

5. fejezet

„Nube solet pulsa candidus ire dies”
(Űzve ködöt, ki szokott sütni ragyogva a nap)

MEDDŐSÉG ÉS FOGAMZÁSGÁTLÁS

Egyetlen spermium befecskendezése a zona pellucida rétegén át a petesejt citoplazmájába számos andrológiai eredetű meddőség kezelését teszi lehetővé. A progenesis és a fertilizáció biológiai részleteinek újabb megismerése szinte beláthatatlan távlatokat tartogat az asszisztált reprodukció számára (Dr. Urbancsek János és Dr. Fancsovits Péter felvétele.)



A WHO meghatározása szerint az egészség nemcsak a betegség hiányát jelenti, hanem általános testi, lelki, szociális és társadalmi „jólétet” takar. Ennek alapján a meddőség betegségeknek, életkrízishelyzetnek tekintendő, és mint ilyen, a beteg (a meddő pár) kérésére kezelendő. A reprodukcióhoz való jog alapvető emberi jog.

A természetes fogamzás feltételei a női szervezetben:

- ▶ a nemi szervek átjárhatósága a hüvelybemenettől a méhen át a petevezetékek hasúri szájadékáig,
- ▶ a tüszőérés és az érett petesejt kiszabadulása,
- ▶ egészséges, funkcionáló petevezeték,
- ▶ havonta felépülő méhnyálkahártya,
- ▶ a petefészek élettani hormontermelése és a nemi szervek élettani válaszreakciója a különböző hormonhatásokra.

A férfi természetes termékenyítőképességének feltételei:

- ▶ az ivarszatorna átjárhatósága,
- ▶ megfelelő számú, alakú és mozgású spermium termelése, az ondó megfelelő összetétele,
- ▶ közöslési képesség,
- ▶ az ondónak a női hüvelyboltozatba juttatása,
- ▶ a Leydig-sejtek normális androgéntermelése.

A MEDDŐSÉG DEFINÍCIÓJA ÉS KIVIZSGÁLÁSA

Meddőségről (sterilitás, infertilitás) akkor beszélünk, ha rendszeres, fogamzásgátlástól mentes, gyermeket óhajtó szexuális élet ellenére egy év alatt terhesség nem jön létre. Ha előzőleg sem jött létre terhesség, úgy primer, ellenkező esetben szekunder sterilitásról beszélünk. (Szorosabb értelemben infertilitás alatt a terhesség kiviselésének a képtelenségét értjük.)

A női reprodukív időszak a 15–45. életévig terjedő életszakaszra tehető. Napjainkban a gyermekvállalás időszaka egyre inkább kitolódik, gyakran a 35. életév után történik az első gyermek születése. Fontos kiemelni, hogy a reprodukív időszak utolsó éveiben, a 37. és 45. életév között a fogamzóképeség mintegy felére csökken.

A reprodukív funkciók szempontjából egészséges pár esetében, ha a nő spontán menstruációs ciklusában az ovuláció körüli időben legalább egy közöslés történik, a terhesség létrejöttének esélye 20%-ra becsülhető. Egy évet (kb. 12 spontán menstruációs ciklust) figyelembe véve az ún. „halmozott” vagy „kumulatív” teherbeesési esély 85%-ra növekszik. Ez azt jelenti, hogy egy év után a gyermekáldás elmaradása miatt jelentkező párok egy részében „feleslegesen” végezzük a meddőségi kivizsgálást, esetleg kezelést, ezen párok esetében a második évben még lehetséges volna a spontán teherbeesés. Mégis a

korábbi évtizedek gyakorlatával ellentétben, manapság nem két, hanem egy sikertelen év után kezdjük el a meddőség okának kivizsgálását. Egyébként a párok kb. 15%-a meddő, és ezek több mint 90%-ában a kezeléseknél köszönhetően végül is bekövetkezik terhesség! A sterilitás gyakorisága az életkor előrehaladásával nő. A terápia elengedhetetlen feltétele a gyermektelenség okának tisztázása, és csak ezt követheti az oki kezelés.

A meddő párok az asszisztált reprodukciós kezelések különböző formáitól várhatják gyermek utáni vágyuk kielégítését. Tágabb értelemben *asszisztált reprodukció* alatt értjük mindazon kezeléseket az egyszerű tanácsadástól az ovulációindukciós kezeléseken keresztül az intrauterin inseminációig, illetve a szervezeten kívüli megtermékenyítésig, melyek célja a valamilyen oknál fogva zavart szenvedett reprodukív működés helyreállítása az ivarsejtek találkozásának elősegítése, asszisztálása útján. A szűkebb értelemben vett asszisztált reprodukció alatt a modern asszisztált reprodukciós technikákat (szervezeten kívüli megtermékenyítés, illetve ennek rokon módszerei) értjük. Az asszisztált reprodukció célja annak mind szűkebb, mind tágabb értelmezésében nem a természet manipulálása, hanem a meddőségben szenvedő párok fertilitási esélyének növelése. A kezelések eredményeként a terhesség létrejöttének esélye hasonló a természetes szaporodási esélyhez (20%), sőt bizonyos esetekben meg is haladhatja azt. Napjainkban azon meddő párok aránya, akik gyermek utáni vágyát az asszisztált reprodukciós eljárások alkalmazásával sem tudjuk kielégíteni, rendkívül alacsony. A kezelt párok terhességeiben a fejlődési rendellenességek gyakorisága nem, a spontán vetélések aránya azonban nagyobb, mint az egészséges populációban.

A meddőség okai a nő részéről

(1) Az **amenorrhoeák** általában *hormonális és/vagy organikus* eredetű meddőséggel járnak. (Részletes leírását lásd a 4. fejezetben.)

(2) **Kürt eredetű meddőség** esetén a **hímivarsejt- és a blastocysta-transzport szenved zavart**. A vékony lumenű petevezetékek salpingitis következtében károsodhatnak, és ez a petevezeték teljes elzáródását eredményezheti, vagy előzetesen a kürtökön sterilizálási céllal ligaturát végeztek, de később a pár mégis szeretne gyermeket. Ilyenkor természetesen lehetetlen az ivarsejtek találkozása, és csak recanalizációs műtét révén vagy szervezeten kívüli megtermékenyítés útján jöhet létre terhesség. A gyulladás okai lehetnek: korábbi lázas vetélés, Chlamydia-fertőzés, gonorrhoea, tuberculosis, pelveoperitonitis pl. perforált appendicitis következtében. Néha teljes elzáródás nem

következik be, csak a tuba (a csillószőrök) funkciója károsodik. Ilyenkor vagy szintén elmarad a fogamzás, vagy a megtermékenyült petesejt, illetve a belőle fejlődő előébrény elakad a kürtben (*graviditas tubaria*). A *kismedencei endometriosis* a petefészkek és a kürtök közvetlen károsodása vagy a peritonealis folyadék összetevőinek megváltozása miatt eredményezhet sterilitást.

(3) Az **uterus myomája** abban az esetben okoz meddőséget, ha az elhelyezkedése kedvezőtlen (pl. submucosus), vagy a kürtök szájadékának kompresszióját okozza. Myoma mellett egyébként bekövetkezhethet terhesség, de az gyakran vetéléssel vagy koraszüléssel végződik. A myoma műtétes eltávolítása nem várandós állapotban indokolt. Akadályozhatja a beágyazódást a méhnyálkahártya polypusa is.

(4) A **cervixnyák rendellenessége** megakadályozhatja a spermiumok feljutását a méhürbe, ezáltal a petevezetékbe. Ha pl. spermiumellenes antitestek vannak benne, a spermiumok már itt elpusztulhatnak. Máskor cervicitis, gyulladós cervixváladék zavarja meg a hímivarsejtek feljutását. A dohányzás a cervixnyák minőségének megváltoztatásával is nehezíti a teherbeesést.

(5) A meddőséget olyan tényezők is befolyásolják, amelyek valójában **nincsenek szoros összefüggésben a nemi szervek működésével**. A nagymértékű *alkoholfogyasztás* és *dohányzás* jelentősen csökkenti a teherbeesés esélyét. Az általános egészségi állapot, a táplálkozási viszonyok (pl. súlyos alul-, illetve túltápláltság) vagy lelki tényezők (súlyos stresszhelyzet, szorongás stb.) is szerepet játszhatnak a meddőség kialakulásában.

A **pszichés eredetű meddőség** lehetőségét csak a pár körütekintő kivizsgálása után, negatív leletek birtokában vethetjük fel. Ebben az esetben a meddő asszonyra általában jellemző, hogy partnerét érzelmi szinten magasra, szexuális szempontból azonban alulértékeli. A gyermek utáni vágygal és a kezelésekkal társát egyre inkább szexuális kontroll alá helyezi, és szerelmi élet helyett fogamzási program szerint irányítja szexuális együttléteiket. A nemi ösztönösség tagadottá, sőt tilossá válik, és a szexuális elégedettség is elveszíti fontosságát, mert az egyetlen cél, a terhesség célja nyom el minden érzelmet. Fontos azt is kiemelni, hogy ezek a meddő asszonyok nagy lelkesedéssel jelentkeznek különböző meddőségi programokra, azonban a protokoll szerinti folyamatokat rövidebb-hosszabb idő után félbeszakítják, majd másik helyen kérnek segítséget. Az is előfordul, hogy ha orvosi beavatkozás mellett bekövetkezik a „kívánt” terhesség, annak megszakításáért folyamodnak. Megfigyelések szerint a pszichés alapon meddő párok esetében az is gyakran előfordul, hogy miután lemondtak a saját gyermekáldásról, örökbefogadást vagy akár sikeres asszisztált reprodukciós kezelést követően rövid időn belül spontán bekövetkezik a terhesség.

A meddőség okai a férfi részéről

Az *andrológiai* eredetű sterilitás három csoportja:

- ▶ *Praetesticularis* okok:
 - ▶ aneuploidia (pl. Klinefelter-szindróma),
 - ▶ Y kromoszóma mikrodeléció,
 - ▶ hormonális (hypogonadotrop hypogonadismus, hyperprolactinaemia),
 - ▶ coitus/erectilis diszfunkció (pszichoszexuális, endokrin, idegi, gyógyszerfüggő),
 - ▶ az ejaculatio zavarai (pszichoszexuális, sebészi, idegi, gyógyszerfüggő).
- ▶ *Testicularis* okok:
 - ▶ congenitalis (pl. cryptorchismus),
 - ▶ immotilis cilia szindróma,
 - ▶ fertőzések eredetű (orchitis),
 - ▶ vascularis (torsio, varicocele),
 - ▶ antispermogén ágensek (kemoterápia, egyéb gyógyszerek, irradiáció, hőhatás).
- ▶ *Posttesticularis* okok:
 - ▶ obstructív (epididymalis),
 - ▶ obstructív (vasalis, vas deferens),
 - ▶ obstructív (urethralis),
 - ▶ mellékhere-gyulladás,
 - ▶ immunológiai faktor.

Nagy általánosságban elmondható, hogy a meddőség hátterében 25%-ban *andrológiai*, 25%-ban *ovulatorikus*, 20%-ban *tubaris*, 20%-ban egyéb okok állnak. A kivizsgálást követően a meddő párok 10%-a a nem tisztázott (ismeretlen eredetű, megmagyarázhatatlan) csoportba kerül. A kivizsgálásokat egy év rendszeres, védekezés nélküli házasság után érdemes elkezdni, míg a korfüggő meddőség miatt a 35 éves vagy idősebb nőknél fél év sikertelen próbálkozás után is fel lehet ajánlani az orvosi segítséget.

A kórelőzmény meddőségben

A *nők* esetében részletesen ki kell térni a meddőség fennállásának idejére, a menstruációs ciklus jellegzetességeire, a megelőző gestációs történésekre (terhességek száma, fogamzás módja, várandósság alatti szövődmények, szülés módja, szülés utáni szövődmények), a krónikus betegségekre, különös tekintettel a várandósság alatti belgyógyászati problémákra, mint pl. a hipertónia, diabetes, lupus, műtétekre, esetleg más intézetben végzett meddőségi kivizsgálás és kezelés részleteire. Fontos az endometriosis tüneteinek a felismerése (dysmenorrhoea, kismencedencei fájdalom), az oligo-, illetve amenorrhoea

és/vagy hirsutismus a PCOS gyanúját veheti fel. A megelőző kismencedencei gyulladás, szövődményes hasi műtét, vagy terhességmegszakítás a tubaris eredetű infertilitás (occlusio, peritubaris adhaesio) irányába terelheti figyelmünket.

A testtömegindex (BMI) normál körülmények között 18,5–25 ttkg/m² között van. Ha az emelkedett BMI (obesitas) ovulációs rendellenességgel szövődik, akár a stimulációra várhatóan szükséges gonadotropinok mennyiségét is előre jelezhetik. A kezelés megkezdése előtt a 30 ttkg/m² vagy e feletti BMI-vel bíró nőbetegeknél mindenképp a testtömeg redukcióját kell elérni, ami önmagában ovulációs ciklusokat eredményezhet a stimulációs kezelés megkezdése előtt. Az alacsony testtömegindexű nőbetegek esetében a testsúly növekedését kell elérni, így az ovuláció létrejötte mellett a petefészek-túlstimuláció valószínűsége is csökkenthető.

Az élvezeti szerek (túlzott dohányzás, alkohol-, kávéfogyasztás, drogok) elhagyását kell javasolnunk.

Fontos anamnesztikus adat, ha a meddő nő anyjának menopausája 45 éves kor előtt jelentkezett, és érdemes rákérdezni a várandósság alatti szövődményekre. Indokolt lehet a familiarisan előforduló problémák feltárása (genetikai betegség, daganatos betegség, belgyógyászati betegségek, thrombophilia stb.).

A *férfiak* esetében az anamnézis felvételekor rá kell kérdeznünk, hogy előidézett-e korábban terhességet, ha igen, annak mi lett a sorsa. Ki kell deríteni a merevedési és egyéb szexuális funkciózavarokat (pl. ejaculatio praecox, impotencia), lezajlott genitourinális infekciókat. Rá kell kérdezni a hereleszállási problémára, és ha volt, az alkalmazott kezelés módjára. A diabeteses férfiak megközelítőleg harmadában ejaculatoricus diszfunkció állhat fenn, gyakori a retrográd ejaculatio a sympathicus perifériás idegek sérülése következtében. Gyanú esetén a post-ejaculatoricus vizelet mikroszkópos vizsgálata elengedhetetlen. A fiatalkori mumpsz (az esetek 70%-ában egyoldali) a here egy-, vagy mindkét oldali atrophiját okozhatja. Ha a vizsgálat időpontjában, vagy azt megelőzően rövid idővel lázas állapot áll/állt fenn, az ejaculatum vizsgálatát érdemes elhalasztani.

Számos gyógyszernek lehetnek negatív hatásai a spermiogenesisre, mint pl. a sulfasalazine, cimetidine, de ezek elhagyása után a szabályos hímivarsejtképzés helyreállhat. A vérnyomáscsökkentő, antipszichotikus és antidepresszáns szerek gyakori okozói az ejaculatoricus diszfunkciónak. A testépítők által használt anabolikus szteroidok a gonadotropinok szintjének csökkentésével redukálják a spermiogenesisist. Vasectomia után szintén csökkenhet a spermiumtermelés, sőt a spermiumellenes antitestek megjelenése tovább ronthatja a spontán létrejövő fogamzás esélyét.

A meddőség részletes kivizsgálása

Fizikális vizsgálat női meddőségben. A bőrön látható acne, a különböző súlyosságú hirsutismus androgén túlsúlyra utalhat. Meg kell tapintani a pajzsmirigyet (göb, struma), a hajlatokban és/vagy a bőrön látható acanthosis nigricans azonnal felveti az inzulinrezisztencia lehetőségét. A másodlagos nemi jellegek vizsgálata könnyen elvégezhető.

A rutin bimanuális vizsgálatkor felismerhetők az introitus és a hüvely rendellenességei. A méh nagyságát, alakját, helyzetét és mobilitását kell leírni. Az adnexumok és a parametriumok tájékán lévő képletek felismerése fontos, a Douglas-üregben, vagy a sacrouterin szalagokon tapintott fájdalmas göbök leginkább endometriosiszt jeleznek.

Az emlők vizsgálata szintén elvégzendő. Ha a beteg elmúlt 35 éves és szuperovulációs kezelés előtt áll, érdemes mammographiát is végeztetni.

A hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely vizsgálata. A ciklus 2–4. napja között határozzuk meg az alaphormonokat, a folliculusstimuláló hormont (FSH), a luteinizáló hormont (LH), a 17β -estradiolt (E2) és a prolaktint. Helyénvaló a szuperszenzitív thyreoidea stimuláló hormon (sTSH) meghatározása is, ha hypothyreosis tünetei állnak fenn, a páciens autoimmun betegségben szenved, továbbá emelkedett prolaktinszint esetén. Ha az sTSH-szint élettani tartományban van, de a beteg anamnézisében vetélés szerepel, az anti-TPO (antitireoperoxidáz) meghatározást is érdemes elvégezni. Ha a fenotípus és az anamnézis, továbbá az emelkedett LH/FSH arány (>2) alapján gyanúnk van PCO-szindrómára, a tesztoszteron, a szexuál hormon kötő fehérje (SHBG) és a dehidroepiandroszteron-szulfát (DHEAS) szinteket is meg kell határozni, valamint célszerű a metabolikus szindróma és az inzulinrezisztencia vizsgálata is. A prolaktinszint értékelése során figyelembe kell venni, hogy diurnális ingadozása van, valamint hogy a stressz, az emlőingerlés, számos gyógyszer, fogamzásgátlók stb. emelhetik a szintjét. Hyperprolactinaemia esetén gyakran észlelhetünk enyhe TSH-emelkedést is, emiatt a fokozott TSH-szint esetén is meg kell határozni a prolaktinszintet. A prolaktin a szérumban alkalmanként IgA-vel képzett makromolekuláris komplex formájában fordul elő, amely forma a hyperprolactinaemia látszatát keltheti, holott valójában ez in vivo inaktív molekula, ami azt is jelenti, hogy csak a monomer forma aktív és igényel kezelést.

Az ovuláció meghatározása. Amennyiben a ciklus rendszeres és 21–35 nap között van, nagy valószínűséggel ovulációval kísért. Ennek indirekt igazolására a *mid-lutealis progeszteronszint-meghatározás* szolgál, amit a várható menses előtt hét nappal (ha a ciklus 28 napos a 21. napon, míg 35 napos ciklus esetén a 28. napon) szük-

séges meghatározni. A meghatározás nehézségét éppen ez a ciklushossz-bizonytalanság adja: számos esetben kétnaponta, legkevesebb három alkalommal érdemes a progeszteron szérumszintjének mérése a lutealis fázisban: a szintek átlagértéke optimálisan 10 ng/ml felett van. A vizsgálatot érdemes *ultrahangvizsgálattal végzett sorozat-folliculometriával* kiegészíteni. Ennek során jól vizualizálható a folliculusérés dinamizmusa, majd a domináns folliculus „eltűnése” és kevés folyadék megjelenése a Douglas-üregben, mint az ovuláció ultrahangvizsgálati jelei. Ezzel a módszerrel egyértelműen ki lehet zárni a „ki nem löködött petesejt” szindrómát (igen gyakran endometrosishoz és a ciklus második felében megemelkedett prolaktinszinthez társul), amely az „üres tüsző” szindrómával (főleg korfüggő meddőségben) együtt számos esetben oka a gyermektelenségnek.

Indirekt módszer az ovuláció előjelzésére az otthoni tesztként is elvégezhető, a *vizeletben megjelenő luteinizáló hormon mérése (vizelet LH-teszt)*. Természetesen szérumból is lehetséges, de ez a beteg számára időrabló és drága.

Az *endometriumbiopsia* egyszerű ambuláns beavatkozás, amelyet a ciklus 21. és 24. napja között, akár progeszteronmeghatározással egybekötve lehet elvégezni. A szekréciós endometrium jól jelzi az ovuláció utáni progeszteronszekréciót. Ha a szövettani kép két vagy több nappal eltér a megadott ciklusnaptól, akkor ezt a lutealis fázis elégtelenség (luteal phase deficiency, LPD) jeleként kell értékelni. A rutin biopsiát az idiopathiás meddőség szűrésében javasolt elvégezni.

Az *anovulációs infertilitás* az egyik leggyakoribb oka a női eredetű meddőségnek, és általában együtt jár az irreguláris vérzéssel (oligo- vagy amenorrhoea), de cikluszavar nélkül is előfordulhat. Az ovulációs rendellenességet a WHO alapján három kategóriába lehet sorolni. Az első csoportba a hypogonadotrop hypogonadismus (WHO I.) tartozik (elsődleges hypothalamus vagy hypophysis probléma, testi kimerülés, éhezés, kifejezetten alacsony test-súly állnak a háttérben). A csoportra jellemző, hogy az FSH- és LH-szint 5 mIU/ml alatt van, míg az E2-szint általában 40 pg/ml-t sem éri el. A WHO II. csoportba a normogonadotrop anovuláció tartozik, ami a PCOS-ban szenvedő betegekre jellemző. A harmadik csoport, a hypergonadotrop hypogonadismus (WHO III.), amelynek oka leggyakrabban a korai ovariumkimerülés vagy a Turner-szindróma. Kromoszómavizsgálatot, és 40 év alatt az ovariumok korai kimerülése esetén fragilis X szindróma, illetve *FMR1* gén vizsgálata is javasolt.

