szint változása a kezelést követő 2 óra múlva bekövetkezett, ami 6 óra után további csökkenést mutatott. A szérum-17-béta-ösztradiol-koncentráció értékeiben lényeges változást a kezelés ideje alatt nem tapasztaltunk.

A szövettani eredményekből kiderült, hogy hipertrófiás kolloid – cysticus elfajulás kezdeti jeleit mutató sárgatestről van szó, ami feltehetően a PGF2-alfa hatására következett be, ami miatt a szérumprogoszteron-csökkenés megtörtént, de ez nem volt lényeges.

A tüszőrepedés után 6-8 órával a theca-sejtek luteinizációja megtörténik, és ezután indul meg a granulosa-sejtek átalakulása granulosa-lutein sejtekké. A sárgatest 10 napig tartó virágzás után visszafejlődik, ami közvetlenül a menstruáció előtt indul meg. A virágzó sárgatestben lipoidok zsírfestéssel nem mutathatók ki, míg a visszafejlődő sárgatest sejtjeiben pozitív anyag van. A sárgatest-visszafejlődés során a hormontermelés hirtelen csökkenésekor a granulosa-sejt-rétegben kolloid cseppek mutathatók ki. A kolloid cseppek jellemzőek a terhességi sárgatestre (corpus luteum graviditatis), sőt biztos terhességi jelnek foghatók fel. A terhesség vége felé a visszafejlődő sárgatestben mézsók és találhatóak, míg zsírcseppek csak a szülés után mutatkoznak.

A kifejlett sárgatest kapillárisoktól körülvett nagy sejtekből áll. A velőállományban hilusejtek láthatók. Gyermekek petefészkekben hilusejtek nincsenek, terhesek ovariumában és idősebb korban 80%-ban mutattak ki hilusejteket (34).

Tehát a kolloid megjelenése az alveolusszerű üregekben és a kolloiddal telt acinusok a sárgatestben egyértelmű bizonyítékai a terhességnek. A hipertrofiás kolloid cysticus elfajulás kezdeti jelei a visszafejlődő sárgatest mellett szólnak, ami nem járt a szérumprogoszteron-szint hirtelen csökkenésével, de a fokozatos csökkenés kimutatható.

A sárgatest szövettani vizsgálati eredménye és a szérumprogoszteron-szint fokozatos csökkenése azt bizonyítja, hogy a PGF2-alfa emberben luteolyticus hatással rendelkezik.

Az Enzaprost-F cervicalis tabletta (PGF2-alfa) luteolyticus hatását Rivanol oldattal és placebo tablettával ellenőriztük. A Rivanol 0,1%-os testhőmérsékletű oldatából 40-60 ml-t juttattunk Foley-katéteren keresztül extraovulárisan a méh üregébe.

A placebo tablettát a PGF2alfa hatóanyagot tartalmazó cervicalis tablettával azonos módon alkalmaztuk.

Megállapítottuk, hogy a PGF2alfa hatóanyagot tartalmazó cervicalis tabletta hatására a 17-béta-ösztadiol csökkenése szignifikáns, a progoszteroné pedig erősen szignifikáns. A 0,1%-os Rivanol oldat hatására a szérum 17-béta-ösztadiol- és progoszteronszint erősen szignifikánsan csökkent. Placebo kezelés hatására a szérum steroid koncentrációk értékeiben változás nem történt.

Feltehető, hogy a PGF2alfa direkt, a Rivanol oldat pedig indirekt, az endogén prosztoglandin felszabadítása révén fejti ki hatását a corpus luteumra. A placebo tablettának nincs hatása a sárgatest működésére (35).



# Isten kifürkészhetetlen teremtménye és ajándéka: a magzat

Amint a „Szarvassá változott csodafiú” rézdomborművet szegeltem fel a falra, eszembe jutott Nagy László másik versének a címe: „Ki viszi át a szerelmet?” kérdeztem az én hófehér hajú Marcikámtól. „Én, apuci, én viszem át”, és kiszaladt a kertbe biciklizni. 2010. január 7-én megszületett szerelmük világoskék szemű, meggypiros ajkú ajándéka, Klaudia Lilla.

„Józsikám! Szakszerűen és gondosan vezetted a szülést. Amikor a hármas boxba hívatatl az első episiotómiához, készséggel mentem segíteni, mert megéreztem, hogy őszinte és becsületes gyerek vagy. Velem is hasonlóan cselekedett annak idején Zelenka Lajos bátyám. Ezért teljes bizalommal ajánlottam pártfogásodba kis menyemet és unokámat.”

A kisunokánk szeme kéksége genetikai élmény. Anyai nagyanyja és dédnagyanyja, valamint apai dédnagyapja kék szeműek voltak. Bőrszíne fehér (de nem albínó), amit apai ágon örökölhettek a nagyanyjától.

Gregor Mendel osztrák apát egy brünni rendház kertjében tett megfigyeléseit 1868-ban közölte egy ausztriai alig ismert újságban. Egyetlen, egymással ellentétes jellemvonáspár öröklődését vizsgálta (pl. zöld mag – és sárga magszín, ráncos és sima borsómag). Egységnek (ma gén) nevezte az öröklődésért felelős faktort, amely egy vagy több tulajdonság átörökösítéséért tehető felelőssé.

Kísérletei megmutatták, hogy az öröklődés bizonyos szabályokat mutat, és hogy ha két egyénnek ismeretes a családfája, akkor a keletkezett utód formáját, alakját, jellemvonásait nagy valószínűséggel előre meg lehet mondani.

Az a folyamat, jelenség, amely eredményeként az egyén elődjeihez hasonlóvá válik: az átöröklés. Öröklődés: az utódok elődökhöz való hasonlóvá válási folyamata. Az öröklés folyamatában az ivarsejtek magjainak van a legdöntőbb jelentősége. A spermium és pete átadja mindazokat a jellemvonásokat, amelyeket az egyén a szülőktől örököl. (Genetika = örökléstan.) A cytogenetika célja a kromoszómák vizsgálata. A kromoszómák a sejtosztódás során a sejtmag kromatinállományából szerveződnek. Fő alkotóeleme a dezoxiribonukleinsav (DNS), amely az örökletes információt hordozza. Egy kromoszóma = 1 DNS molekula. Az emberi sejtből 46 kromoszóma van, 44 autosoma, és 2 gonosoma. A nemi kromoszómák férfiakban XY, nőkben XX. Férfi Y-kromoszómát kizárólag apjától, az X-kromoszómát csak az anyjától kaphatja.

A szomatikus sejtek osztódását, melynek során két egyenértékű utódsejt jön létre, mitosisnak nevezzük. Az ivarsejtek (gaméták) képződését az ivarmirigyekben gametogenezisnek nevezzük. A számfeleződés a meioticus sejtosztódás révén valósul meg.

Az öröklődési egységek a gének, amelyek egy vagy több jellemvonás öröklődését szabályozzák. Az öröklődésért felelős anyagi egység a gén, ami a DNS egy meghatározott része.

A gének a kromoszómákon vonalmenti sorrendben találhatóak, és egy adott gén helyét a kromoszómában locusnak nevezték el.

Az ellentétes tulajdonságokat nevezzük alléleknek (barna és kék szem, göndör és egyenes haj).

Emberben a szem színét is egy pár gén befolyásolja, amikor is a barna szem színe B domináns, a b kékhez képest. Két barna szemű heterozygota házasságból 3 esélye van négyből, hogy a szeme barna és 4 közül 1 esélye van arra, hogy kék szemű.

Domináns az a gén, amelyik allélpárja jelenlétében is előidézi a rá jellemző jelleget, tehát domináns génből csak egy szükséges, de egyben elegendő a betegség létrehozásához. Recesszív (lappangó) gén csak akkor fejt ki hatását, ha domináns allélpárja nincs jelen. Két recesszív gén szükséges a kóros állapot előidézéséhez.

A homozygoták két homológ kromoszómájának azonos locusán, tehát egy adott kromoszómapár mindkét tagjában ugyanazt a gént hordozzák, míg a heterozygotákban a két azonos locus közül az egyik domináns, a másikon recesszív jellegért felelős gén található.

Genotípus alatt a DNS-t, a benne tárolt információt értjük, fenotípus jelleg pedig mindaz, amit a DNS meghatároz.

A DNS által determinált enzimek hogyan hoznak létre olyan jelleget, mint a bőr színe, a pigmentáció? Melanin (ami a bőr barna színét adja), dihydroxy-fenilalaninból képződik, amely thirozinból, ez pedig triptofanból (indolil-alanin) képződik specifikus enzimek hatására.

Amíg nagyapai örömmel és izgalommal váraкоztam első kisunokám, a szépséges Klaudia Lilla szállítására, látom, hogy a volt konyha helyéről kijövő könnyes szemű fiatal házaspárok szorongatják egymás kezét abban a reményben, hogy a mostani vagy a következő beavatkozás megteremti a család boldogságát. Szép tudományos feladat az élet megteremtése, ahogy szép Isten ajándékának a világra segítése. A jó nevű intézet vezetője (Kaáli G.) itt járt orvosegyetemre. A ciklikus gyakorlati oktatás éveiben a csoportjuknak vezettem gyakorlatot.

2010 karácsonykor, 13 nappal az egyéves születésnapja előtt Klaucika is helyet kapott az ovális ebédlőasztalnál. Anyukája mellett helyezte el az etetőszéket. Miután az ebédet befejeztem, a bal kezemben tartott kenyérdarabkát el akartam fogyasztani, ahogy nálunk szokás. Arra lettem figyelmes, hogy egy pici kezecke megfogja a bal kezemet, húzza maga felé és eltátja a szájacskáját. A legkedvesebb karácsonyi ajándékot a kisunokámtól kaptam, ezt az emlékképet magammal hordom. Klauci így adta tudomásomra, hogy kenyeret kér tőlem. Ránéztem a feleségemre és bólintott, hogy adhatok neki kenyeret, szépen megeszi.

Első nagyapai örömöm ahhoz volt hasonló, mint amikor a kislányom egyedül jött át odesszai lakásunkba a belvárosi óvodából. Szombaton reggel a feleségem letette az Oskola utcában, és onnan egyedül ment be az óvodába. Csak az volt a baj, hogy az nem nyitott ki. Gabriella egy ideig várt és Grimm-meséket olvasott az óvoda előtti kispadon, míg meg nem sejtette, hogy zárva van. Éppen borotválkoztam, amikor csengettek. Ahogy kinyitottam az ajtót, alig kaptam levegőt, amikor megláttam az én okos kislányomat. A II. Belklinikán nem találta az édesanyját, ezért úgy döntött, hogy átjön a hídon, a Vakok Intézetétől pedig hazatalált.

Klaudia ötödik évesen alapítványi katolikus iskolába jár, kérték a keresztlevelét is ahhoz, hogy ott tanulhasson. Bal kézzel királykisasszonyt rajzolt nekem és ráírta: „Papinak from Klaudia.” Most öt és fél évesen első osztályos tanulója az iskolának. Ahányan vannak az osztályban, annyi nemzetiségűek, de az öltözetük azonos, az oktatás angol nyelven történik.

## Irodalom

- M. Kiss Csaba: Czeizel Endre, Két életem, egy halálom. XXI. Század Kiadó, 2015, 199.
- Jakobovits A., Referátum: Orvosi Hetilap, 1988, 126. 1723-1725.
- Jakobovits A. Referátum: Acta Anat. (Basel), 1986, 126, 54-56.
- Szontágh F., Jakobovits A., Oroján I.: A spermiumok kétféle populációjának (X, ill. Y chromosómát hordozó spermiumoknak) megoszlása emberi spermában. Orvosi Hetilap. 1962,103,1932-1934.
- Farkas M., Falkay Gy., Viski S.: Sumetrolim átjutása az ejaculatumba. Magyar Nőorvosok Lapja, 1974, 37, 317-320.
- Keserű T., Resch B., Annus J., Szabó J., Kincses L.: A sex ratio alakulása ovulatio inductió és fogamzásgátlás utáni terhességben, Orvosi Hetilap 1973, 114: 2694.
- Hajnáczy K.: A serdülés neuroendokrinológiája. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018, 2. 53-60.
- Piukovich I., Farkas M., Oroján I.: Leány újszülöttek kolpocytológiai vizsgálata normális és toxemiás terhesség után. Magyar Nőorvosok Lapja, 1966, 3. 188-191.
- Lajos L., Szontágh F.: Magyar Nőorvosok Lapja, 1949,1.
- Szabad J.: Anyai öröklés, anyai hatás. Mindentudás Egyeteme 3., Kossuth Kiadó, Budapest, 2004., 231-241.
- Urbancsek J.: Szervezeten kívüli megtermékenyítés. In.: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016, 335-358.
- Weintsein M., Stark M.: Behavioral and biological determinants of fecundability. Ann N Y Acad Sci. 1994,709,128-144.
- Kidd SA, Eskenazy B., Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. Fertility and Sterility. 2001,75(2):237-248.
- Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and male fertility. A systemic review. J. Urol. March 2019,101 097 JUOOOOOOOOOOOOO248.
- Khullar K., Agarwal A., du Plessis SS. BMI and obesity. In: du Plessis SS, Agarwal A., Sabanegh J, Edmund S., eds. Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors. New York. NY. Springer New York. 2014:31-45.
- Perner F.: Magyar Nemzet, 2014. március 29.
- Farkas M.: The use of Turinal tablet in patients with Habitual abortion. Medinex Gynecological Symposium, Kairo, 1990 május.
- Tankó A.: A fogamzás és ébreny fejlődése az első hetekben. Első trimeronbeli ultrahangvizsgálattal. 131-160. In. Papp Z.: A várandósság kézikönyve, Medicina, 2016.
- Than N.G.: A beágyazódás kimutatása klinikai kémiai módszerrel. Terhességi tesztek. 106-114. In. Papp Z.: A várandósság kézikönyve, Medicina 2016.
- Jakobovits A.: Referátum. Orvosi Hetilap. 2006. 147. (11.), 509-515.
- Jakobovits A.: Referátum. Orvosi Hetilap 1998. 139 (50), 3013-3017.
- Farkas M., Zelenka L., Szontágh F.: Diagnosztikai lehetőségek phenolsulfonphthalein intraamniális befecskendezésével. Orvosi Hetilap, 1967, 108, 103-105.

- Farkas M., Morvay J.: A magzatvíz mennyiségének meghatározása Bromthaleinnel. Magyar Nőorvosok Lapja, 1967, 30. 111-115.
- Morvay J., Pál A., Farkas M.: A lecitin/sphingomyelin arány kvantitatív meghatározása a magzatvízben a praenatalis respiratios dystress syndroma megítélésére. Magyar Nőorvosok Lapja 1975, 38. 33-38.
- Farkas M., Pál A.: Miről árulkodik a magzat mozgása. Élet és Tudomány, 1982,7. 205.
- Urbancsek J.: A menstruációs ciklus élettana 71-103, In: Urbancsek J.-Papp Z.: Nőgyógyászati Endokrinológia, Springer, 1997.
- Papp Z., Gardó S.: Praenatalis genetikai diagnosztika. Az Orvostudomány Aktuális Problémái, Medicina, 1972. 2. 109-138.
- Farkas M.: Magzatvíz-diagnosztika, Medicina, 1982.
- Farkas M.: Az önálló életre képes szervezet. Borsodi Orvosi Szemle 1986, 2. 263-276.
- Szontágh F. E.: A népesedés szabályozás és családtervezés orvosi vonatkozásai. MTA. Biol. Oszt. Közl. 1974,17.
- Sas M., Farkas M.: Pozitív családtervezés. Az Orvostudomány Aktuális Problémái, 1979,35. 37-145.
- Farkas M., Kovács L., Vörös Z.: Van-e luteolitikus hatása az Enzaprost-F (PgF2-alfa) cercialis tabletának. Kísérletes Orvostudomány, 1988, 40. 111-124..
- Farkas M., Vörös Z.: Morphologiai és Igazságügyi Orvosi Szemle, 1990, 30. 134-139.
- László J., Gál M.: Nőgyógyászati Patológia, Medicina, 1967,359-360.
- Farkas M., Vörös Z.: Az Enzaprost-F cervikális tableta (PGF2-alfa) luteolyticus hatásának ellenőrzése Rivanol-oldattal és placebotablettával. Kísérletes Orvostudomány, 1989,41, 54-60.

# Művi vetelés (interruptio)

## A születésszabályozás elfogadhatatlan módszere

### *A terhességmegszakítás és fogamzásgátlás orvosi biológiai vonatkozásai*

A szociológusok nem tekintik demográfiai tényezőnek az orvosi biológiai okokat, noha a terhességmegszakítás és hormonális fogamzásgátlás direkt és indirekt hatásai jól nyomon követhetők.

A fiatalkorúak terhességmegszakításának alakulásáról 1974-ben jelent meg első dolgozatom, a Demográfia című folyóiratban. Jó tíz év alatt közel 5000 meddő házaspár vizsgálati eredményéből megállapítottam, hogy a művi vetelés és a hormonális fogamzásgátló szerek tartós használata komoly egészségügyi károsodással jár (1).

A biológiai accelerációval párhuzamos tendencia, a „szabad szexualitás” utáni vágy (kíváncsiság) fokozódott. Ez az irányzat – „igény az orgazmusra” – vezetett a prematrioniális, sokszor túl fiatal kori kontaktushoz.

A második világháborús veszteségek pótlásának hangoztatásával az 50-es évek elején igen szigorú „pronatalista” intézkedések születtek, s ezek hatására irreálisan magas születési gyakoriság jelentkezett. Az 1951–55 között kialakult rendkívül nehéz gazdasági helyzetből az 1955-ös kormányrendelet próbált kivezető utat találni. Sajnos a születésszabályozás egyetlen eszközének a terhességmegszakítás teljes liberalizálását tartották. Ez rohamosan csökkentette a születések gyakoriságát, de egyúttal a női populáció komoly egészségkárosodását eredményezte.

Az 1956-ban hozott abortus-liberalizáció oda vezetett, hogy a genitális tuberkulózis és nemi betegségek (endometritis tuberculosa, salpingitis chronica sed verosimiliter gonorrhoeica) felszámolása ellenére nem csökkent, hanem emelkedett a női másodlagos meddőség aránya, ami egyedül a korlátlan abortus abusus okozta kürtelzáródással és funkcionális meddőség kialakulásával magyarázható. A terhességmegszakítás olyan „csonkító” műtét, amire a „minden vagy semmi” törvénye vonatkozik, és a női meddőség aránya újratermelődik és növekedik.

A terhességmegszakításnak a születési arányszámokra gyakorolt hatásán (direkt is csökkenti a szülések számát) kívül a termékenységet távlatilag és minőségileg érintő szerepe is van. A fiatalkorúak (13-18 életév) terhességmegszakításának aránya 20%-ot tesz ki napjainkban, ami négyszerese a 30 évvel korábbi művi vetélések arányának (5%).

A 80-as évek elején 9% volt a meddő házasságok aránya, napjainkban pedig meghaladja a 15%-ot is. Az összes másodlagos meddőség 44,4%-a a művi vetelésből, az összes másodlagos meddőség 32,8%-a pedig az első terhességmegszakításból származik. A másodlagos meddőség 10,7-11,7%-a a fiatalkorban végzett első, ill. az összes terhességmegszakításra vezethető vissza. A fiatalkorban végzett terhességmegszakítást követően 13%-ban fordul elő meddőség, míg a felnőttkorban művi vetelésen átesettek 4,6%-a válik meddővé. Ebből

a 18 éven aluliaknál 5%-ban várható kétoldali kürtelzáródás, míg felnőttkorban történt művi vetelés után csak közel 2%-ban következik be obstrukciós meddőség (2).

A számokból az is kiderül, hogy a fiatalkorúakra váró veszélyeztetettség háromszor gyakoribb, mint felnőttkorban. Ennek az az oka, hogy fiatalkorban a szervezet jobban sebezhető mind funkcionálisan, mind mechanikusan.

Becsléseket végeztünk és megállapítottuk, hogy a fiatalkorban végzett összes művi vetelés után a 80 000 körüli művi vetelésből a becsült meddőség több mint 10 000-nek, míg a 18 éven felüli 1 100 000 körüli terhességmegszakításból közel 47 000-nek adódik. A becsült kúrteredetű meddőséget 4000-nek, ill. 18 000-nek találtuk.

A terhességmegszakítás elsősorban valamilyen funkcionális károsodás útján okoz meddőséget. Az első terhességmegszakításnak van a legsúlyosabb károsító hatása a termékenységre. Ha bármilyen szülészeti esemény megelőzi az utolsó terhesség megszakítását, csökken a terméketlenség veszélye. A fiatalkorban végzett terhességmegszakítás miatt minden évben újratermelődik az obstrukciós és funkcionális meddőség, ami növeli a kumulatív meddőségi rátát.

A művi vetelés a születésszabályozás hatékony módszere, de egyben a legártalmasabb hatást gyakorolja a szervezetre, mert a műtét azonnali, korai (8%) és késői (13%) szövődménye 21%-ot tesz ki összesen.

A szakmai elvek szerint műtéti beavatkozás csak abban az esetben indokolt, ha a műtét várható eredménye meghaladja a műtéti kockázatot. A terhességmegszakítás olyan „csökkentő műtét”, aminek nincs eredménye, csak következménye – mondta Szontágh professzor. Az 5-10 percig tartó műtét ideje alatt elvesztett ép anatómiai és élettani állapotot olyan 13%-ot kitevő infertilis állapot váltja fel, amelyből több éves sikeres kezelés után (asszisztált reprodukció = lombikbébi) juthat abba a 20%-ot kitevő csoportba, amely terhességgel fejeződik be.

Az 1967-ben forgalomba hozott hormonális fogamzásgátló szer (Infecundin) még nagy dózisban tartalmazott hormonokat, amelyeknek tartós szedése után ún. postpill amenorrhoea és galactorrhoea lépett fel.

A biológiai acceleratióval járó szexuális vágy magával hozta, hogy a fiatalkorú lányok is rászoktak a hormonális fogamzásgátló szer használatára, ami a tartós szedés után funkcionális meddőséget okozott.

A terhességmegszakítás és a hormonális fogamzásgátlás között a mennyiségi összehasonlításon alapuló mellékhatás és szövődményeken kívül minőségi különbség is van, hiszen a fogamzásgátlók többsége tartós használat után sem okoz irreversibilis meddőséget. Az orális fogamzásgátló tabletták használata igen elterjedt hazánkban is, ezért az alkalmazása során előforduló fertilitás csökkenése jelenti a legnagyobb kockázatot. Már régen kiderült, hogy a készítmény szedése közben vérzeshiány, vagy tejelválasztás, ill. a kettő együtt léphet fel, és funkcionális meddőséggel jár.

Mások véleménye szerint az eddigi epidemiológiai vizsgálatok alapján az orális fogamzásgátlók szedése és a tartós vérzésekimaradás között ok-okozati összefüggés nem valószínűsíthető. Az összefüggés abban keresendő, hogy a tablettaszedés elfedi a fogamzóképeség-zavarok nyilvánvaló tüneteit, a vérzési rendellenességeket, melyek többnyire ugyanis stressz eredetűek. Ennek ellentmond az a tény, hogy a tablettaszedés előtt reg-

ulárisan menstruáló nőknél bekövetkezett meddőség több mint 50%-ában a készítmény tartós szedésével magyarázható a funkcionális meddőség kialakulása.

Az orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása fiatalokban, főleg irreguláris vérzés esetén nagy körültekintést igényel. A kevés hatóanyagot tartalmazó készítmények egyaránt alkalmasak fogamzásgátlásra fiatalokban és 40 éves kor után is. A gyógyszeres kezelésre annál rezisztensebb a meddőség, minél fiatalabb korban kezdődött a hormonális védekezés, és minél hosszabb volt a tablettaszedés tartama. Csak olyan nőknek írható fel hormonális fogamzásgátló tabletták, akiknek a menstruációs ciklusa stabil.

A népesség szaporodásával és a termékenység 1956 utáni alakulásával már 1975-ben foglalkoztak. Megállapították, hogy a termékenység olyan alacsony lesz, hogy az egyszerű reprodukcióhoz sem lesz elégséges. Az 1974-1977 közötti időben a születések a fiatal korcsoportok felé tolódtak el. A tényleges szaporodás viszonylag fiatalokban lezajlott, a nők 90%-a harmincéves korára a reprodukciót befejezettnek tekintette.

A családtervezési vizsgálatok szerint a fiatalok 70%-a két gyermeket szeretne. Ha ezek a tervek megvalósulnának, akkor az átlagos családnagyság megközelítené az egyszerű reprodukcióhoz szükséges szintet. Eddig a tervek nem valósultak meg, sőt a nők első szülése posztponálódott a 35-40 éves korra, de egyúttal megszorodott az egyedül élő, negyvenes gyermektelen nők száma is.

Magyarországon minden megszületett magzatra szükség van, mert 1981-től természetes fogyás következett be. Fogynak a nemzet, mert 6 millió magzatot semmisítettünk meg 1956 óta.

Azt nem tudjuk, hogy az elpusztított embriókból hány zseniális magzat születhetett volna, de az ismeretes, hogy a spontán vetélések abortumának 40-60%-a kromoszóma-rendellenesség áldozata. Ez utóbbi természetes szelekció, de a terhességmegszakítás kontraszelekciót jelent, ami minőségileg befolyásolja a társadalom összetételét.

A legtöbb tudományos intézet előreszámításai alapján 2021-re 300 000-rel, vagy még nagyobb mértékben kevesebben leszünk.

Azt is tudjuk, hogy művi vetélésre szükség van, de csak olyan esetekben, amikor a terhességgel szövődött betegség az anya vagy a magzat életét veszélyezteti, esetleg olyan házasságban, ahol a reprodukciót befejezettnek tekintik.

Az abortus tiltása vagy liberalizálása a pártok kezében politikai eszköz. Még a radikális jobboldali párt sem meri vállalni a művi vetélés szigorítását, mert emiatt a Parlamentbe sem juthatnak be, a pártnak pedig bukást jelent.

Vannak pártok, amelyeknek az ideológiájában az emancipáció egyenlő a korlátlan abortus abusussal. Ezért fogynak a nemzet, és nem lesz annyi aktív adófizető, aki a nyugdíjasokat eltartsa.

Hazánkban 1970-ben volt a legtöbb terhesség-megszakítás, 210 000, azóta 45 év alatt 35-40 ezerre csökkent a művi vetélések száma.

1981-ben természetes fogyás következett be, ami jelenleg is tart. Természetes szaporodás akkor érhető el, ha több szülés zajlik le, mint elhalálozás.

Az 1979. évi és a jelenlegi statisztikai adatok szerint Magyarország termékenységi színvonalát alatta van az egyszerű újraképződéshez szükséges családonkénti 2,1-2,2 átlagnak.

A Ratkó-korszak abortus-tilalma miatt hullámokban átmenetileg növekszik a szülések száma, de a természetes szaporodás nem állandósul, a szülési kedvezmények ellenére sem.

A terhességmegszakítás abusúsának bevezetése után és a fogamzásgátló szerek nyakló nélküli használata miatt emelkedett a kürtmeddőség és a funkcionális meddőség aránya.

Az abortus direkt demográfiai tényező, mert csökkenti a természetes szaporodást, ami nem haladja meg a természetes fogyást. Az abortus kontraszelekciót jelent, ami befolyásolja a népesség minőségi színvonalát is.

A hormonális fogamzásgátlás csaknem 100%-ban biztonságot nyújt, de a túl korai és tartós használata miatt a reguláris cyclus nehezen áll vissza, és a petesejt cytoplazmáját is károsíthatja.

A fogamzásgátlás indirekt demográfiai tényező, mert a be nem következett fogamzás miatt nem növekszik a népesség, de távlatilag minőségcsökkentő hatása is lehet.

A kedvező szociális juttatás sok házaspár számára nagy vonzerejű volt, noha a reprodukció biológiai feltételei nem biztos, hogy adottak, vagy az első gyermekvállalás után lépnek fel olyan anatómiai hiányok, amelyek miatt a természetes megtermékenyítés lehetetlen.

28 éves nő spontán terhessége és szülése után, két méhen kívüli terhesség miatt kétoldali petevezető elzáródása következett be. Tehát a természetes fogamzásnak anatómiai feltétele önhibáján kívül hiányzik.

A kétoldali kúrthiány klasszikus javallata az in vitro fertilisatiónak, amit nem vállalnak szívesen, vagy a gyermekáldás olyan betegség miatt nem teljesíthető, mint a szülés után kialakult hypothyreosis, aminek a kezelése levothyroxinnal a gyermekvállalás szándéka nélkül is szükséges. Az in vitro fertilisatio előtt adandó ovulatio inductiois gyógyszerek adásának a levothyroxinnal való kezelés ellenjavallatát képezi.

Így a házaspár önhibáján kívül nem tudja teljesíteni a vállalt szüléseket. Ebben az esetben élvez-e méltányosságot a házaspár, vagy kamatostól vissza kell fizetni a felvett összeget?

Másik megtörtént esetben az ovulatio inductiois szerekkel való kezelés ideje alatt kiderült, hogy mindkét petevezeték elzáródott, és a szövettani vizsgálattal endometrium carcinomát mutattak ki. Ezért a méhet el kellett távolítani a kétoldali petefészekkel együtt. Tehát a belső genitáliák hiányoznak. Az ilyen esetben szóba jöhető örökbefogadás lehet a megállapodás vállalásának teljesítése.

Hangsúlyozni szeretném, hogy már a gyermekvállalás szándéka előtt is bekövetkezhet a petevezetékek elzáródása, vagy a petefészek működésének elégtelensége abortus, illetve a fiatal korban elkezdett orális contraceptivumok következményeként.

Mindkét esetben lehetséges az örökbefogadás, a kamatos kölcsönök visszafizetésének elkerülése érdekében.

Számtalan olyan betegség következhet be a házaspár valamelyikénél önhibájukon kívül, ami akadályt képezi a természetes úton történő fogantatásnak. Ilyen esetben vagy az in vitro fertilisatio, vagy az örökbefogadás lehet a vállalt köteleesség teljesítésének módja.

*„Sok van, mi csodálatos, de az embernél nincs semmi csodálatosabb”*

(Sophokles: Antigone)

# Abortus

A terhességmegszakítás csak néhány perces műtét – ébredés után akár haza is mehet a páciens –, de nagyon sok bajt idézhet elő. Lehet akut, korai és késői szövődménye.

A terhességmegszakításra a „minden vagy semmi” törvénye érvényes. Az első terhesség megszakításának van a legveszélyesebb hatása a termékenységre. Ezen belül is a fiatalokban végzett első terhességmegszakítás után fordul elő meddőség – funkcionális vagy obstrukciós – leggyakrabban.

A terhesség első trimeszterében végzett UH-vizsgálat során számos anatómiai képlet kimutatható, ami az embryo, ill. a magzat fejlődésének zavartalanságát megerősíti. Kedvezőtlen esetben a kóros kora terhességi állapotot, fejlődési- és kromoszóma-rendellenességeket idejekorán felismerjük. A terhesség 12. hetében már a lábujjak is kimutathatók, az embryo 56 mm (CRL = ülőmagasság).

A terhesség művi megszakítására a törvény lehetőséget ad, ami egyenlő az élő magzat elpusztításával (művi vetélés = interruptio).

Az 1956-ban engedélyezett abortus-legalizáció *kontraszelekciót* idézett elő. Addig többnyire csak a genetikailag károsodott magzatokat vetélték el spontán. Ezt követően pedig a hatmillió abortummal együtt a minőség is elveszett.

A fenyegető vetélés és koraszülés kezelésére nagyon sok pénzt kell fordítani. Az így megtartott magzatok és a művi vetélés áldozatai miatt romlott a társadalom minőségi összetétele is. Ehhez járul még az a sok-sok hypoxiásan károsodott gyermek, akik iatrogen ártalom következményei.

A fogamzás pillanatától az anyai szervezet arra törekszik, hogy a magzat méhen belül fejlődjön, amihez a hormonális rendszer biztosítja a feltételeket. Felszaporodik a legősibb hormon, a prolactin, aminek több mint 100 biológiai hatása közül túlnyomó többsége magasabb rendű gerincesekben a növekedéssel és a szaporodási folyamatokkal kapcsolatos. Fő feladata, hogy a magzat növekedjen méhen belül, a magzat megszületése után pedig az anyai tejelválasztás megindulásával biztosítja a kisdud táplálását.

A méhen belüli magzat ontogenesise megismétli a filogenesist. Ha ebbe a folyamatba természetellenesen beavatkoznak, akkor az anya szervezetében felszaporodott prolactin gátolja a peteérést. A gyermekágyas nőnél rendszeres szoptatás mellett nem következik be terhesség, mert a magas prolactinszint miatt nem indul el a primordiális tüsző fejlődése a dominancia felé. Tehát funkcionális meddőség következik be. Joggal feltételezhetjük, hogy a terhességmegszakítást követő funkcionális meddőség hátterében a lutealis elégtelenséget kiváltó, vagy az ovulatiót gátló hyperprolactinaemia állhat, hiszen az egyes ovulatio inductiós szerekkel szemben rezisztens normoprolactinaemiások egy része is sikeresen kezelhető bromocriptinnel.

A csillószőrös hengerhámmal fedett petevezeték igen érzékeny a magas hőmérsékletre (láz), ami a műtét után gyakran jelentkezhet, és elzáródnak a kürtök. A *kürtmeddőségen* csak az „in vitro fertilisatio” segíthet, ami igen körülményes és költséges.

A fiatalkori szexuális tevékenység növekedésével fokozódik a szexuális úton terjedő betegségek lehetősége és a nem kívánt terhesség bekövetkezése is. Mindkét következmény csökkenthető, ha könnyen hozzáférhető és olcsó védekezési módszereket hoznak forgalomba. A nem kívánt terhesség megelőzése olcsóbb, mint a terhességmegszakítás következményének, a meddőségnak a kezelése.

Ha mindketten vállalják a terhességet, akkor nincs akut probléma, de ha a férfi nem akarja, hogy utódja szülessen, akkor a nőt megfosztja egy későbbi terhességtől és anyaságtól. Ha mindketten a terhességmegszakítás mellett döntenek felelőtlenül, akkor csak a nő kerülhet olyan helyzetbe, hogy később nem juthat teherbe, de a férfi más kapcsolat révén apa lehet.

Egy joghallgató kislányra nagyon emlékszem, akinél 1971-ben művi vetélést végeztem. Figyelmeztettem, hogy az első terhességmegszakítása végzetes lehet számára, de ő mindenáron ragaszkodott a műtéthez. Elhúzódó vérzés miatt abrasióra volt szükség. Residuumot a szövettani vizsgálat nem mutatott ki. Később meddőség miatt kivizsgálták, a kürtök átjárhatók voltak. Olyan funkcionális meddőséget okozott a műtét, ami minden gyógyszerrel szemben rezisztens maradt.

A hölgy reprodukciós állapotát nyomon követtem és kiderült, hogy két házasságából sem következett be terhesség annak ellenére, hogy ovulációs cyclusai voltak, és mindkét kürt átjárható. Véleménye szerint az első terhessége azért jött létre, mert a genitális cyclus centrális szabályozása a legmagasabb integrációban emocionális hatás befolyása alatt állt. Szentágothai professzor szerint az ösztrogén anyagok a nucleus hypothalamicus anterior közbeiktatásával váltják ki az LH-elválasztást és az FSH-elválasztás gátlását. A nucleus paraventricularis felett valószínűleg olyan idegelemek helyezkednek el, melyek az LTH elválasztását gátolják.

Egy bölcsészhallgató leány honoráriumként kézzel írt két verssel ajándékozott meg. Nála háromszor végeztem terhességmegszakítást, ami azt jelenti, hogy minden esetben szakszerűen történt a műtét. Kár, hogy egyik terhességét sem hordta ki, pedig abortus-ellenes volt. Akadt olyan lány is, akinek legalább öt terhességmegszakítása volt, mert félt a tablettá súlygyarapító hatásától, hiszen a szépségéből élt, noha egyetemet is végzett. Ezzel szemben akár egy művi vetélés után is bekövetkezhetett kétoldali kürtelzáródás és irreverzibilis meddőség.

A *kürtmeddőségen* csak az „in vitro fertilisatio” segíthet, ami igen körülményes és költséges.

A művi vetélés és orális fogamzásgátlók tartós használata után kialakult funkcionális meddőség gyógyszeresen elég jól kezelhető. Tehát nem olyan súlyos elváltozás, mint a kürtelzáródás. A költség-haszon-számítások bizonyítják, hogy a nem kívánt terhesség megelőzése étletlenül és gazdaságilag is előnyösebb, mint az in vitro fertilisatio, aminek eredményessége az első kezelés után még elég alacsony arányú.

A genitális tractus anatómiai és funkcionális állapotának a megőrzése biztosíthatja csak a reprodukció folyamatosságát és a szaporodás növekedését.

*Rigó Béla: Abortusz*

*A lámpafényt*

*sárga gyűrűbe gyűrte a görcs.*

*Én gyermekeim, nem hallhatalak soha sírni...*

*Üvölt!*

*Fémörvény a világ.*

*Gyors nikkal csontujjak keresnek.*

*És fém a mérleg,*

*melyen kimértek,*

*fölslegesnek.*

*Egy albérletnyi gyűlölet,*

*egy félvilágnyi megvetés...*

*aludj kicsim! Élni szeretnél?*

*Kevés.*

*Ó, Boldogok*

*ahol kettőnek fáj a kihívás,*

*mert élni kezd a kitépott sírás.*

*Magam vagyok.*

*Az orvos lámpaszem,*

*monoton megszokás:*

*új villája előtt*

*tördelt testem a rács.*

*Aludj, hisz megszenvedtelek,*

*aludj, mint bárki más!*

*Csecsemő álmod ringatok,*

*de jó a ringatás!*

*Nadrágot, szoknyát varrjak-e?*

*A holnap nem beszél.*

*Könnyes zsebkendőm meglöbög...*

*Pelenkát fúj a szél...*

*Én nem akartam őt!*

*Csak féltem és szerettem.*

*Súlyos volt, mint a hant.*

*Temetett és temettem,*

*amikor rám zuhant.*

*Csak megnézett az öröm*

*fanyar fátyolon át.*

*Azt mondta, visszajön...  
Jaj, hol van az apád?*

*Apádnak teste nincs...  
Apádnak lelke kés...  
Apád a holdhasú  
Átizzadt lihegés.*

*Apád a lomha kéz,  
anyád pokoli görcs,  
te véres semmi vagy!  
Üvölt!*

Az abortus direkt demográfiai tényező, mert csökkenti a természetes szaporodást, ami nem haladja meg a természetes fogyást. Az abortus kontraszelekciót jelent, ami befolyásolja a népesség minőségi színvonalát is. A fogamzásgátlás indirekt demográfiai tényező, mert a be nem következett fogamzás miatt nem növekszik a népesség, de távlatilag minőségcsökkentő hatása is lehet.

A világháborúk és az embert pusztító nagy járványok ideje alatt csökken a népesség. Az abortus abusus is önpusztító háború vagy járvány, ami miatt természetes fogyás következtet be. A Nemzet fogyását csak természetes szaporodással lehet megakadályozni. Háború esetén az öncsonkítást bünteti a törvény. Az abortus csonkító műtét, ezért csak nagyon indokolt esetben van a műtétnek javallata, ami az anya életével áll kapcsolatban. A politika soha nem fog abortust tiltó törvényt hozni, mert az annak a pártnak a halálát jelenti. Szükség van erre a műtetre, de tudomásul kell venni, hogy a művi vetélés nem születésszabályozó módszer.

Az optimális termékeny korban végzett terhességmegszakítást követően fokozatosan csökken a teherbe esés esélye.

Az anyai életkor előrehaladtával a teherbe esés esélye évente 3-5%-kal csökken, a drámai esés a negyvenes évek után kezd jelentkezni, aminek oka a romló petesejtminőségben keresendő.

A vetélések kockázata több mint 50% a negyven évnél idősebb nők esetében.

Az előrement terhességmegszakítások következményeként a vetélés és koraszülés közismert dolog. Az ötvenes évekre jellemző 5-6%-os koraszülés, amely a 70-es évekre 11% fölé emelkedett, majd csökkent, és jelenleg 8-9%. Feltételezem, hogy a vetélés gyakoriságának első trimeszterén túl megmaradt terhességek azért jöhetnek létre, mert a vetélést megfelelő hormonkezeléssel megakadályozzák és a terhesség kihordható a 24., vagy akár későbbi hetekig, amikor koraszüléssel fejeződik be.

## A méhnyak szövettani és biofizikai változása

Az emberi (humán) méhnyak alapvetően kötőszöveti felépítésű: kollagénszálakból és kötegekből álló szerkezetét glükózaminoglikánokat (mucopolisacharidok) tartalmazó proteoglikánháló fogja körül.

A méhnyak alsó szakasza csekély mennyiségű izomelemet (6%, a felsőbb cervix szakaszokban 29%) tartalmaz.

A méhnyak kötőszövetének alap építőköve a kollagén. A kollagén az egyetlen fehérje, amely mRNS-ben tárolt információk lemásolása után még számos változáson esik át.

A méhnyak élettani érése során a kollagénkoncentráció jelentősen csökken, a terhesség előrehaladásával a kollagéntartalom a kiindulási érték kétszeresére emelkedik.

A méhnyak szövetének biomechanikai viselkedését a víz felhalmozódása és a kollagén-állomány minőségi változásai együttesen szabják meg.

Ma már többszörösen bizonyított, hogy a progeszteron a myometrium (méhizomzat) nyugalomban tartásának fő tényezője, így a méh-tevékenységet a terhesség alatt blokkolja.

A terhesség 39. hete után a magzatburok progeszteronkötő és annak progeszteron-metabolizáló kapacitása között az egyensúly megbomlik és progeszteronmegvonást eredményez.

Az ösztradiol a méhnyak elasztikus rostjait szétválasztja. Normális terhesség során a méhtest és a méhnyak összhangban működik, a méhnyak ellenáll az aktuális méh-tevékenységnek.

A terhesség során a méhtest izomzata és a méhnyak működése a progeszteron és az ösztradiol-17-béta befolyása alatt áll, de a szabályozásban szerepet játszik a proszttaglandin is. Az endogén vagy a kívülről (exogén) bevitt proszttaglandin a refrakter állapotban lévő méhet reaktív, ciklusosan működő szervvé változtatja.

A méhnyakat adrenergreceptor-kontroll alatt álló „endokrin szervként” foghatjuk fel, amely biokémiai előre programozott szerepet játszik a humán terhesség során élettani folyamatok befolyásolásában és szabályozásában.

Az ösztrogének alapvető szerepet játszanak a méhnyak érésében. Szenzibilizálják (érzékenyítik) a méhnyakszövetet a proszttaglandin és oxytocin hatásával szemben.

A magzatvízben lévő decíduából származó prolactin gátolja normális körülmények között a proszttaglandin termelődését. A magzatvízben felszaporodik az arachidonsav, ami a proszttaglandin prekursora (előanyag). Amennyiben az egyensúly megbomlik, a refrakter méh aktív állapota transzformálódik.

Az a klinikai megfigyelés, hogy a terhesség végén a magzatburok leválasztása a méhnyak alsó szegmentumáról a szülés megindulásához vezet, aláhúzza a magzatburok és a méhfal közötti kapcsolat strukturális integritásának fontosságát a terhesség fenntartásában. A kapcsolat megszűnése szülésbe torkolló méh-tevékenységhez vezet (3).

## **Az Enzaprost-F (PGF2-alfa) cervicalis tableta (Chinoin) klinikai vizsgálata**

Ma sem tudjuk megmondani, hogyan képes a szervezet hirtelen túlszárnyalni azokat a nagy energiát igénylő mechanizmusokat, amelyek a szülésig éppen a terhesség megtartását szolgálják: hogyan alakul át az inaktív – pete elhelyezését szolgáló – méhizomzat rendkívül hatásos motoros szervvé.

Jóllehet az elmúlt évtizedekben sokat megismertünk a méh élettanából, különösen a terhes és szülő uterus motilitásából, ma még nagyon messze vagyunk attól, hogy pontosan minden részleteiben ismerjük azokat a tényezőket és mechanizmusokat, amelyek a méh tevékenységét élettanilag szabályozzák. Ennek legfőbb oka az, hogy az állatvizsgálatok adatai – a méh szerkezetének különbözősége folytán – csak nehezen vihetők át az emberi méh viszonyaira. A méhtevékenység befolyása tulajdonképpen két irányban történhet: jelen esetben a stimuláció, aminek eredménye, hogy fokozódik a méhcontractiók frekvenciája, erőssége és tartama, továbbá emelkedik a méh alaptónusa. Ezek a paraméterek külön-külön, de összességében is változhatnak.

A méhnyak tágításának, „érésének” („cervical-priming”) jelentőségét igazán csak akkor tudjuk elképzelni, ha figyelembe vesszük, hogy a szülés milyen komoly munkát jelent, mégpedig a koponya elmozdítását egy bizonyos ellenállással szemben.

A méhnyak tágulása a rá ható erő nagyságán és a cervixfal ellenállásán múlik. A méhnyak fiziológias tágulásának folyamatát nagyon sok tényező szerencsés együttléte befolyásolja. A méhnyak sebészi tágításának lehetséges módjai (Hegar-pálca, vibrodilatáció, enzimatis proteolízis, Rivanol-instilláció, laminária-pálca). A terhesség I. trimeszterében nem tartoznak egyértelműen a cervix atraumatikus tágításának eljárásai közé. Az összes eddig ismert módszerek közül az utóbbi időben különleges helyet kap a cervicalisan alkalmazott Enzaprost-F (PGF<sub>2</sub>-alfa) tablettával történő préoperatív méhnyaktágítás, bár a prosztaglandinokkal megindított vetélések során is számolni kell a méhnyak sérüléseivel. A PG-beadás módja szerint intraamniális feltöltés után 3%-ban, míg extraovularis alkalmazása után 2,2%-ban észleltünk cervixsérülést. A cervixsérülés 20 év alatt 4,5% volt, ami kétszerese a felnőttekének. Megjelent a PG-vetélések tipikus szövődménye, a hátsó cervixfal harántirányú berepedése. Korábbi vizsgálataink szerint a cervixsérülés gyakoriabb PGF<sub>2</sub>-alfa-kezelés során, mint a „sófeltöltést” követően.

## A prosztaglandinok hatása a méhnyakra

A méhnyak PGF<sub>2</sub>-alfa cervicalis tablettával történt kezelés utáni tágulásának mm-ben mért növekedése és a szteroid – elsősorban progeszteron – koncentráció csökkenése között ok-okozati kapcsolat áll fenn.

Megállapítottuk, hogy a méhnyak tágulásának üteme a szérumprogeszteron-koncentráció egyenletes csökkenésének a függvénye, nem pedig a 17-béta-ösztadiol-koncentráció hirtelen csökkenésének. A kezelés utáni tágulás mm-ben mért növekedése és a progeszteronkoncentráció csökkenése között ok-okozati kapcsolat áll fenn. Véleményünk szerint a készítmény alkalmas a primigravidák praeoperatív méhnyaktágítására. A szer alkalmazásával elkerülhetővé válik a drasztikus módszer okozta cervixsérülés (incompetentia cervicis uteri) késői következménye.

A szérum-17-béta-ösztadiol- és progeszteronkoncentráció a továbbiakban nem mutat lényeges csökkenést. Ez a tény azt bizonyítja, hogy a méhnyak tágulásának üteme elsősorban a szérumprogeszteron-koncentráció egyenletes csökkenésének, nem pedig a 17-béta-ösztadiol-koncentráció hirtelen csökkenésének a függvénye.

Általánosságban azt mondhatjuk, hogy a 12. gestációs hétnél kisebb primigravidák terhességmegszakítása kapcsán a kezelést követő 4 óra alatt a méhnyak kellő tágulása akkor várható, illetve a terhességmegszakítás csak akkor sikeres, ha a szérumban a 17- $\beta$ -ösztadiol-koncentráció csökkenése másfél-kétszerese a progeszteronszint esésének.

Hegar-sorral és ultrahangkészülékkel ellenőrizték a 2 mg PGF<sub>2</sub>-alfa hatóanyagot tartalmazó (összesen 20 mg PGF<sub>2</sub>alfa) cervicalis tabletták alkalmazása során a méhnyak tágasságát kezelés előtt és után 2, illetve 4 órával. Megállapították, hogy a készítmény méhnyaktágító hatásának ellenőrzésére mindkét módszer egyaránt alkalmas. Meghatározták a szérumban a 17- $\beta$ -ösztadiol-koncentrációt, és arra a megállapításra jutottak, hogy a méhnyak tágasságának a nagysága már a szérumban a progeszteron-koncentráció csökkenésének 2 óra múlva bekövetkezett értékével is jó korrelációt mutat.

Ezzel szemben a méhnyak tágasságának a nagysága a 17- $\beta$ -ösztadiolszint esésével csak a kezelés után 4 óra múlva mutat szoros összefüggést. A méhnyak PGF<sub>2</sub>-alfával történt kezelés utáni tágulásának mm-ben mért növekedése és a szérumban a progeszteron-koncentráció csökkenése között ok-okozati kapcsolat áll fenn.

A szérumban a 17- $\beta$ -ösztadiol-koncentrációnak a progeszteronszint eséséhez viszonyítva több mint kétszeresére kell csökkennie ahhoz, hogy ugyanolyan hatás lépjen fel a méhnyak tágulásában.

Kimutatták, hogy a PG-ok jelentős hatást gyakoroltak humán, nem terhes méhnyakból származó szövetminták fehérjeszintézisére. A ciklus follicularis szakaszában mind a PGF<sub>2</sub>-alfa, mind a PGE<sub>2</sub> csökkenti a kollagéntermelést, a lutealis szakban pedig az előbbivel ellentétes hatás mutatható ki.

Az exogén PG-ok kora terhességben is megindítják a méhnyak érlelődését, a méhnyak állománya a terhesség kezdetétől folyamatosan átépülésen megy keresztül. A teljes átépülés a szülés megindulásának idejére esik.

A PGE és PGF vegyületek egyértelműen stimulálják a nem terhes uterusot. Már több, mint fél évszázada feltételezték, hogy a menstruációs vérben van egy anyag, ami felelős a méhnyalkahártya leválásáért. Ennek a faktornak tulajdonított nagyon sok hatás jellemző a PG-okra.

A PG-ok endometrialis keletkezése úgy tűnik, ovarialis kontroll alatt áll, mert a szekréciós fázis endometrium sokkal magasabb koncentrációban tartalmaz PGF<sub>2</sub>-alfát (4).

### *A terhességmegszakítás kivitele*

A művi vetelés elvégzésekor olyan „erőkifejtésre” kerül sor, amivel a természet biológiai védelmét tönkretesszük.

A 12 hétnél fiatalabb terhesség megszakítása az esetek többségében nem jelent műtéti nehézséget. A műtét egységes álláspont szerint a méhnyak Hegar-sorral vagy újabban laminariával, cervicalis prosztaglandinnal történő tágításából és a méh egy ülésben végzett műszeres, illetve vacuum-aspirációs kiürítéséből áll.

Sokkal nagyobb technikai probléma volt a terhesség megszakítása a második trimeszterben, vagy a szülés megindítása méhen belüli elhalás után. Ennek a problémának a meg-

oldása azért vált fontossá, mert egyre gyakoribb volt, főleg fiatalok között a 12. hetet meghaladó terhesség.

A klinikára kerülésemkor a 12. hetet meghaladó terhesség megszakítása műtéti (sectio parva, hysterotomia vaginalis) úton történt. Az 1960-as évek második felétől kezdve – a méh funkcionális épségét biztosító – intraovularis, illetve extraovularis feltöltéssel történik.

Fontos szabály, hogy a terhességszakítás műtéte előtt bimanuális vizsgálatot kell végezni.

Fiatalkorban a collum viszonylag hosszú a kis corpushoz mérten, a cervix terhesség alatti változása a szövetek fellazulásában és a tágulási ellenállás csökkenésében nyilvánul meg, elsősorban a kollagén alapanyag változásai kerülnek előtérbe. Szülés után a kollagénrostok vékonyabbak.

A cervix „érése” nagyon komplex fizikokémiai folyamat. A kötőszövet alapanyagát a kondroitin-szulfát képezi, ami ösztrogénbefolyás alatt áll, és az érett cervixben fokozza az ellenállást. A megnövekedett cervixellenállás nagyobb erőt igényel ahhoz, hogy a Hegar-pálcával történő tágítás során a belső méhszáj záróizmai átengedjék a curettekanalat. A záróizom-sérülés következménye a méhszáj-elégtelenség (incompetentia cervicis uteri), ami vetéléshez és koraszüléshez vezethet.

A méhnyaktágítás és a méh kiürítése során a 10. terhességi hét fölött a szövödmények ugrásszerűen emelkednek, főleg nem szült, fiatalok esetében.

A drasztikus cervixsérülések elkerülésére szolgáló módszerek alkalmazásával ezek a szövödmények (cervixrepedés, perforatio uteri) elkerülhetők.

A cervix ruptura negatív hatást gyakorol a „long term” reprodukcióra, ezért a szülészek figyelme az atraumatikus módszerek alkalmazása felé irányult.

A terhesség előrehaladásával a méhnyak egyre könnyebben tágítható, ezért az előtágítási eljárásokat a terhesség korához kell szabnunk. A terhesség 6. hete előtt, ami megfelel a legnagyobb cervixrezisztencia állapotának, nem szabad mechanikus (Hegar) tágítást végezni, különösen először terhes nők és főleg fiatalok esetében.

A terhesség első trimeszterében a méhnyaktágítás hagyományos (Hegar-pálca) módszere nem tartozik a kíméletes (atraumatikus) eljárások közé, mert az első terhesség megszakítása méhnyaksérüléssel (laceratio portionis uteri) végződik.

Az utóbbi időben különleges helyet kapott a biofizikai (osmoticus hatású Lamichel, Dilapan, laminaria) eszközzel vagy a méhnyakban alkalmazott gyógyszerrel (rivanol, prosztoglandin, antiprogesteron) történő preoperatív méhnyaktágítás.

A mechanikus tágítás során gyakran tapasztaljuk, hogy egy bizonyos ponton a méhnyak szöveti ellenállása „hirtelen” megszűnik, a cervix alig mutat valami kevés ellenállást a további tágítás során.

Ez a jelenség egyértelműen a méhnyak sérülésének bekövetkezésére utal. A fokozódó erőhatások a belső méhszáj környezetét is károsítják, ahol a méhszáj zárószerkezete van, a méhnyak legnagyobb ellenállásának pontja Hegar-9 körüli, amikor a legmagasabb rezisztencia pont visszalöki a Hegart a hüvelybe. Primiparák esetében 10-szer gyakrabban kell emiatt méhnyaksérülésekkel számolnunk, mivel a méhnyaktágítás során van szükség a legnagyobb erő kifejtésre. Jelentős cervixsérüléssel 9-10 mm-t meghaladó tágítások után kell többnyire számolnunk.

A „lamináriák” készítéséhez az a népi szokás adta az alapötletet, hogy a földből kiasott mályvagöyökert napon megszáritották, és az „angyalcsináló” a méhnyakba helyezte a gyökér egy darabját, ami megduzzadt, mert a méhnyakból magába szívta a szövetközi nedvet, és kitágítva a méhnyakat, megindította a vetélést. A földbaktériumokat (tétanusz és gázödéma) a nap ereje nem pusztította el, ezért vérmérgezést kaptak a terhesek, és legtöbbször meghaltak. A dialízis bevezetése után sem sikerült minden beteget megmenteni, de a beavatkozó nevét még a halálos ágyon sem tudták kiszedni belőlük a nyomozók. A klinikai pályafutásom elején nagyon sok ilyen esettel találkoztam. A nyomozók az esetek gyakorisága miatt a beavatkozás helyét is behatárolták, de tárgyi bizonyítékok hiányában csak ritkán tudtak vádat emelni az elkövető ellen.

Az 1980-as években már alkalmazták a „lamináriát” is a 12 héten belüli terhességek megszakítása előtt. A laminária tengeri moszatból préselt, gyufaszálra emlékeztető pálcika, ami nedvszívó tulajdonsága révén atraumatikusan tágítja ki a méhnyakat, ezzel elkerülve a Hegar-pálcák okozta drasztikus sérüléseket.

A laminaria pálca (*laminaria japonica*) nedvszívó tulajdonságánál fogva mechanikusan és aktív biokémiai folyamat révén tágítja a cervixet. A méhnyak spontán tágulását utánozza, ezért nem okoz makro- és mikrosérüléseket.

A kiszáritott mályvagöyökert is ezen tulajdonsága miatt alkalmazták bűnös (kriminális) abortus megindítására. A növény földbaktériumokat (*Clostridium tetani* – tetanusz, *Clostridium Welchii* – gázgangréna) tartalmaz, ezért használatuk halálos kimenetelű sepsissel jár.

A méhnyak aktív folyamatok segítségével eltávolodni igyekszik a laminariától.

A laminaria intrauterin végéhez közel gyakran észlelt impresszió (benyomat) utal a belső méhszáj területének központi szerepére, a méhnyak tágulási mechanizmusában.

A matrixban kötött víz mozgása alapvető szerepet játszik a méhnyak biomechanikai működésében.

Mindazon méhnyaktágítók sikeresnek bizonyulnak előtágítás céljára, amelyek vizet szívnak magukba a méhnyakállományból (*laminaria*, Dilapan), amelyekben magnézium-szulfát veszi fel a méhnyak víztartalmának egy részét (Lamicel).

A humán méhnyakban lévő elasztin szerepet játszik a tágítást követően a méhnyak eredeti formájának visszanyerésében, a terhesség alatt pedig az elasztin segíthet a méhnyak zárva tartásában. A gélszerű intersticiális mátrix – amely a vizet tartja magában – fontos szerepet játszik, a benne lévő víz mechanikus tágítás során nem tud hová menni.

Az első trimeszterbeli terhességek megszakítására a PGF<sub>2</sub>-alfa-metil-analóggal történő intravaginális kezelési mód a leghatásosabb, mert legkevesebb az átlagos abortusinductió idő, 24 órán belül bekövetkezett a vetélés.

A cervicalisan alkalmazható Enzaprost tableta preoperatív alkalmazásának méhnyaktágító hasznosságáról meggyőződtem, mivel a Chinoin gyár felkérésére széleskörű kliniko-farmakológiai vizsgálatokat végezhettem Egerben.

A műtőasztalra fektetett terhes portióját golyófogóval kifogtuk és rögzítettük, majd Hegar-pálca segítségével meghatároztuk a méhnyak élettani tágasságát, és a Szontágh-féle intrauterin eszköz felhelyező csövébe helyezett 10 db Enzaprost F tablettát a méhnyakba juttattunk, a terhest vízszintes helyzetbe hoztuk, és ágynyugalmat rendeltünk

el. A tabletták felhelyezése után 2 óra múlva Hegar-pálcával ellenőriztük a méhnyak tágulásának ütemét. A 9 mm-t meghaladó tágasság esetén a terhességmegszakítást elvégeztük.

A kontroll céljából alkalmazott placebo-tablettával való méhnyaktágítás minden esetben sikertelennek bizonyult a kezelést követő 240 perc múlva, míg a hatóanyagot tartalmazó tablettával történő kezelés sikeres volt.

## A 8. hétnél fiatalabb terhesség megszakítása Mifepristone-nal (RU-486)

A megtermékenyített petesejt, a zygota fejlődésnek indul, és a blastocysta beágyazódik a decíduába. Az előembryónak az első életjelensége, hogy hCG-t termel, ami életben tartja a corpus luteumot, amíg a méhlepény átveszi a funkcióját, progeszteront és ösztrogént termel, ami a preembryo fejlődéséhez szükséges, különben vetélés következik be.

Ha terhesség következik be, akkor a beágyazódó blastocysta hCG-termelése késlelteti a sárgatest visszafejlődését, amíg a méhlepény el nem éri a megfelelő fejlettséget, hogy a progeszterontermelés funkcióját átvegye. A sárgatest eltávolítása (oophorectomia) vetélést eredményez. Klinikai megfigyelés azonban, hogy ha a terhesség 10-12. hete után távolítjuk el a valódi cystát tartalmazó petefészket, akkor a terhesség intakt marad, mert a placenta átveszi a sárgatest szerepét. Ha viszont a cyclus folyamán a corpus luteum perzisztál, terhesség nem következik be.

A terhesség növekedésével együtt fokozódik a prolactintermelődés, ami nagy koncentrációban a hypothalamus dopaminszintjének emelésével redukálja az LH pulsatil kibocsátását.

Lehet, hogy direkt hat a petefészkekre és csökkenti a reakcióképességét a gonadotropinokra, vagy az emberi granulosa sejtjein a steroidgenezist gátolja.

Az is elképzelhető, hogy a felszaporodott endogén prosztaglandin luteoyiticus hatása érvényesül, és a sárgatest atretizálódik.

A cervicalisan alkalmazott prosztaglandin hatására csökken a progeszteronszint, tágul a cervix és megindul a vetélés.

A csökkent szérumprogesteron-szint azt bizonyítja, hogy a szer luteolyticus hatást fejt ki oly módon, hogy lokálisan károsítja a beágyazódott blastocystát, és megszünteti a hCG-termelődést, ami a sárgatest életi működéséhez, illetve a terhesség megmaradásához szükséges.

Honnan tudja a sárgatest, hogy fennmaradjon és ne atretizálódjon?

Onnan, hogy a beágyazódott blastocysta hCG-t termel, ami fenntartja a corpus luteumot. Az emelkedő szérumszteroid-szint visszaszorítja a sárgatest működését, és csak a lepény működik tovább.

A progesztáció során az első napon következik be a zygota oszlása, majd az első hét végére a morula stádium után a blastula a méh üregébe érkezik. A harmadik napig a corona radiata sejtek kis mennyiségű progeszteront, ösztradiolt és prosztaglandint vál-

tanak ki. Beágyazódás előtt hCG és early-pregnancy factor (EPF) termelődik, amelyek az anyai szervezetet informálják a bekövetkezett megtermékenyítésről (5).

Minden bizonnyal a 12. hét végére termelődik annyi endogen prosztaglandin, aminek a luteolyticus hatására a corpus luteum elsorvad, és a lepény veszi át a sárgatest funkcióját. Vagy az emelkedő prosztaglandinszint visszaszorítja a sárgatest szekrecióját.

Csapó „progeszteronblokk-elmélete” szerint a myometrium terhesség alatti nyugalomban tartását a progeszteron biztosítja, de egyúttal a különböző aktivitási formák közötti váltást is befolyásolja.

Az antiprogeszteron szintetikus szteroid, amely kompetitív módon kötődik a progeszteronreceptorhoz és fokozza a myometrium prosztaglandin iránti érzékenységet. A kora terhesség alatti progeszteronelvonás a decidua elhalásához és a fejlődésnek indult petezsák leválásához vezet.

Az antiprogeszteron (RU-486) kezelést követően a terhes uterus aktivitása fokozódik, de főleg a kontraktura típusú méhtevékenység alakul ki.

A készítmény (Mifepristone) reverzibilisen kötődik a progeszteronreceptorhoz, így akadályozza meg a természetes progeszteron hatását, amely elengedhetetlen a terhesség fennmaradásához.

Az uterusban és a corpus luteumban a prosztaglandinok specifikus receptorokhoz kötődnek. A kötődést gátló anyagok a prosztaglandin antagonisták.

A reprodukciós élettani folyamatok megértésében és a kórállapotok kezelésében a prosztaglandin-szintetázgátlók kiemelkedő jelentőségre tettek szert.

A cervicalisan alkalmazott prosztaglandintabletta megindítja a myometrium aktivitását, elpusztul a beágyazódott blastocysta, az antiprogeszteron-funkció pedig a progeszteronreceptorok elfoglalásával éri el a terhesség megszakadását. A két szer együttes alkalmazása komplett vetélést idéz elő.

Az antiprogeszteron (RU486) nemcsak a menstruáció szabályozására, de alacsony dózisban a nők fogamzóképeségére is hatást gyakorol. Megváltoztatja az endometrium secretiósi funkcióját, és kivédi a blastocysta implantációját.

A hatóanyag adagjának emelésével kedvezőtlen hatást fejt ki az ovulációra és a menstruációra.

„Az intravaginalisan egyszeri 800 µg dózisban alkalmazott misoprostol a 3. npra az esetek 71%-ában bizonyul eredményesnek, míg az első dózis után 3 órával – 7 nappal adott második dózis 84%-ra növeli a sikeres kezelést.” (6).

Az első tesztelést 100 páciensen végezték el, akiknek a terhessége nem érte el a 7. hetet. Sikeres vetelés következett be 65%-ban, 35%-nál elhalt a pete és incomplett vetelés történt, mint spontán vetelés esetén. 3-4%-ban a szer nem volt hatásos. A vetelési arány 90% fölé is emelkedhet, ha az RU-486 és prosztaglandin együttes alkalmazására kerül sor. (Misoprostol [prosztaglandin-E1 analóg], Mifepriston [szintetikus kompetitív progeszteronreceptor-gátló]). A készítmény hatásos fogamzásgátlásnak is mutatkozik (7).

Az antiprogeszteron megszünteti a progeszteron myometriumra gyakorolt védelmi mechanizmusát, ami méhaktivitást vált ki.

A készítmény beindítja a PG-ok endometrialis szintézisét, és kiváltja a méhnyak tágulását és érését.

### *A terhességmegszakítás közvetlen szövődményei*

A terhességmegszakítás még legális körülmények között is nagyon kényes műtéti beavatkozás. A terhesség nagysága a beteg állítása szerint az utolsó rendes havivérzés ideje alapján nem haladhatta meg a 12 hetet. A beteg nem veszi tudomásul, hogy az utolsó havivérzése nem volt szabályos, amikor már a korai terhesség bekövetkezett. Abban az időben még nem állt rendelkezésünkre UH-vizsgálattal megállapítani a terhesség nagyságát. Ilyenkor az intézetvezető döntött, és határesetnek minősíthette a 12 hetet 1-2 héttel meghaladó terhességet.

Abban az időben még nem volt várólista sem, esetleg orvos–beteg közötti időpont-eltolás létezett. A terhességmegszakítások száma viszont országosan 210 000-re emelkedett 1970-ben, a klinikán pedig 2800-ra. Ha a beteg önhibáján kívül haladta meg a terhesség 12. hetét, akkor az intézet köteles volt a terhességet megszakítani. Vállaltam a műtétek elvégzését.

Kifejezetten jó dexteritású kollégám egymást közvetlenül követő esetekben perforálta a méhet, mindkettőt meg is operálta. Az egyik hosszú hajú szőke nő felettem járt gimnáziumba, a város legszebb diákja volt, szerencsére már egyszer szült.

Kollégámmal kapcsolatban volt még egy emlékezetes élményem. Hasonló műtétet végzett a táncos-énekes színésznőnél, akit én altattam. A rövid hatású altatószer gyors alvást idéz elő, az excitációs fázis kimarad, de az ébredés is gyorsan történik anélkül, hogy kitisztulna a beteg feje. Flóri, a beteghordó tolokocsin hagyta az operált beteget a második emeleti folyosó nyitott ablaka előtt. Elhagytam a műtőt és láttam, hogy a művésznő felült a kocsin és a nyitott ablak felé húzta a lábait. Elkaptam a hálóingét, különben kilépett volna a klinika udvarára.

Fiatalabb kollégám szintén két egymást követő esetben perforált, jelentette az eseteket, de én nem nyitottam meg a hasat, vállaltam a konzervatív kezelés kockázatát, mivel vékony eszközzel történt a sérülés. Ilyen esetekben kiürítjük a méh üregét, de úgy, hogy egy rizsszemnyi petemellékrész sem maradhat vissza, majd tartós méhösszehúzó szereket és antibiotikumokat adunk. Mindkét beteg zavartalanul meggyógyult.

A méhösszehúzó szer adásával elérhető, hogy a sérülésből megszűnik a vérzés, az a minimális vérszivárgás, ami előfordulhat, nem lényeges, és az antibiotikumokkal kivédhető a hashártyagyulladás. Ha összefutok ezzel a kollégával, nem mulasztja el mondani, milyen hálás nekem, mert más biztosan felvágta volna betegeinek a hasát.

A méh perforációja nemcsak azt jelenti, hogy a méhen lévő sérülést el kell látni, esetleg a méhet csonkolni, hanem a sérülés nagyságától függően a bél és cseplesz sérülése is bekövetkezhet. Két olyan eseményről is tudok, amikor a sérült méhen át előhúzták a bélkacsot, amit sebésznek kellett ellátni, kiszájaztatni a hasfalhoz.

Létezik a méhnyakon olyan sérülés is, ami átmenetileg nem vérzik, de ha thrombotizált érről leszakad a vérrög, akkor ismét vérzés indul. Amikor az egyetem vezetése kiszállt a klinikára ítélethirdetésre, a mentő visszahozott egy fiatal nőt, művi vetélés utáni vérzéssel. A sérült méhnyakat ellátó artériás vérzés miatt laparotomiát végeztem, pedig nekem ott kellett volna maradnom a könyvtárban, mert az ítélet nekem szólt, de ettől függetlenül Sas prof engem bízott meg akkor is a műtét elvégzésével.

Ritka jelenség, amikor a pete- és mellékrész a méhnyakban tapad meg, és roncsoló vérzéssel jár. Csak ritkán sikerül úgy eltávolítani a pete- és mellékrészt, hogy megmenthető legyen a méh. Ezen esetben sikerült, mert a nő utána kétszer szült.

Perforáltam én is, ráadásul 30 éves gyakorlat után. Mentségemre az se szolgál, hogy a méh fejlődési rendellenessége kapcsán fordult elő. A méh nem terhes szarva érintetlen maradt, de csonkolni kellett a méhet.

Olyan eset is előfordult, hogy a terhességmegszakítást végző orvos csak a méhnyakat kaparta ki, a terhesség pedig a méh ürében érintetlen maradt. A beteg abban a tudatban élt, hogy a műtétet elvégezték nála, de a háskörfogata ennek ellenére nőtt (szűkebb lett a szoknya) és csak a magzat mozgásakor jelentkezett a klinikán, amikor a terhesség a 16. hetet meghaladta. Ilyen esetben orvosi hiba miatt a terhesség megszakítható.

Meglepetés érthette az orvost és beteget egyaránt, ha ún. szinkronterhesség esetén méhen kívüli terhesség miatt megoperálták, de a méhben lévő terhesség tovább növekedett.

Szontágh prof megtiltotta a művi vetelésért hálapénz elfogadását, mondván, hogy a terhességmegszakítás nem gyógyító tevékenység, hanem csonkító műtétet jelent. Viszont a krízishelyzetben lévő nőknek segítségére sietett a medikális javallat megkezesésében.

A bűnös vetelésre gyanús eseteket jelenteni kellett a rendőrség bűnüldözési osztályának. Kiszállt az arra kiképzett rendőr, és négy szemközti beszélgetés történt. Az 1960-as években még előfordult lázas vetelés, de a beteg csak a sepsis csúcán, halála előtt vallotta be az angyalcsináló nevét.

A professzor alig egy éve lett a tanszékvezető, és a terhespathológiai osztályon az egyik tanársegéd terhességmegszakításhoz készülődött egy tápéi 20 éves terhesnél. A kórlapot nem töltötte ki. A beteg altatását rábízta egy negyedéves orvostanhallgatóra. Trilénnel bódította el a terhest, de még nem tudta, hogy csak úgy szabad ezzel a szerrel altatni, hogyha nem zárja le a beteg arcát, hogy levegővel keveredjen az altatószer. Néhány másodperc után syncope következett be, és a 20 éves asszony a műtőasztalon meghalt. A professzornak jelentették az esetet, megvizsgálta a halottat, és megállapította, hogy intakt terhességről van szó. A bíróság a tanársegédet börtönbüntetésre ítélte és eltiltotta a pályától. Nem volt ott laryngoscop és tubus, ezért sikertelen maradt az újraélesztési kísérletem.

A műtétet követő meddőséget már 1926-ban negatív bizonyítéknak fogadták el a Kijevi Nőgyógyászati Kongresszuson, amit egy 1976-ban megjelent angol statisztikai tanulmány megerősített. Sztálin a II. világháborúra történő felkészülés során vette észre, hogy kevés a katonakorú férfi, ezért kellett a nőket is a frontra vinni, nemcsak hazafias lelkesedésből tették ezt.

A terhességmegszakítást – de különösen a fiatalkorúakét – követően a pszichés maradványok lehetőségére is gondolni kell. A nők 50,5%-ában a művi vetelés pszichikai traumát okozott, és 6,8%-ban még 6-12 hónappal a műtétet követően sem nyerték vissza pszichés egyensúlyukat (9, 10).

*Megtörténhet az is, hogy a perforációs nyíláson keresztül abortuszfogóval vagy szívócsővel ragadunk meg bélkacsot vagy csepleszt. Ilyen esetben a has gondos vizsgálatára és a sérülés ellátására, a bél resecálására kerülhet sor.*

### A terhességmegszakítás késői következményei

Peterész visszamaradása (retentio, residuum) a leggyakoribb szövődménye a művi vetélésnek.

A méh, a függelékek és a kismedence gyulladásos folyamatai a peterészek retentiója nélkül is előfordulhatnak.

38 Celsius fokon gyakoribbak a kismedencebeli elváltozások, különösen a kürtök elzáródása.

A Hegar-pálcával történő drasztikus tágítás miatt károsodhat a belső méhszáj záróizmának anatómiai struktúrája (inkompetentia cervicis uteri). Az ilyenkor szóba kerülő műtéti beavatkozás (Shirodkar-műtét) a foetoplacentáris egység normális működése esetén a terhesség kiviselését segíti elő. A művi vetélés okozta méh- és méhkürtkárosodásokat vizsgálták 83 olyan másodlagos sterilitás miatt, akiknek megelőzően csak művi terhességmegszakításuk volt. Megállapították, hogy az esetek nagy részében valamilyen elváltozás található a cervixen. Hysterosalpingographia segítségével 26,2%-ban állapítható meg a belső méhszáj magasságában a nyakcsatorna nagyfokú tágulata, vetélt vagy szült asszonyok esetében, míg multigravidák esetében ez csak 10,2%-ra tehető, habituális vetélések után pedig 50-80%-ban tágult a belső méhszáj (11).

A műtét után 8 héttel végzett vizsgálat szerint az esetek 20%-ában ép volt a méhszáj, 50%-ban részleges sérülés okozta a méhnyak-elégtelenséget, további 30%-ban pedig a méhszáj sérüléséből eredő nagyfokú tágultságot állapítottak meg.

