EÖTVÖS LORÁND TUDOMÁNYEGYETEM
PEDAGÓGIAI ÉS PSZICHOLÓGIAI KAR

Perinatális szaktanácsadó szakirányú továbbképzés

EPERJESI KATALIN

NŐK ÉS HORMONOK – TERMÉSZETES VAGY SZINTETIKUS?

TÉMAVEZETŐ:
VARGA KATALIN
EGYETEMI TANÁR

BUDAPEST, 2018.

Tartalomjegyzék

Bevezető 3
A hormonok működése és a női ciklus 4
A női ciklus 5
Ösztrogének 7
Progeszteron 8
Ösztrogén és progeszteron egyensúlya vs. ösztrogén-dominancia 10
A női meddőség nyomában, avagy teherbe esni és megtartani a terhességet 11
A meddőség lehetséges okai női oldalról 13
Az anovulációtól a tüszők életéig 14
Az anovuláció lehetséges okai 14
A tüszők, és azok életútja közelebbről 18
Diszfunkcionális tüszők 18
Tüszők az epigenetika tükrében 20
Hormonális imprinting 21
Endokrin diszruptorok, azaz xeno-ösztrogének 22
Mik a xeno-ösztrogének forrásai? 22
Állatkísérletektől a humán bizonyítékokig…A korai pubertás nyomában 25
A xeno-ösztrogének hatásmechanizmusa és hatásai 26
Gyermekeink jövője 27
A xeno-ösztrogének epigenetikus hatásai a humán embrióra 28
Az ösztrogén hatása a magzat és az újszülött testicularis fejlődésére 28
Embrió-kori BPA hatása a pubertás kori ösztrogén indukálta betegségekre 28
Beágyazódás előtt álló tüszők xeno-ösztrogén hatás alatt 29
Fitoösztrogének a tápszerben 29
A várandósság megtartása, azaz mit tehetünk a vetélés elkerülése érdekében? 29
LPD (Luteal Phase Defect), azaz sárgatest elégtelenség 29
Miért csak a természetes progeszteron alkalmas a terhesség megtartására? 31
A progeszteron szerepe a vetélés megelőzésében immunológiai oldalról 31
A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium álláspontja és a hazai gyakorlat 31
Exogén természet-azonos (bioidentikus) progeszteron: 32
A meddőségi kezelések veszélyei 34
Dr. Lee munkája a nőkért 34
Szintetikus progesztagének (a továbbiakban progesztinek) 34
A progesztinek története 34

A progesztinek hatása és mellékhatása 35
A progesztinek alkalmazása 37
A progesztinek generációin át a Dydrogeszteronig 37
Mellékhatások pre- és perinatális szemszögből – Dydrogesterone pro és kontra 39
Tanulmányok a Dydrogeszteronról 41
Természetes progeszteron vs. szintetikus progesztinek -tanulmányok mentén 42
További tanulmány a perinatális időszakból 43
Összefoglalás 45
Köszönetnyilvánítás 46
Irodalomjegyzék 47
Ábrajegyzék 51
Mellékletek 52
1. **Melléklet az ösztrogén-dominancia tüneteiről és szindrómáiról** 52
2. **Melléklet Prof. Csaba György kutatómunkájáról** 54
3. **Melléklet a xeno-ösztrogénekről** 57
4. **Melléklet az Ellopott jövőnk. c. könyvről** 59
5. **Melléklet a puerto-ricoi tanulmányról** 61
6. **Melléklet a http://koraszulesmegelozes.hu/oldalról** 62
7. **Melléklet Dr. Le munkásságáról** 63
8. **Melléklet a Proveráról** 64
9. **Melléklet a Duphaston ®-ról** 65

Bevezető

„Reproduktív tudatosságnak nevezzük a női és férfi reprodukciós rendszer működéséről, a termékenység biológiai folyamatairól való pontos tudást, a termékenységet veszélyeztető rizikófaktorok ismeretét, valamint a termékenységet elősegítő egészségmegtartás gyakorlatát." (Pápay és Gellért, 2015)

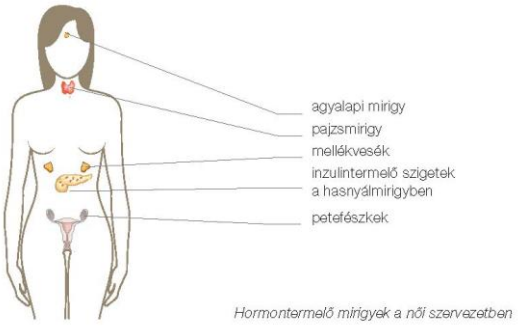
A dolgozatom célja olyan ismeretek átadása, melyek a reprodukció területén a preventív gondolkodásból hiányoznak, legalábbis nem elterjedtek.

A reproduktív tudatosság különféle aspektusait vizsgáló kutatások fókuszában elsőroban a kor és a fertilitás kapcsolata áll. Statisztikai adatokkal alátámasztották, hogy nőknél az életkor előrehaladtával csökken a termékenység képessége…A spontán teherbe esés valószínűsége a 19-26. életév között kétszer nagyobb, mint 35-39 éves korban, valamint az életkor előrehaladtával nemcsak a petesejtek száma csökken, hanem a minőségük is romlik, melynek következtében megnő a kromoszóma-rendellenességek gyakorisága és a spontán vetélés előfordulása is. (Pápay és Gellért, 2015).
„Az utóbbi évtizedekben a termékenységi mutatók radikális csökkenése és a meddőségi problémák számának emelkedése sok kutató figyelmét irányította a reprodukciós egészségmagatartás hátterében lévő demográfiai és pszichoszociális tényezők feltérképezésére Pápay és Gellért szerint (2015).

Hipotézisem szerint ezekben a mutatókban rendkívül nagy a szerepe olyan biológiai és endokrinológiai tényezőknek, melyek a hormonrendszert és a reproduktív szerveket érintik. Ezek különféle környezeti mérgek és szintetikus hormonkészítmények - sokszor felesleges és felelőtlen használatból eredő - hatása a várandós nőre és magzatára. Sőt, még a fogantatás előtti időkre is visszanyúlik az epigenetikai hatásokon keresztül. Körbejárom, hogy hol és mikor vagyunk kitéve ezeknek a környezetünkben előforduló, hormonrendszerünket megzavaró ún. endokrin diszruptorokat. Valamint elsősorban a várandósság megtartása érdekében alkalmazott hormonpótlás kétféle útját vizsgálom meg: a természeteset és a szintetikusat. Hipotézisem szerint a természetes út a járható.

A hormonok működése és a női ciklus

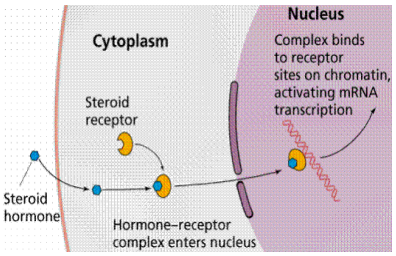
Kezdjük az alapokkal! Csiszár és Igloi Syversen (2014) könyve alapján ismertetem a női ciklust és az abban szerepet játszó hormonokat.
A hormonok létfontosságú kémiai hírvivő molekulák az emberi szervezetben, melyek befolyásolni képesek és hivatottak sejtjeink működését, ezáltal életfolyamatainkat szabályozzák. A hormonokat a belső elválasztású mirigyeink termelik (1. ábra).



1. ábra: Belső elválasztású mirigyek

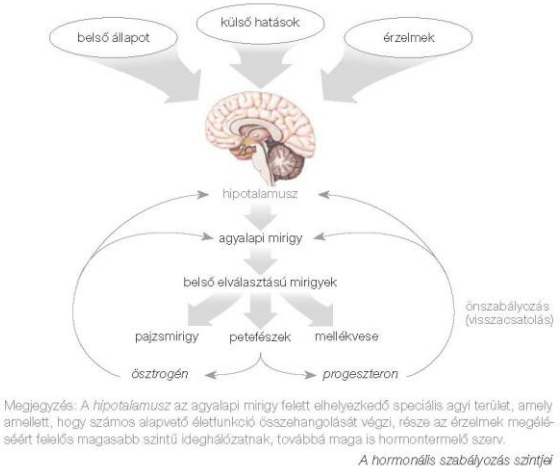
Onnan a vér útján üzeneteket és feladatokat tartalmazó kémiailag kódolt információkat visznek és adnak át a sejteknek, mely révén a szervezet a szükséges irányba változik. Egyes folyamatokat beindítanak vagy serkentenek, másokat gátolnak vagy lassítanak, attól függően, hogy a megfelelő működéshez éppen mire van szükség. Jelenlétük nélkül a szervezet nem volna képes összehangoltan működni.

A hormonok mindig azokra a sejtekre hatnak, melyeken van egy kötőhely, egy ún. receptor. Minden egyes hormonnak külön receptora van. A hormonok - a sejten megtalálva és rácsatlakozva a saját kötőhelyükre - bejutnak a sejtbe, majd a sejtmagnak átadják a hordozott üzenetet (2. ábra).



2. ábra:Hormon bejutása a sejtbe

A hormonok működése rendszerint a visszacsatolás elvén történik: A hormonális rendszer felsőbb utasításai az idegrendszerből, az agykéregből származnak. Az agy speciális területei számtalan külső és belső tényezőtől függően adják ki az aktuális utasításokat, amit az érzelmi állapot is nagymértékben befolyásol. A felsőbb utasítások végrehajtója az agyalapi mirigy, mely a hormontermelő mirigyeket irányítja, az érzelmek bekapcsolása pedig a még magasabb szinten álló hipotalamuszban történik, mely az agyalapi mirigyet is vezérlő idegi központ. Az idegrendszer közvetítésével tehát külső és belső hatások, valamint az érzelmi állapotok a szervezetben – így a női ciklusban – erőteljesen megnyilvánulnak.



3. ábra: Hormon útvonalak, visszacsatolások

A női ciklus

A női ciklus egy hónapról hónapra ismétlődő folyamat. Minden hónapban a női szervezetet felkészül a fogamzásra, a megtermékenyült pete beágyazódására. Amennyiben ez nem következik be, a szervezet kilöki a feleslegessé vált petét és a fogadásra előkészített szöveteket, a méh belső nyálkahártyáját: ez a menstruációs vérzés.

Menstruáció vagy vérzés időszaka:
A ciklus kezdetének mindig a menstruáció első napját tekintjük. A vérzés időszaka normálisan 3-5 napig tart. Ebben az időszakban leválik a méhnyálkahártya felső rétege, amely vérrel keveredik. Kb. 50 ml vért veszítünk egy menstruációs vérzés során.

A menstruáció alatt összehúzódik a méh izomzata, hogy támogassa a nyálkahártya leválását, aminek normális körülmények között fájdalommentesen kellene zajlania.

A menstruáió lezajlása után újra elkezdődnek a petefészkekben a felépítő folyamatok, amely végül a vérzés végéhez vezet.

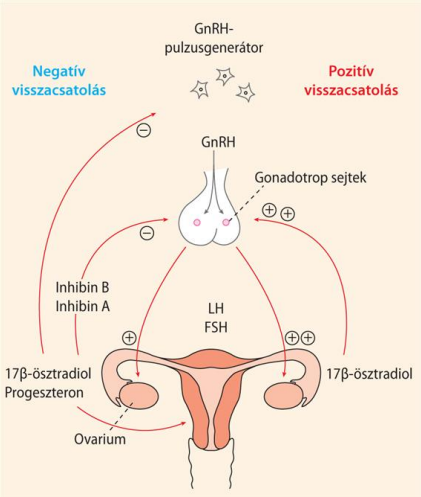
Follikuláris vagy proliferációs vagy felépítési szakasz:
A hipotalamusz, azaz az agyunk szabályozó központja kíséri figyelemmel a petefészkeink hormontermelődését és így szinkronizálja a normális menstruációs ciklust. Amikor a havi vérzés véget ér, a hipotalamusz GnRH hormont bocsájt ki, amely stimulálni fogja az agyalapi mirigyünket (hypofízis) az FSH (tüszőérlelő) és az LH (tüszőrepesztő) hormonok kiválasztására.

Ezek a hipofízis hormonok utasítják a petefészkeket ösztradiol termelésére, amely majd szépen elkezdi a tüszőérlelést (benne a petesejttel), egyszerre 1-2 tüsző indul érésnek. (Egy egészséges fiatal nőben 6-10-12 antrális tüsző van petefészkenként, amiből egy, nagyon ritkán kettő lesz domináns tüsző, ami el is juthat az ovulációig.)

Szintén a petesejt által megtermelt ösztrogének hatására a felépítési szakaszban, azaz a 6. és a 12-13. ciklusnap között a méhnyálkahártya megújul. Mint egy virágnál, amely új gyökeret hoz, új vererek képződnek és nőnek bele a méhnyálkahártyába, s a nyálkamirigyek újra elkezdenek növekedni.

Az ösztrogének hatására méhnyaknyák termelődik és a hormonszint növekedésével egyre inkább olyan minőségűvé válik, ami segíti a spermiumok útját és lúgosítja a hüvelyi ph-t, így biztosítva a spermiumok túlélését. Ebben a szakaszban a méhnyak egyre inább kinyílik, felhúzódik, puha lesz, a spermiumok bejutását ezzel is segítve.

