

A NÉPESEDÉSSZABÁLYOZÁS ÉS A CSALÁDTERVEZÉS ORVOSI VONATKOZÁSAI

SZONTÁGH FERENC

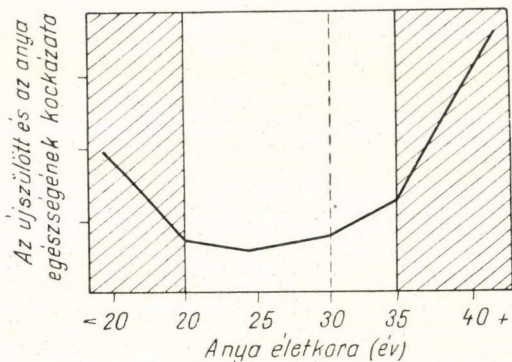
Szegedi Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Ha majd a jövő orvostörténésze azt a feladatot tűzi maga elé, hogy néhány mondatban jellemezze századunkat, akkor túlzás nélkül állíthatja, hogy annak első fele a halálos betegségek elleni nagyon eredményes küzdelem jegyében zajlott le, második felének orvostörténetére azonban az élet keletkezésével, a reprodukcióval kapcsolatos problémák nyomják rá bélyegüket.

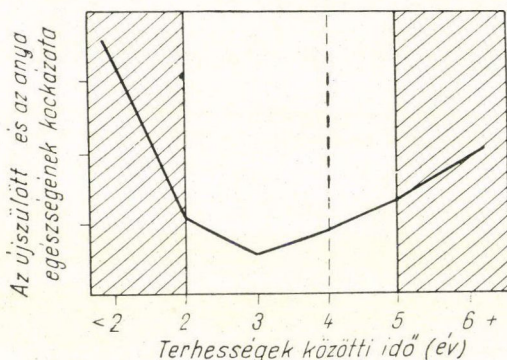
Érthető, hogy az orvost először a sok embert érintő kórképek foglalkoztatták és a járványokat, fertőző betegségeket lényegében ki is küszöbölte. Később már az embereknek csak kis hányadát megbetegítő, de életveszélyes kórfarmák gyógyítása került előtérbe és a nagyfokú specializálódás a szervátültetésekhez vagy más, korábban el sem képzelhető teljesítményekhez vezetett. Mindinkább kirajzolódik azonban az a sürgető szükségszerűség, hogy az orvostudomány sokkal több előnyt biztosítson olyan problémáknak, melyek minden embert érintenek.

Érthető ez is, ha meggondoljuk, hogy a ma már legnagyobb embervesztéséget reprezentáló perinatalis magzati mortalitás csökkentésén túl is olyan feladatok várnak megoldásra, mint a fejlődési rendellenességek és születési ártalmak elhárítása, sőt ezen túlmenően az is, hogy folytonosan javítsuk a jövőbeni emberi generációk testi és szellemi kvalitásait. Egyéni és társadalmi szempontból is fokozódó jelentőségű további feladata az orvostudománynak, hogy kidolgozzon olyan módszereket, melyek biztosítják a család és népesség számának megtervezését anélkül, hogy bármiféle káros következményük lenne.

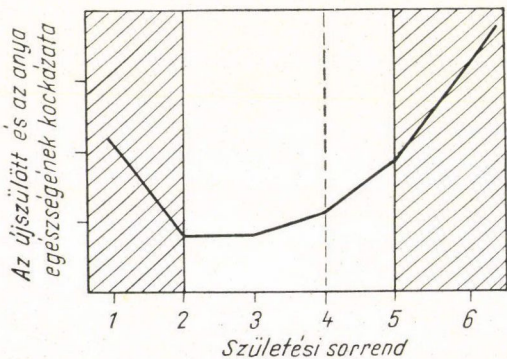
Feladatomban megfelelően az orvostudomány szerepét szeretném bemutatni a családtervezésben, de a helyes családtervezés jelentősen hozzájárul a perinatalis mortalitás csökkentéséhez is, a helytelen pedig akadályozza azt. A szoros összefüggésekre többször rá fogok mutatni, mert azokat fontosnak tartom (1. ábra). Most, előljáróban csak annyit, hogy a magzati eredmények szempontjából nem közömbös az anya kora. A helyes „timing” csak fogamzásgátlás segítségével képzelhető el, csakúgy, mint az ún. „spacing” (2. ábra). Ha az egyes terhességek között nincs legalább 2 év szünet, rosszabbak az ered-



1. ábra. A terhes kora. Nagyobb kockázat 20. év előtt és a 35. után



2. ábra. Terhességek közötti időtartam. Nagyobb kockázat ha 2 évnél rövidebb és 5 évnél hosszabb

