

# A nőgyógyászati endokrinológia legújabb eredményei, fejlődési irányai



Szilágyi András dr.<sup>1</sup>, Jakab Attila dr.<sup>2</sup>, Molvarec Attila dr.<sup>3</sup>

*A Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság vezetőségi tagjainak*

<sup>1</sup>Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Kaposvár (osztályvezető: Dr. Szilágyi András egyetemi tanár) közleménye, <sup>2</sup>DEKK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debrecen (igazgató: Dr. Póka Róbert egyetemi tanár), <sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest, (igazgató: Dr. Rigó János egyetemi tanár) közleménye

A szerzők a Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság vezetőségi tagjaiként bemutatják és áttekintik – a teljesség igénye nélkül – a nőgyógyászati endokrinológia talán legforróbb, legtöbb újdonságot felmutató területeit, amelyek egyben gyakori kórképekhez csatlakoznak. A nőgyógyászati hormonterápia lehetőségei közül az ovulatio inductioval, a polycystás ovarium syndromával (PCOS), a menopausalis hormonpótlással valamint a hormonterápia új útjaival (például dehydroepiandrosteron – DHEA-kezelés) és a fogamzásgátlással is foglalkoznak. Végezetül az andrológia endokrin vonatkozásai is áttekintésre kerülnek. Az endokrin kórképek terhesség alatti jelentősége is külön fejezetet jelent, amely egy következő közleményben jelenik meg.

*Kulcsszavak: nőgyógyászati hormonterápia, fogamzásgátlás, férfimeddség*

## Most pertinent results of gynecological endocrinology, trends of development

The authors as the committee members of the Hungarian Society of Gynecological Endocrinology review the most pertinent and updated fields of gynecological endocrinology in connection with special endocrine disorders. Among the modalities of gynecological hormone therapy ovulation induction, polycystic ovary syndrome, menopausal hormone therapy, other new possibilities of hormone therapy (e.g dehydroepiandrosterone therapy) and hormonal contraception are discussed in details. Reproductive endocrinological aspects of andrology are also reviewed. Endocrine disorders and diseases during pregnancy will be evaluated in a forthcoming separate paper.

*Keywords: gynecological hormone therapy, hormonal contraception, male infertility*

A szülészeti és nőgyógyászati endokrinológia talán a szülészeti-nőgyógyászati leggyorsabban fejlődő területe, amely az utóbbi egy-két évtizedben igen jelentős eredményeket, terápiás lehetőségeket mutatott fel. Ezen eredmények hazai ismertetésében, terjesztésében a Magyar Szülészeti és Nőgyógyászati Endokrinológiai Társaság (MSZNET) úttörő szerepet kíván elérni nemcsak a Társaság tagjai körében, hanem valamennyi magyar nőgyógyász, továbbá más szakmák érdeklődő képviselői (endokrinológusok, háziorvosok, rezidensek) körében is. A szülészeti és nő-

gyógyászati endokrinológia valamennyi jelentős vívmányát, az utóbbi évek eredményeit egy összefoglaló közleményben nem lehet kifejtteni, ezért csak három területet próbálunk meg – a teljesség igénye nélkül – bemutatni és egy negyedik nagy témát (szülészeti endokrinológia) egy következő közleményben elemezni. Ezek a kiragadott területek is sokat fejlődtek az utóbbi években, amelyeket igyekszünk áttekinteni a jövő irányvonalait is felvetítve. Ezzel az adott téma iránt az érdeklődést is szeretnénk felkelteni és az irodalomjegyzék segítségével a témákban az elmélyülést elősegíteni.

Levelezési cím:

Dr. Szilágyi András, Kaposi Mór Oktató Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, 7400 Kaposvár, Tallián Gy. u. 20–32.  
E-mail: szilagyi.andras@kmmk.hu

## A hormonterápia lehetőségei a nőgyógyászatban

### Meddőség kezelése, ovulatio inductio

A nőgyógyászati hormonterápiára már az 1930-as években megnyílt a lehetőség az oestradiol és a progeszteron izolálásával, azonban széles körű hormonterápia inkább csak az 1950-es években kezdődött. Az ösztrogén-gesztagén hormonterápia vezetett 1961-től a kombinált fogamzásgátló tabletták bevezetéséhez. Meddőségben az ovuláció indukciós lehetőségek alkalmazása, az első human menopausal gonadotropin (hMG) készítmény (Pergonal) bevezetése is lehetővé vált. (1). A meddőségi panaszok kezelésében az asszisztált reprodukciós technikák (ART) fejlődésével párhuzamosan, a növekvő igényeknek megfelelően az ovuláció indukciós módszerekben alkalmazott hormonterápiás lehetőségek tovább fejlődtek. Az 1980-as évek végétől a rekombináns gonadotropin készítmények elérhetővé váltak, kiküszöbölve a vizelethől kivont hMG készítmények előállításának mennyiségi és minőségi problémáit (2). A jövőben az előrelépést a human sejtvonalon expresszált rekombináns FSH készítmények előállítása, illetve az orálisan aktív kismolekula súlyú FSH készítmények alkalmazása jelentheti (3). Az ART-ban alkalmazott ovuláció indukciós módszerekben fejlődést jelentett a gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisták, majd antagonisták alkalmazása, illetve a luteális fázis támogatása progeszteron terápiával, amely lehet orális, szisztémás, hüvelyi, illetve transzdermális (4). A polycystás ovarium szindrómához (PCOS) társuló meddőség újabb kezelési lehetőségeiről a PCOS részben lesz szó.

### Menopauzális hormonpótló kezelés

A menopauzális hormonpótló kezelés újabb lehetőségeinek elemzése a Magyar Menopauza Társaságra tartozik, de egy nagyon biztató hormonkombináció mindenképpen említésre érdemes. A kombinált hormonpótló készítmények esetén a mellékhatások szempontjából az emlőrákrisziko kiemelendő, amely a szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM) alkalmazásával kivédhető, illetve csökkenthető. Ezen a téren a SERM bazedoxifen és konjugált ösztrogén kombinációjával nagyon biztató eredményeket értek el a menopauzális panaszok és az osteoporosis csökkentése területén az emlőrákrisziko növekedése nélkül (5).

### Polycystás ovarium szindróma kezelése

A PCOS a fertilis korú nők leggyakoribb endokrinopátiája. Kezelése forrongó terület, de igazi áttörés, új lehetőség nem körvonalazódott az utóbbi években. Mindenesetre a kezelés az aktuális panasztól, az elérendő céltől függ (hyperandrogenaemia, vérzészavar, meddőség, hosszú távú kardio-metabolikus rizikócsökkentés, endometrium carcinoma rizikójának csökkentése) (6).