Postcoitalis teszt (PCT) – Sims–Huhner-teszt. A PCT egy klinikai módszer, amely a méhszájban lévő nyák és a hímivarsejtek interakcióját, illetve a cervicalis nyák paramétereit (mennyiség, nyújthatóság, páfránylevél-rajzolat)

és a külső méhszáj tágasságát (ún. pupilla tünet) vizsgálja, és felvilágosítást adhat a spermiumellenes antitestek meglétéről is. (Max Huhner amerikai nőgyógyász, 1873–1947.) Nem szabad vakon csinálni: sorozat-folliculometriával szükséges meghatározni az ovuláció várható napját, és ezen a napon vagy előtte 24 órával (ún. mínusz egyedik napon) szükséges a tesztet egy aktuális házasság után 8–12 órával elvégezni. Számos helyen elhagyták a teszt végzését: több mint három éve fennálló meddőség esetén valóban nincs diagnosztikus értéke, de ezen időn belül segíthet az ismeretlen eredetű meddőség okának felderítésében, a kezelés módjának eldöntésében.

Az ovarium funkcionális vizsgálata, a petefészek rezerv korfüggő meghatározása. Az első várandósság idejének kitolódásával, így a korfüggő meddőség számának növekedésével egyre gyakrabban kényszerülünk alapvizsgálatként a petefészek rezervjének meghatározására, amely felvilágosítást ad az ovariumok folliculustartalmáról és az oocyták várható minőségéről, egyben segíti a legmegfelelőbb kezelés kiválasztását, valamint – bár limitált valószínűséggel – a fogamzás bekövetkeztét is jelezheti.

Általában 35–37 év felett javasolt a transzformáló növekedési faktor (transforming growth factor, TGF) családba tartozó *anti-Müller-hormon* (anti Mullerian hormone, AMH; Mullerian inhibiting factor, MIF) szérumszintjének meghatározása, illetve a ciklus 2. napján az antralis folliculusszám (AFC) és az ovariumvolumen megítélése is. Mindezen értékek elsősorban a petefészek rezervjéről adnak felvilágosítást, a postprimordialis és praeantralis folliculus poolról, ennek megfelelően mind a szegényes, mind a túlzott válaszkészségű betegek szűrésére szolgál. A korral folyamatosan növekvő basalis FSH-szint reprezentálja a petefészek aktuális állapotát, tehát a gonadotrop érzékeny folliculusokról ad felvilágosítást (hasonlóan az inhibin-B-hez), de indirekt módon a képződő oocyták genetikai állapotára (aneuploidia frekvencia) is utalhat. Ha a basalis E2-szint 80 pg/ml alatt mérhető és az FSH-szint nem több, mint 10 mIU/ml, valamint a beteg életkora 38–42 év között van, a kezelés jó prognózisát jelezhetik. Mindazonáltal szűrési célokra – de nem a várható fogamzás valószínűségének előrejelzésére – a leghasznosabb az AMH-szint (1 ng/ml felett) és a ciklus 2–4. napján ultrahangvizsgálattal mért antralis folliculusszám (több, mint 5) ismerete.

Szükséges megjegyezni, hogy az 5 ng/ml feletti AMH-szint a PCOS/PCOM (polycystás ovarium szindróma/polycystás ovarium morfológia) fennállását jelezheti, ami stimulációkor kezelés nélkül akár az életet veszélyeztető ovariumhiperstimulációs szindrómát (OHSS) okozhat. Az AMH markáns emelkedésekor (12 ng/ml felett) ovariumtumorra is gyanakodni kell.

Az ovariumrezerv, illetve a stimulációs kezelés hatássosságának előrejelzésére alkalmazott tesztek:

- ▶ *Clomiphene citrate challenge teszt (CCCT):* a ciklus 3. napján az FSH-szint meghatározása után az 5–9. nap között 2×1 (2×50 mg) klomifén-citrátot kap a beteg, majd a 10. ciklusnapon az FSH-szintet ismét mérni kell. Ha a 3. és 10. napon mért össz-FSH-érték nagyobb, mint 26 mIU/ml, a teszt beszűkült ovariumműködésre utal.
- ▶ *Exogén FSH-teszt (EFORT):* a ciklus 3. napján az FSH- és E2-szint meghatározása után általában 300 NE FSH-tartalmú injekció hatására bekövetkező E2-szint változását méri 24 óra múlva. A petefészek-stimuláció várható eredményességét segít előrejelezni.
- ▶ *Gonadotropinagonista stimulációs teszt (GAST):* a hormonértékek változását öt nap gonadotropin- adagolás után mérjük. Ha az ösztrogénszint nem emelkedik, valószínűleg kifejezetten szegényes válaszkészség várható az ovariumtól.

A tesztek előnye az olcsóságuk, a gyors kivitelezési lehetőségük. Elsősorban a válaszkészségről adnak megbízható információt, egyértelműen jelzik a biológiai és a petefészek-kor kapcsolatát.

A meddő pár férfi tagjának vizsgálata. A meddő pár férfi tagjának kivizsgálása során a spermiumtermelést és a spermiumfunkciót ítéljük meg, esetleg mikrobiológiai vizsgálatot végzünk (pyospermia), továbbá endokrinológiai (FSH, LH, prolaktin, tesztoszteron, SHBG) vizsgálatokkal a hyper- és hypogonadotrop hypogonadismust keressük, valamint andrológiai vizsgálatokkal a here és a vas deferens állapotát ítéljük meg. Vas deferens hiányában a cystás fibrosis génmutáció (CFTR) meghatározása is indokolt. Ismeretlen eredetű meddőségben, vagy súlyos oligo-astheno-teratozoospermiás (OAT szindróma) esetekben citogenetikai vizsgálatot is végzünk [kariotipizálás, azoospermiás faktor (AZF) meghatározás].

Az *ondó analízise*. A World Health Organization (WHO) 2010-ben újradefiniálta a normál (referenciaérték feletti) ondó paramétereit. Ennek megfelelően normális ejakulatumnak az alábbi értékeknek kell megfelelnie:

- ▶ az ejakulatum mennyisége 1,5 ml, vagy több;
- ▶ elfolyósodás: 60 percen belül;
- ▶ a spermiumkoncentráció: $\geq 15 \times 10^6$ hímivarsejt/ml;
- ▶ teljes spermiumszám: ≥ 39 millió hímivarsejt/ejakulatum;
- ▶ mozgás: ≥ 40 % haladó mozgást végző hímivarsejt; vagy a gyors, lineárisan mozgó spermiumok aránya ≥ 32 % egy órán belül;

- ▶ morfológia: $\geq 4\%$ normál alak;
- ▶ vitalitás: 58% vagy több;
- ▶ fehérvérsejt: $\leq 1 \times 10^6$ /ml.

Amennyiben az ejaculatumban agglutináció látható (fej-fej, fej-farok, farok-farok), MAR teszttel (Mixed Antiglobulin Reaction) szükséges eldönteni az IgG és/vagy IgA antitestek jelenlétét, illetve megoszlását. A rendellenes alakok (főleg nyaki) magas arányakor HBA tesztet (Hyaluron Binding Assay) javasolt végezni az euploid/aneuploid megoszlás elemzésére.

Kismedencei ultrahangvizsgálat. Vizsgálhatjuk az uterus helyzetét, alakját, nagyságát, a myometrium szerkezetét, a méhüreg alakját és tágasságát, a méhnyálkahártya vastagságát és szerkezetét, a petefészek elhelyezkedését, nagyságát és szerkezetét, a Douglas-üreget és a peritonealis folyadék jelenlétét, a környező szervek (húgyhólyag, rectum) szerkezetét, a belső nemi szervekhez való viszonyát, a kismedencei térfoglaló folyamatokat, valamint a belső nemi szervekből kiinduló vagy kismedencére lokalizált egyéb kórfolyamatot. Tisztázhatók az amenorrhoeához vezető morfológiai eltérések. Doppler-ultrahangvizsgálat során a véredényekben történő áramlásról, keringésről, az uteroovarialis perfúzióról képet kaphatunk mind a menstruációs ciklus, mind az in vitro fertilizációkor. A méh üregének vizsgálatára szolgáló további eljárások a hysterosalpingographia (HSG), a hysterosalpingo-contrast sonographia (HyCoSy), a saline instillation sonohysterographia (SIS), az MR-hysterosalpingographia, a 3D ultrahangvizsgálat és a hysteroscopia. A leggyakrabban alkalmazott szűrőmódszer a HSG, bár napjainkban az ambuláner elvégezhető HyCoSy és/vagy SIS és/vagy office hysteroscopia sokkal inkább preferálható eljárások. (Leírásukat lásd a 2. és a 16. fejezetben.)

A *hysteroscopia* (méhtükrözés, HSC) a nyakcsatorna és az uterus üregének direkt vizualizációjára alkalmas, gold-standardként elfogadott eljárás, s egyben az operatív megoldás lehetőségét is nyújtja. Idiopathiás esetekben vagy primer meddőségben, ha a páciens 35 év felett van, egy esetleges IVF/ICSI beavatkozás előtt rutinszerűen elvégezhető. A méhtükrözés klasszikus elvei szerint a vizsgálatot a korai proliferációs fázisra kell időzíteni, mert ilyenkor az endometrium kevésbé érzékeny, struktúrája jobban elemezhető, de sokan az implantációs ablak idején, a ciklus 19-21. napja között végzik. A HSC nemcsak a kivizsgálásban (tuboscopia/falloscopia), hanem intrauterin elváltozások (adhaesio, idegentest, myoma, polyp, septum) kezelésében is hasznosítható.

A petevezetékek funkciójának vizsgálata. A tubák állapotának megítélésére a leggyakrabban alkalmazott eljárás a HSG, amellyel nemcsak az uterus ürege, hanem a kürtök átjárhatósága is vizsgálható, sőt a cervicalis in-

competentiára is fény derülhet. Nagy statisztikák szerint a HSG 65%-os szenzitivitással és 83%-os specificitással bír. A hysteroscopia magasabb szenzitivitású, de alacsonyabb specificitású. A HSG hátránya, hogy nem ad felvilágosítást az esetleges peritubaris adhaesiókról.

Az egynapos sebészet keretein belül is elvégezhető *laparoscopia* (hastükrözés, LSC, magyarul LSK) előnye, hogy egyidejűleg szöveti mintavétel (pl. endometriosis esetén), petefészekcysta leszívása (citológiai vizsgálat céljából) és műtétek (salpingolysis, salpingostomia, salpingoneostomia, sterilizálás utáni recanalizációs műtét, myomectomy, cystectomy stb.) is elvégezhető, továbbá a méhen kívüli beágyazódás diagnózisát rögtön követheti a műtéti megoldás (salpingotomia, salpingectomy). A diagnosztikus laparoscopia fő javallatát a méhen kívüli beágyazódás gyanúja, a meddőség, az endometriosis, valamint a tisztázatlan eredetű kismedencei fájdalmak képezik. Az endometriosis korai stádiumának kórismézése, továbbá kismedencei fájdalmat okozó egyéb betegségek (krónikus kismedencei gyulladás, adhaesiók, kismedencei varicositas) felismerése laparoscopos megtekintés nélkül nem lehetséges. A vizsgálat közben a kürtök átjárhatósága is megíthető festék (metilénkék) oldat befecskendezésével a méhnyakon keresztül (chromohydropertubatio). A hydrosalpinx negatív hatású a teherbeesési rátára és az élve születés gyakoriságára, ezért laparoscopia alkalmával annak eltávolítása indokolt.

Immunológiai infertilitás. Immunológiai vizsgálatok a rutin meddőségi kivizsgálásban nem jönnek szóba. Ha azonban a meddőségi szakrendelésen habituális vetélő jelentkezik az antifoszfolipid antitestre, illetve thrombophilia irányában a vizsgálatok elvégzése indokolt. Egyéb immunológiai vizsgálatok (lymphocytá altípusok vizsgálata, citokinek meghatározása, illetve egyéb növekedési faktorok vizsgálata) elvégzése főleg klinikai kísérletek részeként jönnek szóba, mivel pontos szerepe a meddőségben egyelőre nem ismert.

Szóba jöhet a pajzsmirigyellenes antitestek meghatározása hypo-, illetve hyperthyreosis esetén: hypothyreosisban 3 mIU/ml feletti sTSH értéknél már elvégezhető. Az ovariumellenes antitestek a korai petefészek-elégtelenség kialakulásában játszhatnak szerepet. Kimutatásuk drága és hosszú időt vesz igénybe, ugyanakkor 40 mIU/ml feletti FSH- és LH-szintek esetén nem befolyásolja a petefészek-elégtelenséggel kapcsolatos meddőség ellátását. Egyéb autoantitestek (pl. antinukleáris antitest) kimutatása csak igen kis mértékben befolyásolja a meddőségi kezelés lefolyását, ezért ilyen irányú vizsgálat elvégzése rutinszerűen nem indokolt, kivéve a spermiumellenes antitestek (ASA) kimutatása, amely szteroid védelemben asszisztált reprodukciós beavatkozást (IVF/ICSI) tesz szükségessé.

AZ ANOVULÁCIÓS MEDDŐSÉG KEZELÉSE

Az anovulációs meddőség gyógyszeres kezelése elsősorban az ovulációs rendellenességek korrekcióját szolgálja. *Ovulációindukció* alatt anovulációs állapotok gyógyszeres kezelését értjük ovuláció előidézése céljából, vagy többszörös tüszőnövekedés biztosítását fennálló ovuláció mellett.

Multiplex tüszőnövekedést emberen úgy érhetünk el, ha a korai tüszőfázis alatt az emelkedett szérumszintet hosszabb ideig fenntartjuk. Ezt a következő gyógyszeres kezelések szolgálhatják.

(1) Stimuláció antiösztrogénnel. Az ovulációindukció céljára legrégebben és legelterjedtebben alkalmazott készítmény a *clomiphene citrate* (*klomifén-citrát*), mely a ciklus 3–7. vagy 5–9. napja között napi 50–150 mg-os adagban kerül alkalmazásra. Hatásmechanizmusa főként abban áll, hogy a hypothalamicus ösztrogénreceptorokra kötődve gátolja, hogy az ösztrogének negatív feedback hatásukat kifejtsék. A gátlás fokozott GnRH-fel szabaduláshoz vezet, ez pedig az FSH-fel szabadulás növekedését eredményezi. A klomifén-citrát dóziszfüggő antiösztrogén hatása az endometrium fejlődését és a sárgatestműködést egyaránt kedvezőtlenül befolyásolja, valószínűleg ez is szerepet játszik a klomifén-citrát kezelés során megfigyelhető viszonylag alacsony implantációs és terhességi arányban

(2) Stimuláció gonadotropinokkal. A gonadotropinokat több mint ötven éve alkalmazzák meddő nőbetegek hormonstimulálására. Az exogén FSH adása (akár hMG akár tiszta FSH formájában) a szérumszint emelkedését és ezáltal multiplex tüszőnövekedést eredményez. A gonadotropinok tüszőfázis alatti adása a sárgatestműködést is javítja.

Mivel a domináns folliculus kiválasztódása a ciklus 5. és 7. napja között zajlik le, a kezelést megelőzően, a 3. ciklusnapon kezdődik, amikor még elég korán van ahhoz, hogy ne csak egy, hanem több tüsző folytathassa fejlődését dominánssá válva az ovuláció eléréséig. Az FSH emellett bizonyos mértékben fokozza a növekvő folliculusok inhibítermelését is, mely célja a rendszer védelme a túl erős hiperstimulációtól. Általánosan elfogadott, hogy a gonadotropinstimulációra a betegek egyéni eltérésekre reagálnak. Ezért a kezeléseket egyénre szabott protokollokkal, rugalmasan kell végrehajtani.

A tiszta FSH-kezelésnél az LH/FSH arány optimalizálása révén a tüszőfolyadékban létrejövő kedvező ösztrogén/androgén egyensúly a tüszőnövekedés, illetve petesejtfejlődés számára kedvező környezetet biztosít, melyben normális, megtermékenyítésre alkalmas petesejtek fejlődhetnek. A betegek a 3. ciklusnaptól naponta 2–3

ampulla FSH-t (75 NE ampullánként) kapnak, a 7–9. ciklusnaptól kezdve az ovarialis választól függően ez az adag tovább emelhető. PCO szindrómás betegek esetében a kezelést célszerű napi 1 ampullával kezdeni és ezt az adagot akár 2–3 héten át fenntartani mindaddig, amíg jelentős ösztradiolszint-emelkedés nem igazolható.

A vizeletből kivont FSH (és HMG) készítmények ritkán ugyan, de kellemetlen reakciókat (pl. urticaria) válthatnak ki, melyek a készítmények viszonylag magas kísérő fehérjetartalmával kapcsolatosak. A gyakorlatilag 100%-os tisztaságúnak tekinthető, rekombináns DNS technológiával előállított új FSH-, illetve LH-készítmény, az rFSH, illetve rLH is bővíti a gonadotropin készítmények sorát.

(3) Stimuláció antiösztrogén és gonadotropin kombinációjával. A kombinált klomifén-citrát és gonadotropin kezelés során a szérumszint FSH-koncentráció részben az antiösztrogén által indukált hypophysealis FSH-fel szabadulás fokozódása, részben pedig az exogén FSH adása révén emelkedik. A kezelés során a betegek 5 napon keresztül 100 mg klomifén-citrátot kapnak a 2–5. ciklusnaptól kezdve. Az ún. „szimultán” kombinált kezelés során ezzel egyidejűleg, majd később önmagában napi 1–2 ampulla gonadotropint is adunk.

(4) Stimuláció GnRH-agonista analóg és gonadotropin kombinációjával. Míg a GnRH pulzatorikus adagolásban a hypophysealis gonadotropin-szintézist és -felszabadulást serkenti, a hormonnak vagy agonista analógjának folyamatos adagolása (tartós infúzió) kezdeti gonadotropin felszabadulás után a hypophysealis gonadotropinok (főleg LH) reverzibilis gátlásához és ezáltal a petefészekműködés nyugalomba helyezéséhez vezet emlősállatokon és emberen egyaránt. A gonadotropinok fokozott kezdeti felszabadulását a hypophysealis GnRH receptorok deszenzibilizálódása (down regulation) követi, mely a hypophysealis LH- és FSH-szekréció gátlásához vezet.

Napjainkban a kombinált GnRH-agonista analóg és gonadotropin stimuláció rutinszerű alkalmazása látszik a leginkább eredményesnek az IVF kezeléseknél, amikor a kombinált kezelés gonadotropin részét tiszta FSH-stimuláció képezi. Ez utóbbiak körében a vizeletből kivont hagyományos FSH-készítmények helyét egyre inkább a nagy tisztaságú vizelet FSH-készítmények, illetve a géntechnológiai módszerrel előállított rFSH-készítmények veszik át.

(5) Stimuláció GnRH-antagonista analóg és gonadotropin kombinációjával. A szintetikus előállított GnRH-antagonista analógok segítségével az endogén LH- és FSH-fel szabadulás gátlása nagyon gyorsan (néhány órán belül) elérhető a GnRH-agonista analógok alkalmazásakor megfigyelhető kezdeti „flare-up” hatás jelentkezése nélkül. Így a kombinált GnRH-antagonista analóg és

gonadotropin kezelés IVF programban való alkalmazásával a kezelés ideje szignifikánsan csökkenthető.

A kombinált GnRH-antagonista analógok alkalmazásával hasonló megtermékenyülési, illetve terhességi arány érhető el mint a hagyományosnak mondható, hosszú protokoll szerinti kombinált GnRH-agonista analóg + gonadotropin stimulációval úgy, hogy közben a szükséges gonadotropin mennyisége és az OHSS szindróma (lásd később) kialakulásának az esélye is csökken.

Viszonylagos egyszerűsége, a beteget kevésbé megterhelő volta, valamint a korábban felsorolt egyéb előnyei miatt a kombinált GnRH-antagonista analóg + gonadotropin stimuláció alkalmazása is széles körben terjed világszerte különösen a hagyományos GnRH-agonista analóg + gonadotropinkombinációra gyengén vagy túl erősen reagáló betegek esetében.

A betegek egy szűk csoportjában nagy dózisu (6-8 ampulla/nap) gonadotropin kezelés ellenére sem sikerül multiplex tüszőérést elérni. Ezen nőbetegeknél a petefészkek egy relatív rezisztenciája áll fenn gonadotropinokkal szemben, melyen a *gonadotropin stimuláció növekedési hormonnal történő kiegészítése* javíthat. A növekedési hormon hatásmechanizmusa ennél a kombinált kezeléssel még nem teljesen tisztázott.