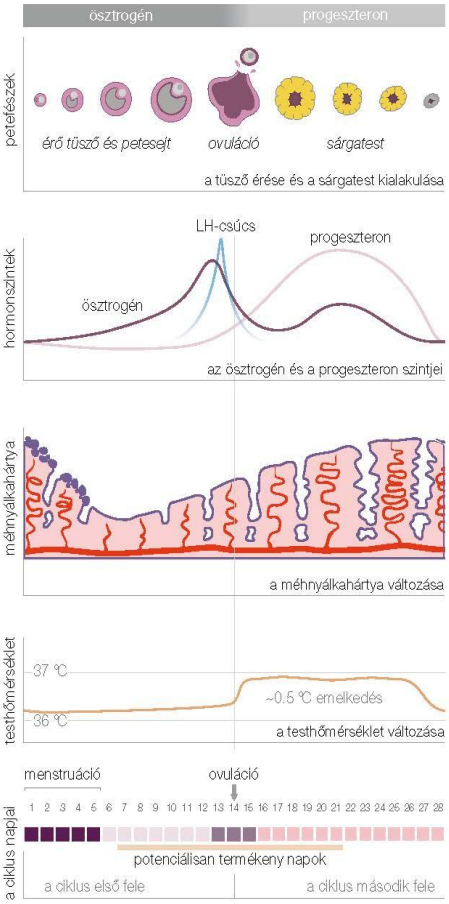
Az ovuláció:
A 12-13. ciklusnapon az ösztrogén koncentrációja a vérben eléri a csúcsot, s ekkor az agyalapi mirigy által termelt luteinizáló hormon (LH) kiváltja a tüszőrepedést: az első (domináns) tüsző, amely beérik, kiszabadítja magából a petesejtet, mely a petevezetőn keresztül útnak indul a méh fele. Ez maga az ovuláció, azaz a tüszőrepedés. A visszamaradt tüsző-burok pedig azonnal átalakul sárgatestté és elkezd nagy mennyiségű sárgatest-hormont, azaz progeszteront termelni. A többi, érésnek indult tüsző falában még termelődik az ösztradiol, majd azok az ovuláció miatti visszacsatolás eredményeképpen a következő szakasz során lassan visszafejlődnek és elpusztulnak (ekkor az ösztrogén szint is leesik).



4. ábra: A hypothalamus-gonadotrop sejt-petefészek tengely

Luteális vagy sárgatest szakasz:
Ennek a szakasznak egészséges női szervezetben kb. 14 napig kell tartania, azaz a tüszőrepedés jó esetben két héttel a rá következő menstruáció előtt történik. (Egy 28 napos ciklust alapul véve a luteális szakasz 14. ciklusnaptól indul, s röviddel a következő menstruáció előtt, a 28-on végződik.

Ovuláció után egyik pillanatról a másikra a progeszteron koncentráció 200-300-szorosára változik, az ösztrogénhez viszonyítva. Ez a mennyiségű progeszteron fogja napról napra a méhnyálkahártyát megfelelő minőségűvé tenni egy esetleges beágyazódáshoz: azaz a méhnyálkahártya mirigyeit több szekrétum képzésére (azaz különböző anyagok kiválasztása indul meg) készteti, s a mirigyek tovább növekedésével a nyálkahártya átépül: a nyálkahártyába glikogén épül be, amely a glükóz tartalékolt formája. Amennyiben bekövetkezik a terhesség, az embrió az első hetekben ebből fog táplálkozni.



A petesejt érése, valamint a hormonszintek, a méhnyálkahártya és a testhőmérséklet változásai a havi ciklus során

A női ciklus legfontosabb eseményei

5. ábra: A ciklus eseményei

Ugyanakkor ez a progeszteron mennyiség jelzi az agyalapi mirigynek, hogy nem kell további ovuláció (visszacsatolás – lásd 5. ábrán). A progeszteron megemeli az alap testhőmérsékletet, besűríti a méhnyaknyákot, megakadályozza egy későbbi ovuláció megtörténtét. A méhnyak is bezárul, keményebb lesz, lejjebb húzódik.

Ha megtermékenyítés nem történik meg ezen a. 14 napon belül (elsősorban az ovuláció utáni 8 nap során), a petefészek elkezdi csökkenteni az ösztrogén és progeszteron termelést. Kb. 1 nappal a menstruáció megindulása előtt a sárgatest visszafejlődik, és nem termel több progeszteront. Hirtelen mindkét hormon szintje lezuhan, ami miatt megindul a menstruáció. A méh artériái a lecsökkent hormonszintek hatására összehúzódnak, a méhnyálkahártya vérellátása erősen lecsökken és helyi oxigénhiány (isémia) lép fel. Pár órán belül elhal a nyálkahártya és ledobódik. Ekkor történik egy újabb visszacsatolás: az alacsony hormonszint hatására a GnRH szint elkezd nőni és minden kezdődik elölről: új ciklus indul!

Ösztrogének

Az ösztrogének 3 hormon összefoglaló neve: ösztradiol (továbbiakban: ösztrogén), ösztriol, ösztron:
Az ösztradiol (E2, elsőszámú ösztrogénünk) legjelentősebb tulajdonsága az, hogy növekedésre buzdító üzenetet visz a célsejteknek (proliferáció).
Az ösztriolt (E3) a placenta választja ki, ez egy csak várandósság alatt termelődő és igen szelíd ösztrogén típus. Nem karcinogén és nem képes proliferációt sem okozni.
Az ösztront (E1) zsírsejtjeink választják ki, jellemzően a menopauza beállta, azaz a petefészkek leállása után van jelen mérhető mennyiségben a női szervezetben.

Az ösztrogén felelős a másodlagos női jegyek kifejlődéséért (mellek, méh, kerekebb, zsírosabb csípő) és a menstruáció létrejöttéért (proliferáció). Neve jelentése: – ösztro: a női emlős termékeny időszaka + gén: generálni is arra utal, hogy a termékenység kulcshormonja.

A ciklus első felében van jelen, a petefészkekben termelődik. Segíti a tüszők->petesejtek érését , s maguk az érésben lévő tüszők is termelik. Magyarul tüszőhormonnak is hívjuk, mivel a magas ösztradiol koncentráció biztosítja a tüszőérést.

Hatására megvastagodik a méhnyálkahártya (proliferáció)
Hatására méhnyaknyák termelődik, ami a hüvely ph-értékét lúgos irányba tolja el, ezzel segítve a spremiukok előrejutását és életben maradását.

Zsírsejtekben raktározódik, akkumulálódik, és nem könnyen ürül ki. A magas ösztrogén koncentrátum a vérben megnöveli a tireoglobulin (glikofehérje) mennyiségét a vérben, amely - megkötve a pajzsmirigy hormonokat - nem engedi azokat a célsejtekbe jutni, ezáltal belassul az anyagcsere és hízást idéz elő (zsírsejtek szaporodása).
Ugyancsak egy adott, magas koncentrációnál só és folyadék visszatartását idézi elő (ödéma).

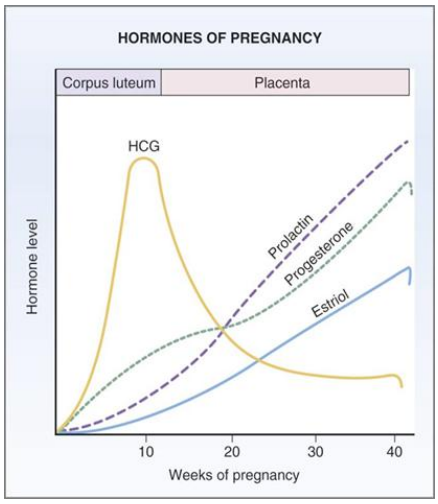
Nagyon sok ösztrogén receptor van a szívben ezért a szív- és vérkeringés egészséges működéséhez elengedhetetlen a normál szintű ösztrogén szint. Szintén sok az ösztrogén receptor az agyban is, így agysejtjeink nagy mennyiségben veszik fel nemi hormonjainkat, így az ösztrogént is.

Amikor az ösztradiol szint nagyon alacsony, akkor a mellékvese termel egy minimális mennyiségben,
valamint a zsírsejtek kezdenek ösztront termelni az igény kielégítése érdekében. Túlsúly esetén pedig a megnövekedett zsírsejtek száma miatt beindulhat egy erőteljesebb ösztron termelődés.

Menopauza beálltával a zsírsejtek termelik az ösztront, hiszen ekkor a petefészkek már nem termelnek ösztradiolt.

Mind az ösztradiol, mind az ösztron erős affinitású a sejteken található receptorok felé, ha nincs kellőképpen ellensúlyozva (a progeszteron által), kóros folyamatokat tudnak elindítani a női szervezetben, mivel az egyébként élettanilag fontos üzeneteit eltúlozva erőteljes reakciót vált ki a sejtekben.

Várandósság alatt az első trimeszterben a petefészekben termelődő ösztradiol megemelkedik és dominál. Ez okozza, illetve fokozza az esetlegesen fellépő olyan kellemetlen tüneteket, mint fejfájás (az agyban sok az ösztrogén-receptor, az ösztrogén stimulálja az agysejteket és az agyi erek áteresztőképességét csökkenti), émelygés, hányás (simaizmok ingerlékenységét fokozza – lásd nyelőcső, gyomor simaizmai).
A második trimeszterben már a placenta termel egy másik ösztrogént, az ösztriolt, ami gyenge affinitású (így nem indít el kóros folyamatokat a szervezetben az ösztradiollal és ösztronnal szemben). Az ösztradiol kisebb mennyisége, és az a tény, hogy 70-80%-ban az ösztriol van jelen, a 2. trimesztert már kellemesebbé teszi az elsőhöz képest.
Az ösztrogén fokozza a méhizomzat (simaizomzatok) ingerlékenységét, a terhesség végén fokozza a prosztaglandinok szintézisét.



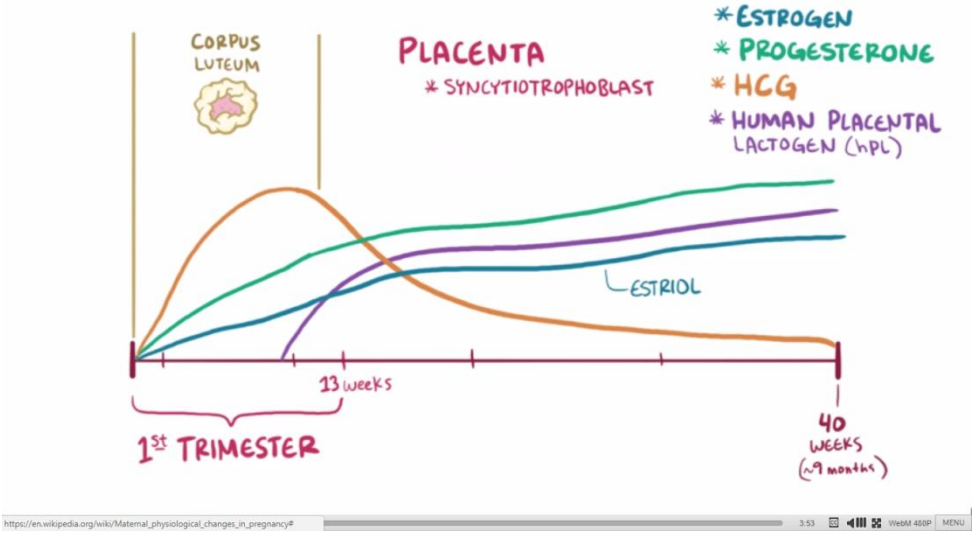
6. ábra Ösztriol a várandósság alatt

Progeszteron

Nemcsak nemi hormon, mindennemű emlős termeli. Ellensúlyozó hormon, az ösztrogén ellensúlyozója. Sajnos könnyen lebomlik, vagy tovább konvertálódik és a kortizol (stressz válaszért felelős) hormon blokkolja.

Petefészkeink termelik ovuláció után, amikor a visszamaradt tüszőburok sárgatestté alakul és megkezdi a progeszteron kiválasztását. A menstruációig, a ciklus második felében (a luteális fázisban) 14 napon át van jelen; egy egészséges nőben naponta napi átlag 20 mg termelődik.
Leállítja a méhnyálkahártya vastagodást és minőségi előkészítéseket tesz a beágyazódás érdekében.
Ha nem jön létre a terhesség, egy idő után a sárgatest elsorvad, és megérkezik a menstruáció.

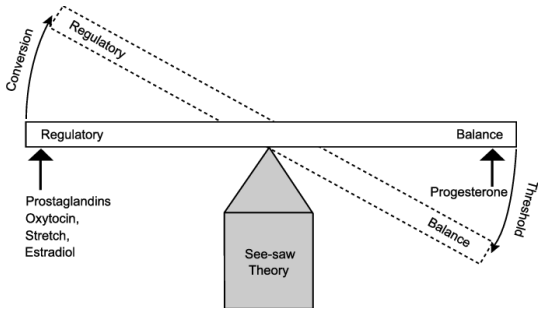
Kiemelkedően nagy dózishoz a progeszteronból a szervezet csak várandósság állapotában jut, annak is csak a második trimeszterétől.
Latin neve (PRO-GESTATION, azaz PRO=érte, valamiért és GESTATION=terhesség) is mutatja, hogy jelenléte alapvetően fontos az egészséges terhesség fenmaradásáért az embrió életben maradásához és egészséges fejlődéséhez. A progeszteron a legnagyobb mennyiségben termelődő hormon a várandósság alatt.
Jelenléte elengedhetetlen már a beágyazódáshoz is, hiszen ez a hormon teszi alkalmassá a méh nyálkahártyáját a petesejt befogadására. Ekkor a petefészek termelik (a tüszőrepedés után visszamaradt, sárgatestté fejlődött tüszőburok termeli).
Az ösztrogén által felépített méhnyálkahártyán minőségi előkészítéseket tesz: hatására a nyálkahártyába glikogén épül be, amely a glükóz tartalék formája. Ha terhesség következik be, az embrió az első hetekben ebből fog táplálkozni.
A terhesség első harmadának közepe tájékán kezd kialakulni a méhlepény, mely a 10-12. héten átveszi a petefészkektől a progeszteron termelését. Ha ebbe az átadás-átvételbe akár csak egy pillanatnyi szünet áll be, és nincs elég progeszteron a magzat megtartására, a terhesség megszakadhat
A progeszteron elhárítja az anyai immunválaszt az 50%-ban genetikailag idegen magzat ellen.
Fokozza a méh növekedésével együttjáró vérerek szaporodását. (ezeken keresztül tud eljutni a megfelelő tápanyag és oxigén a fejlődő embrióhoz, így biztosítva annak túlélését).
Valamint biztosítja a méh nyugalmi állapotát, mivel elernyeszti a simaizmokat, így megfelelő mennyiségű progeszteron jelenlétében nem indul be a méhtevékenység.