### A hyperandrogenaemia kezelése

A hyperandrogenaemia tüneteinek (acne, hirsutismus, alopecia) kezelésében elsősorban az antiandrogén hatású szerek alkalmazása terjedt el, de az ovarialis androgen szekréció gát-

lása, vagy az inzulinérzékenységet fokozó szerek alkalmazása is szóba jön. A legszélesebb körben elterjedt kezelés a cyproteron-acetát, ethinyl-oestradiollal kombinálva, amely nemcsak a hyperandrogenaemia tüneteit csökkenti, hanem a cikluszavart is rendezi, továbbá hatásos anticoncipiensként is használható (7). A cyproteron acetát mellett egyéb tiszta antiandrogén hatású vegyületek (flutamid), illetve  $5\alpha$ -reduktáz gátló készítmények (finasterid), továbbá a lokálisan is alkalmazható spironolakton is kipróbálásra került.

Antiandrogén hatásúak általában a modern kombinált orális anticoncipiens is, mivel az ösztrogének emelik az SHBG (sex hormone binding globulin) szintet, másrészt a 3. illetve 4. generációs gesztagének (például gestoden, desogestrel, drospirenon) androgén aktivitással nem rendelkeznek, nem rontják az ösztrogének kedvező hatását.

### A meddőség kezelése PCOS-ban

A gyógyszeres ovuláció-indukció „gold standardja” továbbra is a clomifencitrát. További gyógyszeres ovuláció indukciós lehetőség önmagában, vagy clomifénnel kombinálva az inzulinérzékenységet fokozó szerek, mint a metformin, troglitazon, vagy rosiglitazon, újabban a myoinositol és/vagy D-chiroinositol alkalmazása. A kezelés során a PCOS-ra jellemző és a patogenezisben jelentős szerepet játszó hyperinsulinaemiát és inzulinrezisztenciát csökkentjük és így állítjuk helyre a ciklust (8, 9). Újabb Cochrane vizsgálatok megkérdőjelezik a metformin hatásosságát az ovulatio inductioban (10).

Biztató eredmények vannak az inzulin és egyben FSH érzékenységet fokozó inositol (myoinositol, D-chiroinositol) ovuláció indukciós hatásáról PCOS-ban (11).

### A PCOS hosszú távú, metabolikus hatásainak kivédése

A metformin, illetve az egyéb inzulinérzékenységet fokozó szerek ígéretesek lehetnek a metabolikus rizikó csökkentésében, illetve a 2-es típusú diabétesz prevenciójában, de a hosszú távú kezelés eredményességéről PCOS-ban még a metformin vonatkozásában is kevés az adat. Számos vizsgálat utal a statinok kedvező hormonális, esetleg prevenciószerepére PCOS-ban (12). Egyelőre korai volna a krónikus metformin, inositol vagy akár statinkezelés eredményességéről következtetést levonni a PCOS és a metabolikus, illetve a kardiovaszkuláris rizikó vonatkozásában.

### Egyéb hormonterápiás lehetőségek (DHE, melatonin)

Az orvosi indokolt, receptköteles hormonterápiás lehetőségeken túl egyre nagyobb szerepük van a recept nélkül hozzáférhető hormonkészítményeknek, étrend-kiegészítőknek, amelyeket elsősorban a változókor, illetve posztmenopauzális problémák megoldására keresnek nők (és idősödő férfiak is), így a nőgyógyászati endokrinológiának is foglalkoznia kell ezekkel a készítményekkel. Egyes fejlett országokban a dehydroepiandrosteron (DHEA) szedése, mint antiaging szer terjedt el. A DHEA, illetve DHEA-szulfát nagy mennyiségben termelődő hormon, amelynek jelenlegi ismereteink szerint nincs receptora, viszont androgének és ösztrogének prekursora. Nem kellő esetszámú vizsgálatok alapján

szerepe lehet az osteoporosis kivédésében, a menopauzális tünetek csökkentésében, mellékvese-elégtelenség esetén adjuváns terápiaként, hüvelyszárazság kezelésére, szexuális diszfunkcióban, memóriazavarokban. Összességében azonban, a Mayo Klinika (USA) ajánlása szerint DHEA-kezelés nem ajánlott posztmenopauzális nőknél, illetve antiaging kezelésként, mivel nincs bizonyított hatása a testösszetételre, fizikai képességekre, inzulinérzékenységre, életminőségre (13).

A melatonin szedés lehetséges indikációja is széles, de nincs elegendő klinikai bizonyíték a hatásosságára és biztonságosságára. Elsősorban az 55 év feletti alvászavarában használatos, mint enyhe hypnotikum, de memóriazavarokban, depresszióban, autizmusban, antioxidánsként, immunmodulátorként, sőt fogamzásgátló tabletta összetevőjeként is alkalmazták, illetve kipróbálták. Mindenesetre legtöbb adat és kedvező hatás az alvászavarok kezelése terén van (14).

### Hormonális fogamzásgátlás

A fogamzásgátló tabletták bevezetésével az 1960-as években a nőgyógyászati hormonterápia jelentős fejezete indult. Kezdetektől fogva a kombinált orális kontraceptívumok (COC) ritka, de súlyosabb mellékhatása a vénás thromboembóliás megbetegedések (VTE) voltak. Ezen szövődemény kiküszöbölésére elsősorban a COC ösztrogén (ethinyl-ösztadiol) komponensének dózisének csökkentették, amely ma már elérte a lehetőségek határát (15-20 µg), ezért az utóbbi évek trendje az ösztrogén típusának megváltoztatására irányult (15). Az ösztadiol és ösztadiol-valerát mellett a jövő lehetősége lehet az ethinyl ösztadiolnál 18-szor kevésbé potens magzati ösztrogén, az esztetrol, amely nem metabolizálódik más ösztrogénekké a májban, nem indukál enzimeket és így valószínűleg kevesebb mellékhatása van (16). Az esterol egyébként is nagy jövő előtt állhat, mivel alkalmas menopauzális hormonpótlásra, csökkenti a hőhullámokat, az osteoporosist, gátolja az emlőtumor proliferációját, így még add back terápiára is alkalmas emlőtumor, vagy akár endometriosis antiösztrogén terápiájánál (17).

A hormonális fogamzásgátlás további lehetőségei, amelyek a jövőbe mutatnak, a transzdermális hormonbevitel, amelynek előnye a jó felszívódás és a relatíve állandó hormonszint. Jelenleg ethinyl-ösztadiolt és gestodent kibocsájtó tapasz Magyarországon is már forgalomban van. A tapasztalás terén vizsgálati stádiumban vannak a valószínűleg kisebb VTE rizikót jelentő természetes ösztrogént (ösztadiol) kibocsájtó és a csak progesztint kibocsájtó tapaszok is (15). A hazánkban is egyre népszerűbb kontraceptív hüvelygyűrűk terén is várható további fejlődés. Latin-Amerika számos országában forgalomban van már természetes progeszteron tartalmú, 3 hónapig használható hüvelygyűrű, amely elsősorban szoptatás alatt használható. A kombinált hormontartalmú hüvelygyűrűk új generációja is kipróbálás alatt van, amely jó antigonadotrop hatású gesztagént (nestoron) és természetes estradiolt tartalmaz (15).