A mortalitás a terhesség idejével szoros összefüggést mutat.

A műtét során eltávolított basalis réteg, valamint a myometrium sérülése miatt gyakori a másodlagos amenorrhoea. A kürtök gyulladás okozta elzáródása miatt másodlagos meddőséggel is kell számolni.

A művi vetélés szerepét vizsgálták a másodlagos meddőség létrejöttében, és azt találták, hogy 1,4-szer nagyobb a másodlagos meddőség rizikója azokhoz képest, akiknek sem indukált, sem spontán vetélése nem volt.

A terhességmegszakítást követő meddőséget már 1926-ban negatív bizonyítéknak fogadták el a kijevei nőgyógyászati kongresszuson, amit egy 1973-ban megjelent angol statisztikai tanulmány megerősített, miszerint a legális művi vetélésen átesett nők 4-5%-a meddővé vált.

Közepes erősségű korrelációt mutattak ki az előzően végzett terhességmegszakítások és a korai, valamint az éretlen szülések, spontán és fenyegető vetélések között.

A Demográfia 1973 és 1974 évi számában vita folyt azon, hogy a tömeges méretű művi vetélések hatásairól sem pozitív, sem negatív értelemben nincs bizonyítékunk, noha túlzás nélkül állítható, hogy egyfelől a tömegesen végzett terhességmegszakítások, másfelől a távoli szövődmények, illetve a koraszülött frekvencia és a perinatalis mortalitás növekedése közötti ok-okozati kapcsolat igazolt tény.

A cervix traumás sérülésén kívül feltehető, hogy a szervezet immunbiológiai rendszerének a károsodása is szerepet játszik a terhesség korai megszakadásában.

*A művi vetélések gyakran a peteérés megkésését, ill. a petesejt „túlérését” okozzák. Ezért az ilyen esetben bekövetkezett megtermékenyülés korai vetélésre, terhességi-szülési szövőd-ményre, fejlődési anomáliákra és méhen kívüli terhességre predesztinál.*

## Az amniocentesis technikája a terhesség második trimeszterében

A terhesség második trimeszterében végzett transabdominalis (hasfalon át) és transvaginális (hüvelyboltozaton át) amniocentesis technikája a szülészeti gyakorlatban bevált módszer. A transvaginalis amniocentesisrel leszívott nagy mennyiségű magzatvíz vetélést indukáló hatását is jónak tartották.

A méhen belüli elhaláshoz társuló oligohydramnion esetén azonban egyik módszer sem jár sikerrel. Az általam kidolgozott ún. „intracervicalis” amniocentesis még ilyen esetekben is veszélytelenül, sikeresen kivitelezhető.

Szondával ellenőrizzük a cervix átjárhatóságát és irányát. Különböző méretű punctiók tűvel hatolunk a méhnyak ép anatómiai útján a peteűrbe, és az eltávolított magzatvízzel azonos mennyiségű 20%-os steril NaCl-oldatot fecskendezünk be lassan az amnionűrbe, miközben visszaszívással ellenőrizzük, hogy a tű vége a peteűrben van-e. A művelet végén a tűt fiziológiás sóoldattal átmoszuk, hogy az eszköz kihúzása közben hypertoniás sóoldat ne kerülhessen a szövetekbe.

Az ily módon adott 20%-os NaCl-oldat hatására 48 órán belül a terhesek 95%-ában vetélés indult meg.

A műtéti technikának kockázata nincs, alkalmazásával elkerülhető minden szövőd-mény (DIC, intravasalis bejutás). Előnye, hogy előzetes laparotomiát követően – az anyai belső szervek sérülését elkerülve eredményesen alkalmazható a terhesség bármely szakaszában terápiásan.

A terhesség 10-12. hete között is ajánlatos a magzatvizet lebocsátani a peteűrből, mert a méhizomzat kontraktilitása – a pete és mellékreszek eltávolítása után – fokozódik, és csökkent a vérvesztés.

A megelőzően csak terhességmegszakítást követő másodlagos meddőség miatt fellépett méh- és méhkürtkárosodások gyakoriságát az intracervicalis módszer alkalmazása csökkenti. A belső méhszáj magasságában lévő nyakcsatorna-tágulat 10,2%-ban fordult elő, illetve a habituális vetélés után 50-80%-ban tágult a belső méhszáj.

A műtéti beavatkozást követő 3-6 hónap múlva kontrasztanyaggal (HSG-vel) ellenőriztük a kürtök épségét, minden esetben átjárhatók maradtak, és csak 4%-ban észleltünk cervixtágulatot.

A műtétet követő 24 órán belül csaknem 100%-ban komplikációmentesen zajlott le a vetélés. Eredményeink alapján egyértelműen megállapíthatjuk, hogy mind a 12 hetet meghaladó terhesség megszakítására, valamint vetélés és szülés megindítására, méhen belüli elhalás és fejlődési rendellenesség esetén a számos ajánlott beavatkozás közül az egyik

legbiztonságosabb és legkevésbé veszélyes a hypertoniás konyhasóoldat intracervicalis úton történő intraamniális befecskendezése.

Az intracervicalis amniocentesis előnye, hogy előzetes laparotomiát követően is – az anyai belső szervek sérülését elkerülve – eredményesen alkalmazható a terhesség bármely szakában terápiásan. Diagnosztikus eljárásként csak szülésmegindítás kapcsán jöhet szóba.

## Az intracervicalis amniocentesis jelentősége

### *Terhességmegszakítás intraamniális sófeltöltéssel a II. trimeszterben*

Már 1934-ben hypertoniás konyhasóoldat intraamniális bejuttatásával végezték a nagyobb terhesség megszakítását. Mások hypertoniás glucose-oldat azonos hatását írták le. Majd formalin befecskendezésével indították meg a vetélést. Illóolajokat és glicerint is alkalmaztak ilyen célra. Amniocentesis során különféle anyagok – sulfonamidok, Evipan, novocain – beadásával végeztek terhességmegszakítást.

A hypertoniás konyhasóoldat intraamniális befecskendezését alkalmaztuk nemcsak a három hónaposnál idősebb terhesség, hanem az intrauterin elhalás és életképtelenséggel járó fejlődési rendellenesség esetében a szülés megindítására is.

A 12-23 hetes spontán vetélést követően nagy koncentrációban mutattak ki PGE<sub>2</sub> és PGF<sub>2</sub>-alfa prosztaglandint az amniális folyadékban, de a művi terhességmegszakítást követően nem sikerült kimutatni. Kézenfekvőnek látszott, hogy a prosztaglandin alkalmas művi terhességmegszakításra, vagy terminus végén a szülés megindítására is.

A második trimeszterbeli terhességek megszakítására a PGF<sub>2</sub>-alfa vagy PGF<sub>2</sub>-alfa-metil-analóg intraamniális beviteli módja a legeredményesebb. A kumulatív vetelési arány 36 óra múlva 93%-ot ért el.

A prosztaglandin F<sub>2</sub>-alfa intraamniális alkalmazása csekély mellékhatása és több előnye révén azonban olyan esetekben is adható, amikor a konyhasóoldat alkalmazása ellenjavallt.

A Rivanol és hypertoniás oldatok extraovularisan a méh ürébe juttatva is jó eredménnyel alkalmazhatók. A rivanololdat antiszeptikus hatású, ezért használata után infekció (fertőzés) alig fordul elő. Nem vált mindenütt alkalmazott rutineljárássá, mert haláleset is okozott.

Az amniális ürbe adott sófeltöltés módszer technikai egyszerűsége, a műtéti eljárásokkal szembeni előnyének megállapítása mellett igen fontos azonban, hogy az eljárás veszélyére is felhívjuk a figyelmet.

Tapasztalataink alapján a 12 hetet meghaladó terhesség megszakítása, illetve a méhen belüli elhalás vagy életképtelenséggel járó fejlődési rendellenesség esetén a szülés megindítására a magzatvíz lebocsátása után intraamniálisan adott hypertoniás konyhasóoldat (20%-os) alkalmazása megbízható és kevésbé kockázatos módszernek bizonyult.

Nagy mennyiségű hypertoniás sóoldat bevitele, illetve intravasalis bejuttatott oldat az agy nagyfokú dehidratációját okozza. De az intravascularisan adott sóoldat súlyos

keringési elégtelenséget és légzésbénulást is válthat ki. Sarlósejtes anaemiában a hipertóniás sóoldat intraamniális adása haemolyticus krízist és renalis elégtelenséget okozott.

Észleltek consuptiós coagulopathiát is terhességmegszakítás során intravasalis adott hipertóniás sóoldat következtében. Hasonló szövődményekre vezetnek vissza a pulmonalis és cerebriális embolia létrejöttét is.

A hypernatraemia hasi fájdalmat, hányingert, hányást vált ki, a beteg tachycardiássá válik, vérnyomása emelkedik és haematuria lép fel. Az agyi oedemat és haemorrhagiás tázulást is a hypernatraemiának tulajdonítják.

A terhességmegszakítás hipertóniás glucose-oldattal is végezhető, de szőlőcukor adása után Clostridium Welchii-fertőzést is észleltek. A gombák szőlőcukorban való elszaporodása miatt nagyon veszélyes, ezért ez az eljárás nem is terjedt el.

A halálokok között legjelentősebb a technikai hiba volt, amikor is a hipertóniás oldat az anyai keringésbe vagy a myometriumba került, amiben a sófeltöltést végző személynek volt jelentős szerepe.

A sófeltöltések során egy 16 éves kislánynál DIC (disseminált intravasalis coagulopathia) alakult ki, a méhet el kellett távolítani. Másik kislánynak a hasfal izomzatába adták a hipertóniás sóoldatot, ami miatt a hasfal hegesen gyógyult. Mindkét beavatkozást gyakorlatlan kolléga végezte.

Ügyvédek szívesen működtek közre kényes ügyek elintézésében, mint amilyen a 12 hetet meghaladó terhesség művi megszakítása is volt. Nagyon gazdag kertész fia már második alkalommal állt szemben azzal a ténnyel, hogy a leány megszüli a magzatot, és ismét fizetni kell a gyermektartási díjat. A fiú szülei mindent megtettek azért, hogy fiuk ne házasodjon meg, de gyermektartást se kelljen fizetnie. A helyi sztárügyvéd akkori autóárat ajánlott fel, ha elvégzem a 18 hetes terhesség megszakítását. A lányt kioktattam, hogy milyen veszélyei vannak az ilyenkor alkalmazott művi vetelésnek. Úgy gondoltam, hogy sikerült meggyőzőnöm a terhesség kihordása mellett, de a lányt lefizették annak érdekében, hogy vesse alá magát a műtétnek. Szabályos engedélyezési eljárás után elvégeztem a terhességmegszakítást intraamniálisan adott hipertóniás sóoldattal. Több éven át kaptam paradicsomot, paprikát és virágot a fiú szüleitől, mert pénzt nem fogadtam el a terhességmegszakítás elvégzéséért.

Rutinszerűen alkalmaztuk a hipertóniás sóoldatot a 12. hetet meghaladó terhességben, ahol az engedélyt elvtársi vagy kollegális javallat alapján állították ki. Egy negyedéves orvostanhallgató 1000 g-os magzata még a 20%-os sóoldatot is kibírta, és a vetelés után életjelenségeket is mutatott.

Éveken át a klinikára küldték az ország minden tájáról a 12 hetet meghaladó terhéseket művi vetelés elvégzésére, mivel az általunk kidolgozott módszert rizikómentesen tudtuk alkalmazni. Volt egy olyan fél év, amikor az öregebb adjunktus osztályvezetőként jóval fiatalabb beosztottra bízta a műtét elvégzését. A professzor csak akkor avatkozott a műtéti kiosztásba, amikor egy alkalommal DIC lépett fel, egy alkalommal pedig elhalt a 16 éves kislány hasfala és méhizomzata. Csak teljes méhkiirtás árán maradt életben. A technikai ügytelenségek ellenére haláleset nem fordult elő. Az események előtt és után is én végeztem az amniocentesist, és sófeltöltéssel vagy később intraamniálisan adott prosztaglandinnal történt a művi vetelés megindítása. Több száz 12 hetet meghaladó terhesség megszakítása után összehasonlító vizsgálatot végeztem a 20%-os sóoldat és prosztaglandin eredményes-

sége között. A sóoldat gyorsabban indukálta a vetélést, mint a prosztaglandin, de veszélyesebb volt a használata. A két szer együttes alkalmazása tűnt a legeredményesebbnek, minden szövődmény nélkül. A prosztaglandin sem kerülhet vénába, mert súlyos légzési nehézséget okozhat. A kisebb mellékhatásokat, mint hasmenés és hányinger, könnyen elviselik a betegek. Mindenesetre nagy vívmány volt mindkét szer alkalmazásának lehetősége, hiszen addig ún. „kiscsászarmetszést” kellett végezni a 16-20. hetes terhességek megszakítására.

Főiskolát végzett fiatal nőt vett fel az ambulancia az általam vezetett osztályra. Jelentkezett az ismert újságíró – akitől teherbeesett – feleségének az unokahúga. A családon belül lelki vihart okozott az esemény, de terhességmegszakítás nem jöhetett szóba, mert a terhesség a 12. hetet meghaladta. Az volt a gyanúm, hogy szándékosan. Mi lelkiismeretünk szerint mindent megtettünk a terhesség megtartása érdekében. A sógor rendszeresen látogatta a rokon kislányt és abban bízott, hogy eredménytelen lesz a kezelés, sőt felmerült benne az a lehetőség is, hogy tokolitikumok helyett fájáskeltő szert tegyünk az infúzióba, hátha hamarabb bekövetkezik a vetélés. A magzatvíz elfolyása után azonban befejeződött a terhesség, amit nehezen viselt el a kislány. Szontágh professzor szigorlati kérdései közé tartozott: mit jelent a magzatvíz távozása a peteúrból a terhesség 24. hete előtt? Mivel a magzatvíz petemellék-rész, ezért a burok megrepedése befejezetlen vetélést (abortus incompletus) vonz maga után.

Egri főorvos koromban is lebeszéltem a terhességmegszakításról néhány egyedül élő leányt, akik hozzám fordultak tanácsért. Ez általában nem tetszett a leány partnerének, de akadt rá példa, hogy fiatal tanárnő kihordta a terhességet, én pedig ígéretemhez híven leveztettem a szülését, sőt a nagyszülőkhöz is ellátogattam. Végül a rádióriporter apa is örült a kislánynak.

Egy minősített sportolónőt is rábeszéltem a terhesség kihordására. Rövid időn belül azonban a lány meggondolta a dolgot, nem akart lemondani a sportkarrieréről, és megszakította a terhességét. Később tudtam meg, hogy a „szerző” egyik gazdag szegedi ismerősöm volt. Találkoztam olyan nővel is, aki miután Dopton-készülékkel meghalt a magzat szív működését, felült a műtőasztalon és közölte, hogy nem akarja megölni a magzatát. A terhesgondozóban már az első találkozás alkalmával szembesíteni kellene a várandóست elhatározásának következményével.

Intraamniális terhességmegszakítás címen dolgozatunkat elküldtem az Orvostudomány Aktuális Problémái című folyóirat főszerkesztőjének. Fischer Antal levélben meghívott a Bartók Béla utcai lakásába. Egyedül volt otthon, amikor ajtót nyitott. Bemutakozásomat követően azzal oldotta a feszültséget, hogy mindjárt közölte velem, Tóni bácsinak szólítsam. Részletesen érdeklődött származásom és tanulmányaim iránt. Tartottam előadni paraszt eredetemet, mert nem tudtam, hogy őszinte az érdeklődése, vagy pejoratív célt szolgál. Meglepődtem, amikor Tóni bácsi felajánlotta, hogy minden nagy lélegzetű dolgozatomat közöl az aktuális problémákban. Neki köszönhetem, hogy 11 monográfiának tekinthető munkám jelent meg az általa szerkesztett folyóiratban. Hálával gondolok rá.

Az intraamniálisan adott hipertóniás sóoldat abortus induktív hatása a 12 héten túli terhességmegszakítás kapcsán újnak tűnt. Baksa Laci kitűnő dexteritással rendelkezett, de sem olvasni, sem írni nem szeretett, noha németnyelv-tudása erre alkalmassá tette volna. Az egyetemi pályafutáshoz azonban elengedhetetlen volt a kutatómunka, a gyógyítás és oktatás mellett. A pártban ezt „az egyetemi hármast feladat” néven emlegették. Egy

nagy lélegzetvételi dolgozatban Baksa és Altmayer is társszerzőként szerepeltek. Lacinak csak meg kellett volna tanulni a téziseket, de azt sem vállalta, pedig a TMB elfogadta az értekezés témáját.

Pali kérte tőlem az anyagot, alkalmas is lett volna az értekezés megvédésére, de én Lacihoz ragaszkodtam, később pedig aktualitását veszítette a rutinmódszerré vált terheségmegszakítás. Pali középfokú nyelvvizsgát is szerzett, amikor Csernay professzor javaslatára az egyetemi adjunktusi kinevezést egy középfokú nyelvvizsgálóhoz, mint feltételhez kötötte. Utólagosan sajnálom, hogy helytelen döntést hoztam.

Volt, aki pénzt is felajánlott, ha megírom helyette a kandidátusi értekezést. Visszatartottam elvből az ajánlatot, aki tudományos címet akar szerezni, az dolgozzon is meg érte – volt a véleményem. Ingyen néhány tudományos munkában jó érzéssel segédkeztem, mert nekem is jólesett, amikor egy-egy dolgozatba társszerzőnek bevettek.

Voltam azonban olyan kandidátusi védésen is, ahol a disszertáció anyagát a társszerzővel megjelent dolgozatokból állították össze. Nem vitás, hogy a dolgozatokat a társszerző írta, de az ötletet is maga adta, fél Lada áráért. Ha én lettem volna az értekezés opponense, akkor a témát, mint tankönyvi tételt alkalmatlannak minősítettem volna, mivel semmi novumot nem tartalmazott.

Londonban, 1969-ben „Száz terheségmegszakítás sófeltöltéssel középidős terhességben” címmel jelent meg angol nyelven dolgozatunk, fényképpel együtt. Ez volt az első munka, amit a WHO kért az intézettől. Az irodalomjegyzékben két megjelent közleményem szerepel, ami bizonyítja, hogy a tudományos munkát én végeztem, mégis más adta elő angol nyelven. Ma már a tudományetikai viselkedés nem tenné lehetővé más tollával ékeskedni. Ekkor szólt a professzor: ha nem tanulok meg angolul, más utazik a WHO-ba. Így is lett, és ezért 1975 után a klinikai munkában helyettesítettem az új intézetvezetőt 1981-ig. A két docens között semmilyen természetű vita nem volt a feladatok megosztása miatt.

Nyelvtudásom hiánya végigkísérte pályafutásomat. Az én gondos édesanyám, ha tudta volna, hogy milyen szükségem lehet az életben egy nyugati nyelv tudására, biztosan áldozott volna arra is. Csak magamnak tehetek szemrehányást, hogy már az egyetemi évek alatt elkezdett angolnyelv-tanulásban nem voltam kitartó. Szontágh professzor megmondta, hogy ha nem tanulok meg angolul, nem küldhet külföldre, pedig nagyon szerettem volna világot látni. Még az utolsó fogadalmamnak sem tettem eleget, amikor megesküdtem a feleségemnek, hogy törjön el a bokám, ha nem tanulok meg angolul. Erősebb volt bennem a tudomány iránti vágy, mint a nyelvtanulás, mert láttam, hogy csak a tudomány művelése jelenthet előnyt a klinikai hierarchiában való előbbre jutásnál.

## A lokális és szisztémás prosztaglandinkezelés előnyei és hátrányai

### *A szülés és vetélés megindítása intraamniális sófeltöltéssel*

Az exogén és endogén prosztaglandinok (PG) jelentősége kétségen felül áll a szülés megindításában. A szülés alatt azok az enzimek játszanak fő szerepet, amelyek az arachidonsav

prostaglandinná történő konvertációját végzik. A prosztoglandinok és az oxytocin kölcsönhatásban állnak egymással.

A PG-hatás helye megegyezik a szintetizálódásának a helyével, ezért a lokális alkalmazás is effektív. Ezen tulajdonságát használtuk ki császármetszést követő, hirtelen fellépő nagymértékű vérzés esetén. Kincses Laci kollégám a császármetszést követő hasfal zárásakor erős vérzést észlelt a hüvely felől. A méh összehúzódását elősegítő méhmasszírozás már nem jöhetett szóba, amivel a vérzés csökkenthető lett volna, ezért a méhnyakba adtunk 1 ampulla prosztoglandinkészítményt, ami szinte azonnal hatott, és megszűnt az ijesztő vérzés.

Hatásosnak bizonyult a szer a 10-12 hetes terhességmegszakítás után adva is, amikor a méh nehezen húzódik össze, és vérzés indul. Ilyen esetben a tartós méhösszehúzó szer (Ergam – ergometrin) sem használ, de a prosztoglandin a méhizomzatba adva gyors összehúzódásra készíti a méhet. Ezért életmentő szernek is tekinthetjük a prosztoglandint.

Az amniocentesist már rutinszerűen végeztem, amikor egy fiatal kolleginánál a magzat méhen belüli elhalása következett be. A méhen belül elhalt magzat két hétnél további hordása az anya életét veszélyezteti a szüléskor bekövetkező véralvadási zavar miatt.

Régebben a szülés megindítása ösztrogén adásával kezdődött, majd fájáskeltő szer adagolásával folytatódott, és a vajúdás akár napokig is elhúzódhatott. Már a tizenkét hetet meghaladott terhességek megszakítását 20%-os sóoldattal veszélytelenül alkalmaztuk, ezért megkíséreltük adását a méhen belül elhalt magzat esetén a vetelés és a szülés befejezésére is. Ezzel a módszerrel gyorsan lezajlott a vetelés és a szülés. Az Orvosi Hetilapban megjelent dolgozatunkat egy spanyol szülészeti folyóirat is átvette teljes terjedelmében.

### *A vetelés és szülés megindításának mechanizmusa*

A hypertoniás oldat befecskendezése szignifikáns változásokat okoz az amnialis és periferiális folyadék térfogatában, valamint az elektrolittartalomban. Az intraamnialis hyperosmolaritás vízfelvételhez és intraamnialis nyomás fokozódásához vezet. Ezzel egyidejűleg a keringő vérmennyiség csökken.

Az elektrolitok szintjében beállt változásokért elsősorban a magzatvízbe adott Na koncentrációjának drámai csökkenése a felelős. A Na a lepenyén vagy a burkokon keresztül kerülhet az anyai keringésbe. A magzatvízben lévő Na eliminációjának üteme méhen belüli elhalás esetében azonos a fiziológiás terhességben észlelt tempóval. Ez azt bizonyítja, hogy sem a magzat nyelése, sem a magzat keringése nem szükséges ahhoz, hogy Na-ionok kerüljenek az anyába. A Na<sup>+</sup>-passzázs számára a legfőbb transzportút a placentáris.

A burkoknak saját vérellátásuk nincs, oxigén- és táplálékellátásukat a magzatvízből kapják, normális működésükhöz a magzatvíz normális összetétele és körforgalma szükséges.

A meconium (magzatszurok) toxikus hatást fejt ki az amnionra, ezért könnyen elképzelhető, hogy a peteürbe juttatott hypertoniás sóoldat csökkenti a burkok aktív működését is.

A prosztoglandinok feltehetően a foetalis membránokon át diffúzió útján jutnak a hatás helyére, a myometriumba.

A mola hydatidosa (üszögterhesség) esetében, az intraamniális prosztaglandin vetélést indukáló hatása eredménytelen, ami a membránok destruktív elváltozásával magyarázható.

A hypertoniás sóoldat intraamniális befecskendezése után a magzatvíz sulfamethoxazol-szintje átmenetileg csökken előzetes Sumetrolim-adagolás esetén, de 7-15 óra múlva az ozmotikus különbség kiegyenlítődik a vizek között. Ez a tény is felhívja a figyelmet arra, hogy a hypertoniás sóoldat citotoxikus hatással rendelkezik.

Hydramnion esetén lassul a sulfonamidok transzportja. A lebocsátott magzatvízben nagy mennyiségben van jelen a sulfamethoxazol (12).

A Sumetrolim foeto-maternális transzportja során kiderült, hogy már a terhesség 4. hetében jelentős hatóanyag kerül az embrióba, a szérumban, deciduában, placentában és a magzatvízben 2-4 óra múlva éri el a maximumot.

A magzatvíz sulfamethoxazol-tartalma és a meglehetősen magas szintje igen érdekes jelenség. A készítmény átjutása a magzatvízbe azt bizonyítja, hogy a membránok aktív tevékenységgel rendelkeznek. A készítmény kora terhességben történő adása emberben is teratogén hatást fejt ki, amit a lepény szövettani vizsgálata során észlelt elváltozás is bizonyít (12).

A PSP intravénásan adva fiziológiás terhesség esetén nem kerül a magzatvízbe.

A PSP útját jódiótoppal is követtük a második trimeszterben végzett sófeltöltésen is átesett terheseken. A beadott izotóptételeket mértük a magzatvízben, vérben és vizeletben.

Elektronmikroszkóppal kimutatták, hogy az amnion-epithelt direkt károsodás éri hypertoniás sóoldat hatására. Az elváltozás nagy koncentrációjú konyhasóoldat hatására erősebb, mint glucose-oldattal való feltöltés után.

A prosztaglandinok, mint fiziológiás anyagok, nem mutattak toxicitást, rövid indukciós idő (kb. 24 óra) alatt veteléshez vezettek, amivel nélkülözhetővé teszik a sebészi műszeres beavatkozást éppúgy, mint az olykor életveszélyes mellékhatásokat okozó hypertoniás sóoldat alkalmazását.

A sókoncentráció csökkenése és a méhtevékenység megindulása között összefüggés állapítható meg. Az osmolaritás változásának szerepe van a méhtevékenység kiváltásában fiziológiás és pathológias terhességben, mint méhen belüli elhalás esetén.

Volt, aki a sóoldat beadása után egy órával fájásokat észlelt. Mások az uterus-aktivitást a feltöltés után 16 órával, illetve 20-28 óra múlva észlelték.

A vetelés megindulásához vezethet az intraamniálisan adott hypertoniás sóoldat következtében létrejött acut hydramnion kialakulása is. A magzatvízbe adott PSP kiválasztásának elhúzódása is az anyai keringés felé való transzport csökkenését bizonyítja.

Van, aki a terhesség megszakadása egyik okának a magzat elhalását és a foetoplacentaris hormonprodukciónak ezt követő csökkenését tartja.

A foetus elhalása és a lepényi károsodások nem váltanak ki szükségképpen fájásokat. Ezen összefüggés ellen szólnak azon eseteink is, amelyekben a magzat elhalása nélkül is lezajlott a vetelés, illetve amelyekben a magzat elhalását több hetes retentio esetén sem követte a méhtevékenység megindulása.

Sófeltöltés után a placenta-elváltozások elég súlyosak és kiterjedtek ahhoz, hogy a méhlepény funkcióját és a steroid-produkciót csökkentsék.

Csapó professzor, hazánk fia szerint a hypertoniás sóoldat által létrehozott súlyos hisztomorfológiai elváltozások miatt csökken a placenta progeszterontermelése. Az ún. „progeszteronblock” védi a terhesség megszakadását.

Ezen védő mechanizmusnak a megszűnésekor előtérbe jut a méh spontán motilitása. Mi a sófeltöltés után a pregnandiol-ürítésnek az ösztrogéneknél határozottabb esését figyeltük meg, ami a súlyos hisztomorfológiai elváltozások következménye volt.

Az oxytocin adása megrövidíti a sóoldat befecskendezése után a fájások megindulásáig eltelt időt, mert a konyhasóoldat oxytocinkirámlást okoz. Mások viszont azt találták, hogy a hypertoniás sóoldat injektálása után adott oxytocin hatására az amnialis folyadék osmolaritása csökken, mert az oxytocin meggyorsítja a Na-passzázst az anyai keringésbe, ami megnehezíti a szervezet élettani alkalmazkodását a Na-terheléssel szemben.

Az is lehetséges, hogy az amnion élettani körülmények között olyan anyagot termel, ami védi a terhességet. A hypertoniás sóoldat viszont kiterjed és súlyos histomorfológiai elváltozásokat hoz létre az amnionban. Ezért elképzelhető az is, hogy a nagyfokú NaCl-koncentráció növeli a magzatvíz prosztaglandintartalmát, ami fokozott méhkontrakcióhoz vezethet.

Méhen belüli elhalás esetén hasonló eltéréseket figyeltünk meg a lepényen, mint sófeltöltést követően. A primer elváltozás a thrombosis és az elhalás, amit a hypertoniás sóoldat okoz.

Először 1950-ben számoltak be méhen belüli elhaláshoz, illetve magzatvíz-emboliához társuló véralvadási zavarról.

A fibrinogen-tartalom gestatio alatti rendszeres csökkenése miatt fellépő alvadászavar társulhat méhen belüli elhaláshoz, lepény idő előtti leválásához és magzatvíz-emboliához.

Az alacsony fibrinogén-szint (hypo- és afibrinogenemia) és a vérszavar főként intrauterin elhalás után, a méhtartalom legalább kéthetes retenciója esetében fenyeget.

A vetelés, illetve a szülés spontán megindulása előtt a fibrinogén-szint ellenőrzését ajánlják. A 130 mg% kritikus érték alatt anticoaguláns (heparin) kezelésre van szükség.

Fájáskeltők alkalmazása vagy túlzott használata csak fokozza az egyébként is fennálló alvadászavar veszélyét. Az amniocentesissel nyert rozsdabarna magzatvíz nemcsak a legmeggyőzőbb bizonyítéka a méhen belüli elhalásnak, hanem az eljárás annak egyetlen terápiás lehetősége is.

A peteűr hypertoniás sóoldattal történő feltöltése után a vetelés vagy szülés 7-48 órán belül lezajlott. A kezelés után átlagosan eltelt idő intrauterin elhalás és fejlődési rendellenesség esetén 23,2 óra volt, míg a 13-20 hetes fiziológiás terhesség megszakítása esetén a peteűr hypertoniás sóoldattal való feltöltése után 28,2 órával következett be a vetelés.

Feltűnően rövid, 7,6 óra a fájásokig eltelt idő, és a méhen belüli elhalás esetén az átlagos ápolási idő 6,4 napnak adódott.

Négy jelentős szövődmény fordult elő. A véralvadási zavart feltehetően két esetben a hypertoniás konyhasóoldat intravasalis befecskendezése váltotta ki.

Az alsó végtagon kialakult phlebothrombosis az ajánlott kezelésre megszűnt, a központi idegrendszeri zavarok miatt ideggyógyászati kezelést kellett alkalmazni.

Intraamniális eljárás után négyszer kellett megismételni a sófeltöltést.

Megállapítottuk, hogy a terhesség ideje, a terhesek életkora, és – kevésbé – a terhességek száma is befolyásolja a sófeltöltés és vetélés, illetve a szülés között eltelt időt.

Hypertoniás glucose-oldatot a fertőzés veszélye miatt ne használjunk! Narcosist, illetve praemedikációt ne alkalmazzunk a beavatkozás előtt! A magzatvíz leszívását követően csak biztosan a peteürben elhelyezkedő tün vagy kanülön át szabad a feltöltést megkezdni, és az intraamniális elhelyezkedést a feltöltés közben is ismételtelen ellenőrizni kell. A sófeltöltést lassan kell végezni, és az intravasalis bejutásra utaló legkisebb panasz, illetve tünet esetén a bevittelt abba kell hagyni.

### *Szülésindukció és méhen belül elhalt terhességek befejezése Enzaprosttal*

A szülés megindítását intraamniális sófeltöltéssel méhen belüli elhalás vagy életképtelenséggel járó fejlődési rendellenesség (anencephalia, jelentős hydrocephalia) képezte, mert hazai szerzők is beszámoltak méhen belüli elhaláshoz, lepény idő előtti leválásához, illetve magzatvíz-emboliához tartozó véralvadási zavarról. A szülés megindítása hypertoniás sóoldattal történő intraamniális feltöltéssel eredményesebb, mint az oxytocinnal történő fájáskeltés, ezért célszerű alkalmazása minden olyan esetben, amelyben a magzatra nem kell tekintettel lenni.

Az oxytocin 1906 óta ismert és klinikai használatra javasolták, mivel terminus körül megindítható vele a szülés, és a dysfunkcionális méhtevékenységet is jól befolyásolja.

Az oxytocin ritmikus méhösszehúzó szer, ezért alkalmas fájáskeltésre vagy fájáserősítésre. Csak a terhesség végén hat a méh izomzatára, míg a prosztaglandin a terhesség egész tartama alatt méhösszehúzókat vált ki. Ezért lehet vele terhességet megszakítani, de az oxytocinnal nem, mert a méh izomzata refrakter marad a szerrel szemben. Az oxytocin inj. nem abortivum. Még ha egy hektoliter oxytocint adnának a terhesnek, akkor sem idéz elő vetélést, de méhösszehúzódást sem. Ezzel szemben szülés alatt a 2 cm<sup>3</sup>-es fecskendőben alig mérhető 1 NE oxytocin jó fájásokat indít. Ha fájáserősítésre nagy adagban alkalmazzák, akkor heves fájástevékenységet vált ki, és romlik az anya-magzat közötti keringés, a magzat méhen belül elhalhat, de méhrepedés is bekövetkezhet téraránytalanság (a csontos medence és a magzat közötti viszony) esetén. Az oxytocinnal való visszaélés miatt a méh izomzata kimerül, és a magzat megszületése után a méh atóniás vérzését okozhatja. Ezt a veszélyt még a tónusos méhösszehúzódást kiváltó Ergometrin sem szünteti meg. Dörzsölésre a méh összehúzódik és a gyakornokot szokás megbízni, hogy a markában tartsa a hasfalon a kontrahált méhet, majd jeget tesznek a hasra, és a vérzés megszűnik.

A fájáskeltők alkalmazása csak fokozza az alvadászavar veszélyét, mert az intraamniális nyomásfokozódás következtében thromboplasticus anyagok kerülnek az anyai keringésbe, és csillapíthatatlan vérzészavart (DIC) okozhatnak (13, 14).

Az oxytocin-abusus az anya és magzat életét egyaránt fenyegeti a szülés elhúzódsakor. Téraránytalanság (az anyai medence és a magzat súlyának egymáshoz való aránya) esetén megrepedhet a méh, és a vérzés miatt elhalhat a magzat is. Ezért csínyján kell bánni az oxytocin adásával, de az ún. aktív szülésvezetéskor megrövidíti a kitolási szakot, ha a magzat megszületéséhez szabad a szülőcsatorna.

Az oxytocininfúzió adásával erőltetett fájáskeltés tetaniás (görcsös) fájásokat okoz, ami a magzat oxigénellátásának zavarát idézi elő, és ha időben nem végeznek császármetszést, a magzat méhen belül elhalhat, vagy jobb esetben életben marad, de súlyos maradandó oxigénhiányos agykárosodást szenved. Azt csak a Pethő Intézet tudná megmondani, hogy évente hány oxigénhiányos magzati agykárosodással találkozunk. A Dévényi-féle fejlesztést írják elő sok esetben, azonban fejleszteni csak azt lehet, ami részben károsodott. A hypoxiás agykárosodás miatt viszont fontos agyi központok semmisülnek meg, ezért a kezelés is sikertelen.

## A szülés megindulásának okai

A szülés megindulásának oka és mechanizmusa a mai napig sem ismeretes.

A magzat egy hermetikusan zárt burokban van, amelyben a nyomás – még a burok sem repedt meg – a magzat minden részére egyenlő mértékben hat. A burok spontán vagy terápiás megrepedése után a méh alakváltozása miatt a lepény és a magzat különböző részei egyenlőtlen nyomás alá kerülnek.

Még ma sem tudjuk megmondani, hogy képes a szervezet hirtelen túlszárnyalni azokat a nagy energiát igénylő mechanizmusokat, amelyek a szülésig éppen a terhesség megtartását szolgálják, hogyan alakul át az inaktív – pete elhelyezését szolgáló – méhizomzat rendkívül motoros szervvé (15).

A méh motoros aktivitását bármikor kiválthatjuk, de a méhnyak ellenáll az erős fájástevékenységeknek.

A cervix „érése” (cervical priming) nagyon komplex fiziko-kémiai folyamat. A kondroitin-szulfát-szintézis az érett cervixben fokozza az ellenállást, mivel fontos alkotórésze a kötőszövet alapanyagának. Szintézise ösztrogénbefolyás alatt áll. A megnövekedett cervix-ellenállás nagyobb erőt igényel ahhoz, hogy a méhnyak tágulhassék. A méhnyak tágulása és a fájások kvalitása között szoros összefüggés van. Ha a cervix ellenállása nagy, a tágulási szak elhúzódik, jó méhtevékenység ellenére is.

A spontán megindult méhaktivitás kapcsán is találkozunk olyan „makacs” gyógyszeres kezeléssel szemben dacoló ún. „cervix disztóciával” (méhnyak zavart működése), amikor a méh „pihentetésére”, vagy radikális beavatkozásra kényszerülünk.

A méhnyak tágulásának, „érésének” jelentőségét igazán csak akkor tudjuk elképzelni, ha figyelembe vesszük, hogy a szülés milyen komoly „munkát” jelent, mégpedig a koponya elmozdítását egy bizonyos ellenállással szemben.

A terhes méhizom nyugalmi állapotát a progeszteron biztosítja. A kívülről bevitt (exogén) gyógyszerrel a méh aktivitása elérhető, hiszen a méhnyak „érését” ugyanazok a faktorer befolyásolják, amelyek egyben a szülés megindulásáért is felelősek.

A XVII. század óta a szülés megindulásának mechanikus szemlélete terjedt el.

A méh tartalmának terhesség alatti növekedése folytán fokozódó belső feszülés váltja ki a szülést. Ikerterhességben, polihidramnion és üszögterhességben gyakrabban indul meg vetélés vagy koraszülés.

Ezen feltételezés ellen szól az, hogy terminustúllépés (a magzat túlhordása) esetén vagy az anya cukorbetegségével szövődött terhességben, amikor túl nagy a magzat és sok a magzatvíz is, a szülés mégsem indul meg.

A méh falában és a méhszalagokban lévő mechano- és baroreceptorok a méh belső nyomásfokozódására reagálnak, és így a vetélés, illetve szülés a terhesség bármely időszakában kiváltható.

A szülemegindulás hormonális szemlélete a biokémiai és hormonkutatások fejlődésével került előtérbe.

A proszttaglandinok hatásosnak bizonyultak a progresszív méhtevékenység kiváltására, ami „meglepetésként” éri a felkészületlen méhnyakat. A proszttaglandinok a terhesség minden szakában méhösszehúzóadásokat váltanak ki. Akkor is stimulálják a méhizomzatot, ha közvetlenül a méhürbe vagy erős vérzés esetén a méhizomzatba juttatjuk. Az oxytocin még nagy adagban is teljesen hatástalan lokálisan adva. Akár intramuszkulárisan, akár vénásan adva – abortivumként – vetélés kiváltására alkalmatlan szer. Befejezetlen vetélés, koraszülés vagy szülés megindítására – fájáskeltőként – viszont megbízhatóbb, mint a proszttaglandin.

A méhizomzat és a méhnyak kötőszövetének terhesség alatt fiziológiai és biofizikai változásai, valamint a steroidhormonok alakulása miatt a szülés megindulásának csak mechanikus vagy hormonális szemléletét alapvetően megváltoztatták.

Feltehető, hogy a méh-magzat-lepény egységben lévő, a filogenezis és ontogenezis során kialakult „programozott biológiai óra” megindulásakor működésbe lép mindezen védelmi mechanizmus, ami a magzat életét 280 napon át biztosította.

A terhesség időtartama a génekben hordott tulajdonság. A myometrium nyugalmát, a cervix zártságát a progeszteron biztosítja. Közömbösíti az oxytocin és a proszttaglandinok hatását. Csökkenti az oxytocin-, az ösztrogén- és prostanoid-receptorok számát, valamint a gap-junction kialakulását. A progeszteron termelése anyai prekursorokból történik, nem befolyásolja közvetlenül a magzat állapota.

Az ösztrogének mennyisége a foetoplacentáris egység működésének függvénye. Az ösztrogének fokozzák a méhizom contractilitását, a hypophysis oxytocin secretióját, növelik az oxytocinreceptorok számát és a proszttaglandintermelést is.

A ma létező feltételezések mindegyike alátámasztja a proszttaglandin E2 és F2-alfa kulcsfontosságú szerepét a szülés folyamatában. A deciduában és a myometriumban termelődő proszttaglandinoknak van legnagyobb biológiai hatása. Potenciálják az oxytocin hatását a myometriumban, önmagukban is contractiót hoznak létre, növelik az intracelluláris calcium beáramlását, valamint kifejezett a kötő- és izomszövetre gyakorolt hatásuk is.

A proszttaglandin E2 F2 egyaránt serkenti a lepényi corticotrop releasing hormon (CRH) és ACTH-termelést, és az utóbbiak tovább fokozzák a chorion, az amnion és a decida proszttaglandin liberációját.

A szülés kezdetekor a CRH az oxytocinnal együttműködve a myometrium kontraktilis tevékenységének indukálásáért és erősítéséért egyaránt felelős. A CRH pozitív inotrop hatást gyakorol a myometriumban, és érzékenyíti azt további oxytocinhatás iránt. A szülés előtt emelkedő oxytocinkoncentráció tovább növeli a CRH-termelést, amely a leírt pozitív visszacsatolással erősíti az oxytocin hatását a myometriumban, valamint a CRH-prosta-

noid kaszkáddal együttműködve a méhtevékenység rendszereződéséhez, a szülés megindulásához vezet.

A preprohormonokból a trophoblast sejtekben endokrin szabályozásától és enzimkészletétől függően lepényi ACTH, béta-lipotropin, béta-endorfin és háromféle dinorfin formálódhat. Szülés előtt a dinorfin- és a béta-endorfin-szint többszörösére emelkedik az anyai szérumban, a magzatvízben és a magzati szérumban is. A lepényi Proopiomelanocortin POMC és ACTH pontos biológiai hatása nem tisztázott. Feltételezések szerint befolyásolják a szülés megindulását, javítják a magzat stresszreakcióját és a fájdalomküszöb emeléséért is felelősek. Mivel a dinorfin a lepény nagy számú opiátreceptoraihoz is kötődik, feltételezhető, hogy a lepényi működés autocrin-regulációjáért is felelős.

Az oxytocin a hypothalamus paraventricularis és supraopticus magjából axonokon jut a hypophysis hátsó lebenyébe. Szérumszintje csak a szülés második szakaszában emelkedik meg. A leírt hormonhatások miatt a terhesség végén a myometrium oxytocinreceptorok száma nagyságrendekkel emelkedik, amely a méh fokozott oxytocinérzékenységének magyarázata. Az oxytocin a méhaktivitás emelése mellett a prosztaglandinszintézist is fokozza.

A 17-alfa-hydroxilaze hiányában az ösztrogénszintézis a magzati mellékveséből származó DHEA prekursorból történik. A szülés megindulása szempontjából fontos tény, hogy a 17-alfa-hydroxilaze aktivitását a cortisol fokozza, és terminusközelben a progeszteron nagyobb arányban alakul ösztrogénné. Az ösztrogén/progeszteron arány emelkedése prosztaglandin- és oxytocinliberációt, majd a szülés megkezdését eredményezi.

A decidua a magzatburok chorionja és a méh kontraktilis izomzata közötti rétegben helyezkedik el. Kitüntetett anatómiai helyzete, valamint de novo hormontermelő képessége egyaránt igazolja fontos biológiai szerepét. A terhesség fejlődése és a szülés megindulása, a magzat és az anyai szövetek közötti endokrin jeladások, paracrin szabályozás útján zajlik. A decidua az erek endotheliümához hasonló epithelium, amely mediátorok (prostacyclin, endothelin) segítségével közvetíti az anyai vérből származó kémiai és a méh izomzatából érkező fizikai ingereket. A decidua vaskos stromájában a macrophagokból származó lipid tartalmú sejtek a deciduális hormonok termelésének színhelyei. Az alábbi deciduális hormonokat azonosították: prolactin, relaxin, HPL, prostanoidok, somatostatin hatású peptidek, thrombocyta aktiváló faktor (PAF), béta-endorfinok.

A prolactin elsősorban a magzat és a méh izomzatának víz- és elektrolit-háztartását szabályozza. A hypophysis prolactintól eltérően a decidua prolactin működését és hatását a progeszteron, a calcium és az arachidonsav is befolyásolja.

A relaxin a prolactinhoz hasonlóan a deciduában és a lepény basalis membránjában, valamint az ovariumban is termelődik. A relaxin insulinszerű fehérje, mely gátolja a myometrium aktivitását, fokozza a cervix tágulékenységét, és a medencecsontok szalagos összeköttetéseit lazítja. Az oxytocin feltehetően a receptorok útján serkenti a prosztaglandin-szintézist, ezáltal a szülés megindulásában a decidua kitüntetett szerepű.

A sympaticus idegrostok a progeszteron hatására a terhesség során a myometriumban degenerálódnak. Terminusban nagy számú gap junction jelenik meg a simaizomsejtek között, feltehetően a prosztaglandinok hatására. Ezek biztosítják az uterus effektív koordinált hálószerű simaizom működését.

A reproduktív traktus kötőszöveti elemei látványos változáson mennek át a szülés során. Legjelentősebb a cervix érése, majd tágulása a contractiókkal egyidejűleg. A cervix 80%-át kitevő kollagénrostok disszociálódnak, majd feloldódnak, és az interfibrilláris szövet is fellazul, oedemássá válik. A morfológiai változásokat a collagenolyticus aktivitás ötszörös emelkedése okozza, amely a polimorphonuclearis granulocyták, a hízósejtek és a macrophagok tevékenységének eredménye.

A magzatburkok a cervix éréseben hasonló módon collagenolyticus aktivitás következtében a méhtevékenység megindulásakor mintegy 20 Hgmm-es nyomásemelkedés hatására megrepednek (5).

## A terhességmegszakítás hatása a termékenységre

A gyermektelenség problematikájának megoldása hazánkban társadalmi jelentőségűvé vált, mivel gyakorisága az utóbbi időben emelkedő tendenciát mutat. Pontos hazai adatok nem ismeretesek, mert a különböző statisztikai kimutatások nem tesznek különbséget az akaratlagosan és akaratlanul gyermektelen családok között.

Magyarország népesedési helyzete 1981 óta igen kedvezőtlenül alakult, „természetes fogyás” következett be.

*Még 1986-ban a szülők között nagyobb részarányt képviseltek a fiatalok – 25 éven aluliak. A fiatal- 20-24 éves – házas nők szülésgyakorisága csökkent, de a 20 éven aluliaké az elmúlt évtizedben is emelkedett. A szülés gyakorisága a 30 év feletti időre tolódott el, ami a szülési szövődeményeket növeli.*

*A népesedés jövőbeni kedvezőtlen alakulása több tényező miatt következett be. A születések számának további csökkenését az okozza, hogy az 1960 utáni hullámvölgyben születettek most jutottak a reprodukciós korba. A másik ok az, hogy a halálozások száma tartósan meghaladta az élveszületések számát, így a népesség fogyása az ezredfordulóra elkerülhetetlen volt.*

*A tényleges reprodukció viszonylag fiatal korban lezajlott, a nők 90%-a 30 éves korára azt befejezteknek tekintette. Ez a lehetőség azonban csak azok számára biztosított egyértelműen, akik fiatal korban nem estek át művi vetélést követő kismencedei gyulladáson, aminek jelentős számú kürtmeddőség a következménye, de a terhességmegszakítás eddig ki nem derített úton funkcionális meddőséghez is vezethet.*

*A népesség számának csökkenésével párhuzamosan jelentősen változik és a jelenleginél is kedvezőtlenebbül alakul a népesség korösszetétele, ami a népességszám további növekvő ütemű csökkenését eredményezheti.*

*A családtervezési vizsgálatok szerint a fiatalok 70%-a két gyermeket szeretne. Ha ezek a tervek megvalósulnak, akkor az átlagos családnagyság erősen megközelítené az egyszerű reprodukcióhoz szükséges szintet. A házások 10-15%-a azonban egészségügyi, biológiai okok miatt gyermek nélkül marad. A családideálnak megfelelő kétgyermekes családnagyság elérését azonban jelentős mértékben akadályozza a fiatal korban végzett művi terhességmegszakítás okozta infertilitás is.*

*A biológiai akceleráció következtében létrejött sexualis magatartás azzal járt, hogy növekedett a terhességek és így a fiatalkori terhességmegszakítások száma is.*

Az állapot kedvezőtlen alakulására a terhességmegszakítások utáni retrospektív tanulmányokból is következtethetünk. Különösen figyelemreméltók azon adataink, amelyek a fiatalok terhességmegszakítását követő másodlagos meddőség előfordulására vonatkoznak.

Az ily módon újratermelődött steril házasságok tovább rontják a teljes termékenység csökkenését, amivel az előrebecslések sem számolhatnak, pedig 18 éves kor alatti művi vetélések után létrejött másodlagos meddőség miatt nagy számú gyermektelenházaspár-szaporulattal kell számolni.

Az előszámítás alapján az említett tényezőkön kívül a következő 40 évben nem kerülhetjük el a népesség fogyását, és a legvalószínűbb változat szerint 2021-re 300 ezerrel kevesebben leszünk. A reprodukció hiánya pedig a boldogtalan, „nem teljes értékű” családok számának növekedéséhez vezet. Ezt az ellentmondást az összemberi és egyéni érdekek között csak tudatos családtervezéssel lehet feloldani.

Az ovulatio-gátló készítmények az esetek 8,5%-ában okoznak olyan mértékű mellékhatást, mely miatt a kezelést meg kell szüntetni. A művi vetélések korai szövődményeinek átlagos gyakorisága közel ilyen nagyságrendű (7,68%); késői szövődményeinek előfordulása (11,79%) viszont lényegesen meghaladja ezt az értéket (Seregély).

A születéskorlátozás említett két módja között a mennyiségi összehasonlításon alapuló mellékhatás és szövődményeken kívül minőségi különbség is van, hiszen az orális contraceptívumok többsége tartós használat után sem okoz irreverzibilis sterilitást.

A téma felvételének az ad mind orvosi, mind társadalmi vonatkozásban egyaránt jelentőséget, hogy világ- és hazai viszonylatban is növekedett a 13-18 év közöttiek művi vetéléseinek száma, továbbá, hogy a születéskorlátozás legelőnytelenebb eljárásán belül különös figyelmet érdemel a fiatalokban végzett terhességmegszakítás késői szövődményei között a másodlagos meddőség bekövetkezése.

Ennek a ténynek komoly jelentőséget kell tulajdonítanunk, mivel a terhességmegszakításnak a születési és terhességi arányszámokra gyakorolt hatásán kívül a termékenységet távlatilag és minőségileg érintő szerepe is van.”

1. Az összes másodlagos meddőség 44,4%-a (936 eset) a művi vetélésből, az összes másodlagos meddőség 32,8%-a (690 eset) pedig az első terhesség megszakításából származik.
2. A másodlagos meddőség (2102 eset) 10,7-11,6%-a a fiatalokban végzett első, illetve az összes terhesség megszakítására vezethető vissza.
3. A terhességmegszakítás elsősorban valamilyen funkcionális károsodás útján okoz meddőséget.
4. Az első terhesség megszakításának van a legsúlyosabb károsító hatása a termékenységre. Ha bármilyen szülészeti esemény megelőzi az utolsó terhesség megszakítását, csökken a terméketlenség veszélye.
5. A kürtök kontrasztanyaggal történő vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a petevezetők átjárhatósága az első terhesség megszakítása után az életkor szerint változik. A kürtök átjárhatóságának a megoszlása a három korcsoportban szignifikánsan eltér ( $p < 0,01$ ).

A 20 év alatti korcsoportban az első terhesség megszakítása 39,3%-ban, míg a 20 év feletiben az első terhesség megszakítását követő kürtelzáródás 28,3%-ban okozott mechanikus meddőséget. Ez az eltérés erősen szignifikáns.

A vizsgálati adatokból megállapítottuk, hogy minél fiatalabb korban történt a terhesség megszakítása, annál valószínűbb a műtétet közvetlen követő kétoldali kürtelzáródás és funkcionális meddőség veszélye, mert a genitális traktus mind mechanikusan, mind funkcionálisan fiatal korban sebezhetőbb.

6. A vizsgálati adatok eredményeként azt mondhatjuk, hogy minél fiatalabb korban történik a terhesség megszakítása, annál kisebb arányban következik be spontán peteérés és terhesség. Továbbá minél fiatalabb korban végzik a művi vetélést, annál nehezebben befolyásolható gyógyszeres kezeléssel a műtétet követő funkcionális meddőség.

A fiatalkori első terhesség megszakításának gyakorisága az első művi vetélést közvetlenül követő másodlagos meddőség miatt keletkezett kórelőzményében 32,6%, míg a 18–20 év közöttiek esetén csak 18,1% volt. Ez azt jelenti, hogy a fiatal korban végzett első terhességmegszakítás után a műtéten átesettek egyharmadánál nem kerülhet sor ismét művi vetelésre. Aki az első terhesség megszakítása után meddővé vált, nem eshetett ismét teherbe.

Feltehetőleg azok is meddővé válnak az első terhesség megszakítása után, akik valamilyen ok folytán hajlamosak az infertilitásra. (Egyéb hajlamosító tényezők.) Tehát szelektált populáció jön létre, ami a további terhességmegszakítás(ok) után már nem hajlamos annyira a meddőségre. Következésképpen a dózis-hatás összefüggés a terhességmegszakításra nem egyértelműen vonatkoztatható.

Van, aki nem tartja elfogadhatónak az életkor és az első művi vetelés okozta meddőség közötti negatív korrelációra vonatkozó állításunkat. Az igaz, hogy minél fiatalabb korban következik be a terhesség, annál nagyobb gyakorisággal fejeződik be a terhesség művi vetéléssel. Kiderült az is, hogy a 18 éves kor alatti művi vetelésen átesettek száma csaknem ötször gyakoribb az előzetes művi vetelés, mint más szülészeti esemény után.

Azon megállapításunk, mely szerint minél fiatalabb korban történik az első terhesség megszakítása, a genitális traktus mind mechanikusan, mind funkcionálisan egyaránt nagymértékben sebezhető, adatokkal megerősíthető. A 18 éves kor alatt végzett első terhességmegszakítás után 41,6%-ban záródott el mindkét kürt, míg a 20 év felettek közül 28,3%-ban fordult elő kétoldali kürtelzáródás. Ugyanez vonatkozik a fiatalkori első terhesség megszakítása után bekövetkezett funkcionális meddőség arányára (40,5%, illetve 25,1%).

A kürtök átjárhatósága nem azért változik meg, mert ötször gyakoribb az előzetes művi vetelés fiatal korban, mint más szülészeti esemény, hanem azért, mert az első terhesség megszakítása sokkal jobban sebezheti a fiatalkorúak genitális traktusát, mind mechanikusan, mind funkcionálisan, mint a felnőtteké. Ezért a fiatalkori első terhesség megszakítása sokkal nagyobb kockázattal jár, mint a 18 év felettié. A fiatalkorúak genitális traktusának sebezhetősége részben a kürtök műtétet követő gyulladásában, részben a szervezet immunbiológiai és endokrinológiai állapotának megváltozásában nyilvánul meg.

A KSH 6% körül említi hazánkban a házas népességben a gyermektelenek arányát. Van, akinek a véleménye szerint elképzelhetetlen lenne a jelenlegi javulás a gyermektelenek arányában, ha a művi vetéléseket követően olyan gyakran kellene másodlagos meddőségtől tartani.

A gyermektelenek aránya csökkenhetett: egyrészt azért, mert a népesedéspolitikai elvek végrehajtása során nyújtott családpolitikai intézkedések miatt többen vállalják tudatosan a szülést, másrészt a művi vetélést tiltó rendelkezések ideje alatt, az 1950-es évek első felé-

ben nagy számban született leányok az utóbbi évtizedben jutottak az ideálisnak mondható reprodukciós korba.

A gyermektelenek arányának csökkenését továbbá az is elősegítette, hogy a primer és szekunder funkcionális meddőséget – ha nem is 100%-osan – de igen eredményesen lehet kezelni különböző ovulatio-inductió szerekkel. Így az akaratlanul meddő nők terhesek lehetnek, sőt az esetek többségében szülnék is. Ezen túlmenően a nőgyógyászati mikrosebészet fejlődése kapcsán az újabb műtéttechnikai megoldások az obstrukciós meddőségek kezelésében jelentettek előrehaladást. A refertilizációs műtétek néhány %-ban ugyan, de szintén csökkentették a meddő nők arányát. A meddő házaspárokon belül a férj, vagy mindkét partner egyidejű kezelése is hozzájárult ahhoz, hogy hazánkban jelentősen csökkenjen a gyermektelenek aránya.

Véleményünk szerint a művi vetélés növeli a meddőség arányát, ezért a gyermektelen házaspárok gyakoriságát az is befolyásolja, hogy milyen mértékben végeznek terhességmegszakítást. Megjegyezni kívánom, hogy a KSH 1982-ben megjelent Statisztikai Évkönyve a gyermek nélküli családok arányát 1980-ban 35,2%-ban (1 066 000) adja meg.

A terhességmegszakítás, és különösen a fiatalkori első terhesség megszakítása, valamint a meddőség bekövetkezése közötti ok-okozati összefüggés saját eredményeink alapján meggyőzőnek mondható. Ezt bizonyítják a felsorolt irodalmi adatok is, noha azok az eredmények sokkal kisebb vizsgálati anyag analízise alapján születtek.

Eredményeinket azért tartjuk közlésre érdemesnek, mert azok felhívják a figyelmet arra, hogy a nem kívánt terhességek elkerülése érdekében milyen nagy szükség van az individuálisan megválasztott fogamzásgátlási eljárások alkalmazására.

A népesség egyszeri reprodukcióját 2,1-2,2 körüli érték jelenthetné, de ez jelenleg alatta van.

Annak ellenére, hogy az első terhességmegszakítás – főleg a fiatalkorúak első terhességmegszakításának – késői következményeként a másodlagos meddőség (obstrukciós és funkcionális) kialakulása a leggyakoribb szövődmény, és, hogy az asszisztált reprodukció klasszikus javallatát a méhkürtök hiánya (salpingectomy), vagy műtéttel nem kezelhető elzáródása (tuba occlusio) képezi, keveset foglalkoznak a művi vetélés csonkító jelentőségével.

Egészséges fogamzásgátlást nem alkalmazó, rendszeres házas életet élő, reprodukzív korban élő házaspár esetében a kihordott terhességek aránya menstruációs ciklusra számítva 30%. Az első szervezeten kívül fogant gyermek születése óta a kezelések sikere jelentősen javult, de még messze nem éri el a természetes 30%-ot. Negyven év felett *in vitro* fertilisatióval a gyermekáldás reális esélye mindössze 10%-ra tehető.

Az első *in vitro* fertilisatio – embryotransfer (IVF-ET) kezelés klasszikus javallatát mindkét petevezető hiánya, illetve műtéttel nem gyógyítható elzáródás képezte.

Az 1954-55 közötti időszakban még nem volt legális abortus, és a *secunder* meddőség aránya 36% volt. Viszont 1972-74-ben igen, amikor a másodlagos meddőség 47%-ra emelkedett. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy a primer és *secunder* sterilitás arányának megváltozásáért az interruptió tehető felelőssé. A terhességmegszakítás azonban nemcsak az arány eltolódását eredményezte, hanem a meddőség gyakoriságának emelkedéséhez is hozzájárult, és az összes sterilitás 21,7%-ában játszott oki szerepet.

Amíg 1954-55-ben a sterilitás oka az esetek majdnem felében organikus laesio volt, addig az 1972-74-es években a funkcionális meddőségek játszottak fő szerepet, amiből arra következtetünk, hogy az interruptió elsősorban valamilyen funkcionális károsodás útján okoz meddőséget.

1982-ig a művi vetélést követő kürtelzáródás 31,3%-ra növekedett, de jelentős maradt a terhességmegszakítás utáni funkcionális meddőség gyakorisága is (68,7%). A másodlagos meddőségből az első terhességmegszakítást követően 40,9%-ban fordult elő másodlagos meddőség, míg ha az utolsó terhesség művi megszakítását bármilyen szülészeti esemény megelőzte, csak 8,6%-ban.

Az első terhesség spontán megszakadása után 20,4%-ban következett be meddőség, míg ha az utolsó terhesség spontán megszakadását bármilyen szülészeti esemény megelőzte, csak 8,3%-ban. Tehát míg az első és utolsó terhességmegszakítás után együtt 44,5% a másodlagos meddőség gyakorisága, addig az első és utolsó spontán vetélés után csak 32,4%-ban fordult elő.

Az első művi és spontán vetélés után 64,9% a másodlagos meddőség gyakorisága, míg az utolsó művi és spontán vetélés után csak 16,9%-ot tett ki. A művi és spontán vetélés után együtt 81,8% volt a secunder sterilitás.

Az első terhességmegszakításnak van a legsúlyosabb hatása a termékenységre. Ha bármilyen szülészeti esemény megelőzi az utolsó terhesség megszakítását, csökken a meddőség kialakulásának a veszélye.

Az összes másodlagos meddőség 44%-a (936 eset) a művi vetélésből, az összes másodlagos meddőség 32,8%-a (690 eset) pedig az első terhességmegszakításból származik. A másodlagos meddőség (2102 eset) 10,7-11,7%-a a fiatal korban végzett első, ill. az összes terhesség megszakítására vezethető vissza.

A kürtök kontrasztanyaggal történő vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a petevezetők átjárhatósága az első terhesség megszakítása után az életkor szerint változik. A kürtök átjárhatóságának a megoszlása a három korcsoportban szignifikánsan eltér ( $p < 0,01$ ).

A 20 év alatti korcsoportban az első terhesség megszakítása 39,3%-ban, míg a 20 év feletiben az első terhesség megszakítását követő kürtelzáródás 28,3%-ban okozott mechanikus meddőséget. Ez az eltérés erősen szignifikáns ( $p < 0,001$ ).

A vizsgálati adatokból megállapítottuk, hogy minél fiatalabb korban történt a terhesség megszakítása, annál valószínűbb a műtétet közvetlen követő kétoldali kürtelzáródás és funkcionális meddőség veszélye, mert a genitális traktus mind mechanikusan, mind funkcionálisan fiatal korban sebezhetőbb. A vizsgálati adatok eredményeként azt mondhatjuk, hogy minél fiatalabb korban történik a terhességmegszakítás, annál kisebb arányban következik be spontán ovulatio és terhesség. Továbbá minél fiatalabb korban végzik a művi vetélést, annál nehezebben befolyásolható gyógyszeres kezeléssel a műtétet követő funkcionális meddőség.

Becslésünk alapján kiderült, hogy a fiatal korban végzett összes művi vetélés után a 80 286 művi vetélésből a becsült meddőség 10 118-nak, míg a 18 éven felüli 1 083 068 terhesség megszakításából 46 702-nek adódik.

A fiatal korban végzett összes művi vetélés után a becsült kürt eredetű meddőség 3,882-nek, a 18 éven felüli korcsoportban lévők terhességmegszakítása után pedig 17,978-nak adódik.

A *fiatalkorban* végzett terhességmegszakítást általában szülés nem előzi meg, ezért azok 13%-a – becslésünk alapján – *gyermektelenné* válhat, míg a *felőtttkorban* művi vetélésen átesettek 4,3%-a maradhat gyermek nélkül. Ugyanilyen arány figyelhető meg a művi vetélést követő *kürtelzáródás terén is. Becslésünk szerint a 18 éven aluliak 4,8%-ában várható kürtelzáródás, míg a felőtttkorban történt művi beavatkozás után csak 1,7%-ban következett be obstrukciós meddőség. A számokból az is kiderült, hogy a fiatalkorúakra váró veszélyeztetettség háromszor gyakoribb, mint felőtttkorban.*

*A terhességmegszakítást követő másodlagos meddőség és az asszisztált reprodukció javallatában szereplő tisztán kürt eredetű meddőség magas aránya azt bizonyítja, hogy a művi vetélés és az azt követő gyulladás képezi a legveszélyesebb okát mind az obstrukciós, mind a funkcionális meddőségnek. Ezért az első terhességet nem szabad megszakítani, főleg fiatalkorban tilos elvégezni az első terhesség megszakítását.*

## Irodalom

1. Farkas M., Szabó E., Szabó J., Szontágh F.: Fiatalkorúak terhességmegszakításáról. Demográfia. 1974,2. 236-243.
2. Farkas M.: A fiatalkorúak terhességmegszakításának és fogamzásgátlásának orvosi és társadalmi vonatkozásai. Doktori értekezés tézisei. 1-28. Szeged. 1983. Védés ideje: 1984.jún.29. Budapest.
3. Herczeg J.: Kíméletes terhességmegszakítás és szülemegindítás. Medicina, 1989.
4. Farkas M., Vörös Z., Kovács L.: A méhnyak tágasságának növekedése és a szérum szteroid koncentráció változása közötti összefüggés különböző gesztációs korú primi- és multigravidákban. Kísérletes orvostudomány. 1988. 1. 68-80.
5. Aranyosi J.: A terhesség endokrinológiája.
6. Lauren Vibler Carlos, MD. Olga Grechinxhina. MD Anna M. Sfikianaki MD, MPA. Korai vetélés 2. rész, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018,3,73-75.
7. Dr. Resch B.: Délmagyarország, 1998,04,03.
8. Wynn M., Wynn A.: Soma consequences or induced abortion to children born subsequently paundation for Edication and Research in Child. Bearing London. 1973.
9. Zwahr G., Krone P., Kinz L.: Zur Frage Rehabilitation nach Interruption seit Legatisireung der Cshwangerschaftsunterbrechung Teil J. Zbl. Gynac. 1974,96,2.9.
10. Sas M., Szöllösi J., Farkas M.: IV. Negatív családtervezés, Az Orvostudomány Aktuális Problémái, 1977, 27. 119-183.
11. Keserű T., Ökrös J., Baksa L., Ihracska A., Piukovich I.: Művi vetélés okozta méh és kürtkárosodások. Magyar Nőorvosok Lapja 1972,35. 510-514.
12. Farkas M., Falkay Gy., Viski S.: Sumetrolim farmako-kinetikai vizsgálata terhességben és gyermekágyban. Magyar Nőorvosok Lapja, 1974, 37. 37-45.
13. Kósa F., Mojzes L., Antal A.: Halálos DIC syndromát előidéző magzatvíz embolia. Magyar Nőorvosok Lapja, 1982,45,532-537. cit.
14. Steven L., Clark MD.: Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2019,1.11-16.
15. Szabó E., Farkas M.: Szülésindukció és méhen belül elhalt terhességek befejezése Enzaprosttal. Orvosi Hetilap. 1982,123,3000-3013.

# Fogamzásgátlás

## A hormonális fogamzásgátlás története

### Mit értünk fogamzáson?

Tertullianus, az első keresztény egyházatya, aki a III. században erről írt, leszögezte, hogy a fiúmagzat negyven nappal, a leánymagzat pedig nyolcvan nappal a megtermékenyítés után válik élővé.

A.S. Parkers, a fogamzás legkorábbi időpontjának a pete beágyazódását a méhbe tekintti, hiszen azt sem tartjuk abortusnak, amikor a tyúk tojást tojik.

A szaporodást engedélyhez kötötték, amelyek akkor alakultak ki, amikor elsőrendű szükségsszerűség volt a népesség gyarapítása. Gyökereik visszanyúltak a bibliai „Sokasodjatok és szaporodjatok” tételhez.

A magzatelhajtás a legtöbb országban törvényellenes cselekedet, egyszersmind teológiai bűn is.

Az előlények saját reprodukcióját szaporodásnak nevezzük.

„A szaporodás folyamatának egyszerű megszakítása igen durva beavatkozás, körülbelül olyan, mintha egy gépet állítanánk meg, hogy csavarhúzó t dugunk a fogaskerekek közé” – írja Gordon Rattray Taylor, a Biológiai pokolgép (1970) c. könyvében (1).

A fogamzásgátló tabletták a steroid hormonok kutatásának melléktermékei. A kutatásokat még az első világháború előtti felfedezések indították meg.

A második világháború után klinikailag megvizsgálták az új molekulák hatásait: az akkor megindult fejlődési folyamat jelenleg is tart.

Embernél a megtermékenyítés pillanatát először csak röviddel a második világháború után fényképezték le.

Régi állatorvosi megfigyelés, hogy a tehenek meddők maradnak, ha a corpus luteum nem fejlődik vissza. (Retentiós tömlő a corpus luteum persistens.) Ha a tömlőt szétnyomják, az állat ismét termékenyvé válik. Ezt a beavatkozást ma is kiterjedten alkalmazzák.

Emberben célzott punctio segítségével távolítják el a tömlőben lévő bennéket, regulárisra válik a menstruáció, és ovulációs ciklus indul el.

Haberlandt (1921) innsbrucki élettanász vetette fel az átmeneti hormonális meddővé tétel gondolatát (2).

1948-ban Oxfordban egy brit és egy indiai tudósnak sikerült mesterségesen előállítani progeszteront, ami szájon át a szervezetbe jutva nem veszítette el hatásosságát. Dr. Gregory Pincus szabadalmaztatta az eljárást Mexikóban és az Egyesült Államokban (3).

Az 1950-es években a több mint 200 szintetizált progesztogén vizsgálata során derült ki, hogy az ösztrogénnel kombinált nem alkalmas a női infertilitás kezelésére, mert a készítmények éppen az ellenkezőjét okozzák, az ovulatiót gátolják.

Az Enovid nevű fogamzásgátló tablettát férfiak szedték 1957-ben, és azt tapasztalták, hogy a hímivarsejtek számát fokozta. Hasonló hatást értek el a tablettát szedő nőknél is, fokozódott az érett petesejtek száma (Ribeaud-effektus).

A Nivelan nevű ondósejtképzést gátló szer a nemivágy- és potenciacsökkentő hatása miatt alkalmazhatatlan volt.

Pincus a norethynodrelt választotta ki emberi kezelésre 400 analóg közül. A Puerto Rico-i asszonyokon végzett vizsgálata megbízható volt, annak ellenére, hogy rossz hírért keltették, miszerint a tablettát szedő nőknél magasabb a méhnyakrák előfordulása. Kiderült, hogy a tablettát szedő nőknél a rákos megbetegedések előfordulása az átlagosnál kevesebb volt. Az 1959-ben megjelent Enovid mesztranolt is tartalmazott.

Dr. Elizabeth Connel 1966-ban a klormadinin-acetát nevű anyagtól várta, hogy a méhnyakban lévő nyákot az ivarsejtek számára kedvezőtlené teszi, a készítményt naponta kellett szedni (4).

A „másnap reggeli” fogamzásgátló tablettát a megtermékenyített pete méhfalba való beágyazódását akadályozta meg. A Yale egyetemen 1966-ban jelentették be, hogy nyulakon és majmokon kipróbáltak egy ORF/3858 jelzésű anyagot, ami megakadályozta a fogamzást a párosodás utáni 6. napig. Ennek analógiájára alkalmazták emberben is, mivel a petesejt 6 vagy 7 nappal a megtermékenyítés után ágyazódik be a méh nyálkahártyájába.

A diaethyl-stilboestrol természetes hormont is sikerrel alkalmazták önkéntes alapon köztük a nemi erőszak áldozatain, de másokon nem engedélyezték a kipróbálást (rákkeltő hatása miatt kivonták a forgalomból).

Szontágh és Kovács „Post-coital oral contraception with dienoestrol” (Med. Gynaec and Soc., 1969. 4. 36–37.) címen közölte önkéntesen jelentkező nőknél végzett vizsgálat eredményét (5).

1967-ben jelent meg az Infecundin, majd a Continuin, Ovidon, Rigevidon, Postinor, Anteovin és Tri-Regol, melyek kliniko-farmakológiai vizsgálatára felkérést kaptam a Kőbányai Gyógyszerárugyártól (Gedeon Richter).

## A hormonális fogamzásgátlás orvosbiológiai vonatkozásai

A hormonális hatású fogamzásgátlók fertilitást csökkentő hatásáról az irodalomban csaknem teljesen ellentmondó vélemény alakult ki.

Ma már elfogadottnak tekinthető az a vélemény, hogy a hyperprolactinaemiáért az orális antikonceptívumok ösztrogén komponense a felelős. A hyperprolactinaemiát funkcionális eredetűnek tartottuk, amit a tartós gyógyulásuk is alátámasztott.

Meglepetést jelentett azonban a normoprolactinaemiás betegek javulása is.

Egyesek szerint a valódi „post pill amenorrhoea” igen ritka. A tablettaszedés felfüggesztése után 6 hónappal az amenorrhoea prevalenciája kevesebb, mint 1%, és ezen esetek is könnyen gyógyíthatók. Az összefüggés abban keresendő, hogy a tablettaszedés elfedi a fogamzóképeség-zavarok nyilvánvaló tüneteit, a vérzési rendellenességeket. Ezek többsége ugyanis stressz eredetű. A lelki megterhelés okozta hyperprolactinaemia és az általa kiváltott amenorrhoea léte bizonyítottan tekinthető.

A fertilitás helyreállítása a tablettaszedés abbahagyását követő 2-3 hónapon belül várható. Az orális kontraceptívumok szedése és a tartós vérzéskimaradás közötti ok-okozati összefüggés nem valószínűsíthető. A fogamzásgátlók használata kiválóan alkalmas egy későbbi terhesség lehetőségének megőrzésére. A szerek a sterilizációval egyenlő hatékonyságúak, de mentesek annak hátrányától. Néhány asszony infertilis marad bizonyos ideig, a nők többsége azonban ismét képes teherbe esni, egyesek véleménye szerint.

Az orális fogamzásgátlás bevezetése után egy új, tulajdonképpen iatrogén hypthalamikus amenorrhoea-csoport vált ismeretessé, a „post pill amenorrhoea”. Elsőnek Sherman írta le 1966-ban, és véleménye szerint a hormonális fogamzásgátlást alkalmazók 10%-ánál fordult elő. Hazánkban Sas és mtsai figyelték meg és számoltak be a post pill amenorrhoea Clomiphen-kezeléséről. Megállapították, hogy a post pill amenorrhoea felének, illetve 2/3-ának már az orális fogamzásgátlók szedése előtt is irreguláris volt a ciklusa.