7. ábra: Progeszteron a terhesség alatt

Az egész testünkben vannak progeszteron receptorok sejtjeinken (agyunktól a végbelünkig). Az emésztőrendszer simaizomzatát elernyeszti, így (a nagyobb élettani mennyiség miatt) hozzájárul a terhességi hányáshoz, valamint a várandósság alatti szoruláshoz. Az agysejtekre gyakorolt nyugtató hatása miatt pedig nagy mennyiségben (azaz várandósság alatt) aluszékonyságot, álmosságot okozhat, illetve felfokozott érzelmi állapot idéz elő, valamint a libidót is megemelheti.

A magyar születésű Dr. Csapó Árpád (Szeged, 1918-St. Louis, USA, 1981.), szülész-nőgyógyász 1946-ban elsőként izolálta méhizomzatból az összehúzódást kiváltó fehérjét, az aktomiozint. Neki hála tudjuk azt is, hogy a terhesség első hetei után a progeszteron méhizomzat összehúzódást akadályozó hatása a petefészkekről a placentára tevődik át. Továbbá bebizonyította, hogy a méhlepény által termelt progeszteron helyi mechanizmusokon keresztül hat a méhre, ezáltal magyarázatot adva arra, hogy az ikrek miért jöhetnek a világra több hétnyi különbséggel. (http://beckerexhibits.wustl.edu/mig/bios/csapo.html)



8. ábra: Csapó-féle libikóka elmélet*

1950-es években végezte progeszteronblokk kísérleteit és kidolgozta az ún. Csapó-féle libikóka-elméletet, mely szerint a terhes méhizomzat összehúzódásának gátlásában a progeszteron hormonnak van döntő szerepe, így az rendkívül fontos szerepet játszik a várandósság alatt. A progeszteron megfelelő koncentrációja a méhizomzatban képes ellensúlyozni a prosztaglandinok és az oxytocin méhizom-stimuláló tulajdonságait: képes csökkenteni a méhizomzatban az oxytocin-receptorok számát, valamint a magzati elemek által termelt prosztaglandinok mennyiségét. (https://www.arcanum.hu/hu/online-kiadvanyok/Lexikonok-magyar-eletrajzi-lexikon-7428D/c-cs-74E9A/csapo-arpad-74F36/)

Míg a megfelelő mennyiségű progeszteron jelenlétében nem indulnak be a fájások, a szülés előtt 1-2 héttel a magzat a vizeletével kortizolt juttat az anya szerveztébe; a kortizol elveszi a receptorokat a progeszteron elől, így a magzat beinditja a saját születését. Fontos látni, hogy nem csak a progeszteron mennyisége számít, hanem a receptorok állapota is.

A progeszteron hatásai (Csiszár, Igloi Syversen, 2014):

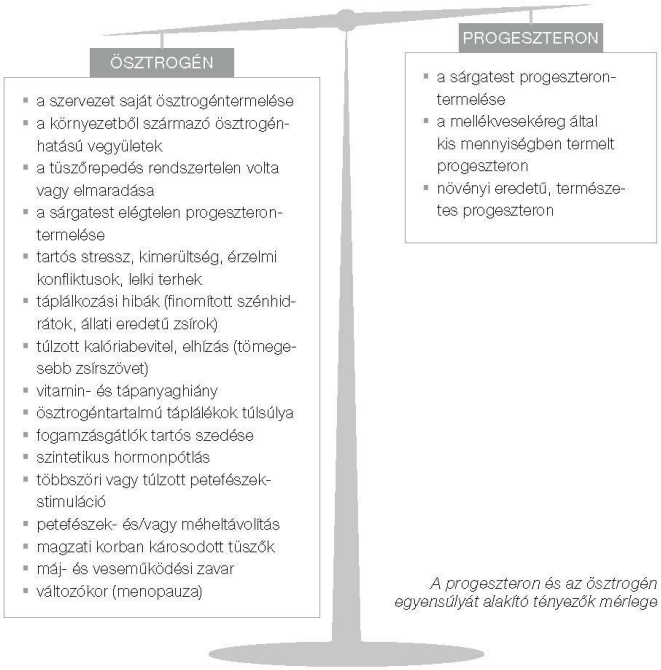
- Szabályozza és kordában tartja a méhnyálkahártya növekedését, hatására a méhnyálkahártyén megindul az erőteljesebb érképződés
- Megemeli az alaptesthőmérsékletet
- Besűríti a méhnyaknyákot, hatására a méhnyak bezárul, keményebb lesz, lejjebb húzódik
- Megakadályozza, egy késői, második ovuláció előfordulását
- Helyreállítja az oxigén szintjét a szövetekben (lassú öregedés)
- Normalizálja a vérsűrűséget (nincs vérrög-képződés)
- Támogatja a pajzsmirigy megfelelő működését
- Természetes anti-depresszáns
- Természetes vízhajtó
- Segít a testnek átalakítani a testzsírt energiává (testsúly helyreáll)
- Normalizálja a vércukorszintet
- Helyreállítja az érrendszer tónusát (érfal visszaerősödik)
- Előfutára a kortizol szteroid hormon termelésének
- Elősegíti a sejtújulást (támogatja a programozott sejthalált)
- Gátolja a mellcsomók kialakulását és megelőzi és gátolja a méh, mell és petefészek rák kialakulását
- Megállítja a sejtek proliferációját (sejtburjánzást)
- Segít normalizálni a petefészek működést és a menstruációs ciklust
- Rendben tartja a libidót
- Megállítja és visszafordítja a csontritkulást (oszteo-blaszt: csontépítő)
- Neuroprotektív tulajdonságokkal rendelkezik (Donald G. Stein, 2007)
- A progeszteron teszi megfelelő minőségűvé a méhnyálkahártyát a beágyazódáshoz, így elengedhetetlenül fontos az embrió életben maradásához és egészséges fejlődéséhez. Terhesség megtartó hormon.

Ösztrogén hatásai:	Progeszteron hatásai:
a női nemi jelleg kialakítása és fenntartása	a női szövetek általános védelme
a tüsző érése a ciklus első felében	természetes antidepresszáns hatás
a tüszőrepedés lehetővé tétele	fogamzáskor a további peteérés leállítása
a petefészek-működés szabályozása	az ösztrogénhatások ellensúlyozása
a fogamzás feltételeinek biztosítása a méhben és a nemi szerveken	a méhösszehúzó hatások gátlása
a méhnyálkahártya felépítése	a méhnyálkahártya átalakítása
a méhnyak váladék és a hüvelynedv termelése	a vérrögképződés megakadályozása
a nem vágy fenntartása	a nemi vágy fenntartása
a méhizomzat összehúzódása	gyulladáscsökkentő hatás
a testzsír nőies eloszlása	a zsírok energiává alakítása
só- és folyadék-visszatartás	folyadék-visszatartás csökkentése
a sebgyógyulás elősegítése	a pajzsmirigyhormonok hatásának támogatása
a csontállomány megtartása	a csontépülés serkentése
a bőr és erek rugalmassága	a méhlepény kifejlődése
a tejmirigyek kivezető járatainak fejlődése	a tejtermelő mirigyek kifejlődése

Közös hatások:
a várandósság létrejötte és fenntartása
az embrió életben maradása és fejlődése

Ösztrogén és progeszteron egyensúlya vs. ösztrogén-dominancia

A női testet és ciklust tehát ez a két nemi hormon szabályozza: az ösztrogén és a progeszteron. Kettejük a kapcsolata és igen kényes egyensúlya határozza meg a nő nőgyógyászati egészségét.



9. ábra Az ösztrogént és progeszteront alakító tényezők

Elsősorban a külső (idegen) ösztrogén bevitelnek köszönhetően és/vagy az ovuláció elmaradása miatt jöhet létre az úgynevezett ösztrogén-dominancia, ami azt az állapotot jelenti, amikor túl sok ösztrogén van a szervezetünkben a progeszteronhoz képest. Ekkor az ellensúlyozatlan ösztrogén különféle nem kívánatos tüneteket és betegségeket okoz egy nő szervezetében.

10. ábra: Az ösztrogén-dominancia okai

Többek között képes burjánzásra késztetni a női szövetek sejtjeit (proliferáció), képes felborítani a ciklusunkat, képes peteérés nélküli ciklusokat okozni, képes blokkolni más hormonok termelődését, képes blokkolni a programozott sejthalált (apoptózis), képes vérrögöket képezni a vérben.

Ösztrogén-dominancia hatásai:
Csökkenti az oxigén szintjét a szövetekben (öregedés).
Növeli a vér sűrűségét (vérrög képződés).
Blokkolja a pajzsmirigy hormontermelését (pajzsmirigy-elégtelenség).
Depressziót, szorongást vagy pánikbetegséget idézhet elő.
Só és folyadék visszatartását idézi elő (lábdagadás, ödéma).
Növeli a testzsír mennyiségét, raktároz (elhízás).
Stimulálja a mell szövetet (mellfeszülés, mellcsomók).
Korlátlanul serkenti a méhnyálkahártya növekedését.
Felborítja a vércukorszintet (cukorbetegség, inzulinrezisztencia).
Csökkenti az érrendszer tónusát (érfal elvékonyodás, kitágulás).
Burjánzásra készteti a női szövet sejtjeit (proliferáció).
Növeli az autoimmun betegségek rizikóját.
Gátolja a sejtújulást (gátolja a programozott sejthalált, apoptózist).
Növeli a méh-, mell- és petefészek rák rizikóját.

Az ösztrogén-dominancia tüneteit és szindrómáit az 1. számú melléklet tartalmazza.
Minden olyan állapotnál, ahol ösztrogén túlsúly van, a természetes progeszteron segít az egyensúly megteremtésében.
Természetesen mindig alapvetően fontos a kiváltó ok megtalálása és az oki terápia felállítása.

A női meddőség nyomában, avagy teherbe esni és megtartani a terhességet

A szakirodalomban a meddőség definíciója elég egységes. Meddőségről nőgyógyászati értelemben akkor beszélünk, ha rendszeres, de legalább egy éve tartó, fogamzásgátlás-mentes nemi élet ellenére nem jön létre terheség (Pápay, 2017). Ezzel szemben érdekes megfigyelni, hogy pár évtizeddel korábban maguk a nőgyógyászok úgy ajánlották a gyermekre vágyó párnak, hogy adjanak maguknak egy év felkészülési időt (mialatt még védekeznek is) és utána kezdjenek „próbálkozni". Ma pedig, amint a gyermekre vágyó pár egy év alatt nem jut el a sikeres fogantatásig, már a „meddőség definíciójába esnek", mindemellett a felkészülési idő ajánlása az orvos részéről igen ritka jelenség; inkább akkor esik szó róla, amikor már sürget az idő (mert letelt az egy év). Ekkor gondolnak arra, hogy bizonyára egészségügyi ok húzódik meg a háttérben és szükség lehet életmódbeli változtatásokra.

Csiszár és Igloi Syversen (2014) szerint meddőségről (infertilitásról) akkor van szó, ha a gyermeket tervező pár kétévi – hivatalosan csak egyévi -, védekezés nélküli házasélete eredményeként sem jön létre várandósság. Azért is fontos a két évnyi türelem, mert a szűkre szabott egy év kisebb esélyt jelent a sikeres fogamzáshoz, pedig sokszor teljesen egészséges pároknál sem elég ennyi idő. Valamint a szűk határidő miatt sikertelenségként élik meg a párok a próbálkozásokat, ami lelkileg nagy terhet róhat rájuk, így rontva az esélyeiket (a stressz miatt). Mindezek külön-külön vagy együttesen túl korán terelhetik a párokat a mesterséges beívatkozások felé.

Ha azt a tényt is figyelembe vesszük, miszerint a tüsző fejlődése nem egyetlen menstruációs ciklusban történik meg, hanem az adott ovulációt megelőzően kb. 375 (follikulogenezis folyamata) nappal (McCulloch, 2012), akkor lehetséges, hogy az a bizonyos egy év a lehető legszűkebben mért minimális idő, ami esélyt adhat a tüszők minőségének javítására? Hogy lehet-e a minőségükön javítani, erre most ebben a dolgozatban nem keresek választ. Bár ha az epigenetika folyamatai „elronthatnak" dolgokat, azt feltételezem, hogy nem mondhatjuk ki, hogy ne volnának ezek között olyanok, amiket „meg is javíthatunk" megfelelő életmóddal. Ezen tények tudatában elgondolkodtató a meddőség ilyen szúk próbálkozási határidőt megadó definíciója.

Abban a szakirodalom egyetért, hogy a meddő párok esetében az okok kb. 50%-ban a női és 50%-ban férfi oldalra vezethetőek vissza, de az esetek 20%-ában mindkét fél érintett lehet. Még akkor is, ha női oldalról több lehetőség sorolható fel (Csiszár és Igloi Syversen, 2014). Az esetek kb. 10-15%-ában a meddőség oka ismeretlen marad (Patócs, 2015).

11. ábra: A meddőség okai

Női részről a leggyakoribb ok a tüszőrepedés elmaradása és a progeszteronhiány, valamint minden olyan ok is meddőséget idézhet elő, ami a hormonok optimális arányának felborulásához vezet, a méh és a méhnyak kóros elváltozásain túl. Az antómiai okok ritkák, a stresszhelyzetek okozta idegrendszeri és lelki egyensúlyzavarok annál gyakoribbak. A genetikai okok szintén ritkák, bár az epigenetikai mechanizmuson keresztül jelentősek és akár kivédhetők, ahogy látni fogjuk.