Az újonnan fejlesztett hormonális fogamzásgátlóknak a korábbiakon kívül számos új tulajdonsággal kell bírniuk, új elvárásoknak, a fogamzásgátló hatáson kívül egyéb igények-

nek is meg kell felelniük. Az új hormonális fogamzásgátló szerek fejlesztése során a legfontosabb célkitűzések az ösztrogén komponens természetesebbé tétele, új gesztagén komponens használata; új hatásmechanizmusú szerek fejlesztése; új hordozó rendszerek (transzdermális, transzvaginális, intrauterin) alkalmazása; egyéb, nem kontraceptív hatásokkal is (pl. antivirális hatás) rendelkező készítmények létrehozása; illetve egyre nő az igény az ún. „alkalmi fogamzásgátlásra” is (18, 19).

### Kombinált orális fogamzásgátló készítmények

A kombinált orális fogamzásgátló készítmények területén az elmúlt években a mellékhatások kiküszöbölése és a thromboembóliás rizikó csökkentése volt a gyógyszerfejlesztés legfontosabb célkitűzése, ezen okok álltak ugyanis leggyakrabban a felmérések szerint a gyógyszer abbahagyásának hátterében. Az új formulák a korábbiaknál kevesebb ösztrogént tartalmaznak, illetve a korábbi etinilösztadiol komponenszt a jóval természetesebb 17β-ösztadiolra vagy ösztadiol-valerátra cserélték le. A kezdeti ilyen kombinációkkal a legfőbb probléma a nem megfelelő vérzéskontroll volt, ezt új gesztagén komponensek használatával sikerült kiküszöbölni: a dienogeszt és nomegesztrol-acetát erős anti-proliferatív hatást fejt ki az endometriumon (20). Jelenleg két természetes ösztrogént tartalmazó kombinált orális fogamzásgátló készítmény van forgalomban Magyarországon. Az egyik egy négyfázisú tabletta, amely csökkenő dózisu ösztadiol-valerátot és emelkedő dózisu dienogesztet tartalmaz. A négyfázisú alkalmazás legfontosabb előnye a jobb cikluskontroll. A készítmény hatásosnak bizonyult az erős menstruációs vérzés kezelésére is. A dienogeszt a progeszteronhoz hasonló tulajdonságokkal bír, metabolikus, kardiovaszkuláris hatásai nincsenek, viszont jelentős antiandrogén hatással bír glükokortikoid, anti-mineralokortikoid vagy antiösztrogén hatás nélkül (21). A másik készítmény 24 napig fix dózisu 17β-ösztadiolt és nomegesztrol-acetátot tartalmaz, amit 4 placebo-tabletta követ. A hormonmentes időszak lerövidítésével a hormonmegvonás okozta mellékhatások (pl. fejfájás, kismencedei fájdalom) csökkenthetők és a kontraceptív hatás növelhető: folliculogenesis előfordulása kevésbé valószínű, míg endometrialis atrophia gyakrabban alakulhat ki. A klinikai vizsgálatok során a készítménnyel kapcsolatban a legkedvezőbb tapasztalat a rövidebb és gyengébb vérzés volt, ugyanakkor a közti vérzések gyakorisága nem emelkedett a hagyományos orális antikonceptívumokkal összehasonlítva (22). Klinikai vizsgálati fázisban van az esztetrol természetes ösztrogéntartalmú szer (23). Az esztetrol a magzati májban termelődik, a 17β-ösztadiolnál gyengébb biológiai hatása van.

Az új „negyedik generációs” gesztagén komponensek fejlesztésénél a legfontosabb szempont az androgén hatás minimalizálása volt. Az antiandrogén hatással is rendelkező dienogeszt és nomegesztrol-acetát mellett ide tartozik az anti-mineralokortikoid és antiandrogén hatású drospironon is. A nesztoron orálisan nem aktív, transzdermális gél és hüvelygyűrű formájában vannak folyamatban vizsgálatok az alkalmazásával (18).

Új, Magyarországon még nem elérhető készítmény a 91 napos etinilösztadiol/levonorgesztrel kombináció, az első 84 napban emelkedő ösztrogén és stabil gesztagén dózissal. Ezt egy 7 napos csak ösztrogén fázis (10 µg etinilösztadiol/nap) követi, a közti vérzések minimalizálása érdekében. Szintén kiterjesztett hatástartamú új szer egy flexibilis hosszúságú hormonszedésre lehetőséget nyújtó készítmény (etinilösztadiol/drospirenon). Használói eldönthetik, hogy akarnak-e, és ha igen mikor megvonásos vérzést, 25 és 120 nap között (19).

### Transzdermális fogamzásgátlók

Külföldön régebb óta forgalomban levő transzdermális fogamzásgátló tapasz etinilösztadiol és norelgesztromin tartalmú. A transzdermális alkalmazás előnye a per os adagoláshoz képest a plazma hormonszintjeiben tapasztalt kisebb mértékű ingadozás. A napi tablettabevétellel szembeni előny továbbá, hogy a tapaszt csak hetente kell cserélni. A fogamzásgátló tapasz hatásossága az orális antikongiensekével azonos, csupán 90 kg feletti testtömeg esetében ismert kisebb hatékonyság (24). Az etinilösztadiol plazmaszintjének görbe alatti területét 60%-kal nagyobbak találták tapasz használókban egy 35 µg etinilösztadiolt tartalmazó orális antikongiensevel összehasonlítva (25). Ezzel hozzájárulnak a vénás tromboembóliás események gyakoribb előfordulásához ezen tapasz alkalmazásakor, bár az erre vonatkozó irodalmi adatok ellentmondásosak (26, 27). Magyarországon nemrég került forgalomba egy kisebb méretű és kisebb mennyiségű hormont kibocsátó, etinilösztadiolt és gesztodént tartalmazó fogamzásgátló tapasz. További három fogamzásgátló tapasz van klinikai vizsgálati fázisban: az egyiket kifejezetten laktáló nők számára fejlesztették, levonorgesztrelt tartalmaz, hét naponta kell cserélni, 28 napos ciklusokban szünet nélkül. A másik tapasz etinilösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmaz, hét naponta kell cserélni három héttig, amelyet egy hét tapaszmentes időszak követ. Fázis III klinikai vizsgálati szakaszban van egy noretindronacetát tartalmú transzdermális fogamzásgátló tapasz is (19).

Vizsgálatok zajlanak transzdermális fogamzásgátló gél alkalmazásával is. A fogamzásgátló gél nesztoront tartalmaz, ami orálisan inaktív, de ugyanakkor a biológailag leghatásosabb progeszteronszármazék erős ovulációgátló hatással, androgén- és ösztrogénaktivitás nélkül (28). Fejlesztés alatt áll egy 17β-ösztadiol és nesztoron tartalmú transzdermális fogamzásgátló gél is (19). A nesztoron transzdermális spray formájában is alkalmazható. Kezdeti farmakokinetikai vizsgálatok zajlanak jelenleg egy ösztrogén és nesztoron tartalmú fogamzásgátló spray-vel (29).