Az ovuláció időpontjának kijelölése. A multiplex tüszőnövekedés céljából végzett kontrollált túlstimulálás során a petesejtnyerés időpontjának kijelölésére ma már csaknem általános gyakorlat a tüsző-, illetve petesejtérési folyamat hCG adásával végzett terminálása. A terhességi hormon (hCG) adásával, mely szerkezetében és hatásában az LH-hoz nagyon hasonló, az ovuláció ideje előre kijelölhető. Mivel az ovuláció a hCG készítmény im. adását követően 37 órával következik be, a tüszőpunctiót ezt megelőzően, 36 órával a hCG adását követően végezzük. Ovulációindukció céljából általában 10 000 NE hCG-t adunk. Erre akkor kerülhet sor, ha ultrahangvizsgálattal legalább egy, az alkalmazott stimuláció módjától függően 16–18 mm átmérőjű tüsző, valamint további két-három, 15–16 mm átmérőjű tüsző látható, és ha a szérumsztradiolszint a 200–300 pg/ml-t (0,73–1,1 nmol/l-t) elérte a ≥ 15 –16 mm nagyságú tüszőnként. A terminálás ezen módjának előnye, hogy a nagy mennyiségű hCG adásával a progeszteronszintézis indukcióján keresztül egyúttal a sárgatestfázist is támogatjuk. Hátránya viszont, hogy a túlstimulációs szindróma kialakulását is elősegíthetjük. A sárgatestelégtelesség kezelése történhet direkt úton, progeszteron adásával, illetve indirekt úton, hCG adásával, esetleg a kettő kombinációjával.

Ovariumtúlstimulációs szindróma (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS). A petefészkek bizonyos fokú (kontrollált) túlstimulálása minden ovulációindukciós kezelésben részesülő betegben megfigyelhető, de ezt el

kell különíteni a túlstimulációs szindrómától. Az OHSS kialakulása a petefészektüszők kifejezett luteinizációjának következménye, s mint ilyen a hCG adása vagy a spontán LH-csúcs jelentkezése után alakulhat ki. Az első esetben a klinikai tünetek 5–10 nappal az ovulációindukció céljából alkalmazott hCG adását követően jelentkeznek, az utóbbinál azonban az intraovariális regulációs mechanizmusok (pl. inhibin), valamint a petefészkek és a hypophysis között fennálló negatív visszacsatolás miatt alakul ki. Feltételezhető, hogy a petefészkekből, illetve a sárgatestekből származó anyagoknak döntő szerepük van a szindróma létrejöttében. Ezek a vegyületek, mint pl. a prosztoglandinok felelősek az érpermeabilitás fokozódásáért, mely az intravasalis folyadék intraperitoneumba való jutását teszik lehetővé. A kapilláris permeabilitás fokozódása így jelentős ascitesképződéshez, ez utóbbi pedig hypovolaemiához vezet, melyet hemokoncentráció, a centrális vénás nyomás, valamint a vérnyomás csökkenése és tachycardia kísér. A súlyos hypovolaemia csökkent veseátáramláshoz, ez pedig fokozott nátrium és víz reabszorpcióhoz vezet a proximális tubulusokban. Az így kialakuló oliguria megfelelő kezelés nélkül azotaemiába torkollik. Súlyos esetben a hypovolaemia májoedemához és így a májfunkció zavarához vezet. A súlyos túlstimulációs szindrómát kísérő májfunkciózavar kialakulásában az extrém mértékben megemelkedett szérumsztradiol fokozott metabolizmusa is szerepet játszik. A hemokoncentráció az erősen megemelkedett szérumsztradiolkoncentrációval együtt tehető felelőssé a thromboembóliás szövődmények kialakulásáért. A kórkép súlyos formájának gyakorisága in vitro fertilizációs kezelések esetén 1% alatti. Főként ikerterhességhez vezető kezelések esetén alakul ki. Feltétlen intenzív osztályos ellátást igényel. Ennek részeként a vese- és májműködés erélyes támogatása, folyadék- és fehérjepótlás (krisztalloidok és albumin), ritkán ascitespunctio, az óriási luteincysták tartalmának lebocsátása a legfontosabb. A beteg nemegyszer életveszélyes állapotba kerülhet.

A kontrollált túlstimulációs (szuperovulációs) kezelés másik lehetséges velejárója a többes terhesség kialakulása. Ilyen esetekben a kettőnél több ébrény redukciója ajánlható fel a házaspárnak (*multifetal/multiembryonic pregnancy reduction*).

A tüsző-, illetve petesejtérés ellenőrzése. Ez indirekt módszerekkel, a petefészkek ultrahangvizsgálatával és hormonmeghatározásokkal lehetséges.

Ultrahangvizsgálat. A folliculusok növekedését a stimulált ciklus 5–7. napjától kezdődően kétnaponta (extrem gyenge vagy erős reakció esetén esetleg naponta) hüvelyi ultrahangvizsgálattal ellenőrizzük. Az ultrahangvizsgálat segítségével a növekvő tüszők számát, nagyságát, a petefészkeken való elhelyezkedését, illetve a pete-

fészkeknek a kismedencében elfoglalt helyzetét, hozzáférhetőségét vizsgáljuk. Tapasztalat szerint hormonstimuláció alatt a tüszők átmérője naponta átlag 1–2 mm-t nő.

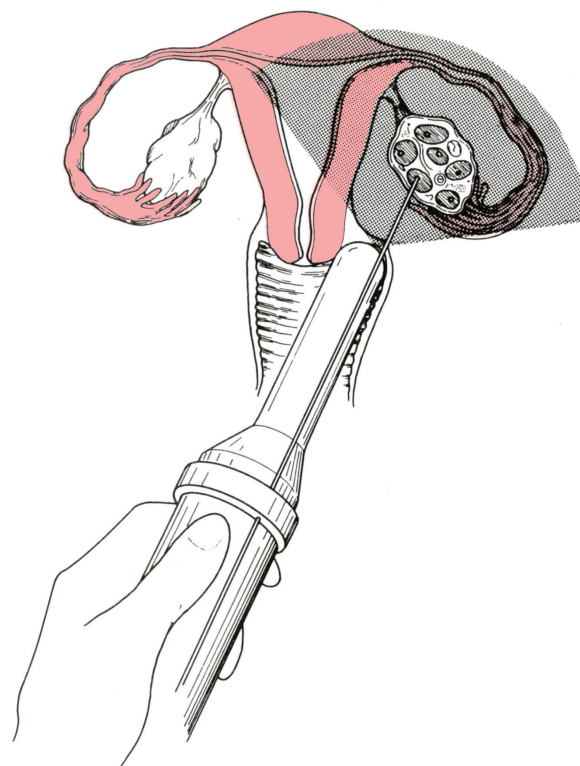
Szérumösztadiol-szint meghatározása. A dominánssá vált és ily módon további növekedésnek indult tüszők granulosa-sejtjei ösztrogént, főként 17β -estradiolt termelnek. E hormon szérumkoncentrációjának az ellenőrzésével válik lehetővé a hormonstimuláció során a tüszők növekedésének, illetve a petesejtek érésének indirekt ellenőrzése. A szérumösztadiol-meghatározásokat az 5–7. ciklusnaptól kezdve kétnaponta (esetleg naponta) végezzük. Normális tüsző-, illetve petesejtérésnek a jele, ha a szérum ösztadiolkoncentráció kezdeti lassú emelkedés (látens fázis) után meredeken halad felfelé (aktív fázis: a szérum ösztadiolszint a megelőző érték kétszeresét meghaladja) és az ovulációindukció idejére a domináns tüszőnkénti 200–300 pg/ml (0,73–1,1 nmol/l) koncentrációt eléri.

Ultrahangvezérelt tüszőpunctio. A transvaginalis ultrahanggal vezérelt folliculuspunctiót a hátsó hüvelyboltozaton keresztül ambuláner végezzük szedatívum, esetleg fájdalomcsillapító iv. adása vagy akár anesztézia mellett. A tüszőfolyadék leszívását követően a tüszőket átöblíthetjük a mosó tápoldat és heparin keverékével azért, hogy az esetleg a tüsző falához tapadt petesejtekhez is hozzáférjünk. A folliculusfolyadékot maximálisan 250 Hgmm vákuummal szívjuk le. A petesejtek megtalálási aránya a leszívott tüszőfolyadékban 80% feletti. A beavatkozás szövődményei (ér-, illetve bélsérülés, posztoperatív gyulladás) 1–2%-ban fordulnak elő (5/1. ábra).

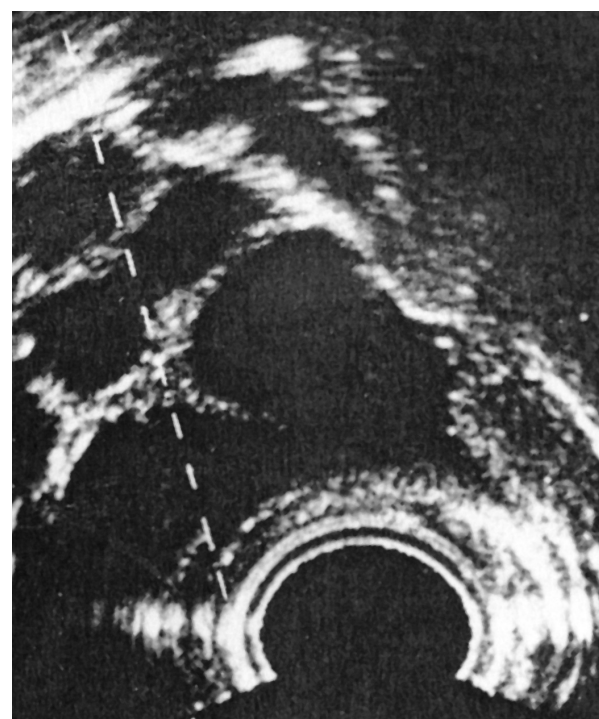
A petesejtek gyűjtése. A petesejtek a tüszőpunctio idején cumulus sejtekkel körülvéve ún. *cumulus oophorus* alkotnak. Ez a világosan fénylő, jellegzetesen nyúlós állapotú sejthalmaz, melynek mérete akár 8–10 mm is lehet, a gomolyfelhőhöz való hasonlósága miatt kapta a cumulus elnevezést. Ebben a sejthalmazban a kb. 160 μ m átmérőjű petesejt már csak mikroszkópos ellenőrzés mellett látható. A nyert petesejteket a tüszőfolyadékból kiemelve szövettenyésztő tápoldatba helyezük át és a petesejtek, illetve embriók fejlődéséhez szükséges optimális körülményeket biztosító inkubátorba tesszük.

A petesejtek minőségének értékelése. A petesejtnyerést 36 órával megelőző, az LH-csúcsot utánzó hCG-adás hatására az addig nyugalmi állapotban lévő petesejtben folytatódik az érési osztódás és az I. meiotikus fázis profázisából a II. fázis metafázisába jut el a petesejtek többsége. A cumulus sejthalmaz morfológiája utalhat a petesejt nukleáris érési állapotára is. Ideálisnak tekintjük a homogén, fellazult, a petesejtet minden irányból körülvevő cumulust, amelyben mikroszkópos vizsgálattal a petesejt körül többrétegű, sugárirányban elrendeződött *corona radiata* sejtréteg figyelhető meg.

Petesejtek in vitro érlelése. A petesejtnyerést követően a petesejteket szövettenyésztő tápoldatban 4–6 órán keresztül „előérleljük”. Ha a beavatkozást hormonális stimuláció nélkül végezzük el, a tüszőpunctio során a kisebb méretű, antralis tüszőkben lévő éretlen petesejteket távolítjuk el. Ezeket a petesejteket laboratóriumi körülmé-



A



B

5/1. ábra Transvaginalis folliculuspunctio és -aspiráció (A), valamint a szuperovulált petefészek ultrahangképe (B)

nyek között kell érlelni ahhoz, hogy elérjék a megtermékenyítésre alkalmas állapotot. A folyamatot *in vitro érlelésnek* (*in vitro maturation, IVM*) nevezzük. Az IVM alkalmazásával elkerülhető a petefészek-stimulációval együtt járó számos kockázat és kényelmetlenség, ugyanakkor a hagyományos IVF kezelésekhöz képest nyerhető alacsony petesejtszám, az *in vitro* érlelés csekély hatékonysága, valamint a petesejtek *in vitro* érlelése körüli molekuláris folyamatok ismereteinek hiánya miatt a módszer széles körű klinikai alkalmazása még várat magára.

A spermaminták vizsgálata és előkészítése a megtermékenyítéshez. Az IVF kezelés céljára történő spermaminta adását megelőzően 2–7 napos szexuális aktivitástól mentes időszak megtartása szükséges. Ennél hosszabb absztinencia esetén csökkenhet a spermiumok motilitása, míg 2 napnál rövidebb idő esetén kisebb mennyiségű ondómintára és alacsonyabb spermiumkoncentrációra számíthatunk.

A mintaadást követően az ondóminta kb. 30 percen belül elfolyósodik, majd ezután kerül sor a sperma vizsgálatára. *Elfolyósodási zavarról* beszélünk, ha a mintaadás után 30 perccel még mindig sűrű viszkózus állapotban van az ondóminta. Ez ugyan nem befolyásolja a hímivarsejtek életképességét, azonban megnehezíti a minta vizsgálatát és feldolgozását. Ezért súlyos elfolyósodási zavar esetén amiláz vagy kimotripszin enzimes kezelés alkalmazható.

A spermavizsgálat eredménye alapján dönt az embrióológus a minta feldolgozásának módjáról. A leggyakrabban alkalmazott módszerek a felúsztatás és a sűrűséggrádiens centrifugálás.

A felúsztatásos módszer. A felúsztatásos módszer („swim up”) során a spermamintát centrifugáljuk, melynek eredményeként a hímivarsejtek a kémcső alján gyűlnek össze. Az így kialakult pellet feletti ondóplazmát eltávolítjuk, majd a pelletre óvatosan kis mennyiségű tápoldatot rétegzünk. Az ezt követő inkubálás során a mozgó hímivarsejtek felúsznak a felső tápoldat rétegbe, míg a nem mozgó hímivarsejtek a kémcső alján maradnak. Az eljárás tehát motilitásuk alapján választja külön a spermiumokat. A felső tápoldatréteget leszívva olyan spermaszuszpenziót kapunk, amely már alkalmas intrauterin inseminációra vagy a petesejtek *in vitro* megtermékenyítésére is.

A sűrűséggrádiens centrifugálás. Az eljárás lényege, hogy két vagy több különböző sűrűségű kolloid állapotú szilikát oldatot rétegzünk egymás fölé egy centrifugácóbe. Az erre rétegzett spermamintát centrifugáljuk. Az életképes hímivarsejtek fajlagos sűrűsége nagyobb, mint az elhalt spermiumoké, így azok gyorsabban vándorolnak a centrifugálás során. A sűrűséggrádiens centrifugálást követően a kémcső alján összegyűlt, nagyrészt célirányosan

mozgó hímivarsejt frakciót tápoldattal felhígítva mossuk, majd újabb centrifugálást követően, a pelletet kis mennyiségű oldatba felvéve kapjuk meg a megtermékenyítéshez alkalmas spermaszuszpenziót.

Spermaminta feldolgozása súlyosan csökkent paraméterek esetén. Súlyos oligozoospermia, valamint criptozoospermia esetén, amikor az ondóminta nagyon kevés mozgó hímivarsejtet tartalmaz, a fenti módszerek nem alkalmazhatók. Ilyenkor az ondómintát tápoldattal hígítva centrifugáljuk (mossuk), majd a kémcső alján összegyűlt pelletből mikromanipulátor segítségével tudunk mozgó hímivarsejteket kiválasztani a megtermékenyítéshez.

Spermiumnyerés sebészeti úton. Amennyiben az ondómintában nem találunk életképes, megtermékenyítésre alkalmas hímivarsejteket, úgy lehetőség van sebészeti úton történő spermiumnyerésre. A heréből (testicular sperm extraction, TESE), mellékheréből (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA), ritkábban a ductus deferensből történő mintavételre nyitott sebészeti biopsia vagy percutan túbiopsia formájában kerülhet sor. Az eljárás hatékonysága fokozható, ha a biopsia operációs mikroszkóp ellenőrzése mellett történik (micro-TESE), így az operátor fel tudja keresni a here jobb vérellátottságú, így hímivarsejtet nagyobb eséllyel tartalmazó tubulusait. A módszer az andrológus és embrióológus szoros együttműködését igényli, hiszen a műtét közben érdemes az egyes mintákban ellenőrizni, hogy azok tartalmaznak-e hímivarsejteket.

A sebészeti úton nyert szövetmintákból enzimes emésztés és mechanikai fellazítást követően mikromanipulátor segítségével tudunk megtermékenyítésre alkalmas hímivarsejteket gyűjteni. A hímivarsejteket tartalmazó biopátumot le lehet fagyasztani, így a későbbiekben a felolvasztott mintákból nyert spermiumokkal végezhető a megtermékenyítés.

A petesejtek megtermékenyítése. A petesejtek megtermékenyítésére az előinkubációt követően, általában 4–6 órával a petesejtnyerés után kerül sor. A jelenleg legelterjedtebb két módszer a hagyományos *in vitro* fertilizáció (IVF) és az intracitoplazmatikus spermiuminjektálás (ICSI). Leírásukat lásd később.

A KÜRT EREDETŰ (TUBARIS) MEDDŐSÉG KEZELÉSE

Lezáródott tuba igazolása esetén mikrosebészeti megoldás (lupe vagy operációs mikroszkóp segítségével) esetleg szóba jöhet. A tuba helyreállító sebészetében négy lehetőség adódik, ezek eredménytelensége esetén vagy napjainkban egyre inkább elsődlegesen a szervezeten kívüli megtermékenyítés a választandó eljárás:

- (1) *peritubaris adhaesiolysis, salpingolysis* (a serosa összetapadásainak oldása),
- (2) *salpingoneostomia, fimbrioplastica* (új infundibularis tubaszájadék képzése),
- (3) *tubotubaris reanastomosis* (kimetszés után nyert ép tubavégek end-to-end egyesítése). A legeredményesebb a művi meddővé tétel során műtétileg lezárt kürtökön a reanastomosis (recanalisatio) végzése. Ilyen esetekben akár 50–70%-os eséllyel számíthatunk terhességre,
- (4) *tubouterinalis implantáció* (a tuba isthmicus vagy ampullaris részének az uterusba való beültetése), nemegyszer a *salpingitis isthmica nodosa (SIN)* hajlamosít a blastocysta tubaris beágyazódására [az elváltozás lényege kiöblösödés (diverticulum) az izomréteg pusztulása miatt az isthmicus szakaszon, melyek kiboltosulások képében mutatkoznak a serosán],
- (5) *szervezeten kívüli megtermékenyítés* [irreverzibilisen károsodott petevezeték (pl. hydrosalpinx) esetén az asszisztált reprodukciós technikák eredményessége céljából salpingectomy végzése javasolt], [a *paradox oophorectomia* azt jelenti, hogy a kóros vagy hiányzó tuba oldalán levő petefészek eltávolítása feltehetően arra készíti a másik oldali petefészeket, hogy abban ismételtelen jöjjenek létre ovulációk, így ez fokozhatja a fogamzás esélyét.]

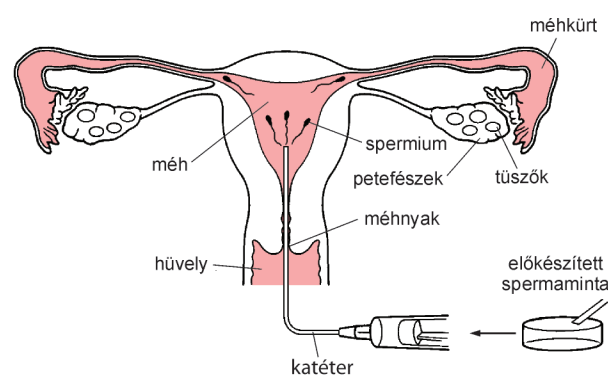
ASSZISZTÁLT REPRODUKCIÓS TECHNIKÁK

Az asszisztált reprodukciós technikák két nagy csoportra oszthatók. Az egyikben a megtermékenyülés *szervezeten belül (in vivo)* történik, ezt a folyamatot bizonyos lépésekkel, pl. a cervicalis szakasz áthidalásával, sperma preparálásával, a ciklus előkészítésével megkönnyítjük. Ide tartozik az ún. *terminált együttlét* (amikor a spontán vagy indukált ovuláció idejére időzítjük a partneri együttlétet) és az *intrauterin inseminatio*. A másik a *szervezeten kívüli (in vitro)* megtermékenyítés technikája.