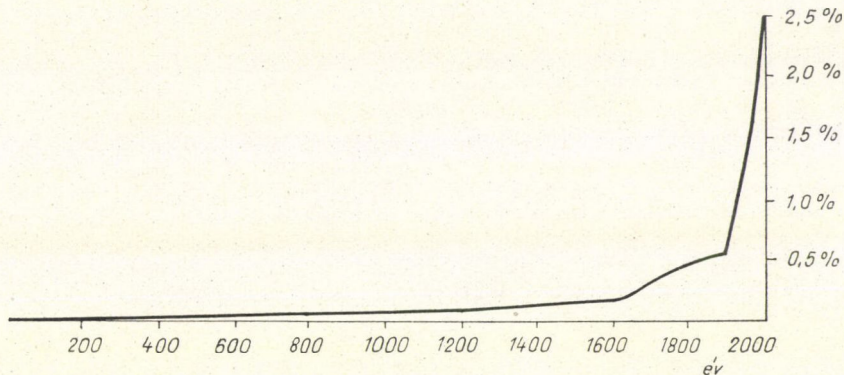


3. ábra. Gyermek szám. Nagyobb kockázat az elsónél és a 4. után

mények. Jelentős természetesen a terhességek sorszáma is (3. ábra). Ez főként fejlődő országokban fontos kérdés.

Visszatérve feladatomhoz, röviden foglaljuk össze azt az érdekes kérdést, milyen szerepe volt az orvostudománynak az egész problémakör keletkezésében.

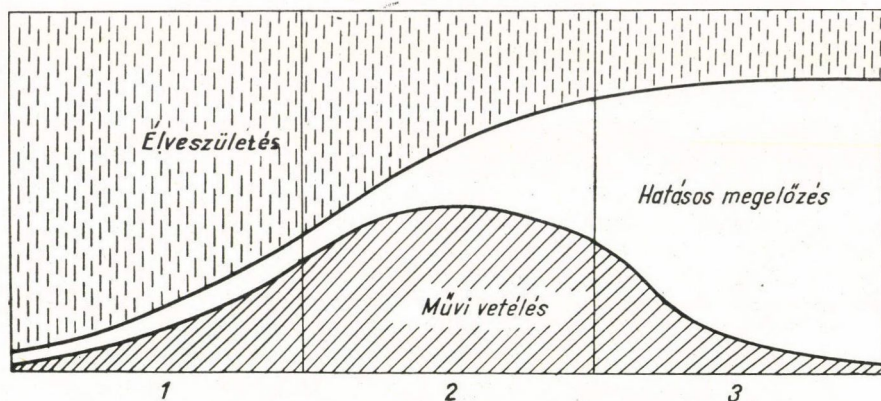
Minden fajnak van egy jellemző szaporodási tempója. E fertilitási ráta alapján könnyen kiszámítható az az időtartam, ami szükséges lenne ahhoz, hogy az illető faj benépesítse, elborítsa az egész földet — ha szaporodását semmi sem gátolná. Azt azonban három tényező gátolja: 1. az élelemhiány, 2. az ellenségek és 3. a betegségek. Ezeket a tényezőket csak egyetlen élőlény tudja befolyásolni és azt meg is teszi, az ember. Ha most sorra vesszük őket, az élelemhiány, főleg a kvalitatív nagy tömegeket érint ugyan, de annyi embert nem, hogy az az egész emberiség szaporodását észrevehetően befolyásolná. Ugyanez vonatkozik az ellenségekre, ami emberi vonatkozásban csak a másik ember lehet. De bármilyen véreseket voltak is az eddigi háborúk, jelentős



4. ábra. A világ népesedésének évi aránya

befolyásuk nem volt (4. ábra). Annál inkább a betegségek elleni eredményes harcnak, ami 2 évezred alatt a gyakorlatilag „nulla populációtól” a 2% feletti szaporodási rátához vezetett. Az orvostudomány „felelős” tehát azért, hogy ma populációs krízisről beszélünk, de képes lesz arra is, hogy a felmerült problémákat megoldja. A továbbiakban erről szeretnék beszélni, de megjegyezném, hogy a fertilitás kontrollja nemcsak társadalmi, demográfiai, gazdasági, hanem egyéni szempontból is alapvető kérdés.

Az 5. ábra mutatja, hogy primitív társadalmakban (1) nincs szabályozás, kevésbé fejlett körülmények között (2) a már létrejött terhesség elpusztítása a születéskorlátozás fő eszköze, ideális viszonyok mellett (3) azonban a megelőzés. A legális abortusz problémája külön előadást igényelne. Most csak annyit, hogy arra szükség van mindenütt. Minden áron arra kell azonban törekedni, hogy később kiviselni szánt terhességet sohase előzzön meg interrupció, tehát csak olyanok terhességét szakítsuk meg, akik lezárták fajfenntartási tevékenységüket. A megelőző abortusz jelentősen rontja egy későbbi magzat, ill. újszülött kilátásait (1. táblázat). E kérdés tárgyalására nem jut idő, de egy elgondolkodtató táblázatot bemutatok, mégpedig a fiatalok arányát a terhesség-



5. ábra. A fogamzások sorsa a civilizáció három fejlettségi fokán

1. táblázat

Fiatalkorúak terhességmegszakítása

| Év | N | % |
|------|--------|------|
| 1957 | 5 446 | 4,4 |
| 1958 | 7 407 | 5,1 |
| ⋮ | | |
| 1965 | 12 237 | 6,6 |
| 1966 | 14 320 | 7,7 |
| ⋮ | | |
| 1971 | 16 703 | 9,1 |
| 1972 | 17 004 | 10,0 |

megszakításra jelentkezők között hazánkban. A számok önmagukért beszélnek. A helyzet a városokban még rosszabb, Szegeden 1973-ban 14% volt a fiatalkorú.