Egy egészséges terhesség elérése és kihordása nem magától értetődő folyamat minden nő számára. Szakértők szerint a megtermékenyített petesejtek 1/3-a képtelen életben maradni… (Igloi Syversen, 2007)
Ráadásul, ha sikerül is teherbe esni, a magzat megtartása is komoly kihívást jelent napjainkban. Vetélésről akkor beszélünk, ha a beágyazódott embrió a fogamzást követő hetekben, de még a várandósság 24. hete előtt nem mutat életjelenségeket, illetve távozik a méhből.
Fejlett, iparosodott országokban a statisztika azt mutatja, hogy 3 terhességből 1 vetéléssel végződik.
Igloi Syversen (2007) hangsúlyozza, hogy a nyálmintából végzett hormondiagnosztika révén immár sajnos jól ismert tény, hogy számos esetben a petefészek által megtermelt progeszteron mennyisége idő előtt csökken, ami a magzat megtartásának képtelenségéhez, azaz vetéléshez vezet.

A meddőség lehetséges okai női oldalról

A női termékenységi nehezítettség legfőbb okai – ahogy a fenti ábra is bemutatja - mechanikus akadályok (pl. átjárhatatlan petevezetők), hormonális problémák (ösztrogéndominancia, pajzsmirigy alulműködés, magas prolaktin, inzulin rezisztencia), elsődleges petefészek elégtelenség (fejletlen, diszfunkcionális petefészkek), másodlagos petefészek elégtelenség (pl. sok éves fogamzásgátló szedés után, azaz post-pill amenorrhea) és előfordul genetikus probléma (pl. Turner szindróma) is.

Kifejezetten reproduktív tudatosság hiánya és nem megfelelő életmódbeli tényezők is közrejátszanak, mint a szexuális együttlét nem megfelelő időzítése a teherbeeséshez (tipikusan sokan csak a ciklus közepén vannak együtt, holott lehet, hogy a nő jóval korábban avagy később ovulál), a stressz (krónikus stressz alatt kimaradhat az ovuláció) és táplálkozási problémák (súlyos alultápláltság, inzulinrezisztencia).

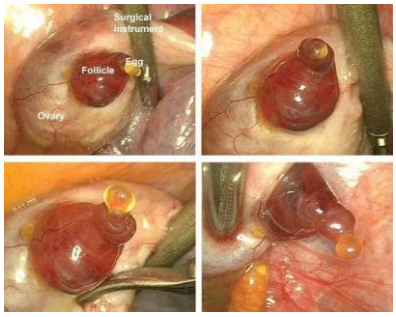
Valamint beszélnünk kell a sérült tüszőkről (tüsző diszfunkció) is.

A leggyakoribb ok a tüszőrepedés elmaradása és a progeszteronhiány, amely a súlyosbodó ösztrogéndominancia révén rontja a gyermeláldás esélyeit.

A teherbeeséshez és a magzat megtartásához összetett és kifinomult biológiai és biokémiai folyamatok szükségesek. A teherbeesés alapvető feltétele a a petesejt találkozása a hímivarsejttel, tehát az első lépés a siker felé az ovuláció vagy más néven tüszőrepedés. A második lépés a terhesség megtartása. Mind az ovulációt, mind a teherbeesést, majd a magzat megtartását finom hormonális folyamatok vezérlik, melyben a fő szerepet a progeszteron játssza.
Azonban úgy tűnik, van egy nulladik lépés is: ugyanis nincs ovuláció egészséges tüsző és petesejt nélkül. Ennek szeretnék most a nyomába eredni.

Tehát az ovuláció az elsőszámú elvárás a terhesség létrejöttéhez. Többségünk azt gondolná, hogy az ovuláció egy magától értetődő jelenség, ám Dr. Lee (1990) idézte Dr. Peter Ellison harvardi professzor kutatásait, melyek azt mutatták, hogy 18 egészséges nőből (akiknek átlagéletkora 29 év) 7 nő egyáltalán nem ovulált. Mindezt 3 cikluson át napi szinten vizsgált, nyálból mért hormonszintekből (nyálból pontosabban mérhetők a szterán vázas, azaz szteroid hormonok, mint vérből, úgy mint a progeszteron, ösztradiol és tesztoszteron is) állapította meg professzor. Ez azt jelenti, hogy 38%-uk nem ovulál! Az is kérdéses és megérne egy többéves megfigyelést, hogy a 62%-nál rendszeres ovuláció van-e?
Ha ez az eredény általánosítható, akkor az iparosodott országokban a termékeny korú nők kb. 40%- ának nincsen rendszeres ovulációja?!

Amerikai molekuláris biológusok úgy szokták emlegetni az ovulációt, hogy: "popping an egg", azaz durrantani, pukkantani egy tojást (Igloi Syversen, 2007). Ez egy igen lényegre törő metafora, hiszen nagyon finoman vezérelt agyi, illetve petefészekben végbemenő hormonális és kémiai hatások kombinációjára egy-egy tüsző érésnek indul a ciklus második negyedében, beérik a ciklus kb. felére, majd bizonyos parancsra kilökődik (lásd kép) a petefészekből és kilöki magából a petevezetőbe a petesejtet.

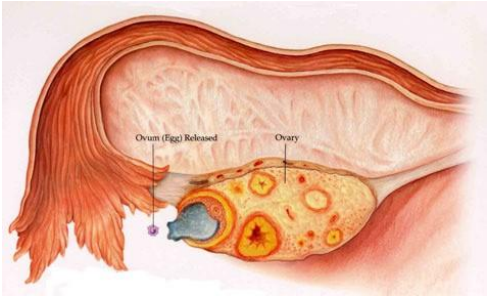


12. ábra Spontán tüszőrepedés laparoszkópiás megfigyelése (Prof. Dr. Jacques Donnez)

Az anovulációtól a tüszők életéig

Az anovuláció azt jelenti, hogy adott ciklusban vagy ciklusokban nincsen ovuláció, azaz tüszőérést követő tüszőrepedés. Ez két problémát vet fel:

Ha nincs ovuláció, az azzal a következménnyel jár, hogy nem fog termelődni kielégítő mennyiségű progeszteron. Egy anovulációs ciklussal járó progeszteron kiesést még képes a szervezet ellensúlyozni, ám ha ez egy termékeny korú nőnél rendszeresen történik, az hosszabb vagy rövidebb időn belül ösztrogén-dominanciában fog megtestesülni. Ezt az alaphelyzetet sajnos tovább ronthatja az a tény, hogy a környezetünkből még több ösztrogént kapunk, mint pl. az etinil-ösztradiol a fogamzásgátlókból (ivóvízben is jelen van) vagy a xeno-ösztrogének. Mindig fontos megtalálni az anovuláció okát, majd hozzásegíteni a nőt az ovulációhoz.

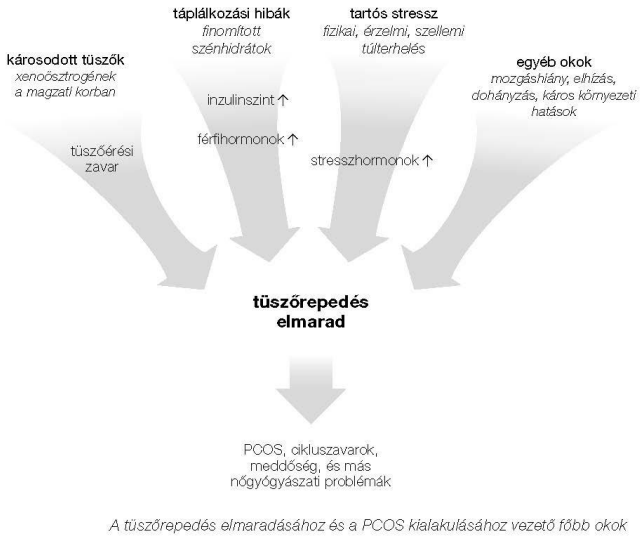


13. ábra: Tüszőérés

A másik probléma pedig az, hogy ha a petesejt nem szabadul ki, nem lesz mit megtermékenyíteni. Ovulációkor egy beérett, domináns tüsző kibocsát magából egy érett petesejtet. Ez a petesejt kiszabadul a petevezetőbe, ahol vár a megtermékenyülésre, ami 24 órán belül történhet meg.
Ha a petesejt egészséges és egy szintén életképes spermium megtermékenyíti, majd be is ágyazódik a méh falába, létrejön a terhesség. Ha a petesejt mégsem termékenyülne meg, egyszerűen szétesésnek indul és a menstruáció meg fog jönni.

Az anovuláció lehetséges okai

Természetes okból nincs ovuláció a terhesség alatt és a szoptatás első hónapjaiban. Valamint hormonális fogamzásgátló módszer (tabletta, injekció, tapasz, gyűrű használata alatt) alkalmazása alatt.
Az abnormális okok többfélék lehetnek. Az ovuláció elmaradása mögött olyan hormonális okok állhatnak, mint magas ösztrogén-, androgén-, prolaktin-, inzulin- és kortzolszint (stresszhormon), valamint az alacsony pajzsmirigy hormonszint. A hormonrendszer egyensúlyának megbomlása lehet az oka, és egyben a következménye az anovulációnak.



14. ábra: Tüszőrepedés hiánya=anovuláció lehetséges okai

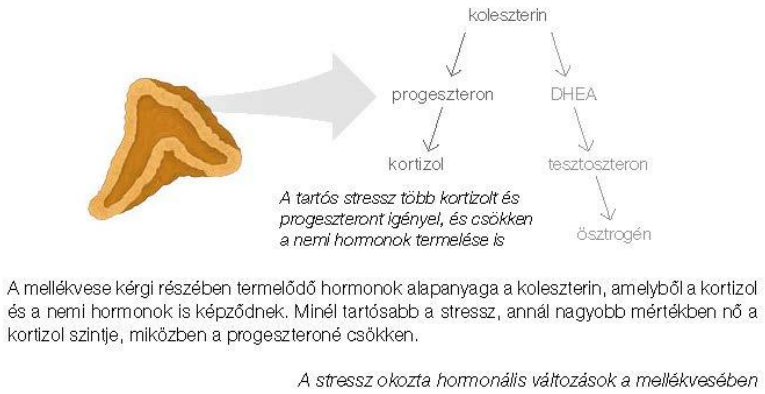
Stressz

A krónikus stressz hosszú távon anovulációs ciklusokat eredményezhet, ám a rövidebb ideig tartó stresszhatás is képes egy-egy ciklusban anovulációt okozni. Olyan stresszorokról van szó, mint utazás, vizsgaidőszak, hozzátartozó elveszítése, válás, anyagi létbizonytalanság, a túlzásba vitt testedzés és a krónikus betegségek, többek között.

Ezek mind képesek negatívan befolyásolni a tüszőérést, mivel a stressz szabályozásáért a mellékvese felel (lásd hipotalamusz-hypofízis-mellékvese (HPA) tengely érintettsége – 16. ábra). A legfontosabb mellékvese által megtermelt glukokortikoid hormon a kortizol. Amikor stressz alatt vagyunk, szervezetünk kortizol előállítására kényszerül annak érdekében, hogy megfelelő választ adjon az adott szituációra.

Ez bizony több oldalról is igen érzékenyen érinti a gyermekáldásra váró nő szervezetét, mivel a magas kortizol szerv-rezisztenciát idéz elő (petefészek, hasnyálmirigy, pajzsmirigy)*. Csak néhány olyan hormon van a női szervezetben, amely képes optimális szinten dolgozni és feladatát ellátni a mellékvese fáradtság (krónikus stressz) állapotban. A legtöbb hormon ugyanakkor képtelen ennél az állapotnál az optimális feladatvégzésre, mert a kortizol megzavarja a normál feedback mechanizmusukat, mint pl. az inzulin, a dopamin, a tesztoszteron és a petefészek hormonok, azaz a progeszteron és az ösztrogén esetében.

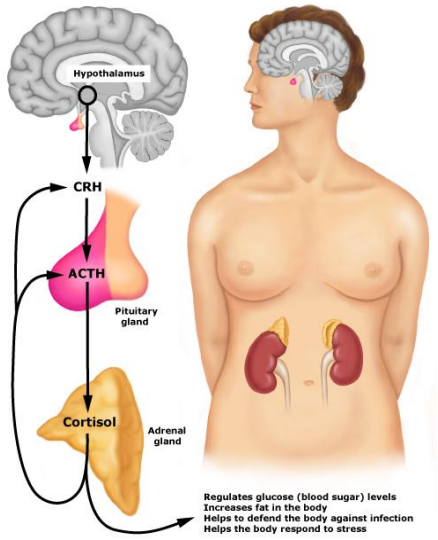
*A szerv-rezisztenciák következményeképpen a vérnyomás akadozóvá válik, a vércukor szélsőségessé, bipoláris idegállapotok váltogatják egymást és a menstruációs ciklus felborul.



15. ábra A stressz következménye a többi hormonra

A stressz és az a miatt kialakuló kórosan magas kortizol szint önmagában anovulációs ciklusokat eredményezhet, mert a

magas kortizol meg tudja akadályozni az agyalapi mirigyet az LH kibocsátásában (, ami az ovuláció meg nem történtéhez vezet!). Már maga a peteérés is elmarad az élettanitól, ha túl alacsony vagy magas a kortizol szint, hiszen ezt is az agyalapi mirigy vezérli (FSH) – a túlélés elsőrendű, ez a funkció pedig nem. Evolúciós szempontból vizsgálva, amikor egy női szervezet erőteljes stressz hatásoknak van kitéve, egyfajta önvédelmi mechanizmus az, ami ilyenkor meggátolja az ovulációt, hogy ezáltal a szervezet meggátolja a teherbeesést. Krónikus stressz alatt álló nőnek az evolúció nem szán gyermeket, mert az így fogant gyermek életképtelen lehet vagy pedig az anya lesz képtelen a felnevelésére.
Hormonális szempontból azt fontos látni, hogy a sok kibocsájtott kortizol lefoglalja a progeszteron receptorokat, így az nem jut be a sejtekbe (beágyazódás veszélyben!).