Az **intrauterin inseminatio (IUI)** lényege, hogy ovulációindukciós kezelés alkalmazása után a mosott és a megfelelően előkészített spermiumokat finom műanyag katéterrel az uterus üregébe juttatjuk. Elsősorban akkor alkalmazzuk, amikor a sperma minősége nem megfelelő, és így kívánjuk az esélyeket javítani, de megkísérrelhető olyan esetekben is, amikor *ismeretlen eredetű meddőséggel* állunk szemben (*homológ inseminatio*). Ha egyáltalán nincs felhasználható spermium, a pár kérésére a megfelelő jogi előírások betartásával idegen, donorspermával *heterológ inseminatio* végezhető. (Ez az érvényben

lévő jogszabályok szerint szükséges szűrővizsgálatokon átesett, genetikai rendellenességet, fertőző betegséget nem hordozó normozoospermiás donor személyek spermiumaival lehetséges. Az ondómintát 6 hónapig mélyhűtve kell tárolni, hogy az adományozó AIDS-szűrésének eredménye kétszer negatív legyen (5/2. ábra).

In vitro fertilizáció (IVF) és embriótranszfer (ET). Két angol kutatónak (*Robert Edwards* és *Patrick Steptoe*,

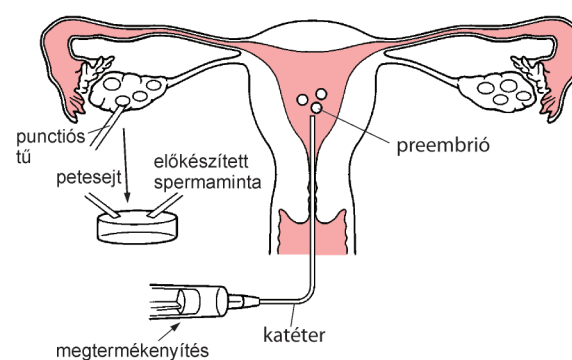


5/2. ábra

Az intrauterin inseminációs kezelés sematikus ábrázolása

1925–2013 és 1913–1988) sikerült az első olyan megtermékenyítés, amely kiviselt terhességhez vezetett, és ennek eredményeképpen 1978-ban megszületett az anya szervezetén kívül fogant és a méhbe visszaültetett, majd kiviselt magzat. (A klinikai gyakorlatban mindig embrióról beszélünk, de tudjuk, hogy ezek preembriók!)

Hagyományos in vitro fertilizációs kezelés (IVF). A megfelelően előkészített és feldolgozott spermamintát a petesejtekhez adjuk, majd 16–18 órán át együtt inkubáljuk. Ez idő alatt lezajlik a megtermékenyülés, és a petesejtet körülvevő cumulus sejthalmaz fellazul. Az inkubációs idő végén a petesejtekhez tapadó cumulus sejteket mechanikai úton, egy megfelelő átmérőjű mikropipettába többször felszívva távolítjuk el. Az így „lecsupaszított”



5/3. ábra

Az in vitro fertilizáció és embriótranszfer kezelés sematikus ábrázolása

petesejt mikroszkópos vizsgálatával ellenőrizzük, hogy létrejött-e a megtermékenyülés (5/3. ábra).

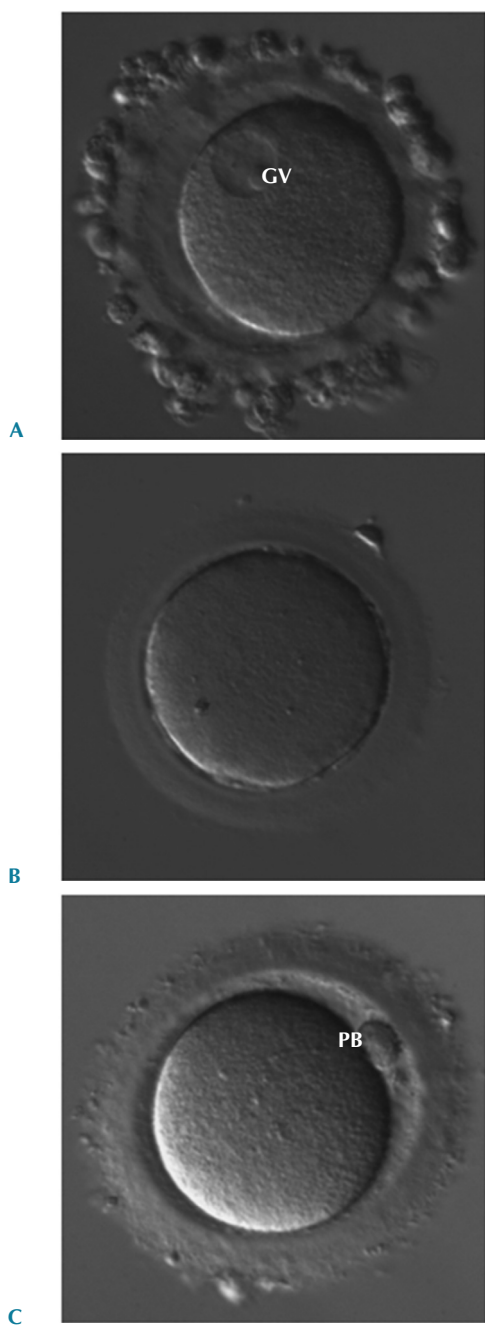
Intracitoplazmatikus spermium injekció (intracytoplasmic sperm injection, ICSI). Súlyosan csökkent spermparaméterek esetén a petesejtek megtermékenyítését ICSI módszerrel, mikromanipulátor segítségével végezzük.

A manipulátor tartószáraiba egy-egy vékony üvegkapillárist, ún. mikropipettát illesztünk. Az injektáló ka-

pilláris vége hegyesre van csiszolva és belső átmérője 5–6 µm, míg a petesejtet rögzítő tartópipetta átmérője 15–20 µm. A mikropipetták egy-egy finoman szabályozható fecskendőhöz csatlakoznak, melyekkel akár pikoliteres nagyságrendű folyadékmennyiséget is fel lehet szívni az injektáló kapillárisba.

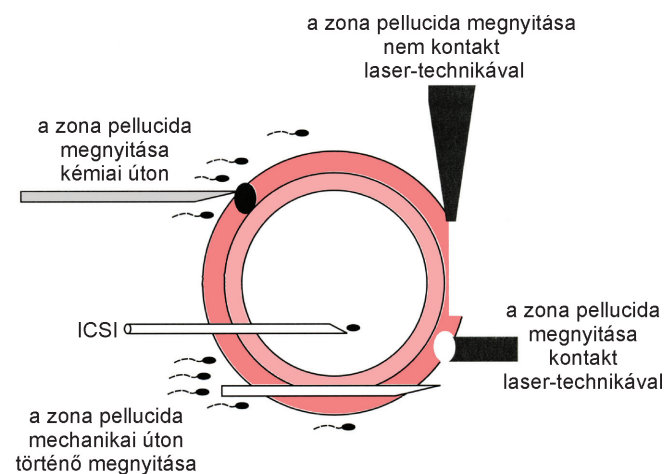
Az előinkubálást követően a petesejteket körülvevő cumulus sejteket hialuronidáz enzimmel, valamint mechanikus úton, egy vékony pipettába felszívva távolítjuk el. A mikromanipulációs Petri-csészében egymástól elkülönített tápoldatcseppekbe helyezzük el a petesejteket, ami lehetőséget biztosít azok későbbi egyedi nyomon követésére. Csak az érett petesejtek megtermékenyítését végezzük el. Az éretlen, sarki testtel nem rendelkező, vagy jól látható csírahólyagot (germinalis vesiculum) tartalmazó petesejtek megtermékenyítésére csak a megfelelő állapot eléréséig tartó in vitro érlelést követően kerülhet sor (5/4. ábra).

Az ICSI kezeléshez első lépésként mikroszkópos ellenőrzés mellett kiválasztunk egy célirányosan mozgó, normális morfológiájú hímivarsejtet. A spermium farki részét a mikropipettával megsértjük, ami azt eredményezi, hogy a hímivarsejt nem fog a továbbiakban mozogni, valamint olyan citoplazmatikus faktorok szabadulnak ki a membránsérülés helyén, amelyek segíthetik a petesejt aktiválódási folyamatát, ezzel is javítva a megtermékenyülés esélyét. Az így előkészített hímivarsejtet felszívjuk az injektáló pipettába, majd a petesejtet rögzítjük a másik oldali tartópipettán. Ezt követően az injektáló mikropipettát a petesejtet körülvevő zona pellucidán és a sejtmembránon át a citoplazmába szúrjuk és a hímivarsejtet a petesejtbe juttatjuk (lásd a fejezet címloldali képét). A folyamatot valamennyi érett petesejt esetében megismételjük, majd a petesejteket embriótenyésztő tápoldatot tartalmazó tenyésztőedénybe tesszük és visszahelyezzük az inkubátorba.



5/4. ábra

A petesejt különböző érési állapotai: (A) I. meiotikus fázisban lévő éretlen petesejt (GV: germinalis vesiculum); (B) I. meiotikus fázisban lévő éretlen petesejt (az 1. sarki test még nem látható); (C) II. meiotikus fázisban lévő, érett, megtermékenyítésre alkalmas petesejt (PB: első sarki test) (Dr. Urbancsek János és Dr. Fancsovits Péter felvételei)



5/5. ábra

A zona pellucidán végzett mikromanipulációs eljárások (magyarázatot lásd a szövegben)

Bizonyos petesejt-rendellenességek esetén, különösen a szokásosnál vastagabb és merevebb zona pellucida, valamint sérülékeny sejtmembrán esetén a petesejtek az ICSI során könnyen degenerálódnak. Az injektálás során a petesejtet érő mechanikai hatás enyhíthető úgy, hogy a mikropipetta behatolásának helyén a zona pellucidát mikrosebészeti laser impulzus alkalmazásával elvékonyítjuk (laser-asszisztált ICSI), vagy a kapilláris zona pellucidán történő áthaladást a mikromanipulátorba épített piezo-elektromos eszköz által keltett vibráció is segítheti (piezo-asszisztált ICSI) (5/5. ábra).

A megtermékenyülés ellenőrzése. A spermium behatolását követően a petesejt befejezi érési osztódását, amelynek során kiválik a második sarki test. Ezt követően láthatóvá válik az apai és anyai előmag (pronucleus). A pronucleusok meglétét a megtermékenyítés vagy spermium mikroinjekció után kb. 16–18 órával ellenőrizzük. Normál megtermékenyülés esetén a petesejt közepén két azonos méretű, egymás mellé rendeződött előmagot látunk, amelyekben az ivarsejtek genetikai állományát tartalmazó magvacskák kb. azonos számban, szimmetrikusan, az ekvatoriális síkban rendeződnek el (5/6. ábra). Mind a hagyományos IVF kezelés, mind pedig ICSI alkalmazása esetén a petesejtek kb. 60–80%-a termékenyül meg.



5/6. ábra

Két előmagot (pronucleus) tartalmazó megtermékenyült petesejt (Dr. Urbancsek János és Dr. Fancsovits Péter felvétele)

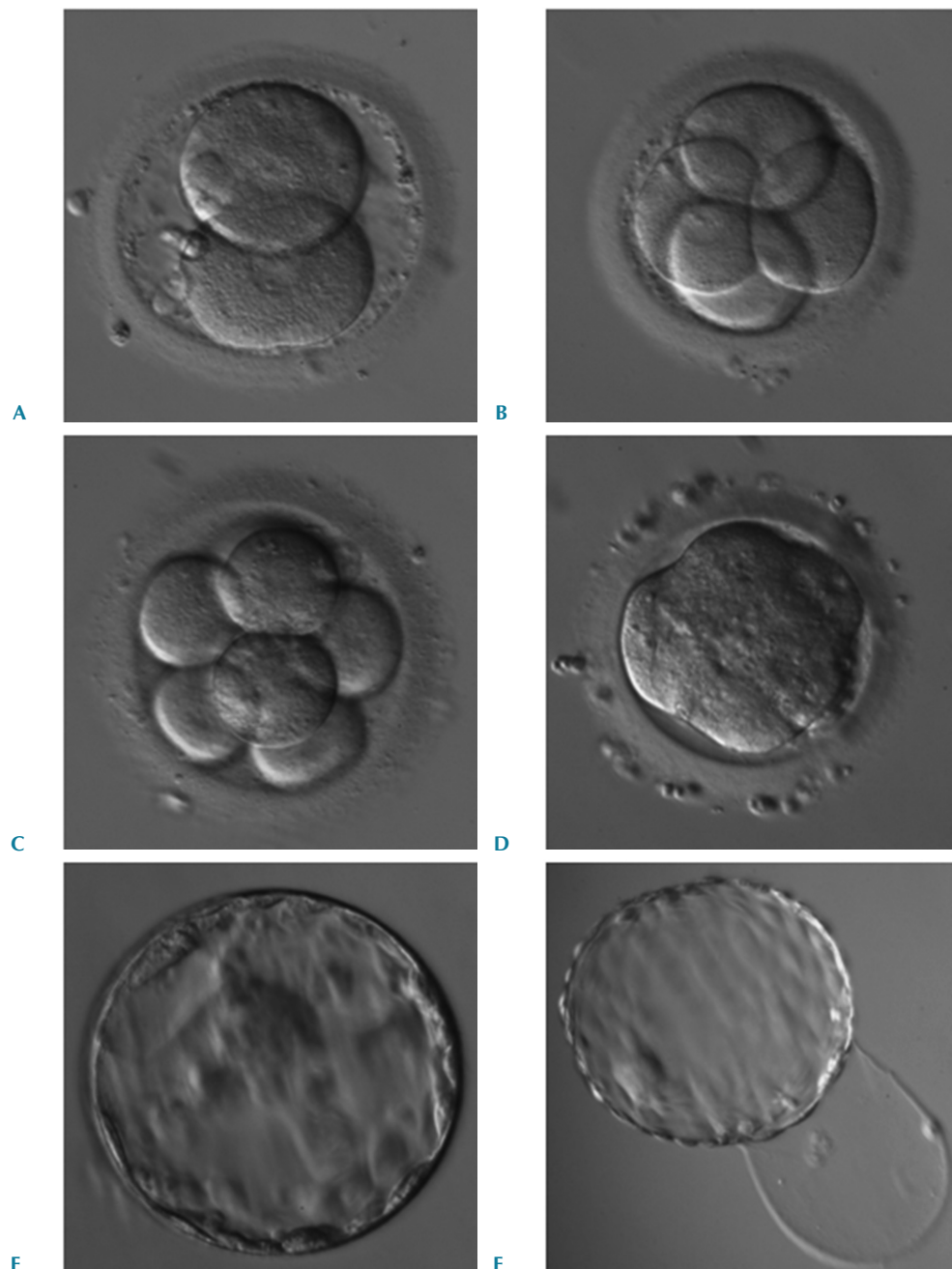
Embriótenyésztés. Az embriótenyésztés történhet monokultúra formájában, amikor a megtermékenyítéstől a blastocysta állapotban történő embrióbeültetésig ugyanabban az oldatban vannak az embriók. Széles körben alkalmazzák ugyanakkor a szekvenciális táptalajokat, amelyek figyelembe veszik az embriók anyagcsere-folyamataiban, a 4–8 sejtjes állapotban bekövetkező változásokat, így a megtermékenyítést követő 3. nap előtt és után más-más összetételű tápoldatot alkalmaznak.

Az osztódó embriók fejlődését a megtermékenyüléstől az embrióbeültetésig rendszeresen ellenőrizzük. A megtermékenyítés utáni napokban elvégzett mikroszkópos vizsgálat képet adhat az osztódó embriók állapotáról. A vizsgálat kiterjed a blastomerák számára, méretére, szabályos vagy szabálytalan alakjára, a sejtmagmentes fragmentumok mennyiségére, valamint a citoplazma állapotára, vacuolumok, szemcsészettség előfordulására. Az ideális 2-sejtjes embrió a megtermékenyítés utáni második napon 4-, a harmadik napon pedig 8-sejtjes állapotban van. A blastomerák száma és mérete a fejlődési állapotnak megfelel, alakjuk szabályos, citoplazmájuk homogén.

A megtermékenyítés utáni 4. napon megkezdődik a kompaktálódás folyamata, melynek során a blastomerák szorosan egymáshoz tapadnak. A mikroszkópos vizsgálatok alkalmával korábban jól látható sejthatárok elmosódnak és létrejön a szedercsíra (morula) állapot. Ezt követően az embrió belsejében megkezdődik a *blastocoel* kialakulása. A *blastocysta* (hólyagcsíra) állapotban a vizsgálatok a blastocoel méretére, a trophoctoderma sejtréteg, illetve az embriócsomó sejtjeinek számára, szabályos alakjára terjednek ki (5/7. ábra).

Embriótranszfer. Az IVF kezelés klinikai és embriológiai eredményeit figyelembe véve döntünk az embriótranszfer stratégiájáról, amely magában foglalja az embrióbeültetés idejének, a beültetésre kerülő embriók számának meghatározását, valamint a leginkább életképesnek tűnő embriók kiválasztását. A kezelések jelentős részében embriók a megtermékenyítést követő 2. vagy 3. napon, 4-8 sejtjes állapotban kerülnek beültetésre. Lehetőség van a blastocysta stádiumban történő transzferre is az 5. vagy 6. napon. Humán embriók esetében 8-sejtjes állapotban kezdődik meg az embrió saját genomjának aktiválódása, ami az embrió életében egy rendkívül érzékeny időszak. Kóros genetikai állományt vagy egyéb sejtbiológiai hibát hordozó embriók gyakran nem jutnak túl ezen az állapoton, így a blastocysta transzfer során már nagyobb eséllyel tudunk életképes, beágyazódásra alkalmas embriót választani. A módszer hátránya ugyanakkor, hogy alkalmazásával az embriók hosszabb időt töltenek a szervezeten kívül, és a szuboptimális környezet hátrányosan befolyásolhatja fejlődésüket, csökkentheti életképességüket.

A beültetésre kerülő embriók számának meghatározásánál figyelembe vesszük a beteg életkorát, a korábbi kezelések eredményét és az embriók minőségét. A hazai jogszabályok legfeljebb 3, bizonyos esetekben (magasabb anyai életkor, több korábbi sikertelen IVF kezelés) 4 embrió beültetését teszik lehetővé. Ha a méhbe ültetett embriók számát egyről háromra növeljük, a terhességi arány szignifikánsan nő. Háromnál több embrió beülteté-



5/7. ábra

A beágyazódás előtti embriófejlődés: (A) 2-sejtes; (B) 4-sejtes; (C) 8-sejtes; (D) szedercsíra (morula); (E) hólyagcsíra (blastocysta); (F) a zona pellucidából kibújó blastocysta (Dr. Urbancsek János és Dr. Fancsovits Péter felvételei)

se már nem növeli jelentősen a terhességi arányt. A több embrió beültetése azonban növeli az esélyét a magas anyai és magzati kockázattal járó többes terhességek kialakulásának. A beültetendő embriók számának megállapításakor az embrió kriokonzerválás lehetőségét és határfokát is mérlegelni kell. Az asszisztált reprodukciós központok világszerte törekednek a „iatrogen” többes terhességek kockázatának csökkentésére a beültetett embriók számának egyre, illetve kettőre történő csökkentésével. A nemzetközi ajánlások kettőnél több embrió beültetését nem javasolják.

A legnagyobb beágyazódási eséllyel bíró embriók kiválasztása hagyományosan a különböző fejlődési állapotokban elvégzett morfológiai vizsgálatok alapján történik. Blastocysta stádiumú transzfer esetén, a megtermékenyítés utáni 5–6. napon, az embrió fejlődési állapota (korai, vagy expandált blastocysta), valamint a mikroszkóppal megfigyelhető embriócsomó és a trophoctoderma sejtréteg jellemzői alapján választjuk ki a beültetésre kerülő embriókat.

Az embriótranszfer gyakorlati kivitelezése. Az embriótranszfer előtt ultrahangvizsgálattal, esetleg próbakatéterezéssel meggyőződünk a méh és a nyakcsatorna helyzetéről és az endometrium állapotáról. Az embriók méhbe fecskendezését kb. 200–300 μm belső átmérőjű, polietilénből vagy teflonból készült, steril, egyszerhasználatos ún. embriótranszfer-katéterrel végezzük, az embriókat tartalmazó médiumcseppet óvatosan befecskendezzük az uterusba.

Az embriótranszfer után az embriók néhány napig szabadon fejlődnek a méh üregében, mielőtt beágyazódnának. Közben blastocystává fejlődnek, expandálódnak és kikelnek a zona pellucidából (hatching). A beágyazódást számos embriónális és embriótól független tényező befolyásolja. Az in vitro előállított embriók beágyazódási aránya alacsony (mindössze 10–40%). A beültetés után progeszteronnal igyekszünk a méhnyálkahártya megfelelő felépítését biztosítani. Terhesség létrejötté esetén a gestatio 12. hetéig napi 3 \times 200 mg progeszteron intravaginalis alkalmazása ajánlott.

Egy IVF-ET kezelést követően a teherbeesési esély egyezik a természetes fogamzás esélyével (20–25%). Hat

kezelt ciklus után a kumulatív terhességi arány 60% körüli.