Térjünk most rá a kontracepció tárgyalására. Az ún. konvencionális módszerekről nem beszélnek, csak a két leghatásosabbról, a hormonális kontracepcióról és az intrauterin eszközök alkalmazásáról.

Állatorvosok már a múlt század végén leírták, hogy a persistens corpus luteum meddővé teszi a teheneket és Loeb már 1920-ban kísérletesen igazolta a progeszteron kontraceptív hatását, de azt akkor még nem lehetett magyarázni. Ismereteink bővültek, de amint gyakran történik, az empiria megelőzte az experimentumot és Pincus már 1960-ban nagy emberi anyagon ismertette bizonyos szintetikus progesztogének fogamzásgátló hatását.

Flerkó Béla kitűnő előadásában megemlékezett az orális fogamzásgátlók hatásmódjának lényegéről, mégis szeretnék arra visszatérni.

A progesztogének kémiaiilag két nagy csoportba oszthatók, a norszteroid természetűek mind hatnak a hypophysaer GTH termelésre, a progeszteron

derivátumok nem (6. ábra). Amint a 7. ábra mutatja, a hatás jelentősen függ az adagtól, a hormonális alapállapottól és attól, adunk-e ösztrogént is a progesztogén mellett. (Rendszerint igen, mert a tiszta progesztogén a méhnyálkahártya tökéletlen átalakulásához vezet és rendetlen vérzést okozhat.) A 8. ábra a dózis jelentőségét foglalja össze. Látható, hogy már az LH releasing hormon egyedüli kikapcsolása és ezzel a ciklicitás kiiktatása elegendő az átmeneti meddőség eléréséhez. Ilyen esetben klinikailag esetleg csak az LH-peak hiánya mutatható ki. Megfigyelhető az adag fokozásának hatása és a klinikai változások, valamint az ösztrogén jelentősége.

A női genitális ciklus néhány olyan sajátosságát szeretném most kiemelni, melyekre általában nem szoktak rámutatni.

Első ilyen sajátosság az a lényeges különbség, ami a gonádok és hypophysis-hypothalamus, illetőleg az egyéb perifériás endokrin szervek és a hypophysis viszonyában fennáll. Emlékeztetek arra, milyen sok perifériás endokrin történés

| A progesztogén összetétele | A GTH termelés gátlása |
|----------------------------|------------------------|
| Norszteroidok | Minden típus + |
| Progeszteron származékok | Legtöbb típus - |

6. ábra. A progesztogének legfőbb (hypothalamikus) hatása kémiai szerkezetüktől függ

Az adott progeszteron dózisa,

A szer alkalmazásakor meglévő hormonális állapot

Végül a hozzáadott ösztrogén

7. ábra. Anti GTH aktivitást befolyásoló faktorok

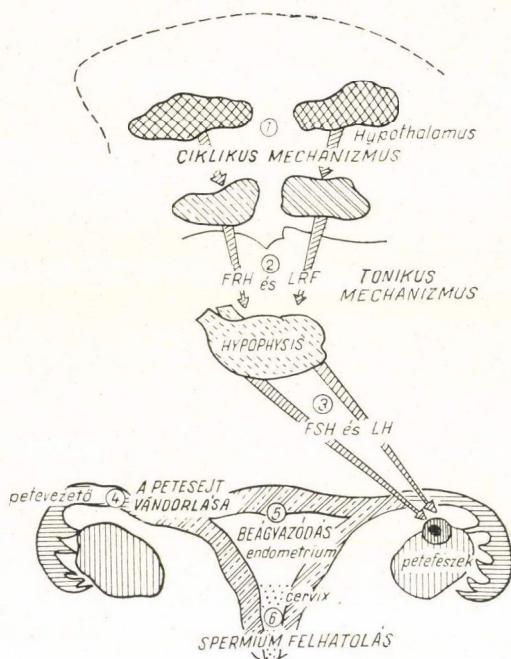
áll a hypophysis befolyása alatt. Hypophysis nélkül emlősállat is, ember is élni tud. Annál érdekesebb, hogy például a hypophysis által irányított mellékvese nélkül emlős állat nem élhet csakis szubsztitúcióval, illetőleg egyik-másik species élete fenntartható sóbevitellel is. A lényeges az, hogy hypophysis nélkül valamennyi perifériás endokrin működés megmarad, csak a gonádoké nem.