Az eddigi ismereteink birtokában úgy tűnik, hogy élettani körülmények között a humán prolactin jelentős szerepet nem játszik az ovulációban, de a prolactinszintnek bizonyos értékhatárok között kell maradnia. Majd azt is kimutatták, hogy az „over-suppressios syndroma” esetén a betegek tekintélyes részénél a prolactinválasztás is fokozott.

Az eddigi epidemiológiai vizsgálatok szerint az orális fogamzásgátlók szedése, és a tartós vérzéskimaradás között ok-okozati összefüggés nem valószínűsíthető.

Saját vizsgálataink nem egyeznek meg az említett epidemiológiai tanulmányok eredményével, mert a rizikócsoportot képező vérzési rendellenességek csak részben növelik az anovulatiós esetek arányát, részben pedig az ösztrogén komponensű készítmények önmagukban is fokozzák a prolactinszintet, ami anovulatiós ciklust eredményezhet.

A dopaminantagonista adására bekövetkezett prolactinválasz összefügghet a megnövekedett opioid aktivitással, bár egyes szerzők feltételezik, hogy az opioid peptidok elválasztásában és szabályozásában a prolactinnak van szerepe, „ultrashort loop feed-back” mechanizmus révén.

Már a menarchét követő időben alkalmazott orális fogamzásgátlók elfedhetik az endometriosis, polycystás ovarium syndroma, corpus luteum insufficiencia stb. klinikai tüneteit, de az alapelváltozás továbbra is megmarad.

A fogamzásgátlók tartós használata utáni szünetben szokott kiderülni, hogy rendszeres házasélet ellenére sem következik be terhesség. Az esetek zömében a tablettával való védekezés is fölösleges volt, mert egyébként sem jött volna létre fogamzás peteérés hiányában. A központi szabályozást és a gonad működést a hormonális kontracepció kiiktatja, ezért a fertilitás visszatérése csak kezelés után várható.

Az orális fogamzásgátlásnak helye van azonban a családtervezésben, de az anovulatiós meddőség kórelőzményében való nagy arányú előfordulásuk miatt csak azok használják, akiknek reguláris a vérzése, és akiknél a rejtett ovariális anomáliák lehetőségét is kizárták.

A genetikailag kódolt öcsírasetet bármely fejlődési szakaszában minden egymást követő ciklus alatt szteroid hatás éri, ami miatt ovulatio nem következik be. A hormonális fogamzásgátló szer szedésének szüneteltetése után a károsodott csírasetekből nem képződik teljes értékű petesejt, ami megtermékenyítésre alkalmatlan. Ha mégis eljut a megtermékenyített petesejt a zygota állapottól a terhesség első trimeszteréig, akkor vetélés következhet be. A szubsztitúciós kezelés hatására a terhesség eljuthat a második trimesz-

terbe, de az koraszüléssel fejeződhet be. A fogamzásgátló készítmények tartós szedése vagy a terhesség megszakítása csak olyan esetekben ajánlatos, akik a reprodukciót befejezettek tekintik. Mindez elsősorban a fiatalok nőkre vonatkozik, mert a reprodukciós rendszer fiatalokban mind mechanikusan, mind funkcionálisan rendkívül sebezhető.

A szerző „a Hormonális fogamzásgátlás előnyei és kockázatai” című dolgozatban a következőket írja: „... a hormonális fogamzásgátlás a terhesség megakadályozásán túl is nettó egészségi előnyöket rejt”, noha előzőleg néhány jól igazolt kockázatot említ, köztük a thromboembolia veszélyét, és az emlőrák fokozott kockázatát. Az orális fogamzásgátlót valamikor szedett nők körében ritkábbnak találták a vastagbél-, endometrium- és petefészekrák előfordulását, viszont a méhnyakrák valamelyest gyakoribb előfordulását észlelték. További előnyként említi a dysmenorrhoea, a polycystás ovarium betegséghez társuló hirsutismus, acne és anovulációs vérzés kezelését. Sem a dysmenorrhoea, sem a polycystás ovarium tüneteinek kezelése nem jelent oki terápiát, sőt a fiatalkori dysmenorrhoea kezelése esetén kifejezetten káros az orális fogamzásgátlók adása (6).

Az említett malignus daganatok előfordulásának csökkentését nem a hormonális fogamzásgátló szerek szedésétől kell várni, hanem az eredményes rákszűrésre kell bízni, de ez vonatkozik a cervix carcinoma és emlőrák kifejlődésének sikeres megelőzésére is, mivel egyik betegség felismerése sem igényel bonyolult diagnosztikus módszert.

A szerző, sőt a kommentár írója sem tesz említést a hormonális fogamzásgátlás fertilitást csökkentő hatásáról, aminek elkerülése prioritást élvez az orális kontraceptívumok szedésének összes előnyeivel szemben.

A születésszabályozás legrosszabb módszerén – a terhességmegszakításon – kívül csak annyival előnyösebb az orális fogamzásgátlás, hogy a jelenleg forgalomban lévő, alacsony dózisu orális készítmények feltehetően nem károsítják a reprodukciós rendszert olyan mértékben, mint a korábban alkalmazott nagy adagot tartalmazó készítmények.

Az Infecundin nevű orális fogamzásgátló forgalomba kerülésétől (1967) az 1990-ben megjelent Tri-Regol tablettáig minden hormonális fogamzásgátló kliniko-farmakológiai vizsgálatában részt vettem, és azt tapasztaltam, hogy nemcsak a művi vetelés, hanem az orális kontraceptívumok is demográfiai tényezőkké váltak, mert a szervezet nemi működését mechanikusan és funkcionálisan is károsítják. Különösen sérülékeny a fiatalok hormonális rendszere a művi vetélést és az orális fogamzásgátlók szedését követően. Azt is megfigyeltem, hogy az Infecundin és Bisecurin tablettát szedő nők – elsősorban egészségügyi dolgozók (doktorok, gyógyszerészek és asszisztensek) – körében agyi arteria repedése miatt következett be a halál, amit rendszeres fejfájás előzött meg.

Az akadémiai doktori értekezésemben (1983), majd az 1985-ben megjelent monográfiámban és az 1995-ben, továbbá az 1996-ban közölt dolgozataimban bizonyítottam, hogy a hormonális fogamzásgátló szerek tartós szedése és a bekövetkezett reverzibilis meddőség kialakulása között ok-okozati kapcsolat áll fenn. Ezért a terhességmegszakítást és az orális kontraceptívumok tartós szedését csak azoknak a nőknek ajánlom, akik a reprodukciót befejezettek tekintik.

Nemcsak az orális kontraceptívumok gátlástalan szedését tartom veszélyesnek, hanem az egyoldalú dolgozatok közlését is, mert még a nem szakorvosokat is biztatja a szer nyakló

nélküli használatára. Amennyiben a laikusok körében is elterjed az orális fogamzásgátlók áldásos hatása, akkor a további követelésük az lesz, hogy a készítményeket a trafikokban is forgalmazzák.

Óry és munkatársai 1974-ben közölték, hogy „a petefészkek retentiós cystái előfordulásának csökkenése a hormonális fogamzásgátlók szedésének jól dokumentált előnyös mellékhatása” (7). Ezzel szemben egyetlen szülészeti és nőgyógyászati tankönyv sem a hormonális fogamzásgátlók szedését ajánlja a funkcionális (retentiós) tömlők kezelésére, mert azok spontán megszűnnek, vagy ha 60 nap múlva is tapinthatók, és ultrahangvizsgálattal kimutathatók, akkor műtétet kell végezni, mivel valódi cystáról (önálló hámbéllel rendelkeznek) van szó.

Tapasztalataim szerint a hormonális fogamzásgátlók szedése nem tünteti el, hanem inkább előidézi a retentiós cystákat.

„A hiányos és torz ismeretek következménye csak a nem kívánt terhességek és terhességmegszakítások nagy száma lehet” (8).

Nem a hiányos és torz ismeretek következménye a nem kívánt terhességmegszakítások nagy száma, hanem azért, mert védekezésként nem használnak más, előnytelen mellékhatással nem járó fogamzásgátló módszert, noha a hormonális kontraceptívumoknak szinte csak előnytelen mellékhatásai vannak.

A fogamzásgátló tabletták védik a nők fogamzóképeségét. Önmagukban meddőséget nem okoznak. A refertilisatiós idő 1-3 hónap.

A tablettaszedés abbahagyása után a vérzési rendellenességek gyakorisága megnő, ami nem a hormonok következménye. A tablettá elfedi az infertilitás leggyakoribb tüneteit, a vérzési rendellenességeket.

A „postpill amenorrhoea” is hasonló okokra vezethető vissza. Ha a gyógyszerelést követő egy év alatt terhesség nem jön létre, a jelenség mögött más okot kell keresni (9).

A fogamzásgátló tablettá nem elfedi az infertilitás tüneteit, hanem előidézi. Az önkontrollos páciensek – a hormonális fogamzásgátló tablettá szedése előtt – proteo- és steroidhormon kiválasztása ovulatio mellett szól. Viszont a tartós fogamzásgátlás után még 3 hónap kihagyása után sem tér vissza a fertilitatio.

A másodlagos meddőség bekövetkezte a fogamzásgátlók tartós szedése után szintén azt bizonyítja, hogy a hormonális fogamzásgátlók hatására alakul ki az anovulatiós ciklus.

A fogamzásgátló tabletták tartós használata vérzéskimaradáshoz és meddőséghez vezethet. Nem szült nők esetén a fogamzóképeség visszatérése akár 42 hónapot, míg többször szült nők esetében akár 30 hónapot is késhet a tablettá szedésének felfüggesztése után (10).

A Depo-Provera nevű 3 hónapos hatású DMPA (150 mg depo-medroxy-progeszteron-acetát) utolsó injekcióját követően elhúzódó amenorrhoea és anovulatio alakul ki, ami áll a fogamzóképeség elhúzódó visszatérésének hátterében. A hatóanyag gonadotropin-inhibitor hatása révén gátolja a tüsző- és peteérést. Median értékelésben 10 hónap telt el az utolsó DMPA és a fogamzás között (50%-os kumulatív terhességi arány), a 17 hónapos kumulatív fogamzási arány pedig 90%-nak adódott. A DMPA használata tartós meddőséget eredményez, akár két évet is igénybe vehet a fogamzóképeség helyreállítása. Akik

ezt a szert kapták, még a luteotróp (LH) hormonjuk is eltűnt, tehát nem volt peteérésük. A fejlődő országokból pedig a gyógyszerügynököket is elzavarták, miután kiderült, hogy a készítmény meddőséget okoz (11, 12).

Az 1967-ben forgalomba hozott hormonális fogamzásgátló szer (Infecundin) még nagy dózisban tartalmazott hormonokat, amelyeknek tartós szedése után ún. postpill amenorrhoea és galactorrhoea lépett fel.

A biológiai acceleratióval járó szexuális vágy magával hozta, hogy a fiatalkorú lányok is rászoktak a hormonális fogamzásgátló szer használatára, ami a tartós szedés után funkcionális meddőséget okozott.

A terhességmegszakítás és a hormonális fogamzásgátlás között a mennyiségi összehasonlításon alapuló mellékhatás és szövődményeken kívül minőségi különbség is van, hiszen a fogamzásgátlók többsége tartós használat után sem okoz irreversibilis meddőséget. Az orális fogamzásgátló tabletták használata igen elterjedt hazánkban is, ezért az alkalmazása során előforduló fertilitás csökkenése jelenti a legnagyobb kockázatot. Már régen kiderült, hogy a készítmény szedése közben vérzeshiány, vagy tejelválasztás, ill. a kettő együtt léphet fel, és funkcionális meddőséggel jár.

Mások véleménye szerint az eddigi epidemiológiai vizsgálatok alapján az orális fogamzásgátlók szedése és a tartós vérzéskimaradás között ok-okozati összefüggés nem valószínűsíthető. Az összefüggés abban keresendő, hogy a tablettaszedés elfedi a fogamzóképeség-zavarok nyilvánvaló tüneteit, a vérzési rendellenességeket, melyek többnyire ugyanis stressz eredetűek. Ennek ellentmond az a tény, hogy a tablettaszedés előtt rendszeresen menstruáló nőknél bekövetkezett meddőség több mint 50%-ában a készítmény tartós szedésével magyarázható a funkcionális meddőség kialakulása.

Az orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása fiatalkorban, főleg irreguláris vérzés esetén nagy körültekintést igényel. A kevés hatóanyagot tartalmazó készítmények egyaránt alkalmasak fogamzásgátlásra fiatalkorban és 40 éves kor után is. A gyógyszeres kezelésre annál rezisztensebb a meddőség, minél fiatalabb korban kezdődött a hormonális védekezés, és minél hosszabb volt a tablettaszedés tartama. Csak olyan nőknek írható fel hormonális fogamzásgátló tabletták, akiknek a menstruációs ciklusa stabil.

A terhességmegszakítás abususának bevezetése után és a fogamzásgátló szerek nyakló nélküli használata miatt emelkedett a kürtmeddőség és a funkcionális meddőség aránya.

Az abortus direkt demográfiai tényező, mert csökkenti a természetes szaporodást, ami nem haladja meg a természetes fogyást. Az abortus kontraszelekcíót jelent, ami befolyásolja a népesség minőségi színvonalát is.

A hormonális fogamzásgátlás csaknem 100%-ban biztonságot nyújt, de a túl korai és tartós használata miatt a reguláris cyclus nehezen áll vissza, és a petesejt cytoplazmáját is károsíthatja.

A fogamzásgátlás indirekt demográfiai tényező, mert a be nem következett fogamzás miatt nem növekszik a népesség, de távlatilag minőségscsökkentő hatása is lehet.

## A hormonális fogamzásgátló szerek előnytelen mellékhatásai (Az amenorrhoeától az autizmusig)

### *A hormonális fogamzásgátlók hatásmechanizmusa*

Hazánkban az első fogamzásgátló tabletta 1967-ben jelent meg Infecundin néven. Az óriási hatóanyagot tartalmazó készítményt mellékhatásai és szövődményei miatt kivonták a forgalomból. Később a Bisecurin nevű készítményt alkalmaztuk, és vizsgáltuk a portio hámjára kifejtett hatását is a proteo- és steroid-hormonok meghatározásán kívül.

A hormonális fogamzásgátló tabletta szedése a menstruációs ciklus 7. napjától – tehát a tüsző fázisban – kezdődik, amikor a praeantralis tüsző 14 nap alatt praeovulatoricussá fejlődik. Az egy heti hormonális fogamzásgátló szer szedésének hatására ovulatio nem következik be. A kezelt ciklusban a gonadotropin- és steroid-hormonok értékeinek szintje monotonppá válik, ami azt jelenti, hogy nem következik be tüszőrepedés, és nem alakul ki sárgatest.

A következő ciklusban szintén a praeantralis tüsző praeovulatoricussá válását akadályozza meg a szérum-FSH-szint csökkenése. A fogamzásgátló szer azonban nemcsak a tüsző fejlődésének a praeantralis-praeovulatoricus szakaszára hathat, hanem a primordialis szakasztól a praeovulatoricus stádiumig tartó 85 nap alatt minden fejlődési fokban lévő tüszőre. Ezért a szer tartós használata után hónapok telhetnek el, amikor kifejlődhet olyan antralis tüsző, amely alkalmas lesz dominánssá válni és praeovulatoricussá alakulni, ha a korai tüsző fázisban az „FSH-kapu” megnyílik. Az emelkedett szérum-FSH-szinttel járó időszakot nevezte Baird (1987) „FSH-kapunak” (13).

A fogamzásgátló szer hatására a növekedésnek indult antralis tüszők közül az sem képes dominánssá válni, amely a korai tüszőfázisban fellépő szérum-FSH-szint emelkedésének idejéig egy bizonyos nagyságot és érettséget már elért, mert hiányzik az LH-csúcs és a további FSH-szint.

A fogamzásgátló szerek a korai tüsző fázis szérum-FSH-szintjét tartósan csökkentik, és így egyetlen antralis tüsző sem éri el a dominánssá váláshoz szükséges nagyságot és érettséget, és nem is juthat át a beszűkített FSH-kapun.

Már kis adag progesztogén is befolyásolja – a releasing faktor gátlása révén – a ciklikus mechanizmust, aminek átmeneti fogamzásgátlás a következménye. A progesztogének, illetve az ösztrogénnel kombinált alacsony dózis mellett potenciált hatást érnek el (14).

Szontágh prof felhívta a figyelmet a női genitális traktus rendkívül sebezhetőségére, mivel már kis adag gesztogén adása is elegendő az LH-releasing faktor kiiktatásához, amit az LH-peak hiánya jelez.

A genitális működések egymásutánjában minden alacsonyabb szintű működés az öt megelőzőnek abszolút függvénye, ugyanúgy, mint ahogy gonad működés sem létezik hypophysis nélkül. A genitális működés utolsó előtti target szervének (petefészek) károsodása az ovulatio és menstruáció kimaradásával jár.

A kolpocytológiai kép – a kariopiknotikus, acidofil, és maturációs index – alapján megállapították, hogy a Tri-Regol tablettá egyenletes gesztagén hatást gyakorol a hüvelyhámra.

Megállapítottuk, hogy a vizsgálatunkban használt készítmény méhnyálkahártyára gyakorolt hatása kedvezőbbnek mondható a korábban használt – kivéve az Anteovint – orális fogamzásgátló tablettá bármelyikével szemben, méhnyálkahártya-atrófia nem alakult ki.

Ovidon tablettá éveken keresztül történő használata után sok betegnél változó fokú méhnyálkahártya-atrófiát láttunk, ami érinti a mirigyeket és a stromát egyaránt.

### *A steroid-hormonok alakulása különböző orális készítmények egy havi kezelés alatt*

Összehasonlítottuk a Rigevidon, Anteovin, és Tri-Regol tablettával történt kezelés alatt kapott szérumb-17-béta-ösztadiol és progeszteronértékeket.

Rigevidon-kezelés alatt a szérumbprogeszteron-szintben 1-2 ng/ml (6,4 mmol/l) átlagértékeket, Anteovin-kezelés alatt pedig 1,5-2,0 nmol/l átlagértékeket kaptunk mind a follikuláris, mint a szekréciós szakban. Ez azt bizonyítja, hogy anovulációs ciklus jött létre a corpus luteum kialakulása nélkül.

Rigevidon-kezelés alatt a 17-béta-ösztadiol-érték 96-57 pg/ml (367 pmol/l), Anteovin-kezelés alatt pedig 68-93 pmol/l között mozgott változatlan szignifikáns emelkedés nélkül az anovulációs ciklusra jellemzően.

Látható, hogy a trifázisos készítmény hatására a szérumbprogeszteron-szint szignifikáns csökkenése következik be a menstruációs ciklus során. A csökkenés mértéke azonban a másik két készítményhez viszonyítva a legenyhébb, ami az endometrium biotranszformációját elősegíti.

A Tri-Regol tablettá olyan háromfázisú orális antikonceptív, amely a legkevesebb havonkénti hormonmennyiséget tartalmazza, viszonylag fiziológiás módon biztosít védelmet a nem kívánt terhesség ellen, következésképpen a vele szembeni tolerancia is a legkedvezőbb.

A trifázisos Tri-Regol a kombinált tabletták monoton gátlásához képest hűen utánozza a normális menstruációs ciklus hormonális ingadozásait (15).

Bemutatjuk a kariopiknotikus index és a szérumb-17-béta-ösztadiolszint változását a tablettaszedés megkezdése előtti hónapban. Jól látható a szérumb-ösztadiolszint ovulatio előtti és a luteális szak 7. napján mutatózó lét csúcsa. A kolpocytológiai kép változása jól követi a szervezet ösztrogénszintjének alakulását. A kariopiknotikus index maximuma a legmagasabb ösztadiolkoncentráció után 4 nappal jelentkezett.

A szérumb-17-béta-ösztadiol és a 4 fogamzásgátló kariopiknotikus indexének változását mutatja az első kezelt ciklus alatt. Mindkét görbe alakulása az anovulációs ciklusra jellemző.

A fogamzásgátló szer hatására a növekedésnek indult antrális tüszők közül az sem képes dominánssá válni, amely a korai tüszőfázisban fellépő szérumb-FSH-szint emelkedésének idejéig egy bizonyos nagyságot és érettséget már elért, mert hiányzik az LH-csúcs és a további FSH-szint.

A fogamzásgátló szerek a korai tüsző fázis szérumb-FSH-szintjét tartósan csökkentik, és így egyetlen antrális tüsző sem éri el a dominánssá váláshoz szükséges nagyságot és érettséget, és nem is juthat át a beszűkített FSH-kapun.

Már kis adag progesztogén is befolyásolja – a releasing faktor gátlása révén – a ciklikus mechanizmust, aminek átmeneti fogamzásgátlás a következménye. A progesztogének, illetve az ösztrogénnel kombinált alacsony dózis mellett potenciált hatást érnek el (14).

A Continuin szedése alatt a laboratóriumi és klinikai vizsgálatok eredményeit összegezve megállapítottuk, hogy a szteroidkoncentrációk alakulása amellet szól, hogy ovulatiogátlás nem történik ugyan, de csökkent értékű sárgatest alakul ki. anovulatiós ciklusnak sem, de a komplett ovulatiós cikluséhoz sem hasonlít. Kiderült, hogy van ugyan peteszol-gátlás, de feltételezésünk szerint a kezelés során csökkent értékű petesejt képződik, ami megtermékenyítésre alkalmatlan. A keletkezett sárgatest is funkcionálisan tökéletlennek mondható, hiszen a progeszteronkiválasztás még a normális menstruációs ciklus második felében mért értékhez viszonyítva ahhoz sem elegendő, hogy a méhnyálkahártya secretiós fázisba kerülhessen. Tehát a Continuin (0,5 mg aethynodiol-diacetát) közvetlenül a petefészekre irányuló hatása sem elhanyagolható a centrális hatás mellett (16).

Ugyanilyen hormonális kép alakul ki, ha meddőséget okozó anovulatio esetén ovulatio inductio történik.

Ezzel szemben az Ovidon (0,25 mg d-norgesztrel és 0,05 mg aethynil-oestradiol) hatására – amiben ösztrogén is van – a szérumprogeszteron-érték alakulása, a prae-ovulatoricus LH-peak elmaradása amellet szól, hogy ovulatio-gátlás történik, és sárgatest sem alakul ki. A görbék lefutása megfelel az anovulatiós ciklusénak. Az Ovidon elsődleges támadáspontja az emberi reprodukciós folyamat legmagasabb integrációjában, centrálisan vagy közvetlenül a petefészekre irányuló hatásban van (17).

Amennyiben Postinor nevű készítményt (0,25 mg d-norgesztrel) a follicularis fázisban csak 2-2 alkalommal használtak, nem változik meg az ovulatióra jellemző bifázisos ciklus-kép, csak postponálódik az ovulatio, ezért terhesség is bekövetkezhet ebben a megrövidült luteális fázisban. A készítmény optimális alkalmazása mellett változatlan ovulatióra jellemző bifázisos cyclus képe alakul ki.

Ha viszont a ciklus első felében 4 tablettánál többet fogyasztanak, akár szétszórtan, és a proteo- és steroidhormonok görbéi, de az alaphőmérsékleti görbe is monotóppá válik. Tehát az alkalmi tableta csak esemény után biztosít védelmet terhesség ellen (18).

Feltehető, hogy a progesztagen hatóanyagot tartalmazó mindkét fogamzásgátló szer (Continuin és Postinor) használata mellett a megtermékenyített petesejt vitalitásának és a kürt motilitásának csökkenése, valamint a sárgatest elégtelensége miatt következik be a vetelés vagy kürtterhesség. Bármely fogamzásgátló tableta tartós használatának megszüntetése, vagy ovulatio inductios szerrel történő kezelés után létrejöhét méhenkívüli terhesség.

A Rigevidonnal, a kétfázisú (Anteovin) és a háromfázisú (Tri-Regol) fogamzásgátlókkal kedvező tapasztalatokat szerezünk.

### *Az orális contraceptivumok szedésének veszélyei*

A magzat méhen belüli életében az elsődleges tüszőkben lévő oogoniumok egy része a meiosis I. profázisába jutnak, és oocyta stádiumban maradnak. Azok az oocyták, amelyek nem kerülnek a meiosis I. előfázisába, a 7. hónaptól kezdve atresia következtében

eltűnnek. A serdülőkorra megmaradt 400 000 körüli oocytából csak 400-500 kerül ovulatióra a termékeny életkorban, amikor a meioticus sejtsztódás metafázisában vannak.

A 6-12 kiválasztott primer, más néven praeantralis folliculus indul fejlődésnek, ami 85 nap alatt fejlődhet Graáf-féle tüszővé.

Az oocyták 85 napig a meiosis I. profázisában vannak, és még az ovulatiót követően is a meiosis metafázisában maradnak, csak a megtermékenyítést követően fejeződik be a teljes osztódás folyamata.

A Continuin-kezelés alatt ovulatiogátlás nem történik ugyan, de csökkent értékű sárgatest alakul ki, ami funkcionálisan elégtelennek mondható. Van peteszolgáltatás is, de éretlen petesejt képződik, ami megtermékenyítésre alkalmatlan. Ha mégis megtermékenyül a petesejt, nem tud beágyazódni a decíduába, és ectopiás terhesség következik be.

Az ovulatio inductio hatása nem jut túl a petesejtképződés azon szakaszán, ami a Continuin hatása alatt bekövetkezik. A proteo- és szteroidhormonok alakulása, továbbá az alaphőmérsékleti görbe változása nem felel meg az anovulációs ciklusnak, de a komplett ovulatioéhoz sem hasonlít.

Az eredményes ovulatio inductio hatására bekövetkezett proteo- és szteroidhormonok görbéi hasonlítanak a Continuin-kezelés alatt nyert görbékhez, míg az eredménytelen Clomiphen-kezelés görbéi az Ovidon-kezelés alatti proteo- és szteroidértékek görbéinek felelnek meg.

Mindebből az a következtetés vonható le, hogy a kontinuuális és a kombinált hormonális fogamzásgátlók is károsítják a peteérés 85 napig tartó folyamatát. A peteérés zavara miatt végzett ovulatio inductio sem tudja eljuttatni az oocytát a Graáf-tüsző kialakulásáig és a komplett ovulatioig. Csökkent értékű petesejt képződik, ami ectopiás terhességgel fejeződhet be, ahogy Continuin és Postinor tablettá szedése alatt is bekövetkezik.

A kontrollált ovulatio hyperstimulatio is kedvetlenül befolyásolja az oocytát, illetve az ezekből a petesejtekből kialakuló embriók fejlődését.

Az 1956-ban előállított hormonalis fogamzásgátló készítménytől a születésszabályozás legkényelmesebb módszerét várták.

Az Infecundin olyan nagy adagban tartalmazott hormonokat, hogy az irreversibilis mellékhatásai miatt kivonták a forgalomból. Klinikai tapasztalatomból tudom, hogy a több mint 10 nyomon követett Infecundint szedő nő közül három egészségügyi dolgozó (orvos, gyógyszerész, asszisztens) súlyos agyi arteriás vérzés miatt halt meg!

A napjainkban forgalomba kerülő orális anticoncipienszek minimális hatóanyagot tartalmaznak, nyilván a mellékhatások elkerülése végett.

A kontraceptívumok szedésének célja a nem kívánt terhesség bekövetkeztének megelőzése. A készítmény megfelelő alkalmazása esetén kevesebb, mint 1%-ban jött létre terhesség a hormonális fogamzásgátlót szedő nők között a kontaktus első évében. Ez az arány emelkedhet 8%-ra, ha nem folyamatos a tablettá szedése, vagy felszívódási akadály merül fel. Kombinált hormonális fogamzásgátlással mindenképpen jóval kisebb az esély egy nem kívánt terhességre, mint védekezés nélküli házasság mellett.

Fogamzásgátlót nem szedő párok esetében a nem kívánt terhesség kockázata 85%. Más oldalról közelítve a ciklus 13. napján egyetlen védekezés nélküli aktus során 9% a teherbe

esés lehetősége, a kockázat 1:10. Az 1:10 arány különösen nagy annak fényében, hogy ez egyetlen aktusra vonatkozik (19).

Az orális contraceptívumok szedésének abbahagyása után hónapok telhetnek el, amíg az ovulációs ciklus helyreáll, de az is lehetséges, hogy irreversibilis meddőség következik be. A Continuin tabletta szedése alatt nem következik be ovulatiogátlás, amit a proteo- és szteroidhormon-értékek bizonyítanak.

### *A fogamzóképeség visszatérése*

A pubertas (13 életév) idején 40 000 őscsírsejt van a petefészkekben. Minden hónapban csak egy genetikailag kódolt primordialis tüsző indul fejlődésnek, és válik domináns tüszővé egyik petefészkekben. Ezt jelzi a középidoz vérzés és az azonos oldali alhasi fájdalom. Az UH-vizsgálat pedig láthatóvá teszi a petesejt kiszabadulását a Graaf-féle tüszőből. A menopausáig (50 életév) eltelt 37 év alatt csak 400-500 petesejt használódik el.

Az archiogóniumból 85 nap alatt fejlődik ki a praeovulatoricus tüsző, tehát  $3 \times 28$  napos cikluson keresztül hormonhatásnak van kitéve, ami miatt a Graaf-féle tüszőből nem szabadul ki az érett petesejt, az őt körülvevő corona radiatával együtt.

Minden hónapban – élettani körülmények között – 15-30 őscsírsejt indul fejlődésnek, de csak egy válik dominánssá, a többi atretizál. Hormonális fogamzásgátló szer hatása alatt  $3 \times 28$  napos cikluson (84 nap) át éri steroid-hatás az őscsírsejteket. Egy év alatt 12 cikluson keresztül ( $3 \times 28$  nap = 84 nap) csak 4 érett petesejt képződhetne, a havi egy érett petesejt helyett. A  $12 \times 84$  nap alatt azonban minden fejlődési szakban lévő tüsző 1020 napon át gátlás alatt áll, és egy sem válik domináns tüszővé. Az 1020 nap 2,8 évvel egyenlő, ami idő alatt egyetlen primordialis tüszőből sem alakulhat ki a Graaf-féle tüsző.

Amíg 37 életév során élettani körülmények között csak 400 petesejt érik meg, addig a hormonális fogamzásgátlót szedő nők esetében 2,8 év elegendő ahhoz, hogy egyetlen primordialis tüsző sem indul fejlődésnek.

„Linn és munkatársai (1982) közlése szerint 90%-os terhességi arány eléréséhez a korábban diaphragmával védekezőknek csupán 10 hónapra volt szükségük, az IUD-t (intrauterin devis) viselők esetén 1 év 2 hónapra, míg a korábban OC-val (oralis contraceptivum) védekezők esetén 2 évre.” (20).

Még a 30 év alatti és feletti korcsoportban sem találtak különbséget a terhességi arányban. Mi viszont megállapítottuk, hogy minél fiatalabb korban kezdik el szedni az orális fogamzásgátlót, annál későbbben tér vissza a teherbe esés lehetősége.

A hormonális fogamzásgátló szer szedésének felfüggesztése után az ún. „post pill amenorrhoea” lép fel. Az ovulációs ciklus visszatérése attól függ, hogy hány évig maradt „néma” a petefészkek az adott hormonális fogamzásgátló szer hatása alatt.

Amennyiben spontán ovulatio nem következik be, ovulatio-inductiók kezeléshez folyamodunk.

Az őscsírsejtből a hormonhatás felfüggesztése után csökkent értékű petesejt képződik, ami megtermékenyítésre alkalmatlan. Már amiatt sem történik meg a zygota beágyazódása, ha a petesejt táplálására szolgáló corona radiata sérül. Amennyiben mégis meg-

történik a megtermékenyítés, korai spontán vetéléssel vagy koraszüléssel fejeződik be a terhesség.

A női meddőség az abortus és a fogamzásgátlók szedése miatt újratermelődik, amit az bizonyít, hogy a meddő házaspárok aránya 1975-ben is 10-15%-ot tett ki, de jelenleg is 15-20% körül mozog. A szociális juttatások széles körű bevezetése csak az ép reprodukciós rendszerrel rendelkező nők esetében lehet motiváló tényező a szülésre.

Ezért a művi vetélés és a hormonális fogamzásgátló szerek tartós szedése csak azoknak a nőknek ajánlatos, akik a reprodukciót befejezettnek tekintik.

A művi vetélés szövődménye lehet a kürtök elzáródása, amikor csak az „in vitro fertilisatio” jöhet szóba, ami költséges volt, de még anélkül is macerás beavatkozásokkal jár.

A terhességmegszakítás és hormonális fogamzásgátlók funkcionális meddőséget okozhatnak, melyek reverzibilisek, gyógyszeresen jól kezelhetők. Mindezek ellenére a fiatalokban végzett művi vetélés háromszor gyakrabban okoz petevezeték-elzáródást, de a „post pill. amenorrhoea” is nehezebben kezelhető.

A hormonális fogamzásgátló szerek rontják a petesejt minőségét és mennyiségét, ahogyan az életkor növekedésével is csökken a petesejtek minősége és száma.

A Clomiphen tablettával történt ovulatio-inductio hatására bekövetkezik ugyan ovulatio, de a petesejt tökéletlen és a sárgatest működése is elégtelen. Az így indukált petesejt megtermékenyítésre alkalmatlan, vagy ha a fertilisatio megtörténik, a terhesség első trimeszterében vetélés következik be. Még gesztagenkezelés ellenére sem tud a zygota úgy implantálódni, hogy a sárgatest funkcióját átvegye a placentatio.

A meddőség arányának növekedése az endometriosis kialakulásával összefüggésben emelkedik. A meddőség ovarialis és tubaris okai háttérben az endometriosis áll.

A meddőség tubaris faktorát képezi a szexuálisan terjedő betegségek szaporodása. A gyulladás ráterjed a kürtökre, és a salpingitis a petevezetők elzáródását okozza. Megállapítható, hogy az orális antikonceptívumok tartós szedése – főleg fiatalokban – azzal a veszéllyel jár, hogy csökken a szülések száma, ami felülírja a születésszabályozás hormonális módszerének előnyeit. A védekezés természetes módja a barrier alkalmazása, veszélytelen eljárás, mert véd a szexuálisan terjedő betegségekkel szemben is.

## Az orális fogamzásgátlók hatása a termékenységre

A hormonális hatású fogamzásgátlók fertilitást csökkentő hatásáról az irodalomban csaknem teljesen ellentmondó vélemény alakult ki.

„Ma már elfogadottnak tekinthető az a vélemény, hogy a hyperprolactinaemiáért az orális anticonceptívumok ösztrogén komponense a felelős.” A hyperprolactinaemiát funkcionális eredetűnek tartottuk, amit a tartós gyógyulásuk is alátámasztott.

Meglepetést jelentett azonban a normoprolactinaemiás betegek javulása is.

Egyesek szerint a valódi „post pill amenorrhoea” igen ritka. A tablettaszedés felfüggesztése után 6 hónappal az amenorrhoea prevalenciája kevesebb, mint 1%, és ezen esetek is könnyen gyógyíthatók. Az összefüggés abban keresendő, hogy a tablettaszedés elfedi a fogamzóképeség-zavarok nyilvánvaló tüneteit, a vérzési rendellenességeket. Ezek több-

sége ugyanis stressz eredetű. A lelki megterhelés okozta hyperprolactinaemia és az általa kiváltott amenorrhoea léte bizonyítottan tekinthető.

A fertilitás helyreállítása a tablettaszedés abbahagyását követő 2-3 hónapon belül várható. Az orális contraceptivumok szedése és a tartós vérzéskimaradás közötti ok-okozati összefüggés nem valószínűsíthető. A fogamzásgátlók használata kiválóan alkalmas egy későbbi terhesség lehetőségének megőrzésére. A szerek a sterilizációval egyenlő hatékonyságúak, de mentesek annak hátrányától. Néhány asszony infertilis marad bizonyos ideig, a nők többsége azonban ismét képes teherbe esni, egyesek véleménye szerint.

Optimális családtervezési szándékkal 218 beteg jelentkezett az 1991. augusztus 1. és 1994. augusztus 1. közötti 3 év alatt a szakambulancián. Közülük 21 előtt ismeretes volt a meddősége, 8 asszonynak a férjét kezelték oligo-hipospermia miatt, 7 betegnek pedig előzetesen fejlődési rendellenességgel született gyermeke volt.

A menarche az esetek 64%-ában (139 eset) 13-14 éves korban következett be. Vérzési rendellenessége senkinek sem volt.

A fogamzásgátló tabletta szedése után a betegek 64,2%-ában (140 eset) 28 napos, 35,8%-ában (78 eset) pedig 24-35 napos ciklusa maradt. Akiknek az első menstruációja a 13-14. évre esett, azoknak 63%-ában a tabletta szedését követően is zömmel (88 eset) stabil maradt a ciklusa.

Az anovulatiós ciklussal rendelkező asszonyok 50,5%-a előzetesen orális fogamzásgátlót szedett. A jelenleg is forgalomban lévő anticoncipiens készítmények közül a Rigevidon, Ovidon, Anteovin és Tri-Regol tabletta használatát követően az esetek 87,3%-ában jött létre anovulatiós ciklus.

A hagyományos védekezés 22%-ban szerepelt az anovulatiós meddőség előzményében. Hatvan beteg (27,5%) egyáltalán nem védekezett teherbe esés ellen, és mégis anovulatiós ciklust regisztrált az alaphőmérsékleti görbén.

A kezelés 53,7%-ban volt eredményes. A terhesség 1 és 12 hónap között következett be. A protokoll szerint, aki 12 hónapon belül nem esett teherbe, azt a családtervezési programból ki kellett zárni. A terhesség 95%-ban érett szüléssel fejeződött be. Terhesség már az első kezelt hónapban is bekövetkezhet.

A 218 infertilis asszony 64,2%-ának szabályos – 28 napos – menstruációs ciklusa volt a kezelésre való jelentkezéskor, és mégis hiányzott az ovulatio. A nem 28 naponként menstruáló 35,6%-ot kitevő nőknek szintén anovulatiós ciklusa volt. A két anovulatiós csoport közötti különbség 24,4%-ot tesz ki.

Megállapítható az is, hogy míg a teherbe esés ellen nem védekezők közül csak 27,5%-ban fordult elő anovulatiós ciklus, addig az anticoncipiens tablettát szedők csoportjában 50,5%-ban következett be anovulatio.

Feltehető, hogy a két érték közötti 23% különbség azokból az esetekből adódik, akiknek a tabletta szedését megelőzően is irreguláris volt a ciklusa, és nem volt peteérése sem.

Kétségtelen tény azonban, hogy a 218 funkcionális meddőségben szenvedő nő előzményének 50,5%-ában az orális fogamzásgátló tabletta szedése szerepelt, ami önmagában annyit tesz ki, mint az egyéb védekezési módszert használók és a nem védekezők együttesen.

Ha az anovulációs esetek előzményében szereplő egyes tényezők arányát vizsgáljuk, megállapíthatjuk, hogy az orális kontracepció aránya 23%-kal több, mint a nem védekezők aránya. Ugyanezen anovulációs csoporton belül a nem 28 napos ciklusú esetek aránya 8,3%-kal magasabb, mint a nem védekező esetek aránya.

Tehát az orális fogamzásgátlók használatát követően a funkcionális meddőség előzményében az anovulációs esetek aránya közel kétszer akkora nagyságot tesz ki, mint a fogamzásgátlót nem használók aránya. Ez azt jelenti, hogy az orális fogamzásgátlók szedése növeli az infertilitás gyakoriságát.

Szabályos 28 napos ciklus 64,2%-ban szerepelt az anovulációs esetek előzményében. Tehát 56%-kal több, mint a „volt terhesek” aránya. Ez a tény azt bizonyítja, hogy az elsődleges meddőség létrejöttében az előzetes szülés nem játszik lényeges szerepet (21).

## Irodalom

1. Gordon Rattray Taylor, Biológiai pokolgép, Medicina Kiadó 1970.
2. Haberlandt L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers, Münch. Med. Wschr., 1921, 68, 1577-1579.
3. Pincus G., Chang MC, Hafez ESE, Zarrov MX., Merrill A.: Effects of certain 19-norsteroids on reproductive processes in animals. Science 1956. 124. 890-894.
4. Connel E.. 1966. In: Gordon Rattray Taylor, Biológiai pokolgép, Medicina Kiadó 1970.
5. Szontágh F., Kovács L.: „Post-coital oral contraception with dienoestrol”. Med. Gynaec and Soc., 1969. 4. 36-37.
6. Charles and Lockwood MD. MHCM. A hormonális fogamzásgátlás előnyei és kockázatai. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018,4.147-151.
7. Ory. H-W. Forrest J.A.: Making choices: Evaluating the Health Risks and Benefits of Birth Control Methods. 1983. New York, The Alan Guttmacher Institute.
8. Kovács L.: Orális fogamzásgátlás útja a kezdetektől napjainkig. Magyar Nőorvosok Lapja, 1997, 60, 11.
9. Elek Cs.: A fogamzóképeség zavarai, Golden Book, 1996.
10. Farkas M.: Orális fogamzásgátlók hatása a termékenységre. Medicus Universalis. 1995,12,539-548.
11. Farkas M., Szabó E.: Intramuscularis, prolongált contraceptivumok. Magyar Nőorvosok Lapja, 1970,33.: 316-318.
12. Farkas M., Jakabovits A., Viski S.: Depo-Provera (depo-medroxyprogesterone acetat) alkalmazása során szerzett tapasztalatok. Magyar Nőorvosok Lapja, 1971. 34: 548-552.
13. Baird DT: Model for follicle selection and ovulation: lessons from superovulation DT. J. Steroid Biochem 1987,27. 15-23.
14. Szontágh F.: Mechanism of Action of oral progestagens. Akadémiai Kiadó. 1970,128.
15. Farkas M.: Az orális fogamzásgátló tabletták fejlődése az Infecundintól a TRI-Regol tablettáig. Orvosképzés. 1991,66,383-393.
16. Farkas M., Falkay Gy., Szabó E., Szigethy A., Szontágh F.: A contraceptiv Continuin (0,5 mg ethynodiol-diacetate) klinikopharmakológiája. Magyar Nőorvosok Lapja. 1975. 38. 332-340.

17. Farkas M., Falkay Gy., Szigethy A.: A contraceptív Ovidon (250 ng-norgesztrel és 50 ng ethinyl oestradiol) klinikopharmakológiája. Magyar Nőorvosok Lapja 1976,39. 139-147.
18. Farkas M.: Postcoitalis fogamzásgátlás 0,76 mg d-norgestrel tartalmú Postinorral. Magyar Nőorvosok Lapja, 1978, 41, 474-479.
19. Vanessa E., Culling, MD. MDA Lima Dominguez RNC. BSN. ND.: Hormonális fogamzásgátlók: Tisztában vannak-e a nők a valós előnyökkel és kockázatokkal. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2010,12, 1, 26-31.
20. Linn S., Schoenbaum SL, Monson RR, Rosner B, Ryan KJ: Delay in conception for women pill users. Jama. 1982. 247, 629-632.
21. Farkas M., Kajtár I.: Az orális fogamzásgátlók szedését követő meddőség gyakorisága és kezelése. Népegészségügy.1996, 5.22-29.



# Hyperprolactinaemia

Hyperprolactinaemia esetén a tüszőfejlődés és az ovulatio megtartott, de corpus luteum insuffitientia alakul ki. In vitro kísérletek eredménye szerint a prolactin csökkenti a hCG termelődését.

A prolactin az egyetlen hormon, ami nem trophormon hatására termelődik, hanem gátló tényező (PIF) hatása alatt áll, amit a hypothalamus termel, és elnyomja a hypophysisben a prolactin termelését. Prolactinoma a sella turcikában helyezkedik el, ezért nyomja a látóidegeket (látótérkiesés). Kezelése gyógyszeres vagy sebészi lehet. A hypophysis teljes leállása a Simmonds-kór, a szülés utáni súlyos vérvesztést követően pedig Sheehan-syndroma alakul ki.

Szerepe a proteo- és szteroidhormonok termelésének gátlása. A prolactin stresszhormon, ami a nemi működést állítja be.

Az extrapuerperalis galactorrhea (nem gyermekágyi tejelválasztás = Chiari-Frommel-syndroma) és meddőség együttes előfordulása gyakori, a szülés után. Az új dopamin-agonista szerrel (bromocriptin) a tejelválasztás és a meddőség rövid időn belül megszüntethető. Nem szült nőknél Argonz del Castello-szindrómának nevezzük.

Nyomásra az emlőkből spriccel a tej. Egyszeri bromocriptin-kezelés után azonnal bekövetkezhet a terhesség. Ezt a banálisnak tűnő mozdulatot nem szokták elvégezni az orvosok, hanem bonyolult laboratóriumi vizsgálatokat végeztetnek. Galactorrheára nem gondolnak, noha a hormonális fogamzásgátló tabletta tartós szedése után kézenfekvő volna (1).

A tabletták tartós szedése után nemcsak az úgynevezett „post pill amenorrhoea” vált ismertté, hanem a funkcionális meddőség is. Elvileg ovulációs ciklusnak kellene bekövetkezni a készítmény szedésének felfüggesztése után. Tapasztalati megfigyelés azonban, hogy a kombinált fogamzásgátló szerek kihagyása után hónapok telnek el, amíg ovulációs ciklus alakul ki. Az anovulációs ciklus kialakulásának oka több integrációban előidézett sérüléssel magyarázható. Feltehető, hogy már a kis adag progesztagén is elegendő ahhoz, hogy a korai tüszőfázis szérumszintjét tartósan csökkentse, és így egyetlen antrális tüsző sem érheti el a dominánssá váláshoz szükséges nagyságot és érettséget.

## Infertilitással járó hyperprolactinaemia eredete és kezelése (Bromocriptin-R)

Ma már megalapozottnak tekinthető az a vélemény, hogy a hyperprolactinaemiáért az orális antikonceptívumok ösztrogén komponense a felelős. A terápiás hormonkészítmények közül az androgénantagonista ciproteron-acetátnak prolactinszint-emelő hatása van.

„A hormonális fogamzásgátlók tartós használata után egyre gyakrabban találoztunk olyan funkcionális meddőséggel vagy vérzészavarral, melynek hátterében az endometrium szövettani károsodásán kívül hyperprolactinaemia állt” (2).

Az elsődleges meddőség okai között az antikonceptívumok szedését követő funkcionális meddőséggel is számolni kell. Ismeretes, hogy az elsődleges meddőség okának 1/6-ában a post-pill funkcionális meddőség okáért a tablettát teszik felelőssé, az anovulációs ciklusnak pedig az 1/3-át okozza. Megállapították, hogy az infertilis betegcsoport 17%-ában, az anovulációs kórképek 32%-ában, szerepeltethető az előzetes hormonális fogamzásgátlás.

A SZOTE Női Klinika 1970-82 közötti anyagában 54,4%-ban fordult elő elsődleges meddőség, aminek a 18,7%-a feltehetően az orális fogamzásgátló tartós használata miatt következett be. Ez a művi vetelés utáni obstrukciós meddőséggel (17,1%) csaknem azonos gyakoriságú.

A 45,6%-ban előforduló másodlagos meddőség eredetében 6,4%-ot tett ki a fogamzásgátló tabletták alkalmazását követő funkcionális meddőség.

A nemi teljesség korában ösztrogénnel provokálható a prolactinszint változása.

Megállapították, hogy Ovidon tablettával gátolt anovulációs ciklus a prolactinszintet monotonná teszi, és a készítmény önmagában nem emeli a prolactin szintjét.

A háromfázisú Tri-Regol tablettával történt egyhavi kezelés hatására – méréseink szerint –, a szérumprolactinszintben nem következett be szignifikáns eltérés.

Az előzőleg tartósan Anteovin tablettát szedők és az egyhavi Tri-Regol tablettát használók kezelése után a szérumprolactinszint szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) emelkedett. A mért értékek azt bizonyítják, hogy a kétfázisú Anteovin tabletták tartós használata után sem következett be hyperprolactinaemia.

A funkcionális hyperprolactinaemia okozta kórképek gyakorisága növekedőben van, melynek eredetében több tényező szerepelhet, noha a prolactinszint növekedésének mechanizmusa sok vonatkozásban tisztázatlan még.

A klinikai gyakorlatban elsősorban menstruációs és fertilitási zavarok kapcsán találkozunk a prolactinszint kóros emelkedésével.

Az „over superssiós syndroma” létrejöttének oka a kombinált készítmények nosteroid-komponensének a negatív „feed-back”-je alapján létrejövő gonadotropinélváltás visszaszorítása. Ezen belül az ovulatio előtti LH-peak elmaradása a legfontosabb, így a tüszőrepedés nem következik be” (3).

„Az ovariumban a prolactin idézi elő az LH-receptorok kialakulását, mely végül a normális corpus luteum működéséhez vezet. A prolactin hatásai közé tartozik az LH és FSH-gonad-receptorainak bénítása is.

Bizonyos koncentrációjú prolactin a sárgatest fennmaradásához elengedhetetlenül szükséges, hiszen a progeszteronszékrció csökken, ha a prolactinszintet bromocriptinnel gátoljuk. Megállapítottuk, hogy a corpus luteum progeszteronélváltása élőben csökken, ha a bromocriptinnek a plazmaprolactinszintet 3 ng/ml alá szorítjuk (1 ng/ml = 32,5 mIU/l).

„A szérumprolactinszint szignifikáns csökkenésével párhuzamosan növekedett a plazma FSH- és LH-szintje. Ennek megfelelően már a kezelés első hónapja után szignifikánsan növekedett a szérumprogesteron-szint is.

Az alacsony prolactinszint klinikai jelentősége csekély, csupán az emlőrákban szenvedő betegek esetében lehet a prolactinszint változása prognosztikai jelentőségű. Ezzel szemben a hyperprolactinaemia az ovulatio gátlásával vagy a sárgatest elégtelen működésének előidézésével meddőséget okozhat.

Úgy tűnik, hogy élettani körülmények között a prolactin jelentős szerepet nem játszik az ovulatióban.

„A fiatal korban végzett tehességmegszakítást követően a műtéten átesettek 14%-a gyermektelenné válhat, míg a felnőttkorban művi vetélésen átesettek 4,3%-a maradhat gyermek nélkül. Ugyanilyen arány figyelhető meg a művi vetélést követő kürtelzáródás kapcsán, míg a felnőttkorban történt művi beavatkozás után csak 1,7%-ban következhet be elzáródásos meddőség. Tehát a funkcionális meddőség gyakorisága 10,8%-ban, ebből fiatal korban 8,2%-ban fordulhat elő. A számokból az is kiderül, hogy a fiatalokúakra váró veszélyeztetettség háromszor gyakoribb, mint felnőttkorban.

A klinikai munkánk során gyakran találoztunk olyan – ovulatio induktív kezelésre rezisztens – infertilitással, amikor az obstrukciós ok és a maritus negatív spermioqramja kizárható, és mégsem következik be terhesség. Felvetődött bennünk a gondolat, miszerint a művi vetélés után kialakult funkcionális meddőség hátterében manifeszt, vagy látens hyperprolactinaemia állhat-e?

A hormonális fogamzásgátlók használata és az első terhességmegszakítás után egyre gyakrabban találkozhatunk olyan funkcionális meddőséggel vagy vérzészavarral, melynek hátterében a hyperprolactinaemia állt.”

A hyperprolactinaemia okozta infertilitásból 3 (11,1%) terhességmegszakítás, 10 (37,0%) pedig fogamzásgátló tabletta tartós szedése után alakult ki.

A fogamzásgátló tabletta tartós használata utáni funkcionális meddőség Bromocriptin R tablettával való kezelést követő 6 terhesség azt bizonyítja, hogy a post-pill funkcionális meddőség reverzibilis, és gyógyszeresen aránylag jól befolyásolható. Over-suppressió tünetcsoport miatt összesen 171 beteget kezeltünk napi 2x2,5 mg bromocriptinnel, maximum 3 hónapig. A fertilitás, azaz a bifázisos ciklusok helyreállítása 79,1%-ban következtek be, terhesség a féléves megfigyelési idő alatt 46,8%-ban fordult elő.

A terhességmegszakítás után kialakult infertilitás eredményes befolyásolása mellett szól a bekövetkezett 2 terhesség. A Bromocriptin R tablettával történt kezelés után bekövetkezett 8 terhesség (61,5%) a készítmény hatásosságát bizonyítja.

Tehát a hyperprolactinaemia megszüntetése az ovulatio és 8 esetben a terhesség bekövetkeztéhez vezetett. Így eredményeink alapján azt mondhatjuk, hogy a mindenkori szérumprogeszteron-szint a potenciális termékenység megbízható indikátora lehet.

A petevezetők elzáródását képező tényezőket a civilizációs, urbanizációs ártalmak okozta meddőség váltotta fel. A női meddőségnek lehetnek pszichogén okai is, mint az anovulatiós ciklusok, melyek a hypothalamus-hypophysis-ovariális rendszer működési zavara miatt következnek be. A funkcionális meddőség megjelenése rendkívül különböző lehet az anovulatiós menstruációtól az oligo-amenorrhoeáig, melyek spontán is rendeződhetnek.

„Az intenzív és tartós stresszhatások meghatározó mértékben képesek megváltoztatni a GnRh élettani elválasztását. A stresszhatásokra adott válaszban a kortizol is részt vesz.

A tartósan magas keringő kortizolszintek hatására csökken a gonadotrop hormonokat termelő sejtek GnRh-érzékenysége, amely következtében mérséklődik azok LH-elválasztása” (4).

A hypertensiv, neuroticus nők frigiditása, vaginismusa és dyspareuniája is pszichogén eredetű, ami sterilitással járhat. A fokozott félelem és szorongás tuba-spasmust okozhat, funkcionális eredetű részleges vagy teljes elzáródással. Gyakran találkozunk ilyen esettel, hysterosalpingographia során is, különösen akkor, ha a beteg nincs kellően felkészítve a beavatkozásra, illetőleg elmarad a praemedicatio.

#### A női meddőség pszichogén okai

Intenzív pszichés trauma	Situációs amenorrhoea (láger, fogház stb.)
Pszichés szituációk	„Konflikt-Amenorrhoea”
Családi nehézségek	anovulációs ciklusok
Latens konfliktushelyzetek	széles körű szomatikus symptomaticával
Dyspareunia	frigiditás, vaginizmus, anorgasmia
Elvárásos neurosis	elvárásos sterilitás
Túlzott gyermek utáni vágy	cervicalis hiperszekréció
	tubaris spasmus
	anovulációs ciklusok
Neurotikus személyiség	
Pszichés retardáltság	terápia: pszichiátriai

A seminalis folyadékban lévő prosztaglandinoknak alapvető szerepe van a megtermékenyítésben is. Kimutatták, hogy a normális koncentráció 55 ng/ml átlagban, viszont ng-nál kevesebbet találtak ml-enként olyan infertilis házasságokban, amelyekben semmi más abnormálist nem lehetett kimutatni.

A prosztaglandinoknak szerepük lehet az ejaculációban közreműködő izomzat contractiójában és a férfi orgasmusában. A spermiumok transzportja a női genitális traktuson belül részben aktív, részben passzív. A szexuális stimuláció alatt jelentős méhaktivitás mutatkozik, és a női orgasmus elősegíti a spermiumok továbbítását azáltal, hogy növekszik a hüvely és a méhür közötti nyomáskülönbség.

A seminalis folyadékban lévő PG-oknak alapvető szerepe van a megtermékenyítésben is. Kimutatták, hogy a normális koncentráció 35 ng/ml átlagban, viszont 20 ng-nál kevesebbet találtak milliliterenként olyan infertilis házasságokban, amelyekben semmi más abnormalitást nem lehetett kimutatni.

A gonadotropin releasing hormont (GnRh) termelő neuronok a szaglőhámval együtt a szaglőszerv kezdeményéből erednek, majd a GnRh-termelő neuronok a hypothalamusba vándorolnak. Az olfactoricus bulbus aplasiája vagy hypoplasiája a szaglőhám és a GnRh-termelő sejtek hiányos vándorlását eredményezi. A kóros állapot következtében alakul ki az anosmiával és centrális (hypogonadotrop) hypogonadysmussal járó Kallmann-syndroma (4).

A „Bruce-effektus” 1958-ban vált ismertté. A lényege az, hogy a hatás szaglás útján jön létre, olyan illékony anyag révén (feromonok), amit a hím állat termel. A „kémia” emberben is működik, és fontos jelentősége van a fertilisatióban, sőt a spontán vetéléseknek is oka lehet.

Ha a házaspárok között „nem működik a kémia”, meddőség, vagy terhesség esetén vetelés következhet be, amire egyik kollégám felesége például szolgálhat. Három spontán vetelés után a feleség más férjétől kétszer szült.

„Számos esetben megfigyelhető, hogy egy párkapcsolatban nincs gyermek, ugyanakkor a pár tagjai más kapcsolatban már nem lesznek gyermektelenné” (5).

Nem ritkán fordul elő olyan eset, ami a Nők Lapja 2019. április 29-i számában megjelent „Váratlan várandósság” címmel, ami azt jelenti, hogy a történet alanya nem a férjétől esett teherbe, amit kihordott és megszült.

## Mi okozza a terhességmegszakítás és a hormonális fogamzásgátlás utáni funkcionális meddőséget?

A terhességmegszakítást követő hyperprolactinaemia kialakulásának mechanizmusára vonatkozó irodalmi adat nem ismeretes.

A corpus luteum insufficiencia az infertilis betegek 35,8%-ában fordul elő és 16,4%-ban a meddőségnek egyedüli oka.

A mindenkori plazmaprolactinszint nem minden esetben fejezi ki a „post pill” vagy a terhességmegszakítást követő funkcionális meddőség okát.

Lutealis elégtelenségben a hyperprolactinaemia gyakorisága 20,3% és bromocriptin-kezelés hatására a corpus luteum működése 83,3%-ban rendeződött, a kezelték 33,9%-a terhes lett.

A művi vetélést követő funkcionális meddőség eredete feltehetően a manifeszt, illetve a látens hyperprolactinaemia kialakulásában keresendő. A látens hiperprolactinaemia kimutatásában a Cerucal-terhelés hasznos eljárásnak bizonyult” (3).

A terhesség alatti pituiter, és az extrapituiter eredetű magas prolactinszint miatt a terhességmegszakítás után a folliculus stimuláló hormon, luteinizáló hormon (FSH, LH) aránya megváltozik, ami mindaddig fennmarad, amíg a prolactinszint spontán, vagy gyógyszeres kezelés hatására nem csökken olyan mértékben, hogy LH-pulzáció következhesse be. Joggal tételezhetjük fel, hogy a terhességmegszakítást követő funkcionális meddőség hátterében a luteális elégtelenséget kiváltó, vagy az ovulatiót gátló manifeszt, ill. látens hyperprolactinaemia állhat. Mondható ez annál is inkább, mert az egyes ovulatio induktív szerekkel szemben rezisztens normoprolactinaemiások egy része is sikeresen kezelhető bromocriptinnel.

A terhességmegszakítás és a fogamzásgátló tabletták szedése után kialakult funkcionális meddőséget a szervezetben felszaporodó legősibb hormon, az anyai sÉRumprolactinszint emelkedése idézi elő.

A humán szervezet a terhesség kihordási idejére, 40 hétre van programozva. Ha a terhességet az első terhességi harmadban megszakítják, a prolactin akkor is eleget

teszt feladatának, ha szülés nem következik be, ezért a szoptatás idejének megfelelő időszakban ritkán következik be terhesség. Mindkét eredetű funkcionális meddőség reversibilis és gyógyszeresen jól befolyásolható. A látens hyperprolactinaemia dopaminantagonista szerekkel könnyen manifesztálható, és bromocriptin tablettával eredményesen kezelhető.

# A prolactin jelentősége, tejelválasztás és természetes fogamzásgátlás

## Tejelválasztás

A terhesség alatt az anya szervezetében olyan hormonális változások következnek be, melyek az újszülött táplálását szolgálják. Megindul a tejelválasztás és a magzat szoptatása az anya szervezetében felhalmozódott prolactin hatására. A prolactin egy ősi hormon, aminek filogenetikai érdekessége, hogy a törzsfajlás legkorábbi stádiumától követni lehet szerepét, ami az utódnevelés módja szerint változik, az egyes szervekre gyakorolt hatása terén, sőt biológiai hatásai is fejlődtek a filogenetikai fejlődéssel párhuzamosan.

A prolactinnak több mint 100 biológiai hatását figyelték meg. A kutatások túlnyomó többsége magasabb rendű gerincesekben a növekedéssel és szaporodási folyamatokkal kapcsolatos, és a tejelválasztásért felelős.

A prolactinválasztás centrális szabályozása abban áll, hogy a hypothalamus gátló stimulust küld a dopaminerg-receptorokon keresztül a hypophysisnek.

A prolactin az egyetlen olyan proteohormon, ami nem hypothalamicus stimuláció, hanem gátló faktor regulációja alatt áll. A „prolactin inhibiting faktor” (PIF) erősítéssel keresztül hat a brómergocriptin.

A dopamin elmélet lett a prolactinsekreció szabályozási magja, mert annak anatómiai szubsztrátumát a hypothalamus morfológiailag is megfogható neuralis elemei támasztották alá: a tubero-infundibularis neuronok. A dopamin nem a neuronok átvivő anyaga.

A prolactinnak nagyon fontos funkciója, amit pszichogén hatásnak neveznek, és utógondozási motivációt stimulál. Madarakban legismertebb prolactinhatás a begytejképződés, amit a bőrre kifejtett hisztotrop hatáshoz számítanak. Másrészt költöző madarakban bizonyos feltételek között ún. „vonulási nyugtalanságot” vált ki.

A mammogenezis az emlő kifejlődésének és növekedésének az ovarialis szakasza.

A lactogenezis az anyatej szintézise és kiválasztása, a laktáció placentáris szakasza.

A valódi galactogenezis csak a szülés utáni napokban indul meg a szteroid hormonszint csökkenést követő prolactin liberáció hatására, amely a laktáció placentohypophysialis szakasza.

A galactokinezis a tejtermelés és tejelválasztás fenntartása rendszeres szoptatással, az emlők kiürítésével. A lactatio mechano-cortico-hypophysialis szakaszát pszichés, neuralis és fizikai impulzusok befolyásolják, és számos hormon szabályozza, amelyek az alábbiak: prolactin, növekedési hormon, pajzsmirigy hormon, ösztrogén, progeszteron, inzulin és növekedési faktorok, valamint parathormon és D-vitamin.

A lactatot szabályozó valamennyi hormon közül a prolactin a legfontosabb.

A növekedési hormon és a HCS lactogen hatása az emlőmirigyben bizonyított. A növekedési hormon a tejtermelés serkentésében permisszív szerepű. Az inzulin specifikus receptorok útján fokozza a mirigysejtek glucose felvételét, amely a lipogenezist és a protein

szintézist segíti. Az ösztrogén- és progeszteronszintek gyors lecsökkenése a szülést követően a prolactinszekréció megindulását eredményezi. A parathormon, valamint a parathyroid hormon-related protein szerepe az emberi lactatióban pontosan nem ismert.

A szérumprolactin-értékek az ovulációs ciklusok luteális szakában magasabbak, mint a folliculáris fázisban. Fogamzásgátló tablettával kezelt ciklusokban ezt a különbséget nem lehetett kimutatni. Ovidon tablettával gátolt anovulációs ciklusok a prolactinszintet monotóppá teszik és a készítmény önmagában nem emeli a prolactin szintjét. Terhesség végére a prolactinszint a kezdeti érték 7-10-szeresére emelkedik, de a legmagasabb prolactinszint a magzatvízben található.

A magzatvízben lévő prolactin eredetét sokkal inkább a magzat hipofízisének tulajdonítják, mint az anyáénak. A prolactin a peteürben dinamikus körforgalomban koncentráódik, melyben a magzat nyelése is szerepet játszik.

Az extrapituiter eredetű (amniális és chorialis) prolactintermelődés mellett szól az a tény, hogy a terhesség alatt adott bromocriptin az anya prolactintermelését gátolja, a magzatvíz magas prolactintartalma pedig változatlan marad. A deciduálisan átalakult endometriumról származó prolactin azonos a hypophysisből eredővel mind biokémiailag, mind biológiailag. A magzatvízben jelenlévő prolactin forrása az egész terhesség folyamán az endometrium. Ezt bizonyítja, hogy a deciduálisan termelődött prolactin könnyen áthatol a magzatburkon, míg az exogén módon adott, csak korlátozott mértékben jut keresztül. A méhből származó prolactin termelődésének és gátlásának mechanizmusában a progeszteron, mint primer stimuláló hormon játszik fontos szerepet.

## Tejelválasztás fokozása Motilium tablettával

A prolactinszekréció a gyermekágyban a szoptatás által kiváltott emlőstimulációval van összefüggésben. Az újszülött emlőszívása 10 percen belül a prolactinkoncentráció emelkedését váltja ki, amely egészen a szoptatás végéig tart.

Az anyatejtermelés és kiválasztás, a galactokinezis legfontosabb ingere maga a szoptatás. Az újszülött szoptatása és az emlőbimbók fizikai ingerlése reflexes úton a prolactin és oxytocin fokozott felszabadulásához vezet. A galactokinezis legfőbb irányítója a szoptatás reflexe, ezen kívül azonban számos tényező befolyásolja az anyatej ejectionját.

A központi idegrendszer, a cortex-hypothalamus-hypophysis működése útján már az emlőre helyezés előtt megindítja az oxytocintermelést és a kezdeti tejkiválasztást. A stressz, a félelem, a fájdalom, a nyugtalanság és a nyugtató hatású gyógyszerek szintén corticalis, emocionális hatások miatt csökkentik és meggátolják a szoptatást biztosító reflexláncot.

A szoptatás alatt gátolt a petefészek működése. A laktációs amenorrhoea időtartama a szoptatás gyakoriságától és intenzitásától is függ. A szülés után egy hónappal az FSH-szint élettani értékre emelkedik, de elmarad az LH-pulzációs kiválasztása, amely a szoptatás GnRH-szekréciót gátló hatásával magyarázható. A gonadotrop működést azonban számos egyéb faktor is fékezheti, mint például az opiátok és a terhesség során GnRH-val szemben refrakterré vált hypophysis csökkent funkciója.

A domperidonnal kezelt két csoportjában 6-6 olyan gyermekágyas szerepelt, akik az előző szülés után tejhiány miatt nem tudtak szoptatni, míg a placeboval kezelt csoportjában ilyen gyermekágyasok nem szerepeltek.

A placebo-tablettát kapott gyermekágyasok napi össztejmennyisége volt a legtöbb, ami azzal magyarázható, hogy a szopásra, mint a prolactinszekréció fiziológiás ingerének hatására a szérumprolactinszint emelkedésével párhuzamosan növekszik a tej mennyisége is.

A domperidonnal kezelt két csoportjában 6-6 gyermekágyasnak az első szülés után sem volt 50 ml-nél több a napi tejmennyisége. Kezelés hatására azonban ezen esetekben is szignifikánsan növekedett a szérumprolactinszint, és ezzel párhuzamosan a napi elválasztott tej mennyisége is.

Érdekes jelenség viszont, hogy a napi szopott és fejt tejmennyiség a placeboval kezelt csoportjában a legkedvezőtlenebb, annak ellenére, hogy a napi elválasztott tej mennyisége ebben az esetben volt a legnagyobb.

Ezzel szemben a szopott tejmennyiség a legkedvezőbb a napi 45 mg domperidon tablettát kapott gyermekágyasok csoportjában.

Megállapítható, hogy a szérumprolactinszint a készítmény adásával nem befolyásolható, de az elválasztott napi tejmennyiség fokozható, sőt a napi szopott tejmennyiséget is intenzíven növeli.

Eredményeinkből feltételezhető, hogy a domperidon nemcsak a prolactinszekréciót és ezzel párhuzamosan a napi tejmennyiséget növeli, hanem alkalmassá teszi az emlőt arra is, hogy a kiválasztott tejet „leadja” a szopott tejmennyiség formájában.

A prolactinszint emelése a dopaminantagonista hatású szulpiriddel tapasztalatok szerint is biztató lehetőségnek látszik a tejtermelés fokozására. Ezzel szemben azt hangsúlyozzák, hogy a gyermekágy első hetében történő gyógyszeres laktációindukció helyett az anya-gyermek fiziológiás kapcsolatát kell megvalósítani. Szerintük a fiziológiás ingerek bizonyultak a legjobb laktációfokozónak. Gyógyszeres laktációfokozást csak ezen időszak után, utolsó eszközként, rövidebb időtartamra, és akkor is az anya és gyermeke szoros endokrinológiai és orvosi kontrollja mellett ajánlják.

A minimális tejelválasztás vagy annak teljes hiánya esetén előnyösnek bizonyult a domperidon hatóanyagot tartalmazó Motilium tablettát a gyermekágy első hetében. A készítmény nemcsak a tejelválasztás mennyiségét növelte, hanem a kiválasztott tej leadását is elősegítette.”

Elsősorban olyan gyermekágyasoknak ajánljuk a készítményt, akiknek az első szülés után minimális tejelválasztása, ill. tejhiánya volt. A  $3 \times 15$  mg domperidonkezelés hatására a szérumprolactinszint hasonlóan alakul, mint a kisebb dózissal történő kezelés esetén, azonban a napi elválasztott tej mennyisége a gyermekágy 5. napja után is exponenciálisan emelkedik” (6).

A Sumetrolim az anyatejben is megjelenik, és jelentős mértékben gátolja a szulfonamid kiürülését, így érthető, hogy a szer gyermekágyas betegeknél a szoptatás ideje alatt nem adható.

Csecsemőkorban az anyatejes táplálás hatására a bélflóra 95%-ban apathogen baktériumokat tartalmaz. Felnőttkorban az ideális arány 30-40% lenne, de a káros hatásokra alacsonyabb. Magyarországon ez az átlag 12% körüli, időskorban már csak 3-5%.

A kóros flóra a bélnyálkahártya kóros irritációját idézi elő, de átjárható bélfal sérüléseket is okozhat.

Antibiotikumok az apatogen baktériumokat is elpusztítják, és dysbacteriosis kórképe lép fel. Az antibiotikus kúra befejezése után tej-cukor (laktóz) érzékenység is kialakulhat, ami kellemetlen hasi tünetekkel jár. Érdemes probiotikumokat szedni a bélfóra helyreállítására érdekében.

## A szoptatás alatti infertilitás mechanizmusa

A lactogenezis és a galactopoezis komplex hormonális mechanizmus útján alakul ki, ami-ben a prolactin fontos szerepet játszik. Míg a lactogenezis megindításával a szoptatás alatt fiziológiás fogamzásgátlást biztosít, addig a szoptatás befejezését követő galactopoezis előidézésével a fertilitást akadályozza.

A prolactin gátolja a gonadotrop releasing hormon (GnRh) kiválasztását, elnyomva a gonadotropinok szekrécióját és a petefészek aktivitását. A prolactin nagy koncentrációban a hypothalamus dopaminszintjének emelésével redukálja az LH pulzatil kibocsátását. Lehet, hogy direkt hat a petefészerekre, és csökkenti a reakcióképességét a gonadotropin hormonokra, vagy az emberi granulosa sejtjeinek a szteroidogenezisést gátolja.

A lactatio az infertilitás tartalmát meghosszabbíthatja. A szoptatás és a szülés utáni amenorrhoea szoros kapcsolatban vannak egymással. A szoptatás 50%-kal csökkenti a fogamzás lehetőségét a menstruáció visszaállása után is. A szoptatásnak peteérést gátló hatása független a menstruáció elnyomásától. Ez a prolactin gonadotropinokat elnyomó hatásának eredménye. Másik lehetséges magyarázat, hogy a szoptató nőknek csökken a szexuális késztetése.

Érdemes megjegyezni, hogy a peteérés és a ciklusos menstruációs aktivitás kivételesen teljesen szoptató nőknél is előfordulhat. Az ovulatio, még ha nincs is teljesen elnyomva, a szoptatás zavarja a ciklus lutealis fázisát, így akadályozza a megfelelő beágyazódást. A prolactinnak ez a sajátos hatása a menstruáció és ovulatio visszatérése után még hosszasan fennállhat.

Ha az első vérzés a laktáció korai szakában, a szoptatás első hat hónapjában jelenik meg, valószínűleg anovulatio, vagy olyan peteérés előzi meg a menstruációt, amelyet sárgatestfázis-defektus követ.

Az asszonyoknak ebben a csoportjában gyakori a korai vetélés. Ha a menstruáció a lactatio későbbi időszakában következik be, a megelőző peteérés és normális sárgatestfunkció előfordulása, és így a fogamzás lehetősége is bekövetkezik.

A csak progeszteront tartalmazó Depo-Provera nevű legbiztonságosabb fogamzásgátló injekciót akkor kell adni, amikor a szoptató anya elkezd menstruálni. Mivel ez ideig nem tudtak kimutatni a Depo-Provera által okozott bármiféle károsodást, vagy kedvezőtlen hatást a női tej összetételére, illetve mennyiségére.

Az USA-ban visszavonták a korábbi fogamzásgátlóként való alkalmazását, nem képezi részét a nemzeti családtervezési programnak.

A brit egészségügyi miniszter hatályon kívül helyezte a „nem orvosi” okok miatt törénő alkalmazásának javaslatát, és megtagadta a Depo-Provera fogamzásgátlókénti alkalmazását.

Svédországban az arra hivatott bizottság jóváhagyta a Depo-Provera fogamzásgátlókénti alkalmazását annak ellenére, hogy a fejlesztési hivatal minden pénzbeli támogatást megvont.

A nyugatnémet egészségügyi hivatal engedélyezte a Depo-Proverát szoptató nők részére, megváltoztatva a korábbi határozatot, mely szerint a Depo-Proverát nem szabad alkalmazni, mert indokolatlan kockázatot jelent az egészségre.

Ausztráliában kitiltották a Depo-Proverát mint fogamzásgátlót, annak ellenére, hogy másfélmillió nő alkalmazta a készítményt. A tiltás egyik oka az, hogy a szer hatására az anyatejben kis mennyiségben progeszteron jelenik meg, ami a csecsemő szervezetébe jut. De az üvegből táplált csecsemők, akik tehéntejet vagy abból készült tápszert kapnak, ezen az úton magukhoz vehetnek kis mennyiségű szteroid hormont.