### Kontraceptív hüvelygyűrű

Kereskedelmi forgalomban Magyarországon jelenleg egy etonogesztrelt és etinilösztadiolt tartalmazó hüvelygyűrű érhető el. 3 héttig kell alkalmazni, az azt követő egyhetes szünetben megvonásos vérzés jelentkezik. A transzdermális tapaszokhoz hasonlóan stabil hormonszinteket biztosít a vérben. A transzvagínális alkalmazási mód tolerálhatósága és

hatékonysága az orális szerekkel megegyező (30). Magyarországon nem kapható a természetes mikronizált progeszteron tartalmú fogamzásgátló gyűrű, amit kifejezetten szoptató nők számára fejlesztettek ki: természetes hormonszármazék lévén az újszülöttre nincs kedvezőtlen hatása. 3 hónapig biztosít megfelelő hormonkibocsátást. A laktációs amenorrhoea időtartamát kitolja, segítve ezzel a terhesség és szoptatás kapcsán kialakult anémia korrekcióját, ami a fejlődő országokban számos nőt érint (31). Korábban próbálkoztak nesztoron tartalmú hüvelygyűrű fejlesztésével is, de ezt a vizsgálati fázisban tapasztalt gyakori közti vérzések miatt felfüggesztették. Jelenleg klinikai vizsgálatok zajlanak egy nesztoron és alacsony dózisu etinilösztadiol tartalmú hüvelygyűrűvel. Előnye, hogy egyéves időtartamra (13 ciklus) tervezték, 21 napig alkalmazandó, amit egy hetes szünet követ (19).

Klinikai vizsgálati fázisban van két hüvelygyűrű, amit három hónapig folyamatosan kell alkalmazni: az egyik nesztoron és 17β-ösztadiol tartalmú, a másik egy szelektív progeszteron receptor modulátort tartalmaz (uliprisztál-acetát) (19). Az uliprisztál-acetát 19-norprogeszteron származék, progeszteron agonista és antagonistá tulajdonságokkal egyaránt rendelkezik. Krónikus alkalmazásának legfőbb korlátja, hogy méhnyálkahártya-megvastagodást okoz (32).

### Csak gesztagén tartalmú fogamzásgátlók

#### Intrauterin fogamzásgátló eszközök

A legelterjedtebb hormonkibocsátó intrauterin fogamzásgátló rendszerből napi 20 µg levonorgesztrel szabadul fel. Több mint 10 éve van világszerte kereskedelmi forgalomban. Elsősorban fogamzásgátló céllal fejlesztették ki, de számos országban, így Magyarországon is erős menstruációs vérzés kezelésére, illetve menopauzális ösztrogénterápia kiegészítésére is törzskönyvezték. Fogamzásgátló hatékonysága a tuba sterilizációjához hasonló, a használat kapcsán jelentkező mellékhatások ritkák (33). Öt éven keresztül fejti ki hatását.

Nemrégiben forgalomba került egy napi 12 µg levonorgesztrelt kibocsátó intrauterin rendszer, ami 3 évig fejti ki hatását. Előnye, hogy mérete kisebb, felhelyezése egyszerűbb és egy ezüst gyűrűt tartalmaz a tetején, ami ultrahangos vizualizációját megkönnyíti. A két intrauterin eszköz hatékonyságában és mellékhatásaiban hasonlóan bizonyult (34). Magyarországon még nem kapható a 16 µg levonorgesztrelt kibocsátó intrauterin eszköz, amit ötéves használatra terveztek. Fejlesztés alatt áll egy szelektív progeszteron receptor modulátor (uliprisztál-acetát) tartalmú intrauterin fogamzásgátló eszköz is (19).

#### Subdermális implantátumok

Jelenleg egy levonorgesztrelt és egy etonogesztrelt tartalmú subdermális fogamzásgátló implantátum van széles körben használatban, az előbbi 5, az utóbbi 3 éves időtartamra. Magyarországon egyik sincs forgalomban. Fogamzásgátló hatásuk kiváló, a kezelés felfüggesztésének leggyakoribb oka a vérzési rendellenesség (35). Létezik egy hasonló, levonorgesztrelt tartalmú, kínai gyártású subdermális fogamzásgátló is, ezt 20 fejlődő országban forgalmazzák.

Egy új szubdermális fogamzásgátló etonogesztrelt bocsát ki. Előnye a korábbi hasonló eszközökhöz képest, hogy könnyebben implantálható és távolítható el. Magja 15 mg bárium-szulfátot is tartalmaz, így az eszköz könnyebben lokalizálható röntgen segítségével. Próbálkoztak nesztoron tartalmú szubdermális implantátum fejlesztésével is (19).

### Sürgősségi fogamzásgátlás

A klasszikus Yuzpe-módszer szerint 100 µg etinilösztadiolt és 0,5 mg levonogesztrelt tartalmazó tablettát kellett bevenni 12 óra különbséggel két alkalommal a védekezés nélküli közösülést követő 72 órán belül. Magas ösztrogén tartalma miatt mellékhatások gyakran fordultak elő. Ezt később felváltotta a 0,75 mg levonogesztrel tartalmú tableta, amit szintén 12 óra különbséggel kétszer kell alkalmazni. A közelmúltban jelent meg egy egyszeri, 1,5 mg levonogesztrelt tartalmazó sürgősségi fogamzásgátló tableta, amit szintén az együttlétet követő 72 órán belül kell bevenni.

Az Európai Unióban és az Egyesült Államokban is az elmúlt években törzskönyvezték a 30 mg uliprisztál-acetátot tartalmazó sürgősségi fogamzásgátló tablettát. A korábbi sürgősségi fogamzásgátlókkal szemben az aktust követő 120 órán belül kell bevenni. A használatakor jelentkező leggyakoribb mellékhatás a 1,5 mg levonogesztrel tartalmú készítményhez hasonlóan itt is a fejfájás volt. A következő menses uliprisztál-acetát esetén néhány nappal később, levonogesztrel használatakor pedig korábban jelentkezett (36). Az uliprisztál-acetát a levonogesztrellel szemben az ovulációhoz közel, de még az LH-csúcs napja előtt alkalmazva is hatásosnak bizonyult (37).

A nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) ciklooxygenáz-2 (COX-2) gátlók ovulációs zavart okoznak, így sürgősségi fogamzásgátlóként önmagukban, vagy a levonogesztrel hatékonyságának növelésére alkalmazhatók. Kedvező eredményekről számoltak be meloxicam adásával mind önmagában, mind levonogesztrellel kombinációban (37, 38). Vizsgálatok történtek a szelektív prosztaglandin endoperoxid-2 inhibitor celecoxibbal is, de sürgősségi fogamzásgátlóként nem bizonyult hatásosnak (39).

### Kettős védelmet nyújtó fogamzásgátló készítmények

Fejlesztés alatt állnak kettős védelmet nyújtó, a fogamzásgátló hatáson kívül antiretrovirális (HIV ellenes) hatással is

rendelkező készítmények. Ilyen szerek a levonogesztrelt és tenofovirt, dapivirint vagy MIV-150-et tartalmazó hüvelygyűrűk (29). Klinikai vizsgálatok történtek a levonogesztrelt és karragén tartalmú HIV, HSV-2 és *Neisseria gonorrhoeae* ellen is hatékony mikrobicid, alkalmi fogamzásgátló hüvelygéllel (40).