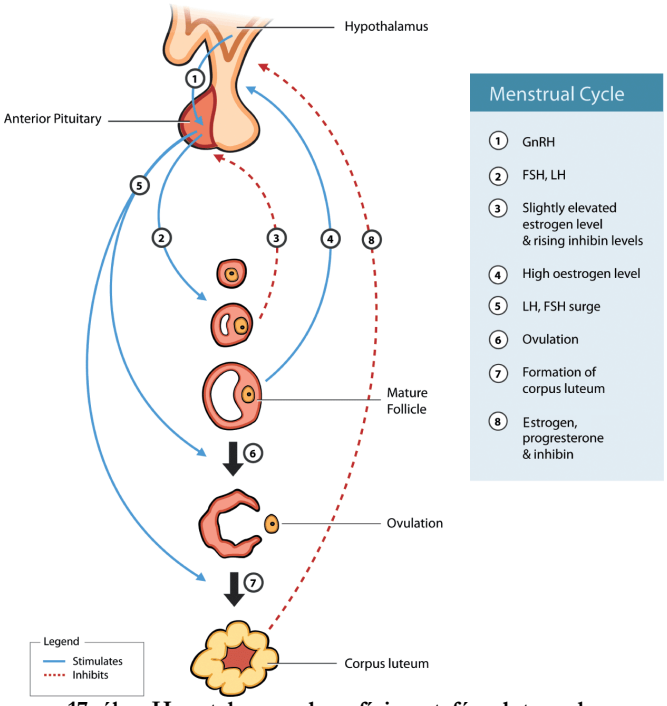
16. ábra HPA tengely

* A mellékvesék is termelnek bizonyos mennyiségű progeszteront, amelyet elsősorban a kortizol szintézisében használnak fel. Olyan stresszhelyzetekben, ahol a mellékvese nagy mennyiségú kortizol kibocsájtására kényszerül, több progeszteronra is van szükség alapanyagul.
A mellékvesék ezután további pregnenolont fognak nagy mennyiségben útnak indítani a kortizol útvonalon (mellékvese tengely), ezáltal csökkentve a progeszteron előállítására rendelkezésre álló mennyiséget. Éppen ezért a stresszcsökkentés és a mellékvese-támogatás kulcsfontosságú azoknak a nőknek, akiknek sárgatest elégtelenségük, azaz progeszteron hiányuk van.
Hosszan tartó, krónikus stressz esetén pedig a mellékvese már alultermel (fárad), nem képes elegendő kortizol kibocsájtására, még ha a fenti folyamat szerint is „jár el".
Viszont muszáj választ adni a stresszre, ezért a szervezet a túlélés érdekében a petefészkek által előállított progeszteron felhasználásával állít elő további kortizolt, ám így az ovulációnak hála megtermelt progeszteron is átalakul, és nem marad elég a női hormonális egyensúly fenntartására, nem is beszélve egy terhesség megtartásáról!) A dopamin a katekolamin-család tagjaként, prekurzora két neurotranszmitternek, az epinefrinnek (adrenalin), valamint a norepinefrinnek (noradrenalin); több funkciója van az agyban, pszichológiailag egyik legérdekesebb hatása a jutalmazásban betöltött szerepe. Krónikus stresznél a dopamin is másképp fog kibocsájtódni, méghozzá a szintje tartósan alacsony lesz. Mivel a dopamin és a prolaktin egymás antagonistái, ha a dopamin alacsony, az megemeli a prolaktint. Az emelkedet prolaktin két, az ovulációhoz elengedhetetlenül fontos hormon termelődését képes gátolni: a GnRH-t és az FSH-t.
Nélkülük nincs peteérés a petefészekben, ami nélkül pedig nincs ovuláció, de akár zavartalan menstruáció sem (lásd a prolaktin szabályozza a szoptatást és a szoptatás első hónapjaiban nincs ovuláció). Azaz a túl magas prolaktin szint a női szervezetben a terhesség létrejöttének meghiúsítója

Táplálkozási hibák
A túlzásba vitt vagy helytelen fogyókúrák vitamin- és tápanyaghiányt, valamint anyagcserezavart hoznak létre, ami az ovuláció elmaradásához vezet. A túlsúly miatt túlterhelt szervezetben is anyagcserezavarok lesznek, a túl sok szénhidrát-bevitel inzulinrezisztenciát idéz elő, ami hozzájárul az ovuláció elmaradásához.

Az ösztrogén tartalmú élelmiszerek -azaz fitoösztrogének – ösztrogén-dominanciát idéznek elő, a finomított szénhidrátok rendszeres fogyasztása az inzulin és az androgén hormonok túlsúlyán keresztül okozzák a tüszőrepedés elmaradását.

*A fitoösztrogének növényi eredetű természetes ösztrogének, ún. természetes endokrin diszruptorok, amelyek viszonylag gyengék az endogén ösztrogénhez képest. Többféle tápanyagban találhatók meg, amelyeket gyakran fogyasztunk a mindennapi életben (sárgarépa, fokhagyma, alma, kávé, cseresznye, petrezselyem, hüvelyesek, nagyobb mennyiségben tartalmazza a szója, a lucerna, a lenmag, a gránátalma, stb..
Fontos tudni róluk, hogy ösztrogén-szerű hatásukat csak akkor képesek kifejteni, ha nagyon nagy mennyiségben, napi rendszerességgel fogyasztjuk őket. Alacsony koncentrációban antiösztrogénhatásúak lehetnek (mivel a receptorok lefoglalásán keresztül védelmet jelenthetnek az erősebb xeno-ösztrogénekkel szemben).



17. ábra Hypotalamusz-hypofízis-petefészek tengely

Idegrendszeri és szervi okok, gyógyszerek szedése

A hormonális tengelyek és a hormonok kiválasztó szerveinek érintettsége miatt az idegrendszeri hatások, a gyulladások, bizonyos gyógyszerek szedése, valamint a máj- és veseproblémák is az okok közé sorolandók.

Például bizonyos atidepresszánsok - mint a Prozac - negatívan befolyásoják az ovulációt, mert a limbikus rendszerre, a hipotalamuszra hatva a nemi működés felső irányítóját befolyásolják (lásd hipotalamusz-hipofízis-petefészek tengely)

Gyulladáscsökkentés céljából szedett szteroidok (szteroidnak hívjuk a mellékvese kortizol hormonjának mesterségesen előállított utánzatát, azaz a kortizont) hosszú távon akadályozzák a kortizol hormon mellékvese általi termelődését, így borul a hipotalamusz-hypofízis-mellékvese tengely.

Anovulációt okozhat a fogamzásgátló tabletta (post-pill anovuláció), miután abbahagyjuk a szedését. Hosszú távú alkalmazásuk éveken át gátolja a normális agyalapi mirigy-petefészek funkciót (megszakítja az összeköttetést a szervek között) és arra sincs garancia, hogy a tabletta elhagyása után a petefészek funkció helyre fog állni.

Endokrin diszruptorok és károsodott tüszők

Végül, de nem utolsó sorban az endokrin diszruptorok (xeno-ösztrogének) és a magzat korban sérült tüszők azok, melyek az anovuláció mögött állnak. Ezek idegen ösztrogének, melyek olyan vegyipari termékek, amelyek az emberi szervezetbe az emésztőrendszeren, a bőrön vagy a légutakon keresztül bejutva, az ösztrogn receptorokra kapcsolódva ösztrogénhatást képesek kiváltani. A különbség, hogy egyszerre jóval több ösztrogén receptort tudnak aktiválni, és ezáltal egy nagyon erős ösztrogénhatást tudnak elérni. Ezzel létrehozva a szervezetünkben egy (xeno-)ösztrogén-dominanciát.

A különböző okok végső következménye a hormonrendszer egyensúlyának felborulása, ami egyetlen hormontermelő szervet sem hagy érintetlenül (lásd tengelyek és visszacsatolások). Az anovuláció oka és következménye is lehet a hormonális zavaroknak, köztük az ösztrogéndominanciának.

A fenti okok közül a dolgozatban az endokrin diszruptorokról lesz szó részletesen, mivel a dolgozat célja bemutatni a természetes hormonok hatásaival szemben a szintetikus hormonok, tehát a xeno-ösztrogének epigenetikus hatását a reprodukció szempontjából.

A kilépést a kóros önfenntartó körből csak annak mielőbbi megszakításával lehet meglépni. Ennek módjaira a dolgozatban nem térek ki. Hanem elsősroban szeretném a hangsúlyt a megelőzésre irányítani azon keresztül, hogy megismertetem az anovuláció mögött húzódó epigenetikus hatásokat és felhívom a figyelmet a perinatális időszakban alkalmazott szintetikus hormonok veszélyeire.

Térjünk vissza a korábban feltett kérdésre: Volna egy nulladik tényező, ami feltétele a várandósságnak a női oldalról?

A tüszők, és azok életútja közelebbről

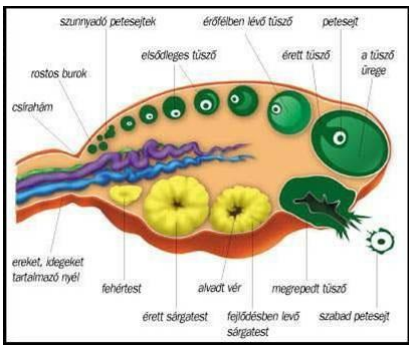
„A petesejtek teljes száma az egyedfejlődés nagyon korai szakaszában alakul ki. A terhesség 8. hetében kb. 500.000-600.000 éretlen, praemeioticus csírasejt (oogonium) van a petefészekben; az oogoniumok és a belőlük képződő primer oocyták száma a magzati élet 20. hetében éri el a maximumot, 6-7 milliót. A 20. héttől kezdődően a csírasejtek száma csökken; születéskor a csírasejtek száma mindössze kb. 400 000, ebből a pubertás kezdetére kb. 200.000 marad meg. A női fogamzóképes kor átlagosan 38 éve alatt (a 12.-től az 50. évig) mindössze kb. 400 petesejt megy végig a teljes érési folyamaton. A fogamzóképes kor végére már alig marad csírasejt a petefészekben." (Fonyó, 2011)

Tehát már édesanyánk méhében az első trimeszter vége felé jelen vannak azok a tüszőink, bennük egy-egy petesejttel, amely majd pubertás korunkban fogja elérni a végleges fejlettséget, s amely készletből termékeny korunkban „gazdálkodhatunk". Ha a mi tüszőink nem elégségesek, az mindenképpen kihat a következő generációra is, tehát a reprodukciós képesség két generációt átívelően sérülhet.

Tényleg az anyai nagyanyát ért hatásokon is múlik a leányunoka leendő fogamzóképessége???

Az tény, hogy nagymamánk méhében jelen volt édesanyánk petefészkében az a petesejt, amiből mi lettünk. Tehát valószínűleg így van. Az epigenetikáról szóló fejezetben erre közelebbi választ kapunk.

Tüsző-készletünk bármely tagja sorra kerülhet, és biztosíthat számunkra az ovuláció alkalmával egy petesejtet, majd a tüszőburok maga (a sárgatest) fogja termelni nekünk a progeszteront, ami pedig biztosítja a beágyazódást és az embrió életben maradását.



18. ábra: A tüszőérés folyamata

Azonban nem alapvető tény az, hogy a tüszőkészlet rendben van...

Diszfunkcionális tüszők

Így hívjuk azokat a tüszőket, melyek képtelenek egészséges petesejtet kibocsátani magukból. Ennek elsődleges oka lehet az embrió-kori tüszősérülés, melyet a xeno-ösztrogének okoznak. A várandós kismama xeno-ösztrogének való kiszolgáltatottsága komoly veszélyt jelent a fejlődésben lévő embrióra, mivel erőteljes testidegen ösztrogénhatást gyakorolnak az embrió fejlődésben lévő női (ösztrogén-érzékeny) szöveteire; a petefészkeire és az abban szunnyadó tüszőkre.

Állatkísérletek százai igazolták azt a tényt, hogy amennyiben az anya emlős xeno-ösztrogénhatásnak van kitéve a terhesség alatt, főleg a terhesség legérzékenyebb első 4 hónapjában, az embrió tüszői nagymértékben sérülni fognak. Ezt egészen pontosan tüsző-kisülésnek is hívják, mert olyan hatást tapasztalnak a sérült tüszőkben, mintha azok belül kiégtek volna.

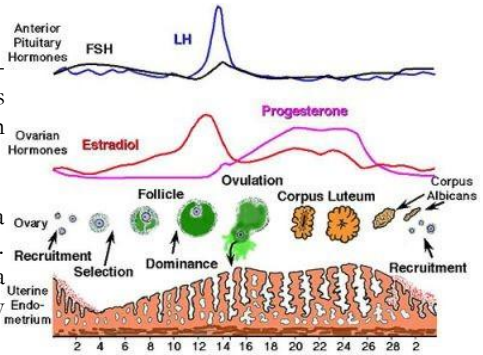
Leány embrióknál a terhesség első trimeszterében, hogy kb. 500.000-600.000 tüsző fejlődik ki a petefészkekben. Minden egyes tüszőben lennie kell egy egészséges még éretlen petesejtnek. Ezeknek a tüszőknek az állapotát és fejlődését képesek negatívan és többnyire visszafordíthatatlanul befolyásolni a xeno-ösztrogének. Mint látni fogjuk, mindennapjainkban is

találkozhatunk ezekkel a vegyületekkel, amikor pl. az anya műköröm szalonban tartózkodik vagy hipóval (klór) fehéríti a ruhákat. Az anya semmilyen különös jelét nem fogja tapasztalni a xeno-ösztrogénhatásnak, mivel kifejlett emberpéldány és a xeno-ösztrogén nanogramm mennyiségben jutott be a szervezetébe. Ugyanakkor, az embrió legalább 100-szor érzékenyebb anyjánál ezekre az endokrin diszruptorokra, így az erőteljesen ösztrogén-dependens tüszői túlstimulálódnak a xeno-ösztrogének által, és így akár sérülhetnek (úgy is mondjuk: ki is éghetnek). A sérült vagy diszfunkcionális tüszők nem lesznek képesek a tüszőrepedésre, azaz a petesejt kibocsátására, majd progeszterontermelésre!
Ennek a negatív folyamatnak az eredménye nem fog látszani egészen addig, amíg a gyermek serdülőkorú nem lesz. Serdülőkorban, és fiatal felnőtt korban viszont azt tapasztalhatjuk, hogy a tizenéves/huszonéves leány anovulációval és ezért progeszteron hiánnyal, azaz ösztrogén-dominanciával fog küzdeni.