Ennek az az oka, hogy a legtöbb tejelő tehén vemhes, és a terhesség következtében megemelkedett progeszteron és ösztrogén-szulfát kiürülésének egyik útja a tej. Ha egy szoptató nő teherbe esik, akkor a teje szintén tartalmaz progeszteront és ösztrogént. Ennek az állapotnak a megelőzésére hozták létre a Depo-Proverát.

Hasznosabb lenne, ha a Depo-Proverát mint fogamzásgátlót a szoptatók számára jóváhagynák, és megtiltanák, hogy a csecsemőket tehéntejtermékkel táplálják.

A szintetikus gesztagének közé tartozó DMPA adagja 90 naponként 150 mg, mely a beadás helyéről lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe.

A készítmény 1960 óta van forgalomban az Egyesült Államokban, de csak 1992-ben hagyták jóvá a fogamzásgátlókénti alkalmazását. A hatóanyag a gonadotropin-ihnítor hatása révén gátolja a tüsző- és peteérést. Elhúzódó amenorrhoea és anovulatio alakul ki, aminek a hátterében hypophysis- és/vagy petefészék-szupressziót feltételeztek, míg mások azzal magyarázták, hogy a szer a zsírszövetben raktározódik, ahonnan lassan szívódik fel.

A fogamzóképeség rendeződésének elhúzódása inkább a lutealis keringésben lévő aktív gyógyszer metabolitjának hatására következik be.

Két szerző 1974-es adatai szerint átlagértékben 10 hónap telt el a DMPA injekció és a fogamzás között. Háromszor olyan hosszúnak bizonyult a fogamzásig eltelt idő, mint az óvszerrel védekezők csoportjában.

Az idősebb életkorúak, vagy menstruációs zavarokkal küszködő nők esetében átlagosan 10 hónap vagy annál is hosszabb idő szükséges a fogamzóképeség visszatéréséhez.

Rövid idejű használat után átlagosan 9,2 hónap múlva tért vissza a fogamzóképeség, míg hosszan tartó DMPA alkalmazását követően átlagosan 17,2 hónapra volt szükség ehhez.

Nem találtak bizonyítékot arra, hogy a DMPA-használat tartós meddőséget eredményezne, de egyes esetekben akár két évet is igénybe vehet a fogamzóképeség helyreállása. Éppen ezért nem tekinthető ideális védekezésnek azok számára, akik az alkalmazás fel-függesztése után azonnal teherbe szeretnének esni.

Nagy anyagon végeztek vizsgálatot az orális fogamzásgátlókkal, hüvelygyűrűvel és méhen belüli eszközzel védekezők, illetve azok fogamzóképeségének visszatérési ideje

között. 1978-ban hozták elsőként nyilvánosságra, hogy nem szült nők esetében a fogamzóképeség visszatérése akár 42 hónapot, míg többször szült nők esetében akár 30 hónapot is késhet a fogamzóképeséget gátló tablettá szedésének felfüggesztése után.

Egy 1986-ban közzétett dolgozat szerint a fogamzásgátlás felfüggesztését követően 48 hónapban az orális fogamzásgátlót szedők 17,9%-a, a még nem szült, szemben a különféle egyéb fogamzásgátlási módszert alkalmazók körében észlelt 11,5%-kal.

Több időre volt szükség a fogamzóképeség visszanyeréséhez akkor, ha a fogamzásgátló tablettá legalább 50 microgramm ösztadiolt tartalmazott, mintha attól kevesebbet.

Nagy jelentősége van a tablettaszedés időtartamának is. A több, mint 2 évnél hosszabb ideig szedők csoportjában kétszer annyi időre volt szükség a teherbe eséshez, mint az óvszerrel védekezők körében (7).

A szoptatás alatt ugyanolyan csökkent értékű petesejt érik meg, mint Continuin szedése alatt, vagy ovulatio inductio hatására. Ez is azt bizonyítja, hogy az elsődleges petefészek-elégtelenség mellett kialakulhat másodlagos is prolactin hatására.

Ha az első vérzés a lactatio korai szakában, a szoptatás első hat hónapjában jelenik meg, valószínűleg anovulatio, vagy olyan peteérés előzi meg a menstruációt, amelyet sárgatestfázis-defektus követ. Az asszonyoknak ebben a csoportjában gyakori a korai vetélés. Ha a menstruáció a laktáció későbbi időszakában következik be, a megelőző peteérés és normális sárgatestfunkció előfordulása, és így a fogamzás lehetősége is bekövetkezik.

## Hosszú hatású intramuscularis fogamzásgátló

Magyarországon mi alkalmaztuk elsőként az intramuscularisan alkalmazható, hosszú hatású készítményt, a 150 mg depo-metroxyprogeszteron-acetátot (DMPA) tartalmazó Depo-Proverát.

A készítmény hatása 3 hónapig tart, de szabályos menstruáció nem következik be, ami nem zavarta azokat a nőket, akik a reprodukciót befejezettnek tekintették. A 100 mg-ot tartalmazó készítmény adása mellett, a ritkábban előforduló amenorrhoea miatt kedvezőbb volt a fogadtatása.

A havonta adott 12,5 mg vagy 25 mg dóziszú készítmény jelentős mértékben csökkentette a vérzészavart. Az amenorrhoea előfordulása lényegesen csökkent az előzően adott készítményekhez viszonyítva.

Később a noretiszteron-enantát (NET-EN) és osztradiid-velorat és ösztadiol-cipionat alkalmazható havonta, reverzibilis hatású. Az ovulatio 4 hónap múlva visszatér az utolsó injekciót követően.

A Depo-Provera injekció (DMPA) 3 ml-es ampullában 150 mg medroxyprogeszteron-acetátot (6-metil-17-hidroxyprogeszteron) tartalmaz. Intramuszkuláris alkalmazása 3 hónapon keresztül biztosít antikoncepciens hatást (Upjohn-Company) (8).

A méhnyálkahártya szövettani vizsgálata alkalmával feltűnő volt, hogy szekréción átalakulás egyik esetben sem fejlődött ki. A kezelés utáni első hónapban az endometrium alacsony, közepesen sejtűs, a mirigyek változó alakúak és nagyságúak. A mirigyhám-ban szekréción jelei nem láthatóak. Később a méhnyálkahártya képe nem egységes, zavart

ciklus-kép látható. Deciduális reakcióhoz hasonló elváltozás figyelhető meg gócbokban, ugyanakkor a mirigyek nagyon szűkek, hámjuk alacsony nem szecernáló hengerhám. Más esetekben csak enyhe stroma-fellazulás van. A mirigyek különböző alakúak és tágaságúak. A mirigyhám helyenként alacsony, másutt középmagas, egyes sejtekben kezdeti szekréció jelei is megállapíthatók. Végül megemlítjük, hogy két esetben nagyon vékony sejtűs endometriomot láttunk, szűk lumenű mirigyekkel és alacsony, sorvadt hámmal. Scanning-elektromikroszkóppal kimutatták, hogy nagy mennyiségű progeszteron hatására a csillós sejtek száma nagymértékben csökken.” (8).

Depo-Provera injekció adása után a pregnandiolürítés és a karioptiknotikus-index csökkenése, valamint az endometriumban szekréciós szak hiánya arra utal, hogy az ovulatio kiváltásához szükséges LH-produkció gátolt.

A leírt szövettani elváltozások megegyeznek néhány más szerző megállapításaival. Az elváltozások fokozatosan lépnek fel. A proliferációs szakban lévő endometrium atrophiássá válik” (8).

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) anyagi támogatásával és irányításával a szejdi Női Klinikán 1988-ban vizsgálták az alacsonyabb dózisú Depo-Provera (100 mg) injekció fogamzásgátló hatékonyságát és mellékhatásait, összevetve az 1970-ben és 1971-ben alkalmazott DMPA (150 mg) készítménnyel (9, 10).

Terhesség nem következett be, tehát a 100 mg szteroidtartalmú készítmény is biztonságos fogamzásgátlást nyújt. A mellékhatások közül csupán amenorrhoea fordult elő, szignifikánsan gyakoribb a 150 mg DMPA alkalmazása során. Mivel csak progesztogént tartalmaz a készítmény, olyan esetekben is alkalmazható, amikor az ösztrogén adása valamilyen ok folytán ellenjavallt (11).

A fogamzásgátló tabletták tartós használata vérzéskimaradáshoz és meddőséghez vezethet. Nem szült nők esetén a fogamzóképeség visszatérése akár 42 hónapot, míg többször szült nők esetében akár 30 hónapot is késhet a tabletták szedésének felfüggesztése után (12).

A Depo-Provera nevű 3 hónapos hatású DMPA (150 mg depo-medroxy-progeszteron-acetát) utolsó injekcióját követően elhúzódó amenorrhoea és anovulatio alakul ki, ami áll a fogamzóképeség elhúzódó visszatérésének hátterében. A hatóanyag gonadotropin-inhibitor hatása révén gátolja a tüsző- és peteérést. Median értékelésben 10 hónap telt el az utolsó DMPA és a fogamzás között (50%-os kumulatív terhességi arány), a 17 hónapos kumulatív fogamzási arány pedig 90%-nak adódott. A DMPA használata tartós meddőséget eredményez, akár két évet is igénybe vehet a fogamzóképeség helyreállítása. Akik ezt a szert kapták, még a luteotróp (LH) hormonjuk is eltűnt, tehát nem volt peteérésük. A fejlődő országokból pedig a gyógyszerügynököket is elzavarták, miután kiderült, hogy a készítmény meddőséget okoz (9, 10).

A Depo-Proverát az endometrium hyperplasiájának és carcinomájának megelőzésére sikerrel alkalmazzák. A gesztagének ellensúlyozzák az ösztrogének mitotikus aktivitást serkentő és proliferatív hatásait. Endometriosis esetén az implantátumra kifejtett közvetlen hatás a stromasejtek proliferációjának gátlása, ami az endometrium atrofiájához vezet. Fenyegető vetélés kezelésére adott hosszú hatású készítmény esetén, ha a terhesség vetéléssel fejeződik be, számolni kell a szer mellékhatásaival.

A tesztoszteront a here termeli, aminek hatására kialakul a férfi nemi jelleg. Fokozott tesztoszteronképződés agresszív magatartással jár. A tesztoszteron hatását csökkenti a férfiaknak adott női nemi hormon. Erőszakot elkövetőkön ún. kémiai kasztrációt végeznek. Erre a célra havonta kétszer 150 mg Depo-Proverát adnak izomba. Pedofiloknak, szadistáknak adják elsősorban. Ez a kezelés évente feleannyiba kerül, mint a börtön. A sebészi kasztráció irreverzibilis, a kémiai kasztráció viszont nem, de nem is hatásos minden esetben. Vannak országok, ahol kasztrációs törvényt hoztak a pedofilok kezelésére. Jelentkezni is lehet ugyanúgy, mint az alkohol- vagy drogelvonókúrára.

A fogamzásgátló szerek szedését követően 1-6 hónap múlva alakul ki reguláris menstruációs ciklus. Nem biztos, hogy az emelkedett szérum-FSH-szint mellett az antrális tüsző alkalmas lesz dominánssá válni és praeovulatoricussá alakulni, ha a korai tüsző fázisban az „FSH-kapu” megnyílik. Legfeljebb csökkent értékű petesejt mehet át rajta, de a sárgatest funkcionális működése is elégtelen lesz. Hasonló a helyzet ovulatioinductió szerek adása után is. Mindkét esetben csak méhen kívüli terhesség következhet be, vagy spontán vetéléssel fejeződik be a terhesség (13).

A tabletta okozta funkcionális meddőség gyógyszeresen elég jól gyógyítható, de a műtét utáni kürtmeddőség csak „in vitro fertilisatióval” kezelhető.

A melatoninreprodukcióban játszott szerepét Karády Pista bácsi már 1955-ben tanította kórületlan órán. Engem a bőr depigmentációjában betöltött szerepe érdekelt, mivel a bal arcfelemen elég csúnya látványként jelent meg a márciusi rendőri felügyelet alatt.

Az alig 1 cm hosszú tobozmirigy (corpus pineale) a középagy tetejéből nő ki, és idegvégződések alkotják. Fő terméke a melatonin, melynek szintézise a triptofanból (aminosav) indul ki. A melatonin gátló hatást gyakorol a luteinizáló hormonra. A tobozmirigy működése a pubertáskor kezdetén fokozatosan csökken, vele egyidejűleg a gátló hatású melatonin szintézis is, ami kedvezően alakítja a gonadotropinszekreciót.

A fényhatás gátolja, a sötétség fokozza termelődését. A melatonin az agyalapi mirigy (hipofízis) melanocitastimuláló hormonjának termelését fokozza és a bőr depigmentációjához vezet, de a menstruációs ciklus szabályozására is hatást fejt ki. Embernél eddig nem sikerült igazolni a fogamzás és szülés szezonálisitását, szemben más emlősöknél (pl. juhok) megfigyelhető szezonális változással (14).

A kutatók az utóbbi évtizedben figyeltek fel a melatonin jelentőségére alvászavarokban, szív-érrendszeri és anyagcsere-betegségeken. Az emberi szervezetnek biológiai órája van, amit a melatonin napszakos ritmusa (sötét és világosság) mutat: éjszaka van egy nagy melatonintermelési csúcs. Nem altatószer, hanem az élettani alvás szabályozója.

A melatoninnak nemcsak hipnotikus hatása van, hanem hipotermikus effektust is kifejt, amivel magyarázható, hogy a testhőmérséklet cirkadián ritmusa tükörképe a melatoninénak. Nappal magasabb, egészségeseknél 36-37 °C között ingadozik. Akkor folyamatos az alvás, és nem szakítja meg felébredés, amikor termelődik a melatonin, és csökken a testhőmérséklet. Ha valamilyen okból – pl. nem megfelelő életvitel – a ritmusok szétzilálódnak, akkor a fény előre-hátra képes tolni a melatoninfelszabadulás ritmusát. Amint nő a fényintenzitás, csökken a melatonintermelés, de csak éjszaka. Nappal azonban nem termelődik melatonin a tobozmirigyben. Ennek az a fiziológiája, hogy a fény hatást fejt ki a biológiai órában, ami befolyásolhatja, hogy mikor milyen

hatékonyak a memóriaműködések, a pszichomotoros teljesítmények és az autóvezetési készségek (15).

## Irodalom

1. Farkas M., Tártsy Cs., Bérczy J.: Antiprolaktinémias kezelés szerepe fiziológiás és patológiás hiperprolaktinémiában. *Népegészségügy*. 1990,71. 220-228.
2. Farkas M.: Az orális fogamzásgátlók az Infecundintól a TRI-REGOL tablettáig. *Orvosképzés*.1991,66,385-393.
3. Farkas M., Tártsy Cs., Tóth E.: Infertilitással járó hiperprolaktinémia eredete és kezelése. Bromocriptin-Richter tablettával. *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 1991,61. 262-276.
4. Hajnóczky K.: A serdülés neuroendokrinológiája nőknél. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2018. 2. 53-60.
5. Gimes G., Sipos M.: Pozitív családtervezés: A meddő házaspár kivizsgálása és kezelése. 363-384) In. Pál A.: (szerk.) *A szülészeti-nőgyógyászati, Egyetemi tankönyv, Medicina*, 2014.
6. Farkas M., Tártsy Cs., Tóth E.: A Motilium (10 mg domperidonum) tabletták klinikofarmakológiai vizsgálata a terhesség első felében és korai gyermekágyban. *Gyermekgyógyászat*.1989,40,339-345.
7. Ilana B., Ressler MD. Tarum Jain MD.: Reversibilis fogamzásgátlás befolyásolja-e a későbbi fogamzóképeséget? *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*. 2011,4.162-167.
8. Farkas M.: A fogamzásgátlók méhnyálkahártyára gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálata. *Orvosképzés*. 1985,60,363-379.
9. Farkas M., Szabó E.: Intramuscularis prolongált contraceptívumok. *Magyar Nőorvosok Lapja*.1970,33,316-318.
10. Farkas M., Jakabovits A., Viski S.: Depo-Provera (depo-medroxyprogesterone acetat) alkalmazása során szerzett tapasztalatok. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 1971. 34: 548-552.
11. Kovács L., Koloszar S., Annus J.: Háromhavonként intramuscularisan adott 100 és 150 mg depo-medroxyprogeszteron-acetát fogamzásgátló hatékonyságának és mellékhatásainak klinikai összehasonlító vizsgálata. *Magyar Nőorvosok Lapja*. 1988,51,102-104.
12. Farkas M.: Az orális fogamzásgátlók hatása a termékenységre, *Medicus Universalis*, 1995, 12. 539-548.
13. Farkas M.: A fogamzásgátlás és méhen kívüli terhesség kapcsolata. *Medicus Universalis*.1994,6.345-353.
14. Urbancsek J.: A menstruációs ciklus élettana, In: Urbancsek J., Papp Z.: (szerk.) *Nőgyógyászati endokrinológia*, Springer, 1997, 75-100.
15. Bódis R.: A melatonin és az alvás. *Orvosok Lapja*. márc.27.
16. Farkas M., Szontágh F.: Clinical experiences concerning the intramuscular contraceptive OXOGESTONE. *Acta European Fertilitis*.1972.III.37-43.



# A női meddőség ovariális okai

## Endometriosis

Ha endometriumot (méhnyálkahártya) vagy ahhoz hasonló szövetet találunk a méh üregén kívül, bárhol a szervezetben, endometriosisról (ectopiás endometriumról) beszélünk. Az endometriosis leggyakrabban a méhizomzat rostjai közé történő közvetlen terjedés útján keletkezik (endometriosis interna, adenomyosis). A méhen kívül kialakult endometriosis az esetek 80%-ában a nemi szervekben, vagy azok közvetlen közelében jön létre (endometriosis externa).

Előfordulási helye gyakoriság szerint: petefészek, kürt, méhszalagok – ligamentum sacrouterinum, septum rectovaginale, méhet, petevezetőt, sigmabelet, rectumot, hólyagot fedő kismedencei hashártya. A méh üregén kívül elhelyezkedő, női hormonokra csaknem azonos módon reagáló méhnyálkahártya-szigetek, melyek a szervezetben bárhol előfordulhatnak.

Tipikus tünet: menstruáció körüli görcsös alhasi fájdalom (dysmenorrhoea, és dyspareunia). Székelési (dyschesia) és vizeletési (dysuria) panaszok jelentkeznek.

A párok meddőségét 1999-ben 15%-nak találták, amit 2016-ban hasonló arányú meddőség előfordulásával erősítettek meg (Papp Z.).

A meddőség a fertilis populáció 10-15%-át érinti, ezért népbetegségnek tekinthető a kórkép (1).

A meddő házaspárok aránya 8-10%-ot tett ki 1981-ben. Az infertilitás 15-20%-ban volt jelen.

2006-ban 10-15%-ra emelkedett a meddő házaspárok aránya (Kaáli G.), 2014-ben 15%-nál nem ment tovább a meddő párok aránya (Pál A.).

A házaspárok meddőségét követve az 1930-as évektől a 2016. évi adatokig megállapítható, hogy több, mint 80 év alatt a meddőség aránya 15-20% között mozgott, de a meddőség okai megváltoztak.

A meddőség korábbi okainak (salpingitis isthmica nodosa tuberculosa, terhességmegszakítást követő gyulladás, nemi betegségek) vizsgálata után növekedett a hormonális és tubaris eredetű meddőség, amelyeknek hátterében endometriosis áll.

Közel 40 év óta a sterilitás és infertilitás hátterében szinte első helyen az endometriosis externa áll.

Meddő nők esetén a betegség előfordulásának lehetősége 6-8-szoros a fogamzóképes nőkhöz viszonyítva. Míg egészséges nőknél a megtermékenyülés esélye havonta 15-20% között mozog, addig endometriosisban szenvedő nőknél ez az arány 2-10%.

A meddőség arányának növekedése az endometriosis kialakulásával összefüggésben emelkedik. A meddőség ovariális és tubaris okai hátterében az endometriosis áll.

A meddőség tubaris faktorát képezi a szexuálisan terjedő betegségek szaporodása. A gyulladás ráterjed a kürtökre, és a salpingitis a petevezetők elzáródását okozza.

A tüszőrepedés elmaradása miatt folliculus persistens alakul ki, ami hyperplasiát eredményez, endometriosiszt okozhat, a levált életképes nyálkahártya-szigetek a kismedencében.

A fékezetlen ösztrogéntermelés következtében myoma jöhet létre. A tüszőrepedés elmaradása hatására kialakuló ösztrogén-túltermelés tipikus tünete a mastopathia, aminek a talaján jön létre az emlőrákos megbetegedés 70%-a. A tüszőrepedés elmaradása azzal is jár, hogy a méhnyak nyákja a kórokozók számára is átjárhatóvá válik, ezért kismedencei gyulladások lépnek fel.

## A meddőség ovarialis és tubaris okai

Az endometriosis a női populáció 2-10%-át érinti, a meddőség hátterében az esetek 30-50%-ában fordul elő, illetve a kórfolyamatban szenvedő nők 30-50%-a meddő. Más szerint az infertilitás hátterében 30-40%-ban áll endometriosis.

Az endometriosis incidenciája nehezen megítélhető, mert csak laparoscopos vizsgálattal diagnosztizálható. Becslések szerint a reprodukzív korú nők 5-10%-át érinti a kórkép.

Nincs feltétlenül egyenes összefüggés a betegség kiterjedtsége és az általa okozott meddőség között. Laparoscopos vizsgálat során észlelték, hogy a meddőség-endometriosis kapcsolat kb. 25-30%-ra tehető, valamint az ismeretlen eredetű meddőségek 70-80%-ában találtak kismedencei endometriosiszt.

Endometriosiszt a meddőség miatt végzett laparoscopos beavatkozások során 23%-ban, míg kismedencei fájdalom miatt végzett laparoscopiák során 52%-ban tudtak szövettanilag is igazolni (2).

Endometriosis kezelését követően kismedencei fájdalomról panaszkodó betegek 90%-ánál találtak endometriosiszt az ismételt laparoscopia során.

„Az endometriosis tényleges előfordulási gyakorisága valójában ismeretlen, különböző szerzők 30-70% közé teszik. A növekvő esetszám valószínűleg nem a megbetegedések számának tényleges emelkedéséből, hanem a diagnosztikus lehetőségek modernizálásából adódik” (különös tekintettel a laparoscopia elterjedése miatt).

A meddőség és kismedencei fájdalom gyakorisága már a laparoscopos vizsgálat széleskörű elterjedése előtt emelkedett, mert hátterében az endometriosis állt, ami a meddőség ovarialis és tubaris okát képezte. A laparoscopos vizsgálatok száma a meddőség és fájdalom eredetének tisztázása miatt történt, és közben kiderült, hogy a meddőség és a panaszok okát endometriosis képezte.

A petevezeték-lekötésen átesett tünetmentes nők körében 1-7% között adják meg az endometriosis gyakoriságát, míg meddőségi kivizsgálás miatt végzett laparoscopián átesett nők csoportjában 9-50% közé emelkedik.

Ovulatorikus ok 25%, tubaris tényező 20% volt (Papp Z.: 1999.).

Az ovulatoricus okok 30-40%-ra, a tubaris eredetű meddőség is 30-40%-ra növekedett (Pál A.: 2014.).

Az anovulatio és az oligoanovulatio a női meddőségi esetek 21%-áért felelős (1).

Egy 2016-ban megjelent dolgozat adatai szerint peteérési hiány 30-40%-ban, tubaris tényező 10-40%-ban okozott meddőséget. A tubaris és ovarialis eredetű meddőségek növekedése az endometriosis gyakoriságának emelkedésével mutat összefüggést, aminek kialakulásában minden tankönyv és szakirodalom szerint az endogén ösztrogén játszik szerepet.

A kürtfaktor szerepét 17,7% és 40% között állapították meg. Hormonális ok, ciklus- és peteérési zavar 12,5%-ban, ill. 40%-ban endometriosis képezte a meddőség okát.

### *Az endometriosis miként befolyásolja a fogamzóképeséget?*

Az endometriosisgöbök elfoglalhatják az ép petefészekszövet helyét, és direkt toxikus hatást fejtenek ki. Az endometriosis által érintett petefészekből aspirált petesejt potenciálja csökkent.

A petefészekben kialakuló elváltozások oxidatív stressz által az oocyták apoptosist indukálják in vitro, amit az is bizonyít, hogy ha endometriosisban szenvedő nő petesejtet adományoz egészséges recipiensnek, akkor az implantációs ráta alacsony.

Az endometriosis szerteágazó mechanizmus útján vezet infertilitáshoz. Roncsolhatják a petefészeket, petevezetékeket a terhesség mechanikus akadályát képezve. Csökkenhet azonban ép, működőképes petevezeték esetén is a fogamzóképeség. A prosztaglandin, interleukin gátolják a fogamzást és a beágyazódást.

Az endometriosis externa leggyakoribb formája közül az endometriosis ovarialis, a petefészek felszínén és állományában elhelyezkedő göcök akár ökölnyi méretet is elérhetnek (csokoládé cysta). Az esetek több mint felében mindkét petefészek megbetegszik.

A női meddőség ovarialis okai között fontos helyet foglal el az endometriosis ovarii, ami az ovulatio hiányát, vagy akadályát képezi. Az endometrioticus laesiók részben roncsolhatják a petefészeket, másrészt mechanikai úton okoz tubaelzáródást, illetve a petevándorlás, megtermékenyítés és beágyazódás gátlása révén okozhat meddőséget. A fogamzóképeség jelentősen csökken, még ép, működőképes petevezeték esetén is a plakkok által termelt biológiai anyagok révén.

A szervállományában ülő, többnyire multiplex cysták előbb-utóbb a felszínt is elérik, áttörnek, s a környezettel összekapaszkodnak, újabb és újabb endometriosis-fészkeket hoznak létre. A mélyen ülő, kezdetben mikroszkópos méretű képletekből akár ökölnyi cysta fejlődik, amelyben a havivérzések idején szaporodó vér dekomponálódik, sötétbarnává válik. A sűrűn folyó bennék főtt csokoládéra emlékeztet, innen kapta az endometriosis eredetű cysta a csokoládécysta nevet.

A normális anatómiai viszonyok megváltoznak a petevezetékek közvetlen károsítása (elzáródás) révén, vagy letapadások következtében is okozhat fogamzási nehézséget, de a tubaris transzport csökkenése is jól ismert tény.

Az endometriosisra adott krónikus gyulladáshoz válasz maga is hatással lehet a fertilitásra azáltal, hogy megnöveli a citokinek és más gyulladáshoz vezető mediatorok koncentrációját.

Megnő a peritonealis folyadék mennyisége, nagy mennyiségben tartalmaz prosztaglandinokat, proteinázokat, valamint gyulladáshoz és angiogenetikus citokineket.

Az endometriumban megnő az IgA-IgG-antitestek száma, ami nehezíti implantációt.

Az endometriosis meddőséget okozhat a petevezeték elzáródása és összenövések útján, de funkcionális okok is, mint a petevándorlás, a megtermékenyülés és beágyazódás gátlása révén az infertilitás hátterében 30-40%-ban endometriosis áll. A prosztaglandin gátolja a megtermékenyített petesejt beágyazódását, és elősegíti az embryo kilökődését (tehát infertilitásban is előnyös).

Endometriosis mellett csökkent stimulálhatóságot, gyengébb szerkezetű petesejteket, kisebb arányú megtermékenyülést, rosszabb szerkezetű embriókat, csökkent spontán motilitást és endometrium receptibilitásbeli zavart is észleltek.

A laparoscopia vagy laparotomia útján kimetszett szövet hisztológiai vizsgálata igazolja a kórképet.

### *Az endometriosis kialakulására hajlamosító tényezők*

#### **Reproduktív faktorok**

A korai menarche, a késői első szülés, a rövid és görcsös menstruációk az endometriosis kialakulásának kedveznek. Pubertaskorban is előfordul endometriosis és adenomyosis, de endometrialis hyperplasia ritkán.

Minél több ovulatio zajlik le, annál nagyobb az esély arra, hogy a corpus haemorrhagicumban implantálódnak az endometrialis sejtek, amelyek a petefészekbe beágyazódnak és endometriosis cysta formájában jelennek meg.

Minél később történik meg az első terhesség által a szűk, zárt, rigid cervixcsatorna fel-lazulása, annál nagyobb az esély arra, hogy a retrográd menstruáció miatti endometrium contaminatio a peritoneumon megtörténjen. A terhességek növekvő száma védőfaktorok is tekinthető az endometriosis kialakulásával szemben.

A tartós endogén ösztrogénhatás (pl. obesitás, korai menarche, késői menopauza) fokozza, a hosszú idejű szoptatás és a terhességek csökkentik az endometriosis előfordulását.

Ha a tartós endogén ösztrogénhatás fokozza, és az ösztrogénhatás hiánya csökkenti az endometriosis előfordulását, akkor a tartós exogén ösztrogénhatás is – mint a hormonális fogamzásgátlók – fokozza az endometriosis kialakulását is.

A hormonális fogamzásgátlók hazai forgalomba kerülése (1967) előtt is alkalmaztak ösztrogén kezelést, és mégsem volt olyan méretű az endometriosis megjelenése, mint napjainkban. Ebből az következik, hogy a hormonális fogamzásgátlás céljából előállított készítményekben lévő ösztrogén- és progesztogénkomponens idézheti elő az endometriosisist.

A hormonális fogamzásgátlók alkalmazásával az endometrioticus szövet decidualizációja váltható ki, ezáltal a plakkok ciklikus vérzése elmarad, ami fájdalomcsökkenéssel jár. A progesztogénkészítmények az endometrioticus plakkokat atrofizálják.

Mások szerint a petefészek-supresszió (orális fogamzásgátlók), GnRh-agonisták, medroxiprogesteron-acetát, Danazol) nem javasolt, az endometriosisban szenvedő, teherbe esni kívánó nőknél, mivel ezek hatékonysága megegyezik a placeboéval a spontán terhesség létrejöttének elősegítésében. Szintén nem ajánlott alkalmazásuk műtéti kezelés után a mikroszkopikus reziduumok kezelésére.

Felfigyeltem arra az összefüggésre, ami a fiatal korban elkezdett fogamzásgátló szer tartós használata és az endometriosis gyakorisága között fennállhat. A hormonális fogamzásgátló szerek szedése és a funkcionális meddőség bekövetkezése közötti összefüggésről nagy esetszám kapcsán meggyőződtem.

### **Az életmód és az étkezési szokások**

A zsírban gazdag ételekben lévő arachidonsavból prosztaglandin képződik, aminek a hatására endometriosis alakulhat ki. A húsfélék emelik az ösztrogénszintet, az alkohol- és a koffeinbevitellel együtt.

A dohányzásnak antiösztrogén-protéktív hatása van különböző hormondependens nőgyógyászati folyamatokban.

Túlsúlyos állapotban csökken az endometriosis kialakulásának esélye.

Elhízás (obesitas) is képezheti a meddőség okát. Desopimom nevű fogyasztószerrel is végeztem kliniko-farmakológiai vizsgálatot, és a leglátványosabb hatást annál észleltem, aki tizenhat kg-ot fogyott, de az elég volt ahhoz, hogy teherbe essen. A kóros elhízás ugyanis csökkenti a fertilitást (3, 4).

### **Foglalkozási ártalom:**

A komlót szedő nőknél gyakori az irregularis vérzés, mert az ösztrogént tartalmazó komlópor a tenyérről és nyálkahártyáról jól felszívódik. Ha ez a tapasztalat megállja a helyét, akkor jogos az a következtetés is, hogy a komlót szedő nőknél gyakrabban kell kialakulni endometriosisnak is, de erről nem találtam adatot.

A sörívő férfiaknál ritkábban fordul elő prosztatarák, mivel a jó sört komlóból állítják elő, a komló pedig ösztrogént tartalmaz. Ezért vált szólásmondássá, hogy „kikapós a menyecske, mert sörívő a férje”, vagy „érdemes ennek az asszonynak udvarolni, mert a férjének sörhasa van”.

Ma már a prosztatarákos betegeket ösztrogéntartalmú gyógyszerrel kezelik eredményesen. A hosszan tartó ösztrogénhatás miatt pedig férfiaknál is kialakulhat endometriosis.

A szervezetben zajló immunrendszeri működési zavarok fokozzák az endometriosis kialakulásának esélyét. Rheumatoid arthritis, hypo- és hyperthyreosis és sclerosis multiplex gyakoribb volt endometriosisban szenvedő nőkben.

A társadalmi osztályok és rassz szerepét nehéz értékelni, mert a megjelent tanulmányok különböző adatokat tartalmaznak. A genetikai tényezők szerepe kérdéses.

### *Magyarázatok és cáfolatok az endometriosis kialakulásának mechanizmusára*

Sampson 1921-ben írta le először a retrograd menstruáción alapuló elképzelését.

Az endometriosis kialakulásának mechanizmusa nem tisztázott teljes mértékben. Lehet, hogy az endometrialis sejtek retrográd áramlása áll a betegség hátterében.

A menstruáció folyamán endometrialis sejtek a petevezetéken át a kismencedei peritoneumba jutnak retrográd menstruáció révén. A serosa felszíneken megtapadnak és implantálódnak, majd az endogén ösztrogénszinttől függően növekednek és gyulladást

váltak ki. A kismedencei összenövések és kürtelzáródások a gyulladással járó folyamat következményei.

A kórkép csak úgy jöhet létre, hogy az immunrendszer sejtes működési zavara miatt az endometriumszigetek eliminálódása elmarad, és a természetes ölüsejtek nem fékezik meg az endometrium proliferációját.

Ha az endometriosis kialakulásának ezen mechanizmusát elfogadjuk, akkor jogosan vetődik fel a gondolat, hogy a hormonális fogamzásgátlók szedése optimális lehetőséget teremt arra, hogy a vándorló endometrialis sejtek a kismedencei peritoneum felszínén megtapadjanak és implantálódjanak, a folyamatos ösztrogénhatás miatt pedig proliferálódjanak.

Mivel a retrográd menstruáció gyakoribb – havonta ismétlődik –, mint az endometriosis kórkép, ami csak úgy jöhet létre, hogy az immunrendszer sejtes működése zavart szenved.

A folyamatos ösztrogénhatás viszont optimális lehetőséget nyújt arra, hogy az endometrialis sejtek a peritoneum felszínén megtapadjanak, az immunrendszer fiziológiai működése ellenére.

Laparoscopia során talált lelet 90%-a endometriosisnak felel meg, ami jóval meghaladja a tankönyvekben leírt endometriosis arányát. Laparoscopia során 90%-ban vér volt a hasüregben, de az endometriosis lényegesen alacsonyabb a retrográd menstruáció arányánál.

A betegség gyakoriságának emelkedését az egyre későbbre tevődő gyermekvállalási kedvvel hozzák összefüggésbe. Ez azt jelenti, hogy azért növekedett az endometriosis gyakorisága, mert a későbbre tolódtott gyermekvállalás miatt idősebb életkorban kórismézik. Régebben is ilyen gyakoriságú volt a betegség lehetősége, csak mivel a nők 25-30 életév között lezárták tekintették a reprodukciót, nem került felismerésre.

Véleményem szerint azonban manapság azért jelölik meg az endometriosis a meddőség okának gyakrabban, mert a fiatalkorban elkezdett fogamzásgátlók tartós szedése után manifesztálódik a betegség. Az endometriosis patomechanizmusában kiváltó okként szereplő retrográd menstruáció lehetősége korábban is fennállt, csak nem szedett annyi fiatal hormonális fogamzásgátlót, mint most. A hormonális fogamzásgátlók elősegítik a retrográd menstruáció során elszabadult sejtek megtapadását a beleken, csepleszen és hashártyán. A már megtapadt endometriosis darabot ösztrogén és progeszteron stimulálja, és ciklikus változáson megy át.

Az 1979-ben megjelent „Pozitív Családtervezés” című dolgozatunkban több mint 1000, meddőség miatt kivizsgált betegünk kapcsán a meddőség ovarialis vagy tubaris okai között az endometriosis nem szerepelt. Az endometriosis a meddőség ovarialis okai között csak elméletileg jött szóba, az ovarium tumorról együtt, melyek az ovulatio hiányával vagy elakadásával járnak, és kezelésük: műtét (5).

Ezzel ellentétben manapság vannak olyan közlemények, amelyek szerint a laparoscopia során 90%-ban találtak endometriosiszt. Az endometriosis kismedencebeli szaporodásának a feltételei korábban is adottak voltak, csak nem szedtek orális fogamzásgátlókat. Amióta fogamzásgátlás nagyrészt csak hormonkészítményekkel történik, megszorodott az endometriosis aránya.

21 ország összesen 45 epidemiológiai vizsgálatának adatait elemezték, mely a petefészekrák kockázatának jelentős mérséklését jelezte az orális fogamzásgátlót szedők körében. A hosszabb idejű szedéskor jelentősebb kockázatsökkenés társult ( $p < 0,001$ ), és a védőhatás az orális fogamzásgátló szedésének abbahagyása után 30 évvel is fennmarad. A petefészekrák 15%-a előzhető meg orális fogamzásgátlók szedésével (6).

Ha elfogadjuk a petefészekrák kockázatsökkentésére vonatkozó 30 évig tartó védőhatást, akkor igaz lehet az a feltételezés is, hogy az orális fogamzásgátlók tartós szedése után a védőhatás a petesejtérésre is vonatkozhat, hiszen a petefészekben lévő primordiális tüszők nem érik el a praevulaticus stádiumot sem ahhoz, hogy az ovulatio bekövetkezessen. A hormonkészítmények nem tudnak különbséget tenni, hogy csak a petefészekrák kockázatát csökkentsék, de a petesejtérést ne akadályozzák meg.

Az orális fogamzásgátlók az ovulatio gátlásán túl gyulladásgátló hatást fejtenek ki a méhre, valószínű, ezzel hozható kapcsolatba az endometriosis, myoma és méhtestrák kockázatának csökkenése, valamint a kismedencei fájások és a rendellenes vérzés megszűnése. (Lásd ugyanott).

Ezzel ellentétben áll az, hogy az endometriosis a ciklusos hormonszint-változásokra normál ciklikus átalakulást mutat. A ciklikus vérzési folyamat olyan gyulladós faktorok kialakulását generálja, amelyek kóros kismedencei miliót teremtenek.

A menstruáció folyamán endometrialis sejtek a petevezetéken át a kismedencei peritoneumba jutnak retrográd menstruáció révén. A serosafelszíneken megtapadnak és implantálódnak, majd az endogén ösztrogénszinttől függően növekednek és gyulladást váltanak ki. A kismedencei összenövések és kürtelzáródások a gyulladós folyamat következményei.

Ha az orális fogamzásgátlók gyulladásgátló hatása érvényesülne, akkor nem lenne olyan sok kürtelzáródás és kismedencei összenövés, ami a meddőség tubaris okát képezi. Az nem lehet, hogy az orális fogamzásgátlók gyulladásgátló hatása csökkenti az endogén ösztrogén hatására és szerintem az exogén hormonkészítmények szedése miatt az endometriosis kialakulásának kockázatát, mert maga az endometriosis hamarabb kialakul, és gyulladást okoz, mint ahogy az orális fogamzásgátlók a gyulladásgátló hatásukat kifejténék.

Az endogén ösztrogén és a hormonális készítmények hatására kialakult endometriosis okoz gyulladást.

Véleményem szerint az orális fogamzásgátlók szedése nem csökkenti az endometriosis kockázatát, hanem fokozza az endometriosis kifejlődését, amit az endogén ösztrogénhatás indukál, és a készítmények folyamatos szedése még jobban erősíti ezt a hatást.

A betegség több mint 100 éve ismert etiológiája és patomechanizmusa azonban mind a mai napig nem tisztázott. A legvalószínűbb kiváltó ok a retrográd menstruáció és az immunvédekezés gyengülése. A retrográd menstruációs elméletet támasztja alá a cervix stenosisa, mert ilyen esetben gyakrabban fordul elő. Ellene szól, hogy császármetszés, gátmetszés és conisatio hegvonalaiban is előfordul. Sőt közöltek olyan esetben is, aki még nem menstruált (primer amenorrhoea).

Iatrogen terjedésről van szó, amikor a műtéti beavatkozást követően a hegekben alakul ki endometriosis.

## Transzplantációs elmélet

Amikor az endometrialis sejtek disseminációs módon jutnak a méh üregén kívülre.

Felmerül a lymphaticus és haematogén terjedés lehetősége is. Irodalmi ritkaság a máj, tüdő és koponyaüri endometriosis, ami a lymphaticus vagy haematogen terjedés útján történhet.

Metaplasia: a hashártyát képező mesothelium vagy az ovariumokat borító epithelium differenciálódása révén is kialakulhat endometriosis.

## Müller-cső-maradványok metaplasziája

Az embryonalis fejlődés során a coelomahám belenő a Müller-cső képleteibe, és innen szóródhat szét a medencefenék hátsó traktusába.

## Coeloma-metaplasia

Az ovarium és a hashártya serosa germinális hámja alakul át endometrialis sejtekké hormonális és gyulladásos hatások következtében.

Felvetődik azonban annak a lehetősége is, hogy az 1980-as évek elején megjelent menstruációs tamponnak is van jelentősége az endometriosis gyakoribb kialakulásában. Az utóbbi évtizedekben nagymértékben elterjedt tampon a méhnyak külső nyílásához szorosan odatapad. Élettani esetben a méhnyak természetes útján (canalis cervicalis) szabadon ürül a menstruációs váladék, főleg az első szülést követően. Addig a szűk, zárt és rigid nyakcsatorna nem lazul fel, ami nagyobb esélyt ad a retrográd menstruáció alatti endometriosis megjelenésében. Pubertaskorban is előfordul endometriosis, ami azzal magyarázható, hogy a nyakcsatorna nagyon szűk, és nem bír kellő mértékben távozni a menstruációs váladék, és az endometriosis contaminatio a hashártyával megtörténik. (Gyetzvai Gy.: Szóbeli közlés, 2020).

Az is közzismert, hogy a reprodukciós korban lévő nők használnak leggyakrabban orális contraceptívumokat, ami csökkenti a vérzés mennyiségét, de tampon alkalmazása mellett még kevésbé tud szabadon kikerülni a méhből.

## *Az endometriosis kezelése*

### Gyógyszeres

Az endometriosis jellegzetes tünete a fájdalom és az infertilitás, ciklusfüggő derékfájdalom, de a betegek 1/3-a tünetmentes.

Retroflexióban lévő méh esetében gyakori a dysmenorrhoea, viszont hátrahajlott méh lényegesen gyakrabban fordul elő endometriosisban szenvedő nőknél.

A dysmenorrhoea esetén 25-80%-ban endometriosis áll a háttérben (dyspareunia, dyschesis, dysuria).

A Danazol az LH- és FSH-szintet kiiktatva csökkenti az ösztrogén- és progeszteron-szintet. A GnRh-agonista gátolja a petefészek működését, és ösztrogénhiányos állapotot hoz létre, ami az endometrioticus elváltozások visszafejlődéséhez és a dysmenorrhoeás, kismencedei fájdalom csökkenéséhez vezet.

Nem-steroid gyulladáscsökkentők az endometriosis okozta gyulladásos folyamat által okozott tünetek miatti kezelés.

Fájdalom csillapítására non-steroid gyulladásgátlókat alkalmazunk, melyek a plakkokban csökkentik a prosztaglandintermelést.

Az endometriosis kezelésére ajánlott szerek közül a dienogest (gesztagen) antiangiogenetikus hatása miatt az endometrioid góccok visszafejlődnek. Ezzel szemben a fogamzásgátlók hatására proliferálódnak az endometriumszigetek.

A Depo-Proverát az endometrium hyperplasiájának és carcinomájának megelőzésére sikerrel alkalmazzák. A gesztagének ellensúlyozzák az ösztrogének mitotikus aktivitást serkentő és proliferatív hatásait. Endometriosis esetén az implantátumra kifejtett közvetlen hatás a stromasejtek proliferációjának gátlása, ami az endometrium atrofijához vezet.

Több petefészek-carcinoma fejlődik endometriosis talaján, mint általában ismeretes. A petefészekben a mélyből származó endometrium implantátumok jönnek létre, s mivel a heterotipias nyálkahártya ugyanolyan anatómiai és funkcionális tulajdonságokkal rendelkezik, mint a méhtestet kibélelő endometrium, az utóbbiakhoz hasonlóan elrákosodhat. A műtéti beavatkozások során implantatióra alkalmas szövet is kerülhet a petefészek felszínére.

Fenyegető vetélés kezelésére adott hosszú hatású készítmény esetén, ha a terhesség vetéléssel fejeződik be, számolni kell a szer mellékhatásaival (amenorrhoea, meddőség) (7).

A gonadotropin-releasing hormon agonistákat (GnRh-alfa) tartják a legmegfelelőbb gyógyszeres kezelésnek. Ezek a szerek a petefészek működésének gátlása révén csökkentik az ösztrogénszintet, ami az endometrioticus elváltozások visszafejlődéséhez és fájdalom csökkenéséhez vezet. GnRh-analóg kezelés után az endometriosis ritkábban recidívál, mint operatív laparoscopiát követően.

A GnRh-analógok az ösztrogénhatás kiiktatása útján fejtik ki hatásukat.

A hat hónapos GnRh-analóg kezelés 4%-os csontdenzitás (BMD) csökkenést okoz, ami a terápia befejezésével azonnal emelkedik. Szoptató anyukáknál, a laktáció első 6 hónapjában a lumbális csigolyákban és a csípőcsontokban 4-7%-ot is elérő BMD-csökkenést idéz elő, ami az elválasztást követően helyreáll.

A betegek 50%-ában két éven belül kiújul a megbetegedés. A reziduális csomók visszafejlődésére GnRh-agonista vagy Danazol, illetve dienogest jön szóba 6-12 hónap alatt.

Az aromatázgátlók csökkentik az ösztrogénszintézist, kompetitív inhibitorai vagy inaktivátorai révén.

Az aromatáz az ösztrogénszintézist katalizáló enzim, ami az emberi szervezet számos sejtjében megtalálható. Az aromatáz a petefészek tüszőiben termelődik. Az ösztrogén pedig jelentős szerepet játszik az endometriosis kifejlődésében. Jelentős mennyiségben van jelen endometriosisgócokban, ahol az ösztrogének teljes termelődéséért felelős.

A zsírszövet is tartalmaz aromatázt és így ösztrogéneket, emiatt a kővér nők könnyebben veszleik át a menopauza idejét, de hajlamosít endometriosis képződésére is.

## Műtéti

A meddőséggel társult endometriosis kezelése a műtét. Előnye a beteg fájdalmának csökkentése. A fogamzóképeség szempontjából a műtét eredményessége csekélynek mondható (8).

Az endometriosishoz társuló meddőség esetében bizonyítottan látszik, hogy a klinikai szituáció terápiajában „a kevesebb több”.

Az endometriosis III-IV. fokozata esetén a sebészeti beavatkozás mindenképpen előnyös a spontán teherbe esés elősegítésére. Ennek esélye 57-69% közepesen súlyos, míg 52-68% súlyos endometriosis esetén, szemben a nem kezelt betegekkel, ahol ez az arány 33%, illetve 0%.

A petefészek endometriomáinak resectiója másként befolyásolja a petefészekrezervet, mint a jóindulatú petefészekcysta eltávolítása. Az endometriomák műtete során egészséges petefészekszövet is eltávolításra kerül. Retrospektív vizsgálat során a minták 97%-ában ép petefészekszövet mutatható ki.

Ne metsszük ki az endometrioma cysta falát, mert azzal együtt a petefészek cortexe is eltávolításra kerül, amiben primordialis folliculusok vannak.

Több vizsgálat azt jelezte, hogy a műtét kedvezőtlenül befolyásolja a petefészekrezervet.

A műtét utáni anti-Müller-hormon (AMH) szintekben 38%-os csökkenést észleltek. Az ismételt műtétek még kedvezőtlenebb hatással bírnak: nagyobb petefészekszövet-vesztést eredményeznek, csökkentik az antralis folliculusok számát.

IVF előtt végzett laparoscopos endometriomaeltávolítás nem javítja a kezelés eredményességét azokhoz képest, akiknél azonnal IVF-re kerül sor, illetve csökken a petefészek válaszkészsége a gonadotropinok iránt, csökken a petefészekrezerv, kevesebb petesejt áll rendelkezésre.

Az IVF kapcsán végzett ovulatioinductio endometriosisprognózisára vonatkozóan nincs adat.

Az endometriosis okozta infertilitás kezelésében a legjobb eredményeket az ún. in vitro-fertilisatio-embryotransfer módszerével lehet elérni, különösen akkor, ha még a hímivarsejtek rendelkezése is fennáll.

## Irodalom

1. Sipos M.: Ovulációindukció a mindennapi nőgyógyászati gyakorlatban. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle. 2012, 4. 165-169.
2. Szendei Gy.: Kommentár. A kiújuló endometriosis kezelésének lehetőségei. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle. 2000, 3. 179-181.
3. Farkas M., Bardóczy A.: Desopimom alkalmazásának tapasztalatai különböző eredetű elhízásban. Magyar Nőorvosok Lapja. 1972, 35, 82-86.
4. Farkas M., Morvay J.: Desopimom hatása különböző eredetű elhízásban. Magyar Nőorvosok Lapja. 1973, 36, 78-83.
5. Sas M., Farkas M.: Pozitív családtervezés. Az Orvostudomány Aktuális Problémái. 1979, 35, 99-162.
6. Vanessa E., Culling, MD. MDA Lima Dominguez RNC. BSN. ND.: Hormonális fogamzásgátlók: Tisztában vannak-e a nők a valós előnyökkel és kockázatokkal. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2010, 12, 1, 26-31.

7. Farkas M., Jakabovits A., Viski S.: Depo-Provera (depo-medroxyprogesterone acetat) alkalmazása során szerzett tapasztalatok. Magyar Nőorvosok Lapja, 1971. 34: 548-552.
8. Ács M.: A reproduktív sebészet aktuális kérdései. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2011, 4, 144-148.

## Polycystás ovarium szindróma és polycystás ovarium

A polycystás ovarium szindrómát (PCOS) a „nagy fehér ovariumok” anatómiai eltéréseivel Stein és Leventhal (1) írta le 1935-ben. A PCOS klinikai tünetei (elhízás, amenorrhoea, sterilitas, hypoplasia uteri, hirsutismus, a petefészkek polycystás jellege) mellett a fertilis korú nők meddőségének oka az anovulatio.

A polycystás ovarium morfológia (PCOM) gyakorisága 25-30%-ban fordul elő, de csak az utóbbinak egyharmada (10-15% szenved polycystás ovarium szindrómában (PCOS). (2)

A PCOS a nők akár 15%-ánál is felmerülhet. A PCOS jellemzője a hyperandrogenaemia, krónikus anovulatio, tipikus ultrahang-eltérések és bőrelváltozások (acne, hirsutismus, seborrhoea).

Szilágyi (3) a PCOS magas, 4-9%-os gyakoriságát említi.

Hazai adatok szerint a gyermekekért küzdő nők 7-14%-a szenved endokrinopathiában.

A fokozott ovarialis androgénszekció jellemző a PCO jellegű ovariumokkal rendelkező nők jelentős részére, az ovariumok UH-vizsgálattal látható polycystás elváltozása (PCO) klinikai és biokémiai jelek nélkül jóval gyakoribb lelet, mint a kifejlődött szindróma.

„Különbséget kell tenni a klinikai tünetekkel és/vagy biokémiai eltérésekkel járó szindróma és azon esetek között, amikor csak az ovariumok polycystás elváltozását sikerül igazolni. Minden ötödik fertilis korú nő ultrahangvizsgálata során polycystás ovariumok láthatók.” (3).

A PCOM és PCOS közös jellemzője a fokozott ovarialis androgénszekréció, a különbség azonban abban van, hogy a PCOS esetében magasabb a szérumtesztoszteron, szabad tesztoszteron és az androsztendion értéke. Ha az androgéntermelés ovarialis eredetű, akkor szupprimálódik orális antikoncepciensekre.

PCOS-ban és PCOM-ban nincs corpus albicans, mert sárgatestérés is elvértve következik be.

Szakirodalmi adatok azt mutatják, hogy nemcsak az ovulatio, hanem az endometrium működési zavara (vastagságának csökkenése) is hozzájárulhat a PCOS kapcsán fennálló meddőséghez. Még peteérés mellett is nagyobb arányban fordul elő a beágyazódás elégtelensége és spontán vetélés.

Steint és Leventhal az első közleményükben a „perioophoritis következtében kialakult megvastagodott tunica albuginea” mechanikus szerepét látták elsődlegesnek a betegség kialakulásában, és a petefészkek elváltozásához tartozó endokrinológiai tüneteket másodlagosnak vélték (4).

A petefészkek makroszkópos képe:

Mindkét petefészkek nagyobb, feszes, rugalmas tokja vastag, színe szürkésfehér. Metszlapján a megvastagodott tunica albuginea alatt víztiszta vagy szalmasárga bennéket tartalmazó tömlőcske helyezkedik el, melyekből nyomásra sugárban ürül a folyadék.

Mikroszkópos képen megvastagodott kéregállomány kollagén kötőszöveti rostokat tartalmaz. A laza alapállományban kevés primordialis tüsző látható. A tok alatt változatos nagyságú és fejlődési fokon álló tüszők vannak, számos cystásan átalakult (4).

Stange (5) szerint a magzat endokrin rendszere már az anyában károsodhat, s így pl. toxaemiás anyáknak magzata szervezetébe jutó, felszaporodott choriogonadotropin hatására a hypothalamus-hypophysis rendszerének működésében olyan károsodást szenved, amely későbbi petefészek-elváltozások oka lehet.

Leány újszülöttek boncolásakor az ovariumban néha érő tüszőket láttak. Kimutatták, hogy egészséges terhesek újszülöttjeinek ovariumában folliculusérés nincs, toxaemiás anyák újszülöttjeiben ezzel szemben érő Graaf-tüszőket találtak.

Ivarérett korban jelentkező vérzészavarok nagy része Stange (5) megfigyelései szerint az intrauterin életben bekövetkező petefészek-károsodásokkal hozható összefüggésbe. Súlyos toxaemiás terhességből született gyermekek között gyakrabban talált Stein-Leventhal szindrómás betegeket.

Egyes kutatók véleménye szerint ezeknél a leány újszülötteknél alakul ki a polycystás ovarium szindróma, ami meddőséggel jár.

László és Györy (6) állatkísérletes vizsgálati eredményei is amellett szólnak, hogy a Stein-Leventhal szindróma pathogenezisében az androgén hormonoknak jelentős szerepük lehet, de elsősorban a foetopathiáknak és magzat „androgén sterilisatiojának” lehetőségére hívják fel a figyelmet.

Saját újszülöttek kolpocytológiai vizsgálati eredményei Stange megállapításait nem támasztják alá.

A folliculusok felhasználódása már a praenatalis korban elkezdődik, amit az is bizonyít, hogy az újszülött kolpocytológiai vizsgálata során tüszőérésre jellemző cytológiai képet észleltünk. A toxaemiával és Rh-izomunizációval szövődött terhességből származó újszülöttek kolpocytológiai képe hyperfilliculinaemiára utalt – vizsgálataink szerint (7).

Az endometrium decidualis átalakulása progeszteron hatására megy végbe, és glikogén raktározódik le benne, míg a hüvelyhamban ösztrogén hatására szaporodik a glikogén. A hüvelyhám sejtjei kisimultak, acidofil festődésűek és piknotikus a magjuk. Progeszteron hatására a sejtek gyűrött zsebkendőre hasonlítanak, és nagy a magjuk. Minden kenetben 200 sejtet számoltam meg, és meghatároztam a kariopiknotikus és acidofil indexet.

„Leány újszülöttek kolpocytológiai vizsgálata normális és toxaemiás terhességek esetén” címmel jelent meg dolgozatunk. Kiderült, hogy toxaemiás terhesség esetén, szemben a szövődménymentes esetekkel, jóval erőteljesebb ösztrogénstimulációt jelez mind a karyopiknotikus, mind az acidofil index. Az ösztrogénhatás nemcsak erőteljesebb, de lassabban is zajlik le toxaemiás terhességből származó leány újszülöttekben (7).

A PCOS családon belüli halmozódást mutat, de az öröklésmentet nehéz bizonyítani. Az öröklésmentben obligát hordozó férfi egyedekre a kopaszodás jellemző (3).

A PCOS etiológiája és pathogenezise a mai napig nem tisztázott, csupán feltételezések léteznek az ovariumok fokozott androgénszекреciójára vonatkozóan. „A PCOS a korai vagy túlzott felnőttkori gonadotropinválasztást okozó megbetegedésekhez tartozik.” (8).

A PCOS-t a hypothalamus-hypophysealis rendszer rendellenes GnRh-termelésére vezetik vissza. Az FSH alacsony, az LH értéke pedig nagyon magas (3).

Az LH hátrányosan befolyásolja a tüsző növekedését és a petesejt érését. Ovarialis eredetű anovulatio esetén emelkedik a prolactin- és tesztoszteronszint. Csökkent az ösztrogénprodukciónak, hiányzik a peteérés, ami anovulatiós meddőséghez vezet.

A petefészket egyrétegű peritoneumhám borítja, az alatt helyezkedik el a kollagén rostokból felépülő tunica albuginea. A petefészek széli részét alkotó kötőszövetben helyezkednek el az érettségük különböző stádiumában lévő tüszők.

A primordialis tüsző öt fejlődési szakaszon át jut el a Graaf-tüszőig, ami az érett petesejtet tartalmazza, és onnan szabadul ki összetett mechanizmusok segítségével. A tüsző-növekedés folyamatában, annak szabályozása a primordiális tüszőtől a praeantrális tüszőig a gonadotropin hormontól független, függő a praeantrális tüszőtől a praeovulatoricus tüszőig. A menstruáció tüsző fázisa során az utolsó 14 nap alatt fejlődik a praeantrális tüsző praeovulatoricussá. A prosztaglandin-szintézis is folyamatosan emelkedik a praeovulatoricus folliculusban és ovulatórikor éri el a csúcst.

Élettani körülmények között hormonális integráció útján bekövetkezik az ovulatio minden hónap közepén. Az ovarium polycystás syndroma vagy morfológiai elváltozása esetén a petefészek kéregállománya megvastagodik, sűrűn elhelyezkedett kollagén kötőszöveti rostokat tartalmaz. A laza alapállományban aránylag kevés a primordialis tüsző, de virágzó sárgatest is csak elvétve található. A domináns tüszőérés a tüszőrepedés előtti fokon akad el, ezért csak atretizált tüszők figyelhetők meg. A meg nem repedt tüszők a petesejt elhalása után tönkremennek (9).

Kezelés: az ovarium ékkimetszés után a sebzés helyén az ovariumokban kialakult laza kötőszövetben később tüszőrepedés is bekövetkezhet, de a „hirsutismust” az ékkimetszés nem gyógyítja meg. A műtéti kezelés csoportjába tartoznak azok az eljárások, amelyek a petefészek tokjának lehántásával vagy felnyitásával akarják a kórképet gyógyítani (10).

A theca sejtek fokozott hormontermelése cancerogén hatást fejt ki, ami hajlamosít méhtrák kialakulására, ezért is sürgős a Stein-Leventhal korai fázisában elvégezni az ékkimetszést.

A „nagy fehér ovariumok” reszekciója és a vaskos kapsula eltávolítása után néhány napon belül menstruáció lép fel, és terhesség is bekövetkezik a korábban meddő nőknél.

Az ovarium drilling eljárás lényege, hogy a petefészek megvastagodott tokját több helyen átfúrják, mindaddig, amíg a megnyíló kicsiny atretizált cystácskákból a follicularis folyadék ürülése nem észlelhető.

Az operatív ovulatioinductio hatásmechanizmusára vonatkozóan változatlanul csak a régi feltételezésekre szorítkozhatunk, azaz a műtét által csökkentett intraovularis nyomás mechanikus úton segíti a tüszők megrepedését (4).

Az inzulinrezisztencia a PCOS egyik jellegzetes kísérő tünete. Az emelkedett inzulinszint közvetlenül serkenti a petefészek androgén termelődését. Ha igaz az a feltételezés, hogy a PCOS egyik fő oka az inzulinrezisztencia, akkor várható, hogy megszüntethető a PCOS által előidézett meddőség gyógyszeres kezeléssel. A metformint a 2. típusú diabetes kezelésére fejlesztették ki 1957-ben. Clomiphen és metformin együttes adásával fokozni lehet az ovulatioinductiót.

A kezelés hatására a nők 70%-ának helyreállt az ovulációja, és terhesség következett be, ami a mioinozitol- és folsavkezelést kapó nők 15,1%-ának felel meg.

Stein-Leventhal-szindróma esetén tónusosan emelkedett a plazma-LH-szint, ugyanakkor a plazma FSH értékében lényeges változás nem figyelhető meg. PCOS-t krónikusan anovulatio kíséri, a betegek 30-50%-ában a prolactinszint emelkedett.

A plazma-LH-szint hormonális kontraceptívumokkal csökkenthető, ezáltal csökken az ovariumokban az androgén produkció is. A kezelési mód csak fiatal, terhességet még nem vállaló betegek esetében alkalmazható.

PCOS esetén etiológiai tényezőként elfogadott a dopaminerg és ópioid diszreguláció szerepe az LH-elválasztás megváltozásában. A funkcionális hyperprolactinaemia a hypothalamus TIDA neuronjainak csökkent dopaminerg aktivitása okozza. A prolactinszint csökkentésére dopamin agonista szer adása javasolt.

A klinikai gyakorlat azt bizonyítja, hogy a Stein-Leventhal szindróma kontraceptívummal történő kezelése fiatal korban sem célszerű, mert a plazma-LH-szint csökkenése nem oldja meg az ovarium alapváltozását, sőt az anovulációt annyira tartósítja, hogy akkor sem következik be peteérés, amikor a kezelést megszüntetik.

Bérczy és Gyetvai (11) 5 PCOS-s beteg kezelése során sikerrel alkalmazta a Bromocriptin tablettát, ami kedvezően befolyásolta a hypophysis és gonadok hormonsecretióját. A ciklus regulárisra vált, a galactorrhoea megszűnt és a prolactinszint normalizálódott.

A fiatal korban felismert Stein-Leventhal szindróma célszerű kezelése már a felismeréskor elvégzett gyógyszeres vagy műtéti kezeléssel áll. Az ovulatioinductio hatására a polycystás ovarium serkentése a hyperstimulatio veszélyét rejti magában anélkül, hogy a centrális szabályozásra hatna.

A Clostilbegyt kezelés és az ékrezekció hatékonysága csaknem azonos, ezért a hyperstimulatio elkerülése végett a Bromocriptin adása vagy a műtéti kezelés ajánlatosabb. Extrapuerperalis galactorrhoea, szekunder amenorrhoea, funkcionális meddőség, és hormonális antikoncepciót követő amenorrhoea kezelésének eredményessége a 80%-ot meghaladta, terhesség pedig több, mint 40%-ban következett be.

Az autoimmun pajzsmirigy-gyulladás gyakorisága a fertilis nők 10%-ában fordul elő. A betegség feltételezett pathomechanizmusa a pajzsmirigyben lévő B-lymphocyták aktiválódása és ellenanyag-termelése, ami in vitro kísérletekben igazolható, de a pajzsmirigy műtéti eltávolítását vagy gyógyszeres kezelését követő antitestszint-csökkenés is a jelenség indirekt bizonyítéka. Az antitestek közül a thyreoidea-peroxidáz enzim-ellenes antitest (A-TPO) mutatható ki a fertilis korú nők 8-27%-ánál.

Az A-TPO-pozitív esetek 5%-ában manifeszt hypothyreosis alakul ki.

A petefészek epithel sejtjein és az oocytáin, valamint endometrialis sejtjein nagyszámú TSH-receptor található. In vitro a granulosa-sejtek TSH-stimulációjára nagyfokú intracelluláris cAMP-fel szabadulás észlelhető, ami alapján a pajzsmirigy-diszfunkció okozta ovulációs zavar következménye az infertilitás és a korai vetélés. A meddőség és hypothyreosis együttes fennállása esetén 46%-ban észlelhető hyperprolactinaemia a fokozott TRH-elválasztás eredményeként.

Elképzelhető egy lehetséges kapcsolat a pajzsmirigy-gyulladásos antitestek és a PCOS között, ami a női eredetű meddőség leggyakoribb oka, és az in vitro fertilisációs kezelések

30%-ában szerepel. A PCOS-betegek között magasabb a pajzsmirigyantitest előfordulása, melyek a tüszőfolyadékban is kimutathatók. Ezek az antitestek járulhatnak hozzá a PCOS-ban gyakori tüszőérés zavarhoz.

Az A-TPO-pozitív esetekben kisebb az esélye a sikeres ovulatioinductionnak. A levothyroxinkezelés javítja a meddőségkezelés hatékonyságát (12).

PCOS – amit nagy fehér petefészkeknek (Stein-Lewenthal syndroma) nevezünk – miatt hasi műtétet terveztek. Nem tanácsoltam a műtétet, mert ha egyszer az orvos megnyitja a hasat, valamit tenni kell a petefészkekkel, ami azzal az eredménnyel járhat, hogy teljesen el kell távolítani, még a kürtöket is. Ilyen betegség esetén régen a petefészkekből való ékkiemetszés (resectio cuneiformis) volt az első ajánlott beavatkozás, manapság inkább a hormonkezelés vált divatossá. Az ékkiemetszés hatásmechanizmusára vonatkozóan csak feltételezések maradtak, de a beavatkozás sok esetben mindezek ellenére eredményes volt (13).

Emberben a praeovulatoricus tüsző falának időben történő megrepedése a cél, hogy az ovulatio bekövetkezessen, mert csak ily módon szabadulhat ki a megtermékenyítésre alkalmas petesejt és alakulhat ki a sárgatest. Az ultrahangvizsgálatok tökéletesedésével tapasztaltuk, hogy a praeovulatoricus tüsző fala nem tud kellő időben megrepedni, és anovulatio következik be.

Az érett tüsző LH hatására növeli a prosztaglandintermelést is. A lokálisan termelt prosztaglandinnak döntő szerepe van a tüsző megrepedésében, mivel elsődlegesen felelős az érpermeabilitás fokozásáért, mely révén a pozitív intrafollicularis nyomás akkor is fennmarad, amikor a részben már megemésztett tüszőfal a tüszőfolyadékot lassan távozni enged (14).

A Graaf-tüsző falának megrepedése és a petesejt kiszabadulása több tényező hatásának együttes közreműködésével megy végbe. Már az ovulatio előtt a tüsző körül fokozódik a vérkeringés, és a helyi anyagcsere-változások miatt transzudatio indul meg, ami növeli a tüszőfolyadék mennyiségét, és ezzel fokozza a tüsző falának a feszülését, amit elősegít a szaporodó PGE és F gyulladásra emlékeztető reakciója is.

A progeszteron hatására a fehérjebontó enzimek (kollagináz, plazmin) is aktiválódnak a tüsző falában, aminek következtében a tüsző falának egy része elvékonyodik, és a szakítószilárdsága tovább csökken. Ezt a területet stigmának nevezzük. Az érett tüsző prosztaglandinok hatására a theca externa felépítésében résztvevő simaizomsejtekben összehúzódások lépnek fel, aminek eredményeként a tüsző fala megreped, és a petesejt a tüszőfolyadékkal együtt kiürül a Graaf-féle tüszőből (15).

Az őscsírasejtek (archiogoniumok) az ectodermában alakulnak ki a 24 napos embrióban, majd 4-5 hetes korban a gonadtelepekbe vándorolnak. A különböző érési fokon lévő tüszők sejtűs kötőszövetben helyezkednek el. Az elsődleges tüszőkben helyet foglaló oogoniumok száma már 3-4 hónapos magzatban, a két ovariumban eléri az 5-6 milliót. Az újszülött ovariuma 1-2 millió különböző fejlődési fokon lévő tüszőt tartalmaz, de ebből csak kb. 400 érlik meg és jut el az ovulatioig. Ez azt jelenti, hogy az élet folyamán a primer tüszők 99,98%-a elsorvad (atretizálódik).

A gonadotropin releasing hormon (GnRh) termelő neuronok a szaglóhámval együtt a kora embryonalis fejlődés során az olfactorius placodból erednek, majd a GnRh-neuro-

nok az olfaktorius bulbus mentén a hypothalamusba vándorolnak. A hypothalamus és a hypophysis közötti anatómiai kapcsolatot az agyalapi mirigy nyele biztosítja. Funkcionálisan pedig a portalis érrendszer szállítja a hypothalamusban termelődő releasing és gátló hormonokat az agyalapi mirigy elülső lebenyében lévő hormontermelő sejtekhez.

A terhesség 80. napja körül a hypothalamusban lévő GnRh-termelő neuronokban elkezdődik a hormontermelés. Epizodikus FSH- és LH-elválasztás, következményes öszt-radioltermelés követi, ami 6 hónapos életkorig folytatódik. Pubertaskorban a GnRh-elválasztás jelentősen fokozódik és az FSH- és LH-termelés folyamatosan nő (16).

A hypothalamus-hypophysis-ovarium-tengely éretlenségének tudható be, hogy a menarche utáni első két évben a ciklusok több mint fele anovulatiós.

Az életkörülmények javulásának köszönhetően a biológiai érettség korábban manifesztálódik és ez az akceleráció nemcsak a serdülőkor kezdetét (vagyis leányokban a menarchét) hozta előbbre, hanem leányokban lerövidítette a menarchét törvényszerűen követő – elsősorban az anovulatiós ciklusok miatti – csökkent termékenységi időszakot. Emiatt következhet be a nem várt terhesség.

Az intrauterin fejlődés 20. hetétől kezdődően az éretlen tüszők száma folyamatosan csökken. Ez a fogyás lineáris, csak a perimenopausában gyorsul fel, válik exponenciálissá. A tüszők atresziája, így számuk csökkenése terhesség, lactatio és fogamzásgátlás mellett is megtartott.

#### A PCOS és PCOM arányának változása 1957 és 2016 között

Év	PCOS és PCOM gyakorisága %-ban	
	PCOS	PCOM
Tk. (1957) Zoltán I.		
Kk (2006) Kaáli G.	5-10%	
Tk (2014) Pál A.	10%, de elérheti a 25-30%-ot is	30%, de csak 1/3-a PCOS
Kk (2016) (Papp Z.)	4-9%, minden ötödik fertilis korú nő UH-vizsgálata során polycystás petefészkek láthatók	
Tk: tankönyv, Kk: kézikönyv		

#### Irodalom

1. Stein L. F. sr. Leventhal M. I.: Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet and Gynec. 1935, 29,181..
2. Szilágyi A: Polycystás ovarium syndroma (PCOS). In: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016, 195. 193-223.
3. Langmár Z., Bánhidly F.: A petefészkek betegségei, 339-347. In: Pál A.: A szülészeti-nőgyógyászat egyetemi tankönyve, Medicina, 2016.
4. László J., Gaál M.: Nőgyógyászati Pathológia, Medicina, 1967, 589.

5. Stange M. M.: Geschwulstenwicklung bei gonadalen Fehlbildungen und ihre Bedeutung für das Therapeutische Vorgehen. Zbl.f. Gynäc. 1957, 80. 1503.
6. László J., Győri Gy.: Tierexperimentelle Versuche zur Klärung der Pathogenese des Stein-Leventhal syndroms. Arc. f. Gynec. 1962, 198. 504.
7. Piukovich I., Farkas M., Oroján I.: Leány újszülöttek kolpocytológiai vizsgálata normális és toxaeмиás terhesség után. Magyar Nőorvosok Lapja 1966. 3,188-191.
8. Hajnáczy K.: A serdülés neuroendokrinológiája. Nőgyógyászat és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018,2.53.
9. Győri Gy., László J.: Stein-Leventhal szindróma. In: Braun Pál: Ritka Kórképek. Medicina. 1964. 164,158-168
10. Szilágyi A.: A menstruációs ciklus kóreltana, 106-146. In: Urbancsek J., Papp Z.: Nőgyógyászati Endokrinológia, Springer, 1997.
11. Bérczy J., Gyetvai Gy.: Hyperprolaktinémiával járó polycystás ovarium syndroma és centrális obesitas syndroma eredményes kezelése. Magyar Nőorvosok Lapja, 1992. 55. 111.
12. László D.: A levothyroxin kezelés hatékonysága a fertilitásra A-TPO-pozitív nőkben. Orvostovábbképző Szemle 2018. IX. 55.
13. Koloszar S., Kincses L., Bártfai Gy.: Az ékresectio hatása a fertilitásra clomiphen-citráttal előzetes eredménytelenül kezelt Stein-Leventhal syndromás betegek esetében. Magyar Nőorvosok Lapja. 1985,48,293-295.
14. Hajnáczy K.: A petefészkek, mint endokrin szerv. A havi ciklus és zavarai. In: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve. Medicina K. Zrt. Budapest, 2016. 103-116.
15. Steven G. Kaáli: A meddőség korszerű diagnosztikája és kezelése, Medicina, 2006, 48.
16. Brannström M., Janson P. O. The biochemistry of ovulation. In: Hiller S. G. (szerk.) Ovarian Endocrinology Blackwel Stientific Publications. Oxford. 1991. 132-166.



# Új módszer a PCOS kezelésére

## Tüszőrepedés prosztoglandin (PGF2-alfa) orális alkalmazása után

A meddőséget okozó polycystás ovarium eddig ismert sebészi és gyógyszeres kezelésén túl új gyógymód alkalmazására került sor. Többéves anovulatiós ciklus miatt, prosztoglandin (PGF2-alfa) adásával idéztünk elő tüszőrepedést, ami után ovulatio és terhesség következett be. Egy beteg eredményes kezeléséről szól a dolgozat, ami azt bizonyítja, hogy anovulatiós kórképek esetén nem elegendő az ovulatioinductio egymagában.

### *Esetismertetés*

Dr. Sz. A. (1957. 04. 10.)

1990-ben 23 éves nőbeteg jelentkezett.

Elmondása szerint 13 éves korában egyik napról a másikra hajhullás és fejbőrviszketés következett be. Az első havi vérzése csak 17 éves korában jelentkezett, de azt követően is csak 2-3 havonként ismétlődött.

Dg.: Hyperprolactinaemia. Hyperandrogenaemia.

MRI-vizsgálattal a hipofízis prolactinomát kizártuk. Bromocriptinkezelésre a hyperprolactinaemia véglegesen megszűnt.

1992 novemberében meddőség miatt laparoscopiát végeztek. A jobb oldali ovarium ép, kürt az ovariumra tapadt. Bal oldalon az ovarium nagyobb, polycystás, megpungálva kevés véres savót nyertek. Sigmán endometriosisgóc.