A második szabályszerűség a genitális működések egymásutánjában, hogy minden alacsonyabb szintű működés az őt megelőzőének abszolút függvénye, ugyanúgy, mint ahogyan gonádműködés nem létezhetik hypophysis nélkül. Az uterus, az egész genitális endokrin rendszer legfontosabb végszerve szteroidstimuláció nélkül tökéletesen inaktív.

Harmadszor azt a fontos tényt emelném ki, amit már említettem, hogy a hypothalamikus ciklicitás kiesése már női meddőséget jelent. A férfi központ működése nem periodikus, hanem monoton. Ezt azért hangsúlyozom ismét, mert néhány szóban a sterilitás kérdésére is kitérnék később.

| Készítmények | Támadáspont | | | | Eredmény | | |
|---|----------------|-----|---------------|-----|-----------------|----------------|----------------|
| | Ciklikus mech. | | Tonikus mech. | | GTH-kiválasztás | | |
| | LRF | FRF | LRF | FRF | LH | FSH | FTH |
| Alacsony dózisu progesztogén | → | | | | csúcs hiányzik | — | — |
| Közepes dózis | → | → | | | csökkent szint | csúcs hiányzik | csúcs hiányzik |
| Magas dózis | → | → | → | → | csökkent szint | | csúcs hiányzik |
| Progeszteron-ösztrogeén kombinációja (kis adag) | → | → | → | → | csökkent szint | | |

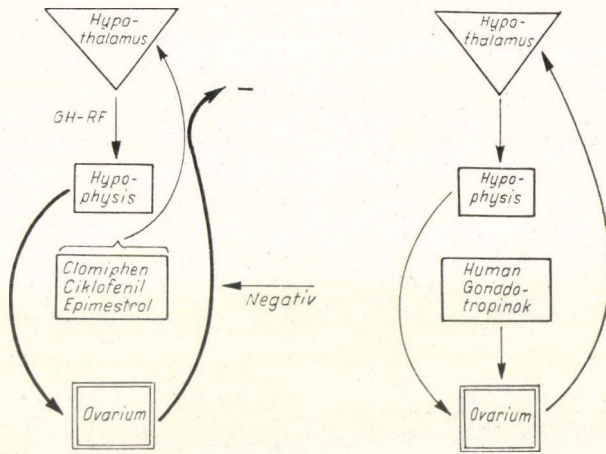
8. ábra. A központi antiovuációs hatás valószínű támadáspontjai



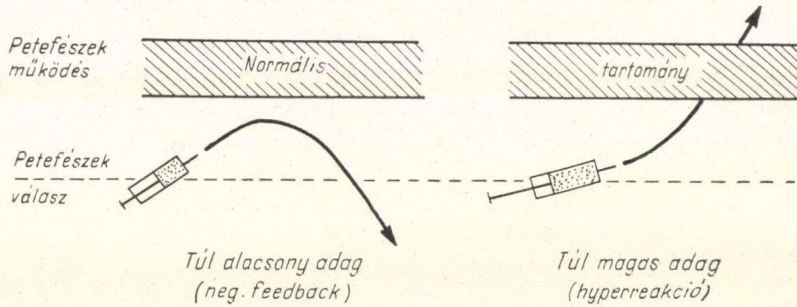
9. ábra. Az orális fogamzásgátlók lehetséges támadáspontjai

Végül a negyedik dolog, amire most már mindezek alapján szeretném felhívni a figyelmet, a női genitális ciklus rendkívüli sebezhetősége (9. ábra). Éppen a hormonális fogamzásgátlás mechanizmusának tisztázására irányuló vizsgálatok hívták fel a figyelmet erre a korábban így meg nem fogalmazott vulnerabilitásra. A bemutatott ábrán láthatjuk azokat a pontokat, melyeken a fajfenntartás folyamata támadható.

A progesztogéneknek is van jelentős hatása alacsonyabb szinteken is, gátolják az implantációt, vagy a spermiumok migrációját. Mégis, az endokrinológia egyik legnagyobb teljesítménye, hogy egy élettani történést, az ovulá-



10. ábra. Az ovuláció-indukció mechanizmusa A: „gyenge ösztrogénnel” („Antiösztrogénnel”). B: Humán gonádotropinokkal



11. ábra. Helytelen gonádotropin-kezelés

2. táblázat

A hormonális fogamzásgátlás módszerei

Progesztogén+ ösztrogén tabletta

- Pincus schema
- 21-7 rendszer
- 22-6 rendszer

„Sequentialis” progesztogén-ösztrogén adagolás

„Low-dose” progesztogén („Luteal supplementation”)

„Morning-after” Pill (Postcoitalis tabletták)

- Dienösztrol-progesztogén
- Stilbösztrol
- ORF 3858

Depot-injekció (Progesztogén)

- Medroxyprogeszteron acetát (Depo-provera)
- Hydroxy-norpregnenolon (Oxogeston)

Depot-tabletta („one-pill-a-month”)

- Etinilösztradiol-3-ciklopentiléter
- Quingestanol-acetát

ciót 100%-os biztonsággal gátolni tudjuk és 70–80%-os valószínűséggel ki tudjuk azt váltani, ha szükséges. A funkcionális női meddőség oka rendszerint az előbb említett ciklicitás hiánya, az anovulációs ciklus. A családtervezés pozitív is lehet. Három éve tartunk fenn speciális sterilitás rendelést is, eddig már mintegy 200 sikeres esetet könyvelhetünk el, vagyis kihordott terhességet.