### Alkalmi fogamzásgátlás

Számos nő csak havi néhány alkalommal él szexuális életet, és egyre nő az igény részükről olyan fogamzásgátlásra, amit csak azokon a napokon szükséges használni. Számukra lehet megoldás 0,75 mg levonogesztrel tartalmú tableta egyszeri bevétele az együttlétet megelőző vagy az azt követő 24 órán belül. Jelenleg klinikai vizsgálatok folynak a módszer alkalmazásával (19).

## A reprodukciós andrológia aktuális kérdései

### Klasszikus spermogram és fertilitás

A férfi infertilitás a gyermektelenség leggyakoribb oka infertilis pároknál (41, 42). Elterjedt funkcionális teszt hiányában, napjainkban a diagnózis széleskörben használatos standard alapja a kvantitatív spermaanalízis, amelynek diagnosztikus normálértékeit a World Health Organization (WHO) definíciói szerint alkalmazzuk. Az ennek alapjául szolgáló korábbi referencia populációval (WHO 1999) (43) kapcsolatosan megfogalmazott szaporodó kritikák miatt a WHO a közelmúltban módosította a referenciatartományokat (44, 45). Az új normáltartományok 1953 igazoltan nemzőképes férfi spermogram értékeiből származnak. A tanulmányozott populáció több országból származók és a beválogatás feltétele volt, hogy a megelőző egy éven belüli sikeres terhesség legyen igazolható (WHO, 2010) (46). Az 5-ös percentilis alatti értékek tekinthetők abnormálisnak (1. táblázat).

Ideális esetben a diagnosztikus klasszifikáció jó összefüggést mutat a klinikai eredményekkel, vagyis a spontán vagy asszisztált reprodukciós eljárás segítségével létrehozott terhességek számával. Sajnos az eddigi vizsgálatok ezt nem támasztották alá (47). Bármennyire is körültekintően megtervezett klasszifikációról van szó, az adott pár fertilizációs prognózisának megállapításában, valamint a leghatékonyabb kezelés megválasztásában a hagyományos WHO spermogram alacsony prediktív értékkel bír. Újabban egy 2474 infertilis párt felölelő 3 éves követéses holland vizsgálatban arról számoltak be, hogy a natív sperma WHO klasz-

**1. táblázat. A sperma WHO szerinti 1999-es és 2010-es alsó normális határértékei (cut-off értékek) és némenkaltúrája**  
<sup>†</sup>Ha nincs ejaculátum: aspermia, <sup>††</sup>Ha nincs spermium az ejaculátumban: azoospermia, <sup>†††</sup>A: gyors progresszív motilitás, B: lassú progresszív motilitás, <sup>††††</sup>Tygerberg szerinti kritériumok (77)

	WHO 1999	WHO 2010	Nómenklatúra cut-off alatti érték esetén
Mennyiség	2 ml	1,5 ml	Hypospermia <sup>†</sup>
Spermiumkoncentráció	2×10 <sup>6</sup> spermatozoa/ml	15×10 <sup>6</sup> spermatozoa/ml	Olygozoospermia <sup>††</sup>
Motilitás (A+B) <sup>†††</sup>	50%	32%	Asthenozoospermia
Morfológia	30% normális	4% normális <sup>††††</sup>	Teratozoospermia

szifikáció elemeiből kalkulált összes motilis spermium száma (TMSC, total motile sperm count) jobb összefüggést mutat a létrejött terhességek számával, mint a 2010-es WHO klasszifikáció (48).

A reprodukciós andrológiai klinikum alavető problémája tehát, hogy az egyszerűen vizsgálható mennyiségi, motilitási és morfológiai spermium jellemzők gyenge összefüggést mutatnak az adott egyén fertilizációs képességével és a sikeres terhességek számával. A megoldáshoz mindenképp el kell azonosítani a spermium azon jellemzőit (ún. biomarkereit), amelyek szoros kapcsolatban állnak a fertilizációs potenciállal és a terhességi kimenetellel, ezt követően pedig olyan klinikai laboratóriumi eljárásokra van szükség, amelyek ezen tulajdonságok kimutatására alkalmasak.

### Asszisztált reprodukciós és onkológiai vonatkozások

További aggodalmakra ad okot a férfi infertilitás hatékony kezelésre használt asszisztált reprodukciós eljárások, mindelelőtt a természetes szelekciót megkerülő intracytoplazmatikus spermium injektálás alkalmas olyan epigenetikai és genetikai rendellenességek utódokba való átvitelére, amelyek hosszú távú hatásait még nem tudjuk feltérképezni. Az ICSI gyerekekkel kapcsolatos eddigi epidemiológiai vizsgálatok korábban bizonyos számbeli nemi kromoszóma-rendellenességek, kongenitális malformációk és egyes szokatlan gyermekkori daganatok előfordulásának mérsékelt emelkedését és a gyakoribb gyermekkori orvosi ellátásra való igényt igazolták (49, 50). A rendelkezésre álló adatok legújabb összesítése és anyai életkor faktortól való mentesítése után megszületett konszenzus vélemény azonban az, hogy egyes metabolikus jellemzőkön (születési súly, bőr alatti zsír, vérnyomás és vércukor) kívül nem állapítható meg egyértelműen negatív összefüggés (51). Ugyanakkor a távoli fertilitási, onkológiai és metabolikus prognózis még nem ismert, az IVF gyerekek követése elengedhetetlen. Ami az ICSI sikerességét illeti, a fertilizációs és terhességi arány javításához, valamint a sikertelen terhességek (vetélés) számának csökkentéséhez szintén szükség volna egy hatékony spermium szelekciós eljárásra, amely képes azonosítani és alkalmazni a genetikai szempontból legegészségesebb spermiumot, amelyet akár a természet is választana.

Az andrológiai eredetű infertilitás mellett szintén emelkedő tendenciát mutat a heretumor előfordulása fiatal férfiakban. Az újabb kemoterápiás kezelések jelentősen javították a túlélési esélyt, azonban ezek gonadotoxikusak, ezért a fertilitást megőrző krioprezervációs programokra egyre nagyobb szükség van. Kevés adat áll azonban rendelkezésre a működő programok reprodukciós hatékonyságát illetően. Szintén kérdéses, hogy a már meglévő szervben belüli daganat milyen hatással van a spermatogenezis mennyiségi és minőségi jellemzőire, a fertilitási potenciálra már a betegség kialakulásakor. A citosztatikus kezeléseknél a spermatogenezisre kifejtett romboló mennyiségi hatása ismeretes. Nem ismert azonban a funkcionális és genetikai károsodás milyensége és mértéke, valamint a természetes regenerálódás mértéke és időbeli lefolyása.