Varga idézi Crews és McLachant, akik érzékletesen mutatták be az epigenetikai mechanizmusok széles körű implikációit. Kiemelik, hogy a fejlődő magzat különösen sérülékeny mind a belső, mind a külső hatásokat illetően. Gondolatmenetük szerint az ekkor bekövetkező epigenetikus változások adott esetben csak a későbbiekben (az egyed felnőttkorában) vagy csak generációkkal később jelennek meg. Mindez egyre szélesebb körben érvényesülő következményekkel jár akár az öko- szisztémáig eljutva. Így a perinatális hatások proximális és ultimális következményeivel egyaránt számolnunk kell.(Varga, 2011)

Az iparosodott világban a progeszteron hiány a 35 év körüli nők kb. 50%-át érinti (Lee, 1990). Ilyen esetekben természetesen a természet-azonos progeszteron pótlás igen szükséges annak érdekében, hogy ne alakulhasson ki krónikus ösztrogén-dominancia annak minden lehetséges tünetével.

Amikor nem történik meg a tüszőrepedés, a tüsző bent ragad a petefészekben vagy a petefészek külső felületén és cisztát fog képezni. Ezek a ciszták maguktól el is múlhatnak, főleg ha helyreállítjuk a progeszteronszintet, de ugye nem kaptunk egészséges petesejtet, ami egy áhított terhességhez elengedhetetlen.



19. ábra A ciklus fázisai a tüszőérés szempontjából

Ha pedig meg is történt volna maga az ovuláció, pl. ha a tüsző volt diszfunkcionális, azaz tartalmazott petesejtet, ami ki is tudott szabadulni, még mindig van egy gondunk, mégpedig, hogy a sérült tüszőből kialakult sárgatest nem fog tudni elegendő progeszteront termelni, amivel veszélybe kerül az esetlegesen megtermékenyült petesejt beágyazódása és életben maradása.

Összefoglalva tehát tüszőinkre úgy kellene vigyázni, mint a szemünk világára… amit kapunk embrió/magzat korunkban, azzal rendelkezünk egy életen át. Amilyen hatásoknak tesszük ki magunkat várandósan, azzal a méhünkben hordott embrió is szembesül.
A sérült vagy kiégett tüszők ovulációs diszfunkciókat okoznak, azaz oligovulációt, magyarul rendszertelen ovulációt vagy késői ovulációt, amikor egy kevésbé életképes petesejt kerül sorra.
Okozhatnak anovulációt, vagyis az ovuláció hiányát, ami azzal jár, hogy nincs rendelkezésre álló szabad petesejt, azaz a terhesség nem jöhet létre. Valamint amikor egy sérült tüszőből alakul ki a sárgatest, az nem képes kielégítő mennyiségű progeszteron termelésére (sárgatest elégtelenség).

A rendelkezésre álló tüszőkről ad képet az Anti-müllerian hormon (AMH). Nőkben az AMH szintje jelzi a petefészek működését, információt ad a petefészek rezervjéről és stimulálhatóságáról. A hormont - amit bár így hívunk, de tulajdonképpen ez egy fehérje - nőkben a petefészek granulosa sejtjei termelik.

Fiona McCulloch (2012), kanadai biológus és természetgyógyász cikke arra hívja fel a figyelmet, hogy van egy tévhit, miszerint a tüsző fejlődése egyetlen menstruációs ciklusban történik meg, pedig valójában az ovuláció és a sárgatest kialakulása egy sokkal hosszabb előkészítési időszak végének csúcspontja:
A follikulogenezis folyamata körülbelül 375 nappal kezdődik az ovuláció előtt; s a születésünk óta szunnyadóban lévő elsődleges tüszők besorozásával indul meg. A primer oocytákat primitív granulosasejtek veszik körül, ezek együtt alkotják a primordialis tüszőket, melyekkel születésünkkor rendelkezünk. A besorozás - angolul recruitment - folyamata során az oocyták egymást követő csoportjai további fejlődésre választódnak ki; a besorozott tüszők növekedésnek indulnak és differenciálódnak. A besorozott tüszők együttese, amelyet „csapat”-nak -latin kifejezéssel cohors - nevezünk, egyszerre indul fejlődésnek. A besorozás után, több mint 300 napig tart a tüszőnek az, hogy a preantrális perióduson átmenjen, ami alatt a granulosa sejtek replikálódnak, és a toka sejteket toborozzák.

Amikor ezek a tüszők végül elérik a 28 napos ciklus kezdetét, amelyre egészen idáig készülődtek, a tüszőstimuláló hormonért kezdenek versenyezni, hogy domináns tüszőné válhassanak. A ciklus első két hetes időszakában a theca sejtek androgéneket termelnek, és a granulosa sejtek az androgéneket aromatizálják az ösztrogénné.
Az ezután következő folyamat a korábban már részletesen ismertetett kb. két hetes follikuláris szakasz az ovulációig. McCulloch (2012) nyomán ismételjük át ennek fontosabb részeit: A follikuláris fázis során az ösztrogén proliferációja stimulálja a méhnyálkahártya sejtjeit. Az ovulációt követően pedig, a luteális fázisban a progeszteron a méhnyálkahártya mirigyeit több szekrétum képzésére ösztönzi és megváltoztatja a méh fehérjéinek mintázatát a korai embrionális fejlődést támogató környezet kialakítása érdekében. A progeszteron gyulladáscsökkentő és simaizom-relaxációs hatásával biztosítja a méh nyugalmi állapotát (csökkenti a méh kontrakciós képességét)

Tehát a fogantatás előtt majdnem egy egész évvel elindul a „nyertes" tüsző érésének második nagy szakasza. Ez azt a hipotézist veti fel bennem, hogy az édesanyánk méhében formálódó tüszőkészletünket ért hatásokon túl azzal is számolnunk kell, hogy kiemelkedően érzékeny minden olyan tényező, ami ebben az egy évben ér minket. Így nem mindegy, hogy a fogantatást megelőző egy év során a szervezetünk találkozik-e xeno-ösztrogénekkel vagy szintetikus progesztinekkel. Ebben a dolgozatban nincs mód arra, hogy ezt a hipotézist körbejárjam, de mindenképpen érdemesnek tartom, hogy foglalkozzunk vele. Egyelőre lássuk, mi történhet a tüszőinkkel még embrionális korunkban az epigenetika tükrében.

Tüszők az epigenetika tükrében

Belegondoltunk már? **Már a nagymamánk méhében jelen volt édesanyánk petefészkében az a petesejt, amiből mi lettünk!**

Az epigenetika olyan folyamatokat jelent, amelyben megfigyelhető változás történik a fenotípusban vagy a génexpresszióban (génkifejeződésben), anélkül hogy a DNS alapszerkezete megváltozna; tág értelemben bármely olyan mechanizmust magában foglal, amely a DNS bázissorrendjének módosítása nélkül befolyásolja az organizmus fejlődését. A szó maga is éppen azt fejezi ki, hogy a genetikain felüli (attól eltérő) mechanizmusról van szó: (az epi- [επι-] előtag görög jelentése: feletti, elkülönülő). (Varga, 2011)
„Az epigenetikai mechanizmus arra ad magyarázatot, hogy az egyedet érő környezeti hatások következtében beállt változások hogyan vihetők át az utódnemzedékre anélkül, hogy a DNS alapszerkezete megváltozna." (Varga, 2011)
Varga (2011) idéz egy kutatást, melyben Skinner felhívja a figyelmet arra, hogy ha a kiinduló (F0) generációt prenatálisan éri a környezeti hatás, akkor az F3 az első generáció, amelyiket nem érte közvetlen hatás. Ha a kiinduló generációt posztnatálisan vagy felnőttkorban éri, akkor már az F2. Ezeket „multigenerációs" hatásnak nevezi, hiszen itt az adott hatás egyszerre érint több generációt.

A fentebb feltett kérdésemre, miszerint tényleg az anyai nagyanyát ért hatásokon is múlik a leányunoka leendő fogamzóképessége, a válasz egyre közelebb van tehát.

„Több emlősnél kimutatható, hogy magzati vagy újszülött korban elszenvedett környezeti károsítások (például bizonyos toxinok) nemcsak hogy a fejlődő egyed felnőttkorában megjelenő betegségekkel (például kardiovaszkuláris problémák, anyagcserezavarok, tumor) hozhatók összefüggésbe, hanem transzgenerációs módon továbbítódhatnak az elkövetkező generációkra, ezekben reprodukciós problémákat, akár infertilitást létrehozva." (Varga, 2011)
Kutatásokban leírták, hogy különféle környezeti károsító hatások (például vinklozolin) kimutathatóan rontják a hímek szaporodási készségét, abnormális DNS-metiláció révén abnormális spermiumkoncentrációt, motilitást vagy morfológiát hozva létre.*(Varga, 2011)*
„Ez a romboló hatás generációkon át fennmaradhat, tehát nem csak a közvetlenül érintett egyeden mutatkozik. Kutatások szerint, ha a fejlődő egyed embrionális fejlődése során, azon belül is a nem meghatározásának időszakában találkozik a vinklozolinnal, akkor a hím utódok komoly károsodást mutatnak a reprodukció terén: spermiumszámuk és motilitásuk csökken, felnőttkorukban rák, prosztata-rendellenességek, veseproblémák és immunrendszeri abnormalitások figyelhetők meg náluk. Ez a kedvezőtlen változássor négy generáción át kimutatható, már olyan egyedeknél is, akik maguk egyáltalán nem kerültek közvetlen kapcsolatba a toxinnal. A kutatók értelmezése szerint mindez a jellemző kóros fenotípusokért felelős gének EGus aktivációja útján valósul meg." (Varga, 2011)

Varga (2011) egy távolabbra mutató problémára is felhívja a figyelmet: „Az ilyen helyzeteknek sajátos „megoldása", hogy asszisztált reprodukciós technológia (ART) révén szaporodási lehetőséget biztosítunk olyan esetben, amikor a természetes szaporodás akadályozott. A modern asszisztált reprodukciós eljárások azonban a természetes szelekciós gátakat átlépve (embernél is) lehetővé teszik olyan egyedek szaporodását, akiknek természetes úton nem lehetne utódjuk,

így mesterségesen továbbjuttatva az epigenetikus abnormalitást. Az epigenetikailag (is) körültekintő reagálás éppen a környezeti hatások kedvezőbbé tételét kívánná meg, megértve a termékenységi probléma „üzenetét". Az asszisztált reprodukciós eljárás ráadásul maga is felfogható kedvezőtlen környezeti hatásként a petesejtre és a spermiumra nézve egyaránt, amelynek esetleges transzgenerációs átörökítése nem kizárt, de még nem tartunk ott az utód-generációkkal, hogy ezt a hatást ellenőrizhessük. Az asszisztált reprodukciós technológiák széles körű epigenetikai elemzése még várat magára. Figyelemre méltó, hogy IVF segítségével megtermékenyített állatok (birka, rágcsálók) esetén kimutatható volt az embriók aberráns metilációja. Embernél klinikai adatok állnak rendelkezésre, például az IVF-gyerekek körében hatszoros az ún. Beckwith–Wiedemann-szindróma (BWS) és az Angelman-szindróma (AS) előfordulása természetes úton fogant társaikhoz ké- pest. Ezt az adatot fenntartásokkal kell mérlegelni, tekintve, hogy ezek a kórformák rendkívül ritkán fordulnak elő, valamint értelemszerűen nehéz tisztán elkülöníteni, hogy mely következmények erednek az eredeti fertilitási problémából – ami miatt az ART-ra egyáltalán sor került –, és melyek az eljárásban rejlő környezeti hatások következményei."