Chemopertubatioval megállapították, hogy a jobb oldali kürt átjárható, a bal oldali elzáródott.

Gyógyszeres kezelésben nem részesült.

1993 januárjában a szegedi családtervezési ambulancián ismét felkeresett. Elmondta, hogy 26 éves kortól acnék jelentkeztek testszerte, bőr alatti csomók, melyek hónapok alatt heggel gyógyultak. 28 éves kortól nagyon erős emlőfájdalmat érzett, mely hónapokig eltartott kisebb szünetekkel. 30 éves korától hőhullámok, depresszió, feszültség, rossz általános közérzet dominált, visszatérő jobb oldali alhasi fájdalommal.

Ő, mint állatorvos, aki a tehenészetben szaporodásbiológiával foglalkozott, ovulatioinductióra prosztoglandint alkalmazott. Az állatgyógyászatban végzett sikeres kezelés birtokában önkísérletre vállalkozott.

A 2 mg-ot tartalmazó cervicalis tablettán kívül menstruációinductio végzése céljából 5 mg-ot tartalmazó vaginalis tablettával is rendelkeztem. Két (10 mg hatóanyag) tablettát szájon át alkalmazott. Márciusban terhességi gyanújelek miatt felkeresett és megállapítottam, hogy áldott állapotba került, amit UH-vizsgálattal megerősítettek. Novemberben beutaltam a szülészeti osztályra. Szülésinductiót végeztek, de a romló szív működés miatt

azonnal császármetszésre kényszerültek. 1993. november 22-én megszületett az élő, érett fiú magzat 3300 g súllyal.

A terhesség 3. hónapjától a korábbi kellemetlen tünetek és panaszok megszűntek, a terhességet zavartalanul kihordta. A szülés után fél évvel fokozatosan visszatértek a virilizációs tünetek. A menstruációs ciklusai rendszeressé váltak, az erős görcsök megszűntek. Ritkán emlőfájdalmat érzett ismét.

1996-ban visszatértek a terhesség előtti tünetek, de kifejezettebben, erős hasi fájdalommal. 2002-ben UH-vizsgálattal jobb oldalon 4 × 5 cm-es cystát találtak. Felvételét követően csonkolták a méhet, a bal oldali petefészket eltávolították, a jobb oldali petefészket pedig csak rezekálták.

A műtétet követő 5 héttel az arcán az acnék és a fejbőrviszketés megszűntek. A korábban ritkuló haj dússá vált és visszanyerte eredeti színét (előtte ősz volt). Bőre kisimult, turgorossá vált. A hathetes kontrollvizsgálat idejére ismét erős jobb oldali alhasi fájdalom jelentkezett.

Látványos, de csak átmeneti javulás után visszatértek, sőt még erőteljesebbek lettek a virilizációs tünetek. A 2003 és 2007 közötti időben panaszai miatt többen kezelték, de állapotában javulás nem következett be. 2015-ben a maradék petefészkekrész eltávolítását javasolták. 47 éve időszakos alhasi fájdalom, emlőfeszülés és emlőfájdalom, hajhullás, rohamokban jelentkező fejbőrviszketés, súlyos bőr alatti csomók, nehezen gyógyuló acnék (alkar, hát, nyak, lábszár, homlok, áll).

2018 januárjában reduktáz aktivitás gátlásával ható gyógyszerrel láttam el, ami nem járt eredménnyel.

A magyar szülészeti tankönyvek is 1981-től napjainkig újabb ismeretekkel egészítették ki a proszttaglandinok fontos szerepét a praeovulatoricus tüsző falának megrepedésében.

„A proszttaglandin-szintézis is folyamatosan emelkedik a praeovulatoricus folliculusban és ovulatiókor éri el a csúcst.” (1).

Progeszteron hatására fehérjebontó enzimek (kollagenáz és plazmin) aktiválódnak nagy mennyiségben a tüsző falában. A helyileg fokozott kollagénbontás következtében a tüsző falának egy része elvékonyodik, az érintett területet stigmának nevezzük.

A tüszőfolyadékban nagy mennyiségben jelenlévő plazminogén aktivitás és matrix metalloproteinázok hatására a stigma falának szakítószilárdsága tovább csökken. A helyileg magas koncentrációban jelenlévő proszttaglandinok hatására a theca externa felépítésében résztvevő simaizomsejtekben összehúzódások kezdődnek. A fenti folyamatok eredményeként a tüsző fala megreped és a petesejt a tüszőfolyadékkal együtt kikerül a Graaf-féle tüszőből. Amint Györy és László (2) megállapították, hogy a petefészkek állományában virágzó sárgatest – ami elvéve található – a proszttaglandin luteolyticus hatására elsorvad és új ciklus indulhat el, ami ovulatióval járhat. Gyakorlati szempontból említést érdemel, hogy a ciklus közepén adott nem szteroid típusú gyulladásgátlók, a proszttaglandinszintézis csökkenésével gátolják az ovulatio folyamatát.” (3).

„A ciklus közepén adott nem szteroid típusú gyulladásgátlók a proszttaglandinszintézis csökkenésével gátolják az ovulatio folyamatát. Az ovulatiót PG-antagonistákkal – elsősorban indomethacinnal – patkányban meg lehet akadályozni.” (3).

Ha az ovulatiogátlásnak ez az útja bizonyított, akkor az ellenkezője is lehetséges, azaz exogén prosztaglandinnal ovulatiót lehet kiváltani, de emberben még nem sikerült.

Az anamnézis, a klinikai tünetek és a nőgyógyászati lelet alapján felvetődött a polycystás ovarium syndroma (PCOS) gyanúja, amit megerősített a magas szérumszteszoteron- és prolactinszint. Tekintettel arra, hogy a beteg fő panaszát a meddőség képezte, olyan gyógykezelési eljárást választottunk, ami eddig nem tartozott az ovulatio szokásos kezelési módszerei (sebészi és hormonális) közé.

Az ötletet az a régi állatorvosi megfigyelés adta, hogy a tehenek meddők maradnak, amíg a corpus luteum nem fejlődik vissza. Ha a sárgatestet megsemmisítik, az állat ismét termékennyé válik (5).

Ezt a beavatkozást az állatorvosi gyakorlatban ma is kiterjedten alkalmazzák. Haberlandt innsbrucki élettanász ezen megfigyeléséből vette az átmeneti hormonális meddővé tétel gondolatát, ami később a hormonális fogamzásgátlás alapját képezte (4, 5).

Az ötletet erősítette az a kísérlet, amit Répási végzett a tejelő tehenek termékenységének növelése céljából, PGF2-alfa adásával. Megállapította, hogy a prosztaglandinok elősegítik a sárgatest luteolysisét, és rövidítik az ovulatio bekövetkeztenek idejét. A prosztaglandinok a luteolysist gyorsítják, az ovulatiót pedig előbbre hozzák (6).

„A luteolysis az ovulatiót követő 8. napon lesz morfológiailag is kimutatható.” (7).

„Az ovulatiót követő 9-11 nappal a sárgatest hormon szekréciója csökken, megindul a luteolysis.” (7).

A petefészek kéregállománya 3 rétegből – csírahám, tunica albuginea és a stroma ovarii – áll, amiben elhelyezkednek a folliculusok. A folliculushám egysoros hámja borítja be az oogoniumot, amelyek a foetalis élet utolsó hónapjában oocytákká érnek. Ezek a primer folliculusok a születéskor a kéregállományban megtalálhatók. A folliculushám folyadékot termel, a prosztaglandin hatására növelve a tüszőfolyadék mennyiségét és ezzel fokozza a tüsző falának feszülését.

A prosztaglandin E és F elválasztása is fokozódik a tüszőfolyadékban (3, 8).

A tüszőfolyadék a cavum folliculiban gyűlik meg, melynek üregét a membrana granulosa több rétegben veszi körül, amit cumulus oophorusnak nevezünk. A nagyobb sejtcsoport képezi a petesejt körül a corona radiatát, ami a tüszőrepedéskor a petesejttel együtt kilökődik.

A primordialis tüsző öt fejlődési szakaszon át jut el a Graaf-tüszőig, ami az érett petesejtet tartalmazza, és onnan szabadul ki összetett mechanizmusok segítségével.

Élettani körülmények között hormonális integráció útján bekövetkezik az ovulatio minden hónap közepén.

Az ovarium polycystás syndroma vagy morfológiai elváltozása esetén a petefészek kéregállománya megvastagodik, sűrűn elhelyezkedett kollagén kötőszöveti rostokat tartalmaz. A laza alapállományban aránylag kevés a primordialis tüsző, de virágzó sárgatest is csak elvétve található. A polycystás petefészek megvastagodott kérge kollagénrétegből álló oszlopok formájában mélyen betérjed a stromába (9).

A domináns tüszőérés a tüszőrepedés előtti fokon akad el, ezért csak atretizált tüszők figyelhetők meg, amelyek „fonnyadt lóhere” képét utánozzák. A meg nem repedt tüszők a petesejt elhalása után tönkremennek (9).

Az érési folyamat az ovulatio előtt megáll, ezért az érett petesejt kilökődésének elősegítésére human choriogonadotropint (hCG) adnak nagy dózisban (500-1000 NE) a ciklus 1-3. napja között, mivel a spontán ciklusban a domináns folliculus a ciklus 7-8. napja között alakul ki, és így a folliculus nem atretizálódik.

A tüszőérés ellenőrzése a naponta végzett hüvelyi ultrahangvizsgálattal történik. Az ovulatioinductióra adott kedvező hCG-hatás akkor kielégítő, ha a tüszők 1-2 mm-t nőnek naponta, az endometrium pedig 9 mm-nél vastagabb, és hármás rétegződést mutat. A domináns tüsző akkor kellő méretű, ha az átmérője 22-24 mm-t elér (9).

„A hirsutismussal jelentkező páciensek túlnyomó részénél androgén túlsúllyal összefüggő perzisztáló anovulatio tapasztalható.” (3).

Az androgén túlsúly szupprimálja az ovulatiót.

Ha az androgéntermelés ovariális eredetű, akkor szuprimálódnak orális antikoncipiensekre. Anovulatio esetén a hirsutismus kiújul. A bemutatott esetünk ezt a megállapítást fényesen bizonyítja. A hyperandrogenaemia tünetei megjelentek: acne, hirsutismus, infertilitas. A menstruáció általában késik, az anovulatio miatt a ciklus monofázisos.

Az ép petefészek is választanak ki androgén hatású anyagokat, és ezek jelentős szerepet játszanak a Stein-Leventhal szindróma tüneteinek kialakulásában (secunder amenorrhoea, hirsutismus, sterilitas, hypoplasia uteri, polycystás ovarium).

Tekintettel arra, hogy a beteg hajhullása már 13 éves korban következett be, fel kell vetni a congenitalis adrenalis hyperplasia gyanúját is, amiből adrenogenitalis syndroma alakulhat ki (hirsutismus, acne, irreguláris menstruáció, infertilitás). Szóba jöhetett a PCOS, Leydig-sejtes (hilus sejtes) daganat, felnőttkori adrenális hyperplasia esetén a 17DH-progeszteronszint emelkedett. A mellékvesekéreg-tumort és a Chusing szindrómát kizárták.

Ovariális eredetű amenorrhoea esetén a szérumtesztoszteron emelkedik. Csökkent az ösztrogénprodukciónak, hiányzik a peteérés, az anovulatio meddőséghez vezet.

1990-ben magas volt a prolactin- és tesztoszteronszint.

A fokozott androgén secretióra jellemző laboratóriumi eredmények is ovariális eredet mellett szólnak.

A PCOS a korai vagy túlzott felnőttkori gonadotropinválasztást okozó megbetegedésekhez tartozik. Az Enzaprost-F (PGF2-alfa) tablettával kezelt betegünknek még az egyik oldali eltávolított és a másik oldali rezekált petefészek mellett is magas gonadotropin (FSH-LH) értékeket nyertünk, ami azt bizonyítja, hogy már a serdülőkorban akadályozott volt az érett petesejtképződés vagy annak kiszabadulása a megvastagodott folliculusfal miatt (10).

Az emelkedett LH- és FSH-szint a fokozott GnRH-szekréció csökkent centrális opioid gátlásával magyarázható. Az LH hátrányosan befolyásolja a tüsző növekedését, a petesejt érését, a petesejt megtermékenyítését, így az embrió beágyazódását.

Az, hogy állapotában pozitív változást csak a petefészek célzott hormonális kezelése (1993), illetve a petefészek rezekciója (2002) hozott, szintén a kórkép mellett szóló cáfolhatatlan bizonyíték.

Kétségtelen tény, hogy a hyperandrogenaemia tünetei a terhesség alatt és után fél évig megszűntek, valamint, hogy a bal oldali petefészek eltávolítása és a jobb oldali petefészek rezekálása után panaszai szintén megszűntek, de ismét visszatértek, a hyperandrogenaemia petefészek eredete mellett szólnak.

A szülés utáni anovulatio a hirsutismus visszatérésével járt. A műtéti kasztráció nem járt sikerrel, mert a rezekált petefészek továbbra is termel androgénhatású anyagokat, ami ugyanolyan tüneteket eredményez, mint amilyen a szülést megelőzően és a szülést követő fél év múlva bekövetkezett.

„A szintén nagy ütemben termelődő prosztaglandinok nemcsak stimulálják a proteolysist, hanem lokális gyulladásra emlékeztető reakciót is kiváltanak a folliculusban, valamint a simaizomsejtek stimulációjával segítik a petesejt kilökődését. A prosztaglandinszintézis praeovulatoricus gátlása szabályos folliculusfejlődés és luteinizáció ellenére az ovulatio elmaradásához vezethet (luteinized unruptured follicle syndrome, LUF), erre a prosztaglandinszintézis-gátlók (Aspirin, Ibuprofen) alkalmazásakor gondolni kell.” (1).

Emberben a praeovulatorikus tüsző falának időben történő megrepedése a cél, hogy az ovulatio bekövetkezessen, mert csak így szabadulhat ki a megtermékenyítésre alkalmas petesejt és alakulhat ki a sárgatest.

Az anovulatióval járó folliculus cysta persistens esetén hasznos lehetne a prosztaglandin adása valamilyen adagolási formában.

Az UH-vizsgálatok tökéletesedésével azt is tapasztaltuk, hogy a praeovulatorikus tüsző fala nem tud kellő időben megrepedni, és anovulatio következik be. Ilyen esetekben hasznos lehetne prosztaglandin valamilyen kiszerezési formában és megfelelő dózisban történő adása, főleg az androgén túlsúly miatt bekövetkező anovulatio megszüntetésében.

Elsődleges amenorrhoeáról akkor beszélünk, ha a menarche az átlagéletkorig, azaz 15 éves korig nem jelentkezik. Jelen esetben csak 17 éves korban volt az első havivérzés, de az is csak 2-3 havonta. Szokatlan, hogy már 13 éves korában hajhullás következett be.

A szövettani vizsgálat tumort kizárt, de a PCOS diagnózisához nem is szükséges.

Huszonhat éves korától a PCOS diagnosztikai kritériumai kialakultak: acne testszerte, bőr alatti csomók, melyek hónapok alatt heggel gyógyultak, emlőfájdalom, majd hōhullámok jelentkeztek. Serdülő korától depresszió, feszülés és rossz közérzete volt. Jobb oldalon 30 éves korától visszatérő ovariumtáji fájdalmat érzett.

A meglévő kórházi vizsgálati eredmények birtokában 1993 januárjában prosztaglandin orális alkalmazására került sor az állatgyógyászatban sikeres kezelés analógiájára. A terhességet korán megállapítottuk. A terhesség 3. hónapjától az eddigi tünetek mindegyike elmúlt, zavartalan volt a testi és lelki állapot a szülés után még fél évig. 1993. november 22-én császármetszést végeztek.

A hyperandrogenaemia klinikai és biológiai jelei dominálnak, ami ovarialis eredetű is lehet. Az ovarialis ok lehet polycystás ovarium, vagy androgéntermelő Leydig-sejtes (hilus sejtes) daganat fokozott működés következménye.

PCOS-ben magasabb szérumtesztoszteron, szabad tesztoszteron és androsztendion mérhető. A normális kétszeresét meghaladó tesztoszteronszint androgéntermelő tumor lehetőségét veti fel, mely ovarialis eredetű, ha a DHEAS-szint normális. A szérumtesztoszteron koncentrációja a petefészek, a DHEA-szulfid koncentráció pedig a mellékvesekéreg androgéntermelését tükrözi.

Az androsztendion és DHEAS fokozódása virilizációt idéz elő, melyek első jele a hirsutismus, acne és alopecia.

Bármilyen eredetű is a hyperandrogenaemia, anovulációs ciklust eredményez. A primordiális tüsző eljut a praeovulatorikus tüsző állapotához, de a tüsző fala nem tud megpedni és a petesejt kisodródni a tüszőfolyadékkal együtt.

Véleményem szerint bármilyen eredetű anovulációval járó kórkép esetén a direkt vagy indirekt ható ovulatioinductiós szerek adása mellett hasznos lehetne prosztaglandin alkalmazása is.

A multiplex tüszőérés ellenőrzése a naponta végzett hüvelyi ultrahangvizsgálattal történik. Az ovulatioinductióra adott humán choriogonin (hCG)-hatás akkor kielégítő, ha a tüszők 1-2 mm-t nőnek naponta, az endometrium pedig 9 mm-nél vastagabb, és hármas rétegződést mutat.

„Amennyiben a stimulációs kezelés hatására a domináns folliculus megfelelő nagyságot, 18-20 mm-t ér el, és további 2-3 tüsző 16-18 mm közötti átmérőjű, a peteeshívás elvégezhető. A peteérés utolsó fázisának befejezése (ovulatio inductio) céljából 5000-10 000 NE hCG-t adunk.” (11).

A tüszőpunctiót általában a hCG adása után 35 órával végezzük, mivel hCG hatására a beadást követő 36 órával ovulatio következik be.

„Az Aspirin kis dózisban is hatásosan gátolja a prosztaglandinszintézist, aminek következtében elmarad a vasoconstrictio. Napi 100 mg Aspirin adagolásakor a stimuláció során javulhat az ovariumok vérellátása, a petefészek válaszkészsége, az aspirált oocytaszám, az endometriumra gyakorolt kedvező hatása révén, az implantációs ráta és a terhességi arány.” (13).

„Mivel a spontán ciklusokban a domináns folliculus a ciklus 7-8. napja között alakul ki, a kezelést ezt jóval megelőzően, a ciklus 1-3. napja között kell elkezdni. Ilyenkor az FSH-küszöb tartós emelésével meg lehet akadályozni a folliculusok atretizálódását, és több szinkronban lévő tüsző érését lehet indukálni.” (12).

## Irodalom

1. Pál A.: A szülészet-nőgyógyászat egyetemi tankönyve, Medicina, 2016, 37., 297.
2. Gyóri Gy., László J.: Stein-Leventhal szindróma. In: Braun Pál: Ritka Kórképek. Medicina. 1964. 164. 158-168.
3. Hajnóczky K.: A petefészek, mint endokrin szerv. A haviciklus és zavarai. in Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016, 103-116.
4. Haberlandt L.: Münch. med.Wsch.1921,08,1577.
5. Haberlandt L.: „Die hormonale Sterilisierung des Weiblichen Organismus” G. Fischer. Jena. 1931.
6. Répási A.: A prosztaglandin kezelés hatása a sárgatestre, a plazma progeszteron koncentrációjára és a legnagyobb tüszőre, PhD, 2005,
7. Papp Z.: A szülészet-nőgyógyászat tankönyve, Semmelweis Kiadó, 1999, 124.
8. Lampé L.: Szülészet-nőgyógyászat, Egyetemi tankönyv, Medicina, 1981, 66.
9. Papp Z.: A szülészet-nőgyógyászat tankönyve, Semmelweis, 1999, 132.
10. Hajnóczky K.: A serdülés neuroendokrinológiája nőknél. Nőgyógyászat és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018. 2. 53-60.
11. Dospod J., Cseh I.: A szülészet és nőgyógyászat aktuális kérdései, Medicina, 1998, 248.
12. S. G. Kaáli.: A meddőség korszerű diagnosztizálása és kezelése. Medicina, 2006, 155., 143.

# A vetélés és koraszülés arányának alakulása

## *Habitualis abortus és okai*

Akkor beszélünk habitualis vetélésről, ha egymást követő három terhesség folyamán vetélés következik be. Amennyiben magzat, vagy magzati szív működés még egyáltalán nem kimutatható: < 6 hét, akkor praeklinikai vetélésről (biokémiai terhességről) beszélünk, amikor a béta-hCG legalább kétszer alkalommal pozitív a fertilisatiót követő 28 napon belül., a 6. és 10. gestációs hét között embryonalis, illetve 10. és 20. hét között magzati veszteségről van szó.

A habitualis (szokványos) vetélés gyakorisága 0,5-1%, mások szerint 1-2% is lehet (tankönyvi adatok, 1999, 2014). Endokrin betegségek a habitualis vetélések 17-20%-ában fordulnak elő.

Nemzetközi adatok szerint a terhességek kb. 10%-a vetéléssel végződik, ezen belül a habitualis vetélés előfordulása 0,5-3%-ra tehető. A tisztázatlan eredetű habitualis vetélés 50%-ánál okot nem lehet kimutatni.

Amennyiben zygota – blastocysta szakban hibás osztódások következnek be, terhesség vagy egyáltalán nem jön létre, vagy korai vetélés fog lezajlani. A habitualis vetélés a rossz minőségű embriók beágyazódását és annak következményét elhárító védekezés.

„A terhesség korai megszakadása (EPF, early pregnancy loss of failure) elnevezés nem életképes intrauterin terhességet jelöl, melyhez üres petezsák, vagy szív működést nem mutató magzatot tartalmazó petezsák társul a terhesség 12 6/7 hetében.”

„Az ismeretlen lokalizációjú terhesség (PUL, pregnancy of unknown location) megjelölést azokra az esetekre használjuk, amikor a vizeletből vagy szérumból végzett terhességi teszt pozitív eredményt ad, ugyanakkor hüvelyi ultrahangvizsgálattal nem azonosítható intrauterin vagy ectopiás terhesség.” (1).

**Sárgatest-elégtelenség:** Ha a sárgatest a ciklus során nem termel elég progeszteront, a méhnyálkahártya nem tud felkészülni a megtermékenyített petesejt befogadására. A progeszteron a 6. hét végéig csak a petefészekben, a 10. héttől túlnyomórészt a méhlepényben termelődik. A 6. és 10. hét között, sárgatest-elégtelenség esetén, jellemzően a 9. hét körül a petefészek már, a lepény még nem termel elég sárgatesthormont. Ezt nevezik az úgynevezett luteoplacentáris shift időszakának. A következmény a magzat elhalása, a vetélés megkésése (missed abortion). Ebben az esetben a következő terhességet csak orvosi kezeléssel jól előkészített, szabályos ciklusok alatt szabad vállalni.

A lutealis elégtelenség alacsony progeszteronszint miatt, az endometrium kóros alakulása is hibás placentatio révén okoz vetélést.

A sárgatest-elégtelenség az a betegség, amelynek a tünetei a ciklus második felében jelentkeznek, de okait a ciklus első felében kell keresni. A corpus luteum elégtelenség minden esetben hibás tüszőfejlődés következménye.” Mindkét jelenséget észleltük a Continuin és Clomiphen adása után.

A ciklus-zavar eredetű vetélés, ami egyenlő a sárgatestfázis elégtelenségével (corpus luteum insufficientia). Ilyen a 6-10. hét közötti, tünetmentes missed abortion.

Bizonyos esetekben genetikai háttere is van a petefészek elégtelenségének. Y-kromoszóma jelenléte a karyotípusban, vagy nem megfelelő számú X-kromoszóma a tüszők fogyását felgyorsítja (hypergonadotrop-hypogonadizmus).

Ismétlődő vetélés a nők 1-2%-ában fordul elő. A habituális vetélés 2-4%-ban diagnosztizálható genetikai rendellenesség, a kiegyensúlyozott autosomalis transzlokáció.

A petefészek elégtelen működését számos orvosi beavatkozás eredményezheti. A gyorsan osztódó sejtek, mint a petesejt is érzékenyen reagálnak az őket érő különböző toxikus hatásokra.

Az arteria uterinák kétoldali embolisatioja miatt romlik a petefészek érellátása.

„A peteérést serkentő kezelés utáni terheseknél a korai vetélés kockázata fokozott.

LH-hypersecretio (előfordulása 8%-ra tehető). Prospektív klinikai vizsgálattal igazolták, hogy ha a korai proliferációs szakban mért LH-érték 10 IU/l-nél magasabb, nagyobb a vetélések aránya a normál LH-szintekkel rendelkező betegekkel összehasonlításban.

LH-hypersecretio leggyakrabban PCOS-ban fordul elő. Azoknál kell a vetélés fokozott kockázatával számolni, akiknek a terhesség ovulatioinductiót követően alakul ki, és metabolikus zavar is kimutatható. A magzati androgénszintek habituális abortust okozó hatása az endometrium mirigysejtjeinek károsításával magyarázhatók.

Az első trimeszterben bekövetkező méhen belüli magzati elhalások 17-20%-ában endokrin kórképekre (luteális elégtelenség, PCOS, pajzsmirigybetegetség, hyperprolactinaemia) vezethetők vissza. A PCOS esetén a magas LH- és androszteronszint, a következő méhenyes korai petesejtérés és az endometrium zavart működés vetélést okozhat.

A PCOS-t nem tekintik a habituális vetélés kockázati tényezőjének, különösen azért sem, mert a metforminkezelés nem csökkenti a vetélési arányokat, mások szerint metforminkezeléssel növelhető a terhességi ráta.

Pajzsmirigy-működési zavar: a csökkent pajzsmirigyműködés hyperprolactinaemiához, sárgatest-elégtelenséghez vezet. Hyperthyreosis esetén nem vagy rosszul kezelt esetekben fordul elő vetélés.

A pajzsmirigyhormon részt vesz a trophoblast működésének szabályozásában, de a hypothyreosiskezelés és a vetélések számának csökkenése között nincs szignifikáns összefüggés, de az ellenkezőjét is tapasztalták.

A receptorok fehérje természetű anyagok, feladatuk a hormonok megkötése. Az irodalmi adatokból kiderült, hogy luteális elégtelenség okozta alacsony progeszteronszint miatt relatíve nagy a progeszteronreceptorok (PR) száma. Tehát az endometrium magas szabad PR-koncentráció kedvezőtlen körülményt teremt a megtermékenyített petesejtnek a beágyazódáshoz, ami következményes vetéléssel jár.

Kis dózisú progesztagénekkel (medroxy-progeszteron-acetát) vagy allil-ösztrogénekkel az endometriumreceptor száma előnyösen befolyásolható, de az ovulációt is elősegíti, és a méhnyálkahártyát a nidatióra alkalmassá teszi.

A progeszteronterápia a vetélések arányának szignifikáns csökkenését igazolta, a progeszteronnal kezelt nők között, szemben azokkal, akik placebót vagy semmilyen kezelést nem kaptak. Ellenkező eredmények is ismertek, mivel a progeszteronpótlás nem fejt ki

kedvező hatást az 5. terhességi hetet követően. A 400 mg/nap progeszteron hüvelyi adagolása sem javítja az élveszületések arányát.

Habitualis vetélés esetén gyakoribb az inzulinrezisztencia. Metforminkezelés hatására 73%-ról 10%-ra csökken az első trimeszterbeli vetélések aránya.

### *Hajlamosító tényezők*

A méhen belüli elhalás okainak jó része genetikai okokból következik be, ami a magasabb életkorral áll összefüggésben. A habitualis vetélések 2-4%-ában diagnosztizálható genetikai rendellenesség. A habitualis vetélés okát 50%-ban nem ismerjük. Fenyegető vetélés tünetmentes jelentkezésének tünetei jelentkeznek egyes koromozzóma-rendellenességek esetén.

Negyven év felett a petesejtek minősége is jelentősen romlik, és emelkedik a megtermékenyítésre alkalmatlan, kóros kromozómaállományú (aneuploid) oocyták száma. A folliculogenesis minőségromlásának jele az emelkedett FSH- és csökkent inhibinszint, normális E2-szintek mellett. A korai vetélés is gyakoribb 8,0 mIU/ml feletti FSH-értéknél.

A dohányzás is előnytelen hatással van a petefészek működésére. IVF-ciklusok során kimutatták, hogy dohányzó nőknél 50%-kal alacsonyabb az implantációs és a klinikai terhességi ráta, mint a nem dohányzóknál.

Az elhízás és cukorbetegség független korrelációban áll a habitualis vetéléssel, mások szerint korreláció van az elhízás és vetélés között. Hasonló a kapcsolat a dohányzás és a vetélés között is.

Az IVF-ET kapcsán vált nyilvánvalóvá, hogy a beavatkozások után képződött embriók jelentős része – a szülők ismert genetikai megbetegedése hiányában is – aneuploid. Habitualis vetélés befejezése után végzett kromozóma vizsgálat szerint a magzatok 46%-ánál volt valamilyen kromozómaeltérés.

Autoimmun betegségek miatt is romolhat a petefészek működése. Fertőzések (mumps, oophoritis) és a krónikus dohányzás is káros hatást gyakorol a petefészerekre.

**Az anyai és apai immunitás** szerepet játszik a terhesség létrejöttében és a habitualis vetélés bekövetkeztében. A szteroidok adásával megkísérelt immunszuppresszió nem javította az élveszületési arányszámot.

Habitualis vetéléshez vezethet a méhlepény infiltrációja különböző típusú anyai fehérsejtekkel. Emiatt krónikus intervillostit, hystiocytás intervillostit, vagy ismeretlen eredetű villitis habitualis vetéléssel társul, illetve intrauterin növekedési elmaradást és halvaszülést okozhat.

Immunológiai összeférhetetlenség: Ha a férj és a feleség antigénjei nagyon hasonlítanak egymáshoz, a magzatot védő ellenanyagok termelése megkérdőjelezhető, ezáltal a magzat az idegen szövetekkel szemben agresszív nyiroksejtek (a „killer-sejtek”) áldozatává válhat.

A vetélésnek immunológiai összeférhetetlenségi oka is lehet. A vetélés, sőt a toxæmia akkor gyakoribb, ha az anyai és az apai antigének nagyfokban hasonlítanak egymáshoz. Jelentősebb eltérés esetén az anyai szervezet védő ellenanyagokat (blokkoló sejteket) termel, melyek lefedik a magzati sejtek felszínét. Ezáltal a terhes szervezet támadó sejtet

immunrendszere az idegen szöveteket nem képes felismerni. Ha a blokkoló antitestek termelése elmarad, a sejt immunrendszer pedig elpusztítja a magzati sejteket. A férj fehérvérsejtjeinek vénásan történő beadása aktiválja a női szervezet blokkoló antitesteket termelő rendszerét, így az újabb immunológiai eredetű vetélés megelőzhető.

Terhesség alatt a cytokintermelés mintázata megváltozik. A natural killer (NK)-sejtek aktivitása csökken, immunszuppresszív faktorok jelennek meg a conceptus környezetében. A hormonális rendszer a habituális abortus 18-43%-áért felelős. Antitestek mutathatók ki, antifoszfolipid és antinucleus antitest van jelen. Fokozott NK-aktivitás mutatható ki habituális vetélésben, ami prognosztikai értékű.

## A sporodikus és habituális vetélés okai

A felismert spontán fogamzás 10-15%-a spontán vetéléssel végződik, melyek 70%-a az első trimeszterben zajlik le. A második trimeszterben lezajló vetélések az összes spontán vetélés 30%-át teszik ki.

WHO-adat, hogy a klinikai terhességek 15%-a spontán vetéléssel végződik, melyeknek 50-60%-a vezethető vissza kromoszóma-rendellenességre.

Az első trimeszterbeli veszteség 12%-ra tehető.

A hímivarsejt-rendellenesség miatti inapparens vetélés már a fogamzást követő 2-3 héten belül lezajlik.

„A fenyegető vetélés tünetei a terhességek 20-30%-ában tapasztalhatók, ugyanakkor ezen terhességeknek csak közel 50%-a végződik vetéléssel. Az összes terhesség 5-15%-a incomplett vetéléssel végződik. A spontán vetélések mintegy 90%-ában a fejlődő embryo rendellenessége felelős a fogamzás megszakadásáért.” (2).

A sporodikus vetélés gyakori, a terhességek akár 50%-át is érintheti, a párok mindössze 5%-ánál állítják fel a habituális vetélés kórismét.

A habituális és sporodikus vetélések hátterében egyaránt leggyakrabban a genetikai eltérések (melyek az összes eset több mint felét teszik ki) állnak. Ilyen lehet a teljes genetikai állományt érintő rendellenességek (trisomia, monosomia, triploidia stb.), részleges kromoszóma-rendellenességek (macro- és microdeletiók és inserctiók, nem kiegyensúlyozott translocatiók), egygénes eltérések, valamint micro-RNS-defektusok, génfunkciós változások.

Becslések szerint a fogamzások 65-70%-a végződik vetéléssel. Az összes spontán vetélés 70%-a az első trimeszterben zajlik le. A kiviselni kívánt terhességek 15-20%-a fejeződik be klinikailag észlelt spontán vetéléssel.

A subklinikai (inapparens) vetélés a fogamzást követő 2-3 héten belül lezajlik. Az első hetekben bekövetkező vetélés oka a hímivarsejtek rendellenességei.

Az első trimeszteri vetélések 50-60%-ban kromoszóma-rendellenességek következményei, viszont a habituális vetéléseknek a hátterében a szülők kromoszómavizsgálata csak 2-4%-ban igazol valamilyen kiegyensúlyozott rendellenességet.

Az abortumokban igazolt kromoszóma-rendellenesség nagy többsége számbeli rendellenesség (aneuploidiák, polyploidiák), amely 95%-ban az anyai gametogenesis zavara

következtében alakul ki, és csak 5%-ban apai eredetű. A leggyakoribbak az autosomális trisomiák (50-60%), amelyek incidenciája elsősorban az anyai életkor emelkedésével mutat összefüggést.

### *Genetikai okok*

**Génhibák:** A kromoszóma-rendellenességgel fejlődésnek indult magzatok többsége nem jön a világra. Ez alól a Down-szindrómások 30%-a és a Turner-szindrómások 2%-a jellemzően kivétel. A kromoszómahiba kialakulhat új mutációként vagy valamelyik szülő által hordozott, kiegyensúlyozott rendellenesség szerencsétlen következményeként. Ha az egyik szülő egyik kromoszómájának egy darabja letörik és átragad a másik kromoszómára (transzlokáció), az illető egészséges, mert sem génhiányban, sem génfeleslegben nem szenved. Véletlenszerűen előfordulhat, hogy a gyermek az említett kromoszómákból egy egészségeset és egy hiányosat vagy egy génfelesleggel rendelkezőt kap, így a transzlokáció kiegyensúlyozatlanná válik, és a többszörös súlyos veleszületett rendellenesség világra jöttét csak a spontán vetélés akadályozhatja meg. Génhibára, illetve környezeti hatásra létrejövő rendellenességek esetén a spontán vetélés a rendellenesség súlyosságától függ. A hatujjú gyermek megszületésének nyilvánvalóan nincs akadálya, de más a helyzet például nyitott gerinc esetén.

A 38 év feletti életkortól a petesejtek genetikai kockázata miatt csökken még az IVF-val elérhető terhességi és élveszületési arány.

Genetikai eredetű vetélés jellemzően akkor jön létre, ha az anya vagy az apa kromoszómaszerkezete hibás. A sejtosztódás során bármelyik eltörhet és elveszhet (deleció), a szervezet életképtelen. A letört darab másik kromoszómához tapad (transzlokáció).

Egyaránt születhet teljesen egészséges gyerek, de vetélés is bekövetkezhet. A spontán vetélések forrása lehet a női nemi kromoszómához kötött, domináns öröklődést mutató veleszületett rendellenesség csoportja. A szülők csaknem mindig egészségesek, az utód női nemi (X) kromoszómájában viszont génhiba következik be.

A férfiaknak csak egy X kromoszómájuk van, de ha ez hibás, a szervezet életképtelen. Következmény: spontán vetélés.

Nőknek egy hibás kromoszóma mellett van egy egészséges is. A spontán abortus ekkor is gyakori, de számolni kell súlyos multiplex fejlődési rendellenesség kialakulására is.

A szülők kromoszóma-rendellenességei:

A habituális vetélők kb. 4%-ában lehet kimutatni genetikai ártalom miatt bekövetkező vetélést, transzlokáció miatt. A hibás kromoszómák paternális eredetűek.

### *Aneuploidia*

A 12. héten belüli vetélésekből származó mintákból 50-60%-ban igazolhatók cytogenetikai rendellenességek. Az arány még ennél is magasabb lehet, mivel az anyai deciduát nem könnyű elkülöníteni a pete- és mellékreszektől. Ha a mintát anyai sejtek szennyezik, az euploid anyai sejtek túlnőhetnek a magzati sejteket, amelyek eredményeként a 46XX karyotípus nem az utód, hanem az anya genotípusát tükrözi.

A korai abortumokban a 16-os trisomia a leggyakoribb autosomalis trisomia. Az anembryonalis terhességekben a 90%-ot is elérheti a kromoszóma-rendellenességek aránya: ami embryonalis terhességekben 50%-ra, a korai foetalis periódusban 30%-ra csökken.

A 20. terhességi hét utáni halvaszülések 6-12%-a társul kromoszómaeltérésekkel. A későbbi terhességi korban a 21-es, 18-as és 13-as trisomia a leggyakoribb számbeli rendellenesség. A másik cytogenetikai eltérés, a nem kiegyensúlyozott transzlokáció, ami 3-5%-ban mutatható ki valamelyik félnél. Az utódok akár 50%-a is hordozhatja a kiegyensúlyozatlan translocatiót, ami megnöveli a vetélés kockázatát. (3)

#### A spontán és habituális vetélések arányának változása 1957 és 2016 között.

Év	Spontán vetélés aránya %-ban	Habituális	
Tk (1957) Horn-Zoltán	15-17 (anyai)	23-70 (pete)	
Tk (1981) Lampé L.	15-20 (anyai)	25-30 (apai)	
Kk (1987) Gáti I.-László J.	4,9		
Kk (1999) Dospod J. – Cseh I.	IVF-ET utáni vetélés, 20%-a az első trimeszterben megszakad		40 év feletti nők vetélése 50%-ot meghalad, ET: 0,5-1%, USA-ban 5,5%
Tk (1999) Papp Z.	65-70 (kiviselni kívánt 15-20 50 (kromoszómális ok) 20 autosomalis	0,5-1	az összes vetélés 70%-a az első trimeszterben zajlik le
Kk (2006) Kaáli G.	10	0,3-5	
Tk (2014) Pál A.	1-2 60 (kromoszómális ok) 15 GPLS) 0,5-2	40 (fokozott inzulinrezisztencia)	
Kk (2016) Papp Z.	1-2 (endokrin ok)	17-20	
Tk = tankönyv Kk = kézikönyv Közl. = közlemény			

A vetélések nagy részének bekövetkeztéért anyai okok tehetőek felelőssé az első trimeszterbeli spontán vetélések statisztikai adatai szerint.

1. Az X-kromoszóma négyszer nagyobb, mint az Y, ami azt jelenti, hogy a férfi és nő genetikai anyagának mennyisége nem egyforma.
2. A petesejtben a magkromoszómán kívül rengeteg mitochondrium van, sok DNS darabbal, az ondósejtben pedig gyakorlatilag nincs. Tehát szervezetünk mitochondriuma csak az anyától származhat.

3. Az X-kromoszóma sok gént tartalmaz, az Y kromoszómában csupán néhány gén van. A hím utód egyetlen kromoszómáját (nemhez kötött) az anyától kapta.

4. Az anyai ok elsősorban a hormonális fogamzásgátlók tartós szedéséből származhat.

Minden bizonnyal az X-kromoszóma a cytoplazma magkromoszómák és a mitochondriumok károsodnak, ami miatt korai vetélés következhet be. Feltehető, hogy a fogamzásgátló steroidok tartós hatása alatt a cytoplazmában lévő magkromoszómák és a mitochondriumok károsodnak és a kromoszóma-rendellenesség miatt vetélés következhet be, ha a terhesség eljut az első trimeszterig.

Az ovulatio inductio szorult bármilyen eredetű petefészkek elégtelenség miatt kezelt nők esetében ugyanolyan csökkent értékű petesejt és tökéletlen sárgatest alakul ki, mint a fogamzásgátló szerek adása után. Ez a tény megerősíti azon megfigyelésemet, hogy a fogamzásgátlók tartós szedése másodlagos petefészkek elégtelenséggel jár.

Mivel az X-kromoszómában négyszer annyi a genetikai anyag mennyisége, mint az Y-kromoszómában és az X-kromoszóma több gént tartalmaz, mint az Y-kromoszóma, valamint a hím utód egyetlen kromoszómáját az anyától kapta, ezért a csökkent értékű petesejt – amit az orális fogamzásgátlók okoztak – X-kromoszómája a kisebb genetikai anyagot és kevesebb gént tartalmazó Y-kromoszómával egyesül, a kromoszómaeltérések miatti súlyosan hibás egyedeket a természet szelektálja, ezért csökken a fiúk aránya. Még a csökkent értékű petesejt X-kromoszómája és a természetes hímivarsejt X-kromoszómája, az XX is erősebb, mint az XY, ezért a lányok aránya magasabb. A vetélés arányának növekedésében is nő a fiú vetélések aránya, ami megváltoztatja a szüléskor tapasztalt sex ratiót a nők javára.

Növekvő kromoszóma-anomáliáról – pl. triszómia – számoltak be azon közlések, amelyek szerint a folyamatos tablettaszedés után 3 hónapon belül teherbe estek és magas dózisu fogamzásgátlót szedtek az 1960-as években.

## Koraszülés és okai

A vetélések és koraszülések arányának emelkedését multifaktoriális kóreredetnek tekintették. Az utóbbi több mint fél évszázad során azonban kétszeresére nőtt a spontán vetélés és koraszülés gyakorisága, ami az eddig ismert sok tényezőn kívül olyan új tényező megjelenését feltételezi, ami eddig nem szerepelt a polietológiai tényezők között.

Az orális fogamzásgátlók szedése után, vagy egyéb endokrin zavar esetén tökéletlen petesejt képződik, és a sárgatest működése is elégtelenné válik.

„Magyarországon a koraszülöttek gyakorisága 9,0-9,5% (8500-9000 koraszülött/év).” Hazánkban „népbetegségnek” kell tekinteni.

„A gazdaságilag fejlett országokban a koraszülések vezető szülészeti patológiává váltak.” (4).

1957-től az ötvenes években 4-5-6% volt a koraszülés gyakorisága.

1967-ben került forgalomba a nagy hatóanyagot tartalmazó hormonális fogamzásgátló tabletta, az Infecundin.

1970-ben már 11%-ra emelkedett a koraszülés aránya, és 1980-ban is azonos szinten maradt, majd 1999-től 2009-ig 8-9%-ra csökkent, és a további években 8-9% maradt a koraszülések aránya.

Az Infecundint kivonták a forgalomból, a Bisecurin, majd az Ovidon kis dózisban tartalmazott hatóanyagot. A két- és háromfázisú orális kontraceptívumok megjelenése 1980-85-ben történt.

1957-től a hetvenes évek közepéig eltelt 18 év alatt 4%-ról 11%-ra, kétszeresére emelkedett a koraszülések aránya, majd 1999-től 2016-ig 8-9% között stagnál a koraszülések gyakorisága.

A koraszülések az 1967-1970-es évek közötti időszakban felgyorsultak, kétszeresére emelkedtek, majd 2000-ig azonos szinten maradtak, és az utóbbi 16 évben 8-9%-ra csökkentek.

A koraszülésre hajlamosító tényezők (anatómiai rendellenességek, anyai és magzati betegségek) után minden tankönyv a kedvezőtlen szociális körülményeket és a megterhelő fizikai munkát említi a koraszülések okaként. Később a pszichoszociális tényezőkre és a fokozódó stresszhatásra hivatkoztak. A koraszülöttek gyógyítása a születéstől a hazabocsátásig (exitus) 12-13 milliárd forintba kerül évente. A maradandó károsodások költsége egy nagyságrenddel nagyobbra tehető (4).

Paulin az idézett könyvben egyértelműen állítja, hogy „a gazdaságilag fejlett országokban a koraszülések vezető szülészeti patológiává váltak”. Magyarországon pedig „népbetegségnek” tekinthetők a koraszülések.

Ezek szerint a szociális körülmények nem töltenek be vezető szerepet a koraszülések gyakoriságának emelkedésében.

Az 1970-es évekig a fenyegető koraszülés kezelése spazmolyticumok és magnézium-szulfát adásával történt.

A tocolyticumok és protektív készítmények bevezetésének ellenére sem csökkent a koraszülések gyakorisága, hanem emelkedett az 1970-es években alkalmazott kezelésekkel szemben.

Megállapítható, hogy az 1970-es évek előtti 4-6%-os koraszülés a hagyományos kezelés mellett sem növekedett, míg 1970 után a korszerű gyógyszerek adása ellenére a kétszerezésére (11%) emelkedett.

Tehát olyan hajlamosító tényezővel vagy okkal kell számolni, amelyek az 1970-es évek előtt nem voltak jelen hazánkban. Az Egyesült Államokban és nyugaton, a gazdaságilag fejlett országokban az orális fogamzásgátlókat már 1957-től alkalmazták, míg Magyarországon 10 évvel később került forgalomba az Infecundin nevű hormonális fogamzásgátló tabletta.

**A koraszülések arányának változása 1957-2016 között**

1957 Tk. (358. oldal)	6%	
Ötvenes évek előtt Hetvenes évek közepe	4-6% 11%	Infecundin ← (1967)
1981 Tk. (345. oldal)	11%	A perinatalis halálozás 70%-át teszi ki.
Ötvenes évek Hetvenes évek	5-6% 11%	
1999 Tk. (413. oldal)	8-9%	
2009 Tk. (130. oldal)	8,7%	
3 évtizeddel előbb	11%-ról ↓	
2014 Tk. (128. oldal)	8,0-8,5%-ra	
1970-80 Az utóbbi években	9-10% 10% felett 7-8%	(A várandósgondozás kézikönyve 21. oldal)
2016 Kk. 9,0-9,5% (A várandósgondozás kézikönyve 643. oldal)		
1950	6%	(A perinatológia kézikönyve, 387. oldal)
1970	11%	
2016 Kk.	8-9%	
Tk. = tankönyv Kk. = kézikönyv Közl. = közlemény		

Év	Koraszülések		Összes szülések
	Szám	%	
2015	7836	11,7	91 640
2016	7918	12,38	98 663
2017	7064	12,04	91 571
2018	7650	11,73	89 807

KSH-adatok 2014 és 2019 között (Szóbeli közlés)

A koraszülések aránya az ötvenes évek értékeihez (4-6%) viszonyítva a hetvenes években és utána kétszeresére vagy akár háromszorosára emelkedett (11-12%). (Hazánkban 1967-ben került forgalomba az első orális fogamzásgátló szer Infecundin néven.)

1999 és 2014 között a tankönyvi adatok szerint 8-9%-ra csökkent a koraszülési arány, ami feltehetően azzal magyarázható, hogy fiatalabb korosztály vállalkozott a szülésre, akik nem hormontartalmú tablettával védekeztek.

2015 és 2018 között 4 év alatt 12%-ra emelkedett a koraszülési arány, ami részben azzal magyarázható, hogy a szülések posztponálódtak a 35 éves életkor utánra, akik már a tervezett terhesség bekövetkezése előtt orális contraceptívumokkal védekeztek.

A 10 évig és a 4 évig tartó koraszülési arány stagnálása amellest szól, hogy a koraszülést előidéző tényezők közül 1 faktor biztosan állandóan jelen van, ami az orális contraceptívum használata lehet.

A petefészek összejtjeinek elhasználódása az életkor növekedésével fokozódik, amit az orális contraceptívumok gyorsítanak. Tehát minél fiatalabb korban kezdődik az orális contraceptívumok használata, annál korábbi életkorban következik be a petefészek kimerülése.

### *A spontán vetélés és koraszülés aránya emelkedésének lehetséges oka*

Az idézett szerzők a kromoszóma-rendellenességek okai közül az endogén hormonhatásokat említik, de az exogén okok között a hormonhatás nem szerepel.

Jogosan feltételezhetjük, hogy az exogén hormonok is úgy viselkednek a szervezeten belül, mint az endogén hormonok, és kromoszóma-rendellenességet okoznak (5).

„A korai magzati veszteségek jó része genetikai okokból következik be, azzal összefüggésben egyértelmű összefüggés van a magasabb szülői életkorral, az elhízással, a túlzott kávé- és alkoholfogyasztással, a dohányzással, a mágneses és ionizáló sugárzással.

Az előzményben szereplő vetélések, fertilitási zavarok és csökkent ovarium rezerv is emelik a magzati veszteség rizikóját.” (6).

„Habitualis vetélések esetén a szülők karyotípusában 10-15%-ban találtak elváltozást.” (2)

Negyven év felett a petesejtek minősége is jelentősen romlik és emelkedik a megtermékenyítésre alkalmatlan, kóros kromoszómaállományú (aneuploid) oocyták száma. (7, 8, 9)

1. A szubklinikai (inapparens) vetélés a fogamzást követő 2-3 héten belül lezajlik. Az első hetekben bekövetkező vetélés okát a hímivarsejtek rendellenességei képezik.
2. Az első trimeszteri vetélések 50-60%-ban kromoszóma-rendellenességek következményei, viszont a habitualis vetéléseknek a hátterében a szülők kromoszómavizsgálata csak 2-4%-ban igazol valamilyen kiegyensúlyozott rendellenességet.
3. Az abortumokban igazolt kromoszóma-rendellenesség nagy többsége számbeli rendellenesség (aneuploidiák, poliploidiák), amely 95%-ban az anyai gametogenezis zavara következtében alakul ki és csak 5%-ban apai eredetű. A leggyakoribbak az autoszomális triszómiák (50-60%), amelyek incidenciája elsősorban az anyai életkor emelkedésével mutat összefüggést.

A koraszülési arányok emelkedése elleni cselekvési lehetőségek:

1. A nem szakmai javallattal történő szülemegindítások csökkentése a 39. terhességi hét előtt.
2. Kis dózísú Aspirin alkalmazása a praeclampsia alkalmazása szempontjából veszélyeztetett nők esetében.
3. Dohányzáscsökkentés terhességben.

4. Az ikerterhességek számának csökkentése asszisztált reprodukciós eljárásokban.
5. A nők a két terhesség között több, mint 18 hónapot várjanak.

Több szülész-nőgyógyász a korai vetélést követően 3 hónapos kivárást javasol a következő terhesség előtt. A legfrissebb vizsgálatok nem találtak élettani bizonyítékot arra nézve, hogy a rövid időn belül történő újabb fogamzás hátrányos lenne a következő terhesség szempontjából, ezért ennek az ajánlásnak nincs létjogosultsága, sőt a betegre felesleges lelki megterhelést ró. Közvetlenül az életképes terhesség előtt vetéléseken átesett nőknél gyakoribb a terhességgel összefüggő szorongás.

6. A 17-alfa-dyhydroxi-progeszteron-capronat alkalmazása korábbi koraszülést követően.
7. A cervix megrövidítés általános szűrése, szükség esetén vaginalis progeszteron vagy cerclage-műtét. A koraszüléсарányokban tapasztalt emelkedés talán arra vezethető vissza, hogy a nők idősebb korban vállalkoznak terhességre, melyek kapcsán gyakran fordulnak elő indikált koraszülést szükségessé tevő komorbiditások (10).

A szülési arányok a tizenévesek és a 20-24 éves nők korcsoportjában csökkenőben vannak. Ezzel szemben a 35-39 éves nők csoportjában emelkedtek a szülési arányok. A 40-49 év közötti nők közül is többen vannak.

A 40 év feletti anyai életkor preesztinál praeclampsiás toxemiára, diabetesre és intrauterin magzati retardatióra.

A 20-35 év közötti életkorra időzített tervezett terhességek az előnyösek.

A koraszülési arányokban tapasztalt emelkedés csak részben vezethető vissza arra, hogy a nők idősebb korban vállalkoznak terhességre, amelyek kapcsán gyakrabban fordulnak elő indikált koraszülést szükségessé tevő komorbiditások.

Azért emelkedett a 40 év feletti nők korcsoportjában a koraszülési arány, mert hosszú időn át szedtek hormonális fogamzásgátló szert – a vállalt terhesség bekövetkezése előtt –, ami tönkreteszi az oocytákat, és csökkent értékű petesejt képződik, ami ha megtermékenyül is, vetéléssel vagy koraszüléssel fejeződik be. Ezzel szemben a fiatalabb korcsoportban, noha csökken a szülési arány, de azon belül a koraszülési arány nem emelkedik. A koraszülési arány emelkedése a 34-36. terhességi hétre esik. A magasabb életkorhoz kötődő betegségek miatt indikált szülemegindítás általában nem a 34-36. héten történik, hanem korábbi terhességi héten. Tehát az életkor szerepe a koraszülési arányok emelkedésében csak részben fogadható el, de csak abban az esetben, ha a tervezett terhesség bekövetkezése előtt nem védekeztek orális contraceptívummal.

Az apai életkor magasabb kockázattal jár a várandósság alatt – elsősorban a vetélés és a nagyon korai koraszülés rizikója fokozott. Az anyai életkort is figyelembe véve a spontán vetélések 60%-kal gyakoribb előfordulását észlelték 40 éves vagy annál idősebb apák által nemzett várandósságokban, a 25 és 29 év közötti apákkal összehasonlítva.

A 20-24 éves apák gyermekeihez képest 70%-kal volt nagyobb a nagyon korai (32. terhességi hét előtti) koraszülés valószínűsége akkor, ha az apa életkora 40 és 44 év közé esett (8).

A nagyon korai koraszülés fokozott kockázatát igazolta 45-49 éves apák esetében, a 25-29 éves apákhoz képest akkor is, ha az anya életkora 20 és 24 év között (91%), illetve 25 és 29 év között volt (72%) (9).

Ennek magyarázatára azt hozzák fel, hogy idősebb férfiaknál a spermiumokban fokozódik a DNS fragmentációja, ami 80%-ban oxidatív stresszre vezethető vissza. A sperma-

tozoonok hajlamosak DNS-mutációk létrejöttére, idősebb férfiaknál az oxidatív stressz hatására (10).

## Következtetések

Az első trimeszteri spontán vetélésekkel kapcsolatos statisztikai adatok azt bizonyítják, hogy a vetélések nagy részének bekövetkeztéért anyai okok tehetők felelőssé, amit azzal magyarázunk, hogy:

1. Az X-kromoszóma négyszer nagyobb, mint az Y, ami azt jelenti, hogy a férfi és nő genetikai anyagának mennyisége nem egyforma.
2. A kromoszómák az öröklődés cytológiai egységei, a sejtmag kromatin-állományából alakulnak ki. A petesejtben a magkromoszómán kívül rengeteg mitochondrium van, sok DNS-darabbal, az ondósejtben pedig gyakorlatilag nincs. Tehát szervezetünk mitochondriumi csak az anyából származhatnak.

A domináns tüszőkben mRNS expresszióját sikerült igazolni, mely a tüszőkben kialakuló fokozott érképződésért felelős a granulosa sejtek szintjén.

3. Az X-kromoszóma sok gént tartalmaz. Az Y-kromoszómában csupán néhány gén van, amit az apától örököltünk. A hím utód egyetlen kromoszómáját (nemhez kötött) az anyjától kapta.

A hímivarsejt-rendellenesség miatti vetélés már a terhesség 2-3. hetében bekövetkezik. Hímivarsejt-rendellenesség esetén a megtermékenyített petesejt beágyazódása nem tökéletes, ezért már a terhesség 2-3. hetében kilökődik a pete és mellék rész. Továbbá, hogy az első trimeszterbeli vetélések 50-60%-ban kromoszóma-rendellenesség következményei, és hogy az abortumokban igazolt kromoszóma-rendellenesség 95%-ban az anyai gametogenezis zavara következtében alakul ki, és csak 5%-ban apai eredetű, arra enged következtetni, hogy az első trimeszterbeli vetélések többségéért az anyai okok tehetők felelőssé. Az anyai ok pedig a hormonális fogamzásgátlók tartós szedéséből származhat.

Anyai okok miatti vetélés esetén a megtermékenyített petesejt beágyazódása megtörténik, de a csökkent értékű petesejt és a sárgatest tökéletlen működése miatt nem alakul ki szoros kapcsolat az anya és az embryo között, ezért az abortum kilökődik.

Minden bizonnyal az X-kromoszóma, a cytoplazma-magkromoszómák és mitochondriumok károsodnak, ami miatt korai vetélés következhet be.

A spontán vetéléssel kapcsolatos statisztikai adatok azt bizonyítják, hogy a vetélések bekövetkeztéért zömmel anyai okok tehetők felelőssé. A fogamzásgátló szerek tartós használata után tökéletlenül érett petesejt képződik, és corpus luteum elégtelenség lép fel, ami a vetélés okát képezi.

Az X-kromoszóma négyszer nagyobb, mint az Y, ami azt jelenti, hogy a férfi és a nő genetikai anyagának mennyisége nem egyforma. A kromoszóma fő alkotórésze a DNS, de tartalmaznak histoproteineket, kisebb mennyiségű RNS-t és az osztódáshoz szükséges enzimeket. A DNS-ről az RNS a fehérjeszintézisre vonatkozó információt viszi, ezért messenger (küldő) m-RNS-ről beszélünk.

A sejtben magkromoszóma van, de kiderült, hogy a cytoplazmában a magkromoszómán kívül mitochondriumok is vannak, amelyekben elég sok DNS-darab is van. Az ondósejtben viszont gyakorlatilag nincs.

Feltehető, hogy a fogamzásgátló steroidok tartós hatása alatt a cytoplazmában lévő magkromoszómák és a mitochondriumok károsodnak, és kromoszóma-rendellenesség miatti vetélés következhet be, ha a terhesség eljut az első trimeszterig.

A domináns tüszőkben m-RNS expresszióját sikerült igazolni, mely a tüszőkben kialakuló fokozott érésképződésért felelős a granulosa-sejtek szintjén.

Az LH-csúcs által kiváltott közvetlen hatás a mitosis gátlása, a tüsző további növekedésének megakadályozása, a progeszteronszintézis fokozása és a szérum ösztrodiolszintjének növekedése.

A sárgatest döntő szerepet tölt be a menstruációs ciklus szabályozásában az általa termelt hormonok révén, és negatív feed back hatást gyakorolva gátolják az FSH felszabadulását, és ily módon az újabb praeovulatoricus tüsző fejlődését.

A folliculogenesis minőségromlásának jele az emelkedett FSH- és csökkent inhibinszint, normális E2-szintek mellett (11).

## Vetélés kezelése

A habituális vetélések etiológiájában az anyai tényezők dominálnak.

A felismert és kiviselni kívánt terhességek 15-20%-a fejeződött be klinikailag is észlelhető spontán vetéléssel. A sárgatest-elégtelenség a habituális vetélések 23-60%-ának háttérében feltételezhető.

A sárgatest-elégtelenség gyakoriságát az első trimeszterbeli habituális vetélések között különböző tanulmányok 23,4-40% közöttinek találták. A lutealis fázis defektusa az első trimeszterbeli habituális vetélések létrejöttében fontos szerepet játszik, középideős habituális vetélésekben azonban kóroki szerepet nem játszik.

A meddőségi problémák háttérében az esetek 3-15%-ában kizárólag a sárgatest zavara áll. Urbancsek anyagában a meddőségi esetek 58%-ában sikerült sárgatest-elégtelenséget, mint a meddőség egyetlen, vagy kiegészítő okát kimutatni.

Akkor beszélünk sárgatest-elégtelenségről, ha az endometrium mirigyeinek és stromájának szekréciós átalakulása és érése zavart szenved, ami a keringő progeszteronszint csökkenésével jár.

A sárgatest-elégtelenség zavara korlátozódik a ciklus lutealis fázisára, de a follicularis fázis zavara is károsíthatja a corpus luteum működését, mivel a sárgatest a praeovulatorikus tüszőkből alakul ki. Zavartalan tüszőérés esetén az alacsony progeszteronszintet gesztagen készítmények adásával pótolhatjuk.

A természetes progeszteronkészítmények közé a petefészkek által termelt hormonnal azonos szerkezetű szerek tartoznak.

Az orális kezelést tette lehetővé az enzimatis lebontható ellenálló szintetikus gesztagen kifejlesztése, amelyek többnyire a progeszteron C-17 származékai, mint a medroxiprogeszteron, illetve a 19-nortesztozteron származékai, pl. norgesztrél, noretiszteron.

A mellékhatások elhárításának igénye és az orális alkalmazásra való alkalmassága miatt született meg a mikronizált progeszteron, melynek 10 µ-nél kisebb részecskéi gyorsabban szívódnak fel a béltraktusból. A jamszgyökérben lévő progeszteront prekursorból állítják elő.

Hüvelyi alkalmazása esetén a szérumprogeszteron-szint lassabban éri el a maximumot, de tartósan marad emelkedett szinten.

A sárgatestműködés zavara okozta meddőség kezelésére és fenyegető vetélés, illetve habituális vetélés kezelésére is alkalmazzák a természetes mikronizált progeszteronkészítményeket.

Alkalmazzák korai spontán vetélés ismétlődésének megelőzésében és bizonyítottan sárgatest-elégtelenségben szenvedő habitualis vetélő nők kezelésében.

Az Egyesült Államokban 12,3% a koraszülés, ami az utóbbi három évtizedben folyamatosan emelkedett – írták 2008-ban. A koraszülöttek 45%-ánál figyeltek meg súlyos értelmi zavart 6 éves korban. Az újszülöttkori halálesetek 70%-át az éretlenség okozta, 25%-ban maradandó idegrendszeri károsodást találtak.

Az Ambosex tablettát követte „A 17-hydroxyprogeszteron-capronat (Hormofort) klinikai hatásosságának vizsgálata” amiben Sas tanár a hormoncytológiai vizsgálatokat ismét rám bízta (12).

„Hormofort injekció (17 HPC) 125 mg 17-hydroxyprogeszteron-capronatot tartalmaz 2 ml-es ampullában. Kétszer hatásosabb a progeszteronnál, és hatástartama pedig legalább négyszer hosszabb (Kőbányai Gyógyszerárugyár). Diszfunkcionális méhvérzés és amenorrhoea esetén vizsgáltuk a készítmény hatását. Elméleti megfontolások alapján szóba kerülhet még a megrövidült szekréciónak kezelése polymenorrhoea esetén.

Nem találtunk adatot arra vonatkozóan, hogy a 17-HPC injekciója után mennyi idő múlva jelennek meg az endometriumban a szekréciónak jelei. Ezt a kérdést 10 betegen vizsgáltuk, akiknek 250 mg 17-HPC-t injektáltunk, majd 48, 72 stb. óra után küretet végeztünk, és vizsgáltuk az endometriomot. Eredményeink szerint a készítmény bevétele után 48 órával már megtalálhatók a szekréciónak jelei, de nemcsak a kezdeti, hanem az előrehaladott szekréciónak jelek is. Ez a gyors átalakulás magyarázatát adja a diszfunkcionális méhvérzés kezelésekor bekövetkező gyors vérzéscsillapításnak.

Az endometrium szekréciónak átalakításához szükséges HPC-adag nagyságával kapcsolatban a következőket állapítottuk meg: a 125 mg-os 17-HPC adag után 8 nappal, 5 esetből 3 endometrium korai szekréciónak, 2 pedig előrehaladott szekréciónak képet mutatott. Ezzel szemben 250 mg alkalmazása után mind az 5 esetben késői szekréciónak képpel találkoztunk.

A 17-HPC megvonásos vérzést okozó hatását 15 szekunder amenorrhoeás betegen vizsgáltuk, akiknek menstruációja 3-7 hónapja szünetel. A szokásos klinikai és laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérést nem mutattak. Előzetesen végzett csík-abrázió után 250 mg 17-HPC-t injektáltunk, majd a 8. napon újabb csík-küretet végeztünk az endometrium szerkezetének ellenőrzésére. Végül feljegyeztük a vérzésig eltelt idő hosszúságát, valamint a vérzés időtartamát és erősségét.

Egy eset nem járt eredménnyel: ennek a betegnek endometriuma kezelés előtt és után a kezdeti proliferációs képet mutatta.

A klinikai farmakológiai vizsgálatok alapján a 17-HPC erélyes progesztatív hatású anyagnak bizonyult. Hatása az injekció beadásától számított 48-72 órán belül az alaphőmérséklet emelésével az endometriumon és a kolkocytológiai képen megnyilvánul. Az intenzív és prolongált hatás birtokában a készítményt alkalmazhatjuk minden olyan esetben, amelyben a terápia alapját a tartós és erélyes progesztatív hatás képezi. Ezek szerint legfőbb indikációs területét a diszfunkcionális méhvérzés képezi. Másik alkalmazási területét a másodlagos amenorrhoeákban látjuk.

Tapasztalataink alapján azonban a 250 mg-os adagok a ciklus 18-19. napján történő adagolása látszik célszerűnek, mert az a ciklus 28. napjára megvonásos vérzést eredményez. Végül alkalmazhatjuk a készítményt fenyegető és szokványos vetélések kezelésére. Eddigi tapasztalataink szerint a készítmény itt is hatásosnak látszik.

A kezelés menete: A 17-alfa-hydroxyprogeszteron-capronat (Hormofort) adásával jelentősen csökkenthető a koraszülés a 15-20. terhességi héttől a 36-ig. Naponta 250 mg hatóanyagot adnak intramuscularisan.

„A Homofort injekció (125 mg-os adagja) csak mérsékelt progesztatív hatást fejt ki akár az alaphőmérséklettel, akár az endometrium szekréciós átalakításával vizsgáljuk azt. Az endometrium teljes átalakításához és az alaphőmérséklet kifejezett emeléséhez 250 mg-os adag szükséges: ami viszont a kívánt hatás eléréséhez elegendő.

A Hormofort kolkocytológiai képben olyan változásokat eredményez, mint a progeszteron, különbség mindössze a hatás tartamában van.

A 350 mg-os adag – megfigyelésünk szerint – olyan cytológiai képet eredményez, mint amilyennel a normális menstruációs ciklus corpus luteum szakában találkozunk. A szert nem szükséges ösztrogén anyaggal kombinálni, mint az egyéb progesztatív hatású készítményeket.

## Irodalom

1. Lauren Hibler Carlos, MD Olga Grechinxhina, MD Olga M. Sfakianaki MD. MPA: Korai vetélés, 1. rész, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018. 1. 29-33.
2. Németh G.: Fenyegető vetélés, habituális vetélés, méhnyak-elégtelenség. 637-641. In: Papp Z.: A várandósgondozás kézikönyve, Medicina, 2016.
3. Stefanie T., Romero Charles J., Lockwood: Habituális vetélés. Szülészeti és Nőgyógyászati Továbbképző Szemle, 2016, 5., 243-247.
4. Paulin F.: Koraszülés-prevenció. 642-666. In: Papp Z.: A várandósgondozás kézikönyve, Medicina, 2016.
5. László J.: Cytogenetika. In: Szabó G., Papp Z.: (szerk) Bevezetés a klinikai genetikába. Egyetemi jegyzet. 1974,15-60.
6. Bacskó Gy.: Az ébrény/magzat elhalása. 732-739. In: Papp Z.: A várandósgondozás kézikönyve, Medicina, 2016.
7. Zhu J. L., Madsen K. M., Vestergaard M., Basso O., Olsen J.: Paternal age and preterm birth. *Epidemiology*. 2005,16(2)259-262.
8. Astolfi P., De Pasquale A., Zonta L. A.: Paternal age and preterm birth in Italy, 1990 to 1998. *Epidemiology*. 2006. 17(2)218-221.

9. Sharma R., Agarwal A., Rohra V. K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Burki R. F.: Effects of increased paternal age on quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. *Peprod Bio Endocrinol.* 2015,13:35
10. Charles J., Lockwood M. D., MHCH: A koraszülési arányok emelkedése: itt az idő a határozott cselekvésre. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2017, 1. 22-26.
11. Urbancsek J.: A menstruációs ciklus élettana, 74-103, In: Urbancsek J., Papp Z.: *Nőgyógyászati endokrinológia*, Springer, 1997.
12. Sas M., Farkas M., Szegvári M.: A 17-hydroxyprogesteron-capronat (Hormofort) klinikai hatásosságának vizsgálata. *Orvosi Hetilap*, 1967, 108, 1066-1069.

## A gének szerepe az ovuláció kiváltásában

Az őscsírasejtek (archiogoniumok) az ectodermában alakulnak ki a 24 napos embrióban, majd 4-5 hetes korban a gonádtelpekbe vándorolnak.

Az oogenezis már a magzati korban elkezdődik. Pubertas előtt 400 000 csírsejtből (oogonium) csak 400-500 kerül ovulációra (1).

A primordialis tüszők átmérője 30-60  $\mu\text{m}$ , melyben 9-25  $\mu\text{m}$  átmérőjű oocyta található.

A domináns tüsző 18-20 mm átmérőjű, benne a petesejt 130  $\mu\text{m}$  nagyságú, szabad szemmel is látható.

A tüszőérés folyamatának vége az érett petesejt kilökődése a domináns tüszőt tartalmazó petefészek felszínéről (ovulatio).

Emberben a tüsző fejlődése a primordiális szakasztól a praeovulatoricus folliculus stádiumig 85 napig tart, melyből az utolsó 14 nap alatt a menstruációs ciklus tüszőfázisa során fejlődik a praeantrális tüsző praeovulatoricussá. Ez azt is jelenti, hogy egy ciklusban ovuláló tüsző fejlődése már két menstruációs ciklussal korábban kezdődik.

Az antrális folliculust a tüsző közepében kialakuló és gyorsan növekvő folyadék-tartalmú üreg jelenti, nagysága a 2-3 mm-t is eléri.

Az ovuláció létrejöttéért a ciklusközepi LH-csúcs a felelős, ami által kiváltott események sorozatának végeredménye a tüsző megrepedése, az ovulatio, mely gyulladásos folyamathoz hasonló (2). Az érett tüsző LH hatására növeli a prosztaglandintermelést is. A lokálisan termelt prosztaglandinnak döntő szerepe van a tüsző megrepedésében, mivel a pozitív intrafollicularis nyomás fennmarad (3).

A dominánssá váló tüszőnek a granulosa-sejtjeiben indítja meg elsőként a szérum-FSH koncentrációja az ösztrogén szintézisért felelős p450Aron gén expresszióját (4).

A granulosa-sejtek szintjén az LH-csúcs által kiváltott közvetlen hatás a mitosis gátlása, azaz a tüsző további növekedésének megakadályozása, valamint a progeszteronszintézisért felelős P450 scc gén expressziójának megindítása, ezzel párhuzamosan a thecasejtek 17-hidroxiláz-enzim aktiválása és így az aromatázenzim szubsztrátumának (androszténdionnak) a mennyisége csökken, mely a szérumösztrodiol szintjének csökkenését eredményezi (5).

A domináns tüszőben a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) szintézisét meghatározó mRNS expresszióját sikerült szenzitíven igazolni, mely a domináns tüszőben kimutatható fokozott érzékenységért lehet a felelős (6).

A progeszteron kötődik a receptorhoz, és módosítja a hatásmechanizmusban szerepet játszó géneket. A progeszteronreceptorokat egyetlen gén kódolja (7).

„A gyógyszerek és környezeti ösztrogének jelentős része sejtmagi és cytoplazmatikus ösztrogénreceptorokon keresztül szabályozza az ösztrogénérzékeny gének átíródását. A női nemi hormon változókorban kialakuló hiánya így szerepelhet kóros tényezőként különböző betegségek kialakulásában.” (8).

## A szteroidhormonok összehasonlító értékelése ovulatiogátlás és ovulatiostimulálás után

### *Ovulatiogátlás*

A hormonális fogamzásgátló szerekben a proteohormonok felszabadulását az ösztrogén komponens gátolja a hypophysisben.

Már az LH-releasing hormon (GnLH) egyedüli kikapcsolása, és ezzel a ciklicitás kiiktatása elegendő az átmeneti meddőség eléréséhez.

Szontágh prof. 1974-ben felhívta a figyelmet a női genitális traktus rendkívüli sebezhetőségére, mivel már kis adag gesztagén adása is elegendő az LH-releasing faktor kiiktatásához, amit az LH-peak hiánya jelez (9).

A Continuin (0,5 mg aethynodiol-diacetat) tablettá szedése alatt a laboratóriumi és klinikai vizsgálatok eredményeit összegezve megállapítottuk, hogy a szteroidkoncentrációk alakulása amellet szól, ovulatiogátlás nem történik ugyan, de csökkent értékű sárgatest alakul ki. A görbék lefutása nem felel meg az anovulációs ciklusnak sem, de a komplett ovulációs cikluséhoz sem hasonlít. Kiderült, hogy van ugyan peteszigálatás, de feltételezésünk szerint a kezelés során csökkent értékű petesejt képződik, ami megtermékenyítésre alkalmatlan. A keletkezett sárgatest is funkcionálisan tökéletlennek mondható, hiszen a progeszteronkiválasztás még a normális menstruációs ciklus második felében mért értékhez viszonyítva ahhoz sem elegendő, hogy a méhnyálkahártya szekréciós fázisba kerülhessen (10).

Ezzel szemben az Ovidon (0,25 mg norgesztról és 0,05 aethynil-ösztrodíol) hatására – amiben ösztrogén is van – a szérumprogészteron-érték alakulása, a praeovulatoricus LH-peak elmaradása amellet szól, hogy ovulatiogátlás történik, és sárgatest nem alakul ki.

A görbék lefutása megfelel az anovulációs ciklusénak (11).

### *Ovulatioinductio*

Az antiösztrogénekkal végzett ovulatioinductio csak akkor sikeres, ha a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely anatómiailag ép, míg a gonadotropinkezelés feltétele, hogy működőképes legyen a petefészek.

Az eredményes ovulációinductio hatására bekövetkezett proteo- és szteroidhormonok görbéi hasonlítanak a Continuin-kezelés alatt nyert görbékhez, míg az eredménytelen Clomiphen-kezelés görbéi az Ovidon-kezelés alatti proteo- és szteroidértékek görbéinek felelnek meg.