### Spermatogenezis és spermium biomarkerek

A spermatogoniumok spermiummá való alakulása a spermatogenezis, amely folyamat három fő fázisra tagolható: spermatocitogenezisre, meiosisra és spermiogenezisre. A spermatogoniumok osztódása során vagy A és B típusú spermatogonium képződik, amely utóbbi az elsőrendű spermatocytá előalakja. A spermatogoniumok a szomatikus sejtekhez hasonlóan diploid sejtek. Az ebből létrejövő elsőrendű spermatocytában zajlik le a meiosis profázisa. Az első meiotikus osztódás eredményeként jön létre a másodrendű spermatocytá. Ezután lezajlik a második meiotikus osztódás, így jön létre a haploid genotípusú spermátida. A meiosis folyamatának különböző zavarai különböző számbeli kromoszóma-rendellenességet (aneuploidiát vagy diploidiát) eredményezhetnek, amelyek detektálására tanulmányunkban multicolor in situ hibridizációs technikát alkalmazhatók.

A spermiogenezis során alakulnak át a spermátidák érett hímivarsejtté, amelynek fontosabb elemei a magkondenzáció, az akroszóma kialakulása, a flagellumképződés, a cytoplazma kilökődése és a sejtmembrán remodellingje.

### DNS

Magkondenzáció során a spermium kromatin állománya 6-10× kompaktabb lesz, mint egy átlagos szomatikus sejté. Ezt a hiperkondenzált állapotot a spermium úgy éri el, hogy a hisztonfehérjék protaminra cserélődnek. Csökkent magkondenzáció esetén megváltozik bizonyos DNS szakaszok expressziója, amely epigenetikai eltéréseket, apoptózist vagy csökkent fertilizációs képességet okoz. Infertilis betegeknél a protaminexpresszió szignifikánsan alacsonyabb, mint a bizonyítottan fertilis férfiak esetén (52). A kromatinkondenzáció zavara jelen lehet morfológiailag ép spermiumok esetén is, továbbá a spermiumhiszton-csere defektusa gátolja a spermiumérést (53). Az anilin kék festékekkel a hisztonfehérjék festődnek, így reziduális hiszton detektálásra ez a módszer használható (54).

Az acrosómában a petesejt penetrációjához esszenciális enzimek (például hialuronidáz) találhatóak. Az acrosoma kialakulásával és a flagellumképződéssel párhuzamosan zajlik citoplazma redukciója és a sejtmembrán remodellingje. A citoplazma elvesztése során a transzportozó és fertilizációhoz szükségtelen citoplazma állománytól válik meg a sejt. A reziduális citoplazma, vagyis az érettségi fok kimutatására az ondo creatin-kináz (CK) immunokémia vagy a ketnet immunocitokémiai festése alkalmas. A spermium populáció érettségi foka erősen összefügg az aneuploidia frekvenciával, de nem a motilitással (55, 56). A plazmamembrán remodellingje során megjelennek a felszínen a hialuronsavkötő receptorok, amelyek a petesejt zóna pellucidájához való kötődésben, így a fertilizációs képességben játszanak kulcsszerepet (57). Csak az érett, citoplazma retenciótól mentes, alacsony aneuploidia frekvenciával, magas fokú magkondenzációval és alacsony DNS tördezettségi fokkal, bíró spermiumpopuláció képes kötődni a zóna pellucidához és a hialuronsavhoz (58, 59). A hialuronsavkötő kapacitás vizsgálata a fertilizációs potenciál, a spermiuméretség és az

aneuploidia kockázat megítélésre alkalmas (60) a DNS (kromatin) integritása, kóros esetben a DNS állomány töredezettsége (fragmentáció). Ismert, hogy DNS fragmentáció hordozó spermiumok találhatóak az ejakulátumban. Természetes és intrauterin inszeminációval (IUI) asszisztált ciklusok vizsgálata kapcsán igazolták, hogy a spermium DNS integritás foka jól korrelál a kedvező terhességi kimenetellel, de IVF és ICSI során kevésbé (61). A nagymértékű DNS fragmentáció viszont ismétlődő vetélésekkel hozható összefüggésbe (62). A DNS fragmentáció eredete multifaktoriális: a spermatogenesis zavarai, protamindefektussal, reaktív oxigénradikálok, a here különböző betegségeivel (rák, varicocele, gyulladás), életmóddal, életkorral, környezeti ártalmakkal hozzák összefüggésbe, amikor a spermium DNS javító mechanizmusai sérülnek (63). A DNS fragmentáció kimutatására számos laboratóriumi teszt alkalmazható (SCSA: Sperm chromatin Integrity Assay; Acridine Orange festés, TUNEL assay, COMET assay). Ismertetésük meghaladja a jelen kereteket, mindenesetre közös bennük, hogy a többnyire intenzív laborhátért igénylő metodika ellenére csak a nagyobb defektusok mértékének kimutatására alkalmasak, elég nagy interassay variabilitást mutatnak és a standardizálás hiánya is gátolja elterjedésüket. Ennek ellenére egyetértés van abban, hogy a DNS fragmentáció és a férfi infertilitás között kapcsolat van, valamint hogy magas fokon fragmentált DNS állomány injektálása ICSI során negatív hatással van az ICSI eredményességére (64), valamint az utódok egészségére (65, 66).

Az andrológia területén az objektív spermium biomarkerek fejlődése nagy jelentőségű, hiszen megíósolhatóvá válik a spermium fertilizációs képessége, amely a spermiumkoncentrációtól és motilitástól függetlenül bizonyult. Az inszeminációk és IVF ciklusok során a terhességi rátával a reziduális citoplazma mértéke függ össze, nem pedig a spermiumkoncentráció vagy motilitás. Az ismeretlen eredetű (unexplained) férfi infertilitás hátterében a spermium éretlensége, genetikai defektusa állhat, amely azonban nem feltétlenül okoz eltérést a spermigramban. A spermium minőségi jellemzésére szolgáló vizsgálatok (fluorescens in situ hibridizáció, anilin kék festés, DNS fragmentációs vizsgálatok, hialuronsavkötődés) eredményei 80%-ban megfelelnek egymásnak, de a spermiumkoncentrációval, illetve motilitással való kapcsolatuk jelentősen gyengébb. Az ugyanazon spermiumon történő különböző biomarker vizsgálatok eredményének egyezése arra mutat, hogy amennyiben a spermium érése zavart szenved, ez strukturális és funkcionális zavart okoz, mind a citoplazmatikus mind a nukleáris kompartmentben. Erre egy lehetséges magyarázat, a spermiumban kifejeződő HspA2 (heat shock protein-hősokk fehérje) chaperon fehérje többes funkciója. Ez a fehérje a meiosis során, a szinaptonemális komplex kialakításában játszik kulcsszerepet. A spermatogenezisben pedig a DNS javító mechanizmusokat irányító folyamatokban vesz részt (67).