Asszisztált keltetés (hatching). Blastocysta állapotban az embriót körülvevő burok, a zona pellucida, fokozatosan elvékonyodik, majd várhatóan a megtermékenyítést követő 6-7. napon megnyílik, és az embrió kibújik belőle (5/7 F ábra). Feltételezések szerint az esetek egy részében azért nem jön létre a beágyazódás, mert a fenti folyamat valamiért zavart szenved. Lehetőség van arra, hogy az embriótranszfer előtt akár mechanikai úton, mikromanipulátorra szerelt vékony üvegapillárisal, akár mikrosebészeti laserimpulzus alkalmazásával a zona pellucidán nyílást ejtsünk, elősegítve ezzel az embrió későbbi kibújását.

Az ivarsejtek és embriók kriokonzerválása. Az asszisztált reprodukciós kezelések során gyakran felmerül az igény arra, hogy a különböző kezelések egyes lépései térben és időben egymástól elkülönülten történjenek. Végezhető például IVF kezelés más intézetben gyűjtött donor ivarsejtek felhasználásával, de gyakran végzünk embrióbeültetést olyan embriókkal, amelyek egy korábbi IVF kezelés során jöttek létre. Ezekben az esetekben szükség van az ivarsejtek, embriók kriokonzerválására, amely a sejtek életképességének hosszú távú megőrzését jelenti. Az eljárás során a mintákat alacsony hőmérsékletre (+37 °C-ról -196 °C-ra) hűtjük, folyékony nitrogénben, -196 °C-on hosszú időn keresztül tároljuk, majd a felhasználás előtt visszamelegítjük (felolvasztjuk). Az alacsony hőmérsékleten történő tárolás során a sejtek életképessége elvileg korlátlan ideig megőrizhető. A mélyfagyasztás programozott „lassú” fagyasztással, vagy vitrifikációval (rendkívül „gyors” hűtéssel) történhet.

Hímivarsejtek fagyasztása akkor jön szóba, ha a férj daganatos betegsége miatt gonadotoxikus kezelésben részesül és ezt megelőzően történt spermiumfagyasztás, vagy azoospermia esetén fagyasztott-felolvasztott donor spermaminta felhasználására van lehetőség. Nagyszámú, jól mozgó hímivarsejtet tartalmazó ejakulátum a fagyasztás-felolvasztás után alkalmas lehet intrauterin inseminációra, míg a gyengébb minőségű spermaminta, valamint a sebészeti úton nyert hímivarsejtek IVF-ICSI kezelés során lehetnek alkalmasak a megtermékenyítésre.

Petesejtek fagyasztása. A jelenleg alkalmazott technikákkal az érett petesejtek felolvasztás utáni túlélési aránya elérheti a 80–90%-ot, míg a megtermékenyülési aránya a 70% körüli értéket. A petesejt fagyasztása azon betegek számára jelenthet megoldást, akiknél a petesejtnyerés napján nem áll rendelkezésre hímivarsejt a megtermékenyítéshez, valamint akik etikai okból nem kívánnak több embriót létrehozni, mint amennyi az adott kezelésben beültethető. Bizonyos onkológiai betegségek esetén is felmerülhet a petesejtfagyasztás, mint a termékenység

megőrzésének egyik lehetősége. Ebben az esetben a petefészket károsító onkológiai kezelés megkezdése előtt elvégzett petefészekstimulációt követően nyert petesejtek mélyfagyasztására kerül sor.

Ugyanakkor az utóbbi időben komoly társadalmi vitát váltott ki a petesejtek nem orvosi javallat alapján történő fagyasztása („social freezing”). Az eljárás alkalmazása olyan nők esetében merül fel, akik tanulmányaik, karrierjük építése, vagy állandó partner hiánya miatt később tervezik a gyermekvállalást. Mint ismeretes, az életkor előrehaladtával növekszik az esélye a petefészek kimerülésének, a genetikai rendellenességek kockázatának.

Embriófagyasztás. Jelenleg az asszisztált reprodukciós kezelések során leggyakrabban alkalmazott eljárás az embrió fagyasztása. Mind a hagyományos lassú fagyasztás, mind pedig a vitrifikáció elterjedt ebben a fejlődési állapotban. A módszert elsősorban a szabályos fejlődést mutató, életképesnek tűnő, de az embriótranszfer után megmaradt, ún. „szám feletti” embriók esetében alkalmazzuk azzal a céllal, hogy amennyiben a friss embriók beültetéséből létrejön terhesség, de a pár újabb gyermeket szeretne, vagy ha az IVF kezelés nem jár eredménnyel, úgy a későbbiekben fagyasztott-felolvasztott embriók kerüljenek majd beültetésre. Amennyiben a lefagyasztott embriók tárolási ideje alatt a házaspár úgy dönt, hogy már nem akar újabb terhességet, a fagyasztva tárolt embrióikat más meddő házaspároknak adományozhatják, vagy tudományos célra ajánlhatják fel.

A női termékenység megőrzése. Az onkológiai betegségek során alkalmazott sugárkezelés vagy kemoterápia, de bizonyos egyéb betegségek esetében felmerülő műtéti beavatkozások is súlyosan és visszafordíthatatlanul károsíthatják a petefészkek működését, ami meddőséghez vezethet. Az ilyen beavatkozások tervezése során leánygyermek, valamint fertilis korban lévő és a későbbiekben még gyermekvállalást tervező nők esetében asszisztált reprodukciós szakember bevonásával célszerű lépéseket tenni a termékenység megőrzése érdekében.

Leánygyermek, illetve azon reproduktív korú nők esetében, akiknél az időigényes petefészek-stimulációra, illetve a petesejtnyerésre a daganatos megbetegedés kemo-, illetve radioterápiájának sürgető volta miatt nincs lehetőség, a *petefészekszövet-fagyasztás* jelentheti a termékenység megőrzését. A petefészek működését károsító beavatkozás előtt az egyik petefészket, vagy annak egy részét eltávolítjuk, és az így nyert petefészekszövet kéregállományát több kisebb részre osztva lefagyasztjuk. A fagyasztva tárolt szövetminták a későbbiekben felolvaszthatók és a női szervezetbe visszaültetve (autológ transzplantáció) visszaállítható a petefészek hormontermelése és a petesejttermelés is. A módszerrel az utóbbi időben egyre több tapasztalat gyűlt össze.

Preimplantációs genetikai diagnosztika/szűrés (PGD/PGS). Azon párok számára, akik a praenatalis genetikai diagnosztika során talált beteg magzat miatt végzendő terhességmegszakítás gondolatát nem tudják elfogadni, de nem kívánnak beteg gyermeket világra hozni, bizonyos monogénesen öröklődő betegségek esetén lehetőség van a beágyazódás előtti előébrényeken történő genetikai vizsgálatra (*preimplantation genetic diagnosis, PGD*). Az eljáráshoz IVF-ET kezelést végzünk, kiegészítve a kezelés során nyert petesejteken vagy az osztódó embriókon végzett genetikai vizsgálattal. A genetikai vizsgálat eredménye alapján azokat az embriókat ültetjük be, amelyek nem hordozzák a vizsgált betegség génjeit.

Petesejt, illetve zigóta esetén a sarki test, osztódó embrió esetén 1–2 blastomera, míg blastocysta állapotú embrió esetén néhány trophoctoderma sejt vizsgálatára van lehetőség. A megfelelően elvégzett biopsia nem csökkenti lényegesen az embriók életképességét.

A mintavétel során nyert sejtek vizsgálatára polimeráz-láncreakción (PCR) alapuló, a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH), újabban a teljes genom amplifikáción alapuló array-CGH (comparative genomic hybridization, CGH) módszerek végezhetők.

Az egyetlen vagy néhány sejtől végzett genetikai vizsgálat magas technikai felkészültséget és szaktudást igényel, és a vizsgálatok eredménye soha nem tekinthető 100%-osnak. Így a PGD kezelések során fogant magzatok esetében magzatvízsejtekből végzett praenatalis diagnosztikával ajánlott a preimplantációs genetikai vizsgálat eredményét megerősíteni.

Egyre gyakrabban alkalmazzák a *preimplantációs genetikai szűrést (preimplantation genetic screening, PGS)*, amely nem a szülők által hordozott genetikai rendellenességek elkerülésére, hanem az IVF kezelés hatékonyságának fokozására és az aneuploid fogamzások kiszűrésére irányul, hiszen a szabályosan osztódó, normális morfológiájú embriók esetében is nagy számban fordul elő számféletti kromoszóma. A módszer alkalmazása nemcsak az aneuploid előébrényeket szűri ki, hanem ennek révén növeli az implantációs rátát, csökkenti a vetélések és a nem kívánt többes terhességek számát.

Mitochondrium transzfer (mitochondrial replacement therapy). A petesejtek citoplazmájában lévő mitokondriális DNS rendellenességei számos súlyos betegséghez, valamint meddőséghez is vezethetnek. Ilyenkor a betegséget hordozó nő petesejtjének sejtmagja egészséges, a citoplazmában lévő mitokondriumok vagy azok egy része azonban DNS-mutációt hordoz. Ilyen esetekben citoplazmacsere révén egy egészséges, ám sejtmagjától megfosztott donor petesejtbe ültetik a beteg petesejtjének sejtmagját. A mikromanipulációs technikával létrehozott petesejt citoplazmája és az abban lévő mitokondriális

DNS egy egészséges donortól, míg a petesejt magja a mitokondriális betegségben érintett nőtől származik. A továbbiakban a létrehozott petesejtet a beteg férjének hímivarsejtjével termékenyítik meg, majd a létrejött, a pár nőtagjának mitokondriális DNS hibáit már nem hordozó embriókat ültetik be.

Az ivarsejtek/embriók adományozása. Az adományozott ivarsejtekkel végzett (heterológ) IVF, az embrióadományozás és a dajkaanyaság technikai szempontból nem tér el a homológ IVF és a kriokonzerválás szokásos módszereitől, javallati körük azonban eltérő és orvosi, etikai és jogi megítélésük bonyolultabb. Mindenesetre ivarsejt-, illetve embrióadományozás és a dajkaanyaság etikai szempontból kizárólag orvosi javallat esetén fogadható el.


Spermadonatio. Donorsperma alkalmazására akkor van szükség, ha a férjnek sem a spermájában, sem a here szövetségében nem találunk spermiumot. Az ICSI technika széles körű elterjedésével a donorsperma alkalmazásának javallati köre 1992 óta drasztikusan beszűkült.

Petesejt-adományozás. Petesejt-adományozásra azok az asszonyok szorulnak, akiknek szervezetében nem fejlődnek életképes, egészséges petesejtek. A petesejtdonorok lehetnek olyan, IVF kezelésben részesülő meddő asszonyok, akiknél a folliculus punctio során várhatóan nagy számú petesejt nyerhető, és előzetesen – házastársukkal egyetértve – petesejtjeik előre meghatározott hányadát felajánlják egy másik, számukra általában ismeretlen meddő házaspár javára (*önkéntes, anonim donorok*). A petesejtdonor lehet az adományozásra szoruló házaspár közeli hozzátartozója vagy barátja, aki hajlandó magát ovarialis stimulációnak és tüszőpuncciónak alávetni (*önkéntes, ismert donor*).

Egyes országokban az asszisztált reprodukciós központok professzionális donorokat is alkalmaznak, akik a beavatkozással járó költségeik megtérítése ellenében vetik alá magukat a beavatkozásoknak. Hazánkban jelenleg csak önkéntes, ismert donorról végezhető ilyen kezelés akkor, ha a donor a recipiens rokona vagy közeli hozzátartozója.

Embrióadományozás. Embrióadományozásról akkor beszélünk, amikor egy házaspár – általában mélyhűtve tárolt –, saját céljára felhasználni nem kívánt és adományozási célra felajánlott embrióit egy másik meddő asszony méhébe ültetjük. A donorok kiválasztása ebben az esetben legtöbbször utólagos, mert donorok általában akkor adományozzák másnak mélyhűtve tárolt embrióikat, amikor ők maguk már nem kívánnak újabb gyermeket. Emiatt a donorok szelekciója és szűrővizsgálatai tekintetében jelentős kompromisszumokat kell kötni. Az ebből eredő kockázatokról a recipienst és házastársát tájékoztatni kell.

Dajkaanyaság (dajkaterhesség). Ha a meddőség oka az uterus hiánya, illetve terhesség kiviselésére alkalmatlan állapota megtartott ovariumműködés mellett, vagy a terhesség kiviselése orvosi szempontból ellenjavallt, a beteg petesejtjeinek szervezeten kívüli megtermékenyítésével létrehozott embriókat arra vállalkozó, ún. *dajkaanya* méhébe ültethetjük, aki kihordja és megszüli a meddő nőbeteg számára annak magzatát. Dajkaanyaságra általában a legközelebbi rokonok (leánytestvér, anya) vállalkoznak, de egyes országokban olyan dajkaanyák is szóba jönnek, akik a beavatkozással és a terhességgel járó költségeik megtérítése ellenében hordják ki a meddő házaspár genetikai gyermekét (*béranyaság*). Hazánkban jelenleg dajkaterhességgel kiegészített szervezeten kívüli megtermékenyítés nem végezhető.

 **TUDNIVALÓK RÖVIDEN**

5/1. AZ IVF-ET ELJÁRÁS JAVALLATAI

- (1) kürt eredetű meddőség
- (2) andrológiai eredetű sterilitás
- (3) endometriosis eredetű meddőség
- (4) „idiopathiás” (ismeretlen) eredetű meddőség
- (5) petesejtadományozás

5/2. AZ IVF-ET ELJÁRÁS LÉPÉSEI

- (1) a petefészek kontrollált túlstimulálása, annak monitorizálása ultrahang-folliculometriával és hormon- (ösztradiol-) meghatározásokkal
- (2) az ovuláció hCG adásával történő terminálása, a petesejt ultrahangvezérelt aspirációja (tüszőpunctio)
- (3) az oocyták előinkubációja 2–4 óráig, az előkészített spermamintával a petesejt in vitro megtermékenyítése
- (4) a zigóták tenyésztése, az ideálisnak tartott előébrények kijelölése
- (5) az előébrények méhüregbe juttatása a 2–3. napon (48–72 órával a petesejtnyerést követően, 4–8 sejtjes állapotban) vagy az 5–6. napon (blastocysta stádiumban)

Klónozás. Klónozás alatt azt a folyamatot értjük, amelynek során egy sejtől vele genetikailag azonos sejtet, szövetet vagy szervet hozunk létre. Ha új, az eredetivel identikus egyed létrehozása a cél, *reproduktív klónozásról*, míg a szövetek, szervek pótlása céljából végzett eljárás esetén *terápiás klónozásról* beszélünk. A művelet lényege mindkét esetben ugyanaz: az egyed valamely testi sejtjének magját egy magjától megfosztott (enucleált) petesejtbe juttatjuk (*sejtmagátültetés, nuclear transfer*). Ez a két sejt fúziójával vagy a sejtmagnak a másik sejt plazmájába történő bejuttatásával történik. Az új környezetbe került sejtmagnak ezután át kell programozódnia arra, hogy a benne tárolt genetikai információ az

embryogenesis folyamatának megfelelő módon aktiválódjék, vagyis az így rekonstruált sejtől megtermékenyítés nélkül kezd fejlődni az új egyed.

A *reproduktív klónozást* a növénytermesztésben már régóta kiterjedten alkalmazzák, állatoknál azonban csak 1996-ban számoltak be az első klónozott emlős világra jöttéről. A háziállatok és az otthoni kedvencek klónozása általánosságban nem sérti az etika elveit. Az emberi faj számára ugyanakkor veszélyes kihívás, amely elnyomja a szaporodás normáit, és korábban nem ismert uralmat biztosíthat az élet felett. Ezért a világ országainak túlnyomó többségéhez hasonlóan, hazánkban is törvény tiltja a reproduktív klónozást.

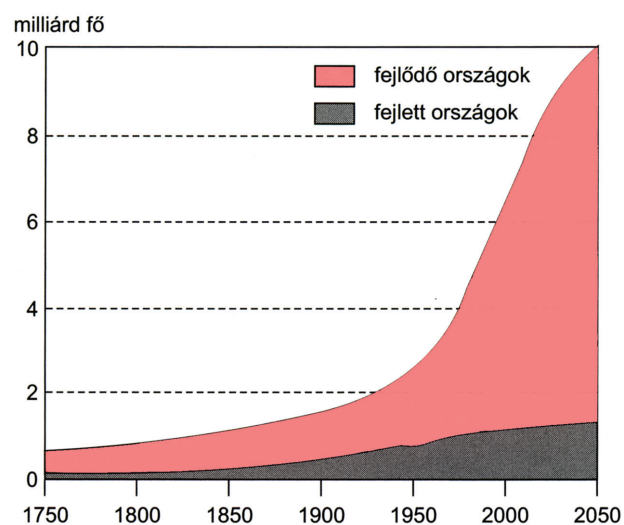
A *terápiás klónozás* során a blastocysta állapotba került előébrény totipotens sejtjeit, az ún. embrionális őssejteket laboratóriumi körülmények között tenyésztik tovább. A terápiás klónozás – mint neve is mutatja – annak lehetőségét vetíti előre, hogy beteg szövetek, szervek pótlására a kilökődés veszélye nélkül, az illető saját sejtjeinek mintaként történő felhasználásával kerüljön sor. A módszer különösen a génmanipuláció eszközeivel kombinálva (a donor sejtmagját a magban található DNS hibáinak korrigálása után átültetve a petesejtbe) nyújt ígéretes távlatokat. Ha sikerül elérni, hogy az embrionális őssejtek a kívánt irányba differenciálódjanak, lehetővé válhat pl. a Parkinson-kórban szenvedő betegek dopaminerg neuronjainak pótlása, leukaemiás betegek csontvelő-transzplantációja, inzulintermelő hasnyálmirigyszövet beültetése cukorbeteg szervezetebe vagy májsejtek beültetése májcirrhosis esetén. Az embrionális őssejteknek az egyén (potenciális beteg) gyógyítására való felhasználásának reményében világszerte megindult a szülés után a köldökzsinórvér gyűjtése és tartós tárolása („őssejtbankok”). Elképzelhető, hogy a jövőben az etikai szempontból vitatható embrionális őssejtek felhasználását majd kiváltják a szomatikus sejtekből előállított, ún. „indukált” pluripotens őssejtek.

A FOGAMZÁSGÁTLÁS MINT A CSALÁDTERVEZÉS EGYIK MÓDSZERE

Ideális esetben a terhesség akkor jön létre, amikor egy pár a körülményeket megfelelőnek tartja a terhesség kiviselésére. Valamilyen fogamzásgátló eljárást tanácsos tehát alkalmazni mindaddig, amíg a terhesség vállalása határozott szándékká válik, a tervezett szülés, illetve gyermekvállalás időpontjáig vagy attól az időponttól kezdődően, amikor már több terhességet a pár nem akar.

Családtervezés, demográfiai helyzet

A korszerű fogamzásgátló módszerek általános elterjedésének további rendkívüli jelentőséget ad a világ népességének várható alakulása. A XIX. század vége felé, az 1870-es években a világ népessége meghaladta az egymilliárdot. Hatvan év múlva már túl volt a kétmilliárdon, újabb 25 év múltán a három-, tizenöt év múlva a négy- és 12 év múlva az ötmilliárdot is átlépte, 1997-ben pedig meghaladta a 6 milliárdot a Föld lakossága (5/8. ábra). A XXI. század első évtizedeiben a világ népessége (hozzávetőleg 7,2 milliárd ember) születéskor várható átlagos élettartama elérte a 71,5 évet és néhány éven belül (történelmileg felfoghatatlanul rövid idő alatt) az emberi fajra jellemző élettartam átlaga meghaladja a 75 évet, úgy is fogalmazhatunk, hogy alig 150 év alatt a világ népességének születéskor várható élettartama megduplázódott. Ez egyedülálló és megismételhetetlen teljesítmény az emberiség történetében. Európában a nők életkilátásai meghaladják a 80 évet, a férfiaké eléri a 76,6 évet. Ez a rendkívüli teljesítmény azonban nem feledtetheti azokat az óriási különbségeket, amelyek pl. Európa leggazdagabb és Afrika legszegényebb országai között az életkilátásokat illetően fennállnak.