Mindebből az a következtetés vonható le, hogy a kontinuális és a kombinált hormonális fogamzásgátlók is károsítják a peteérés 85 napig tartó folyamatát. A peteérés zavara miatt végzett ovulatioinductio sem tudja eljuttatni az oocytát a Graaf-tüsző kialakulásáig és a komplett ovulatióig.

A vonalazott terület a normális menstruációs ciklus ösztrogénürítését mutatja.

A stimulációs kezelés eredményeként a normális ciklus proliferációs szakában nyert értékeknél nagyobb ürítés következik be, és csak a kezelés befejezése után, a szekrációs szakban csökken az élettani viszonyoknak megfelelő szintre.

Eredménytelen kezelés ösztrogénkiválasztás-görbéjén jól látható, hogy az ösztrogén-ürítés a kezelés ellenére is csak a várható ovuláció időpontja előtt csökken.

Normálisan ovuláló nőkben a follicularis fázist megnyújtja és a menstruációt késlelteti az antiösztrogén. Ebből a megfigyelésből az is következett, hogy ovuláló nőkben a follicularis fázis megnyújtása előnyös is lehet (12).

Megállapítottuk, hogy antiösztrogén hatású ovulatioinductió szerek adására a follicularis fázis elnyúlt, mert az FSH-szint hosszú ideig magasan maradt. Az ikerterhességek gyakoriságának aránya is növekedett, ami azt bizonyítja, hogy az antrális tüszők közül több vált dominánssá, és több petesejt képződött az elnyúlt follicularis fázis alatt (12).

A follicularis fázis megnyújtása természetes úton is bekövetkezhet, amikor provokált ovuláció után dizygota ikerterhesség következik be (13).

Azt az időszakot, melyben a szérum-FSH szintje emelkedett, megnyújthatjuk, azaz az FSH-kaput kiszélesítjük, és több antrális tüsző éri el a dominánssá váláshoz szükséges nagyságot és érettséget, illetve juthat át a kiszélesített FSH-kapun (14).

Ikerterhesség „veszélyének” azok a kezelt betegek vannak kitéve, akiknek endogén gonadotropinszekrációjuk van. Az exogén gonadotropinok hatására több tüsző indul növekedésnek, és poliovulatio következik be. Az ilyen ikek nem egyetűjűek.

A magzati életben már elkezdődik a hypothalamus-hypophysis-ovarium-tengely működése, amire a leány újszülöttek kolpocytológiai képe, a hyperprolactinaemia utal, ami azt bizonyítja, hogy reprodukciós képességgel születik a magzat, ami a fajfenntartást és evolúciót teszi lehetővé (15).

Emberben két, a GnRh-termelést szabályozó gén ismeretes: GnRh-1 és a GnRh-2, amelyek szerepet töltenek be a GnRh-termelő neuro-szekretorikus sejtek GnRh elválasztása belső ritmusa szerint.

Tartós éhezéskor a GnRh elválasztása jelentősen csökken, súlyos esetekben akár meg is szűnhet. A tartós stresszhatások is a serdülés elmaradását vagy annak lassulását, illetve felnőtt nőknél a reprodukciós működések leállítását eredményezhetik. A modellek, ballet-táncosok, atléták és úszók között gyakori a nemi működés szabályozatlansága.

Az anorexia nervosa kialakulásában is jelentős helyet foglalnak el ezek a kóros történések.

A magzatot, illetve a csecsemőt ért kémiai hatások a serdülés megindulásának a késlekedését okozhatják, viszont a méhen belüli növekedési retardációval született leányoknál a serdülés folyamata korábban kezdődik el.

A congenitális adrenalis hyperplasia gyakran okoz GnRh-dependens korai nemi érést. Az energiatalokban lévő stimulációs aminosavak is fokozzák a GnRh-elválasztását (15).

„A GnRh (gonadotropin realising hormon) termelő sejtek genetikailag meghatározott működését számos belső és külső hatás módosítja: az anyagcsere, a tápláltság, a tartós fizikai és szellemi stresszhatások, a fény-sötétség időszaka, az alvás-ébredés periódusa, illetve az immunrendszer közvetítésével a gyulladáshoz vezető folyamatok, az idült betegségek és az elhízás.” (16).

„Az anovulatiós infertilitás az egyik leggyakoribb oka a női eredetű meddőségnek, és általában együtt jár az irreguláris vérzéssel (pl. amenorrhoea), de cikluszavar nélkül is előfordulhat, amit anovulációs menstruációnak nevezünk.” (17).

„A pubertas és a menopausa közötti életszakaszban jelentkező cikluszavarok (dysfunctionalis méhvérzés) hátterében hormonális ok, elsősorban idült anovuláció (80-85%) áll.” (1).

Az ovulatio meghatározására érdemes sorozat-folliculometriát végezni (18).

A fogamzásgátló szerek abbahagyását követően a legjobb esetben 16 hónap múlva alakul ki ismét reguláris menstruációs ciklus. Nem biztos, hogy az emelkedett szérumszint mellett az antrális tüsző alkalmas lesz dominánssá válni és praeovulatoricussá alakulni, ha a korai tüsző fázisban az FSH-kapu kiszélesedik. Legfeljebb csökkent értékű petesejt mehet át rajta, de a sárgatest funkcionális működése is elégtelen lesz. Hasonló a helyzet ovulációindukciós szerek adása után is. Mindkét esetben csak méhen kívüli terhesség következhet be, vagy spontán vetéléssel fejeződik be a terhesség (19).

A tüszőnövekedés folyamata annak szabályozása szerint két nagy csoportra osztható: az első a gonadotrop hormontól független (primordiális tüsző stádiumtól a praeantrális tüsző stádiumig), a második a gonadotrop hormontól függő (a praeantrális tüsző stádiumtól a praeovulatoricus tüsző stádiumig) (20).

A fejlődésnek induló kohortból a ciklus 7. napjára kiválasztódik a domináns tüsző, a többi atretizál. Minden menstruációs ciklus 7. napjára csak egy domináns tüsző képződik, de a fogamzásgátló szer hatására nem következik be ovulatio, a többi antrális tüsző pedig atretizál.

A fogamzásgátló szer azonban az addig nem gonadotrop hormonfüggő praeantrális tüszőket is érinti, nem fejlődhet ki antrális tüsző, amiből egy sem válhat dominánssá. Amíg a készítmény szedése tart, addig a tüszők száma és minősége csökken, és még a praeantrális tüsző stádiumig sem juthatnak el. Ha mégis eljutnak, akkor ezek közül csak csökkent értékű domináns tüsző választhat ki, de a kiszabaduló petesejt sem lesz teljes értékű.

A hormonhatás azonban havonta nemcsak a spontán ciklus alatt sorra kerülő antrális tüszőt akadályozza meg az ovulatio elérésében, hanem a 85 nap alatt mindazokat az antrális tüszőket, amelyek genetikailag meghatározott számban elérhetik a dominánssá válást. A tartós szteroidhatásnak kitett tüszőből csökkent értékű petesejt képződik, és a sárgatest is elégtelen működésű. A petesejt megtermékenyítésre alkalmatlan, vagy ha mégis bekövetkezik a fogamzás, akkor a terhesség vetéléssel vagy koraszüléssel fejeződik be.

A dominánssá válható tüsző granulosa-sejtjeiben FSH-hatás nélkül az ösztrogénszintézisért felelős gén expressziója nem történik meg. Az LH-csúcs hiányában pedig a progeszteronszintéziséért felelős gén expressziójának megindítása marad el.

Az FSH- és LH-csúcs gén expresszió hiányán keresztül befolyásolja a tüsző ösztrogén- és progeszteronszintézisét a granulosa-sejtjeiben. FSH-ra a legalacsonyabb küszöbű tüszők válnak praeovulatoricussá. Feltehető, hogy egy adott ciklusban ovuláló tüsző a két menstruációs ciklus alatt a tüszők érzékenysége csökkent, refrakterré válik FSH-ra, ezért a granulosa-sejtjeiben kevesebb gén expressziója következik be, ami az ösztrogén- és progeszteronszintézisért felelős.

Ebből az következik, hogy a fogamzásgátló szerek az FSH és LH hiányában gén szinten fejtik ki hatásukat, ami szekunder amenorrhoeát jelent.

A két szer (Continuin és Clomiphen) alkalmazásának eredményei azt bizonyítják, hogy a Continuin csökkenti a granulosa-sejteket és a sárgatest működését, a Clomiphen viszont a működésében gátolt granulosa-sejteket nem tudja kellően stimulálni, de a tökéletes sárgatest sem tud elegendő progeszteront produkálni.

Hatásosságuk eredménye azonos, csak ellenkező irányban történik. Az eredmények közötti különbség az, hogy a Continuin és más fogamzásgátló szer (Ovidon) petefészek-károsító hatása mellett szól.

## Az anyai és apai életkor szerepe a koraszülésben

A vetélések és koraszülések arányának emelkedését multifaktoriális kóreredetnek tekintjük. Az utóbbi több mint fél évszázad során azonban kétszeresére nőtt a spontán vetélés és koraszülés gyakorisága, ami az eddig ismert sok tényezőtől kívül olyan új tényező megjelenését feltételezi, ami eddig nem szerepelt a polietiológiai tényezők között.

Az orális fogamzásgátló szerek szedése után vagy egyéb endokrin zavar esetén tökéletes petesejt képződik, és a sárgatest működése is elégtelenné válik.

Nemzetközi adatok szerint a terhességek kb. 10%-a vetéléssel végződik, ezen belül a habituális vetélés előfordulása 0,5-3%-ra tehető, ami megegyezik a hazai habituális vetélés arányával. „Magyarországon a koraszülések gyakorisága 9-9,5%, szinte népbetegségnek tekinthető.” (21).

A gazdaságilag fejlett országokban a koraszülések vezető szülészeti kórképpé váltak. Tehát a szociális körülmények nem töltenek be vezető szerepet a koraszülések gyakoriságának emelkedésében.

A koraszülési arányokban tapasztalt emelkedés talán arra vezethető vissza, hogy a nők idősebb korban vállalkoznak terhességre, melyek kapcsán gyakran fordulnak elő indikált koraszülést szükségessé tevő komorbiditások. A koraszülési arányok emelkedése: itt az idő határozott cselekvésre (22).

A szülési arányok a tizenévesek és a 20-24 éves nők korcsoportjában csökkenőben vannak. Ezzel szemben a 35-39 éves nők csoportjában emelkedtek a szülési arányok. A 40-49 év közötti nők közül is többen vannak. A 40 év feletti anyai életkor predestinál praeclampsiás toxemiára, diabetesre és intrauterin magzati retardatióra.

A 20-35 év közötti életkorra időzített tervezett terhességek az előnyösekek.

A koraszülési arányokban tapasztalt emelkedés csak részben vezethető vissza arra, hogy a nők idősebb korban vállalkoznak terhességre, amelyek kapcsán gyakrabban fordulnak elő indikált koraszülést szükségessé tevő komorbiditások.

Azért emelkedett a 40 év feletti nők korcsoportjában a koraszülési arány, mert hosszú időn át szedtek hormonális fogamzásgátló szert – a vállalt terhesség bekövetkezése előtt –, ami tönkreteszi az oocytákat, és csökkent értékű petesejt képződik, ami ha megtermékenyül is, vetéléssel vagy koraszüléssel fejeződik be. Ezzel szemben a fiatalabb korcsoportban, noha csökken a szülési arány, de azon belül a koraszülési arány nem emelkedik. A koraszülési arány emelkedése a 34-36. terhességi hétre esik. A magasabb életkorhoz kötődő

betegségek miatt indikált szülemegindítás általában nem a 34-36. héten történik, hanem korábbi terhességi héten. Tehát az életkor szerepe a koraszülési arányok emelkedésében csak részben fogadható el.

Az apai életkor magasabb kockázattal jár a várandósság alatt – elsősorban a vetélés és a nagyon korai koraszülés rizikója fokozott. Az anyai életkort is figyelembe véve a spontán vetélések 60%-kal gyakoribb előfordulását észlelték 40 éves vagy annál idősebb apák által nemzett várandósságokban, a 25 és 29 év közötti apákkal összehasonlítva.

A 20-24 éves apák gyermekeihez képest 70%-kal volt nagyobb a nagyon korai (32. terhességi hét előtti) koraszülés valószínűsége akkor, ha az apa életkora 40 és 44 év közé esett (23).

A nagyon korai koraszülés fokozott kockázata igazolódott be 45-49 éves apák esetében, a 25-29 éves apákhoz képest akkor is, ha az anya életkora 20 és 24 év között (91%), illetve 25 és 29 év között volt (72%) (24).

Ennek magyarázatára azt hozzák fel, hogy idősebb férfiaknál a spermiumokban fokozódik a DNS fragmentációja, ami 80%-ban oxidatív stresszre vezethető vissza. A spermatozoonok hajlamosak DNS-mutációk létrejöttére, idősebb férfiaknál az oxidatív stressz hatására (25).

Év		Koraszülés %-ban	Megjegyzés		
Ötvenes évek előtt		4-6			
1950	Kk	6			
Ötvenes évek		5-6			
1957	Kk	6	Infecundin1967-től		
1970		11			
Hetvenes évek közepe		11			
Hetvenes évek		11			
1971-80 között		9-10			
1981	Tk (346)	11	A perinatális halálozás 70%-át tette ki!		
1999	Tk (413)	8-9			
2009	Tk (130)	8,7			
2014	Tk (128)	8-8,5			
				<b>Koraszülés</b>	<b>Szülések</b>
2011	KSH	88 049			
2015	KSH	–		8,6%	7836 91 640
2016	Kk (643)	9-9,5			
2016	Kk és KSH	8-9		8,0%	7918 98 663
2017	KSH			7,7%	7064 91 571
2018	KSH			8,5%	7650 89 807
2019	KSH			–	– 89 200

Koraszületek aránya tankönyvi és kézikönyvi, valamint KSH-adatok alapján

Tk = tankönyv

Kk = kézikönyv

Közl. = közlemény

KSH = Központi Statisztikai Hivatal

## Az anyai és apai életkor szerepe a koraszülési arány emelkedésében

Anyai életkor-csoport	2015 Koraszülés szülés	2016 Koraszülés szülés	2017 Koraszülés szülés	2018 Koraszülés szülés	Összes Koraszülés szülés					
0-14	9	79	13	76	15	67	12	75	49 16,8%	292
15-19	558	5 695	627	6 022	520	5474	436	5 217	2191 9,8%	22 408
20-24	1 083	13 420	1 122	13 674	995	11 219	1 084	12 831	4 284 8,4%	51 164
25-29	1 823	23 046	1 884	23 624	1 724	23 627	1 781	23 324	7 212 7,7%	93 621
30-34	2 264	27 509	2 380	27 556	2 175	27 173	2 150	27 176	8 969 8,2%	109 394
35-39	1 716	17 932	1 789	17 801	1 500	17 405	1 563	16 362	6 568 9,5%	69 496
40-44	440	3 815	449	4 168	461	4 463	499	4 820	1 949 15,3%	17 266
45-49	2	128	25	143	15	162	22	168	64 13,2	485
50-		6		4		7		8		25
Összesen:	7 895 8,6%	91 630	8 289 8,4%	98 663	7 405 8,1%	91 571	7 597 8,5	89 807		

Apai életkor-csoport	2015 Koraszülés szülés	2016 Koraszülés szülés	2017 Koraszülés szülés	2018 Koraszülés szülés	Összes Koraszülés szülés					
0-14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15-19	78	1 071	73	1 166	70	1 034	71	994	292 6,8%	4 265
20-24	355	5 774	404	6 145	352	5 920	342	5 763	1 453 6,2%	23 602
25-29	946	13 752	1 070	14 379	919	14 049	952	14 336	3 887 16,1%	56 516
30-34	1 743	23 888	1 730	23 559	1 618	23 370	1 672	23 221	6 763 6,9%	

(folytatás a következő oldalon)

Apai életkor-csoport	2015 Kora-szülés szülés	2016 Kora-szülés szülés	2017 Kora-szülés szülés	2018 Kora-szülés szülés	Összes Kora-szülés szülés					
35-39	1 959	23 213	1 980	23 025	1 622	21 844	1 598	20 834	7 159 7,6%	94 038
40-44	817	9 968	943	10 793	885	11 490	914	11 386	3 559 8,2%	43 637
45-49	274	2 862	250	3 030	260	3 091	259	3 151	1 043 8,6%	12 134
50-		1 064		1 124		1 164		1 153		4 507
Összesen:	6 172 6,7%	91 670	6 450 6,5%	98 663	5 726 6,3%	91 571	5 808 6,5%	89 807		

### *Koraszülések száma és aránya KSH-adatok alapján (2015-2018)*

Az anyai és apai életkor szerepét a koraszülési arány emelkedésében a mellékelt táblázatok értékelése alapján állapítottam meg. A 2015-2018 év közötti koraszüléseket életkor-csoport szerint 8 csoportba osztották (KSH-adatok). Megállapításaimat a statisztikai adatok alapján tettem meg.

A 2015 és 2018 közötti 4 év alatt megvizsgáltuk a koraszülési arány alakulásában az anya és apa korcsoportonkénti szerepét. Az anyai csoportban a koraszülési arány 4 év alatt alig változott (8,6%, 8,4%, 8,1%, 8,5%).

Az apai csoportban szintén csekély változás (6,7%, 6,5%, 6,3%, 6,5%) történt a 4 év alatti koraszülési arányban. Az anyai és apai csoport 4 év alatti különbsége abban áll, hogy az anyai szerep a koraszülési arány kialakulásában 8% felett van, a 6% körüli apai tényezőkkel szemben.

Az anyai és az apai csoportban az életkor szerinti bontásban is lényeges különbség tapasztalható. Az anyai csoportban már a 0-14 és 30-34 életkor-csoportban is magasabb a koraszülési arány, mint az azonos apai életkor-csoportban. A 35-39 életkor-csoporttól az 50. évig mindkét csoportban magasabb a koraszülési arány az életkor növekedésével párhuzamosan.

Az anyai életkor szerepét a magasabb koraszülési arány kialakulásában az azonos életkorú apák csoportjához viszonyítva abban kereshetjük, hogy a nők már a 20. életév előtt orális contraceptívumokkal védekeztek a fogamzás bekövetkezése ellen. Ismeretes, hogy az anyai és apai eredet szerepe a 35-39. életév-korcsoporttól az életkor növekedésével magasabb koraszülési arányt eredményez. 40 év felett a petesejt minősége is jelentősen romlik és emelkedik a megtermékenyítésre alkalmatlan, kóros kromoszómaállományú oocyták száma, de a krónikus fiatalkori dohányzás is rontja a petefészek működését.

Az apai életkorról a tesztoszteronszint csökkenése miatt romlik a hímivarsejtek minősége, melyhez életmódbeli tényezők (elhízás, dohányzás, alkoholfogyasztás) és foglalkozási

ártalmak (ülő foglalkozások: pl. gépkocsivezető, traktoros, számítógép melletti munka) is csatlakoznak.

Vizsgálati eredményeink is azt igazolják, hogy a 20-35 év életkorra időzített, tervezett terhesség az előnyösebb, mert csökken a spontán vetélés és a nagyon korai koraszülés kockázata.

További megállapítás az, hogy a koraszülés bekövetkeztében az anyai eredet szerepe a jelentősebb, mert a koraszülési arány fiatalkori anyák esetében is magasabb lehet, mint az azonos korú apáknál. Mindez pedig azzal magyarázható, hogy az orális contraceptívumok előrehozzák a petefészkek működés biológiai korát, és ugyanúgy alkalmatlanok és károsak az oocyták minőségére, mint idősebb korban, ami természetes folyamat eredménye.

## Irodalom

1. Hajnáczy K.: A petefészkek, mint endokrin szerv, a havi ciklus zavarai. In: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016, 103-147.
2. Espey L. L.: Ovulation as an inflammatory process-hypothesis. *Biol. Reprod.* 1980,22. 73-106. In: Urbancsek J., Papp Z.: Nőgyógyászati endokrinológia, Springer, 1997, 93.
3. Brannström M., Janson P. O., 1991. The biochemistry of ovulation. In Hillier SG (szerk) *Ovarian Endocrinology*. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 132-166. In: Urbancsek J., Papp Z.: Nőgyógyászati endokrinológia, Springer, 1997, 93.
4. Richard J. S.: Hormonal control of gene expression in the ovary. *Endocr. Rev.* 1994,15. 725-751.
5. Yong E. L., Hiller S. G., Turner M., Baird D. T., NgSC, Bondso A., Ratnam S. S.: Differential regulation of cholesterol sidechain cleavage (P450<sub>sc</sub>) and aromatase (P450<sub>A</sub>) enzyme mRNA expression by gonadotropins and cyclic AMP in human granulosa cells. *J. Mol. endocrinol.* 1994,12:239-249.
6. Ferrara N., Houck K., Jakemann L., Leung D. W.: Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr. Rev.* 1994,13:18-32.
7. Falkay Gy.: Hormonális fogamzásgátlás. In: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016. 251-259.
8. Magyar Z.: A menopauzális hormonterápia farmakológiája. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2017. 1. 9-14.
9. Szontágh F.: A népesedésszabályozás és családtervezés orvosi vonatkozásai, MTA, *Biol. Oszt. Közl.*, 1974,17. 1974.
10. Farkas M., Falkay Gy., Szabó E., Szigethy A., Szontágh F.: A contraceptív Continuin (0,5 mg ethynodiol-diacetata) klinikopharmakológiája. *Magyar Nőorvosok Lapja*. 1975. 38. 332-340.
11. Farkas M., Falkay Gy., Szigethy A.: A contraceptív Ovidon (250 ng-norgesztrel és 50 ng ethynyl oestradiol) klinikopharmakológiája. *Magyar Nőorvosok Lapja* 1976,39. 139-147.
12. Sas M., Farkas M.: Pozitív családtervezés. *Az Orvostudomány Aktuális Problémái* 1979,35. 37-145.
13. Urbancsek J. és mtsai: Szervezetten kívüli megtermékenyítés. In: Urbancsek J., Papp Z.: Nőgyógyászati endokrinológia, Springer, 1997, 292-368.
14. Baird D. T., Barker T. G., McNatty Kp., Neal P.: Relationship between the secretion of the corpus luteum and the length of the follicular phase of the ovarian cycle. *J. Reprod. Partil.* 1975,45.: 611-619.

15. Piukovich I., Farkas M., Oroján I.: Leány újszülöttek kolpocytológiai vizsgálata normális és toxæmiás terhesség után. Magyar Nőorvosok Lapja, 1966. 3, 188-191.)
16. Hajnáczy K.: A serdülés neuroendokrinológiája nőknél. Nőgyógyászat és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018,2. 53-60.
17. Ságodi L.: Primer és szekunder amenorrhoeák. In: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016, 161-170.
18. Kőrösi T.: A meddőség kivizsgálása: In: Papp Z.: A nőgyógyászat kézikönyve, Medicina, 2016. 322-358.
19. Farkas M.: A fogamzásgátlás és a méhen kívüli terhesség kapcsolata. Medicus Universalis 1994. 6. 345-353.
20. Urbancsek J.: A menstruációs ciklus élettana. In: Urbancsek J., Papp Z.: Nőgyógyászati endokrinológia, Springer, 1997, 75-100.
21. Paulin F.: Koraszülés prevenció. In: Papp Z.: (szerk) A terhesgondozás kézikönyve. Medicina, 2016, 642-666.
22. Charles J. Lockwood M. D.: MHCM. A koraszülési arányok emelkedése: itt az idő határozott cselekvésre. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2017,1.22-26.
23. Zhu J. L., Madsen K. M., Vestergaard M., Basso O., Olsen J.: Paternal age and preterm birth. Epidemiology. 2005,16(2)259-262.
24. Astolfi P., De Pasquale A., Zonta L. A.: Paternal age and preterm birth in Italy, 1990 to 1998. Epidemiology. 2006. 17(2)218-221.
25. Sharma R., Agarwal A., Rohra V. K., Assidi M., Abu-Elmagd M., Burki R. F.: Effects of increased paternal age on quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring. Reprod Bio Endocrinol. 2015,13:35

## Az anyai és apai életkor a született autista gyermekek számának emelkedésében

Hazánkban az utóbbi évtizedben meredeken emelkedett az autisták, ezen belül is az autizmussal született fiúk száma, ami nem magyarázható csupán a kórisme körütekintőbb diagnosztizálásával. Az autizmus kialakulásáért a genetikai és környezeti tényezőket teszik felelőssé. Mivel az autisták száma gyors ütemben növekedett, a fiatal nők szülését követően, ezért csak olyan tényező képezheti a fejlődési rendellenesség okát, ami tömeges méretekben és állandóan jelen van. Ilyen tényező lehet a fiatalokban elkezdett orális kontraceptívumokkal való védekezés a fogamzás bekövetkezte ellen.

Negyven év felett a petesejtek minősége is jelentősen romlik, és emelkedik a megtermékenyítésre alkalmatlan, kóros kromoszómaállományú oocyták száma. Ezt a folyamatot felgyorsítja az orális kontraceptívumok tartós használata, ami összefüggésben lehet az autizmussal született magzatok emelkedő számával.

Szakirodalmi adatok szerint az idősebb apai életkor és az autizmus spektrumzavar (ASD) közötti összefüggések meggyőzőek (1). Az ASD csaknem 3,5-szer gyakoribb előfordulását észlelték 45 éves vagy annál idősebb apák utódai között (2).

Az emelkedett apai életkornak kisebb a kockázata az anyainál, de a magasabb életkorú apák gyermekeinél gyakoribbak az egyes genetikai és mentális betegségek (3).

Papp szerint (4) az ASD és a többi betegségek nem koromozomális rendellenességek, hanem génmutáció következményei, ezért jelenleg sem praenatalis, sem praeimplantációs diagnosztika nem áll rendelkezésre. A sex ratio csökkenése a fiúk kárára viszont kromoszomális eredetű és praenatalisan is kimutatható.

A KSH-ban 2011-ben 5120 autista gyereket, 2016-ban 8900-at regisztráltak. Az autizmus számának 5 év alatti hirtelen emelkedésének nem lehet környezeti hatás az okozója. (Szóbeli közlés).

Hazánkban megváltozott a szülő nők életkor szerinti aránya. Még 1986-ban a szülő nők között nagyobb részarányt képviseltek a fiatalok, a 25 éven aluliak. A tényleges reprodukció viszonylag fiatal korban lezajlott, a nők 90%-a 30 éves korára azt befejezettek tekintette. A szülés gyakorisága a 30 év feletti időre tolódott el, ami a szülészeti szövődeményeket növeli. A 2011 és 2016 évek közötti szülések nagy része a 30-40. életkorúak szüléséből adódik.

Mivel a nők első szülése posztponálódott a 30. életév utánra, minden bizonnyal a szülésig eltelt időszak alatt a legkényelmesebben használható fogamzásgátló szerekkel, az orális kontraceptívumokkal védekeztek. Ha nem használtak hormonális fogamzásgátlót a 35. életév előtt, a petefészek működése akkor is az életkorral összefüggésben hanyatlott, és csökkent értékű petesejt képződött, ami magyarázattal szolgálhat arra, hogy 5 év alatt négyezerrel növekedett az autizmussal született gyermekek száma.

A petefészek öregedési folyamatában meghatározó szerepet töltenek be a bennük lévő mitochondriumok működési zavarai, számuk csökken, és bennük az oxidatív foszforiláció folyamata elégtelenné válik. Az utóbbi háttérben a mitochondrialis DNS-mutáció állhat.

A női ivarsejtek folyamatos és felgyorsult ütemű csökkenésében a fennálló petefészek rezerv nagyságát a sérumban mérhető anti-Müllerian hormon (AMH)-szintek jelzik (5).

Scherer (6) szerint a Nature című folyóiratban közzétett megállapítások hozzájárulnak annak igazolásához, hogy a géneknek fontos szerepe van az autizmusban, és arra is utalnak, hogy a genetikai változások már a szülők ivarsejtjeiben megkezdődhetnek. A ritka génváltozások fontosak, és az autizmus genetikai alapjának jelentős hányadéért felelnek.

A megállapításuk szerint az autizmussal élőknel gyakoribbak voltak egyes DNS-szakaszok ismétlődései és hiányai is. A szakemberek szerint már a szülői ivarsejtek kialakulása során apró genetikai hibák léphetnek fel, melyek aztán átmásolódnak az utód DNS-ébe, így az autista gyereke az első a családban, aki az adott változatot hordozza.

Az autizmus kialakulására vonatkozóan sok jel utal, de az is mondható, hogy az teljes mértékben genetikai okokra vezethető vissza. A fiúk esetében a gyakoriság 4,3x magasabb a leányokéhoz viszonyítva, de jelentős különbség van a mentális retardációval társuló autizmus (2:1) és a mentális retardáció nélküli autizmus tünetcsoport (5,5:1) között (7).

Az USA-ban egymillió amerikai nő orális fogamzásgátlással védekezett 1960-ban. 2014-ben viszont már 11 millió volt az orális fogamzásgátlót szedők száma.

A szexuálisan aktív amerikai nők 82%-a használt már korábban orális fogamzásgátlót, így tehát a gyermekvállalási korban lévő nők között a progeszteron/ösztrogén alapú fogamzásgátlók használatában bekövetkezett növekedés szinte ugyanezt a szintet érte el.

Az ösztrogén-progeszteron által előidézett ovulatiogátlás természetellenes. Jelenleg nem áll rendelkezésre átfogó kutatás arra nézve, hogy az orális fogamzásgátlók milyen neuro-fejlődési hatással bírhatnak az utódra. Ez a cikk azt a hipotézist vizsgálja, hogy az orális fogamzásgátlókban használt vegyületek (ösztrogén és progeszteron) megváltoztatják a petesejtet, és olyan rizikófaktorokat jelentenek, amely megmagyarázhatja az ASD-típusok előfordulási gyakoriságát. A cikk megpróbálja megmagyarázni az elmúlt időszakban bekövetkezett látványos növekedését az autizmusnak (8).

Az említett feltételezés alapján világszerte emelkedni kellene az autizmussal született gyermekek számának.

A Toronto Egyetem munkatársai felfedezték, hogy eddig ismeretlen, kromoszómákat érintő rendellenességek nagymértékben növelik az autizmus kialakulásának esélyét. Scherer munkatársaival olyan családok genetikai vizsgálatát végezte, amelyekben az autizmus spektrum zavar (ASD) gyakran előfordul. Megállapították, hogy bizonyos kromoszómák szerkezeti eltérései nagymértékben összefüggenek az ASD kialakulásával. Az autizmus genetikai gyökereit már több ikervizsgálat is alátámasztotta (9).

A petesejt (oocyta) a legnagyobb emberi sejt. A zona pellucida veszi körül, melynek vastagsága 18-20 mm. A praeovulatorikus petesejt átmérője a zona pellucidával együtt kb. 150 mm.

A cytoplazma (ooplasma) fő sejtorganellumai a mitochondriumok (az összes aerob eukaryota sejt cytoplasmájában lévő sejtszervecske, az ATP oxidáció-foszforiláció útján való előállításának központja), az endoplazmatikus retikulum és a Golgi-apparátus.

*Az anyai hatás „lényege az, hogy a petesejtek cytoplasmája olyan molekulákat – többnyire mRNS-eket és fehérjéket – tartalmaz, amelyek képződését az anya génei kódolják. Az anyai hatás molekulái a petesejtek érése során fejlődnek és válnak a petesejtek cytoplasmájának alkotójává azért, hogy a megtermékenyülést követően irányítsák az embriók életét” (10).*

A petesejt cytoplasmája gyűjti össze azokat a fontos fehérjeanyagokat, amelyek a megtermékenyített petesejt megtapadás utáni megmaradásához szükségesek. A nikotin és vegyszerek megakadályozzák ezt a folyamatot, és az embrió elpusztulhat, vetelés formájában kiürül. Ha a nikotin és vegyszerek tönkreteszik a petesejt cytoplasmáját, akkor a szteroidok tartós használata miért lenne kivétel? Minél fiatalabb korban kezdik el a fogamzásgátló tabletták szedését, és minél hosszabb ideig védekeznek vele, annál nagyobb lehetősége van a meddőség bekövetkeztének, mert tökéletlen petesejt képződik 85 nap alatt, és csökkent értékű sárgatest alakul ki.

Emberben a tüsző fejlődése a primordiális szakasztól a praeovulatorikus folliculus stádiumig 85 napig tart, melyből az utolsó 14 nap alatt a menstruációs ciklus tüszőfázisa során fejlődik a praeantrális tüsző praeovulatoricussá. Ez azt is jelenti, hogy egy ciklusban ovuláló tüsző fejlődése már két menstruációs ciklussal korábban kezdődik.

A fogamzásgátló szer azonban az addig nem gonadotrop hormonfüggő praeantrális tüszőket is érinti, nem fejlődhet ki antrális tüsző, amiből egy sem válhat dominánssá. Amíg a készítmény szedése tart, addig a tüszők száma és minősége csökken, és még a praeantrális tüsző stádiumig sem juthatnak el. Ha mégis eljutnak, akkor ezek közül csak csökkent értékű domináns tüsző választhat ki, de a kiszabaduló petesejt sem lesz teljes értékű.

A hormontermelésben és a hormonok hatásmechanizmusában, illetve az immunműködések szabályozásában a gének működése határozza meg a petefészkek működéseit károsító hatásokkal – miszerint a dohányzás és a citosztatikumok – az ovarialis rezerv nagyságát és a reprodukív életszakasz hosszát (5).

A hormonális fogamzásgátlók a szedés idejének tartamától függően meggyorsítják az élettani fertilizációs időszak alatt a fejlődésnek indult antrális folliculusok elhasználódását, ami 15-30 között változik, és ezek közül egyik sem juthat el az ovulációig, még a domináns tüsző sem. Nemcsak az antrális folliculusok száma csökken, hanem a fejlődésnek nem indult antrális folliculusok is károsodnak a fogamzásgátló szerek szedési idejének tartama alatt, mivel 85 nap szükséges a praeovulatoricus tüsző kialakulásáig, azaz annyiszor 3 cikluson át éri károsodás a tüszőket, ahány éven át szedik a gyógyszert.

„A polycystás ovarium szindróma (PCOS) napjaink egyik népbetegsége” (7).

A polycystas ovarium morfológia (PCOM) 25-30%-ban fordul elő, de a PCOS ennek csak 10-15%-ban nyilvánul meg. A PCOM retenció tömlő, spontán is megszűnhet.

„A PCOS olyan állapot, mely során a férfi nemi hormonok túlsúlyba kerülnek a nőivel szemben, és emiatt a peteérés zavart szenved.”

A terhességi súlygyarapodás a magzat kóros agyi fejlődéséhez – autizmus spektrum zavar, figyelemhiány, hiperaktivitás betegség, kognitív deficit, cerebrális bénulás – vezet. A metabolikus szövődmények: inzulinrezisztencia, hyperglykaemia, hyperinzulinaemia, korai elhízás stb. (11).

Az Egyesült Államokban a reprodukív korú nők 60%-a túlsúlyos és 35%-a elhízott. Ezzel párhuzamosan emelkedett a gyermekkori elhízás és a korai metabolikus szindróma gyakorisága. Az anyai elhízás az utódoknál 1,3-3,6-szorosára fokozhatja az értelmi fogyatékoság vagy kognitív deficit kockázatát.

Az anya terhesség alatti elhízása, illetve 18 kg-ot meghaladó terhesség alatti testsúlygyarapodása háromszorosára növeli az utódoknál az IQ-deficit esélyét.

A PCOS pathogenesis a mai napig tisztázatlan. Az androgén hypersecretio következménye a kórképek, nem oka. A PCOS-ban szenvedő betegeknek nincs reguláris ciklusa, mert tartósan amenorrhaeásak.

A domináns tüszőérés a tüszőrepedés előtti fokon akad el, ezért csak atretizált tüszők maradnak. Tehát a praeovulatorikus tüsző nem jut el az ovulációig, nem képződik sárgatest, ezért corpus albicans sem látható.

A PCOS-ban szenvedő nőknél az ovulatio kiváltására több műtéti és gyógyszeres kezelés szolgál, de ezek eredményessége is igen alacsony arányú, emiatt kevés terhesség következik be.

A svéd Karolinszka Intézet munkatársai szerint 59%-kal nagyobb eséllyel születnek autista gyermekek a PCOS-sal küzdő anyák – amit a megnövekedett androgén hormonszintnek tudnak be –, mint az egészséges nők. Szerintük az autizmus rizikója egyformán veszélyezteti mind a leány-, mind a fiúgyermeket.

„A PCOS napjainkban a fiatal nőket érinti.” Ezeknél sokkal gyakrabban diagnosztizáltak depressziót, szorongást és étkezési rendellenességet. Az is kiderült, hogy a PCOS-betegek gyermekeinél nagyobb volt az esélye az autizmus és a figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenességnek (7).

Mivel „a PCOS a fiatal nők körében fordul elő a leggyakrabban”, ezért feltételezhető, hogy a PCOM gyakoriságát is azzal lehet magyarázni, hogy a fogamzásgátló szereket is elsősorban a fiatal nők szedik, akiknél a szer a petefészkek polycystás (PCOM) változását idézi elő.

A fokozott ovarialis androgénszekréció jellemző a PCO-jellegű ovariumokkal rendelkező nők jelentős részére. Ezért a kellemetlen szőrösödés miatt a nők a fogamzásgátló tablettát szedését felfüggesztik.

A PCO reprodukív korú nők betegsége, ami bizonyítja, hogy a fiatalkorban használt hormonális fogamzásgátlóknak van szerepe a gyakran előforduló PCO kialakulásában.

A gonadotrop hormonok csak a praeantralis stádiumban lévő tüszőtől kezdve fejtik ki hatásukat a praeovulatoricus tüszőig terjedően. A PCOS esetén a domináns tüsző érése a tüszőrepedés előtti fokon elakad, és ovulatio nem következik be. A tüsző vagy atretizál vagy cystikusan kiszélesedik a fala, amit a theca interna és theca externa alkot.

A PCOM-ban szenvedő nők ovulatioindukciós kezelése, ha ovulatióval jár is, csökkenti értékű petesejt képződik, ami genetikai zavart szenved, és emiatt a sex ratio a lányok javára megváltozik, viszont a fiúk között több autizmussal vagy hiperaktivitással találkozunk.

A 7-dehydrocholesteron napfény termékeként jön létre a D3-vitamin (cholcalciferol). Vannak szerzők, akik az anyai D-vitamin-hiányt kockázati tényezőnek tekintik az autizmus kialakulásában. A D-vitamin szerepet játszik a DNS-szintézisben és javításában.

A D-vitamin-hiány miatt gyermekkori rachitis (angolkór) alakul ki, ami aránytalanul szűk medencével jár. Hazánkban ilyen típusú medenceanomáliával elvétve találkozunk. Ebből arra is lehet következtetni, hogy a született autista gyermekek nagy száma nem D-vitamin-hiány miatt jön létre. Az éhező, szoptató és terhes nők osteomaláciában betegednek meg, de nem születtek autista gyermekek. Ilyen kórképpel sem találkozunk, mert a terhes nők magas értékű táplálékot fogyasztanak.

Az orális fogamzásgátló 3 hónapos kezelés után emeli az emberi plazma A-vitamin-szintjét. Az A-hipervitaminosis tünetei a D-vitamin-hiány tüneteire emlékeztetnek. Ovulatio után magasabb az A-vitamin szintje. Magas A-vitamin-szint fejlődési rendellenességet (anencephaliát) okoz.

Feltehető, hogy az orális kontraceptívumokat szedő nőknél a magas A-vitamin-szint miatt relatív D-vitamin-hiány lép fel, de nem az idézi elő az autista gyermekek magas számát, hanem az orális kontraceptívumok fiatalkorban kezdett, nyaklók nélküli használata.

Hazai becslések szerint 160 000 az autisták száma, de ennél jóval többen védekeznek orális kontraceptívumokkal, ami fokozott kockázati tényezőt jelent.

Az autista gyermekek száma a 2011. évi népszámlálás és a 2016. évi mikrocenzus adatai, az apai és anyai korcsoportok szerinti bontásban. A számbeli eltérés oka, hogy a korábban megküldött adat (5120) az összes magánháztartásban élő autista személyre vonatkozott, a mellékelt táblázat adatai viszont az autista gyerekek számára vonatkoznak (4299).

Év	Autisták száma	Adatok eredete	Különbség	Szülések száma
2011	5 120 (5,8%) 4 299 (4,9%)	Népszámlálás Közölt adat	821	88 049
2016	8 900 (9,0%) 7 107 (7,2%)	Közölt adat Mikrocenzus	1 793	98 663

Az autista gyermekek száma a 2011. évi népszámlálás és a 2016. évi mikrocenzus adatai az anyai és apai korcsoportok szerinti bontásban láthatók. A számbeli eltérés oka, hogy a korábban megküldött adat (5120) az összes magánháztartásban élő autista személyre vonatkozott, a mellékelt táblázat adatai viszont az autista gyermekek számára vonatkoznak (4299).

A mikrocenzus adatai alacsony elemszámából történő teljeskörűsítésből (súlyozásból) erednek, melyek torzíthatják az eredményt. (8900, ill. 7107).

A 2011. évi népszámlálási adatok szerint az összes született gyermek 5,8%-a, illetve 4,9%-a autista volt. A 2016. évi mikrocenzus adatai nem vehetők össze a 2011. évi népszámlálási adatokkal. Az azonban a statisztikai adatokból így is látható, hogy 5 év alatt emelkedett a született autista gyermekek száma és aránya, melyeknek az oka nem tisztázódott, de feltételezésem szerint az ok az orális contraceptívumok használatával magyarázható, hiszen 1967 előtt nem született ilyen sok autista gyermek.

Csak a 2021. évi népszámlálási adatok változása fogja megmutatni az autista gyermekek számának növekedését. A 20-35. életévben szült nők esetében volt a legalacsonyabb az autista gyermekek száma. Az anyai életkor növekedésével (40-49 életév) emelkedik az autista gyermekek száma.

Az anyai 20-24. korcsoportban magasabb az autista gyermekek száma, mint az azonos apai korcsoportban. A két azonos korcsoport közötti különbség azzal magyarázható, hogy a nők már a 20. életév előtt orális contraceptívumokkal védekeznek, ami előbbre hozza a petefészek-működés biológiai korát. Tehát az autista gyermekek magas száma már fiatal korban is bekövetkezhet, ami az életkor növekedésével emeli a született autista gyermekek számát. Ez a jelenség az apai 20-24-es korcsoportban nem figyelhető meg, csupán a 40. életév után emelkedik a született autista gyermekek száma.

A statisztikai adatok azt bizonyítják, hogy a nők szülés előtti orális contraceptívumok alkalmazásával előbbre hozzák a petefészek zavaros működését. A hormonális fogamzásgátlók fiatal korban történő használata miatt a petefészek őssejtjei (archiogoniumok) génmutációt szenvedhetnek, ami a született autista gyermekek számának emelkedéséhez vezethet.

A 2016-ban végzett mikrocenzus adatai látványos emelkedést mutatnak a született autista gyermekek számát illetően mind az anyai, mind az apai azonos korcsoportban. Az anyai eredet jelentősebb szerepét a számbeli eltéréseken kívül az bizonyítja, hogy az anyai csoportban magasabb az autista gyermekek száma, mint az azonos korú apák esetében. Az apai életkor a 19-29. életév között eredményezte a legtöbb autista gyermeket, majd csökkent, és a 45. év után szintén emelkedik az autista gyermekek száma.

*A sex ratio változása és eredete*

Érdekesnek látszanak azon klinikai vizsgálatok, melyek szerint az orális fogamzásgátló legalább fél évig tartó használata után csökkent a fiú magzatok száma (12).

A nagyfokú fiú túlsúly egyre csökken, és a szülés idejére már csak 105-107 fiú esik 100 lányra. A legnagyobb veszteséget a fogamzást követő hetekben a kromoszómaeltérések okozzák, amikor is a súlyosan hibás egyedeket a természet szelektálja. A méhen belül folytatódik a magzatok elhalása, ami elsősorban a fiúkat sújtja. Az Y-kromoszómát hordozó androspermiumok száma több mint másfélszerese az Y-kromoszómát hordozó gynospermiumoknak. Tehát az Y-kromoszóma a fogamzástól számítva a terhesség alatt eliminálódik.

Mivel az X-kromoszómában négyszer annyi a genetikai anyag mennyisége, mint az Y-kromoszómában és az X-kromoszóma több gént tartalmaz, mint az Y-kromoszóma, valamint a hím utód egyetlen kromoszómáját az anyától kapta, ezért a csökkent értékű petesejt – amit az orális fogamzásgátlók okoztak – X-kromoszómája a kisebb genetikai anyagot és kevesebb gént tartalmazó Y kromoszómával egyesül. (13)

A kromoszómaeltérések miatti súlyosan hibás egyedeket a természet szelektálja, ezért csökken a fiúk aránya. Még a csökkent értékű petesejt X-kromoszómája és a természetes hímvarsejt X-kromoszómája, az XX is erősebb, mint az XY, ezért a lányok aránya magasabb. A vetélés arányának növekedésében is nő a fiú vetélések aránya, ami megváltoztatja a szüléskor tapasztalt sex ratiót a nők javára.

A sex ratio alakulása során Keserű és mtsai. 1973-ban megállapították, hogy az orális fogamzásgátlók minimum fél éves szedését követően kevesebb fiú magzat születik, mint leány. A sex ratio kedvezőtlen alakulásán kívül növekedett az autizmussal született fiú gyermekek száma is.

A sex ratio csökkenése a fiú újszülöttek hátrányára és azon belül az autizmus növekedése közel négyszerese a leány újszülöttekének, ami arra enged következtetni, hogy a sex ratio alakulása és az autizmus eredete azonos lehet, de a sex ratio csökkenése kromoszómális, az autizmus arányának emelkedése pedig génmutációval magyarázható.

**Irodalom**

1. Ramassamy R., Kohn J., Jeffrey Than.: Az idős apai életkor reprodukció kockázata. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2019. 5. 200-205.
2. D. Onofrio, B. M. Rickert M. E., Frans E. et al: Paternal age at childbearing and offspring psychiatric and academic morbidity. JAMA Psychiatry. 2014,4.432-438.
3. Nagy B.: Kommentár. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2019,5.200-207.
4. Papp Z.: Előszó. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2019,5.174-175.
5. Hajnóczky K.: A menopausa klinikai neuroendokrinológiája. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2019, 3. 97-104.
6. Schrerer S.: Feltárták az autizmus genetikai hátterét. Nature, 2010,06,10.
7. Lőrincz I.: A PCOS és az autizmus. 2017. május 09. 06:15
8. Strifert K.:The link between oral contraceptive use and prevalence is autism spectrum disorder. Med Hypotheses, 2014. 83,6:718-725.

9. Schrerer S.: Kromoszóma-rendellenesség az autizmus hátterében. [www.hazipatika.com](http://www.hazipatika.com). 2008,01,21.
10. Szabad J.: Anyai öröklés, anyai hatás. *Mindentudás Egyeteme 3.*, Kossuth Kiadó, Budapest, 2004. 231-241.
11. Edilow A. G., M. D. MSc., Larissa H. Mattel B. A.: Anyai elhízás és a magzati agy. *Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle*, 2017, 1. 30-35.
12. Keserű T., Resch B., Annus J., Szabó J., Kincses L.: A sex ratio alakulása ovulatio inductios és fogamzásgátlás utáni terhességben, *Orvosi Hetilap*. 1973, 114: 2694.
13. M. Kiss Csaba: Czeizel Endre, Két életem, egy halálom. XXI. Század Kiadó, 2015, 199.

## Mola hydatiosa (hólyagos üszög vagy üszögterhesség)

A mola hydatiosára cytotrophoblastok és a syncytiotrophoblastok különböző mértékének proliferációja a jellemző.

A chorionbolyhok elfajulása során a bolyhok szőlőbogyószerű hólyagokká alakulnak át, és szőlőfürtszerűen összefüggnek.

A mola hydatiosának két típusa van, a teljes és részleges forma. Komplet mola esetén hiányzik a foetus (embryo), az inkomplet mola kóros foetust (embryót) tartalmaz.

A komplet mola hüvelyi vérzéssel jár, mert mind több bogyó válik le a méh faláról, és az esetek 90%-ában a 6. és 16. terhességi hét között lép fel.

A nagyon fiatal, < 20 éves, illetve idősebb, > 40 éves nők petesejtjei hajlamosabbak a kóros megtermékenyülésre.

A mola nagy jelentősége abban áll, hogy az irodalmi adatok szerint kb. 5%-ban choriocarcinoma fejlődött ki utána. Az esetek 60%-ában viszont molaterhességgel kapcsolatban lép fel.

A molaterhesség okát sem korábban, sem most nem ismerjük, de számos szerteágazó elmélet látott napvilágot.

Keserű és mtsai. (1) megállapították, hogy ovulatioinductios kezelés és az orális contraceptivumok legalább féléves szedése után megváltozik a sex ratio aránya a leányok javára. A sex ratio arányának megváltozása kromoszomális eredetű, ezért vált lehetővé a nem praenatalis meghatározása is.

Hasonló jelenséget észleltek a mola hydatiosa gyakoriságának alakulásában is. Gyanú támadt a potenciális rizikófaktorokon kívül (extrém anyai életkor, kórelőzményben való terhesség) a komplet mola gyakoribb előfordulásával kapcsolatban a béta-karotin és az állati zsiradékok elégtelen bevitelére is.

Felmerült annak a gyanúja is, hogy a korábbi orális fogamzásgátlást követően gyakrabban kell számítani mola hydatiosa előfordulására is, míg az ovulatioinductio-kezeléseket követően olyan ikerterhességek előfordulása gyakoribb, melyben a normális magzatok mellett komplet mola van jelen (2).

A kétféle mola hydatiosa között az a különbség, hogy az anyai életkor és a komplet mola hydatiosa közötti korreláció nem érvényes az inkomplet mola hydatiosa esetekre.

Ezenkívül gyakrabban fordul elő inkomplett mola hydatiosa olyan nőknél, akik 4 évet meghaladó időtartam alatt orális fogamzásgátlókat szedtek.

Komplett mola hydatiosa akkor alakul ki, amikor az anyánál kromoszómákkal nem rendelkező petesejtet duplikált DNS-t tartalmazó hímvarsejt termékenyít meg. Ezért 46XX androgén kariotípus jön létre és mindkét X az apától származik. Az „üres” petesejtet két spermium termékenyíti meg, és az anya autoszomális recesszív missense génmutációval társul.

A petesejt „kiürülését” – feltételezésem szerint – az előzetesen alkalmazott orális kontraceptívumok okozzák.

Több évtizedes klinikai munkám során négy érdekes és szomorú mola hydatiosával, ill. choriocarcinomával kapcsolatos esettel találkoztam.

A mola hydatiosa kórismézése az ultrahangvizsgálat bevezetése előtt az anamnézisre, klinikai tünetekre és vizsgálatokra, valamint a laboratóriumi eredményekre szorítkozott.

Első esetben a méhet nagyobbnak találták, mint a terhesség számított idejének megfelelően. A choriogonadotropin kvalitatív meghatározása során nagy hígításban is pozitív eredményt adott. Ezért joggal vetődött fel a mola hydatiosa kórisméje.

A terhesség befejezése megtörtént. Tiszta magzatvíz ürült az ép embryóval együtt. (Vagy magzati ikerterhesség, toxæmia, hyperemesis és hyperthyreosis esetén is magas a hCG-titer.) Egy kollegina, aki a lapocot tartotta, csak ennyit mondott: „ezt jól elszúrtatok”. Ezt a terhességet még két ikerterhesség követte, melyek közül az egyik három hónapos korban, a másik 5 hónapos korban spontán vetéléssel fejeződött be.

Másik esetben fiatal kollégám feleségénél vetődött fel a mola hydatiosa gyanúja a gyakorlatban alkalmazott vizsgálatok alapján. Szóba jött a méh kiürítése. A korábbi tapasztalatom alapján azt tanácsoltam a kollégámnak, hogy dugjuk el a vizit elől a feleségét, és azután menjen haza. Igen szép súlyú leány magzat született.

Falumbeli 16 éves kislánynál mola hydatiosa alakult ki. A méhet kiürítették, de a magas hCG-titer miatt felvetődött a choriocarcinoma gyanúja is. A klinikán hysterectomiát végeztünk, és még most is él a beteg, de szülni nem tudott.

A negyedik esetben egy medikánál mola hydatiosa fejlődött ki, de a méh elégtelen kiürítése miatt choriocarcinomat észleltek. A prof operálta a beteget, én asszisztáltam, de már akkor még a méhszalagok is progressióra utaltak. Az ügyeletes szobám előtti kórteremben helyezték el az operált beteget. Éjjel erős vérhányása lépett fel – a tüdőáttét miatt –, kiveztem a mosdóba, és rövid szenvedés után meghalt.

Végül megemlítem, hogy Szontágh profnak cseles szigorlati kérdése az volt, hogy férfiaknál lehet-e a terhességi próba pozitív. Legtöbben kapásból azt válaszolták, hogy nem. De igen, válaszolta, mert ha a férfiaknál a heréből indul ki a daganat, akkor pozitív lehet a terhességi teszt.

A 16 éves kislányt az extrém fiatalkora predesztinálta a kóros terhesség kialakulására, a medika pedig orális kontraceptívumot szedett a mola hydatiosa kialakulását megelőzően. Ezért továbbra is kitartok azon meggyőződésem mellett, hogy az orális kontraceptívumoknak egyetlen előnyös hatásán – biztonság – kívül csak előnytelen mellékhatásai vannak, amelyek nem élvezhetnek prioritást a fertilitással szemben.

## Irodalom

1. Keserű T., Resch B., Annus J., Szabó J., Kincses L.: A sex ratio alakulása ovulatio inductiós és fogamzásgátlás utáni terhességben. Orvosi Hetilap. 1973. 114. 2694.
2. John R., Lurain MR: A mola hydatiosa diagnosztikája és terápiája. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle. 2020,1. 12-17.



# A női meddőség kezelése

## A hormonális fogamzásgátlók hatása a peteérésre

Az éretlen petesejtek (oogonium) az intrauterin élet 20. hetében sorozatos mitózisok eredményeként 6-7 millióra tehető, majd lineárisan csökkennek. Születéskor 1-2 millió primer tüsző van a petefészkekben, míg a pubertaskorban 400-500 ezerre tehető, de ebből csak 400-480 ér meg és jut el az ovulatióig. Tehát az élet folyamán a primer tüszők 99,9%-a atretizálódik. A tüszők fogyása a terhesség, laktáció, ill. fogamzásgátlás mellett is folyamatos.

Egy-egy alkalommal több tíz éretlen primordiális tüsző indul fejlődésnek a nyugalmi állapotból. Kb. 85 napba telik, míg egy primordiális tüsző eljut az ovulatióig. A folyamat első 70 napján lokálisan termelődő növekedési faktorok irányítják. A gonadotropinok csak az utolsó két hét fejlődésében nélkülözhetetlenek.

Amikor a Graaf-tüsző eléri a 15-20 mm-t, kiemelkedik a petefészkek felszínéről. 17 mm-nél kisebb tüsző átmérő esetén ovulatio általában nem lép fel. Spontán ovulatio 22-24 mm-es tüszőnagyságnál várható. Teljes érettségének elérésekor megreped (ovulatio) és belőle kisodródik a 130-140  $\mu\text{m}$  nagyságú, szabad szemmel is látható petesejt, és a petevezeték lumenébe sodródik. A petesejt (oocyta) a legnagyobb emberi sejt. A zona pellucida veszi körül, melynek vastagsága 15-20  $\mu\text{m}$ . A preovulatoricus petesejt átmérője a zona pellucidával együtt 150  $\mu\text{m}$ . A cumulus fontos szerepet játszik a petesejt vándorlásában a petevezetőn keresztül. A petesejt élettartama 12-24 óra.

A herecsatornából a spermiumok a mellékherébe kerülnek, ahol további érésen mennek át. Ezek a spermiumok még nem képesek megtermékenyíteni a petesejtet, át kell esniük a kapacitáción. Annak helye in vivo körülmények között a cervicális nyák. Innen vándorolnak a spermiumok a méh üregén keresztül a petevezetékbe, ahol bekövetkezik a petesejt megtermékenyítése.

Az orgasmus alatt a méh ritmikus kontrakciója „beszippantja” a spermiumokat. A spermiumok vándorlási sebessége kb. 3 mm/perc, így a hüvelyboltozatból 1 óra alatt juthat el a kürt infundibularis részéhez. A közel 15 cm hosszú utat gyorsan teszi meg a hímivarsejt. A spermiumok megtermékenyítő képessége 48-72 óráig tart. Optimális időpontban történt közösülés után a megtermékenyítés 1-2 órán belül bekövetkezhet. A megtermékenyítés a petevezeték ampulláris vagy az ampulla-isthmikus határon megy végbe.

A petesejtet körülvevő hártján a corona radiata sejtek 24 óráig tapadnak. A zona pellucida egy helyen kiboltosodik, s ott a spermium áthatol a sejthártján, de csak egy spermium jut el a petesejtbe. A két haploid ivarsejt magállományának az egyesülése jelenti a fertilisatio végét, amikor új sejt keletkezik, aminek zygota a neve. Az ivarsejtekkel ellentétben a szomatikus sejtekhez hasonlóan diploid. A petevezetékben megtörténik a pete barázdá-

lódása, osztódása, és kialakul a morula. A megtermékenyített petesejt 3-4 napig passzív módon vándorol a kürtben, míg a méhüregbe jut, és ott implantálódik a 6. napon.

Amíg a petesejt a kürtbe jut, addig a tüszőből sárgatest alakul ki. Ha a petesejt megtermékenyül és az embryo beágyazódik, a trophoblastok által termelt humán chorionadotropin (hCG) fenntartja a corpus luteum működését. Amennyiben terhesség nem következik be, a sárgatest működésének hanyatlásával a ciklus befejeződik és megindul egy újabb. Még ma sem ismert, honnan tudja a sárgatest, hogy a petesejt megtermékenyült és meg kell maradnia.

A minél későbbi gyermekvállalás időpontjával emelkedik az élethosszal összefüggő női meddőségi gyakoriság. Negyven év felett a petesejtek minősége is jelentősen romlik, és emelkedik a megtermékenyítésre alkalmatlan, kóros kromoszómaállományú (aneuploid) oocyták száma.

Az emberben az elsődleges tüsző fejlődése 85 napig tart, melyből az utolsó 14 nap alatt fejlődik praeovulatoricussá. Tehát egy adott ciklusban ovuláló tüsző fejlődése már két menstruációs ciklussal korábban elindul. Az érett petesejt kialakulása három cikluson át tartó folyamat, melynek során a tüszők nagy része atretizál, és csak egy tüsző éri el az érettséget, melynek megrepedése után a petesejt kiszabadul (ovulatio). Csak az az egyetlen tüsző válik dominánssá és választódik ki, amely leggyorsabban indítja el az oestradiol-termelését. Az ovulatio bekövetkeztéért a ciklus közepén megjelenő LH-csúcs a felelős.

A granulosa-sejteknek az ovulatiót megelőző néhány óráig nincs közvetlen vérellátása, mint a theca interna sejtjeinek. A granulosa-sejtrétegben lezajló érkező érkező és a vértüsző-gát megszűnése után indul meg a progeszterontermelés. Az endogén prosztaglandin luteolyticus hatására új menstruációs ciklus kezdődik. A terhesség első trimeszterében adott cervicalis prosztaglandin luteolitikus hatásáról – amit a progeszteronszint csökkenése jelzett – magunk is meggyőződünk (1).

A petesejt cytoplazmája gyűjti össze azokat a fontos fehérjeanyagokat, amelyek a megtermékenyített petesejt megtapadás utáni megmaradásához szükségesek. A nikotin és vegyszerek megakadályozzák ezt a folyamatot és az embrió elpusztulhat, vetélés formájában kiürül. Ha a nikotin és vegyszerek tönkreteszik a petesejt cytoplazmáját, akkor a szteroidok tartós használata miért lenne kivétel? Minél fiatalabb korban kezdik el a fogamzásgátló tabletták szedését, és minél hosszabb ideig védekeznek vele, annál nagyobb lehetősége van a meddőség bekövetkeztének, mert csökkent értékű sárgatest alakul ki és tökéletlen petesejt képződik 85 nap alatt.

A fogamzásgátló tabletták tartós használata vérzéskimaradáshoz és meddőséghez vezethet. Nem szült nők esetén a fogamzóképeség visszatérése akár 42 hónapot, míg többször szült nők esetében akár 30 hónapot is késhet a tabletták szedésének felfüggesztése után (2).

A Depo-Provera nevű 3 hónapos hatású DMPA (150 mg depo-medroxy-progeszteron-acetát) utolsó injekcióját követően elhúzódó amenorrhoea és anovulatio alakul ki, ami áll a fogamzóképeség elhúzódó visszatéréseinek hátterében. A hatóanyag gonadotropin-inhibitor hatása révén gátolja a tüsző- és peteérést. Median értékelésben 10 hónap telt el az utolsó DMPA és a fogamzás között (50%-os kumulatív terhességi arány), a 17 hónapos kumulatív fogamzási arány pedig 90%-nak adódott. A DMPA használata tartós meddő-

séget eredményez, akár két évet is igénybe vehet a fogamzóképeség helyreállítása. Akik ezt a szert kapták, azoknak még a luteotróp (LH) hormonjuk is eltűnt, tehát nem volt peteérésük. A fejlődő országokból pedig a gyógyszerügynököket is elzavarták, miután kiderült, hogy a készítmény meddőséget okoz (3, 4).

A fogamzásgátló tabletták védik a nők fogamzó-képességét. Önmagukban meddőséget nem okoznak. A refertilisatiós idő 1-3 hónap.

A tablettaszedés abbahagyása után a vérzési rendellenességek gyakorisága megnő, ami nem a hormonok következménye. A tablettá elfedi az infertilitás leggyakoribb tüneteit, a vérzési rendellenességeket.

A „postpill amenorrhoea” is hasonló okokra vezethető vissza. Ha a gyógyszerelést követő egy év alatt terhesség nem jön létre, a jelenség mögött más okot kell keresni (5).

A fogamzásgátló tablettá nem elfedi az infertilitás tüneteit, hanem előidéz. Az önkontrollos páciensek – a hormonális fogamzásgátló tablettá szedése előtt – proteo- és steroidhormon-kiválasztása ovulatio mellett szól. Viszont a tartós fogamzásgátlás után még 3 hónap kihagyása után sem tér vissza a fertilitatio.

A másodlagos meddőség bekövetkezte a fogamzásgátlók tartós szedése után szintén azt bizonyítja, hogy a hormonális fogamzásgátlók hatására alakul ki az anovulatiós ciklus.

## Az ovulatioinductio hatásmechanizmusa

Születéskor az oocyták (750,000-1 millió) befejezik az előmeioticus osztódás profázisát. Serdüléskor 400,000 körüli az oocyták száma.

A továbbiakban az oocyták első meioticus (redukciós) osztódása csak az ovulatio alkalmával következik be. A második vagy equatiós meioticus osztódás a spermium behatolása után következik be a petesejtben.

Termékeny korban az oocyták növekedésnek és fejlődésnek indulnak, és a meioticus sejtosztódás metafázisába jutnak.

A ciklust megelőző havivérzés alatt elkezdődik a tüszők kiválasztódása, általában 6-12 primer, azaz praeantrális folliculus indul fejlődésnek.

Az elsődleges tüszők 60  $\mu\text{m}$  feletti átmérőjűek. A másodlagos (praeantrális) 120  $\mu\text{m}$  feletti átmérőjű. A harmadlagos vagy antrális 200-400  $\mu\text{m}$  átmérőjű. A 10  $\mu\text{m}$  feletti tüszők felszínén fokozódik az LH-receptorok expressiója. Ez a Graáf-féle tüsző.

Közülük csak az képes dominánssá válni, amely a korai tüszőfázisban fellépő szérum-FSH-szint emelkedésének idejéig egy bizonyos nagyságot és érettséget elér, és leggyorsabban kezdi meg az ösztrogén termelését. A domináns tüszők átlagos átmérője 19,5  $\mu\text{m}$ . A tüszőben lévő petesejt a meioticus osztódás metafázisába jut.

A tüszőfolyadék mennyiségének növekedése (3,8 ml) az ovulatio előtt 5-6 nappal kezdődik. A tüsző falának egy része elvékonyodik, amit stigmának nevezünk. Itt reped meg a tüsző fala, és a petesejt a tüszőfolyadékkal együtt kiürül a Graáf-féle tüszőből. A cumulus oophorus alap részében kis bevérzés alakult ki, koleszterin halmozódik fel és sárga színűvé válik.

Az elsődleges tüszők átlagosan 85 nap alatt fejlődnek Graáf-féle tüszővé.

A tüszőnövekedés folyamatának szabályozása a primordialis tüsző stádiumtól a praeantralis tüsző stádiumig a gonadotropin hatástól független. A praeantralis tüsző stádiumtól a praeovulatoricus tüsző stádiumig viszont gonadotropin hormontól függő. Általában 6-12 praeantralis és antralis tüsző indul fejlődésnek.

A ciklust megelőző havivérzés alatt elkezdődik a tüszők kiválasztódása. Közülük csak az képes dominánssá válni, amely a korai tüszőfázisban fellépő szérum-FSH-szint emelkedésének idején bizonyos nagyságot és érettséget elér, valamint a leggyorsabban kezdi meg az ösztrogén termelését.

Tehát nagy adag progesztogénre van szükség, hogy az FSH-szint-csökkenés bekövetkezzen, és az antralis tüsző ne tudjon dominánssá válni.

Continuin tableta szedése alatt komplett anovulatio nem következik be, de a görbék lefutása az ovulatiós ciklusának sem felel meg.

Tökéletlen petesejt képződik, és csökkent értékű sárgatest alakul ki. Tehát van ugyan peteszolgáltatás, de a csökkent értékű petesejt megtermékenyítésre alkalmatlan. A sárgatest funkcionálisan elégtelen, mert a progeszteronkiválasztás még a menstruációs ciklus második felében mért értékhez viszonyítva ahhoz sem elegendő, hogy az endometrium secretiós fázisba kerülhessen.

A petefészek működését stimuláló gyógyszerek hatásmechanizmusuk alapján két csoportba sorolhatók. 1. A ciklusreguláció magasabb központjaira, elsősorban a hypothalamusra ható farmakonnal, (endogén FSH felszabadításának fokozásával), 2. közvetlenül a petefészek follicularis rendszerét stimuláló gonadotropinok (exogén FSH adásával).

Az antiösztrogénekkal végzett ovulatioinductio csak akkor sikeres, ha a hypothalamus-hypophysis-ovarium tengely anatómiailag ép, míg a gonadotropinkezelés feltétele, hogy működőképes legyen a petefészek.

Saját és mások megfigyelése szerint több hatással lehet számolni. Normálisan ovuláló nőkben a follicularis fázist megnyújtja és a menstruációt késlelteti. Ebből a megfigyelésből az is következett, hogy nem ovuláló nőkben a follicularis fázis megnyújtása előnyös lehet (6).

Chlomiphen-kezelés után a terhességi ráta 45,9% volt, míg gonadotropinkezelés alkalmazását követően a terhességi arány 60,4%, a „sikerarány” pedig 52,1%-nak adódott.

Az alacsony terhességi arány miatt bevezettük a kombinált ovariumstimulációt. Az anovulatióval járó endokrin betegségek kezelése során a módszert sikeresen alkalmaztuk.

Hyperstimulatio miatt célzott punctiót végeztünk, és utána az ösztrogénértékek látványosan csökkentek. A hyperstimulatio esetén az ösztrogénértékek jelentőségét ez a tapasztalat is alátámasztotta.

Megállapítottuk, hogy anti-ösztrogén hatású ovulatioinductiós szerek adására a follicularis fázis elnyúlik, mert az FSH-szint hosszú ideig magasan marad. Az ikerterhességek gyakoriságának aránya is növekedett, ami azt bizonyítja, hogy az antralis tüszők közül több válik dominánssá, és több petesejt képződik az elnyúlt follicularis fázis alatt.

A meddőség IVF-ET-kezeléssel történő módszere alkalmazása során felmerült az igény arra, hogy egyidejűleg több petesejt fejlődését, illetve megtermékenyítését, majd a több embryo méhürbe történő beültetését segítsék elő.

A hormonstimuláció eredményes mechanizmusára vonatkozó elméletet Baird (1987) dolgozta ki, amit rutineljárásként alkalmaznak a meddőség kezelésében (7).

*Az emelkedett szérumszinttel járó időszakot nevezte Baird (1987) az „FSH-kapunak”. Ahhoz, hogy egyre több tüsző váljon dominánssá és fejlődjön tovább, két lehetőség adódik. Mivel az antrális stádiumot elérő tüszők mennyisége emberben genetikailag meghatározott, ezért a 2-4 mm-es, egymással szinkronban növekvő antrális tüszők számát nem növelhetjük. Genetikai megfontolások alapján akkor nem is csökkenthetjük az antrális tüszők számát, mert az megzavarja az élettani menstruációs ciklust.*

*Ha viszont azt az időszakot, melyben a szérumszintje emelkedett, megnyitjuk, azaz az FSH-kaput kiszélesítjük, akkor több antrális tüsző érheti el a dominánssá váláshoz szükséges nagyságot és érettséget, és juthat át a kiszélesített FSH-kapun (ovulatioinductio hyperstimulációval).*

*A korai tüszőfázis alatt a szérumszint emelkedett FSH-szintjét hosszabb ideig fenntarthatjuk endogén FSH-felszabadulás fokozódásával vagy exogén FSH adásával (8).*

A normálisan ovuláló nőkben a follicularis fázis megnyújtását és az ikerterhességek gyakoriságának arányát magunk is megfigyeltük. A follicularis fázis megnyújtása természetes úton is bekövetkezhet, amikor provokált ovulatio után dizygota ikerterhesség következik be.

A fogamzásgátló szerek szedését követően 1-6 hónap múlva alakul ki reguláris menstruációs ciklus. Nem biztos, hogy az emelkedett szérumszint mellett az antrális tüsző alkalmas lesz dominánssá válni és praeovulatoricussá alakulni, ha a korai tüsző fázisban az FSH-kapu megnyílik. Legfeljebb csökkent értékű petesejt mehet át rajta, de a sárgatest funkcionális működése is elégtelen lesz. Hasonló a helyzet ovulatioinductió szerek adása után is. Mindkét esetben csak méhen kívüli terhesség következhet be, vagy spontán vetéléssel fejeződik be a terhesség (9).

## A Continuin és az ovulatioinductio hatásmechanizmusának összehasonlítása

A fogamzásgátló tabletta okozta funkcionális meddőség gyógyszeresen elég jól gyógyítható, de a műtét utáni kürtmeddőség csak „in vitro fertilisációval” kezelhető.

Gemzel 1958-ban gonadotropinokat alkalmazott meddő nők kezelésére. Mivel a domináns folliculus kiválasztása a ciklus 5. és 7. napja között történik, a kezelést azt megelőzően a 3. ciklusnapon kezdik, hogy nemcsak egy, hanem több tüsző dominánssá fejlődését elősegítse az ovulatio eléréséig.

A funkcionális meddőséget kezdetben fogamzásgátló tabletta adásával kezeljük. Néhány hónap után a visszafojtott peteérés gátlás megszüntetését követően ún. rebound-effectus lépett fel, és egyszerre akár több petesejt is megérhetett. Később jött az ovulatioinductio, amivel a hipotalamus-hypophysis-ovarium tengelyre gyakorolt hatásal sikerült peteérést provokálni.

Az epimestrol kliniko-farmakológiai vizsgálatáról és a kezelés eredményeiről a szakcsoportban számoltam be (1972), majd egy hónappal később Sas tanár a Duna kongresszuson adta elő a készítmény klinikai hatásosságát anovulációs kórképekben.

Az élettani ciklus visszaállításához anti-ösztrogént (clomiphen-citrát) alkalmazunk, aminek hatásmechanizmusa abban áll, hogy a hypothalamicus ösztrogén receptorokra kötődve gátolja, hogy az ösztrogének negatív feed-back révén hatásukat kifejtsék. A szer fokozott GnRh felszabadulásához vezet, ez pedig az FSH-felszabadulás növekedését eredményezi.

A gátlás gátlása fokozatosan a GnRh felszabadulásához vezet, ez pedig FSH-felszabadulás növekedését eredményezi, de az endometrium fejlődését és a sárgatest működését kedvezőtlenül befolyásolja.

A COH (controlled ovarian hyperstimulation) legfőbb hátránya az OHSS (ovarian hyperstimulation syndrome), ami életveszélyes szövődmény is lehet. A Meigs-szindrómához (petefészek fibroma) hasonlóan ascitissal és hydrothoraxszal jár.

A COH kedvezőtlenül befolyásolja a petesejtek, illetve az ezekből a petesejtekből kialakuló embriók fejlődését.

A petesejtek in vitro érlelése (IVM = in vitro maturation) az éretlen petesejtek meiosis in vitro körülmények között megy végbe, amikor azokat eltávolítják a kis antrális tüszők meioticusan gátolt környezetéből. Az IVM többszörösen érett petesejteket eredményesen tudják in vitro megtermékenyítésre használni.

Az anovulatiót kísérő funkcionális meddőség Clomiphen tablettával történő kezelése során a steroidkoncentráció értékeinek változása hasonló a Continuin tablettá használata után mért steroid-koncentrációk változásához.

Feltételezésünket, hogy csökkent értékű petesejt képződött, az is bizonyítja, hogy ovulatioinductio után bekövetkezett terhesség sok esetben még intenzív gesztagenkezelés ellenére sem tartható meg.

A Continuin- és az ovulatioinductió kezelés vizsgálati eredményeit összehasonlítva kiderült, hogy a fogamzásgátló szerek tartós szedése után elég hosszú ideig nincs olyan antrális tüsző, amelyik praeovulatoricussá tudna alakulni, de ha ez megtörténik, akkor is csökkent értékű a petesejt.

A Continuin (ethynodiol-diacetát) tablettával történő fogamzásgátlás alatt nem következett be ovulatiogátlás, de a proteo és steroid meghatározások olyan értékeket adtak, mint azoknak a betegeknek a hormonértékei, akik ovulatioinductio után voltak. Terhesség egyik esetben sem következik be. Legjobb esetben is csak olyan petesejt képződhet, ami megtermékenyülhet ugyan, de vetéléssel vagy méhen kívüli terhességgel fejeződik be.