### Spermium szelekciós eljárások

Fenti ismeretek birtokában számos eljárás került kifejlesztésre az asszisztált reprodukciós eljárásokhoz, amelyek in

vivo körülmények között hivatottak segíteni az embriológust a lehető legjobb funkcionális tulajdonságokkal rendelkező spermium kiválasztásában. Legelterjedtebben használatos a hialuronsavkötő kapacitással asszisztált ICSI, a PICSI™ (Physiologiás ICSI), amelynek hatékonyságát a fertilizációs eredmények javulásában és a koraterhességi veszteségek csökkenésében nagyobb esetszámon, randomizált vizsgálattal is igazolták, valamint hazai tapasztalatok is vannak (68, 69). Nem minden vizsgálat jutott azonos konklúzióra, a módszer klinikai pozicionálása még alakulóban van.

Másik megközelítés abból fakad, hogy a hagyományos ICSI gyakorlatban az embriológus csak a 400×-os nagyítás mellett látható durva morfológiai jeleket keresi a spermium választásánál (70). Az új morfológiai szelekciós módszer (MSOME, Motile Sperm Organelle Morphology Examination) alapja egy motilis spermium nagy nagyítással (akár 6600×) való vizsgálata, amellyel a fejben lévő vacuolák, a fej részletes alakja, az acrosoma, nyak, fark és más kisebb struktúrák egyaránt tanulmányozhatók (71). Ekkora nagyításhoz már igen kiváló optikai rendszerrel bíró mikroszkóp szükséges a műtermékektől való elkülönítésre. Az intenzív vizsgálatok ellenére a módszer standardizálása és klinikai megítélése még alakulóban van.

Az apoptotikus és halott sejtek mágnesesen aktivált elválasztása az egészséges spermiumoktól (MACS, Magnetic Activated Cell Sorting) alapja, hogy a dezintegrált sejtmembránon külső felszínre kerülő foszfolipid foszfátidilszerin (PS) kapcsolódik az Annexin V fehérjével konjugált szuperparamágneses mikrogöngyök kolloid felszínére, amelyek ezután mágneses térben szeparálhatók (72). Bár vannak biztató klinikai eredmények mind IFV, mind IUI alkalmazás kapcsán (73), a módszer elterjedése a közeljövőben nem várható.

### Heretumoros betegekkel kapcsolatos ismeretek

A heretumoros betegek spermiogenezise már a diagnózis és kezelés előtt sérül, a betegek többségének oligospermia vagy azoospermia, a defektus kifejezettebb, mint egyéb dagantok, pl. lymphoma mellett (74). A spermatogenezis defektusa oligospermia társult heretumorban és infertilitásban különböző, heretumor esetén elsősorban a spermiuméréshez köthető fertilizációs potenciál csökkenése érvényesül, míg férfi infertilitásban ezen túl emelkedett aneuploidia frekvenciával és kromatin dekondenzációval is jár (75). Az onkológiai célból fagyasztva tárolásra kerülő ondóminta későbbi felhasználása asszisztált reprodukciós célokra nem hordoz emelkedett genetikai kockázatot, sem magasabb vetélési kockázatot jelentő emelkedett arányú magkondenzációs defektust.

A betegek többségének gyermekvállalási igénye jelentkezik a heretumor kezelése után. Ezen párok közel felénél spontán terhességre lehet számítani, akár többször is. A terhességig eltelt átlagos idő 4-5 év. A fagyasztva tárolt minták felhasználása esetén a fertilitási prognózis kiváló, a felhasználásig átlagosan 4 év telik el. A heretumor kezelését követően a fertilitási prognózis, bár széles egyéni variációkkal,

jönak mondható (76). A heretumoros betegek gondatoxikus kemoterápiás kezelése alatt a spermiogenezis mennyiségi és minőségi sérülése, majd ezt követően legalábbis részleges felépülése várható, de ennek dinamikája még jelenleg is vizsgálatok tárgya.

#### IRODALOM

- Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 453–67.
- Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH, Puregon) in assisted reproduction: More oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 162–171.
- van der Lagemaat R, Timmers CM, Kelder J, et al. Induction of ovulation by a potent, orally active, low molecular weight agonist (Org 43553) of the luteinizing hormone receptor. *Hum Reprod* 2009; 24: 640–648.
- Ruan X, Mueck AO. Systemic progesterone therapy – parenteral, oral, vaginal and even transdermal? *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12: 279–286.
- Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of basedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 959–968.
- Szilágyi A: Polycystas ovarium syndroma – az egész életen átívelő hormonális és metabolikus zavar. *Magy Nőorv. L.* 2015; 78: 11–16.
- Prelevic GM, Wurzbürger MI, Balint-Prelc L. Effects of low dose estrogen-antiandrogen combination (Diane 35) on clinical signs of androgenization, hormone profile and ovarian size in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3: 269–280.
- Lam PM, Cheung LP, Haines C. Revisit of metformin treatment in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 33–39.
- Baillargeon J, Luomo M, Nestler J. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 325–40.
- Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub5
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 700–703.
- Raval AD, Hunter T, Stuckey B, et al. Statins for women with polycystic ovary syndrome not actively trying to conceive. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD008565. DOI: 10.1002/14651858.CD008565.pub2
- Panjari M, Davis SR. DHEA for postmenopausal women. a review of the evidence. *Maturitas* 2010; 66: 172–179.
- Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J* 2014; 13: 106.
- Sitruk-Ware R, Nath A. Applying emerging science to contraception research: Implications for the clinic. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12: 232–240.
- Visser M, Coelingh Bennink H J T. Estetrol: a new estrogen in the pill? *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13: 17.
- Coelingh Bennink H J T, Foidart JM. Estetrol, a fetal steroid for the treatment of adults. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12: 399–403.
- Weisberg E. Developments in contraception. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 203–210.
- Bahamondes L, Bahamondes MV. New and emerging contraceptives: a state-of-the-art review. *Int J Womens Health* 2014; 6: 221–234.
- Fruzzetti F, Tremolieres F, Bitzer J. An overview of the development of combined oral contraceptives containing estradiol: focus on estradiol valerate/dienogest. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 400–408.
- Mueck AO, Seeger H, Buhling KJ. Why use of dienogest for the first contraceptive pill with estradiol? *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 109–113.
- Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17beta-estradiol: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 989–999.
- Duijkers IJ, Klipping C, Zimmerman Y, et al. Inhibition of ovulation by administration of estetrol in combination with drospirenone or levonorgestrel: Results of a phase II dose-finding pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015; 20: 476–489.
- Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, et al. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2002; 77: S13–18.
- Devineni D, Skee D, Vaccaro N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 497–509.
- Cole JA, Norman H, Doherty M, et al. Venous thromboembolism, myocardial infarction, and stroke among transdermal contraceptive system users. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 339–346.
- Jick S, Kaye JA, Li L, et al. Further results on the risk of nonfatal venous thromboembolism in users of the contraceptive transdermal patch compared to users of oral contraceptives containing norgestrel and 35 microg of ethinyl estradiol. *Contraception* 2007; 76: 4–7.
- Sitruk-Ware R, Small M, Kumar N, et al. Nestorone: clinical applications for contraception and HRT. *Steroids* 2003; 68: 907–913.
- Sitruk-Ware R, Nath A, Mishell DR, Jr. Contraception technology: past, present and future. *Contraception* 2013; 87: 319–330.
- Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception* 2006; 74: 451–457.
- Nath A, Sitruk-Ware R. Progesterone vaginal ring for contraceptive use during lactation. *Contraception* 2010; 82: 428–434.
- Jensen JT. Vaginal ring delivery of selective progesterone receptor modulators for contraception. *Contraception* 2013; 87: 314–318.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012; 366: 1998–2007.
- Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012; 97: 616–622 e611-613.
- Meirik O, Fraser IS, d’Arcangues C, WHO Consultation on Implantable Contraceptives for Women. Implantable contraceptives for women. *Hum Reprod Update* 2003; 9: 49–59.
- Glazier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 555–562.
- Brache V, Cochon L, Deniaud M, et al. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception* 2013; 88: 611–618.
- Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, et al. Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. *Hum Reprod* 2010; 25: 368–373.
- Edelman AB, Jensen JT, Doom C, et al. Impact of the prostaglandin synthase-2 inhibitor celecoxib on ovulation and luteal events in women. *Contraception* 2013; 87: 352–357.
- Brache V, Croxatto H, Sitruk-Ware R, et al. Effect of a single vaginal administration of levonorgestrel in Carraguard gel on the ovulatory process: a potential candidate for „dual protection” emergency contraception. *Contraception* 2007; 76: 111–116.
- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J* 1985; 291: 1693–1697.
- Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, et al. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. *Hum Reprod* 2011; 26: 360–368.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 4th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999, 128.
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 23–245.
- Pásztor N, Szöllösi J, Pál A. A meddőség másik oldala: változások az andrológiai diagnosztikában. *Magy Nőorv. L.* 2015; 78: 239–243.
- World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction, 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010, 223.
- Polansky FF, Lamb EJ. Do the results of semen analysis predict future fertility? A survival analysis study. *Fertil Steril* 1988; 49: 1059–1065.
- Hamilton JA, Cissen M, Brandes M, et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Hum Reprod.* 2015; 5: 1110–1121.
- Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15: 944–948.
- Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A et al. A multicentre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 413–419.
- Fausser BC, Devroey P, Diedrich K, et al. Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2011. Health outcomes of children born after IVF/ICSI: a review of current expert opinion and literature. *Reprod Biomed Online.* 2014 2: 162–82.
- Aoki vW, Carrell DT. Human protamines and the developing spermatid. their structure, function, expression and relationship with male infertility. *Asian J Androl.* 2003, 5: 315–324.
- Agarwal A, Said TM. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update.* 2003, 9: 331–345.
- Sati L, Huszar G. Methodology of aniline blue staining of chromatin and the assessment of the associated nuclear and cytoplasmic attributes in human sperm. *Methods Mol Biol.* 2013, 927: 425-436.
- Kovanci E, Kovacs T, Moretti E, et al. FISH assessment of aneuploidy frequencies in mature and immature human spermatozoa classified by the absence or