Az ovuláció indukciója (10. ábra) elvileg vagy antiösztrogénekkal és a normális ovariális feedback kompetitív kikapcsolásával, vagy HPG, ill. HMG és choriongonadotropin adásával történhetik. Nemrég sikerült kimutatnunk a hypothalamo-hypophysiser rövid, vagy belső feedback létezését emberen is. Ez megmagyarázza az elégtelen kezelések gyakoriságát, hiszen kicsi dózis éppen fordítva hat (11. ábra). A túladagolás pedig veszélyes hyperstimulációs kórképet okozhat, ezért HMG kezelés csakis megfelelő laboratóriumi háttérrel, monitorozással történhetik. Indikátorok a szteroidok.

A hormonális fogamzásgátlás gyakorlati kérdéseire nem térhetek ki, de a használatos módszereket itt feltüntettem (2. táblázat) megjegyezve, hogy leginkább bevált a progesztogén-ösztrogén tablettakombináció 21–7 napos rendszerben. A következő ábrán (12. ábra) az ovuláció indukció céljára szolgáló eljárásokat foglaltam össze. Hatásfokuk egyaránt magas, a gonadotropinoké megközelíti a 80%-ot az Epimestrolé és Clomiphené is 70% feletti.

GONADOTROPINOK

HPG
HMG } + HCG
Pergonal
Humegon

||

CLOMIPHEN

1-[p-(2-diethylaminoethoxy)phenil]-
2-(p-methoxyphenol)-1-phenylethanol

EPIMESTROL

3-methoxy-epi-oestriol

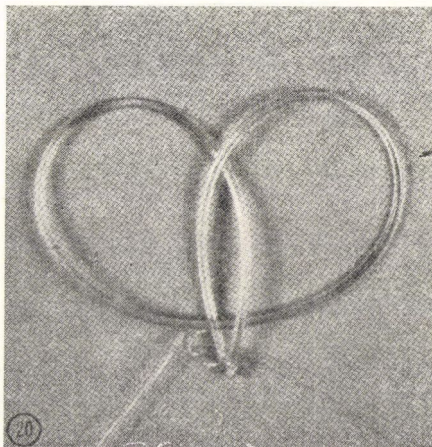
SEXOVID (F 6066)

bis-(p-acetoxyphenil) cyclohexylidenmethan

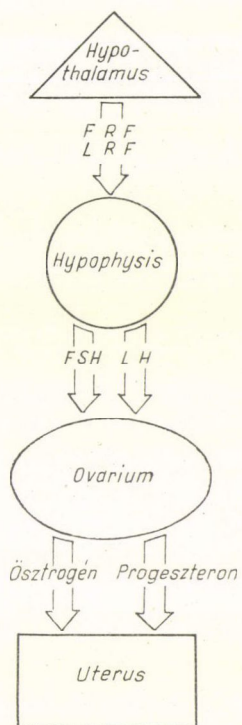
12. ábra. Ovuláció kiváltás

A következőkben nagyon röviden megemlékeznék az intrauterin eszközökről (13. ábra). Hazánkban csak az általunk 10 éve szerkesztett IUD van hivatalos forgalomban, amit eddig mintegy 12000 esetben alkalmaztunk. Talán nem mindenki tudja pontosan miről van szó, ezért elmondom, hogy az uterus ürébe vezetett rugalmas műanyag eszköz ott visszanyeri eredeti alakját és tartósan ott marad.

Az IUD nagyon jó módszer, óriási előnye, hogy szisztémás mellékhatása nincs, hosszú időre szól. Hátránya, hogy nem 100%-os. Ezen most úgy igyekszünk segíteni, hogy rézzel bevont eszközöket alkalmazunk (a réz ion emeli



13. ábra. Szontágh-IUD



14. ábra.

a hatásosságot), vagy olyat, ami progeszteront ad le, így is gátolva az implantációt. Az eredmények csaknem 100%-osak. Az IUD hatásmechanizmusa nem ismert. A legújabb feltevés, hogy hatására az endometrium prosztaglandin termelése fokozódik, mire többek között a tubák motilitása nő, meggyorsul a petetranszport, ami gátolja a fogamzást.

Ha már a prosztaglandinokat említettem, nézzük most meg, merre tartanak a fogamzásgátlást szolgáló kutatások, mi lehet a jövő módszere.