Hormonális imprinting

A perinatális időszak zavartalanságán belül annak megfelelő hormonális egyensúlya kulcsfontosságú. A hormonreceptorok megfelelő fejlődéséhez és aktivitásához arra van szükség, hogy a fejlődő receptor időben találkozzék a hormonnal. Ez a hormonális imprinting a perinatális időszakban egy életre megszabja az adott hormont kötő receptor működését. (Varga, 2011)

Prof. Csaba György írta le azt, hogy a hormonális imprinting a receptor és a hormon első találkozása alkalmával jön létre, a perinatalis periódusban, és a receptor kötési képességét, illetve az általa befolyásolt indexeket életre szólóan változtatja meg. „A perinatalis hormonális imprintingre szükség van, hiányában a receptor érését nem fejezi be, azonban ilyenkor a célhormonhoz hasonló molekulák (rokon hormonok, szintetikus, receptorszinten ható gyógyszerek, vegyszerek, környezetszennyezők, stb.) hibás imprintinget hozhatnak létre, ugyancsak életre szóló – morfológiai, biokémiai, receptoriális és magatartási – következményekkel. Bár az imprinting elsősorban a perinatalis időszakra jellemző és szükségszerű, létrejöhet az élet bármely szakaszában a fejlődésben (osztódásban) lévő sejteken (különösen az elválasztási és serdülőkorban: késői imprinting). Imprinting alkalmával mutáció nem történik, de megváltozik a gének metilációs mintázata, ami epigenetikusan sejtről sejtre örökíti az imprintinget, és ez betegségekre való hajlamban vagy betegségekben (daganatképződés, metabolikus szindróma stb.) mutatkozik meg. Bizonyítottnak látszik az imprinting generációról generációra való átörökítése is, aminek – az egyre jobban kemizálódó világban – akár evolúciós következménye is lehet. **Megfontolandó tehát – különösen a kritikus periódusokban – a receptorszinten ható gyógyszerek és preventív szerek (például terhességvédők, fogamzásgátlók) alkalmazása.** A hormonális imprinting esetében a következmények ugyanis mindig hosszú idő (akár évtizedek) vagy generációk múlva mutatkoznak meg." *

* https://akademiai.com/doi/pdf/10.1556/OH.2010.28936

Prof. Csaba György, magyar orvos-biológus volt az, aki demonstrálta és bizonyította a hormonális imprinting meglétét emlősökben, és aki elsőként megfigyelte és leírta a rokon hormonok vagy receptorhoz kötődni képes molekulák (gyógyszerek, vitaminok, környezetszennyezők) által okozott hibás imprinting jelenségét, mely életre szólóan, receptor-, hormon- és szexuális magatartási - szinten okoz zavarokat. * Egyedülálló és úttörő munkássága a 2. számú mellékletben olvasható bővebben.

* http://gsi.semmelweis.hu/index.php/hu/intezet/munkatarsak/140-csabagyorgy

A Csabáék által bevezetett hormonális imprinting fogalomnak ma már rendkívül széles körű irodalma van, sőt leszármazottai is lettek, mint az epigenetikus imprinting (mely hasonló, csak szélesebb területet foglal magába) és a metabolikus imprinting, mely ugyanaz, csak a metabolikus eseményekre vonatkozik. „Az utóbbi időben emberre vonatkozó adatok is rendelkezésre állnak (a hibás imprinting hatására akár az utódgenerációkban is fellépő betegségek, mint például daganat, kardiovaszkuláris elváltozások, diabétesz, obezitás), és korábban kevéssé érthető jelenségek is megmagyarázhatóvá váltak a hormonális imprinting felismerése által. Valószínűnek tűnik, hogy a hormonális (epigenetikus, metabolikus) transzgenerációs imprinting a jelen emberi evolúciójára is hatással van"*

*http://www.matud.iif.hu/2012/07/10.htm

Varga (2011) is megemlíti, hogy magyar kutatók - köztük Csaba György - a hormonális imprinting három generáción

átívelő transzgenerációs átvitelét mutatták ki patkány glukokortikoid receptora esetében, újszülött korban alkalmazott egyszeri benzipirén kezelésre, mely hatás csak öt generáció múlva tűnt el.

A táplálkozási faktorokon kívül ösztrogének, androgének, progesztagének, illetve a hozzájuk hasonló, receptorokhoz kötődni képes endokrin diszruptorok (nö vényvédő szerek, aromás szénhidrogének), valamint bizonyos gyógyszerek és hormonok (például inzulin és leptin) tudnak hibás imprintinget létrehozni, éppúgy, mint az állatkísérletek esetében. Már a korábban emlí tett DES-katasztrófa bizonyította, hogy egy ösztrogénreceptorhoz kötődő szintetikus molekula anyai alkalmazása után évtizedekkel jó- és rosszindulatú daganatokat képes kiváltani az utódban, leiomyomától az adenocarcinomáig. A metilációs zavar ilyenkor kimutatható éppúgy, mint a nem DES-eredetű prosztata-, vastagbél-, pajzsmirigy-, gyomor-, méh- és méhnyakrákok esetében. Hasonló betegségeket okozhat a perinatalis endokrin diszruptorexpozíció is, de egyre több kísérlet és megfigyelés támasztja alá ezen anyagokkal történő perinatalis találkozás későbbi obesitast kiváltó hatását is. (Csaba, 2010)

Endokrin diszruptorok, azaz xeno-ösztrogének

Xeno annyit jelent, hogy idegen, azaz a xeno-ösztrogének magyarul testidegen ösztrogének. Összefoglaló néven ezeket a vegyületeket endokrin diszruptoroknak nevezzük, mert beleavatkoznak a hormonháztartásunkba (endocrin=hormonháztartás + disrupt= megzavarni).
Szintetikus, azaz mesterségesen előállított vegyületek, amelyek képesek könnyűszerrel bejutni a szervezetünkbe: bőrünkön, orr,- vagy más nyálkahártyánkon, emésztőrendszerünkön keresztül.
Amint bejutottak, az ösztrogénnek fenntartott receptorokra kapcsolódnak és így mimikálni tudják az ösztrogént, megnő a nem természetes ösztrogén szintünk, valamint a saját szükséges és egészséges ösztrogénünket kiszorítják a sejtjeinkből.
Ez az agresszívan megemelkedett xeno-ösztrogén szint, kóros folyamatokat fog beindítani a szervezetünkben!
Mivel erősebb az affinitásuk a receptorok felé, egyszerre jóval több ösztrogén receptort tudnak aktiválni (ugyananyi egységnyi endogén ösztrogénhez viszonyítva), és ezáltal egy nagyon erős ösztrogénhatást tudnak elérni.

Mik a xeno-ösztrogének forrásai?

Sajnos a xeno-ösztrogének banális, mindennapjainkban előforduló környezeti mérgek, mesterséges vegyszerek, mint a dioxin, PCB-k, DDT és nonyl-phenol származékok, ftalátok, BPA. A 3. számú melléklet tartalmazza a xeno-ösztrogén vegyületek listáját és azok előfordulását, valamint javaslatot is tesz arra, hogyan tudjuk ezeket az anyagokat elkerülni.

Az első xeno-ösztrogénként terhesség megtartására használt szintetikusan előállított ösztrogént (diethylstilbestrol, vagy röviden DES) brit tudósok szintetizálták 1938-ban. Eredetileg marhákat hízlaltak vele (lásd az ösztrogén azon tulajdonságát, hogy mindig növekedésre buzdító üzenetet visz a célsejteknek, a só és folyadék visszatartását idézi elő (ödéma), valamint zsírsejt-szaporodást idéz elő az anyagcsere lassításán keresztül).
1948-tól terhes anyáknak a fenyegető vetélés kivédésére adták. Később megállapították, hogy a terhesség megtartásában gyakorlatilag nincsen szerepe. Ellenben a terhesség bizonyos korai stádiumában adva a magzatra nézve súlyos következmények várhatók. „A leánygyermekeknél felnőttkorban hüvelyrák kialakulásával kell számolni, melynek esetleges kivédése csak súlyos, totális műtéttel történhet. A "DES lányoknál" felnőttkorukban a másodlagos női nemi jelleg fejletlenségét tapasztalták, a könyvben említett példánál abnormálisan fejlődött nemi szerveket, illetve méhet találtak."*
1971-ben már kimutatható volt a DES epigenetikus hatása a következő nemzedéknél a rengeteg női szöveteket érintő rákos vagy előrákos elváltozásos eset kapcsán, így ekkor azonnali hatállyal betiltották a DES használatát terhes nőknél. (Partl és Igloi Syversen, 2012)

* https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/az-ellopott-jovonk/)

Szintén 1938-ban fedeztek fel egy másik vegyszert, a DDT-t (diklór-difenil-triklóretán) ami jó rovarirtó szernek bizonyult; többek között a malériát terjesztő rovarok írtásával több millió ember életét menthették meg vele.
Ma már tudjuk, hogy ez az egyik legagresszívebb xeno-ösztrogén. Bomlásterméke bizonyítottan évtizedekig megmarad az emberi szervezet zsírsejtjeiben (mivel az ösztrogén és a xeno-ösztrogén vegyületek zsírsejtekben tározódnak). Nagyon sok melldaganatos nő eltávolított szövetében megtalálható volt… Használata már sok éve be van tiltva a legtöbb EU-s országban és az USA-ban is. Magyarországon 1961 óta tiltott. Gyártása viszont tovább folyik, a harmadik világ országaiban a mai napig legálisan használják. Így a fejlődő országokból importált zöldségekben és gyümölcsökben eséllyel megtalálhatók a DDT maradványai, ami így a mi szervezetünkbe is eljuthat. (Partl és Igloi Syversen, 2012)

Dr. Szolnoki István az Ellopott jövőnk c. könyvről írt összefoglalójában leírja (a teljes összefoglaló a . mellékletben olvasható), hogy a nemi hormonok és az ember által mesterségesen létrehozott hormonszerű anyagok bevitele a szülőknél sőt, az újszülötteknél, általában nem okoz látható elváltozást. „Valójában ezek az anyagok súlyosan károsítják a természetes nemi hormonokat és az endokrin rendszert. A károsító hatás elsősorban a következő nemzedék reprodukciós képességét érinti. Az utódok másodlagos nemi jellege nem alakul ki, vagy kóros módon fejlődik. Például a nemi szervek csökevényesek, rosszul fejlettek lesznek. Küllemükben és viselkedésükben a nőstények férfiassá (maszkulin típusúvá) válnak, a hímek nőiesek lesznek (feminizálódnak) vagy hermafroditákká alakulnak. Végső soron elvesztik az utódok nemzésére, gondozására vonatkozó képességüket. A hormonkárosító anyagok hatására mind több állatfajnál figyeltek meg addig szokatlan számban homoszexuális egyedeket. Minden jel arra mutat, hogy hasonló veszélyek fenyegetik az embert is."*

* https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/az-ellopott-jovonk/)

Dr. John Lee, a természetes progeszteron kutatás elindítója majdnem 30 éve, 1990-ben vetette fel a xeno-ösztrogének epigenetikai hatásának problémáját egy előadásán a DDT és a DES példájából kiindulva:
„Az Apopka-tónál (ez Florida második legnagyobb tava) észrevették, hogy pusztulnak az aligátorok, ezért megbízták a Florida Egyetemről ifj. dr. Louis Gillette professzort és tanítványait, vizsgálják meg az aligátorokat, miért történik mindez, mert más tavaknál nem tapasztaltak hasonlót. A pumákkal, szarvasokkal, rókákkal, békákkal és varangyokkal is ugyanez történt a tó körül, de máshol nem. A vizsgálat során kiderült, hogy a nőstény aligátorok hatalmas petefészkeiben a tüszők mind kiégtek vagy megsemmisültek. A tüszők azok, amelyek a petét és a progeszteront készítik. Mikroszkóppal megvizsgálva látták a megsemmisült tüszőket. Fiatalabb és még fiatalabb aligátorokat is vizsgáltak, és azt látták, hogy a jelenség embriókorból származik, amikor az aligátor embrió még csak 12-15 napos. Valami történik a tüszővel, amelynek eredményeként nem képes előállítani petesejtet és progeszteront. Embriókortól kezdve. Később is történhet, de a legérzékenyebb időszak az embriókor.
Ezért az FDA, a NIH és a National Institutes of Health (a legfőbb egészségügyi szervezetek az Egyesült Államokban) és az EPA mind melléfognak, amikor úgy mérik egy anyag toxikus voltát, hogy egy egészséges állatnak adnak a gyanús anyagból, és várják, megbetegszik-e valamikor. Az Apopka-tónál a nőstények nem tűntek betegnek.
A másik mód az, hogy addig adják az anyagot az állatnak, amíg kicsinye világra jön, és akkor megnézik, deformálódott-e a kölyök, vagy van-e valamilyen vele született rendellenessége. A tónál a kicsinyek egészségesnek tűntek, amikor megszülettek, mert az orvosok nem vizsgálták a petefészkeket, hogy megnézzék a tüszőket.
Azután megvizsgálták a hímeket, és azt látták, hogy nagyon kicsik a heréik és a péniszük. A herékben a sicoli sejtek mind ki voltak égve. Nem termeltek spermiumot.
Tehát kiderült, hogy az aligátorok miért nem szaporodtak rendesen. A nőstények nem termeltek elég petesejtet, nem termeltek progeszteront, a hímek pedig nem termeltek elég spermiumot. Akkor a tudósok körülnéztek a világon a sperma bankokban, és azon gondolkoztak, mi történhetett az emberekkel.
Nem tudták mi okozza mindezt, de egy idős ember, aki az Apopka-tónál lakik, azt mondta, Ő tudja mi történt: nyolc évvel ezelőtt volt egy nagy vegyianyag szennyezés.
A kutatók felkeresték a gyárat, ahol elismerték, hogy tényleg történt valami baleset, amelynek során nagy mennyiségű rovarirtót engedtek a tóba, de megvizsgálták, és már nyoma sincs a vízben. Dr. Gillette is megvizsgálta a vizet, és tényleg nyoma sem olt, de valamiért mégis meddők voltak az állatok. Azután megvizsgálta a tó fenekét, ahol az aprócska növények, kagylók, rákok és más élőlények élnek. Ezeknek az állatoknak és növényeknek a zsírsejtjeiben ott volt a rovarirtó szer. És ezek az élőlények vannak a tápláléklánc legalján, ezeket eszik a békák és varangyok, amiket az aligátorok esznek meg.
Kiderült, hogy ez a rovarirtó és további 5000 petrolkémiai anyag, amiket ma már xeno-ösztrogéneknek (idegen ösztrogénnek vagy xenobiotikumoknak) hívunk – idegenek a saját sejtjeinknek -. Mind zsírban oldódóak, a testzsírban tárolódnak, és egyik sem bontható le biológiailag. Soha nem bomlanak le. Nincsen enzimünk, lebontó felszerelésünk arra, hogy lebontsa ezeket, kiválassza, vagy megszabaduljon tőlük. Amikor meghalunk, a földbe kerülnek, és azután egy élőlény újra felveszi őket. Végül a csatornákba, a tavakba és az óceánokba kerülnek, és ma már a Déli-sarkon a pingvineknél mutatkozik a hatásuk.
Minden állat, amelyet tanulmányoztak – sirály, lazac, puma, varangyos béka, mindenféle kétéltűek és halak, az aligátorok – mind ugyanazt az eredményt mutatták: mindenhol a petefészekben lévő tüszőt károsítja, és a herékben lévő sicoli sejteket. Ez nem kis dolog.
Ráadásul károsítja a pajzsmirigyhormont is úgy, hogy az nem képes elvégezni a feladatát. És még rákot is okoz a húgy- és ivarszervekben.
A klasszikus példa a DES. Emlékeznek? Ezt adták a nőknek 25- 30 éve: azoknak, akikről azt hitték, hogy veszélyben a terhességük. Ez volt az első klasszikus xeno-ösztrogén. Egy szintetikus vegyület, amely ösztrogén-szerűen viselkedik.