Az Ovidon tablettá használata alatt ovulatiogátlás történik, amit a proteo- és steroid-hormon-értékek is jól demonstrálnak. A készítmény szedésének abbahagyása után azonban az ovulatioinductio ellenére is csak olyan petesejt képződik, mint a Continuinnal történt fogamzásgátlás alatt.

A klinikai és laboratóriumi eredményekből az következik, hogy az ovulatiogátláson alapuló fogamzásgátlás azzal a veszéllyel járhat, hogy a primordialis tüszők sérülnek, és egy sem jut el spontán az ovulatióig.

A funkcionális meddőség reverzibilis ugyan, de az ovulatioinductio annál eredménytelenebb, minél fiatalabb korban kezdik el a hormonális fogamzásgátlók szedését.

Amennyiben ovulatioinductio hatására egy primordialis tüsző eljut az ovulatióig, akkor a petesejt nem lesz tökéletes, és a sárgatest működése sem lesz elégséges a zygota beágyazódásához, és vetélés következik be.

## A női meddőség tubaris okai

A meddőség arányának növekedése az endometriosis kialakulásával összefüggésben emelkedik. A meddőség ovarialis és tubaris okai hátterében az endometriosis áll.

A meddőség tubaris faktorát képezi a szexuálisan terjedő betegségek szaporodása. A gyulladás ráterjed a kürtökre, és a salpingitis a petevezetők elzáródását okozza.

### *A kürtmeddőség eredete*

#### A terhességmegszakítás utáni gyulladás hatása a petevezetőkre

Az 1954-55 közötti időszakban még nem volt legális abortus, és a secunder meddőség aránya 36% volt. Viszont 1972-74-ben igen, amikor a másodlagos meddőség 47%-ra emelkedett. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy a primer és secunder sterilitás arányának megváltozásáért az interruptio tehető felelőssé.

A terhességmegszakítás azonban nemcsak az arány eltolódását eredményezte, hanem a meddőség gyakoriságának emelkedéséhez is hozzájárult, és az összes sterilitás 21,7%-ában játszott oki szerepet.

Amíg 1954-55-ben a sterilitás oka az esetek majdnem felében organikus laesio volt, addig az 1972-74-es években a funkcionális meddőségek játszottak fő szerepet, amiből arra következtetünk, hogy az interruptio elsősorban valamilyen funkcionális károsodás útján okoz meddőséget.

1982-ig a művi vetélést követő kürtelzáródás 31,3%-ra növekedett, de jelentős maradt a terhességmegszakítás utáni funkcionális meddőség gyakorisága is (68,7%). A másodlagos meddőségből az első terhességmegszakítást követően 40,9%-ban fordult elő másodlagos meddőség, míg ha az utolsó terhesség művi megszakítását bármilyen szülészeti esemény megelőzte, csak 8,6%-ban.

Az első terhesség spontán megszakadása után 20,4%-ban következett be meddőség, míg ha az utolsó terhesség spontán megszakadását bármilyen szülészeti esemény megelőzte, csak 8,3%-ban. Tehát míg az első és utolsó terhességmegszakítás után együtt 44,5% a másodlagos meddőség gyakorisága, addig az első és utolsó spontán vetélés után csak 32,4%-ban fordult elő.

Az első művi és spontán vetélés után 64,9% a másodlagos meddőség gyakorisága, míg az utolsó művi és spontán vetélés után csak 16,9%-ot tett ki. A művi és spontán vetélés után együtt 81,8% volt a secunder sterilitás.

Az első terhességmegszakításnak van a legsúlyosabb hatása a termékenységre. Ha bármilyen szülészeti esemény megelőzi az utolsó terhesség megszakítását, csökken a meddőség kialakulásának a veszélye.

Az összes másodlagos meddőség 44%-a (936 eset) a művi vetélésből, az összes másodlagos meddőség 32,8%-a (690 eset) pedig az első terhességmegszakításból származik. A másodlagos meddőség (2102 eset) 10,6-19,7%-a a fiatalkorban végzett első, ill. az összes terhesség megszakítására vezethető vissza.

A kürtök kontrasztanyaggal történő vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a petevezetők átjárhatósága az első terhesség megszakítása után az életkor szerint változik. A kürtök átjárhatóságának a megoszlása a három korcsoportban szignifikánsan eltér ( $p < 0,01$ ).

A 20 év alatti korcsoportban az első terhesség megszakítása 39,3%-ban, míg a 20 év felettiben az első terhesség megszakítását követő kürtelzáródás 28,3%-ban okozott mechanikus meddőséget. Ez az eltérés erősen szignifikáns ( $p < 0,001$ ).

A vizsgálati adatokból megállapítottuk, hogy minél fiatalabb korban történt a terhesség megszakítása, annál valószínűbb a műtétet közvetlen követő kétoldali kürtelzáródás és funkcionális meddőség veszélye, mert a genitális traktus mind mechanikusan, mind funkcionálisan fiatalkorban sebezhetőbb. A vizsgálati adatok eredményeként azt mondhatjuk, hogy minél fiatalabb korban történik a terhességmegszakítás, annál kisebb arányban következik be spontán ovulatio és terhesség. Továbbá minél fiatalabb korban végzik a művi vetélést, annál nehezebben befolyásolható gyógyszeres kezeléssel a műtétet követő funkcionális meddőség.

Becslésünk alapján kiderült, hogy a fiatalkorban végzett összes művi vetélés után a 80 286 művi vetélésből a becsült meddőség 10 118-nak, míg a 18 éven felüli 1 083 068 terhesség megszakításából 46 702-nek adódik.

A fiatalkorban végzett összes művi vetélés után a becsült kürt eredetű meddőség 3,882-nek, a 18 éven felüli korcsoportban lévők terhességmegszakítása után pedig 17 978-nak adódik.

A fiatalkorban végzett terhességmegszakítást általában szülés nem előzi meg, ezért azok 13%-a – becslésünk alapján – gyermektelenné válhat, míg a felnőttkorban művi vetélésen átesettek 4,3%-a maradhat gyermek nélkül. Ugyanilyen arány figyelhető meg a művi vetélést követő kürtelzáródás terén is. Becslésünk szerint a 18 éven aluliak 4,8%-ában várható kürtelzáródás, míg a felnőttkorban történt művi beavatkozás után csak 1,7%-ban következett be obstrukciós meddőség. A számokból az is kiderült, hogy a fiatalkorúakra váró veszélyeztetettség háromszor gyakoribb, mint felnőttkorban.

A terhességmegszakítást követő másodlagos meddőség és az asszisztált reprodukció javallatában szereplő tisztán kürt eredetű meddőség magas aránya azt bizonyítja, hogy a művi vetélés és az azt követő gyulladás képezi a legveszélyesebb okát mind az obstrukciós, mind a funkcionális meddőségnek. Ezért az első terhességet nem szabad megszakítani, főleg fiatalkorban tilos elvégezni az első terhesség megszakítását.

### *Kismedencei gyulladás*

A kismedencében lévő szervek nem specifikus gyulladásai egyre gyakrabban fordulnak elő fiatal nőkben. A fertőzés túlnyomó többsége az alsóbb genitális traktusból jön létre ascensio útján. A kismedencei gyulladás (pelvic inflammatory disease, PID) bizonyos esetben a fertilitás károsodásával járhat a gyakori salpingitis miatt. A salpingitis növekvő

arányát a szexuálisan átvitt betegségek, továbbá a gyulladást okozó mikrobák szexuális intercurus során történő terjedésével magyarázzák (sexually transmitted diseases, STD).

A salpingitis megbízható számszerű előfordulása csak a laparoscopia rutinszerű alkalmazása óta lehetséges.

Egyes vélemények szerint a „cervicalis resistentia faktor” védi a beteget az ascendáló fertőzéstől. Ez a faktor az ovulatio és menstruáció idején megszűnik. Ezt a hipotézist támogatja az a megfigyelés is, hogy salpingitis – különösen cervicalis gonorrhoea – gyakran jelentkezik menstruációkor vagy orális fogamzásgátlók használata alatt. Az a vélemény alakult ki, mivel a salpingitis nem jelentkezik szexuálisan inaktív nőkben, hogy az uterus coitus alatti kontrakciói megkönnyítik a cervixtartalom ascendálását az uterus ürébe és tovább a kürtökbe.

A hajlamosító tényezők (pl. orális anticoncipiens) jelentőségére a *Mycoplasma hominis* nemek közötti megoszlásának jelentős különbsége (36,4% : 16,9%) hívja fel a figyelmet.

A primer salpingitis az alsóbb genitális traktusból történő ascendáló fertőzés. A szekunder salpingitis a kürtök gyulladása, mely a közeli medencei szervekből terjed át, leggyakrabban az appendixből.

Az 1972 és '74 között végzett hysterosalpingographia (HSG) alapján a vizsgált 820 eset 30,2%-ának (248 eset) mindkettő vagy egyik kürtje elzáródott.

Az intrauterin eszközt (IUE) használók gyakrabban kapnak PID-et, mint a kontroll asszonyok. A nulligravida IUE-t használó nő PID rizikója 7-9-szer nagyobb, mint az IUE-t nem használó nulliparáké.

Az orális contraceptívumot szedő nők körében kevesebb volt az acut salpingitis, mint a kontrollcsoportban. Az IUE fokozza a salpingitis rizikót, míg az orális contraceptívum vagy barrier-módszer védelmet nyújt PID ellen olyan szexuálisan aktív nőkhöz viszonyítva, akik nem alkalmaznak fogamzásgátló módszert.

Az infertilitás egyik fő okaként az acut salpingitis létrejötte régóta ismert. Az infertilitási arány szignifikánsan növekedett az infekciók számával.

Az infertilis betegeknél a kürt helyzetének, a funkciójának megállapítására, a diagnózis felállítására laparoscopia alkalmasabb, mint a HSG. A két módszer összehasonlításakor az infertilis esetek 76%-ában a laparoscopos kép megegyezett a HSG vizsgálati eredményével, de a vizsgálaton 10%-ban még egyéb megállapítást is tudtunk tenni (10).

A női eredetű meddőség leggyakoribb okai a peteérés zavarai, a méhkürtök hiánya vagy károsodása (salpingitis, endometriosis). Gyakoriságuk 40-40%, 10%-ban hormonális eredet (hyperprolactinaemia) áll a meddőség hátterében. További 10%-ban a méh üregének anatómiai elváltozásai (Asherman-syndroma) vagy fejlődési rendellenességek vezethetnek meddőséghez.

A gyulladás utáni kürtelzáródás a női meddőség 30-40%-ában, a méhen kívüli terhességek 40-50%-ában etiológiai tényezőként szerepel.

A meddőség hátterében az esetek 20-30%-ában lelhető fel az egyik vagy mindkét petevezeték károsodása, lezárt állapota. A kiváltó ok elsősorban fertőzés és endometriosis következményeként kialakult tuba oclusio. A petevezeték distalis szakán lévő adhesio oldása egyszerűbb, mint a proximalis petevezeték szakaszán észlelt occulsiók műtéti megoldása. Itt az ismételt elzáródás esélye jelentős.

Meddő házaspárok kivizsgálása során az esetek 30-40%-ában találtak endometriosiszt. Az endometriosisz szerteágazó mechanizmus útján vezet infertilitáshoz. Elsősorban a petevezetéseket roncsolhatják, ami a terhesség létrejöttének mechanikus akadályát képezi. Az aktív endometrioticus plakkok prosztaglandin, interleukin termelése révén gátolják a fogamzást és a beágyazódást. A párok 15%-ánál nem sikeres a spontán teherbe esés (11).

A szexuális úton terjedő betegségek jelentőségére külföldi szerzők már több évtizeddel ezelőtt felhívták a figyelmet. Elsősorban a Chlamydiák és Mycoplasmák, valamint vírusok azonosítása maradt rejtve, noha ismeretes, hogy ezen kórokozónak a gyulladások és a meddőség, továbbá a méhnyakrák eredetében tulajdonítanak fontos szerepet. Jogosan vetődött fel a kérdés, hogy a kismedencei gyulladások járványtani okai összefüggésbe hozhatók-e az utóbbi évtizedben növekvő infertilitás és méhen kívüli terhesség gyakoriságával (12)?

Az a vélemény alakult ki – mivel a kürtgyulladás nem jelentkezik szexuálisan inaktív nőkben –, hogy a méh közösülés alatti összehúzódásai megkönnyítik a méhnyaktartalom felhatolását a méhürebe, és tovább a kürtökbe. 1000 asszony kürtgyulladását követő reproduktív eseményeit vizsgálva megállapították, hogy azon nőknél, akiknek egynél több kismedencei gyulladás epizódja volt, és teherbe akartak esni, a 15-24 éves korcsoportban 35%, a 25-34-ben pedig 42% lesz infertilis, vagy méhen kívüli terhes.

A végső konklúzió az, hogy a kismedencei gyulladás a legmarkánsabb az összes szexuálisan terjeszthető betegségek közül, ami főleg a fiatal korban végzett terhességmegszakítás után alakul ki, és obstrukciós meddőséghez vezet. Nem szült nőknek ezért nem szabad méhen belüli eszközt felhelyezni a méhbe. A kürtök kezelése és gyógyítása nehéz, ezért gyakori az infertilitás és a kürtterhesség előfordulása. A meddőség eredetében a tubáris tényező szerepére az Egészségügyi Világszervezet (WHO) is felhívta a figyelmet. Minél fiatalabb korban és minél többször esnek át kismedencei gyulladás epizódokon, annál magasabb az infertilitás aránya. A kismedencei gyulladás arányának csökkentésében csak a megelőzéstől (abstinentia, condom) vagy az időben alkalmazott adekvát kezeléstől várható eredmény.

A felsorolt tényezők, úgymint a terhességmegszakítás és annak szövődményei, a hormonális fogamzásgátlás és a szexuális úton terjedő betegségek, jelentősen növelik a meddő házaspárok arányát. A művi vetélés és a szexuális úton terjedő betegségek után fellépő kürtelzáródás növeli a potenciális „lombik babyk” táborát, aminek kezelése költséges és műtéti úton történik.

### *Méhen kívüli terhesség*

A méhen kívüli terhességre hajlamosító tényezők közül azok a kockázati tényezők fontosak, amelyekben akadályozott a megtermékenyített petesejt méhüreg felé történő vándorlása. Ilyen a petevezetők kismedencei gyulladás miatt bekövetkező károsodása éppen méhen kívüli terhesség miatt, vagy a petevezetéken végzett korábbi műtét, ideértve a kürtök lekötését is.

A dohányzás megzavarhatja a kürtök motilitását, ami összefüggésbe hozható a méhen kívüli terhesség emelkedett kockázatával. A féloldali kürtelzáródás előzményében 10,4%-

ban méhen kívüli terhesség szerepel. Viszont a féloldali kürtelzáródás utáni terhességeknek 10,5%-a méhen kívüli terhesség volt. Tehát ugyanannyi esetben szerepelt méhen kívüli terhesség a féloldali kürtelzáródás okaként, mint amennyi méhen kívüli terhesség következett be féloldali kürtelzáródás után. A terhességek 1-2%-a méhen kívüli terhesség. A terhességhez kapcsolódó halálesetek 9%-ának áll a hátterében.

A petevezeték a szervezeten belüli megtermékenyítésben nélkülözhetetlen szerepet játszik. Élettani körülmények között a kürt bonyolítja le a spermium és a petesejt, valamint a megtermékenyített petesejt (zygota) transzportját. Ha a kétoldali kürt elzáródik, vagy hiányzik, akár funkcionálisan károsodik, akkor szervezeten belüli megtermékenyítés nem történhet meg, ha pedig megtörténik, akkor méhen kívüli terhesség veszélyezteti a beteg életét.

A petevezeték 10-14 cm hosszú, lumene 0,5-3,0 mm között változik, lefutásában 4 szakasz különíthető el. A nyálkahártya belső felszínét egyrétegű csillószőrös hengerhám fedi. Feladata az ovulatio során kiszabadult petesejt „befogása”, a spermiumok továbbítása, illetve a megtermékenyített petesejt méhüregbe való bejuttatása. A kürt falát belső körkörös és külső longitudinális izomréteg alkotja, amely perisztaltikus mozgást tesz lehetővé.

A tüszőfázis alatt a kürt izomzatára és a csillószőrökre azok mozgásának gyorsulása, a sárgatestfázisban pedig azok lassulása jellemző. A kürtizomzat motilitását az ösztrogének fokozzák, a gesztagének gátolják. A mindennapi gyakorlat is igazolja ezt a megállapítást, mivel a Continuin és Postinor gestagén tartalmú készítmény, de nem okoz ovulatiogátlást, és a kürtök motilitását csökkentve méhen kívüli terhesség következhet be (9).

Ha a tubában nincs anatómiai elzáródás, ami megakadályozza a pete haladását, a petetovábbítás mechanizmusában beálló zavarok okozhatnak ectopiás terhességet.

A kürt mozgásának regisztrálása az izomkontrakciókat megelőző elektromos aktivitás mérésével lehetséges. A tubában a kontrakciók 1-2 mm/sec. sebességgel haladnak, így az áthaladáshoz a petének 1 percre lenne szüksége. Ennek ellenére a petesejt az ovariumból az uterusba 3-4 nap alatt jut el. A transzportot valószínűleg a továbbjutási mechanizmus komplexitása lassítja le. A pete propulzióját elősegíti a csillószőrök mozgása és a tubafali izomzat összehúzódása. A csillószőrök mozgása relatíve statikus erő, konstans sebességgel, a kontraktilitás dinamikusan változó aktivitás. Mindkét mechanizmus külön-külön is képes a pete továbbítására, mégis csak a kontraktilis aktivitás juttathatja a petét az isthmusba. A tubafal struktúrája összetettebb az isthmusban, mint az ampullában. A körkörös és belső hosszanti izomzat funkcionálisan egymással kapcsolatban vannak, míg a külső hosszanti réteg funkcionálisan független. A több ingerképzési pontból kiinduló aktivitási hullámok eredőjének iránya menstruációs ciklus alatt a petetranszport érdekében változik, ovulatio után az uterus felé irányul. Hormonhatásra változik a hullámsorozat alakja is, tartama is (ösztrogén hatására 3-5 sec., progeszteron hatására 10 sec. tartamúak).

A tuba fiziológiájában kimutatható kortól függő változások (inaktív mezők, rövidebb aktivitás, transzportszünet) jól korrelálnak a méhen kívüli terhességek előfordulási gyakoriságával. Finnországban a méhen kívüli terhességek 35-44 éves korban gyakoribbak, mint fiatalokban.

Az Asherman-koncepció szerint a tuba gyulladásos folyamata megszakítja az isthmus-ampulla junctio pacemaker szerepét, ami tuba dyskinesist okoz.

Az emberi kürtben alfa és béta adrenerg receptorok helyezkednek el. Az alfa receptorok stimulációjára a kürt lumene összehúzódik, míg a béta receptorok stimulálása a tuba relaxációját okozza. A neurális szabályozás kóros változása tuba dyskinesist vált ki. A szeminalis folyadékban jelenlévő prosztaglandinok fiziológiás hatása az emberi méhkürtre a megtermékenyítéssel és a pete transzportjával kapcsolatban még nagyon kevésse felderített terület. A PGF<sub>2</sub>-alfa kontrakciót, a PGE<sub>2</sub> pedig az isthmus relaxációját okozza, ami a pete transzportjához szükséges. Ha az ectopiás terhesség a kürtben helyezkedik el, a tuba motilitása is megváltozik. Az a terület, ahol a magzat elhelyezkedik a működő lepénnyel, rendszerint inaktív, a két oldalról érkező elektromos aktivitás szinte rögzíti azt. Amennyiben a lepényszövet kicsi és degenerált, a gyenge aktivitásterjedés a magzatot a tubából kinyomja.

Az irodalmi adatok szerint az esetek 14-50%-ában az ectopiás terhesség a corpus luteummal ellentétes oldali tubában jön létre. A petesejt transzabdominális extrauterin vándorlása bizonyos esetekben lehetséges, de a tubáris terhesség létrejöhet oly módon is, hogy a pete az egyik oldali tubán és uteruson (intrauterin) keresztül a másik oldali tubába jut és ott implantálódik.

További lehetőségek a bilaterális ovulatio és a tubáris sterilizálás után kialakult és fel nem ismert fisztulaképződés vagy a tuba rekanalizációja. A késleltetett ovulatio miatti késői megtermékenyítés, valamint idősebb anyai életkor, illetve humán gonadotropinnal való kezelés az ovulatio időpontjában elősegíti a pete rendellenes helyen való megta- padását.

Összehasonlítást végeztek olyan spontán abortus, terhességmegszakítás és méhen kívüli terhesség között, ahol rendellenes embryogenezis (kromoszóma- és fejlődési rendellenesség) fordult elő. Megállapították, hogy a méhen kívüli terhesség esetén magzati rendellenesség kb. 36%, ami megközelíti a spontán abortusok esetében észlelt 46,4%-ot. Ezzel szemben a terhességmegszakításoknál az incidencia csak 2,4%. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az embryogenezis zavara szerepet játszhat a méhen kívüli terhesség kialakulásában.

## In vitro fertilisatio – embryotransfer (IVF-ET)

*A terhességmegszakítást követő másodlagos meddőség helye az asszisztált reprodukció javallatában*

Napjainkban a meddőség népbetegséggé vált, mivel a reprodukív korban lévő párok 15%-át érinti. A meddőség előfordulásának gyakorisága 8-10% volt az 1981-es tankönyvi adatok szerint, majd 10-15%-ra emelkedett.

A meddőség oka 45-50%-ban női, míg 40-45%-ban férfi eredetű. 15-20%-ban mindkét félben előforduló elváltozások játszanak szerepet. Ismeretlen eredetű (idiopathiás) meddőség előfordulási gyakorisága 5-15%.

Hazánkban 1981 után természetes fogyás következett be. A népesség egyszeri reprodukcióját 2,1-2,2 körüli érték jelenthetné, de ez jelenleg alatta van.

Annak ellenére, hogy az első terhességmegszakítás – főleg a fiataloké első terhességmegszakításának – késői következményeként a másodlagos meddőség (obstrukciós és funkcionális) kialakulása a leggyakoribb szövődmény, és hogy az asszisztált reprodukció klasszikus javallatát a méhkürtök hiánya (salpingectomia), vagy műtéttel nem kezelhető elzáródása (tuba occlusio) képezi, keveset foglalnak a művi vetelés csonkító jelentőségével.

Az obstrukciós eredetű meddőséget hidrotubációval kezeltük. A kürtökbe fecskendezett fiziológiás sóoldat steroidot és Hyasont tartalmazott, ami hyaluronidase hatással rendelkezvén oldotta a petevezetőkben lévő összetapadásokat. Antibiotikumokat (Penicillin és Streptomycin) profilaktikusan adtunk az oldattal.

Az első IVF-ET kezelést a női meddőség azon oka miatt végezték, amelyben az ivarsejtek szervezeten belüli találkozását a méhkürtök műtéti úton nem gyógyítható elzáródása vagy azoknak a hiánya akadályozta. A kürt eredetű meddőség kezelésére irányuló tevékenység hozta létre az IVF- eljárásokat. Az asszisztált reprodukciós technikák eredményes alkalmazásával optimális esetben az élve születések mintegy 5%-a érhető el a jelenlegi élve születések több mint 2%-ával szemben.

Egészséges fogamzásgátlást nem alkalmazó, rendszeres házasetletet élő, reprodukzív korban élő házaspár esetében a kihordott terhességek aránya menstruációs ciklusra számítva 30%. Az első szervezeten kívül fogant gyermek születése óta a kezelések sikere jelentősen javult, de még messze nem éri el a természetes 30%-ot. Negyven év felett „in vitro fertilisatióval” a gyermekáldás reális esélye mindössze 10%-ra tehető.

Az első „in vitro fertilisatio” – embryotransfer (IVF-ET) kezelés klasszikus javallatát mindkét petevezető hiánya, illetve műtéttel nem gyógyítható elzáródás képezte.

„Az 1991-es év több mint százezer IVF kezelési ciklusát elemző világstatisztikája szerint szervezeten kívüli megtermékenyítés 47,3%-ban tisztán kürt eredetű, 14,8%-ban tisztán andrológiai eredetű, 10,3%-ban ismeretlen eredetű meddőség miatt végezték. Egyéb női eredetű (pl. endometriosis) miatt 8,9%-ban, és több okra visszavezethető meddőség miatt 18,7%-ban került sor szervezeten kívüli megtermékenyítésre.” (13).

„Az IVF-kezelések javallatainak megoszlása 5132 kezelési ciklus során, a női eredetű meddőség (34,6%) felében, kürtfaktor 17,7%-ban játszott szerepet.” (14).

A petevezetékek önálló rendellenessége ritka, de másodlagos megbetegedései miatt a gyakorlat szempontjából fontos elzáródásnak, ill. funkcionális károsodásnak van nagyobb jelentősége. Ennek gyakorisága infertilis párok között mintegy 25-35% (15).

Világstatisztikai adatok szerint az in vitro fertilisatio oka 37,3%-ban tisztán kürt eredetű, 18,3%-ban andrológiai, 11,5%-ban ismeretlen, 9,4%-ban endometriosis, 30%-ban PCOS, 23,1%-ban több tényező (8).

„Nem meglepő a méhen kívüli terhességek 5-6%-os gyakorisága, hiszen a nők jelentős száma kürt eredetű meddőség miatt került IVF programba.” (16).

A petevezetők elzáródása okozta meddőség kezelésére ajánlott recanalisációs műtétek gyenge eredménnyel jártak. Ezért a kürtelzáródás és egyéb női, valamint férfi reprodukciós károsodás az asszisztált reprodukció (1978, „in vitro fertilisatio” = lombikbébi) felé fordult az érdeklődés, amit sokkal sikeresebben alkalmaznak, mint a mikrosebészeti eljárást.

Dr. R. G. Edwards sertéseken végzett kísérleteivel biztató eredményeket ért el a lombikbébi előállításának útján. Kijelentette: „Rövidesen elő tudunk majd állítani nagy számú osztódásban lévő emberi embryót.”

*Steptoe és Edwards* közlései nyomán ismertük meg az „in vitro fertilisatióval” kapcsolatos tudományos és gyakorlati eredményeket (17).

1978. július 25-én Angliában megszületett az első in vitro fertilisatio útján fogant gyermek.

„A pécsi orvosegyetem szülészeti klinikáján 1987-ben GIFT (gameta intrafallopian transfer) útján terhességet ért el egy fiatalasszonynál, aki 10 éve élt meddő házasságban. Az első magyar lombikbébi 1989. augusztus 24-én született meg.” (13).

Tehát az első magyar lombikbébi megszületése Csaba Imre professzor nevéhez fűződik (18).

### *Az IVF-re alkalmas petesejt*

A közel 130  $\mu\text{m}$  átmérőjű, szabad szemmel is látható érett petesejt a petevezeték lumenébe sodródik, ill. úszik. A petesejt élettartama rövid, a tüszőrepedéstől számítva 12-24 óra. A közöszülést követően percek múlva a spermiumok már fellelhetők a petevezetékben. A közel 15 cm hosszú utat igen gyorsan teszi meg a hímivarsejt. A spermiumok vándorlási sebessége kb. 3 mm/perc, így a fornix vaginae-ba jutott ondósejt kb. 1 óra alatt juthat el a tuba infundibularis részéhez.

A méhüregben legalább 1-2 órát eltöltött spermiumok már termékenyítőkéspek, ami 48-72 óráig tart, a petesejt azonban csak 12-24 óráig termékenyíthető meg.

Az ovulatio előtti két napon belül és az azt követő 24 órán belül történt közöszülés eredményezhet terhességet. Optimális időpontban történt közöszülés után a megtermékenyülés 1-2 órán belül bekövetkezhet. A terhesség létrejöttének esélye 25-30%, a kumulatív teherbe esési esély 85%, egy évet figyelembe véve. A megtermékenyülés a petevezeték ampullaris szakaszában vagy az ampulla-isthmus határán megy végbe. A spermium intenzív farokmozgása teszi lehetővé a petesejt zona pellucidáján történő áthatolást, és megtörténik a penetratio. A két haploid ivarsejt magállományának (pronucleusok) az egyesülése jelenti a fertilisatio folyamatának a végét, amit zygótának nevezünk, és a szomatikus sejtekhez hasonlóan diploid.

A zygota vándorlási folyamata 5-7 napig tart, és elindul a barázdálódás, kifejlődik a morula (szedercsíra).

Az 50-60 blastomerát tartalmazó blastocystáról (1 mm) a zona pellucida leválik, és megindul a beágyazódás folyamata. Fejlődésének ebben a szakaszában a pete a szükséges tápanyagokhoz hystiotroph (szöveti táplálás) úton jut. A beágyazódás 4-5 napig tart és az ovulatiót követő 12. napon fejeződik be. Ezt követően az embryo táplálása haematotroph táplálás úton történik.

A praembryonalis szak a megtermékenyülést követő 2 hét, tehát az utolsó menstruáció első napjától számított 3-4. terhességi hét.

A zygota a barázdálódás során mitoticus osztódások révén 3-5. napra morulává, majd a 6. napra blastulává alakul.

Az embryonális szak 10 hétig, tehát az utolsó menstruációtól számított 12. terhességi hétig tart. A gastrula (14-20 nap) kb. az 5. terhességi hét. Transvaginalis UH-val a 15-17. napon (1-3 napos vérzékimaradás esetén) mutatható ki legkorábban a 2-3 mm-es petezsák. Ekkor az embryo 0,1 mm hosszú és mégsem látható. A 14-15. napon kialakuló másodlagos szikhólyag ábrázolható, ami az intrauterin graviditás egyértelmű bizonyítéka. Az embryo nagysága eléri a 2 mm-t és nem mutatható ki, mert a 20. napig kialakuló szívcső még nem lüktet.

Transabdominalis UH-val a petezsák a 21. naptól figyelhető meg.

A somita stádiumban (21-32 nap, a 6. terhességi hét és a 7. terhességi hét első 4 napja), a 22-24. napon kimutatható az embryo, amely ekkor 2-3 mm hosszúságú.

A 21. napon már megfigyelhető a szívcsőlüktetés is. A 10. hétig 180-190/min., majd a terhesség végéig lassul a szív működés.

A 26-29. napon az embryo 4-5 mm hosszú. Az organogenesis eseményei a 49. napra fejeződnek be (7-12. hét).

Az ovulatiostimulatio a megfelelő számú és nagyságú (legalább 2 tüsző, 17 mm feletti) tüszőérésig tart. Kevesebb tüsző elérése esetén a petesejtek/embryok minősége jobb, de az endometrium receptibilitása is ideálisabb. A stimulációs fázis az ovulatio folyamatának elindításával fejeződik be.

A gonadotropinstimuláció után a follicularis folyadékban mért proteinkoncentráció tizenkétszer magasabb, mint a plazmában. A fogamzást követően pedig az endogen hCG-szinttel párhuzamosan a plazmaproteinszint is meredeken emelkedik. 1992-ben ovulatioinductio során hCG adását követően a plazmaproteinszint emelkedik. Fogamzást követően az endogén hCG-szinttel párhuzamosan a plazmaproteinszint is emelkedik.

A metoklopramid gátolja a dopaminerg receptorokat, és így stimulálja a hypophysealis prolactin felszabadulását.

A közelgő ovulatio megbízható jele a csak 20%-ban kimutatható cumuli-oophorus világos echi. Ovulatiót követően az esetek 80%-ában az összeesett domináns tüsző vérrel telik meg és echogén képet ad. A Douglasban szabad folyadék mutatható ki, amely a megrepedt tüszőből származik.

A menstruációt követően UH-vizsgálattal a petefészekben 5-10 kis antrális tüszőt láthatunk, és csak a 8-10. ciklusnaptól kezdve különül el. A domináns tüsző echomentes cysticus (8-10 nm átmérőjű, sima falú) képlet formájában. Az ezt követő napokban a domináns tüsző tovább nő, és az ovulatio idejének napján 16-20 mm-t (átlagosan 20 mm-t) ér el. 17 mm-nél kisebb tüszőátmérő esetén ovulatio általában nem lép fel.

Az ET után az embryók néhány napig szabadon fejlődnek a méh üregében, mielőtt beágyazódnának. Közben blastocystává fejlődnek, növekednek és kibújnak a zona pellucidából (hatching). A beágyazódást számos embryonális és embryótól független tényező befolyásolja. Az implantatio aránya 10-40%. Az arány javítását szolgálja a hatching.

In vitro körülmények között a blastocysták jelentős része nem képes kibújni a zona pellucidából. A hatching elmulasztását összefüggésbe hozzák az in vitro előállított embryók alacsony megtapadási arányával. A kibújás in vitro elmaradásában szerepe lehet a zona pellucida megkeményedésének (zona hardening) és a nagyobb vastagságnak (15 nm-nél vastagabb).

A petefészek célzott punctióját hüvelyi úton végzik UH-kontroll mellett, és 100 Hgmm erősségű szívással lehet a tüszőfolyadékot és petesejteket eltávolítani, majd a megfelelő tápoldatba tenni és inkubátorba helyezni. Ezt követően 100 000-150 000 spermium/ml-t tartalmazó ondót cseppentenek a petesejt mellé a megfelelő fertilisatiós oldatba. Sikeres fertilisatio esetén 2 pronucleus látható. Megfelelő paraméterek alapján lehet kiválasztani a visszaültetésre legalkalmasabb embryót (embryókat), a blastocysta stádiumig történő tenyésztést követően. További szelekció a fiziológiához jobban hasonlító visszaültetést tesz lehetővé, ami a teherbe esés esélyét növeli.

Hazánkban legfeljebb 4 embryo transzferét (ET) engedélyezik, sok helyen azonban hasi UH-kontroll mellett végzik a beültetést. A szervezeten kívüli megtermékenyítés után az osztódás állapotában lévő 4-8 sejtes petesejtet juttatnak a méh üregébe.

A lutealis fázis támogatása hCG injectio ismételt adásával történik, ami sárgatestműködést fenntartó. Alternatívát a progeszteron adása jelent.

A lutealis támogatás minimálisan a pozitív terhességi teszting folytatódik, de a terhesség 9. hetéig folytatható.

Az asszisztált „hatching”, a zona pellucidán ejtett 50 mikron nagyságú folytonossági hiány elősegíti az embryo megtapadását.

Az embryo genetikai állományának vizsgálata a petesejtnyerés után 3. napon, a burok megnyitását követően 1 vagy 2 blastomer eltávolításával történik (praeimplantációs genetikai diagnosztika = PGD). Az IVF-kezelést követően a vetélés kockázata átlagosan 20% körül van.

### *In vitro fertilisatio – embryotransfer (IVF-ET) és eredményessége*

A meddőség előfordulási gyakorisága hazánkban 1981-es tankönyvi adat szerint 8-10%. A meddőség (sterilitás) oka 45-50%-ban női, a női infertilitás az esetek 70%-ában lelki eredetű, míg 35-40%-ban férfi eredetű. A férfigmeddőség mintegy 5%-a kromoszomális okokra vezethető vissza. 15-20%-ban mindkét félben előforduló elváltozások okozhatnak meddőséget. 10-20%-os gyakorisággal fordul elő az ún. „ismeretlen eredetű meddőség” (idiopathiás sterilitás), amikor is a meddőség okát nem tudjuk kimutatni.

A fogamzóképeség-zavar (infertilitás) nem betegség, hanem számos testi és/vagy lelki kórfolyamat vezető tünete.

Hazánkban a meddő házaspárok aránya 15-20%-ra tehető.

A meddőség „mint betegség” az elmúlt évtizedekben előtérbe került, ami azzal magyarázható, hogy bevezetésre került az IVF, ami lehetőséget nyitott a sterilitás kezelésében.

A női meddőség leggyakoribb okai a peteérés zavara, illetve a kürtök hiánya vagy károsodása, gyulladás vagy endometriosis következtében. Az endometriosis és meddőség a nők 5-10%-ában kimutatható, a meddő populációban akár 50% is lehet.

Az életkor előrehaladtával a terhességi ráta folyamatosan csökken, negyven év felett az ET-re számított élveszületési arány 10%.

Az ondó paramétereiben történő változások hatást gyakorolhatnak az asszisztált reprodukciós technika (ART) eredményességére is. Az ART-on átesett párok vizsgálatában azt találták, hogy amennyiben az anya 35 éves, partnere pedig 40 évesnél idősebb,

10%-kal kisebb az élve születések aránya, mint a fiatalabb partnerrel gyermeket vállaló, hasonló korú nők esetében (19).

Úgy tűnik, hogy az idős apai életkor nem befolyásolja egyértelműen az ART eredményességét, és biztosan nem játszik szerepet olyan mértékben, mint az idős anyai életkor.

Az eredményességet a petefészek „biológiai korát” jelző basalis FSH-szintek is befolyásolják. A 8,0 mIU/ml alatti FSH-értékeknél a klinikai terhességi ráta szignifikánsan magasabb volt, mint 8,0 mIU/ml feletti FSH-értékeknél.

A spontán ciklus 3. napján mért basalis FSH-értékek az eredményességet csökkentik. Rendszerint egyik oldali petefészek eltávolítása, cystectomy, vagy ékresectio méhen kívüli terhesség miatt kürteltávolítás után emelkedett a basalis FSH-szint. Nem kizárt, hogy ennek a petefészek csökkent vérrellátása az oka. Fiatal nőknél törekedni kell az ovariumok anatómiai épségét és vérrellátását megőrizni.

A magasabb anyai életkorban észlelt alacsonyabb terhességi ráta és kedvezőtlenebb perinatalis eredmény elsősorban a rosszabb embryominőségnek, s kevésbé a csökkent endometrium-receptivitásnak köszönhető.

Az in vitro fertilisatio (IVF) esetén pedig a megtermékenyítés esélye 16%-ra tehető, az előébrények 50-70%-a kromoszómahibás. IVF-ET ciklusok esetében az összes vetélés arányát 79%-nak, az összes vetélés 70%-át korai vetélésnek találták. Spontán fogant terhesség esetén 19%-ban, míg IVF-kezelést követően 30%-ban számíthatnak korai terhességi veszteségre.

A beültetett embryo és az anya közötti kapcsolat során nagy mennyiségű prosztaglandin termelődik, ami miatt elhalhat az embryo és kilökődik, de lehet, hogy az elhalás indukálja a prosztaglandintermelődést, ami méhösszehúzódások révén vetéléshez vezet.

A beültetett embryo az esetek 70%-ában nem tapad meg. A kettős terhesség valószínűsége 20%, a hármas ikerterhesség 5%, a négyes ikerterhesség 0,1%-ra tehető. A 45 évnél idősebb férfiak utódainak esetén 39%-kal nő a mentális betegségek esélye, mert romlik a hímivarsejtek nemzőképessége is.

A 30-34 éves anyai életkorban megfigyelt 24,4%-os terhességi ráta 40 év felett 14,7%-ra esett vissza, ugyanakkor a 24,1%-os spontán vetélési arány 41,9%-ra emelkedett.

A meddőség oka és a terhesség sorsa azt mutatja, hogy jelentősen magasabb fertilizációs arányt észleltek kürt eredetű meddőségben, mint férfimeddőségben.

A petevezetők hibájából bekövetkező meddőség 30-40%-ban játszik szerepet a női okok között. A szexuális dysfunkciók előfordulása az infertilis férfiakban kb. 20%.

A beültetett embryók száma és a terhesség sorsa közötti összefüggés kapcsán a terhességi arányt egy embryo beültetését követően 5%-nak, négy után 29%-nak találták. A beültetett embryók számának emelkedésével párhuzamosan nőtt a többes terhességek aránya. A 38 évnél fiatalabb nők legalább 50%-a számíthat terhességre az első kezelési ciklust követően embryókkal végzett transzfer esetén (20).

A spontán vetélések arányát 18,4-29,9%-ban adják meg asszisztált reprodukciós módszerek alkalmazása mellett. A spontán vetélések kockázata összefüggést mutatott az anyai és a terhességi korrall.

A spontán vetélések 75%-a az első trimeszterben zajlott le. IVF-terhességben magasabb a spontán vetélések aránya, mint spontán terhességben.

End to end anastomosis készítése után bekövetkező spontán terhességek aránya 40-60%, méhen kívüli terhességeké 10% alatti. Az IVF utáni terhességi valószínűséget 30% felettinek, míg a kürtök rekonstrukciós műtétei után 25%-nak találták.

Az IVF-ET kezelés klasszikus javallata mindkét petevezető hiánya, vagy műtéttel nem korrigálható elzáródása. Ez képezte az első lombikbébi-kezelés javallatát is.

Az utóbbi években az indikációs terület jelentősen bővült, amihez nagyban hozzájárult az ICSI és a mikrosebészeti spermanyerés.

Egyre nagyobb számú gyermektelen házaspár veszi igénybe a szervezeten kívüli megtermékenyítés módszerét. Emelkedik azon nők száma, akik csak 35 év felett vállalkoznak szülésre.

Az IVF legkülönbözőbb módszereinek eredményességét a természetes fogamzás várható eredményességének tükrében érdemes megvizsgálni.

In vitro fertilisatio kezelést követően a vetélés kockázata átlagosan 20% körül van. Minor vagy maior anomália 3-4% lehet (2-3% helyett).

Egészséges házaspár esetében rendszeres házasélet mellett, fogamzásgátló módszer alkalmazása nélkül a kihordott terhességek aránya menstruációs ciklusra számítva kb. 30%.

Az első IVF-ből származó gyermek megszületése óta eltelt időszak alatt a kezelések eredményessége jelentősen javult, de még nem éri el ezt az értéket.

Amennyiben a domináns folliculus 18-20 mm-t ér el, és további 2-3 tüsző 16-18 mm közötti átmérőjű, 5000-10 000 NE hCG-t adunk. A szérum E2-értéknek hatására az endometrium 9 mm-nél vastagabb és 3-as rétegződést mutat, megtörténhet a petesejtnyerés. A folliculus folyadékot negatív 250 Hgmm nyomással szívjuk le. A petesejtek megtalálási aránya a leszívott folyadékban 80% feletti.

Az IVF-ET utáni terhességek kb. 20%-a első trimeszterben megszakad. A 45 év feletti nőknél a korai vetélés előfordulása az 50%-ot is meghaladja. A méhen kívüli terhesség előfordulása spontán teherbe esés után 0,5-1%, az IVF-beavatkozások után pedig 5,5%. Kettes ikerterhesség 22,5%-ban, hármas ikerterhesség 4,1%-ban fordul elő.

A méhen belüli eszköz a gyulladás okozta kürtelzáródás vagy a kürtök funkcionális károsodása révén vezet kürtterhességhez. A beteg anamnézisének felvétele alatt, ha jól tájékozódik az orvos a terhesség elleni védekezésről, akkor gyanúja támadhat méhen kívüli terhességre.

Az extrauterin graviditás magas aránya (5-6%) nem meglepő, hiszen a betegek jelentős száma kürt eredetű meddőség miatt került IVF-programba.

Korábban kürtműtéten átesett betegeknek lényegesen magasabb a kockázatuk méhen belüli terhességre. Spontán terhesség esetén 1-2%.

Az esetek 10%-ában a nyert petesejt nem termékenyül meg, vagy a megtermékenyült petesejtből beültetésre alkalmas embryo nem fejlődik. A méh üregébe ültetett embryo az esetek 70-80%-ában nem tapad meg!

A teherbe esés valószínűsége IVF-kezelés után világszerte 15-20%, ha a petesejtnyerések számára, illetve 20-25%, ha az embryotranszferek számára vonatkoztatunk.

Korai vetélések gyakorisága IVF után 20-30%, szemben az átlag népesség 5-10%-os vetélési gyakoriságával.

A művi vetélés és orális fogamzásgátlók tartós használata után kialakult funkcionális meddőség gyógyszeresen elég jól kezelhető. Tehát nem olyan súlyos elváltozás, mint a kürtelzáródás.

A költség-haszon számítások bizonyítják, hogy a nem kívánt terhesség megelőzése élettilag és gazdaságilag is előnyösebb, mint az in vitro fertilisatio, aminek eredményessége az első kezelés után még elég alacsony arányú.

A genitális tractus anatómiai és funkcionális állapotának a megőrzése biztosíthatja csak a reprodukció folyamatosságát és a szaporodás növekedését.

Az 1956 előtti években a primer meddőség 64,3%-ban, a szekunder 33,7%-ban fordult elő. Az 1970-es évektől kezdve azonban a másodlagos meddőség 46,7%-ra emelkedett. Mindebből az következett, hogy a meddőség arányának a megváltozásáért a művi vetélés tehető felelőssé. Az interruptio nemcsak az arány eltolódását okozta, hanem a sterilitás gyakoriságának az emelkedéséhez is hozzájárult.

Az 1956 előtti években a sterilitás oka az esetek majdnem felében organikus laesio volt, de az ezt követő években a funkcionális okok játszották a főszerepet.

A művi vetélés elsősorban funkcionális károsodás útján okoz meddőséget. Az in vitro fertilisatio bevezetése után azonban kiderült, hogy az asszisztált reprodukció javallatában a művi vetélést követő kürtelzáródás játszik fontos szerepet. Tehát az interruptio mind az obstrukciós, mind a funkcionális meddőség gyakoriságát növeli.

Feltehető, hogy a legális abortusz megszorításnak csökkent a tubaris eredetű meddőségben játszott szerepe, ezért mind kevesebb lesz az in vitro fertilisatio javallatában is a kürtelzáródás. Viszont a funkcionális meddőség aránya nem csökkent, inkább emelkedett, ami a hormonális fogamzásgátlók tartós szedésének eredményeként következett be. A szerben lévő hatóanyagok károsítják az archiogoniumokat, és csökkent értékű petesejt képződik, ami megtermékenyítésre alkalmatlan.

Az ovarium szuperstimulációjával elérhető, hogy több teljes értékű petesejt képződjön, amelyek megtermékenyítésre alkalmasak. A női meddőség arányának az emelkedését az utóbbi évtizedekben az endometriosis okozta ovarialis és tubaris károsodás képezi, aminek növekedését szintén a hormonális fogamzásgátlók széles körű elterjedésében látom.

Amíg az abortust és a hormonális fogamzásgátló szert nem iktatjuk ki a születésszabályozási módszerekből, addig újratermelődik a másodlagos (funkcionális) meddőség, növekszik a spontán vetélés és koraszülés aránya, és nem következik be természetes szaporodás. A természetes fogyás nemcsak a szociális tényezők bővítésével, hanem az orvosi biológiai okok megszüntetésével érhető el.



# A császármetszés és a perinatalis mutatók alakulása

## Miért emelkedett a császármetszés aránya?

Batizfalvy professzor már a negyedéves orvostanhallgatóknak azt tanította: a szülész legfőbb erénye a türelem.

Manapság többek között azért is szaporodott meg az ún. orvosi műhibaperek száma, mert az orvosoknak nincs elég türelmük, idejük a beteggel törődni. A vajúdot a gépre bizzák, amely többet téved, mint az emberi fül. Aki szülést vezet, szimbolikusan szólva feküdjön a vajúdot mellé, s biztosan idejében észleli az esetleges magzati szívhang-anomáliát. A műszerre bízott észlelés miatt személytelenné válik a szülésvezetés. Szinte minden szakértői esetben kimutatható az orvos késlekedése: elvégzik ugyan a császármetszést, de nem idejében, így a magzat maradandó károsodást szenved, vagy meghal méhen belül.

Bármilyen antenatalis és intrapartum diagnosztikus módszereket alkalmaznak, ha a szülész nem vesz részt folyamatosan az eljárásban a szülő nő mellett, nem javulnak a szülészeti mutatók. Klinikára kerülésemkor 3,4% volt a császármetszés gyakorisága, 1970-ben 7,3%-ot tett ki, amikor a klinikáról elkerültem 7-8% között mozgott. Jelenleg országosan is többszöröse az utóbbi aránynak (40%). Úgy tűnik, elfelejtették, hogy hüvelyi úton is lehet szülni. A műszerek sokasága és a szülésvezetés hiányosságai vezettek a császármetszés magas gyakoriságához.

Batizfalvy professzor szerint a sok császármetszés pancser szülésvezetést tanúsít. Magas frekvenciája ellenére a perinatalis eredmények változatlanok, vagy alig javultak. Az orvosi késlekedés oka a magánbetegek ellátása – az alagsortól a legfelső emeletig –, a megélhetés érdekében. Ezeket a kollégákat „higanydoktoroknak” neveztük: minden emeleten vizsgáltak. Az orvos késlekedését megszüntetni úgy lehet, ha az orvosi hivatást méltóképpen megfizetik. Kiderült: azok végzik a legtöbb császármetszést, akik a hierarchiában legfelül állnak, noha az volna feladatuk, hogy csökkentsék.

Újabban a szülészek nem ismernek medenceméreteket, és mint elavult módszert, egyszerűen elvetik. Szülés közben jönnek rá, hogy nem halad kellőképpen a szülés, de éppen a szűk medence miatt. „Mínt hogy az Egyesült Államokban még egy közismert tankönyv is elfogadta azt a primitív elképzelést, hogy a medence átmérőjének ismerete nem szükséges a szülésvezetéshez” (21).

Szontágh professzor szerint a szűk medence megelőzhető, ha a kislányokat megfelelő, vitaminokban dús táplálékban részesítik, és a lányok már nagyon fiatalon sportolnak. Több szakmai jóváhagyással és több szülés tényleges észlelésével lehet csak visszaszorítani a szülést természetes útjára, a hüvelyi útra.

Brutális hüvelyi szülésvezetés kapcsán agyi károsodást szenvedett nagy magzat miatt készítettem orvosszakértői véleményt. Téraránytalanság ellenére nem végeztek császármetszést, hanem oxytocinos infúzióval és expresszióval keresztülpréslték a magzatot

a csontos szülőcsatornán. A szülés dél körüli időben zajlott le, a méh üre felől vérzést nem észleltek, mert a méh jól összehúzódott. Ennek ellenére háromnegyed nyolc körül hemorrhagiás sokk állapotába került a beteg. Laparoscopos vizsgálattal megállapították, hogy vér van a hasüregben. (Haemorrhagiás shockot nem laparoscopiával kell diagnosztizálni.) Laparotomiát végeztek, és kiderült, hogy léprepedés következett be, amikor a terhes méh fundusára könyökkel nyomást gyakoroltak. A hashártya mögötti térben (retroperitoneum) 5000 ml vért találtak. Eltávolították a lépet, a kórszövetetani vizsgálat pedig igazolta, hogy traumás eredetű sérülés okozta a lépkapu vénájának sérülését.

Tankönyv szerint a szülés észlelése – tágulási szakban – a kórlapon történik, 15-20 percenkénti bejegyzésekből áll. Minden esetben hallgatjuk a fából készült stetoscoppal a magzati szívhangokat, és ellenőrizzük a fájások kvalitásait. Szükség szerint vizsgáljuk a méhszáj tágasságát és a magzati koponya helyzetét, azaz a szülés haladását és tartamát.

Amennyiben a kórlapon homogén az írás, akkor biztosan utólag készült el a születtörténet, ahogy gépírás esetén is. Elterjedt a szülés monitorizálása géppel, ami jó dolog, de önmagában nem elegendő, mert nem megbízható a készülék, vagy a vajúdo mozog az erős fájások alatt. Így a szülés észlelése orvos nélkülív válik, ami a vajúdo számára nem megnyugtató. Orvosnak és/vagy születtőnének kellene jelen lenni, aki a szülés folyamatos észlelésével idejében felismeri az akut magzati veszélyt, vagy a szülés elakadását és annak okát. Nem a születtő türelmetlensége miatt bízzák gépre a vajúdot, hanem azért, mert ahhoz, hogy a születtő el tudja tartani saját magát és családját, kénytelen a munkaidő alatt magántevekenységet is végezni. Méltatlanul alacsony fizetés mellett a jó orvosok külföldön vállalnak munkát, a fiatalok pedig kisebb felelősséggel járó szakmát választanak. A születtői ellátás színvonala már jelenleg is tapintható. Amíg egy aparátcsiknak háromszor annyi a nyugdíja, mint egy szakorvos fizetése, addig nem várható a szakmai színvonal emelkedése. Megfelelő anyagi megbecsülés mellett majd jut ideje az orvosnak a beteggel való törődésre, ami tulajdonképpen intézetben belül az elsőrendű feladata volna.

A magára hagyott vajúdo gyakran azt veszi észre, hogy hirtelen sokan lettek körülötte, és tanakodnak a beavatkozás kapcsán. Nyilván a gép mutatott kóros eredményt, vagy az arra vetődő személyzet jelzett valami kóros eltérést. A nem kellő időben észlelt oxigénhiány miatt hypoxiás károsodással születik a magzat, még ha megkésve, császármetszést is végeznek.

Miért emelkedett a császármetszések aránya? Hát azért, mert a várandós fél attól, hogy károsodott magzata születik a hüvelyi szülés során. Ezért a terhes félelem-javallata is feliratkozott az obsztruktív javallatok mögé. Óhaj-javallatot képez a vajúdo szülés alatti fájdalom elkerülése, továbbá az orvos defenzív javallata is a nem vagyoni kártérítési perek miatt.

Sem a minimális, sem a rekordmértékű kártérítésnek nem lehet elfogadható magyarázata az orvosok alulfizetettsége, sokoldalú elfoglaltsága, és az ügyeleti munka miatti fáradtsága. A várandósnak joga van ahhoz, hogy a felsorolt okok ellenére is egészséges magzatot szüljön meg, ha 280 napon át viselte a terhességét. Amíg más egészségügyi dolgozók már a megtermékenyítés előtt és a fogantatás után azon fáradoznak, hogy kiszűrjék a beteg magzatokat, hogy csak egészséges magzat szülessen meg, akkor egy orvos fáradtsága vagy anyagi gondja miatt nem lehet az élettani terhességet befejezni azzal, hogy világra hoznak egy nyomorék újszülöttet.

Az orvosokat a végzett munka értéke alapján kell fizetni, és akkor nem forgácsolódik szét az energiájuk, nem lesznek fáradtak az ügyeletben sem.

Az amnioscopia és amniocentesis szerepe látványos volt a perinatális mortalitás csökkentésében, viszont növekedett a császármetszés gyakorisága. A császármetszés utáni terhesség nem egyenlő az ismételt császármetszéssel, csak abban az esetben, ha maradandó ok képezte a műtét javallatát. A medenceméreték nem változnak, tehát ha szűk medence miatt történt a császármetszés, akkor a következő terhességet is műtéttel kell befejezni. A nem obsztruktív ok miatt végzett császármetszések után akár 50-60%-ban is szülhetnek az anyák hüvelyi úton.

A kizárólag pozitív amnioscopos lelet nem volt egyenlő a császármetszéssel, mivel sűrű zöld meconiumos magzatvíz mellett is életfrissen születhet meg a magzat, de tiszta magzatvíz esetén is előfordulhat magzati asphyxia. Ha meconiumos magzatvíz terminustúllépés, toxaemia vagy téraránytalanság, illetve más társjavallat mellett volt észlelhető, akkor császármetszést végeztünk.

Igazságügyi szakértőként ismerem az ország szüléstudományának tevékenységét. A szülészeti ellátás endemiásan hanyatlott. A halálesetek nyilvánosságra hozása nem reprezentálja azt a temérdek hypoxiás magzati károsodást, ami csak az országos fejlődésneurológiai intézet statisztikájában mutatható ki.

Az esetek zömében a késedelemmel felismert oxigénhiányos magzati károsodás játszik vezető szerepet. A késedelem oka az orvosi munka szétforgácsolódásában keresendő. Megélhetésről van szó, ami miatt a szülést vezető orvosnak nem jut elég ideje a szülés észlelésére, hanem azt a műszerekre bízzák.

A mértéktelen abortuslegalizáció előtt csak a genetikailag károsodott magzatokat vetélték el. Ezt követően pedig a minőség is belekerült a hatmillió abortummal együtt a vödörbe. A fenyegető vetélés és koraszülés kezelésére óriási pénzt kell fordítani. Az így megtartott magzatok és a művi vetélés áldozatai miatt romlott a társadalom minőségi összetétele is. Ehhez járult még az a sok hypoxiásan károsodott gyermek, akik iatrogén ártalom következményei. A szakmai követelményeket szigorítani kell, az egészségügyi dolgozók fizetésének rendezése mellett, hiszen a szülészeti szakmából ered a legtöbb kártérítési per.

A szülészetben nincs helye a liberalizmusnak, csak a szinte félmilitáns szabályok betartása vezethet eredményhez. Az otthon szüléshez való ragaszkodás számszerű emelkedését éppen azzal lehet magyarázni, hogy a várandósok nem tartják még elfogadhatónak sem a kórházi ellátást.

Egyetemistaként csak egy tanársegédnő oktatót bennünket, aki a fogóműtétet is bemutatta. Gyakornok koromban már három kollegina közül kettő nem tudott fogóműtétet sem végezni. Az egyiknek előzetes kísérlet után civil ruhában rántottam ki a magzatot, különben a medencekimenetben elhalt volna.

Szakértőként olvastam, hogy a doktornőnek nem volt elég ereje eltörni a kulcscsontot, elakadt vállak esetén, pedig ultimium refugiumként csak a törés menthette volna meg a magzat életét. Másik esetben doktornő császármetszést végzett, de nem tudta kiemelni a magzatot, csak a nyaki gerinc sérülése árán. Nem azt akarom bizonyítani, hogy a nők alkalmatlanok a szülészeti szakma gyakorlására, hiszen az otthon szülés a bábák tevé-

kenységéhez kötődött. Tehát a fáradt férfi és nő szülészorvos egyaránt nem alkalmas a szülés észlelésére és vezetésére.

A korai electiv szülésindikációban látják a megemelkedett császármetszési arányok és rosszabb kimenetek legfőbb okát. Bebizonyították, hogy a korai electiv szülésindikáció arányát 30%-ról 5%-ra lehet csökkenteni. Az USA-ban a császármetszések aránya 1966 és 2009 között 60%-kal, 20,7%-ról 32,9%-ra emelkedett. A kis kockázatú császármetszések aránya 1997-ben 18,4% volt, amely 2009-ig folyamatosan emelkedett 28,1%-ig (22).

A császármetszés aránya az 1960-as években 5% volt, ami jelenleg 40% körül mozog. Az intrauterin diagnosztika bevezetése folytán növekedett a magzati érdekek szerepe a császármetszés javallatának felállításában.

Az 1964-ben megjelent tankönyvi adat szerint a korábbi 1-3%-ról 10%-ra nőtt a császármetszések aránya.

1994-ben 12,7%.

1996 és 2011 között úgy emelkedett a császármetszések aránya, hogy az nem jelentette sem az anyai, sem a magzati mortalitási és morbiditási mutatók javulását.

1990-ben 10%.

2000-ben 20%.

2014-ben 37%

2016-ban 30% feletti a császármetszések aránya.

Az utóbbi 15 év alatt 10%-kal nőtt a császármetszések aránya (23).

A szegedi női klinikára kerülésemkor (1959) 3,4% volt a császármetszés aránya, 1970-ben 7,3%, 1984-ben 7-8%, majd 2016-ban 40%-ra emelkedett a perinatalis mutatók javulása nélkül.

A per vias naturales szülést akadályozó, vagy korlátozó szövődmények, az ebből eredő esetleges anyai vagy magzati veszedelmek megelőzésének csaknem egyetlen útja ma is a császármetszés. A császármetszésnek egyetlen feltétlen ellenjavallata nincs, feltéve, ha a műtétre a megfelelő időben kerül sor. Az intrauterin diagnosztikus eljárások birtokában elkerülhető az a veszély, hogy a császármetszést nem késlekedve, vagy „ultimum refugiumként” végezzük el.

## Perinatális károsodás

A méhen belüli és szülés alatti magzati elhalás leggyakoribb okozójának a primer anoxiát tekintették, és jelenleg is az képezi a magzati károsodás legfőbb okát.

A hazai előreszámításokat a demográfiai adatok rendre igazolják, hiszen továbbra sem állítható meg a népesség fogyása. 1981 óta az ország lakossága fogyni kezdett. Ennek oka elsősorban az 1956 utáni abortus-abusus. A terhességmegszakításnak a születési arányszámokra gyakorolt hatásán kívül, távlatilag és minőségileg van érintő szerepe a termékenységre. Vagyis a társadalom összetétele minőségileg is csökken a kontraszelekció miatt.

A termékenységet meghatározó fontosabb elméletek közül a figyelem főleg a szociológiai tényezők felé fordult, és kevés jelentőséget tulajdonítanak az orvosbiológiai okok szerepének.

Az orvosbiológiai okok a következők: terhességmegszakítás, hormonális fogamzásgátlás, kismencedei gyulladások, iatrogén ártalmak.

A méhen belüli és szülés alatti magzati elhalás leggyakoribb okozójának a primer anoxiát tekintették, és jelenleg is az képezi a magzati károsodás legfőbb okát.

Az 1960-as években a perinatális mortalitás 40%o volt, ami az 1990-es évek végére 10%o alá csökkent. Az antenatális diagnosztika jelentőségét jól demonstrálja az említett szülészeti statisztika is.

A perinatális mortalitás okai demográfiai (szociális helyzet, anya életkora, koraszülés) és orvosi tényezők lehetnek. A perinatális mortalitás 40%-ában, az érett magzatokra vonatkozóan 60%-ban oxigénellátási zavar következményére vezethető vissza. A születés körüli károsodásnak is szintén hypoxia az oka. A szülés után 6 órán belül elhalt érett újszülöttek halálokoként több mint 85%-ban a szüléssel kapcsolatos történet szerepel.

*Iatrogen ártalmak az ún. „műhibaperek”-ben*

Az ún. „műhibák” 65%-a szülészet-nőgyógyászati eredetű, ezen belül a műhibaperek 90%-a szülészeti okokra vezethető vissza.

A magzat-újszülött halálozás bekövetkeztében első helyen szerepel a szülés előtti és alatti hypoxia. A magzat oxigénellátási zavarát előidézhetheti a terminustúllépés, túlhordás, méhen belüli magzati retardatio, medencevégű fekvés, ikerterhesség, intrauterin fertőzés, köldökzsínór-anomália, indokolatlan szülemegindítás és méhszájérlelés, a méh tetániás állapota, méhrepedés stb.

A kóros állapottal szövődött terhességben lepényelégtelenség lép fel, ami a magzat oxigénellátását rontja. Az utóbbi 40 év alatt jelentős mértékben fejlődött a szülészeti diagnosztika. Ennek ellenére a számos diagnosztikus módszer közül azonban csak egy olyan vizsgálóeljárás áll rendelkezésre, ami a magzat oxigénhiányát objektíven mérni tudja, de csak a tágulási szak végétől. A diagnosztikus módszerek tehát csak szűrővizsgálatra alkalmasak. Több vizsgálóeljárás alkalmazása során nyert kórosan gyanús érték azonban segít annak eldöntésében, hogy a terhességet idejében fejezzük be. Mivel a diagnosztikus módszerek nem jelzik a magzat pillanatnyi állapotát, hanem csak a veszélyeztetettségét, ezért a kapott értékeket kellő szakmai súllyal kell értékelni. Vagyis a szülés észlelését nem szabad a műszerekre bízni, hanem a szülést vezető orvosnak is ténylegesen jelen kell lenni.

A vizsgálati anyag tanulmányozása azt mutatja, hogy a szülésészlelés személytelenné vált, ami miatt mindig késésbe került a szülésorvos. A késedelem miatt következett be a szülés alatti magzati elhalás, vagy az újszülött maradandó károsodása. Meglepő, hogy a kórosan gyanús értékek ellenére sem végezték el megfelelő időben a császármetszést, noha minden egyes esetben sorra került a műtét, azonban addig a magzat vagy elhalt, vagy súlyos oxigénhiányos maradandó agyi károsodást szenvedett. A nagyszámú eset mindegyikében felismerhető a folyamatos észlelés hiánya, a kóros értékek időben való értékelésének elmaradása és a műtét melletti döntés késlekedése.

A magzat hypoxiás eredetű károsodását a 2. helyen követi a magzat intracranialis vérzése, intrauterin fertőződése, szülés körüli trauma. Irodalmi ritkaságnak számít a magzat vesesérülése, ami miatt a szervet el kellett távolítani, vagy a combcsont dislocalis törését követő callusképződés a láb megrövidülésével.

A perinatális halálozás és károsodás jelentős része a veleszületett fejlődési rendelleneségekből adódik. Az ultrahangtechnika fejlődése miatt egyre több veleszületett fejlődési rendellenesség felismerésére van lehetőség már a szülés előtt. A háromdimenziós ultrahangvizsgálattal olyan rendellenességek is kimutathatók, amiket a kezdeti készülékekkel nem sikerült.

A per során az alperesi intézmény rendszeresen hivatkozik gazdasági nehézségekre, ami nem teszi lehetővé, hogy nagy teljesítményű készüléket tudjanak vásárolni. Szakmailag ez az indok el is fogadható, de jogi vonatkozásban nem, hiszen az intézetnek kötelessége a terhést olyan intézménybe irányítani, ahol megfelelő vizsgálóeszköz áll rendelkezésre. A fejlődési rendellenesség fel nem ismerése miatti gazdasági okokra való hivatkozás tehát részben elfogadható. Nem fogadható el viszont a magzat egyéb eredetű elhalásában vagy károsodásában, ahol kivétel nélkül megállapítható volt a folyamatos észlelés hiánya. Ha a szülés észlelése csak a műszerekre, és bármilyen teljesítményű műszerekre korlátozódik, akkor elszemélytelenedik a szülésészlelés, aminek minden esetben komoly szövődményei lesznek.

A szívhang hallgatásának nincs olyan sok finom kvalitása, mint az elektronikus szív-működés ellenőrzésére szolgáló CTG-regisztrátumon. A szív-működés észlelése szívhang hallgatásával jelzi a normálishoz viszonyítva a magzati szív-működés csökkenését vagy szaporodását, esetleg a szív-működés megszűnését. Nem lehet hallani a szív-működésbeli kvalitások finomságát, ami a CTG-regisztrátum görbéjéből leolvasható. Ez a különbség viszont félrevezeti az észlelőt, mivel a görbén csak később jelennek meg azok a szív-működésbeli durva jelek, amiket füllel jóval előbb észre lehet venni.

Egy normális magzati elektronikus görbének két ismérve van: 110-160 bpm közötti alapritmus és normális oscillatio vagy variabilitás. Egy változatosság nélküli görbe, melyből hiányoznak a beszűkült oscillatiójú szakaszok, nem tekinthető normálisnak.

1. A nonasphyxiás vagus-izgalom hatására kialakult terminalis deceleratio élettani jelenség (a koponya hirtelen leszállása az esetek 95%-ában 10 percen belül lezajlik).
2. Terminalis bradycardia (10 percen belül nincs visszatérés az eredeti alapfrekvenciára) esetén egyetlen választható megoldás a szülés azonnali befejezése (acut hypoxia lép fel köldökzsinór-előesés vagy elzáródása esetén, abruptio placentae, ruptura uteri, anyai collapsus, bolusban beadott oxytocin).
3. Subacut hypoxia esetében (előzetesen reaktív NST) nagyobb, mint 60 bpm amplitúdójú és 60-90 mp-ig tartó lassulások alakulnak ki. Ilyen esetekben a szülés befejezésének az első fél-egy órában javasolt megtörténnie.
4. Átmeneti jellegű görbék, melyek beszűkült oscillatiohoz társulnak, jelzik a magzat kialakulóban lévő acidaemiáját, és vetítik előre az újszülöttkori acidosis kialakulásának lehetőségét („foetal distress”). A még nem károsodott magzat miatt „mielőbb” a szülés befejezésének adott a javallata. Az oscillatio beszűkülése még jóval azelőtt történik, hogy a pH maradandó neurológiai károsodást okozna (24).

Még ma sem áll rendelkezésünkre olyan módszer, amivel a magzat méhen belüli veszélyeztetettsége egyértelműen megállapítható lenne, kizárólag szűrő jellegű vizsgálatokra vagyunk hagyatkozva.

A flowmetria a krónikus hypoxia, a CTG pedig az akut oxigénhiány felismerésére szolgál, de csak a kóros állapot végstádiumában diagnosztikus értékű. Ehhez járul az

évtizedes tapasztalat és az orvosi judícium, hogy szükség esetén még a magzat károsodása előtt császármetszést végezzünk.

A kártérítési per is fenyegeti a szülés rossz kimenetele esetén a szülést, de az esetleg feleslegesen végzett műtét is aggasztja. Ahhoz, hogy a magzatot ne veszítsük el, és ne érje hypoxiás károsodás, inkább végezzünk feleslegesen császármetszést, minthogy kitegyük a magzatot az oxigénhiány okozta károsodás veszélyének.

Ilyen szülészeti szemlélettel megelőzhető lett volna a sokasodó kártérítési pert megalapozó magzati agyi károsodás (25).

Ezzel a szakmai állásponttal teljes mértékben azonosulni tudok, mert így elkerülhető lenne az a sok hypoxiás károsodás és következménye, amit az utcán látunk, miként az anya tolja kocsján az inkoordinált mozgást végző gyermekét. Nem bámulom meg a tolókocsit – amit sokan tesznek –, nem akarom az édesanya szomorúságát fokozni. A nap mint nap feltűnő jelenség jelzi a szülészeti színvonal minőségét.

Ezzel a szakmai ténykedéssel szemben olyan közlemények jelentek meg, amelyek a perinatalis magzati károsodásokat már a terhesség korai szakában bekövetkezett intrauterin agyvérzéssel, fertőzéssel és egyéb rendellenességekkel (pl. plexus brachialis bénulás) magyarázták. A nagy ritkán előforduló tényezőkkel lefedték a ténylegesen bekövetkezett szülés előtti és alatti maradandó magzati agykárosodásokat. A szüléstörténet zavartalan (sima) szülésről szól, mert a papír mindent elbír, és a magzat mégis hypoxiás károsodást szenvedett. Az ilyen esetekben védekezésként elővették a terhesség korai szakában bekövetkezett magzati károsodás mankóját, amiért a felperes (beteg) elvesztette a kártérítési pert.

A császármetszés aránya az 1960-as években 5% volt, ami jelenleg 40% körül mozog. Az intrauterin diagnosztika bevezetése folytán növekedett a magzati érdek szerepe a császármetszés javallatának felállításában. Az antenatális diagnosztika jelentőségét jól demonstrálja az említett szülészeti statisztika is.



## Népesedést elősegítő tényezők

A fenyegető vetelés és koraszülés kezelésére nagyon sok pénzt kell fordítani. Az így megtartott magzatok és a művi vetelés áldozatai miatt romlott a társadalom minőségi összetétele is. Ehhez járul még az a sok-sok hypoxiásan károsodott gyermek, akik iatrogen ártalom következményei. A terhességmegszakítás abususának bevezetése után és a fogamzásgátló szerek nyakló nélküli használata miatt emelkedett a kürtmeddőség és a funkcionális meddőség aránya.

Az 1925-ben megrendezett összorosozsországi nőgyógyászkongresszus után a bolsevik párt abortustilalmat írt elő. Meglepő volt ugyanis, hogy a katonai sorozáson csökkent a bevonuló férfiak száma, ezért a lányokat is besorozták katonának. Nem hazafias lelkesedésből vetették magukat a lányok a német géppuskafészek tüzelőnyílására, hanem azért, mert odaküldték őket.

Jelenleg is kedvezőtlen a sex ratio, amit a sok egyedül élő (szingli) nő bizonyít. Feltűnő, hogy nagyon szép és csinos lányok meglegszenek egy alacsony növésű, unintelligens fiúval, viszont a jó kiállítású fiúk nem a szép nőket választják élettársnak, hanem az alacsony, szemüveges, de okos lányokat.

A 6 millió művi vetelés során egészséges magzatokat távolítottunk el, míg a fenyegető vetelés és koraszülés során a károsodott terhesség megtartására törekszünk, vagyis a természetes szelekció ellen küzdünk.

A művi vetelésen belül növekedett a fiatalkorban (18. év alatt) végzett terhességmegszakítások aránya, ami azzal járt, hogy a műtétek utáni kismencedei gyulladás miatt kürt-elzáródás következett be, és a legősibb hormon, a fokozott prolactintermelődés zavara miatt pedig funkcionális meddőség alakult ki.

A genitális traktus annál sérülékenyebb – mind mechanikusan, mind funkcionálisan – minél fiatalabb korban történik a terhességmegszakítás.

A hormonális fogamzásgátlás okozta funkcionális meddőség gyógyszerrel jól befolyásolható, de a művi terhességmegszakítás után bekövetkezett kürtkárosodás vagy elzáródás csak in vitro fertilisatio (IVF) útján gyógyítható.

Egyes vélemények szerint a hormonális fogamzásgátló szer csak elfedi az amúgy is meglévő menstruációs zavart. Ezzel szemben – véleményem szerint – a hormonhatás nem elfedi, hanem előidézi a nemi működés zavarát, ami cikluszavarban és meddőségben nyilvánul meg.

A polgári kormány több szociális kedvezmény biztosításával igyekszik fokozni a fiatal nők szülési kedvét, ami az 1981-ben bekövetkezett természetes fogyas megszüntetése érdekében történik.

Orvosként a következő szakmával kapcsolatos, szaporodást elősegítő javaslatok jutottak eszembe.

Kezdő gyakornok koromban láttam, hogy egy ideig a méhlepényt, máskor a köldökzsinórvért gyűjtötték a szülész nők. Akkor még jégtáblás hűtőszekrény működött, de tele volt méhlepénnyel és kórbonctani vizsgálatra tárolt abortumokkal. Az állami vállalatok darabonként fizettek a méhlepényért és az üvegekben felfogott, köldökzsinórból levett vértért. A méhlepényből emberi használatra alkalmas hormonkészítményeket, a vérből pedig immunanyagot állítottak elő.

Manapság divatosá vált összejtartalma miatt a méhlepény tartós tárolása, amit majd egy esetlegesen bekövetkezendő betegségben lehet felhasználni. A méhlepény speciális tárolása igen költséges, amit az állam magára vállalhatna, és születésnap ajándékként felajánlhatná az újszülötteknek. Így nemcsak a gazdagok biztosíthatnák egészségük megőrzését, hanem mindenki, mert az egészség védelme mindenkit megillet.

Másik lehetőség a prae-natalis genetikai diagnosztika terén kínálkozik. A trisómiák – elsősorban Down-kór – szűrése nem egységes módszerrel történik, mert a megbízható vizsgálathoz szükséges anyagok költségigényesek.