3. táblázat

Az FSH-LH releasing-decapeptid aminosav sequentiája:

(pyro-) Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly(-NH₂)

Flerkó reggel beszélt a releasing faktorokról is (3. táblázat). Az anovulációs ciklus kezeléséről bemutatott ábrát ki is kell egészítenem azzal, hogy az itt felsorolt módszerek mellett szintetikus decapeptiddel is vannak már eredményes klinikai beszámolóink. Lehetséges azonban, hogy egy kicsit megváltoztatott molekula, ami kötődik ugyan a mellsőlebenyben, de mégis inaktív, kompetíció útján fogamzásgátlási lehetőséget nyújt majd. Az is lehetséges, hogy antitesteket tudnak majd készíteni a releasing hormonok ellen.

Antitesteket felhasználhatunk azonban arra a célra, hogy a megtermékenyítést megakadályozzuk akár az ovuláció, akár az implantáció szintjén, sőt ilyeneket ismerünk már ma is a spermiumok, illetőleg a trophoblast-szövet ellen. Sajnos ezek az elváltozások nem mindig reverzibilisek. Érdekes bizonyítékokat sorakoztattak fel amellet, hogy az anya a magzattal kapcsolatban kétféle antitestet termel. Az egyik rejektív, a másik protektív. Történetek olyan próbálkozások, hogy a protektív és rejektív antitestek egyensúlyát megváltoztassák és ilyen úton a terhességet megszakítsák. Itt jegyezném meg, hogy a terhességmegszakítások kapcsán úgy látszik károsodhatik a terhesség immunvédelme és ez egyik oka a későbbi koraszüléseknek és előrehaladott abortuszoknak.

A magam részéről feltenném a kérdést, hogy a kontracepció milyen előnyöket várhat az új megállapításoktól.

Azt gondolom, az a módszer lesz a legkevésbé ártalmas, amelynek támadáspontja legközelebb van a végponthoz (14. ábra). Kétlem például, hogy a hypothalamikus releasing hormonok területén esetleg kidolgozott kompetíció ideális fertilitást gátló módszer legyen, hiszen olyan magas szinten interferál a női genitális folyamatok láncolatával, hogy feltétlenül feleslegesen befolyásol más történést is. Magamnak bizonyítékom van pl. arra is (4. táblázat), hogy a mellsőlebeny (ill. hypothalamus) válasza erős ingerekre — ahogy mondani szoktam, már nem szelektív. Magas progesztogén adag gátol más trophormonokat is, mint ahogyan fordítva, thiouracil nagy adagja nemcsak TSH, de LH túlprodukción is provokál. Ideális eljárás lenne, ha a láncolat

4. táblázat

A reprodukív folyamatok szakaszai és az orális progesztogének alkalmazott dóziszfüggő, valószínű gátlásai

| Hatás helye | mg/nap | | | | |
|----------------|--------|-------|------|-------|-------|
| | 20-15 | 15-10 | 10-5 | 2,5-2 | 1-0,5 |
| Hypophysis TSH | + | | | | |
| FSH | ++ | + | | | |
| LH | +++ | ++++ | ++ | + | |
| Petefészek | +++ | ++++ | ++++ | ++ | + |
| Endometrium | +++ | ++++ | ++++ | ++ | ++ |
| Cervixnyák | +++ | ++++ | ++++ | +++ | ++ |

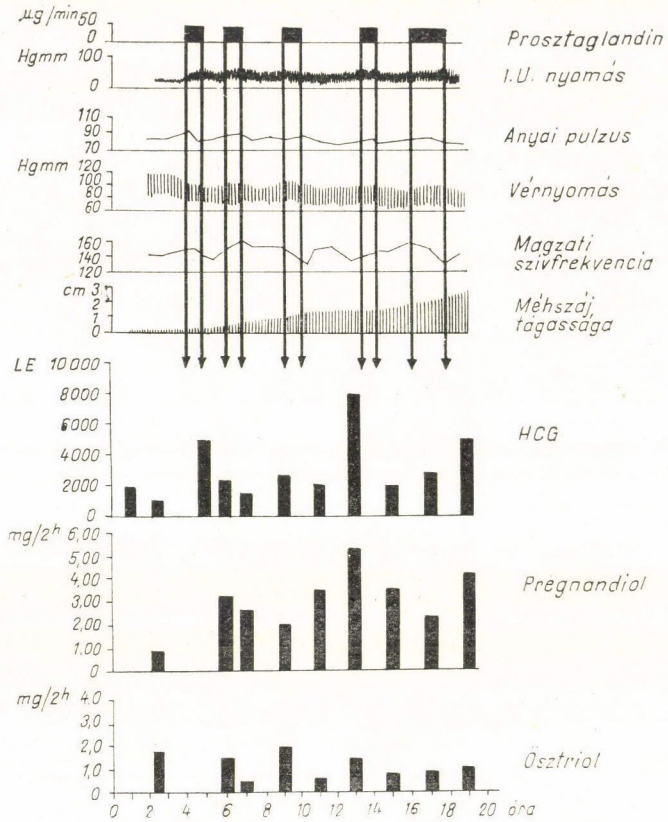
legvégén, tehát a méh szintjén tudnók biztosan gátolni a fogamzást. Ilyen módszer valamilyen tökéletes IUD lenne, de egy közelebbi lehetőség a prosztoglandinokban rejlik.