5/8. ábra

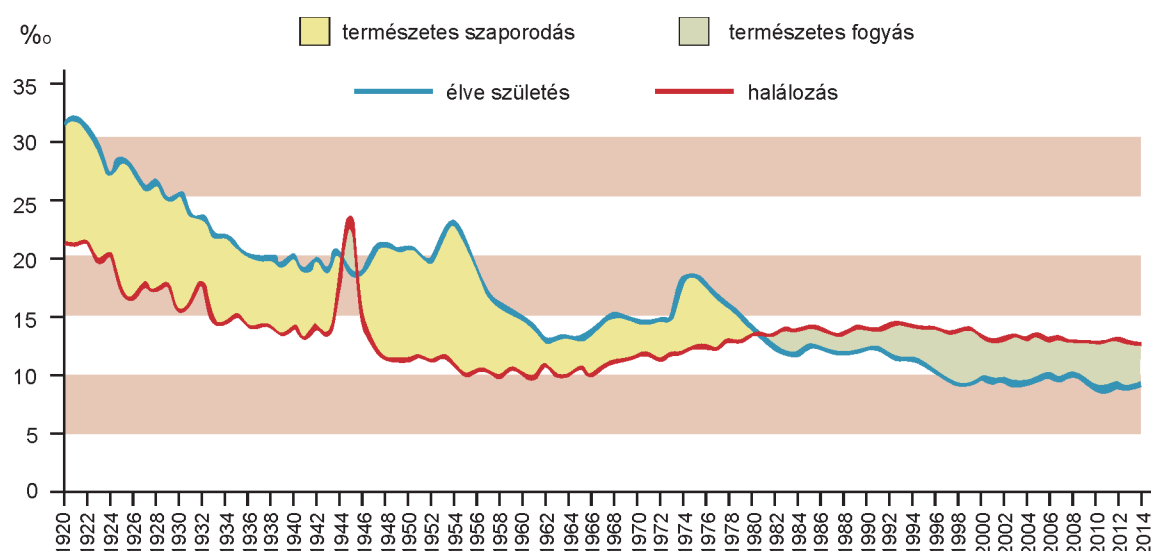
A világ népességének várható növekedése előrejelzések alapján

Az ENSZ 1994-ben Kairóban döntő jelentőségű akcióprogramot fogadott el a népesedési ütem fékezésére. Könnyen belátható, hogy ha ez a program sikertelen lesz, az emberiség léte komoly veszélybe kerülhet. A fejlődő országokban mintegy 4,4 milliárd ember él. A rendkívüli mértékű szaporodás lényegében ebben a régióban következik be. Számos országban, így hazánkban is inkább fogyásról beszélhetünk. (Hazánkban ez a fogyás gyorsuló

ütemű, az 1980-as évek 1–2‰-ével szemben 1992-től évenként 3–4‰-re, Észtországban 5,3‰-re, Németországban 1,4‰-re tehető.) Mindkét tendenciának rendkívül súlyos következménye lehet. A várható életkor kitolódása miatt a népesség fogyása a munkaképes korosztály csökkenését és a nyugdíjas korosztály számának növekedését eredményezi, annak összes következményével. (Előrejelzések szerint Európában az idős korosztály aránya 1990 és 2025 között 13,7%-ról 22,4%-ra fog emelkedni.)

A nagymértékű szaporodás elsősorban azokra az országokra jellemző, ahol egyébként is nagy a szegénység. Az eddigi programok csak kismértékben tudták a növekedés ütemét fékezni.

Sajnálatos, hogy Magyarországon az ezzel éppen ellentétes tendencia folyamatosnak tűnik. A II. világháború után, 1981-ben volt a legnagyobb Magyarország népessége; akkor az ország területén élő populáció 10 811 000-rel tetőzött. Az élve születések száma a legutóbbi mintegy három és fél évtizedben, minden évben alacsonyabb a halálozásokénál. A két népmozgalmi esemény negatív egyenlege következtében a népesség kumulatív csökkenése 2015 végén meghaladta az egymillió főt. Magyarország az egyetlen ország a világon, ahol harmincnégy éve, minden évben többen halnak meg, mint amennyien születnek. Ez alatt a harmincnégy év alatt a természetes fogyás következtében közel 9,5%-kal csökkent az ország területén élő népesség. Mindez békeidőben történt. A világon egyedülálló jelenség olyan jól kvantifikálható és diagnosztizálható szindróma, amelynek mélyén a társadalom nehezen orvosolható, kóros elváltozásai vélelmezhetők. Az utóbbi években a nemzetközi vándormozgalom is nagy valószínűséggel a népesség létszámának fogyását okozza. A kedvezőtlen népesedési mérleg a populáció szinte feltartóztatatlan öregeedésével jár. Ez a körülmény a nyugdíj- és az eltartási teher kezelését alig megoldható problémává súlyosítja. Magyarországon krónikus demográfiai válság van. Ezt illusztrálja a 5/9. ábra, amely az ezer lakosra jutó élve születést és halálozást mutatja be 1920 és 2014 között hazánkban. Bizonyos előrejelzések szerint az új évezred 40-es éveiben már csak 7–8 millió között lesz hazánk lakossága. Ennek számos oka van, így a csekély születési szám, de még nagyobb gond a nagyon magas halandósági arány. Emiatt ma Magyarországon a születéskor várható élettartam férfiak esetében 67,1, nők esetében 75,6 év. Ezzel gyakorlatilag a legrosszabb helyen állunk Európában. Ahhoz, hogy a népesség létszáma stabil maradjon, családonként átlagban 2,2 gyermeknek kellene születnie. Ezzel szemben ez a szám jelenleg 1,9-re tehető. Fokozni kell a szexuális felvilágosítás és a családtervezési szolgáltatások minőségét és hatékonyságát. Mindent meg kell tennünk,



5/8. ábra

Ezer lakosra jutó élve születés és halálozás 1920 és 2014 között Magyarországon (Dr. Józán Péter grafikonja alapján)

hogy a kívánt gyermekek megszülessenek, a gyermekáldás utáni vágy fokozódik, ezzel párhuzamosan ugyanakkor az egyre tökéletesebb és megbízhatóbb, de a lehető legkevesebb mellékhatással rendelkező fogamzásgátló eljárásokat is biztosítanunk kell.

Számtalan módszert ismerünk, amivel a nem kívánt terhesség több-kevesebb biztonsággal megelőzhető. Van- nek egészen megbízható, 99%-os biztonságot elérő vagy meghaladó módszerek, vannak viszont olyanok is, amelyek megbízhatósága megkérdőjelezhető.

Általánosságban a következő elvárások támaszthatók a fogamzásgátlási módszerekkel szemben:

- ▶ hatékonyság,
- ▶ megbízhatóság,
- ▶ könnyű alkalmazhatóság,
- ▶ minimális mellékhatás (hosszú és rövid távon),
- ▶ hatása legyen visszafordítható a fogamzóképeség későbbi zavartalansága érdekében,
- ▶ ne legyen ártalmas az alkalmazás ellenére bekövetkező terhesség esetén a magzatra,
- ▶ előnyös, ha véd a nemi úton terjedő betegségekkel szemben,
- ▶ ne legyen illúzióromboló,
- ▶ lehetőség szerint olcsó legyen,
- ▶ mindenki számára hozzáférhető legyen.

A módszerek megbízhatóságát az ún. *Pearl-index*szel (PI) szokás jellemezni, ami azt fejezi ki, hogy a kiválasztott fogamzásgátló eljárás alkalmazása ellenére egy év alatt 100 nő közül hány esik teherbe. (Raymond Pearl amerikai biológus, 1879–1940.)

$$PI = \frac{[\text{terhességek száma} \times 1200]}{[\text{vizsgált nők száma} \times \text{alkalmazási idő (hónapokban)]}$$

A rendelkezésre álló módszereket gyakorlati szempontból két csoportba indokolt osztani (zárójelben a Pearl-index).

(1) Orvosi közreműködés nélkül alkalmazható eljárások:

- | | |
|--|---------|
| ▶ coitus interruptus, coitus reservatus | (8–38) |
| ▶ condom | (3–28) |
| ▶ „biztonságos” periódus számítása | (5–35) |
| ▶ méhszáj elé helyezhető diafragma | (3–7) |
| ▶ hüvelyi tampon és/vagy spermicid anyag | (0,7–7) |

(2) Orvosi közreműködéssel alkalmazható eljárások:

- | | |
|--|------------|
| ▶ hormonális fogamzásgátlás | |
| ▶ orális fogamzásgátlók (kombinált, szekvenciális, valamint csak gesztagént tartalmazó készítmények) | (0,05–2,0) |
| ▶ depó hormonkészítmények | (0,2–2,6) |
| ▶ postcoitalis hormontabletták | (0,5–2,5) |
| ▶ intrauterin eszköz | (0,5–5,0) |
| ▶ sterilisatio műtéti eljárással (tubasterilisatio, vasectomia) | (0,3–6) |

A férfi fogamzásgátlásban elsősorban a vasectomia jön szóba, melynek új, egyszerű változatait (pl. „szike nélküli” vasectomia, vagy a lument elzáró polimerdugó) is alkalmazzák. A termékenységet szabályozó immunológiai módszerek (oltások) egyelőre kifejlesztés alatt állnak.

Orvosi közreműködés nélküli fogamzásgátlás

Coitus interruptus. Elterjedt fogamzásgátló módszer, hogy közvetlenül az ejaculatio előtt a hímvesszőt eltávolítják a hüvelyből, így az ondó nem jut a hüvelyboltozatba, illetve a cervixbe. Részben a gyakran elkésett mozdulat, részben az esetleg már a magömlés előtt korábban is

ürülő ondó miatt nem megbízható módszer. Hatásfoka javítható, ha az együttlét után azonnal hüvelyöblítés történik. A „biztonságos” napok számolásával kombinálva ajánlható. Ugyancsak nem megbízható módszer a **coitus reservatus** sem. (Lásd a 3. fejezetben.)

A **kondom** (hímveszőre húzható gumi, újabban poliuretánból készült óvszer, koton) alkalmazása reneszánszát éli (a kondom szó valószínűleg a *Condon* nevű feltaláló nevének elferdítéséből származik). Egyre jobb minőségűeket gyártanak, általában spermarezervoárral és spermicid bevonattal is rendelkeznek, így az elszakadásból adódó veszély kisebb. Összeszokott párok illúzióromboló hatás nélkül alkalmazhatják, de különösen javasolható alkalmi kapcsolat esetén, amikor a nemi úton terjedő betegségek (pl. AIDS) lehetősége fokozott. Végző soron ez az egyetlen olyan fogamzásgátló eljárás, amely többé-kevésbé a nemi betegségek ellen is véd. Ha a kondom véletlenül lecsúszik vagy kiszakad, úgy egyéb módon, pl. esemény utáni (postcoitalis) tablettával érdemes a védekezést kiegészíteni.

Természetes fogamzásgátlás. A módszer az ún. biztonságos periódus számításán alapul, vagyis azon, hogy a petesejt csak mintegy 12–24 óráig termékenyülőképességű, a spermiumok pedig mintegy 48–72 óráig maradnak a női genitális tractusban életképes állapotban. Ezt az időszakot kihagyva a nem kívánt terhességet nagy biztonsággal meg lehet előzni. A természetes fogamzásgátlás módszerei az elkerülendő periódus meghatározásában különböznek egymástól (periodikus abstinencia).

A **naptármódszer (Ogino–Knaus)** azon a megfigyelésen alapul, hogy a lutealis fázis állandó hossza miatt az ovuláció általában 14 nappal a következő mensés első napja előtt következik be. Ez előtt és után 2–3 nappal kerülni kell a coitust. Hosszabb vagy rövidebb ciklusok esetén a kerüendő napokat tanácsos előbbre hozni vagy későbbre vinni: az utolsó 12 ciklust alapul véve a legrövidebb ciklus napjainak számából 18 napot, a leghosszabból 11 napot kivonva kaphatjuk meg azt a periódust, ami-

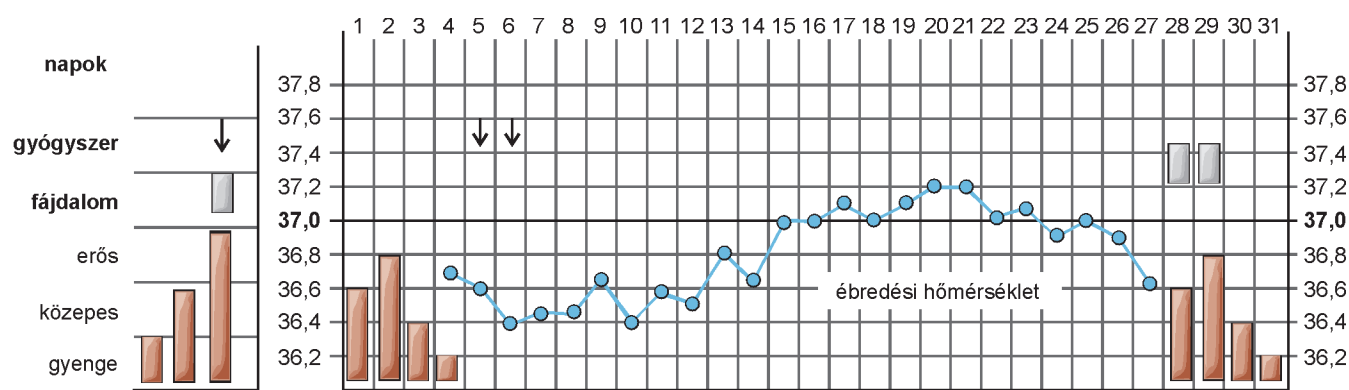
kor tartózkodni tanácsos a közösüléstől. A módszer csak szabályos ciklusok esetén használható, hibaránya azonban így is nagyon magas, eléri a 35%-ot. (*Hermann Knaus* osztrák nőgyógyász, 1892–1970.)

A **hőmérőmódszer** alapja, hogy a hormonális változásoknak megfelelően az ébredés után vaginálisan vagy rectálisan mért alap-testhőmérséklet az ovuláció időpontjában először lecsökken, majd 0,3–0,5 °C-kal megemelkedik a follicularis fázishoz képest. Az emelkedést követő 3. naptól kezdve „biztonságos” az együttlét (5/10. ábra). A naptár- és a hőmérőmódszer együttes alkalmazásának hibája 5%-os.

A **Billings-módszer** a cervicalis nyák megfigyelésén alapul: az ovulációt megelőző néhány naptól kezdve az ovuláció időpontjáig folyékony és víztiszta, máskor viszkózus és opálosan fehér. A módszer nem túl kényelmes, mivel naponta kell a cervixnyákból kenetet készíteni és azt kiértékelni, ugyanakkor hüvelyi fertőzések befolyásolják az eredményt. A hibarány 5%. (*John Billings* ausztrál orvos, 1918–2007.) A különböző természetes fogamzásgátló módszerek hatékonyságát fokozni lehet, ha a nő bizonyos jelekből az ovuláció időpontjára elég pontosan tud következtetni (pl. félidőben egyik vagy másik oldalon fájdalomérzés, minimális pecsételő vérzés jelentkezése, a cervixnyák változása).

Méhszájra helyezhető diafragma. A hüvelyi pesszárium (méhnyaksapka) gömbszelet alakú, vékony gumilemezből és az ennek kifeszítését szolgáló rugalmas gumi- vagy spirálrugó peremből áll (pl. Ortho Diaphragm). Különböző méretekben készítik, nem szült nőknek 50–60, szült nőknek 65–75 mm-es méret ajánlható. Alkalmazása orvosi segítséggel könnyen elsajátítható. Spermicid anyagokkal kombinálva hatásfoka növelhető.

Hüvelyi tampon és/vagy spermicid anyag. Különböző tamponszerű szivacsokat ajánlanak barrier módszerként, amelyek hatékonysága spermicid anyaggal történő impregnálással fokozható. A módszer alkalmazása rendkívül egyszerű, biztonsága azonban nem megfelelő. Ugyanez



5/10. ábra

Kétfázisú ébredési hőmérsékleti görbe mensesnaptárban ábrázolva


vonatkozik a spermicid zselékre és egyéb anyagokra is. A jelenleg forgalomban levő spermicidek csökkentik a Chlamydia-fertőzés veszélyét, és megnehezítik az egyéb nemi úton terjedő kórokozók átadását is. Ilyen készítmény pl. a Pharmatex (benzalkónium-klorid).

Orvosi közreműködéssel alkalmazható fogamzásgátlás

A hormonális fogamzásgátlás alapjai

Az orvos közreműködése nélkül alkalmazható egyszerű módszerekkel ellentétben a *hormonális contraceptio* csak megfelelő orvosi felügyelet mellett tanácsolható. Számos előnye van, így használata teljesen független a szexuális együttlét időpontjától, nem kell helyi szerket alkalmazni, és a hatékonysága rendkívül kedvező (PI 0,05–2,0 között). A sikertelenség elsősorban abból származik, hogy a nő elfelejti a tablettát bevenni, vagy egyéb tényezők akadályozzák a gyógyszer felszívódását és a hatás kifejlődését. A kezdetben, az 1960-as években alkalmazott orális fogamzásgátlók igen nagy hormontartalommal és nem optimális tulajdonságú komponensekkel rendelkeztek, ezért a mellékhatások néha jelentősek voltak, fatális szövődmény is előfordult. Intenzív fejlesztés és kutatás eredményeként az ún. harmadik generációs kombinált készítmények igen csekély, de még hatékony mennyiségben tartalmazzák összetevőiket, melyek kedvező tulajdonságúak, így a kockázat-haszon mérleg mindinkább a haszon oldalára billen.

A hormonális fogamzásgátlás hatásmechanizmusa a hypothalamus–hypophysis–ovarium tengely visszacsatolási rendszerén keresztül érvényesül.

 **TUDNIVALÓK RÖVIDEN**

5/3. A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS HATÁSMECHANIZMUSA

- (1) Az ösztrogén- és/vagy gesztagénkomponens hatására a GnRH-felzabadosulás gátlás alá kerül
- (2) Csökken a hypophysisben az FSH felzabadosulása
- (3) Az ösztrogénkomponens potenciálja a gesztagénkomponens hatását, mely az LH felzabadosulását is gátolja, tehát az ovuláció biztosan elmarad
- (4) Az ösztrogén támogatja és stabilizálja az endometrium kialakulását (cikluskontroll), amely alkalmatlan az esetleges blastocysta befogadására
- (5) A gesztagénkomponens hatására a cervicalis nyák vastagsága és impermeabilitása fokozódik, mely a spermiumok feljutását megnehezíti

A hazánkban forgalomban levő orális fogamzásgátlók szintetikus ösztrogén komponense az ethinyl-estradiol (5/11. ábra).

Progesztogének. A progeszteron a bélből jól felszívódó természetes gesztagén, mely a májban rendkívül gyorsan metabolizálódik, ezért per os adagolva hatástalan. Nem véletlen tehát, hogy az első forgalomba került hormonális fogamzásgátló (Enovid) sem tartalmazott progeszteront. Már a kezdetektől törekedtek a progeszteronnál jobb farmakokinetikai tulajdonságú gesztagének előállítására.

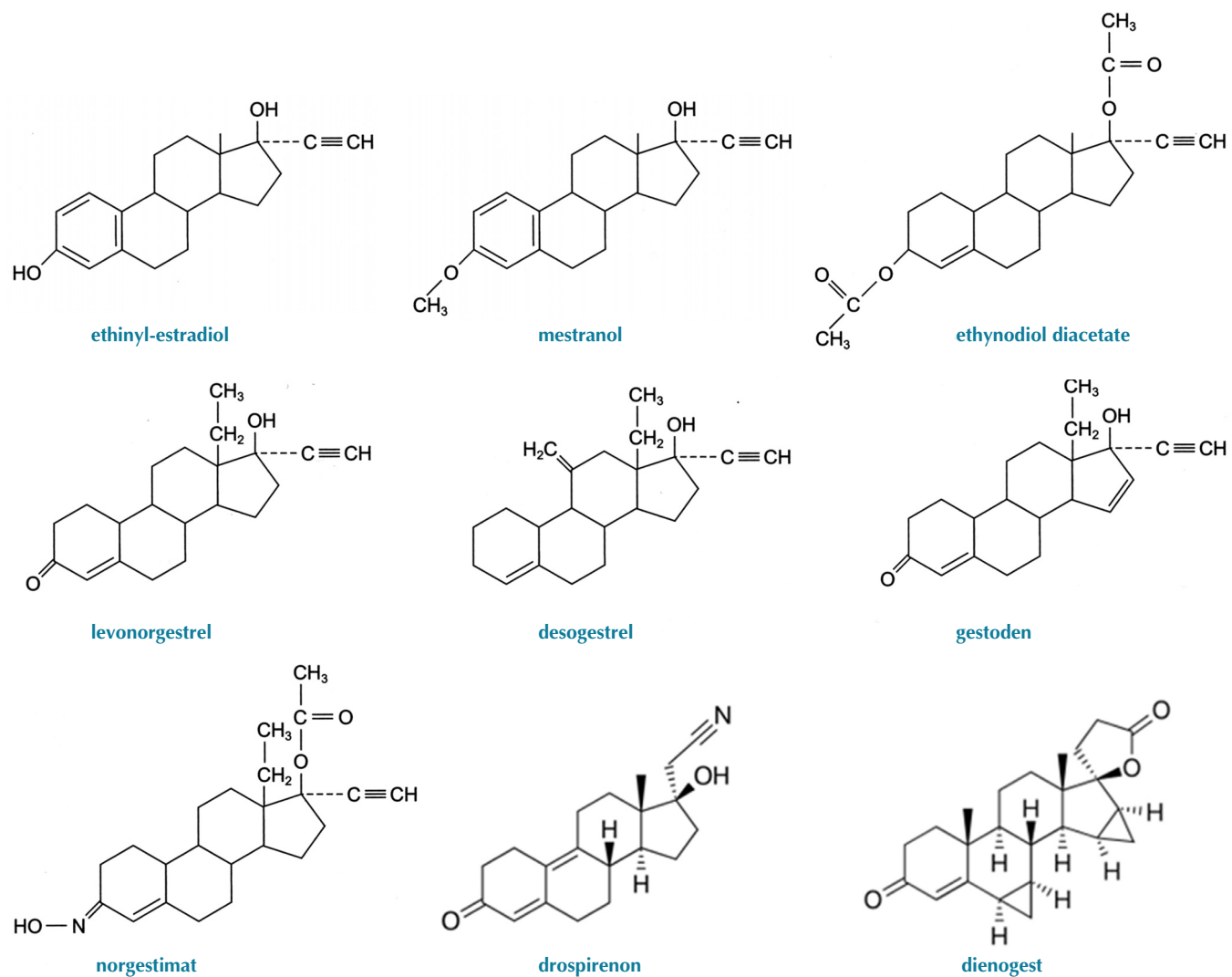
Az *I. generációs gesztagének* 19-norszteroid-teszteron-derivátumok [norethisterone (norethindron), lynestrenol, norethynodrel, ethynodiol diacetate]. Az első hormonális fogamzásgátló (Enovid) norethynodrelt tartalmazott gesztagén komponensként.