- presence of cytoplasmic retention. *Hum.Reprod* 2001; 16: 1209–1217.
56. Jakab A, Kovacs T, Zavaczki Z, et al. Efficacy of the swim-up method in eliminating spermatozoa with diminished maturity and aneuploidy. *Hum Reprod* 2003; 18: 1481–1488.
57. Huszar G, Vigue L, Oehninger S. Creatine kinase immunocytochemistry of human sperm-hemizona complexes: selective binding of sperm with mature creatine kinase-staining pattern. *Fertil.Steril*,1994; 61, 136–142.
58. Jakab A, Sakkas D, Delpiano E, et al. Intracytoplasmic sperm injection: a novel selection method for sperm with normal frequency chromosomal aneuploidies. *Fertil Steril*, 2005, 84: 1665–1673.
59. Yagci A, Murk W, Stronk J, et al. Spermatozoa bound to solid state hyaluronic acid show chromatin structure with high DNA chain integrity: an acridine orange fluorescence study. *J Androl*. 2010; 6: 566–572.
60. Huszar G, Jakab A, Sakkas D, et al. Fertility testing and ICSI sperm selection by hyaluronic acid binding: clinical and genetic aspects. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 650–663.
61. Bungum M, Humaidan P, Axmon A, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod* 2007; 22: 174–179.
62. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, et al. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 1513–1518.
63. Sakkas D, Ramalingam M, Garrido N, et al. Sperm selection in natural conception: what can we learn from Mother Nature to improve assisted reproduction outcomes? *Hum Reprod Update*. 2015; 6: 711–726.
64. Evenson DP, Jost LK, Marshall D, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999; 14: 1039–1049.
65. Fernandez-Gonzalez R, Moreira PN, Perez-Crespo M, et al. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring. *Biol Reprod* 2008; 78: 761–772.
66. Zini A, Boman JM, Belzile E, et al. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008; 23: 2663–2668.
67. Huszar G, Stone K, Dix D. et al Putative creatine kinase M-isoform in human sperm is identified as the 70-kilodalton heat shock protein HspA2. *Biol. Reprod.*2000; 63: 925–932.
68. Kovacs P, Kovacs T, Sajgo A, et al. The role of hyaluronic acid binding assay in choosing the fertilization method for patients undergoing IVF for unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28: 49–54.
69. Mokánszki A, Varga TE, Bodnár B, et al. Is sperm hyaluronic acid binding ability predictive for clinical success of intracytoplasmic sperm injection: PICSI vs. ICSI? *Syst Biol Reprod Med*, 2014; 60: 348–54.
70. Souza SA, Ferreira RC, Paes de Almeida Ferreira Braga D, et al. Intracytoplasmic sperm injection outcome versus intracytoplasmic morphologically selected sperm injection outcome: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 450–455.
71. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F. Selection of spermatozoa with normal nuclei to improve the pregnancy rate with intracytoplasmic sperm injection. *N Engl J Med* 2001; 345:1067–1068.
72. Said TM, Agarwal A, Zborowski M, et al. Utility of magnetic cell separation as a molecular sperm preparation technique. *J Androl* 2008; 29: 134–142.
73. Gil M, Sar-Shalom V, Melendez SY, et al. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30: 479–485.
74. Molnar Z, Benyó M, Kassai BZ, et al. Reprodukív korban előforduló daganatok hatása a spermioenezisre: heredaganatos és lymphomas betegek vizsgálata. *Orv Hetil*. 2014; 155: 1306–1311.
75. Molnar Z, Berta E, Benyo M, et al. Fertility of testicular cancer patients after anticancer treatment. *Pharmazie*. 2014; 69: 437–441.
76. Molnar Z, Mokánszki A, Kassai Bazsane Z, et al. Sperm concentration, hyaluronic acid-binding capacity, aneuploidy and persistent histones in testicular cancer. *Hum Reprod* 2014; 29: 1866–74.
77. Kurger TF, Acosta AA, Simmons KF, et al. Predictive value of abnormal sperm morphology in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1988; 49: 112–117.