Azt hiszem, ezekről a 20 szénatomos, telítetlen, ciklikus, zsírsav-származékokról is oly sok minden vált már ismertté, hogy eltekinthetnek pl. a prosztoglandinok terhességmegszakító szerepének ismertetésétől. Ami a fogamzásgátlást illeti, a prosztoglandinok felhasználására három lehetőség nyílik. Az első a közismert „oxytocikus” hatásuk, ami annál kifejezettebb, minél fiatalabb a terhesség és jól érvényesül nem terhes uteruson is. A kimaradt menstruáció után 1-2 nappal intravaginálisan, vagy per os adott prosztoglandin hatására is bekövetkezik az elmaradt vérzés. Minden remény megvan arra, hogy az új, nem természetes PG-analógok teljesen kielégítő eredményhez vezetnek. Magunk most térünk rá a $PGF_{2\alpha}$, tehát a 9-es és 11-es C atomon is hydroxyl gyököt tartalmazó vegyület 15-methyl analógjának vizsgálatára.

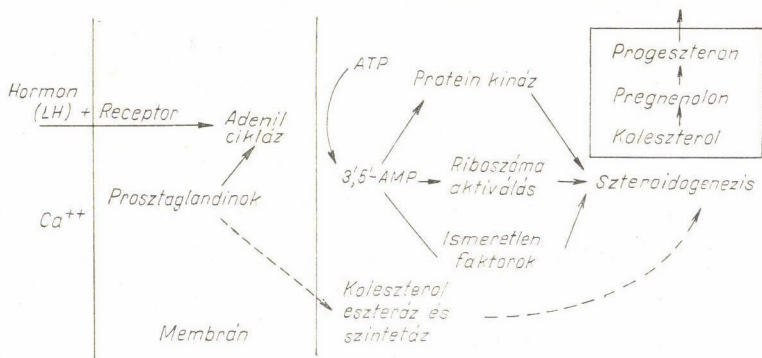
A fertilitás kontrolljának új megközelítését jelenti a PG-ok luteolytikus hatásának kihasználása. A corpus luteum kialakulása után meglehetősen autonóm szerv, élettartama normális menstruációs ciklusban 12 nap. Ha fertilis ciklusról van szó, akkor a sárgatest 10 hétig él, annak ellenére, hogy ez után az idő után is még elég magas HCG koncentráció marad a vérben. Saját vizsgálataink sem támasztják alá azt a feltevést, hogy a prosztoglandinok primér hatása HCG szupresszió lenne (15. ábra).

HMG és nagy adag HCG, vagy LH segítségével hypophysis-irtott asszonyokban is lehet ovulációt indukálni. Ha HCG-t adunk a HMG mellett, akkor nem kell semmiféle további stimuláció ahhoz, hogy a keletkezett corpus luteum 12 napig működjék. Ha azonban LH-t használunk az ovuláció kiváltásához, az insuficiens ahhoz, hogy a keletkezett sárgatestet fenn is tartsa. Az csak akkor marad fenn, ha az LH adagolást 12 napon át folytatjuk.

Számos hormon hatása arra vezethető vissza, hogy a ciklikus AMP keletkezését katalizáló adenilcikláz rendszert aktiválja. A ciklikus AMP az ATP-ből keletkezik adenilcikláz hatására, elbontását a foszfodieszteráz végzi.



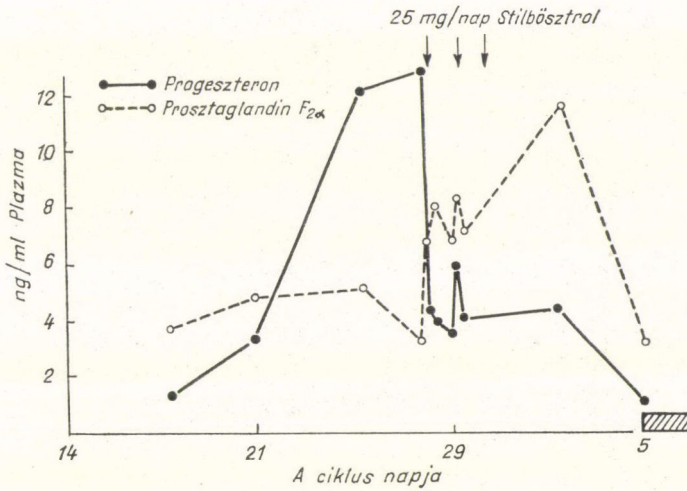
15. ábra. Grav. s. 20. $PGF_{2\alpha}$ infusio.