Olyan esetekben, amikor alapos gyanú merül fel az egyéb módszer alkalmazásával kapott eredmény alapján genetikai betegségekre, ott ingyenessé kellene tenni a molekuláris genetikai diagnosztika antenatalis elvégzését. Ezzel biztonságossá lehet tenni az egészséges magzat kihordását. A családra és társadalomra nézve is nagy terhet ró a beteg magzat megszületése, de egy megbízható módszer alkalmazásával biztos kórisme felállítására kerülhetne sor.

Boda prof javaslatára 1968-ban Gellén a fiziológiás terhességek megszakítása alatt vért vett az anyáktól, és speciális eljárással kimutatták, hogy foetomaternalis transzfúzió következik be. Az anyától vett vérkenetben megjelent a foetalis vörösvértest. Emiatt következik be Rh negatív anyánál az isoimmunisatio (első szülés, interruptio, spontán abortus, extrauterin graviditás után, lepénytápadási rendellenesség, korai lepényleválás, amniocentesis, paratranszfúzió, szervtranszplantáció, régebben sovány lányoknak étvágygerjesztés céljából intramuscularisan adott vér) (26).

Az anyai vérben keringő magzati eredetű sejtek adták az ötletet arra, hogy hátha fel lehet használni a prae-natalis diagnosztikában. Közben felismerték, hogy az anyai vérplazmában magzati eredetű szabad DNS-molekulák is keringenek, amelyeket a magzatra specifikus DNS-szakaszoknak ma már a magzat nemének meghatározására és a magzat Rh D genotípusának a vizsgálatára a gyakorlatban alkalmazzák.

A számbeli kromoszóma-rendellenességek (21-, 13-, 18-trisómia) diagnosztikájában is az anyai vérben keringő szabad DNS vizsgálata 100%-osnak bizonyult. Monogénes betegségekben nagy kockázatú házaspárok esetén, ha a terhességmegszakítás nem elfogadható, akkor a praeimplantációs diagnosztika jön szóba.

A klinikailag azonosított terhességek 15%-a korai vetéléssel végződik, melynek hátterében az esetek zömében az embryo spontán kromoszóma-rendellenessége áll (27).

In vitro fertilizációt követően a 6-10 sejt blastocystából a zona pellucidán ejtett nyíláson át távolítanak el egy-egy blastomerát. A prae-embryo fejlődésében nem okoz károsodást, mert a sejtek totipotensek. Mivel az in vitro fertilisatio jelentős részben a beteg életkora miatt történik, lehetőség nyílik a prae-embryo aneuploidia szűrésére.

Németországban tilos az embryoval kísérletezni. Lehet viszont azt tenni a pronucleus stádiumban, amikor bár már behatolt a petesejtbe a spermatozoon, de a két mag még nem

olvadt össze, tehát még nem embryo. Az embryológiai határt az utolsó menstruáció utáni 24., vagyis a 22. postconceptiós hétben adták meg. Az embryo-splitting, azaz a klónozás során a 32 sejtés embryót is fel lehet darabolni, és az egyes darabokból lehet önálló egyedeket felnevelni.

Az intracytoplasmatic sperm. injection (ICSI) módszer lényege, hogy egyetlen spermatozoonfejet beinjekcióznak egy petesejtbe. Az lényegtelen, hogy honnan ered ez a spermafaj, a mellékheréből vagy a heréből is származhat.

A fejlődési rendellenességek 15%-ának hátterében lévő magzati kromoszóma-rendellenességek kimutatása érdekében a nem invazív praenatalis tesztelés (NIPT) a legalkalmasabb. Az anyai perifériás vérből terhesség alatt kinyerhető magzati – sejtől független – „szabad” DNS-en alapuló vizsgálat. Származását tekintve az anyai „szabad” DNS főként a csontvelőből, a magzati pedig elsősorban a méhlepényből származik (28).

Végül, de nem utolsósorban hangot kellene adni annak, hogy a szülés vezetése és a szülészobai ellátás ingyenes. A választott szülészeti személyzet honorálása ne a családot terhelje – ami sok nőt visszatart a szüléstől –, hanem egyéni biztosítás útján a választott biztosítót.

*A rákszűrés kampányjellege miatt csak részeredményekkel jár. Ha viszont a család minden tagját ellenőrzi a házi orvos, akkor egy bekövetkezett rákos megbetegedés a családban neki presztízsveszteséget jelent. Egri főorvos koromban nálam járt egy külföldi professzor és azt mondta, egy jól működő házi orvos mellett elképzelhetetlen, hogy a család nőtagja corpus vagy collum carcinomában meghaljon. A házi orvos a család legfiatalabb női tagját a menarche-tól a menopausáig nyomon követi. Tudja, hogy milyen vizsgálatokat kell elvégezni ahhoz, hogy megelőzzék az említett rákos megbetegedést. Ez vonatkozik a család férfi tagjaira is.*

*Amennyiben a házi orvos pl. nőgyógyász (kolposcop és oncocytológiai vizsgálat végzésére alkalmas), vagy urológus (rectalis vizsgálat, esetleg cystoscopia) szakorvos, akkor az alapellátáson kívüli munkájáért honorárium illeti. Érvényesíteni lehetne a bonus-malus rendszert a biztosítás terén. Aki rendszeresen aláveti magát a rákszűrésnek, az bónuszban részesül, aki pedig nem, annak nagyobb biztosítási összeget kell fizetni.*

*A Szegedi Orvostudományi Egyetem Szülészeti-Nőgyógyászati Klinikáján dolgoztam 25 évig. Pályázatot útján elnyertem a Heves Megyei Kórház közel 200 ágyas szülészeti-nőgyógyászati osztályának osztályvezető főorvosi állását, majd megyei szakfőorvosi kinevezést is kaptam.*

*A rendszerváltás Egerben ért. Skandináv szintű szakmai ellátás történt a szakmai kollégium megállapítása szerint. 1990 májusában azonban elrendeltem, hogy az osztályon belül, munkaidő alatt – az egészségügyi dolgozók kivételével – tilos magánbetegek fogadása. Egy héten belül – a főigazgató aktív részvételével – bizalmatlansági indítványt terjesztett az osztály orvosi kara a főigazgató elé. Ha az intézkedés az orvosok pénztárcáját érinti, akkor a legaljasabb hazugságra is képesek. Ezért megváltam az állásomtól.*

*Amennyiben legalább háromszorosára nem emelkedik az orvosok fizetése, úgy nehéz lesz állami intézményben a magángyakorlatot megszüntetni, noha tudom, hogy törvénytelen más betegek ellátásának rovására pénzürt előnyt juttatni, és ez morálisan is elítélendő.*

*A nyár folyamán urológus barátomnál jelentkeztem vizsgálatra. Ő nagyon figyelmes volt velem szemben, míg mások, ha kollégát látnak ácsorogni, úgy tesznek, mintha nem vették volna észre. A szocializmusban versenyhelyzet alakult ki, ezért megtiszteltetésnek tartottuk, ha kolléga belénk helyezte a bizalmát. Most lerázzák magukról még a segítségnyújtás*

lehetőségét is az orvosok. Nem kopogtattam a rendelő ajtaján, vártam soromra, nehogy megsértsem a várakozókat. A folyosón rám kérdezett egy hölgy, aki a röntgenleletét várta: „Maga is ide vár?” „Nem” – mondtam. „Nézze, az, aki cédulát tart a kezében és bekopogott, azonnal megkapta a leletet, én pedig már 1,5 órája várom a leletemet.” Egy ajtón mentek be, ugyanazon készülékkel vizsgálták őket, de a cédulás beteg fizetett, ezért azonnal lelelezték.

Szerintem a magas szintű gyógyítás nem pénz kérdése, anélkül is elérhető alapos tudással és kellő empátiával. Elsősorban a gyógyszeres és műtéti gyógyításra gondolok, nem protézis-beültetésre, vagy transzplantációra, ami valóban igen költséges. No, de pénzért anteponálni lehet a csípő- és térdprotézis beültetését? Hát demokrácia ez? Az sem demokrácia, ahol pénzért meg lehet venni az egészséget ugyanazon a helyen, ahol más meghalhat, amíg rá kerül a sor.

Gusztustalannak tartom a külön szobát is állami intézetben. Aki teheti, az magánklinikán vegyen külön szobát, és operáltassa magát ott, de ne irritálják a kispénzű többséget. Aki soronkívüliséget akar élvezni, mert vagyoni helyzete ezt megengedi, az fizessen olyan biztosítást, ami után jár a megkülönböztetés.

A leendő könyvemből mellékelek egy részletet, ami a terhességmegszakítás után bekövetkezett petevezeték-elzáródás miatt alkalmazott in vitro fertilisatióról szól. Az asszisztált reprodukció nagyon költséges, de az OEP nem tesz különbséget az önhibáján kívül és a saját hibájából bekövetkezett meddőség között. Önhibáján kívül lehet a férfi oligospermias, ami nem elégséges a petesejt megtermékenyítésére. Lehet önhibáján kívül meddő a nő, ha betegek a petefészkei, pl. polycystás ovarium syndroma (PCOS).

A terhességmegszakítást követő mechanikus vagy funkcionális meddőség bekövetkeztéért maga a meddővé vált nő a felelős.

Tegyenek lépéseket azoknak a fiatal házaspároknak az érdekében, akik önhibájukon kívül az igen költséges in vitro fertilisatióra kényszerültek. Az átlag életszínvonalat biztosító fizetésük nagy része a beavatkozás előtti gyógyszeres kezeléshez szükséges. A szűkös anyagi helyzet és a sikertelen beavatkozás miatt sokan lemondanak az ismételt kísérletről. Ha kevesebb lenne a kezelési költség, többen vállalnák a nem veszélytelen gyógyszeres kezelést és műtéti beavatkozást.

Az in vitro fertilisatio esetén az előzetes hyperstimulatio költséges volta miatt tegyenek különbséget az önhibáján kívüli és a művi vetélést követő meddőség között az előbbiek javára. Azóta mindenkinél ingyenessé vált a beavatkozás előtti hormonkezelés.

(A kormány minden asszisztált reprodukciós intézetet megvásárolt, és az IVF előtti kivizsgálást és kezelést 2020. 01. 01-i hatállyal ingyenessé tett.)

## Irodalom

1. Farkas M., Kovács L., Vörös Z.: Van-e luteolyticus hatása emberben az Enzaprost-F (PGF2-alfa) cervikális tablettának? Kísérletes orvostudomány 1988,2.110-124.
2. Farkas M.: Oralis fogamzásgátlók hatása a termékenységre. Medicus Universalis 1995,12.: 539-548.
3. Farkas M., Szabó E.: Intramuscularis, prolongált contraceptivumok. Magyar Nőorvosok Lapja, 1970, 33. 316-318.

4. Farkas M., Jakobovits A., Viski S.: Depo-Provera (depo-medroxyprogesterone acetat) alkalmazása során szerzett tapasztalatok. Magyar Nőorvosok Lapja, 1971. 34: 548-552.
5. Elek Cs.: A fogamzóképeség zavarai, Golden Book, 1996.
6. Sas M., Farkas M.: Pozitív családtervezés, Az orvostudomány aktuális problémái, 1979,35. 99-162.
7. Baird Model for follicle selection and ovulation: lessons from superovulation DT. J. Steroid Biochem 1987,27. 15-23.
8. Urbancsek., Bárándi Zs., Sztanyik L.: Szervezeten kívüli megtermékenyítés, 287-380. In: Urbancsek J.-Papp Z.: Nőgyógyászati Endokrinológia, Springer, 1997.
9. Farkas M.: A fogamzásgátlás és méhen kívüli terhesség kapcsolata. Medicus Universalis 1994,6. 345-353.
10. Farkas M., Oroján I., Kovács I.: A kürtmeddőség eredete, kórismézése és kezelése, Orvosképzés, 1986, 61. 14-33.
11. Ács N.: A reprodukív sebészet aktuális kérdései, Nőgyógyászati-Szülészeti Továbbképző Szemle, 2011, 4. 144-148.
12. Farkas M.: A szexuális úton terjedő betegségek és következményeik, Medicus Universalis, 1996, 215-228.
13. Urbancsek-Rábe: Asszisztált reprodukció, Springer Hungarica, 1994, 23.
14. Bernard A.: Asszisztált reprodukció. 241-263. In: Doszpod J., Cseh I.: A szülészeti és nőgyógyászati aktuális kérdései, Medicina, 1999.
15. Stevan G. Kaáli: A meddőség korszerű diagnosztikája és kezelése, Medicina, 2006, 75.
16. Doszpod J.: A méhen belüli magzat, Medicina, 2000, 317.
17. Steptoe P. Cs., Edwards R. G.: Birth after the reimplantation of a human embryo. Nature. II.: 1978. 366.
18. Csaba I.: (1989) Művi megtermékenyítés szerepe hazánkban, különös tekintettel az IVF és GIFT-re, Magyar Nőorvosok Lapja, 52: 259-262.
19. McPherson N. O., Zander-Fox D., Vincent A. D., Lane M.: Combined advanced parental age has an additive negative effect on live birth rates-data from 4057 first IVF/JCSI cycles. J Assist Reprod Genet. 2018,35(2)279-287.
20. Steven J. Ory: Elektív egyes embriótranszfer: Már nem elektív. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018. 2,84-85.
21. Iffy L.: Kommentár. Nőgyógyászati és szülészeti továbbképző szemle, 2008. 4. 155-157.
22. Judi Packer – Tursman: Hogyan csökkenthető a császármetszések aránya? Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2015, 4. 186-189.
23. Bacskó Gy.: A császármetszés javallatai. 296-313. In: Papp Z.: A perinatológia kézikönyve, Medicina, 2016.
24. Szatmáry F. P.: Tények és gondolatok a magzati elektronikus monitorizálásról napjainkban. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2016. 4. 164-173.
25. Papp Z.: Előszó, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2016. 162.
26. Boda D., Gellén J.: Orvosi Hetilap, 1968, 109. 1631.
27. Lauren Hibler Carlos, MD Olga Grechinhina, MD Olga M. Sfakianaki MD. MPA: Korai vetélés 1. rész, Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2018, 1. 29-33.
28. Nagy Gy. R.: Kommentár. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2017, 4. 188-191.

## Menopauza-tünetcsoport kezelése

Klinikofarmakológiai vizsgálatra kaptuk az Ambosex néven forgalomba hozott intramuszkulárisan alkalmazható készítményt, ami 40 mg ethinyl-oestradiolt és 4 mg methyltestosteront tartalmaz (Kőbányai Gyógyszerárugyár, Gedeon Richter). Öregebb kollégám ajánlott a páciensek kezelésének kivitelezésére és hormoncytológiai vizsgálatok elvégzésére. A dolgozat a *Therapia Hungaricában* 1962-ben, majd 1963-ban Magyar Nőorvosok Lapjában is megjelent (1).

Menopauza alatt a petefészekhormonok által vezérelt utolsó menstruációs vérzést értjük. Ez a természetes menopauza, ellentétben a petefészek műtéti eltávolítását, vagy sugárkárosodását követő mesterséges (sebészi) menopauzával.

Mások szerint a menopauza „*cessatio mensium*” (vérzésekimaradás) a klimaktériumon belül az utolsó szabályos uterinális vérzés, amelyet egy évig nem követ újabb.

A menopauza hazai átlagban 49 év körül van. Az ennél fiatalabb, illetve idősebb korban bekövetkező menopauza a korai, illetve késői menopauza elnevezést kapta.

A menstruációs zavarok idejét a változás korának is nevezik, melynek a menopauza előtti szakasza a praemenopauza, azt követő pedig a posztmenopauza. A kettőt együtt szokták klimaktériumnak is nevezni, amely átmeneti (változó) életkort jelent. A menopauza helyett helytelen a „klimax” kifejezés, amely eredetileg csúcspontot, orgazmust jelent, és tévesen használják a klimaktérium helyett.

A menopauza nem csak az utolsó havivérzés időpontját jelenti, hanem a nő menopauza utáni életszakaszát is, beleértve az időskort is.

A Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász Szövetség, a FIGO Nomenklatura Bizottsága szerint a klimaktérium a menopauzát megelőző és az azt követő néhány év. A menopauza (havi szünet) az élettani havivérzés megszűnésének időpontja.

A klimaktérium a nő életének meghatározott időszaka, amely években fejezhető ki. A menopauza a klimaktériumon belül egyes esetekben pontosan meghatározható időpont, amely egyénenként dátumszerűen adható meg általában, és a nő életében meghatározott időpont.

A klimaktériumon belül megkülönböztetünk ún. pre- és posztmenopauzát, melyek további két szakaszra oszthatóak, ezért korai és késői premenopauzáról, illetve korai és késői posztmenopauzáról beszélünk.

Míg a premenopauzális vérzészavarok háttere nagyrészt az ováriumok (petefészek) diszfunkciós működésének következménye, addig a posztmenopauzális vérzések igen gyakran organikus elváltozások következményei.

Más megítélést igényel a premenopauzális vérzészavarok, és más megítélést a postmenopauzában jelentkező haemorrhagia (aciklusos vérzés) (2).

Említést érdemel, hogy mind a pre-, mind pedig a posztmenopauzális vérzészavarok esetén még ma is található endometritis tuberculosa. A genitális tuberkulózis a női meddőség okát képezi, mert a kürtök elzáródnak és kontrasztanyag vizsgálatnál rózsafűzérhez hasonlítanak.

A klimaktériumban felszínre kerülő funkcionális és organikus változások nagy része már a 35-40. életév között felismerhető. A fertilitás a kor függvényében csökken, ami már a 30-35. életévben kifejezett, manifesztté viszont csak a 40. életév után válik.

Ilyenkor hiszik azt a nők, hogy nem eshetnek teherbe, és nem védekeznek. A mégis előforduló peteérés azzal a veszéllyel jár, hogy terhesség következik be. A szoknya korca egyre szűkebb lesz a terhesség – nem a myoma – növekedése miatt, amit orvosi javallat alapján sem lehet megszakítani. A megszületett magzat 21-triszómiás (Down-kór). Ezért a posztmenopauzális időszakban is érdemes fogamzásgátlót alkalmazni.

A klimaktérium kezdetét általában a 45. életévnek jelölik meg. A menopauza az 50. életévhez van közelebb. A menarche (első havivérzés) az utóbbi évtizedekben antepónálódott ( $13,2 + 0,5$  év), a menopauza retroponálódott ( $48,6 \pm 0,36$  év), ami az átlagos életkor meghosszabbodásával jár.

Az adrenarache folyamatát genetikai tényezők határozzák meg, míg a női gonadarche egyik alapvető feltétele, hogy a megfelelő testtömeg legalább 15%-ának zsírszövetnek kell lenni. A serdülőkori erős menstruációs vérzés eredeti tényezője érelváltozás vagy ritkán tumor (embryonalis sarcoma) (3).

A menarche utáni két évben a ciklusok több mint fele anovulatiós, amihez hozzájárulhat a PCOS, cukorbetegség, hyper- vagy hypothyreosis, hyperprolactinaemia és bizonyos gyógyszerek (antiepilepticumok).

Az esetenként előforduló amenorrhoeás periódussal bevezetett erős menstruáció leginkább anovulatióra utal, de bőséges vérzések esetén vérzési rendellenességre kell gondolni.

A szakirodalomban sokat vitatott kérdés, hogy a menarche minden esetben ovulatiós vérzés-e? A legtöbb esetben ösztrogénmegvonásos vérzés, de tapasztaltunk bifázisos ciklust követő vérzést is, ami azt jelenti, hogy történt peteérés (ovulatio).

Az obstrukciós és funkcionális meddőség eredetét vizsgálva azt tapasztaltam, hogy sok esetben a menarchét követő első közösülés után terhesség, a művi vetélés után pedig meddőség következett be. A teherbe esés elleni védekezésnek már a menarchét követő időben helye van, mivel a művi vetélésnek súlyosabbak a következményei, mint a fiatal korban elkezdett fogamzásgátlásnak.

A változó korban vagy menopauzában is bekövetkezhet peteérés, amivel a rendellenes vérzés vagy a vérzés kimaradása esetén nem számolnak. Öregebb kollégám felesége, állítása szerint 49 éves volt, amikor befejezetlen (abortusz inkompletusz) vetélés miatt műszerrel fejeztem be a vetélést. A kórlapból azonban kiderült, hogy 50 éves volt.

A petefészkek eltávolítását (mesterséges vagy sebészi menopauza) követően a szervezetben vegetatív és organikus elváltozások következnek be, amelyek megkeserítik egyes nők életét.

A klinikán az volt a gyakorlat, hogy nőgyógyászati műtételnél 50 év felett – az alapbetegségtől függetlenül – eltávolítjuk a petefészket. Van, aki azt javasolja, hogy kellő mérlegelés alapján még 50 éven felüliek petefészket is érdemes meghagyni.

Én az ellenkezőjét tapasztaltam, csak intubáltam az 50 éves beteget, a kollégám operálta. Újszülöttfőnyi rugalmas falú, tiszta bennékű valódi petefészkekiszűtőt távolított el. Egy év múlva a másik oldali petefészkekből kiindult ciszta miatt kellett ismét megoperálni.

A tubust a gége rendellenes anatómiai helyzete miatt csak nyárssal tudtam intubálni, ami nyilván egy év alatt nem változott meg, de az altató orvosnak nem sikerült intubálni.

A második műtét során a prof presztízszokok miatt inkább hagyományos módon rendezte el a beteg altatását, mert a kollegina jól helyezkedett a pártban.

A menopausa klinikai neuroendokrinológiáját a szerző új megvilágításban mutatja be. A menopausa időpontját az utolsó petefészek termelte hormonok hatására jelentkező méhvérvzésben határozta meg (3).

A menopausa átlagosan 50 éves életkorban jelentkezik, de több állapot miatt (alultápláltság, kétoldali oophorectomia, dohányzás) korábbi életkorban is jelentkezhet. A multiparitás viszont későbbi életkorra tolja el a menopausát.

A perimenopausa 4-5 évig tartó időszaka alatt a neuroendocrin változások sorozatának.

„A reprodukív működések megszűnését követő életszakaszt pedig climacteriumnak nevezzük.” A legelfogadottabb kémiai mutatója a keringő vérben lévő anti-Müllerian hormon szintjének a meghatározása (3).

A praemenopausa időszakát az átmeneti vérzészavarok jellemzik, amelyek átlagosan 47,5 éves életkorban kezdődnek és 2-3 évig tartanak. A vérzések az ösztrogénhatások (progeszteronhiánya, mivel anovulatio áll a háttérben) következtében endometriumatypia, illetve carcinoma kialakulásához vezethetnek.

Menopausa idején a petefészek tömege 10 g alatti, térfogatuk csökken, a kötőszövet állománya növekszik és vérellátásuk hanyatlik.

A petefészek öregedési folyamatában meghatározó szerepet töltenek be a bennük lévő mitochondriumok működési zavarai: számuk csökken és bennük az oxidatív foszforiláció folyamata elégtelenné válik, az utóbbi háttérben a mitochondrialis DNS-mutáció állhat (4).

A klimaktérium tarda fogalmán a késői menopauzát értjük, ami – a menopauza az 50. életévhez van közelebb (55 éven felül) – fiziológiás állapot, nem kóros tünet.

Míg a menopauza tarda fiziológiás állapot, addig a klimax praecox, illetőleg a menopauza praecox minden esetben kóros állapot.

A klimaktérium lefolyásában megkülönböztetünk fiziológiás és kóros klimaktériumot. Az előbbiben csak kismértékben vezetnek szubjektív tünetekhez a lezajló neuroendocrin változások. A kóros klimaktérium esetén megkülönböztetünk pre- és posztmenopauzális tüneteket.

A premenopauzális vérzészavarok háttérben az endometrium (méhnyálkahártya) glandularis cysticus hyperplasiája, és petefészek perzisztáló folliculusok állnak. A vérzészavarok organikus háttérét a myoma jelenti.

A posztmenopauzális vérzészavar oka is lehet benignus folyamat, de tekintélyes aránnyal szerepelnek méhnyak- és méhtrákók (endometrium karcinóma). Szabály: Minden pre- és posztmenopauzális zavar esetén frakcionált curettage-t kell végezni!

Ha a daganat fiatal leánygyermekkorban fejlődik a pubertas előtt, akkor a másodlagos nemi jelleg idő előtti kialakulása a fokozott ösztrogénhatással magyarázható.

Pseudopubertas praecox következik be, a hónalj és szeméremszőrzet kinő, a külső nemiszervek az ivarérett nőkéhez hasonlóak. Megnő a méh, menstruáció praecox következik be, ami anovulatiós ciklust jelent.

Ivárerett korban a tünetek olyanok, mint fogamzóképes korban, vagy ösztrogéntúlsúly esetén. Matrónakorban kifejezettebbek a tünetek. Vérzékes rendellenességek észlelhetők, a méh megnagyobbodik (myoma), a hüvely cytológiai képe tüszőhormonhatást mutat.

Androgenizáló tünetek: arrhenoblastoma, hypernephroma. A daganat heresejtes elemeket tartalmaz, és herehormont termel, ami férfiasító hatással van. Menstruáció elmarad, emlő visszafejlődik. A bőr alatti zsírszövet megkevesbedik, hangja elmélyül. Férfias szőrzet alakul ki, a csikló megnagyobbodik. Ha a petefészek állományában mellékherecsírák jelentkeznek, férfiasodást okoznak.

Az ösztrogénhormont termelő daganatok inkább jóindulatúak, míg az androgéneket termelők inkább rosszindulatúak. Gyakorlati megfigyelés, hogy a petefészek ösztrogén-termelő daganatai fiatal korban antepónálják az első menstruáció idejét, viszont a menopauzában lévő nők megőrzik fizikai és esztétikai szépségüket, de szellemi frissességük sem csökken. Mindkét korcsoportban könnyen diagnosztizálható a kóros elváltozás nőgyógyászati vizsgálattal, amit a mindenkor elvégezhető, veszélytelen ultrahangvizsgálat megerősíthet. A bőr jó turgora is felhívja a figyelmet arra, hogy az orvos hormontermelő daganatra is gondoljon. Az ösztrogén fenntartja az idősebb nők szellemi frissességét is.

A menopauza-tünetcsoport karakterisztikusan ösztrogénhiány következménye.

A változások és tünetek lehetnek morfológiai és funkcionális változások.

Morfológiai változások: a folliculusok száma a petefészekben csökken, és tartalékai a menopauzáig kimerülnek.

Az ovariumok (zona reticularis) stroma hipertrófiája és hiperpláziája figyelhető meg, ami androsztendiontermeléssel jár együtt. Az ösztrogén-precursor androsztendion főleg a mellékvesében termelődik, és a májban, zsírszövetben, vázizomzatban, a vesében és az agyban metabolizálódnak ösztroinná. Az ösztroin is kötődik az ösztrogénreceptorokhoz, így ösztrogénhatást fejt ki. Ezért van az, hogy a kövérek kevésbé szenvednek a klimaxos panaszok miatt. Különösen a korpulens nőkben jelentős folyamat a zsírszövetben az androgén precursorok átalakulása ösztrogénekké, amely ellensúlyozza a petefészkek gátlását.

A funkcionális változások közül a legszembetűnőbb a reprodukciós képesség elvesztése.

A menopauza-tünetcsoport kezelésére addig hatásosan alkalmazták a különböző ösztrogéneket, de ún. megvonásos vérzéssel kellett számolni. Ennek elkerülése céljából alkalmazták a hím nemi hormonnal történő kezelést, ami pedig a beteg virilisatióját idézte elő.

A két hormon együttes hatásától vártuk a mellékhatások (megvonásos vérzés, virilisatio) csökkenését. A libidót a kezelés fokozza, gyomorpanaszokat nem okoz.

Gyakornok koromban kedvenc tanársegédem bizalmasan megsúgta, hogy frigid nőknek 10 mg methytestoszteront ad, és látványosan javítja a szeretkezési vágyat.

A kieséses panaszokkal jelentkező betegeket intermittáló, ún. „leszoktatásos” módszerrel gyógyítottuk. A hőhullám, fáradékonyság és fejfájás 10 napig tartó kezelés után 1 tablettás adagtól is megszűnik.

A készítmény hatásosságát és a mellékhatások hiányát sexualhormon-meghatározásokkal és vaginalis hormoncytológiával ellenőriztük.

Megállapítható, hogy a hormonhatás csak az 5. nap után kezd érvényesülni, aminek magyarázata a régebbi idő óta ismert latentidő. Az Ambosex hatására az acidophil index jelentősen emelkedett. Ezzel szemben a csak ösztrogénnel kezelt betegünkénél mind az acidophil,

mind a karyopiknotikus index emelkedése következett be. Az ösztrogén anyag mindkét indexet emeli, míg az androgén csak egy bizonyos mértékig fejt ki stimuláló hatást a hüvely nyálkahártyára, a készítmény további adagolásának gátló hatása van.

A menopauzában óriási mértékben fokozott gonadotropin (FSH) kiválasztást mind a tüsző, mind a hím nemi hormon gátolta, sőt a két hormon synergismusban volt.

A készítmény androgén komponense fokozta a libidót, az ösztrogén anyag a vulva és hüvely eutrophiás állapotát biztosította anélkül, hogy az endometrium proliferációját okozná.

Ezen hatások révén a készítmény biztosította a matrónakorban lévő nőkben a vita sexualis és hormonikus nemi közösülés (euparaunia) feltételeit.

A csak ösztrogénnel és ösztrogén ± androgén kombinációval kezelt betegeknel a hormonhatás az 5. nap után kezd évényesülni. Az Ambosex-kezelés hatására az acidophil-index jelentősen emelkedett. Ezzel szemben a csak ösztrogénnel kezelt betegeknel mind az acidophil-, mind a karyopiknotikus index emelkedése következett be. A kezdeti stimuláció eredménye lett az acidophil-index emelkedése, a gátló hatás következménye pedig a karyopiknotikus index változatlan értéke.

Az enyhébb fokú panaszokat naponként egy tabletta, a súlyosabbakat naponként 2 tabletta Ambosex eredményesen kiküszöbölte, még virilisatiót sem okozott (1).

A nők 50%-ánál a hóhullámokat palpitáció, fejfájás és szédülés kísérheti, míg a kövér nők jelentős hányada észrevétlenül éli meg a klimaktérium időszakot. A hóhullámok a törzsön ascendálva jelentkeznek és 30 másodperctől 5 percig tartanak. Adrenalin, forró kávé, pszichés inger hóhullámokat vált ki, amit a szerotonin anyagcsere zavarával magyaráznak (2).

A nők 8%-ánál a menopausa 40 éves kor előtt következik be. A nők 10%-ánál kísérő tünet nélkül szűnik meg a havivérzés. A középkorú nők 75%-ának voltak hóhullámai.

A klimaktérium jellegzetes pszichológiai tünetei: szorongás, kimerültség, feszültség, emocionális mobilitás, ingerlékenység, hangulatváltozás, szédülés és alvászavar.

Az ösztrogén és progeszteron közvetlenül kötődik az idegsejtekhez és módosítja azok működését. A pszichés változás a hormonhiány miatt jön létre, amit az osteoporosis bizonyít. A korábbi pszichológiai problémák esetén, pl. alacsony önértékelés, önmegvalósítási törekvés, erősebbek lesznek a menopauza során.

Akik egyoldalúan investáltak a szülésbe és gyermeknevelésbe, pszichés dystress állapotába kerülnek a posztmenopauzális időszakban. A pszichológiai dystress kezelése nem hormon szubsztitúció. „Empty nest syndrome” – az utolsó gyermek elhagyja az otthonát – következik be. Elmebetegségek, depressio climacterica, melancholia involutiva nem fordul gyakrabban elő menopauzában. Az antropológiai vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a természeti népeknél a nők nem szenvednek klimakteriális tünetek miatt.

Az urogenitális rendszer ösztrogénhiányos állapotára az atrophia jellemző. A húgycsőben és hólyagnyakban ösztrogénreceptorok vannak, ezért a ciklikus változások a vizeleti traktusban is jelentkeznek. Csökken a szövetek véráramlása, a szövetturgor, az aminosavak beépítése, a szöveti anyagcsere.

Az endometrium, a hüvely és az alsó vizeleti traktus hámja elvékonyodik, sorvad. Dysuria és gyakori vizeleti inger lép fel.

Csökken a szexuális aktivitás, de az ösztrogén + progresztin adása nem fokozza. Azok a nők, akik orgasztikus kapacitásuk csúcsát a 30-as éveik közepére érik el, azoknál nagyobb az orgazmusképességük a késői, mint a korai felnőttkorban.

A hüvelyhám glikogéntartalma megfogyatkozik, a Döderlein-pálcák és a tejsavtermelő baktériumok eltűnnek, ezért a hüvely pH-ja lúgos arányban tolódik el. Emiatt érzékennyé válik a sérülésekkel és fertőzésekkel szemben. A hüvely szárazzá válik, mert a nedvesség csökken, emiatt gyakori a dyspareunia.

A klimaktériumban első helyen állnak a vizelettartási elégtelenség okozta panaszok, a vizeletinkontinencia már a 35. életévtől jelentkezhet. Leggyakoribb formája a stressz, illetve urge inkontinencia.

A klimaktérium a bőrben is kedvezőtlen változásokkal jár. A bőr száraz, körmök töredeznek, haj száraz, arcon acne jelentkezik, a bőr rohamosan ráncosodik, mert a kötőszövet elasztikus rostjaiban degeneratív változás jön létre, a kollagén jelentősen csökken az ösztrogénhiány miatt.

Menopauzában, ha az arc bőre kisimul, megszépül, gondolni kell hormontermelő daganatra.

„A petefészek-működés csökkenésének első hormonális jele a vérben az inhibinszintek csökkenése, míg a perimenopausális átmenet kezdetének az első változását a keringő vérben folyamatosan emelkedő tendenciát mutató folliculus stimuláló hormon (FSH) szintek tükrözik. A női ivarsejtek folyamatos és felgyorsult ütemű csökkenésekor a fennálló petefészek rezerv nagyságát a szérumban mérhető anti-Müllerian-hormon (AMH) szintek jelzik.” (3).

Jól ismert tény, hogy az anti-Müllerian-hormont a granulosa-sejtek, illetve a granulosa-sejt-tumorer termelik. A menopausa jelentkezése időpontjának a legelfogadottabb biokémiai mutatója, a keringő vérben lévő anti-Müllerian-hormon szintjének meghatározása.

Az AMH termelése független a petefészkekben érvényesülő gonadotrop hormonok hatásától. A hormon növekvő szintje közel állandó a petefészek-ciklusok alatt.

Primer ovarialis elégtelenség (POI) esetében a hypergonadotrop hypogonadismusra utaló eltérések miatt az anti-Müllerian-hormon szintjének mérését indokolt elvégezni.

A fogantatási képtelenséget illetően elmondható, hogy a 3 ciklusnapon mért emelkedett FSH-szintek és a 2,8 pmol/l (0,4 ng/ml) alatti AMH-szintek rossz prognózisra utalnak. Fiatal elsődleges amenorrhoeában szenvedő nőkben a POI gyakorisága akár 10% is lehet.

A primer petefészek-elégtelenség okai között említi a szerző a steroidhormonok szintézisét végző enzimek defektusait is. A saját korábbi vizsgálati eredményeink azt igazolják, hogy ugyanezen enzimek defektusai következhetnek be a steroidhormonok toxikus (nemcsak a dohányzás) hatására, ami miatt másodlagos amenorrhoea léphet fel.

A praemenopausában jelentkező vérszavarok kezelésében a hormonális fogamzásgátló készítmények adása is szóba jön, mert visszaszorítja az FSH szintjét, és ezzel az ösztrogén termelése is normalizálódik átmenetileg.

POI autoimmun eredetű is lehet 4-30%-ban. A petefészkek gametogenetikai kapacitásának csökkenésében az első hormonális jel az inhibin-B-termelés hanyatlása a granulosa-sejtekben. Fontos tényező, hogy az FSH fokozza az aktivin termelését a granulosa-sejtekben.

Az ösztrogénhormonok agyi hatását az ösztrogénreceptor alfa és béta közvetíti. A béta típusú ösztrogénhormonok az agykéreg frontális lebenyében és a kisagyban található.

A menopauza idejére folliculusok már alig találhatók a petefészekben. A hypophysis válaszkészsége a klimaktériumban változatlan marad, a csökkenő perifériás hormonszint negatív feed-back révén drasztikus gonadotropinszint (FSH, LH) emelkedést eredményez.

A petefészekben viszont változatlan marad a tesztoszteron- és az androsztendiontermelés. A zsírszövetben és izmokban az androsztendion ösztroonnal konvertálódik, de ez nem képes helyreállítani az ösztrogéndeficitet.

A relatív androgén túlsúlyát magyarázható a posztmenopauzában nem ritka hirsuitismus, seborrhoea és alopecia, valamint a lipid és lipoprotein-anyagcsere kedvezőtlen változása.

A klimaktériumot a vazomotoros tünetek vezetik be, mint a hőhullámok, éjszakai izzadás, alvászavarok, melyek jóval a vérzés végleges elmaradása előtt jelentkeznek, és a menopauza után évekig fennállhatnak.

A neuroendokrin változások a hangulatváltozás, a libidó elvesztése, memóriaromlás, koncentrációs képesség csökkenése, ingerlékenység.

Az urogenitális traktus és a kötőszöveti rendszer változásai csak a vérzés végleges elmaradását követően lépnek fel, de a cardio- és cerebrovascularis megbetegedések, valamint a kóros csonttrikulás és az ösztrogénhiányos állapot következményei.

Feltételezik, hogy a hőhullámok kiváltásának triggerje a hypothalamus receptorai-ban van. Az LH-Rh secretio magasabb azon nőkben, akiknél a hőhullámok gyakoribbak, melyek LH-pulsusokkal járnak. A beta-endorfin opioid peptid szintje a hőhullám kezdetén változik. A catecholaminok, az adrenalin, nordrenalin oki tényezőként szerepelnek a hőhullámok genézisében. A férfiak és a fiatal lányok ösztrogénszintje is alacsony, és ennek ellenére nincsenek hőhullámaik, de az ovarialis dysgenesisben szenvedő lányok is mentesek a vasomotoros zavaroktól.

Az ösztrogének hatást gyakorolnak a női agy működésére is. A hypothalamusban található testhőmérséklet-szabályozó központok működésében zavart okozhatnak, aminek következtében hőhullámok és vasomotor tünetek jelentkezhetnek. A hőleadást biztosító mechanizmusok fokozott aktiválódása következtében alakulnak ki a hőhullámok és az arcon lévő értágulatok melegségérzéssel és enyhe szédüléserzéssel. Embernél is szabályozott a test belső (mag) hőmérséklete, és annak optimális tartományban való tartása, ami a normális agyi működések fenntartása érdekében szükséges.

A perifériás szövetek változó hőmérsékletét a gerincvelő több úton közvetíti a hypothalamus alapi részén elhelyezkedő hőszabályozó központok felé.

„A maghőmérsékletet a testben mélyen lévő termoreceptorok érzékelik, amelyeknek száma az agyban kiemelkedően magas.”

A szerző szerint a menopausalis hőhullámok kezelésében ígéretesnek látszik a nem peptid alapú neurokinin B-receptor antagonisták bevezetése, de megoldást jelenthetnek a PCOS, pubertas praecox és számos pszichiátriai betegségek kezelésében is.

„Az ösztrogének neuroprotektív hatásai szintén jól ismertek, hiányuk a szellemi teljesítmény hanyatlásához vezet, illetve megnö az Alzheimer-betegség kialakulásának kockázata.” (3).

Kovács Kálmán, a kórbonctan, majd a neuroendokrinológia szegedi kutatója elhunyt prae- és postmenopausában lévő nők nucleus infundibularisainak vizsgálata alapján írta le az ott lévő egyes sejtek hypertrophiáját: sejtek, a sejtmagok, a sejtmagvacskák, Nissl-szemcsék növekedését (5).

(Kovács Kálmán gyakorlatvezetőm volt, akitől azt tanultam meg, hogy új dolgokat úgy lehet felfedezni, ha a régi tankönyvi tételeket meg tudjuk cáfolni.)

Hrabovszky Erik szintén magyar kutató közölte, hogy az említett sejtek nagy mennyiségben expresszálnak ösztrogénreceptor, kisspeptin-neurokinin messenger RNS-t, ezzel ellentétben a dinorfin gén csökkent expresszióját lehetett kimutatnia nucleus infundibularisban (6).

Összefoglalva: elmondható, hogy a hypothalamus nucleus infundibularisában bekövetkező morfológiai és funkcionális változások azt bizonyítják, hogy az ott lévő neuroszekretorikus sejtek meghatározó szerepet töltenek be a női reproduktív működésekben.

A klimakteriális panaszok az ovarialis deficit következtében jelentkeznek, ezért logikusan vezetett ahhoz a koncepcióhoz, hogy csakis a hormonpótlás lehet az oki terápia. Világszerte alkalmazták a conjugált equine ösztrogéneket, de nem volt mono szubsztancia.

A szintetikus ösztrogének, pl. ethinyloestradiol magas ösztrogénaktivitással rendelkeznek. Erős, májaffinitásuk miatt előnytelen.

Az ösztradiol szubsztitúció távlatilag is igen hatásos a bőr, urogenitális változások, osteoporosis és cardiovascularis megbetegedések megelőzésében.

A hormonpótló kezelésnek fiatalító hatást tulajdonítanak. Vannak hátrányai is, mint az endometrium carcinomák számának emelkedése, ami gesztagénkezeléssel kiküszöbölhető. Az ösztrogén-gesztagén kombináció mellett a méhtrákók számának csökkenését észlelték. Az emlőcarcinoma pathogenezisében játszott szerepét illetően ellentmondások a vélemények. Az elhízás előnytelenül befolyásolja az ösztrogénterápiát.

Az orális conjugált ösztrogének a vékonybél mucosájában ösztronná konvertálódnak, és felszívódás után ösztronként kerülve a vena portae rendszerbe, illetve a májba, ahol 90%-uk is inaktiválódik (first pass effectus).

Másik hátránya a „bolus effectus”, ami szerepet játszhat a kedvezőtlen májeffectusban.

Transzdermális alkalmazása esetén a hormon a bőrön keresztül jut a keringésbe, és így elkerülhető a first pass effectus a májban. A kisebb adagban bevitt ösztrogén változatlan formában, ösztradiolként lép be a keringésbe és jut el a végszervek ösztrogénreceptoráig.

Az enterohepatikus körforgás vagy „second pass effectus” során a keringő ösztrogének az alkalmazási módtól függetlenül pusztítják a májat, ahol egy részük az epével kerül a bélbe, onnan felszívódva ismét a májba jut.

Az implantátumokat a bőr alá helyezik, de mellékhatás esetén nem felfüggeszthető, az orális és transzdermális úttal szemben. Másik hátránya a tachyphylaxis, amikor az ösztrogénszint hirtelen megemelkedik.

A hüvelykrémek conjugált ösztrogént és ösztriolot tartalmaznak, ezért alkalmasak a genitourinális panaszok és hüvelyszárazság megszüntetésére.

A Dienoestrol krém kivonták nálunk a forgalomból, alapos megfontolások alapján a hormonkezelésben a kevés adagú természetes ösztrogén-gesztagén kombinációra kell törekedni. Másik lehetőség a 3 havonta adott medroxy-progeszteron-acetat (MPA), vagy

retroprogeszteron, ciproteron acetát, Trisequeter, Levonorgestrel, antiandrogén hatású szer adása is.

A hormonkezelésnek vannak abszolút és relatív ellenjavallatai. A fogyás, a fogamzásgátlás (szintetikus ösztrogének) a praemenopauzában, de még 50. év közelében is előfordulhat tüszőrepedés és terhesség.

Az androgén anyag az atrophias hüvelynyálkahártyára bizonyos mértékig stimuláló hatást fejt ki, azonban további adagok esetén már gátló befolyása van. Ezt a tényt saját korábbi androgén-ösztrogén készítménnyel (Ambosex) végzett vizsgálataink is megerősítették.

Az ösztrogén + androgén hormonkombináció hatásmechanizmusát a következőképpen foglaljuk össze:

1. A kieséses panaszok szupprimálása tekintetében a két hormon között szinergizmus állapítható meg.
2. A két hormon együttes alkalmazásával a megvonásos vérzés fellépése megakadályozható, mert az ösztrogén kisebb mennyisége különösen hím nemi hormonnal kombinálva, az endometrium proliferációját nem idézi elő.
3. Az ösztrogén hormon mellett az egyébként is kisebb mennyiségben alkalmazott metil-tesztoszteron virilizációs tüneteket nem okoz.
4. A menopauzában óriási mértékben fokozott gonadotropin (FSH) kiválasztást mind a tüsző, mind a hím nemi hormon gátolja, sőt e vonatkozásban a két hormon szinergizmusban van.
5. A készítmény androgén komponense fokozza a libidót, míg az ösztrogén anyag a vulva és hüvely eutrófiás állapotát biztosítja anélkül, hogy az endometrium proliferációját okozná. E hatások révén a készítmény biztosítja a matrónakorban lévő nőkön a vita szexuális és eupareunia feltételeit.
6. Kedvezőek a készítmény anyagcserehatásai. Az ösztrogénhormon nem csökkenti a hím nemi hormon anabolikus hatását. Mindkét hormon kedvezően befolyásolja a kalcium anyagcserét. Mindkét hormon elősegíti a csonttörés gyógyulását és a posztmenopauzás oszteoporózis javulását a matrixra gyakorolt anabolikus hatás révén.

Tapasztalataink szerint enyhébb fokú panaszokat naponként 1 tableta, súlyosabb panaszokat naponként 2 tableta Ambosex alkalmazásával eredményesen kezelhetjük. Mellékhatást a készítménytől nem észleltünk. A készítménnyel szerzett tapasztalataink kedvezőek, ezért a menopauza-tünetcsoport kezelésére igen alkalmasnak tartjuk.

A hormonpótló kezelés csökkenti a szívizombetegséget és a csontritkulást.

Az Alzheimer-kór, stroke és vastagbélrák rizikóját csökkentik, mivel ösztrogénreceptorokat fedeztek fel az agyban.

Növeli az embolia és csontritkulás kialakulásának esélyét.

Az ösztrogénhiány a fogak elvesztését gyorsítja.

A Raloxifen ösztrogénszerű hatást mutat a szívben és csontokban.

Fitoösztrogéneket a szójababban találtak, a jamsz gyökér diosgenint tartalmaz.

Az ischaemiás stroke kockázatát fokozza.

Növeli a koszorúér-betegség kockázatát.

A vénás tromboembolia kockázatát fokozza.

A petefészekrák kockázati tényezői:

Multiparitás, elsődleges meddőség, endometriosis, korai menarche, késői menopausa.

Petefészekrák csökkent kockázatával hozható összefüggésbe: tubalekötés, multiparitás, az orális fogamzásgátlók.

Postmenstruációs vérzésben (PMB) az 5 mm-t meghaladó endometriumvastagság alapján 96%-os biztonsággal azonosítható a méhtestrák. Ezzel szemben 5 mm-nél vékonyabb endometrium észlelésekor 4% a betegség fennállásának az esélye. Menopausa kezelésére is jó a Depo-Provera (medroxy-progeszteron-acetát).

A környezeti ösztrogének és gyógyszerek a sejtmagi és citoplacenterikus ösztrogén-receptorokon keresztül szabályozzák az ösztrogén érzékeny gének átíródását. A női nemi hormon változókorban kialakuló hiánya így szerepelhet kóroki tényezőként különböző betegségek kialakulásában (7).

„A változókorban nem az ovulatio visszaállítása a cél, hanem a hormonreceptorok hormonkötődésének biztosítása a tünetek csökkentése érdekében.”

Hajnáczy felsorolja azokat a géneket, amelyek termékei fontos szabályozó szerepet játszanak a DNS-replikáció és repair folyamatában. Az említett gének működése a petefészek működését károsító hatásokkal – dohányzás és citosztatikus kezelés – határozzák meg az ovariumok rezerv kapacitását és a reprodukív életszakasz hosszát.

## Menopausa-tünetcsoport kezelése Motilium tablettával

Vizsgálatokat végeztünk a Kőbányai Gyógyszerárugyár Motilium nevű készítményével, ami 10 mg domperidonum hatóanyagot tartalmaz.

A domperidone a neurolepticumokkal rokon szerkezetű vegyület, és azon szervekhez hasonlóan növeli a szérumprolactinszintet.

A menopauza egyik legkellemetlenebb velejárója a haspuffadás. A Motilium antido-pamin szer, ami stimulálja a hypophysis produktív elválasztását. Fő hatásai: a gastro-duodenalis motilitás szinkronizálása, helyreállítja a normális gyomormotilitást, növeli a nyelőcső perisztaltikáját, elősegíti a gyomorürülést, regulálja a pylorus kontrakcióit.

A menopauzában lévő nőknél az epigastriális teltségérzést, abdominalis feszülést, a gyomortartalom regurgitációját megszünteti, különböző eredetű hányinger csökkentésére is alkalmas.

Saját eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a domperidon hatóanyagot tartalmazó tablettá kedvező hatást ért el mind a gasztrointestinalis panaszok, mind a hõhullámok gyakoriságának csökkentésében, mind a sebészi kasztráció után a spontán létrejött menopauzában.

A készítményt természetes és sebészi kasztráció után kialakult menopauzában lévő panaszok megszüntetésére alkalmazzuk (8).

A laboratóriumi eredmények azt igazolták, hogy spontán menopauza idején az FSH-szekreció fokozása mellett emelkedett a 17-ösztradiol-koncentráció is, ami az urogenitalis traktus eutrophiás állapotának helyreállításában játszhat szerepet.

Régebbi irodalmi adatok szerint a méheltávolítás nagyfokban megváltoztatja a szexualitást. A kasztráció után csak kb. 30%-ban marad meg a libidó. Az ovariectomia önmagában nem változtatja meg radikálisan a szexuális magatartást. Sokkal nagyobb jelentősége van ebből a szempontból a mellékvese eredetű androgéneknek. Az ösztrogének adagolása nem alkalmas a frigiditás kezelésére.

Hazai vonatkozásban Rapcsák és mtsai. (9) vizsgálták a nőgyógyászati műtétek szexuális életre gyakorolt hatását, szerintük a műtétek után bekövetkező változások oka lehet anatómiai és lehet pszichés. Hüvelyi méheltávolítás esetén az orgazmus és a libidó nem változik. Amennyiben azonban a műtét az ovariumok eltávolításával jár, abban az esetben már tapasztaltak változást. Hasi méheltávolítás esetén azt a hatást még kifejezettebbnek találták. A libido- és az orgazmusváltozás a különböző műtéti megoldások esetén nem mindig párhuzamosak.

Takács professzor egyik menopauzáról szóló könyvét meleg barátsággal dedikálta.

Szerinte az ovariumok ösztrogéntermelése a menopauza után még hosszú ideig fennmarad. Ezért a domperidone adása ebben a korban eredményes lehet, annál is inkább, mert a mellévesekéreg szekreciós rátája a klimaktériumban szűkül.

Az ösztrogénhiány következtében csökken a prolactinszint, viszont az ACTH és TSH szintjei nem mutatnak változást. Az AMH-szintek az életkorral csökkenő tendenciát mutatnak, és szoros összefüggésben vannak az UH-val kimutatható antrális folliculusok számával (10).

A csökkenő ösztrogén/androgén hányados ad magyarázatot az arcon észlelhető fokozott szőrzetnövekedésre.

Az endometrium carcinómában szenvedő nők petefészkének növekedése miatt több androgént termelnek.

Praemenopausában egyes petefészektumorok és PCOS-ben jelentősen megnő az andorsztendion elválasztása a petefészkekben.

Az AMH-szintek mérése segítséget jelent a PCOS kórismézésében is (3).

A menopauza után csökken a prolactin koncentrációja, és a korrallal változik.

A domperidone annak ellenére, hogy dopaminantagonista, ugyanúgy emeli az FSH-szintet, mint a bromocriptin, ami dopaminagonista, noha a szérumprolactinszint a kezelés hatására éppen ellenkező irányban változik. Domperidone hatására az LH értéke nem változott, még bromocriptin adása után emelkedett az LH-szint.

A humán prolactin legjelentősebb szerepe emberben a szaporodási funkciókkal kapcsolatos.

A magzatvíz prolactinkoncentrációja magasabb, mint az anyai szérumé, noha az a terhesség folyamán emelkedik.

Terhesség végére a prolactinszint a kezdeti érték 7-10-szeresére emelkedik, de a legmagasabb prolactinszint a magzatvízben található. Az extrapituiter eredetű (amniális és chorialis) prolactintermelődés mellett szól az a tény, hogy a terhesség alatt adott bromocriptin az anya prolactintermelését gátolja, a magzatvíz magas prolactintartalma pedig változatlan marad.

A deciduálisan átalakult endometriumból származó prolactin azonos a hypophysisből eredővel mind biokémiailag, mind biológiailag. A magzatvízben jelenlévő prolactin

forrása az egész terhesség folyamán az endometrium. Ezt bizonyítja, hogy a decíduálisan termelődött prolactin könnyen áthatol a magzatburkon, míg az exogén módon adott csak korlátozott mértékben jut keresztül. A méhből származó prolactin termelődésének és gátlásának mechanizmusában a progeszteron, mint primer stimuláló hormon játszik fontos szerepet.

A terhesség alatti pituiter, és az extrapituiter eredetű magas prolactinszint miatt a terhességmegszakítás után az FSH, LH aránya megváltozik, ami mindaddig fennmarad, amíg a prolactinszint spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására nem csökken olyan mértékben, hogy LH-pulzáció következhesen be.

A háromfázisú Tri-Regol tablettával történt egyhavi kezelés hatására – méréseink szerint –, a szérumprolactinszintben nem következett be szignifikáns eltérés.

A mért értékek azt bizonyítják, hogy a kétfázisú Anteovin tablettá tartós használata után sem következett be hyperprolactinaemia.

Az alacsony prolactinszint klinikai jelentősége csekély, csupán az emlőrákban szenvedő betegek esetében lehet a prolactinszint változása prognosztikai jelentőségű (10). Ezzel szemben a hyperprolactinaemia az ovulatio gátlásával vagy a sárgatest elégtelen működésének előidézésével meddőséget okozhat.

Postmenopausában az ösztrogének szintézise a mellékvesében termelődő androszteroidon zsírszöveti aromatizációja útján valósul meg. Ezt igazolja az a tény, hogy a kétoldali oophorectomia után csak minimális mértékben csökken az ösztrogén metabolitok vizelettel történő ürülése.

A petefészkek eltávolítása után a keringő androszteroid szintek csak minimálisan csökkennek. A diurnális ingadozás a mellékvese-eredet mellett szól.



# Az oszteoporózis rizikótényezői, epidemiológiája, diagnosztikája és kezelése

(Medicus Universalis, 1995. 3, 3-14.)

## Osteochin vizsgálata

(Népegészségügy, 1991. 72. 129-138.)

„Az újabban »néma járványnak« nevezett posztmenopauzális oszteoporózis széles körű egészségügyi jelentősége kétségtelen. Ennek magyarázata nemcsak a betegek óriási számában, hanem az egészséget és az életet is veszélyeztető következményeiben rejlik. A combnyaktörések miatti halálozás pedig Angliában nagyobb, mint a méhráké és az emlőráké együttesen (11).

Az oszteoporózis olyan anyagcsere-csontbetegség, amelynek lényege a csontszövet mennyiségének megfogyása anélkül, hogy a megmaradt csont minőségileg eltérne a normálistól (osteopenia) (11).

Osteomaláciában a csontszövet egészéből izoláltan a szervesetlen állomány (hidroxipatit) fogy meg.

Az oszteoporózis a csont tömegének a megkevesbedése a szerves és szervesetlen állomány arányának megváltozása nélkül.

Nincs olyan gyógyszer, ami képes lenne az elveszett csontállományt hasonló minőségű és jó szilárdságú újjal pótolni.”

„Napjainkban az oszteoporóziást polietiológiájúnak tekintik. A korábbi elméletek bizonyítottan helyes elképzeléseit megtartva több faktor határozza meg, hogy kialakul-e és milyen mértékben a csonttrikulás. Ilyen főbb faktorok: a mechanikai terhelés mértéke, táplálkozási (kalciumbevitel), hormonális státus (parathormon, szomatotropin, kalcitonin és ösztrogénmegvonás), és végül halmozódott defektusok a csont újraképződése során.”

„A csontváz tömege a menopauza után jelentősen csökken, de ez a változás megelőzhető, ha a beteget hormonkezelésben részesítjük. Ma már alig kétséges, hogy a menopauza okozta ösztrogénhiány idézi elő legfőképpen a posztmenopauzális csonttömegvesztést, amit inkább a szekunder oszteoporózisok közé kell sorolni.

Vannak vizsgálatok, amelyek magyarázatot adnak arra, hogy nőkben miért gyakoribb az oszteoporózis előfordulása. Azoknak a nőknek, akiknek mindig is szabályos ciklusai voltak, magasabb az ágyéki gerinc csontsűrűsége ( $1,27 \text{ g/cm}^2$ ), mint azoknak, akiknek a kórtörténetében vérzés-rendellenesség váltakozott a szabályos periódusokkal ( $1,18 \text{ g/cm}^2$ ). Az ágyéki gerinc-csontsűrűség mindkét csoportnál alacsonyabb azoknál, akiknek sosem volt szabályos ciklusuk ( $1,05 \text{ g/cm}^2$ ).”

„Megállapították, hogy az oszteoporózisos nők cinkürítése nagyobb, mint a normális csontásványianyag-denzitású, azonos életkorú egészségeseké. A nagyobb cinkürítés mind a posztmenopauzás, döntősen trabekuláris porózisban, mind a szenilis, döntően a kortikális csontrendszeret érintő oszteoporózisban megfigyelhető. Lehetséges, hogy a hiperincúria a fokozott csontreszorpciót jelzi.”

„A laktáció (szoptatás), korai menopauza, valamint az infertilitás (meddőség) negatív hatással van a csontokra. Ezzel szemben a terhesség, valamint az antikoncepciensek tartós szedése kedvező hatással van a csonttömegre. Gyakorlati megfigyelés viszont, hogy a terhesek körében fokozódik a fogszuvasodás a szervezet dekalcinációja miatt.

„Heves megye eltérő lélekszámát figyelembe véve, közel 7000 oszteoporotikus beteg élhet a megyében. A combnyak töréseit számítva évente mintegy 160 törésnek oszteoporózis lehet a hátterében.

Becslés szerint az oszteoporotikus eredetű combnyaktörés gyógykezelése 6,75-8,20 millió líra átlagban (4,5-5,5 ezer dollár) (15). Harmincezer combcsonttöréssel számolva ez kb. 200-250 milliárd lírát (135-165 millió dollár) jelent évente (1989-ben).”

„Az 50 évesnél idősebb nők hátfájásai esetén föl kell vetni az oszteoporózis lehetőségét. A betegek különösen a nyugalmi helyzetből mozgásba történő átmenetnél panaszkodnak („minden csontom fáj”): a gerincsigolyák kompressziója miatt banális terhelés következtében heves hátfájdalmak lépnek fel. A betegek testmagassága tekintélyes mértékben csökken: 10-15 cm-rel is a normális 5 cm helyett (régi szoknyájuk „magától” hosszúvá vált).

Korán feltűnik a fokozott mellkasi domborodás, az ágyéki gerinc kímélő kényszertartása („özvegy púp”, ami súlyos kyphosis). A tövisnyúlványok nyomásérzékenyek. A kompressziós törések a gerinc megfelelő szintjén jelentkező fájdalmakban nyilvánulnak meg. A törésekre jellemző, hogy minimális trauma hatására alakulnak ki (a csigolyatestek bikonaktivitása [halcsigolyák]) (12).

Diagnosztikájában a fizikális vizsgálatot követően elsőrendű fontosságú volt a radiológiai vizsgálat. A röntgenképen (célzott csontfelvétel) a kortikális réteg elvékonyodása és a spongiosa redukálódása látható: csigolyáknál ez a rámaszerkezetben nyilvánul meg. Röntgenképen csak 25-60% ásványianyag-veszteség válik láthatóvá.

Bizonyítást nyert, hogy az orsócsont középső részén mért csonttömegérték a későbbiekben kialakuló összes törés valószínűségének fontos indikátora.”

„A törési index a törések gyakoriságát fejezi ki, ami nőknél a 60. életévtől kezdődően növekedik.

Mivel a törési index növekedése kb. a 60. évtől kezdődik, ezért az ösztrogénpótlást legalább eddig az életkorig kell folytatni. Nőknél a törési küszöb hamarabb következik be, mint férfiaknál, az oszteoporózis előfordulásának gyakorisága az életkor előrehaladásával nő. A 60. életév körül a csontveszteség mintegy 30%-os, és így röntgenológiaiilag is kimutatható.”

„Kétnergiájú röntgensugár-abszorpciometria (Duel-energy X-ray abszorpciometria = DEXA).

Egyre nagyobb figyelmet szentelnek a kiegyensúlyozott kalciumforgalomnak a csonttömegvesztés elkerülése érdekében. Menopauzában 800-1500 mg kalciumbevitel van szükség. A táplálkozási szokásokon belül különösen a tejben gazdag ételek fogyasztását ajánlják. A kalcium felszívódásának elősegítésére D-vitamin adása szükséges.

„Új terápiás lehetőség az oszteoporózis kezelésére az Alpha D3 (alfacalcidol), mely aktív D-vitamin-metabolit.”

„A kalcitonin olyan peptidhormon, ami a csontban folyó rezorptív folyamatokat hatékonyan gátolja. E célra az embernél hosszabb biológiai fékezési idejű lazackalcitonin kerül alkalmazásra. Az intramuszkuláris kiszerezési formán kívül megjelent a kalcitonin orrspray.”

„A fluoridionok beépülnek a hidroxilcsoport helyére a hidroxiapatitba, a fluoroapatit kristályok stimulálják az oszteoklasztok újszövetképződését. A fluorid a csont újraképződésének a serkentésére szolgál. Az ivóvízzel bevitt nagy mennyiségű fluorid az alumíniummunkások csontsűrűsödését idézte elő.”

Az anabolikumok egyes adatok szerint nemcsak rezorpciógátló, hanem csontfelépítő hatással is rendelkeznek. A tesztoszteronhiány oligospermiát okoz a pubertás és fiatal felnőttkorban. Oligospermia esetén csökken a lumbalis és csípőcsont ásványianyag-tartalma.

„A parathromon amino-terminalis fragmentjének szubkutan adagolása 1,25-dihidroxid-D-vitamin szájon át történő szedése mellett. Hosszú távú parathormon-adagolás a perifériás csontok denzitásának csökkentéséhez vezet.”

„Micalcalc injekció a csontrezorpciót mintegy másfél éven át jelentősen gátolja. E gátlás havi 1 ampulla Retabolilal kombinálva, legalább 3 évi tartalmúvá nyújtható. Új készítmény az orrspray.”

## Oszteoporózis-progressziót gátló szerek

Az utolsó évtizedben végzett kutatások igazolták, hogy az időben elkezdett ösztrogénpótlással a posztmenopauzás fokozott csontlebontást fékezni lehet.

A vita tárgyát az képezi, hogy az ösztrogéneket milyen formában és mekkora adagban kell adni, és a menopauza után mennyi ideig tartson a kezelés. Az ösztriol, ellentétben a konjugált ösztrogénekkal és az ösztradiollal, hatástalan a csontokra. Egyetértés van abban, hogy az ösztrogénkezelést korán kell elkezdeni, mert a csonttömegvesztés fokozódása már a petefészkek működés csökkenésekor megindul. A kezelés 3 évtől 10 évig terjedhet.

Az ösztrogének csontlebontást gátló hatása pontosan nem ismert. Egyesek szerint a csontoknak nincsenek ösztrogénreceptorai.

A Mayo Klinika egyik kutatócsoportja vizsgálatait a hormonális receptorokra összpontosította annak ismeretében, hogy az androgének és az ösztrogének fontos regulátorok a csont metabolizmusában.

Vizsgálatokkal igazolták, hogy az élő csontsejteknek nemcsak androgén-, hanem ösztrogénreceptorai is vannak.

Új magkötő technikát használtak hipotézisük bizonyítására. Világosan kimutatták, hogy nemcsak az oszteoblasztnak, hanem a csont minden sejtjének vannak receptori. Mennyiségük a human endometrium receptoraihoz mérhető. Megállapíthatják, hogy a nemi steroidok (ösztrogén és androgén) szerepet játszanak a csont újjáépítésében.

Sok adat szól amellett, hogy a hatást a kalcitonin közvetíti, mert a menopauza után csökkent kalcitoninszintet találtak, illetve az ösztrogénkezelés bevezetése után a kalcitoninszint emelkedését észlelték.

Manapság az ösztrogén megelőzőként, és nem a már manifeszt oszteoporózis kezelésére adják.

A klimakterikus panaszok csökkenthetők a menopauzában alkalmazott hormontartalmú tapasszal is. Az ösztradiol bőrön át is bejuttatható a szervezetbe, ami lehetővé teszi – a kis hormonmennyiségek ellenére – a mellékhatásmentes kezelést. Az Extraderm tapasz 17-béta-ösztradiolt tartalmaz, ami gyorsan felszívódik. Az orális dózis 1-5%-a is elegendő a hatás eléréséhez. A tapaszról 1 cm<sup>2</sup>-ként napi 5 µg hatóanyag szabadul fel. A tapaszokat heti kétszer kell cserélni. A nők 20-30%-ának napi 25 µg, 10%-ának 100 µg/nap hatóanyag szükséges. A tapasz alkalmazása után már a plazma ösztradiolszint a korai folliculáris fázisnak megfelelő (30-100 pg/ml). A tapasz eltávolítása után a hormonszint néhány óra alatt erősen csökken, ezért a kezelés gyorsan megszüntethető.

Tiszta progeszteron (medroxy progeszteron-acetát) készítménnyel a menopauzát követő 3 éven belül az oszteoporózis megelőzhető (Provera tabl. 5 mg és 10 mg).

A biszfoszfonátok prifoszfonát analógok, amelyek a csont hidroxipatit kristály felszínéhez kötődnek, és gátolják az oszteoklasztnak csontlebonthatását. Az etidronat hatásos a posztmenopauzás oszteoporózisban napi 5-10 mg/kg adva szájon át, két héten keresztül. Adható azoknak a nőknek is, akik nem szedhetnek ösztrogéntartalmú készítményeket, de eredményes lehet olyan esetekben is, ahol a kalcitoninkezelés hatástalan.

A kísérletes vizsgálatokat követően a klinikai eredmények is igazolták a 200 mg ipriflavone-t tartalmazó Osteochin tabletták előnyös hatását a csontritkulás kezelésében. Az ipriflavone nem közvetlen a csontra hat, hanem az ösztrogénhatást fokozva a kalcitoninszekréciót serkenti. Patkányokban ipriflavone hatására emelkedett a szérumkalcitonin-szint, fokozódott a csontok ásványianyag-tartalma, és csökkent a csöves csontok törékenysége. Előnyösen hat a csontanyagcserére, képes megállítani a betegség progresszióját, a csonttömeg csökkenését, és időarányosan kedvezően befolyásolja a törések számát. Szent-Györgyi Albert után Gábor Miklósnak könyve jelent meg a flavonoidok kutatásával kapcsolatban (13).

Az oszteoporózis kezelésében az ösztrogénen kívül anabolikumok adásával is értek el jó eredményeket. Azonban soha nem sikerült röntgenológiai vagy hisztológiai bizonyítani a csonttömeg növekedését, jóllehet a panaszok csökkentek, a kalcium- és nitrogénegyensúly pozitív lett, és a törések száma csökkent. Ugyanígy a nagy kalciumadagok – részben infúzióval – bejuttatása a szubjektív panaszok enyhüléséhez vezetett, de a remisszálást nem lehetett kimutatni.

A thiazid típusú vízhajtók nagy fokban csökkentik a kalcium vizelettel történő ürítését (kalcituria). A thiazidokkal kezelt magas vérnyomásban (hipertónia) szenvedő betegek csontdenzitása megnő.”

## Új csontot képző kezelés

Az anabolikumok egyes adatok szerint nemcsak reszorpciógátló, hanem csontfelépítő hatással is rendelkeznek. A tesztoszteronhiány oligospermiát okoz a pubertás és fiatal felnőttkorban. Oligospermia esetén csökken a lumbális és csípőcsont ásványianyag-tartalma.

Az orális készítmények közül legalkalmasabbnak a konjugált ló-ösztrogén, a Premarin tablettát bizonyult. Napi adagja 0,625 mg. A Trisequens-f tablettát mindkét hatóanyagot tartalmazza. A szerek adására csak akkor kerülhet sor, ha nem áll fenn abszolút vagy relatív ellenjavallat.

Az 1-alfa (OH)-D3 metabolit, vagy alfacacidol a D-vitamin metabolitjainak szintetikus analógja. Alkacidol szintetikus prekursor, mely a májban kalcitriollá, azaz aktív D-vitaminná alakul, mely serkenti a calcium felszívódását a bélből, és gátolja a parathormon szekrécióját. Közvetlen serkentő hatást fejt ki az oszteoblasztok működésére is. A vizsgálat célja az alfa-kalcidol kezelés hatására bekövetkező postmenopauzális csonttömeg-elváltozás értékelése volt olyan esetekben, amikor az ösztrogén adása ellenjavallt, a betegek a hormonpótlást nem óhajtották.

A kezelés előtt és egy évvel a kezelés után, DEXA módszerrel (Lunar) mérték a csontdenzitást, a lumbális csigolyákban (L2-L4), valamint a femur fejében. Megállapították, hogy alkacidol hatása felfüggeszti a kialakuló postmenopauzális osteoporosist, használata során a csonttömeg növekedését tapasztalták, adagolása biztonságos, szövődményt nem okoz (14).

Egy új elmélet szerint az androgénmegvonás mellett jelentkező cardiovascularis események kialakulásában az FSH (folliculus-stimuláló hormon) központi szerepet tölt be. A szív- és érrendszeri metabolikus, mozgásszervi és kognitív hatások elemzése során kiderült, hogy az androgénmegvonás céljából alkalmazott GnRh-agonisták és -antagonisták klinikai hatásáért a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé. Az antagonisták effektívebben csökkentik azt, de a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé. Az antagonisták effektívebben csökkentik azt, de a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé. Az antagonisták effektívebben csökkentik azt, de a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé.

Az FSH és FSH-receptor (FSHR)-szintek magasabbak benignus prostata hyperplasiában (BPH). Régóta ismeretes, hogy az androgénmegvonás közvetlen hatást gyakorol a csontrendszerre, de az FSH csontanyagcserére kifejtett negatív hatása csak az elmúlt években vetődött fel.

Posztmenopauzában lévő nők körében végzett klinikai vizsgálatok alapján a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé. Az antagonisták effektívebben csökkentik azt, de a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé. Az antagonisták effektívebben csökkentik azt, de a szérumszintben bekövetkező változások tehetők felelőssé.

A csontoknak calciumra van szüksége, de ahhoz, hogy a calcium a csontokba kerüljön, D- és K2-vitaminra van szükség. A D-vitamin segíti a calcium felszívódását. A K2 pedig elősegíti, hogy a calcium eljusson a vérből a csontokhoz, és beépüljön.

Az ösztrogénhiányos hajhullásra jellemző, hogy a fejbőr közepén jelentkezik ún. diffúz hajhullás formájában, míg a hyperandrogenizmus alopeciával jár, de lehet ún. „női típusú alopecia”, mert a hajhullás patogenezisét illetően az androgének szerepe nem tisztázott (15).

A prosztaglandinnal kezelt PCOS esetünkben biztosan hyperandrogenizmus volt a hajhullás oka, mert már a pubertas (13 éves) korában kezdődött.

2 × 5 mg PGF<sub>2</sub>-alfa orális alkalmazása ovulatiót eredményezett, és terhesség következett be. Császármetszéssel egészséges fiú magzatot segítettek világra (16).

## Irodalom

1. Sas M., Farkas M., Szegvári M.: Menopausa-tünetcsoport kezelése kombinált oestrogén-androgén (Ambosex) készítménnyel. Magyar Nőorvosok Lapja, 1963,26,337-343.
2. Takács L.: Climacterium femininum, Medicina, 1976.
3. Hajnóczky K.: A menopausa klinikai endokrinológiája. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle, 2019,3,97-104.
4. Broer S. T., Eijkemans M. J., Scheffer G. J. et al.: Anti-Müllerian hormone producte menopause, a long-term follow-up study in normoovulatory women. Steroide. 2005,70,273-283.
5. Sheehan M. D., Kovács K.: The subventricular nucleus of the human hypothalamus. Brain. 1966,89,589-614.
6. Hrabovszky E., Ciofi P., Vida B. et al: The kidaeptin system of the hum hypothalamus sexual dimorphim and relationship with gonadotropin releasing hormone and neurokinin. B. neurona. Eur, J. Neurosci. 2010,31,1984-1998.
7. Magyar Z.: A menopauzális hormonterápia farmakológiája. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle. 2017,1,9-14.
8. Farkas M., Tártsy Cs., Tóth E.: A Domperidon/Motilium alkalmazása spontán és sebészeti menopauza után. Gyógyszereink. 1990,40,275-282.
9. Rapcsák V., Szöllősi J., Sas M.: Nőgyógyászati műtétek hatása a nemi életre. Magyar Nőorvosok Lapja. 1867,30,403-409.
10. Takács T.: Nőgyógyászati endokrinológia. Egyetemi jegyzet. DOTE 1976.
11. Farkas M.: Az osteoporosis rizikótényezői, epidemiológiája, diagnosztikája és kezelése. Medicus universalis. 1995,3,3-14.
12. Kelemen Zs., Gyetvai Gy., Farkas M.: Az osteoporosis gyakorisága Heves megyében. Orvosi Hetilap. 1991. 28. 1535-1537.
13. Farkas M., Gyetvai Gy.: Az osteoporosis eredete és kezelése. Népegészségügy. 1991,72,128-138.
14. Koloszar S., Rajtár M., Gellén J., Kovács L.: A csonttömeg változása alfalcidol kezelés hatására a menopauzát követő időszakban. Magyar Nőorvosok Lapja. 1997,60-117-120.
15. Béres L.: A női hyperandrogenizmus. 177-202. In. Papp Z.: A nőgyógyászati kézikönyve, Medicina, 2016.
16. Farkas Józsa M.: Tüszőrepedés elősegítése prosztaglandin F<sub>2</sub>alfa készítménnyel. Nőgyógyászati és Szülészeti Továbbképző Szemle. 2020,1,40.