A *II. generációs gesztagének* 17-OH-progeszteron-derivátumok (medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate, chlormadinone acetate, cyproterone acetate). A ciproteron-acetát hatásspektrumában és a klinikai felhasználásban speciális helyet foglal el. Markáns gesztagén hatású szteroid, mely negyvenszer erősebben kötődik a progeszteronreceptorhoz, mint a természetes progeszteron. Ugyanakkor antiandrogénként is viselkedik az androgénreceptorokon. Ezen hatásai miatt ideális gesztagén komponens olyan kombinált orális anticoncipienekben, melyek androgéntúlsúlyos nőknek ajánlottak.

A *III. generációs gesztagének (gonánok)* szintén 19-norszteroid-derivátumok. Alapvegyület a norgestrel, melynek a balra forgató módosulata a hatásos, ezért gyakran a tisztított levonorgestrelt használják. A norgestrel származékai: gestoden, norgestimát, desogestrel.

IV. generációs gesztagének. Az elmúlt 10 év experimentális farmakológiai, valamint klinikai kutatásainak eredményeként született meg két új gesztagén, a dienogest és a drospirenone. A *dienogest* 19-norteszteron-származék, mely nem rendelkezik androgén, ösztrogén-, mineralokortikoid és glukokortikoid hatással. Antiandrogén hatása közel 30%-a a ciproteron-acetátnak. Ovulációgátló dózisa 1 mg/nap. Számos klinikai vizsgálatot végeztek, ahol a dienogestet természetes ösztrogénnel, a 17 β -estradiollal kombinálták, mivel a természetes ösztrogénekhez (ösztradiol, ösztradiol-észterek) való „visszatérés” tendencia az új hormonális fogamzásgátlók fejlesztésénél. A *drospirenone* a spironolakton (káliummegtartó diureticum) analógja. Antiandrogén és anti-mineralokortikoid aktivitással rendelkezik, ezért elsősorban azoknak javasolt, akiknél a vízretenció, illetve a súlygyarapodás kifejezett.

Antigesztogének. Új glucocorticoid hatású szteroidok fejlesztése közben derült ki az RU-486 jelzésű vegyület-ről a *Roussel Uclaf* francia gyógyszergyártó csoport vizs-



5/11. ábra

A hormonális fogamzásgátló készítmények szintetikus ösztrogén és egyes gesztagén összetevői

gálatának eredményeként, hogy annak antiglukokortikoid és antigesztagén hatása van. Az RU-486 az I. generációs norethisteron 11 β -dimetilaminofenil szubsztituált származéka. Az 1980-as években az RU-486 vizsgálata során kiderült, hogy a terhesség korai fázisában (7. hétig) vetélést indukál. Ezen drámai hatás miatt némi tudományos-etikai botrányral fűszerezve a gyógyszergyárak leálltak az új antigesztagének fejlesztésével. A Roussel Uclaf azonban továbbvitte az RU-486 molekulát *mifepriston* néven. Az a koncepció alakult ki, hogy nincs szükség hormonális fogamzásgátlásra a ciklus során, hanem a várható menstruáció idejének elmaradása után néhány nappal adott mifepriston (5–10 mg) korai vetélést idéz elő, mely nem jelent nagyobb terhelést, mint egy menstruációs vérzés. Azonban az esetek jelentős százalékában az abortus nem volt komplett, és vagy műszeresen kellett befejezni, vagy prosztoglandin-E1-analógok (misoprostol vagy sulproston) kombinációját kellett alkalmazni. A mifepristont számos országban regisztrálták és

alkalmazzák vetelésindukcióra kizárólag orvosi felügyelet mellett. A mifepriston gátolja a beágyazódást, így elvileg postcoitalis contraceptivumnak is alkalmazható, ez esetben azonban nem tudjuk megmondani, hogy megelőzzük, vagy megszakítjuk a terhességet. Magyarországon nincs törzskönyveztve.

A hormonális fogamzásgátlók alkalmazási formái

Oralis contraceptivumok. Az *egyfázisú készítmények* azonos mennyiségű ösztrogént és gesztagént tartalmaznak. Az adagolás a 20 + 7 vagy újabban a 24 + 4 adagolási séma szerint történik. Létezik 49 napos, esetleg hosszabb, folyamatos szedési modell is. A Magyarországon forgalomban lévő egyfázisú készítmények ösztrogénkomponense ethinyl-estradiol (20–50 μ g). Gesztagén komponensek: levonorgestrel (0,1–0,25 mg), norgestimat (0,25

mg), desogestrel (0,15 mg), gestoden (0,075 mg), chlormadinone acetate (1,71 mg) és drospirenone (3,0 mg).

A kétfázisú készítményekben a ciklus második felében a gesztagén dózisa kb. duplája az első 10 napban szedett tabletták gesztagéntartalmának, mintegy utánozva a fiziológias körülményt, vagyis a lutealis fázis magas progeszteronszintjét. Az ún. tiszta kétfázisú készítmények az első fázisban nem tartalmaznak gesztagént. A forgalomban lévő kétfázisú készítmények ösztrogéntartalma: ethinyl-estradiol (30–50 µg), gesztagéntartalma: levonorgestrel (0,05–0,125 mg) és desogestrel (0,025–1,125 mg).

A háromfázisú készítményekben az I. fázisban (1–8. nap) az egyfázisú készítményekben használt dózisokat alkalmazzák, a II. fázisban (8–14. nap) az ösztrogénkomponens dózisa, a III. fázisban (15–18. nap) a gesztagénkomponens dózisa emelkedett. A forgalomban lévő készítményekben az ösztrogénkomponens ethinyl-estradiol 30–40–30 µg, a gesztagén levonorgestrel 0,05–0,075–1,25 mg vagy gestoden 0,05–0,07–0,10 mg.

TUDNIVALÓK RÖVIDEN

5/4. AZ ÖSZTROGÉN-GESZTAGÉN KOMBINÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK ABSZOLÚT ELLENJAVALLATAI

- (1) cardiovascularis betegségek
- (2) cerebrovascularis betegségek
- (3) a reprodukciós szervek rosszindulatú daganatai
- (4) májbetegségek és
- (5) a terhesség

5/5. AZ ÖSZTROGÉN-GESZTAGÉN KOMBINÁCIÓS KÉSZÍTMÉNYEK RELATÍV ELLENJAVALLATAI

- (1) fejfájások, különös tekintettel a vascularis, illetve migrén eredetűekre
- (2) hypertonia
- (3) diabetes, praediabetes, különös tekintettel a familiáris halmozódásra
- (4) epehólyag-betegségek
- (5) erős dohányosok, 40 évnél idősebb életkor

Mellékhatások. Hányinger, hányás, fejfájás (a kezelés előtti állapot súlyosbodása), áttörésszerű vérzés, ami elsősorban az egyfázisú készítményekre jellemző, súlygyarapodás, uterinalis vérzések, thrombosis, fokozott szőrnövekedés, cholestasis és icterus, hangulatzavar és depresszió. Bizonyos tényezők ezeket a mellékhatásokat lényegesen fokozhatják, így a dohányzás, az alkoholizmus, a thrombosisra való hajlam, de az idősebb életkornak is szerepe van a gyakoribb szövődményekben.

Gyógyszeres interakciók (létrejöhet nem kívánt terhesség): phenobarbital, primidon, carbamazepine, topiramate, oxcarbazepine, felbamate, lamotrigine, rufinamide, perampanel.

Csak gesztagént tartalmazó orális fogamzásgátló („minipill”). A csak gesztagént tartalmazó orális fogamzásgátlók kifejlesztése a WHO támogatásával történt. Az elvárás olyan orális anticoncipiens létrehozása volt, mely nem gátolja a tejelválasztást. A lactatio alatt bekövetkezett újabb terhesség a tejelválasztás komplett gátlását eredményezi, mely számos fejlődő országban a csecsemő életkilátásait jelentősen rontja.

A gesztagének alacsony dózisa önmagában is fogamzásgátló hatással rendelkezik. Elsősorban a cervixnyák összetételét változtatja meg, ami megakadályozza a spermiumok átjutását. Ezen kívül a beágyazódás, valamint a zigótatranszport is gátolt. Az ovuláció gátlása a 75 µg desogestrelt tartalmazó készítmények esetében közel 100%-os. A minipill készítményeket folyamatosan kell szedni, ami nem biztosít megfelelő cikluskontrollt, ezért a vérzési rendellenességek gyakrabban fordulnak elő. Nem befolyásolják a lactatiót, nem okoznak cardiovascularis (véralvadási) mellékhatásokat. Elsősorban azoknak javasolható, akiknél az ösztrogének ellenjavalltak.

TUDNIVALÓK RÖVIDEN

5/6. A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÁS ELŐNYÖS HATÁSAI (RIZIKÓCSÖKKENTÉS)

- (1) jóindulatú emlő- és petefészek-daganatok
- (2) endometrium- és ovariumcarcinoma
- (3) vashiányos anaemia
- (4) dysmenorrhoea és praemenstrualis feszültség
- (5) rheumatoid arthritis és kismedencei gyulladás

Megjegyzés. A nem kívánt fogamzás és a méhen kívüli beágyazódás csökkenése contraceptív hatásként értelmezhető.

5/7. A HORMONÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓ KÉSZÍTMÉNYEK NEM CONTRACEPTIV CÉLLAL TÖRTÉNŐ TERÁPIÁS ALKALMAZÁSAI

- (1) hypermenorrhoea, funkcionális tempóanomáliák, hormonpótlás hypothalamicus amenorrhoeában
- (2) dysmenorrhoea, endometriosis
- (3) praemenstrualis feszültség
- (4) hirsutismus, acne
- (5) a menstruációs vérzés idejének és mennyiségének csökkentése

Vaginalis gyűrűk. Az új gyógyszerformulálási technikákat a hormonális fogamzásgátlók fejlesztésénél is alkalmazták az elmúlt két évtizedben, melyek eredményeként kifejlesztették a hosszú hatástartamú (depó) készítményeket, többek között a vaginalis gyűrűket, a kontrollált felszabadulást biztosító tapaszokat, valamint a hormontartalmú intrauterin eszközöket.

A hormonális fogamzásgátlásban alkalmazott szteroidok jól felszívódnak a hüvelyhámon keresztül. A vagi-

nal is gyűrűt a felhasználó helyezi fel a ciklus 5. napján és a 21. napon távolítja el. Az ösztrogént és progesztogént tartalmazó gyűrűk (estrogen-progesterone vaginal ring, EP-VR) ethinyl-estradiolt és ketodesogestrelt (desogestrel aktív metabolitja), vagy nestoront tartalmaznak. A csak progesztogént tartalmazó vaginalis gyűrűk (progesterone vaginal ring, P-VR) természetes progeszteronnal, vagy nestoronnal vannak töltve, ahonnan szabályozott felszabadulással kerülnek a keringésbe, és mintegy 3 hónapig alkalmazhatók. Contraceptív hatékonyságuk az IUD-val azonos. *Mellékhatásként* az idegentestérzés, coitalis problémák és a puffadás említhető. A csak progesztogént tartalmazó vaginalis gyűrűk hatása azonos a minipillével, alkalmazása elsősorban a szoptatás alatt javasolt, mivel nem befolyásolja a lactatiót.

Transzdermalis bevitel. A transzdermalis gyógyszerbevitelt először a postmenopausalis hormonterápiában alkalmazták, később fejlesztették ki, mint új gyógyszerformát a hormonális fogamzásgátlásra. Az Evra contraceptív transzdermalis tapasz alkalmazása során naponta 20 µg ethinyl-estradiol és 150 µg norelgestronin (norgestimat aktív metabolit) szabadul fel és kerül a keringésbe. A farmakokinetikai vizsgálatok szerint a hatóanyagok szérumszintje 3 hónapig stabil. A gyakorlatban a tapaszt hetente kell cserélni, az utasítás szerint, amennyiben a használó elfelejtette a cserét, akkor sincs probléma a hatás szempontjából, hiszen a tapasz biztosítja a stabil vérszintet akkor is, ha néhány nappal később cserélik. Amennyiben a használó késleltetni kívánja a menstruációt, folyamatosan alkalmazza a tapaszt. Hat tapasz után azonban javasolt új tapaszmentes hét beiktatása. *Mellékhatások:* 20–20%-ban fejfájás, hányinger, helyi bőrreakció, emlőfeszülés fordulhat elő. Meg kell említeni, hogy ezen mellékhatások gyakorisága szignifikánsan meghaladja az orális contraceptívumokét. A testsúlynövekedésben, az áttörésses, illetve pecsételő vérzés gyakoriságának tekintetében nincs különbség a tapasz, illetve az orális contraceptívumok között. Contraceptív spray, illetve gél fejlesztésére is folynak klinikai vizsgálatok. A csak progesztogént (nestoron) tartalmazó spray, illetve gél készítményekből a hormon rendkívül gyorsan penetrálódik a bőr alatti szövetekbe, ahol rezervoárként viselkedik, és stabil vérszintet biztosít. Az eddigi megfigyelések szerint naponta történt alkalmazásával 80%-ban érhető el ovulációgátlás.

Intrauterin bevitel. Klinikailag az első hatásos progesztogént tartalmazó gyógyszer leadó intrauterin rendszer pl. a Mirena, melyből naponta 20 µg levonorgestrel szabadul fel. Öt év használat után a felszabadulás még mindig 14 µg/nap, mely elégséges fogamzásgátló hatást biztosít 7 évig. A felszabaduló levonorgestrelnek jelentős antiproliferatív hatása van az endometriumra, ugyanak-

kor a ciklusok 85%-a ovulációs. A megvastagodott cervicalis nyák gátolja a spermiumok mobilitását és átjutását a cervixcsatornán. A levonorgestrel tartalmú IUD egyesíti az orális és intrauterin eszköz fogamzásgátló hatását, amit jól jellemez a 0,1/100 asszony/év Pearl-index. Az LNG-IUD (levonorgestrel intrauterine device) eltávolítása után 1 évvel a terhességi ráta 90%. Az általános mellékhatások (acne, mellfeszülés, fejfájás, hányinger) száma minimális, illetve azonos a hormont nem tartalmazó IUD-vel. Jelentősen csökken a menstruációs vérzés időtartama és volumene, és hypomenorrhoea vagy amenorrhoea alakulhat ki. Menorrhagiás panaszok kezelésére is alkalmazható.

Intramuscularis bevitel. A WHO támogatásával kifejlesztett im. alkalmazható, hosszú hatástartamú készítmények („monthly injectable estrogen and progestogen, MEPI) a 25 mg medroxyprogesteron acetate és 5 mg estradiol cypionate, valamint az 50 mg norethisterone enanthate és 5 mg estradiol valerate.

A hatásmechanizmus és a hatékonyság azonos az orális fogamzásgátlókkal. Hasonlóan az orális készítményekhez áttörésses, illetve pecsételő vérzés gyakrabban fordul elő az alkalmazás első 3 hónapjában. Alkalmazásuk elsősorban a fejlődő országokban jelenthet problémát az injekció ismételt beadása az orvosi rendelőtől, vagy gyógyszerháztól való nagy távolság miatt. Ennek kiküszöbölésére kifejlesztették az egyszerhasználatos „Uniject” technikát, melyet egészségügyi segédszemélyzet, illetve megfelelő tréning után a felhasználó is be tud adni.

Subcutan bevitel (implantátumok). Az első subcutan implantátumot a *Population Council* fejlesztette ki *Norplant* néven. Az implantátumoknak két típusa ismert: (a) polimer matrix (dimethylpolysiloxane) és szteroid keveréke (b) mikrokapszula kristályos szteroiddal töltve. A *Norplant* levonorgestrelt tartalmaz, és 5 évig alkalmazható. Az *Implanon* 68 mg etonogestrelt tartalmaz, melyből naponta 30–60 µg szabadul fel és 3 évig alkalmazható igen jó hatásokkal. Az *Uniplant* hatóanyaga 38 mg nomegestrol acetate, és 1 évig használható. A ciklusok 75%-a anovulációs. Újabban a nestoron is alkalmazásra került az implantátumokban, mely különösen ajánlott szoptatás alatt. Megjegyzendő, hogy az implantátumok subcutan behelyezése és eltávolítása egyaránt invazív eljárást igényel.

Sürgősségi fogamzásgátlás. A postcoitalis tabletták alkalmazásának célja a védekezés nélküli közösülés után a terhesség megelőzése. Az első készítmények 50 µg ethinyl-estradiolt és 250 µg levonorgestrelt tartalmaztak, melyet két dózisban javasoltak adni 12 óra különbséggel 72 órán belül a közösülés után. Ez a terápia azonban jelentős mellékhatásokkal járt (hányinger, hányás, szédülés, alhasi görcsök). Bár nem mentes a mellékhatásoktól,

de jelentősen jobb a mellékhatás-profilja a gesztagén monoterápiának. Napjainkban 2×750 µg levonorgestrel tableta bevétele javasolt 12 óránként a közösléstől számított 72 órán belül. A pontos hatásmechanizmus nem ismert. Feltehetően függ attól, hogy a ciklus melyik napján kerül alkalmazásra. Gátolhatja az ovulációt vagy a zigóta beágyazódását. Hatásossága 95%-os, amennyiben a szer bevétele 24 órán belül történik, 72 óra után azonban 60% alatt van. Az antigesztagén mifepristone egyszeri 10 mg-os dózisa a közösléstől számított 120 órán belül azonos hatásúnak bizonyult, mint a levonorgestrel. Általában minden esemény utáni készítmény alkalmazása során felmerül az etikai dilemma, hogy ezen készítmények beágyazódást gátló hatásuk révén úgy is felfoghatók, hogy nem a fogamzást gátolják, hanem abortívák.

Férfi hormonális fogamzásgátlás. A hormonális férfi contraceptio klinikai vizsgálata az 1970-es években kezdődött. A hatásmechanizmus azon a reprodukciós endokrinológiai experimentális eredményen alapul, miszerint az exogén androgének (progesztogénnel vagy anélkül), valamint a GnRH-analógok gátolják a hypophysisben az LH/FSH szintézisét és felszabadulását, mely a tesztoszteron és a spermiogenesis jelentős csökkenését eredményezi. A WHO által szponzorált első multicentrikus vizsgálatok során tesztoszteron enanthatot alkalmaztak hetenként im. 6 hónapig (Pearl-index: 0,8). A tesztoszteron-észtereket gesztagénnel (medroxyprogesteron acetate, levonorgestrel, desogestrel, etonogestrel, cyproteron acetate, norethindron enanthate) kombinálva a hatásosság (oligo- vagy azoospermia kialakulása) 2 hónap után bekövetkezik és nő a fogamzásgátló hatásosság. Gyakori mellékhatásként jelentkezett viszont hisztaminszerű akut bőrreakció, mely a további vizsgálatok beszüntetését okozta.

Gazdaságossági vizsgálatok szerint a férfi hormonális fogamzásgátlók forgalomba hozatalával az USA-ban 10 millió, a világon 50 millió felhasználóra lehetne számítani, ami 40–200 milliárd dollár piaci értéket jelenthet. Azonban a gyógyszeripar az utóbbi években a fogamzásgátlókkal kapcsolatos kutatások finanszírozását jelentősen csökkentette, így nem valószínű, hogy a férfi fogamzásgátlók alkalmazása a közeljövőben megvalósul.