16. ábra. Általános hormonhatás egy szteroidtermelő sejtre. A szaggatott vonal a gátlást, a folyamosat a serkentést jelenti

A hormonok specificitása azzal magyarázható, hogy a hormonok az adenilcikláz különböző pontjain hatnak.

Azok a hormonok, melyek így hatnak, egyidejűleg prosztaglandint is felszabadítanak, ami az adenilcikláz gátlásával, lokális feedback mechanizmussal határt szab a hormon effektusának. A 16. ábra egy szteroid termelő sejt vázlata fenti elvek alapján.



17. ábra. Stilbösztrol hatása az endometrium PGF_{2α} produkciójára

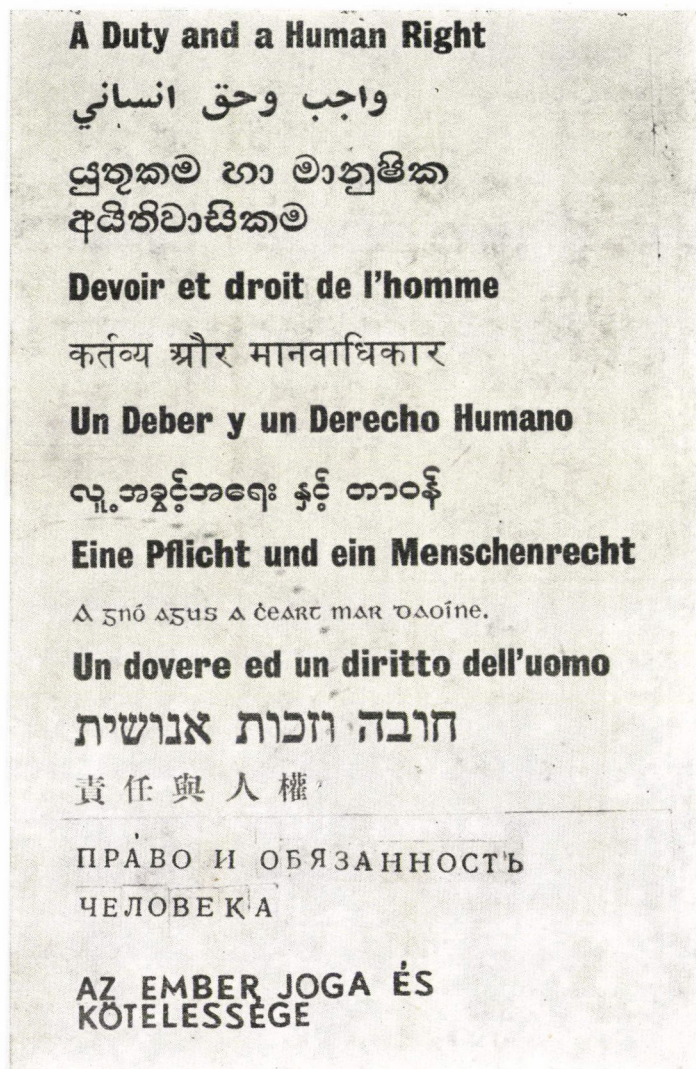
A luteolytikus hatás lehetséges mechanizmusai:

1. Közvetlen feedback a hypophysisre,
2. a gonadotropinok hatásának gátlása,
3. valamelyes uterinalis luteolysin stimulálása,
4. direkt toxikus hatás a sárgatestre és
5. az utero-ovariális vénák constrictiója.

Ezek közül sikerült bizonyítani, hogy a PGF_{2α} maga szerepel luteolysin-ként egyes állatfajokban (17. ábra). Emberen ugyan még nincs egyértelmű bizonyíték, de az ösztrogének antifertilitásos hatása a ciklus második felében az implantáció gátlása mellett talán azzal is magyarázható, hogy PGF_{2α} szabadul fel, amivel progeszteron szint csökkenés jár együtt. PG adagolással azonban nem lehet ugyanezt elérni.

Tisztelt hallgatóság, egyedül a prosztaglandinokról napokig lehetne beszélni, oly sok adat gyűlt már össze. Az Egészségügyi Világszervezet néhány éve koordinálni és forszírozni szándékozott a reprodukciós kutatásokat, ezért kutató és referencia központokat hozott létre. Ezek között szerepel a Szegedi Női Klinika is. Legutóbb a PG-ok klinikai hatásának végleges értékelésében működtünk közre.

Előadásom ideje végéhez ért. Tisztában vagyok azzal, hogy az talán a szokottnál is szubjektívebb volt és azzal is, hogy számos dolgot, pl. a sterilizáció lehetőségét meg sem említettem. Ha vannak is ma még kidolgozatlan problémák, az orvostudomány az utolsó másfél évtizedben nagy utat tett meg a népesedésszabályozás és családtervezés megoldása felé, ami azt hiszem valóban joga és kötelessége az embernek (18. ábra).



18. ábra.