Vakcinák a fertilitás regulációjában. Elméletileg valószínű, hogy a fertilitás szabályozásában fontos szerepet játszó fehérjékkel (antigének) szemben kialakított vakcinák (antitestek) új alternatív módszerek lehetnek a fogamzásgátlásban. Az elmúlt években számos target molekulával (antigénnel) szemben fejlesztettek ki ellenanyagokat: GnRH, spermium és petesejt zona pellucida antigének, korai embrionális antigének (pl. hCG). A kutatások folytatásával szemben etikai probléma is felmerült, ugyanis az anti-hCG kezelés a beágyazódást gátolja, amennyiben a fogamzás bekövetkezik. Mindezek alapján jelenleg a fer-

tilitás szabályozásában alkalmazott vakcinák fejlesztésében végzett koordinált nemzetközi kutatások nem kapnak támogatást.

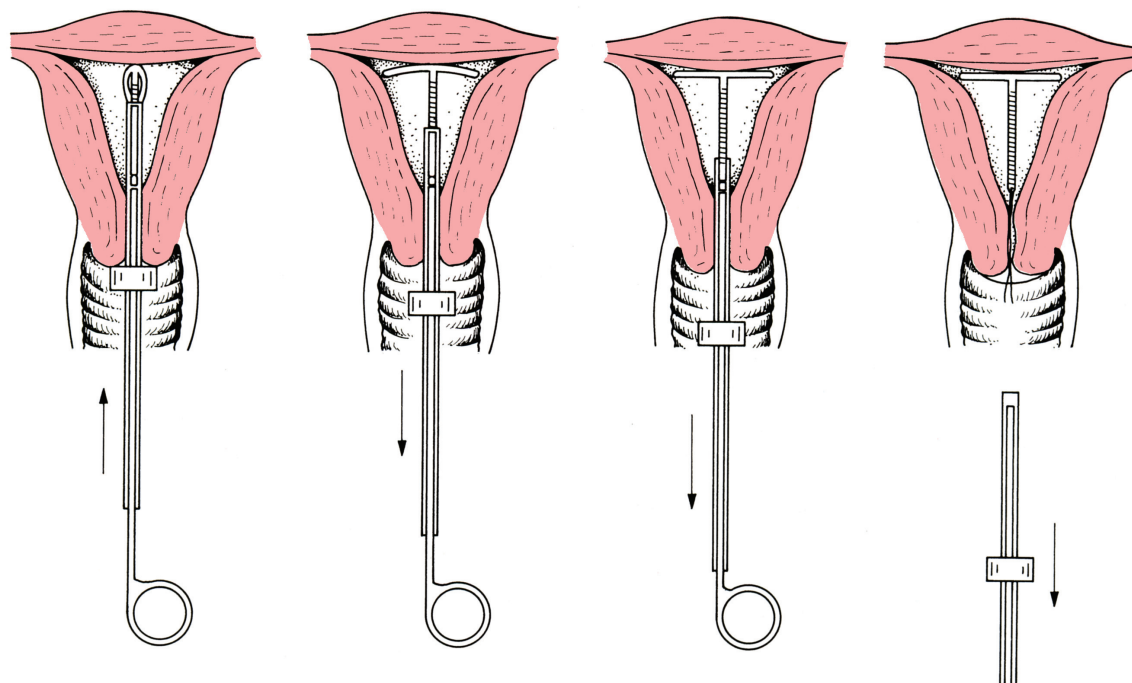
Nem hormonális fogamzásgátló hatóanyagok. Az utóbbi években a nemszteroid gyulladásgátlók (NSAID) teljesen új hatásáról számoltak be. A szelektív ciklooxygenáz-2 (COX-2) inhibitorok (meloxicam, rofecoxib) 30 mg/nap dózisa 5 napon át a késői follicularis fázisban gátolta a folliculus megrepedését, illetve 48 órával késleltette az LH-csúcsot viszonyítva az ovulációt, ami sürgősségi fogamzásgátló hatásként is felfogható. Mindezen túlmenően a leírt hatás a NSAID-ok alkalmazásakor (fájdalomcsillapítás, gyulladással járó kórképek) mellékhatásként is jelentkezhet, aminek részletes kivizsgálása feltétlenül indokolt a jövőben.

Méhen belüli fogamzásgátló eszköz

Nagyon valószínű, hogy már évezredekkel ezelőtt is alkalmaztak méhürbe helyezhető eszközt a terhesség megakadályozására. Az is ismeretes, hogy sivatagi karavánok hajcsarai kavicsot helyeztek a teve méhüregébe a terhesség létrejöttének megelőzésére. A szorosan vett intrauterin eszköz (intrauterine device, IUD) története mintegy 50–60 évre tehető. Az első dupla „S” alakú hurkot *Jack Lippes* buffalói nőgyógyász (1924–2015) fejlesztette ki („Lippes loop”).

Manapság igen változatos formában és anyagból gyártják az eszközöket. Közös elvárás velük szemben, hogy úgy helyezkedjenek el az uterus üregében, hogy lehetőleg ne irritálják azt, ne essenek ki, jelenlétük ugyanakkor ellenőrizhető legyen (5/12. ábra). Gyógyszertárakban számtalan típus kapható.

Hatásmechanizmus. A méhen belüli fogamzásgátló eszköz nagy valószínűséggel a blastocysta beágyazódását akadályozza meg. Ezt részben mechanikai úton, részben az uterus belső környezetének megváltoztatásával éri el. Feltételezhető, hogy intrauterin eszköz esetén a kürt motilitása is változik, így a spermiumok, illetve a blastocysta transzportja is zavart szenved. *IUD mellett fogantatás terheségben a méhen kívüli beágyazódás aránya nagyobb, mint általában!* Vannak gyógyszerrel (gesztagénnel), illetve fémmel (pl. rézzel, arannyal, ezüsttel) bevont eszközök is. Az ún. medikált eszközök felületéről gesztagén hormon szabadul fel, amely jelentősen fokozza a contraceptív hatást, a menstruáció ilyenkor kevesebb görcsrel és vérvesztéssel jár, és kisebb a kismencedencei gyulladások veszélye is. Hasonló szerepe lehet a fémről leváló ionoknak is. A hatékonyság nagyban függ a felületől, ezt pl. fém esetében a rendkívül vékony fémszál műanyag eszközre való feltekercselésével érik el. Az eszkö-



5/12. ábra

Az intrauterin eszköz felhelyezésének lépései

zök szárához rendszerint nagyon vékony, ún. jelzőfonál csatlakozik, amely kilóg a méhszájból, és így az eszköz megléte ellenőrizhető, illetve kérésre ennek óvatos húzásával az IUD eltávolítható. Az IUD ultrahangvizsgálattal is kimutatható.

TUDNIVALÓK RÖVIDEN

5/8. A MÉHEN BELÜLI FOGAMZÁSGÁTLÓ ESZKÖZ KÜLÖNÖSEN JAVASOLHATÓ ANNAK, AKI

- (1) már szült, és a fogamzásgátlás különösen hatékony, hosszú időtartamú és reverzibilis formáját szeretné
- (2) szoptat
- (3) valamilyen ellenjavallat miatt hormonális fogamzásgátlásban nem részesülhet, vagy a fogamzásgátló tableta mindennapi használatát nem fogadja el
- (5) családtervezését lezártak tekinti, de a művi meddővé tételt elutasítja
- (6) rossz szociális körülmények között él

Ellenjavallatok:

- ▶ méhnyak-, méhtest- vagy petefészekrák,
- ▶ veleszületett méhfejlődési rendellenességek,
- ▶ a méhüreget torzító myomagöbök,
- ▶ visszatérő vagy idült kismedencei gyulladás, különösen ha az IUD viselése mellett alakult ki, az alsó genitális tractus súlyos fertőzése (cervicitis, colpitis),
- ▶ tisztázatlan eredetű hüvelyi vérzés.

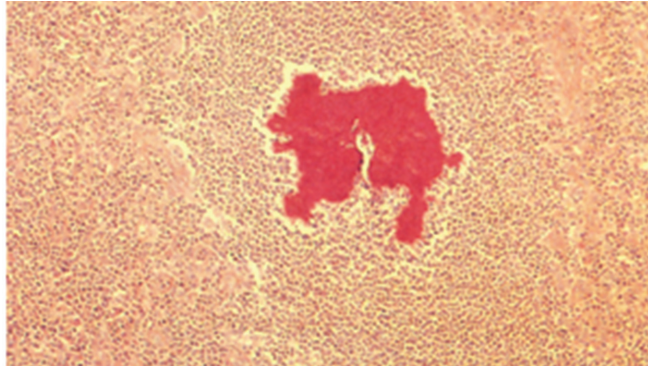
Az eszköz felhelyezése (*insertio*) szaktudást igényel, bár ez könnyen elsajátítható. Felhelyezésére célszerű a menses 4–5. napját választani, mivel ekkor terhességről biztosan nem lehet szó, illetve a nyakcsatorna tágulékony, s a felvezetés könnyen kivitelezhető. Egyéb időpont is szóba jön, mint pl. spontán vetélés befejezése vagy művi vetélés, de felhelyezhető az eszköz közvetlenül szülés után is vagy a szülést követő 5–6. héten.

Szövődmények, mellékhatások:

- ▶ a felhelyezés során méhperforáció,
- ▶ az első napokban erős vérzés, a későbbiekben a menstruáció jellegének megváltozása, a vérzés erősödése,
- ▶ alhasi fájdalom jelentkezhet a felhelyezést követő 24–48 órában,
- ▶ kóros folyás jelentkezhet az eszköz viselésének első heteiben,
- ▶ tartós viselés után kismedencei gyulladás (gyakran lehet szövettani vizsgálattal actinomycosist igazolni) (5/13. ábra)

Mikor célszerű az IUD-t eltávolítani?

- ▶ ha a beteg kéri,
- ▶ ha az eltávolításnak orvosi javallata van (kismedencei gyulladás, az uterus malignomái, méhperforáció,



5/13. ábra

Actinomycosis. Tuboovariális abscessusban típusos sugárgomba (PAS festés, 50×) (Dr. Csapó Zsolt felvétele.)

az eszköz beágyazódása a méh falába, nagymértékű vérzés stb.),

- ▶ ha az IUD viselésének időtartama eléri az adott eszköz esetében a gyártó cég által megadott időt (különösen a hormontartalmú rendszerek esetében),
- ▶ ha terhesség következik be,
- ▶ ha a beteg változókorba jut.

Ha az eszköz viselése mellett intrauterin terhesség következik be, a terhesség kiviselhető, az eszköz nem kerül direkt kapcsolatba az ébrénnyel, illetve a magzattal, így rendellenességektől nem kell tartani. Általában érdemes a terhesség kezdetén eltávolítani. Az IUD ugyanakkor spontán vetüléshez is vezethet.

Az intrauterin eszközök hatékonysága általában megfelelő (PI = 0,5–5,0), csak a hormonális fogamzásgátlás, illetve a tubasterilizálás biztonságosabb náluk.

Az intrauterin fogamzásgátló eszközt viselő nőket rendszeresen ellenőrizni kell. Különösen a korai infekciós szövődmények felismerése céljából ajánlják a felhelyezést követő 1 hetes kontrollvizsgálatot. Megfelelő hüvely-

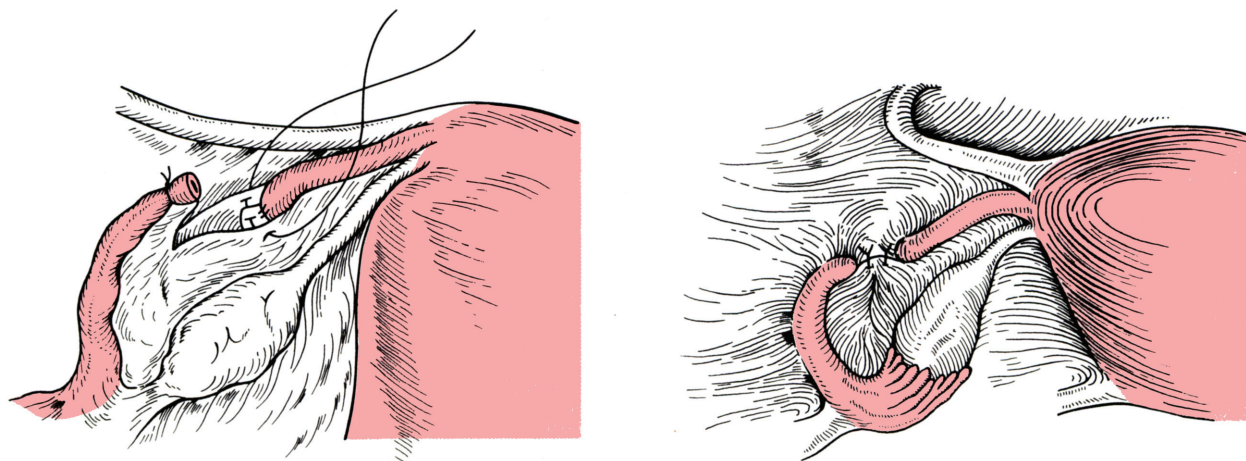
tisztaságú nők számára az IUD csaknem ideális fogamzásgátló módszernek tekinthető.

Meddővé tétel műtét útján (tubasterilizálás)

Ebbe a csoportba a kürtök műtéti úton történő eltávolítása (*salpingectomy*), lekötése (*ligatura*), átvágása (*dissectio*), égetése (*uni- vagy bipolaris elektrokoaguláció*), rájuk csat vagy gyűrű felhelyezése tartozik. Az egyes országokban a szokások nagyon eltérőek: van ahol nagy százalékban alkalmazzák, másutt az eljárás jogilag nem engedélyezett. Történhet orvosi javallat alapján (újabb terhesség vállalása ellenjavallt), és történhet a nő kérésére családtervezési célból, ha a jogi feltételek adottak. (Magyarországon magyar állampolgárok részére 40 év felett vagy 3 vér szerinti gyermek esetén végezhető a művi meddővé tétel.)

A kürtelzáró műtétet az előbb felsorolt megoldásokkal rendszerint laparoscopos úton végezzük, de olykor császármetzés vagy egyéb laparotomia kapcsán is elvégezhető a meddővé tétel.

A tubasterilizációs technikák közül legegyszerűbb a *Madlener-műtét*. Ennek során a tubát középső harmadában kacsba emeljük, megzúzzuk, és nem felszívódó fonállal alákötjük. (*Max Madlener* német nőgyógyász, 1898–1966.) A *Ralph Pomeroy* amerikai nőgyógyászlól (1867–1925) posztumusz elnevezett módszer során a kacsba emelt tubát nem zúzzuk meg, hanem felszívódó fonállal kötjük alá, majd a csomó felett a tubakacsot levágjuk. A sebgyógyulás során a tubavégek egymástól eltávolodnak, és a mesosalpinx sejtjei a műtéti területet benövik. Az *Irving-műtét* lényege, hogy a tuba középső szakaszának részleges resectiója után a proximalis tubavéget a méh falába buktatjuk. A *módosított Irving-műtét* közel 100%-os eredményessége miatt kedvelt: a nem felszívó-



5/14. ábra

Tubasterilizálás a módosított Irving-módszer szerint (magyarázatot lásd a szövegben)

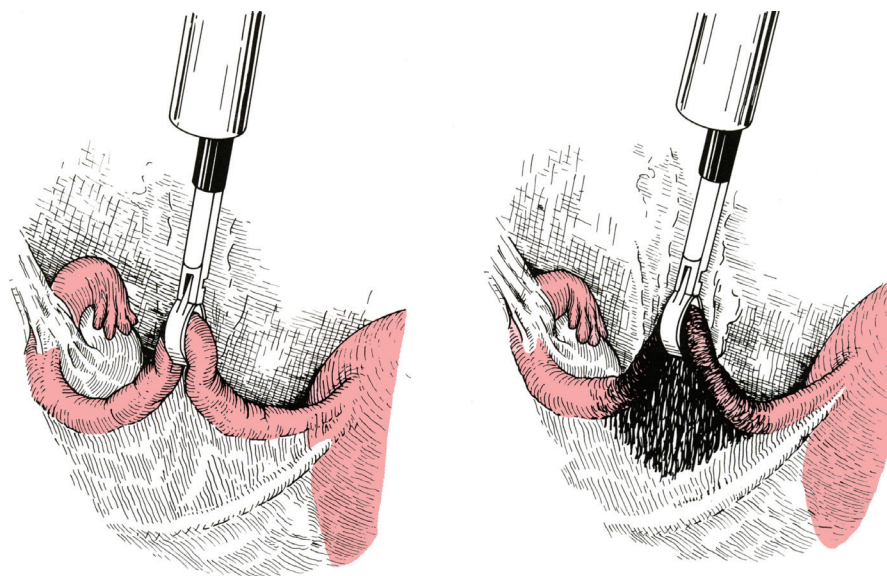
dó fonállal lekötött kürtcsonkokat a kettéválasztott mesosalpinx lemezei közé buktatjuk úgy, hogy a tubavégek egymástól eltérő irányba tekintenek, majd egy-két öltéssel peritonizálunk (5/14. ábra). (Frederick Irving amerikai nőgyógyász, 1883–1957.) A tuba részleges elektrokoagulációja (5/15. ábra) könnyen elvégezhető, de jók a tapasztalatok a veszélytelenebb csat (clip) vagy a szilikon-gumiból kialakított gyűrű felhelyezésével is.

Laparoscopos tubasterilizálás utáni terhességek gyakorisága 0,5–1,5%, csiptetők alkalmazása esetén az eredmények jobbak, mint elektrokoagulációt követően. A műtét után rövid időn belül

fogant intrauterin terhességeket az elégtelen occlusióval, míg a későbbiekben létrejött terhességeket recanalisációval magyarázzuk. Ezért van az, hogy az átjárhatóvá vált, de szabálytalan tubaszakaszon gyakori a méhen kívüli beágyazódás. Elképzelhetőnek tartják azt is, hogy a tubaris occlusio proximalis oldalán, az uterinalis tubaszakasz distalis végén fistula képződik, és azon keresztül jutnak az ondósejtek a petevezeték distalis részébe.

Történhet tubaris sterilizálás hüvelyi úton is. Ennek legegyszerűbb formája a fimbriectomia. Bár a méhkürt infundibularis végének resectiója laparotomia kapcsán is elvégezhető, ez a tubasterilizációs forma elsősorban colpotomia posterior nyílásából hüvelyen keresztül végezve, vastag hasfalú nők esetében ajánlható.

Annak ellenére, hogy a tubaris meddővé tételt irreverzibilisnek tartjuk, előfordul a későbbiekben helyreállító műtét iránti igény. A *recanalisációs műtét* során ilyenkor mikrosebészeti technikával a hegszövetes rész kimetszése után a tubavégek „end-to-end” anastomosisát végezzük. Ezeknek a műtéteknek a sikeraránya viszonylag jó, mivel a sterilitás egyetlen oka a kürtök műtéti lezártsága. Fontos tehát, hogy a sterilizációs műtétet olyan technikával végezzük, hogy az esetleges recanalisációs műtét lehetősége is megmaradjon, jóllehet napjainkban a szervezeten kívüli megtermékenyítés jelent elsősorban megoldást a tubaris meddővé tétel utáni gyermekvállalási szándékra. Ennek ellenére tubasterilizációs műtét előtt fontos a házaspárnak hangsúlyozni, hogy *elméletileg* irreverzibilis módszerről van szó, ezért csak vitathatatlanul meg-



5/15. ábra

A tuba elektrokoagulációja laparoscopos úton (magyarázatot lásd a szövegben)

győző indokot szabad elfogadni orvosi javallatként. Nem orvosi megfontolás esetén különösen részletesen kell a házaspárt tájékoztatni. Arra is fel kell hívni a figyelmet, hogy a gyakorlatban 1–2%-os eséllyel a műtét ellenére is létrejöhét fogamzás, továbbá tubaris sterilizációt követően az általános populációval összehasonlítva nagyobb a méhen kívüli beágyazódás esélye.

A férfiak sterilizálása

A férfi termékenyítőképesség maradandó megszüntetésének biztonságos, egyszerű és rendkívül hatásos módszere a *vasectomia*. Bár a hagyományos, műtéti feltárásból végzett vasectomiát már a XIX. század vége óta alkalmazzák, 1985-ben új, kifinomultabb módszert vezettek be. A „no-scalpel” („szike nélküli”) vasectomia lényege, hogy a vas deferens két, külön erre a célra alkotott eszköz segítségével, atraumatikus módon húzzák elő a scrotum bőre alól. Az ondóvezeték lekötéssel, át- vagy kimetszéssel, kauterizációval, fémkapcsok felhelyezésével, illetve ezek kombinációjával tehető átjárhatatlanná. A beavatkozás 5–10 perc alatt elvégezhető, gyakorlatilag nincs szövődménye. Tudni kell, hogy a vasectomiát követő 15–20 ejaculatio még tartalmazhat ondósejtet. A vasectomia maradandó hatású, a sterilitás irreverzibilis. Az irodalmi adatok alapján a vasectomia hosszú távon sem befolyásolja kedvezőtlenül a kezelt férfiak egészségi állapotát, szexuális aktivitását.