Kiderült, hogy hosszú távon nem változtatta meg a terhesség sikerét, ám a megszületett kislány babák 25-30 éves korukra esetleg méhnyakrákban betegedtek meg, amelynek előfordulási aránya százszor magasabb volt náluk, mint a szintetikus vegyülettel nem kezelt nők között. A kezelés embriókorukban történt, és akkor betegedtek meg, amikor 25-30 évesek lettek.
Itt van tehát egy új járvány, amely az iparosodott országokat sújtja, a 20. század második felében. Már 50 éve gyártjuk ezeket a vegyületeket, az első a DDT volt. Mindannyian tudjuk, hogy a DDT-t betiltották itt az Egyesült Államokban. Ez azt jelenti, hogy a gyártók Mexikóba, Közép-Amerikába, Észak-Afrikába, a világ különböző pontjaira költöztek – ma több DDT-t gyártanak, mint mielőtt betiltották. Ma is kiszórják a termányekre, tavakra, emberekre, mindenre, s mi megvásároljuk és visszahozzuk a termányeket, amikor már rendelkezésünkre áll a gáz és sokféle csodálatos dolgok. A cégek megtehetik, hogy máshol termelnek, és visszahozzák ide eladni az árut. Nagyobb mennyiségben érkezik vissza, mint bármikor előtte. A DDT-fertőzés most is jelen van nálunk. Ezek a xeno-ösztrogének.
Tehát a járvány kiterjedését csak másfél generáció múlva tudjuk megállapítani.“ *

* https://www.progeszteron.hu/wp-content/uploads/dr_lee_1990_ni_syversen.pdf

1982-ben már sejtették, hogy a DES-nek való kitettség prenatális időszakban a hüvelyi adenokarcinóma gyakoriságával jár együtt, valamint számos más jóindulatú rendellenességet mutat az emberek és kísérleti állatok reproduktív funkcióiban. Egerekkel végeztek kísérleteket a célból, hogy a DES hatását meghatározzák a későbbi reprodukciós rendszer működésére nézve. Azt az eredményt kapták, hogy ha DES-t adtak a 9-16. terhességi héten (kisebb vagy nagyobb napi dózisban), akkor a nőstény utódoknál később csökkent a termékenység. A csökkent szaporodási képességet mutatta az, hogy kevesebb alom lett és hogy azok a korábbinál kisebbek lettek. A nagyobb DES dózisnak kitett egerek petevezetői és petefészkei károsodtak, mivel 30%-al kevesebb petesejtet tudtak kinyerni tőlük indukált ovuláció után, mint a kontrollcsoporttól. Ezen kívül megfigyelték a petefészek, az uterus, a méhnyak és a hüvely szerkezeti rendellenességeit, és hozzájárultak a meddőséghez. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy a DES méhen belüli expozíciója a női egér reproduktív kapacitásának állandó csökkenését eredményezi. A méhen belüli DES-ben szenvedő fiatal nőknél a megváltozott terhességi kimenetelekre vonatkozó legújabb jelentések kimutatták az egereknél kapott eredmények klinikai jelentőségét. (McLachlan, Shah ,Hogan, Dixon, 1982)

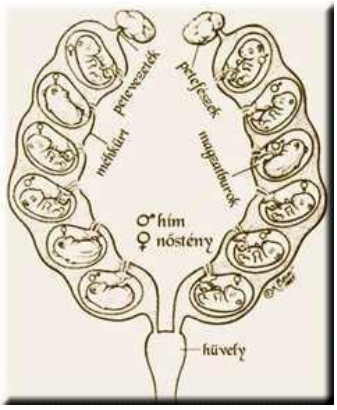
Ezután egyre-sorra derült ki más vegyszerekről is, hogy endokrin diszruptorként működnek. A továbbiakban néhány példán keresztül mutatom be, hogyan jöttek rá, hogy az egyes anyagok xeno-ösztrogén hatásúak, és látni fogjuk a hatásukat is.

“1987-ben (Tufts Orvosi Egyetem, Boston) két kutató egy véletlenszerű felfedezést tett. Arra lettek figyelmesek, hogy a műanyag kémcsövekben tárolt sejtek valami miatt növekedésnek, osztódásnak indultak, méghozzá nagy sebességgel. Rosszindulatú mellrákos sejtek voltak a kémcsövekben, amelyek igen érzékenyek az ösztrogénre. Amint megszűnt az ösztrogénnel való közvetlen kapcsolat, a sejtszaporodás leállt. Kiderült, hogy a gyártó p-nonifenolt használt a kémcsövekhez. A p-nonifenol erősebbé és törhetetlenebbé teszi a műanyagot. A kémcsövek tehát, összetételük miatt, arra késztették a mellrákos sejteket, hogy növekedjenek, osztódjanak. Ez pedig azt jelenti, hogy a nonifenol egy xeno-ösztrogén! Egyre több termékben fedezhetők fel nonifenol-származékok. A műanyaggyártók rendszeresen használják, az élelmiszer-feldolgozó és a csomagolóipar is folyamatosan nonifenolszármazék-tartalmú alapanyagokkal dolgozik. Általában az ivóvizet is PVC-csöveken szállítják. A hüvelyi fogamzásgátló szerek (spermaölők) nonxynol-9 nevű xeno-ösztrogént tartalmaznak, melyek a szervezetben nonifenollá bomlanak le.” (Partl és Igloi Syversen, 2012)

“Dr. John Sumpter, az uxbridge-i Brunel Egyetem biológusa szexuálisan zavart halakat kezdett tanulmányozni. Főként olyan területekről fogott be egyedeket, ahol emberi szennyezés volt megfigyelhető, például szennyvíz-becsatlakozás. A megfigyelt halak már külsőre sem voltak normálisak. A leggyakorlottabb halászok sem voltak képesek megállapítani, hogy a halak nőstények vagy hímek-e. Az egyedek tökéletes példái voltak az úgynevezett interszex állapotnak (hermafroditizmus).
Ahhoz, hogy a biológus meg tudja állapítani az egyed nemét, meg kell vizsgálnia, hogy rendelkezik-e vitellogenin fehérjével, melyet a petefészek állít elő ösztrogén hatására. A vitellogenin előállítása szigorúan ösztrogénfüggő, vagyis ha meg lehet találni az előbb említett fehérjét, akkor máris bizonyított a környezeti xeno-ösztrogénhatás.
Később a kísérleti egyedek, amelyeket xeno-ösztrogénnel szennyezett medencékben tartottak, 100-szor-100.000-szer több vitellogenint termeltek, mint azok a társaik, amelyek tiszta medencékben voltak. Dr. Sumpter szerint a halak állapotáért több xeno-ösztrogén felelős együttesen.”(Partl és Igloi Syversen, 2012)

Szintén az Ellopott jövőnk c. könyvről szóló összefoglalóban írja Szolnoki az alábbi érdekes megfigyelést (https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/az-ellopott-jovonk/):

„A méhen belüli hormonhatás változatosságát az egerek példáján mutatják be: az egereknél természetes körülmények között is megfigyelhető, hogy az újszülött nőstényegérkék közül átlagosan minden hatodik agresszívabb, "csúnyább" leánytestvéreinél. Az egy alomból származó nővérkék között mindig akad olyan, amelyik küllemében, viselkedésében is férfiasabb a többi egérlánynál. E különbség megmarad, sőt erősödik későbbi reproduktív ciklusaiban is. A "csinosabb" egérlányok többször lesznek vemhesek, végül több utódot hoznak létre, mint agresszív, "csúnyább" testvéreik. Kíváncsi amerikai kutatók császármetszés segítségével, majd követéses vizsgálattal állapították meg, hogy az egérlányok közül később mindig azok lesznek agresszívabbak, amelyek a méhen belül (rendszerint 6+6 az újszülöttek száma) két fiútestvér mellett helyezkednek el. A többi egérlány, melyek mellett egyik vagy mindkét oldalon leánytestvér fejlődik, csinosabb, a hímek részére vonzóbb lesz. Bár az utódok neme ismereteink szerint genetikailag már a fogamzáskor eldől, a másodlagos nemi jelleg kialakulásában döntően a méhen belüli fejlődés során kapott hormonhatásoknak van szerepe. A női nemi jelleg kialakulásáért felelős ösztrogén hormonok és a hím jellegért felelős tesztoszteron hormon mennyisége között egyensúly van. Ha ezek koncentrációja – a korábbi módszerekkel nem is mérhető mértékben – néhány milliárdnyi részben eltér, az már az egyik vagy a másik nemi jelleg erősödéséhez, illetve gyengüléséhez vezet. A fiútestvérek mellett elhelyezkedő egérleány a méhen belül többlet tesztoszteront kap, ezért fiúsabb lesz nővéreinél. Ezek a normán belüli eltérések adják a természetes variációkat. A szervezetbe a természetesnél ezerszer, százezerszer nagyobb dózisban bejutó mesterséges hormonhatású vegyi anyagok az élővilágban meglévő törékeny egyensúlyt borítják fel (ld. ábra)".



20. Ábra: Lány és fiú egértestvérek a méhen belül

Állatkísérletektől a humán bizonyítékokig…A korai pubertás nyomában

Különféle ösztrogének hatását vizsgálták az embrió idegrendszerére egy kísérletben. Kora embrió-kori xeno-ösztrogénhatásnak tettek ki japán fürjeket. Ösztradiol-benzoátot és DES-t, fyto-ösztrogént és BPA-t adagoltak a fürj tojásokba. A BPA-t kapott tojások leálltak a fejlődésben (elpusztultak), az ösztradiol-benzoátot és DES-t kapott tojásokból kikelt hím fürjek pubertás korukra nem mutatták jelét a párosodó viselkedésnek, a fitoösztrogént* kapott egyedek pedig pubertás korukra csökkent mértékben akartak párosodni. (Panzica, Mura, Pessatti, Viglietti-Panzica, 2005)

*A fitoösztrogének növényi eredetű természetes ösztrogének, melyek affinitása a receptorok felé gyengébb a xeno-ösztrogénekénél, ám fontos figyelembe venni, hogy itt is egy plusz terhelésről van szó, hiszen exogén hormonhatásról beszélünk az emúgy termelődő endogén mellett.

Az elmúlt években több tanulmány is készült, ami kimutatja a kapcsolatot a xeno-ösztrogének és a korai pubertás között. A pubertás elérése olyan átjárási rítus, amelyen mindannyian étestünk, ám a gyerekek manapság korábban érik el a pubertást, mint valaha. Ez egy olyan tendencia, amely mind az egészségügyi szakemberekben, mind a szülőkben igen nagy aggodalmat kelt.

Dr. Joseph Mercola, nemzetközileg elismert természetgyógyász szakértő és aktivista cikkeinek felhasználásával készült az alábbi cikk: *
„Az idő előtti pubertásnak azt nevezzük, amikor a másodlagos szexuális jegyek megjelenése, mint a szőrök a nemi szerven a mell növekedése a 8. életév előtt történik meg, vagy az első menstruációs vérzés (menarche) a 9. életév előtt jelentkezik. Ez a probléma legalább 5.000 amerikai gyermeket érint, és az arány emelkedik. A pubertás egy koraibb életévre tolódása már az elmúlt 30 évben megfigyelhető, s 10-szer gyakoribb lányok, mint fiúk esetében.
Míg a 19. században a menstruáció megjelenése 15 éves kor körül következett be, az első menstruáció ma átlagosan a 12. életévben jelenik meg A pubertás alatt és előtti idő a gyors fejlődése és változása, ezért hónapokig is amikor az első menstruációról van szó. A menstruáció megjelenése előtt a lányoknál már megindulnak a nemi fejlődés kezdő jeleit, a mell "bimbózását" és a szőrszálak növekedése. Ezek a jelek a 7-9 éves lányok körében nagyon zavarók, s az egészségügyi szolgáltatók ahelyett, hogy abnormálisnak tekintenék a jelenséget, normálisnak tekintik azt, hogy a fiatal lányok ilyen korán érnek.
A Pediatrics folyóirat egyik tanulmánya szerint 7 éves korra a fehér lányok 10, a fekete lányok 23, a spanyol lányok 15 és az ázsiai lányok 2 %-ának kezdett el fejlődni a melle.

A korai pubertással nőhetnek az érzelmi és viselkedési problémákat, illetve alacsonyabb önbecsüléshez, depresszióhoz, étkezési rendellenességekhez, alkoholfogyasztáshoz, a szüzesség korábbi elvesztéséhez, több szexuális partnerhez és a szexuális úton terjedő betegségek fokozott kockázatához kapcsolódik. Vannak olyan bizonyítékok is, amelyek azt sugallják, hogy ezeknél a csecsemőknél a későbbi életéveikben nagyobb a kockázata a cukorbetegség, a szívbetegségek és más szív- és érrendszeri betegségek, valamint a rák előfordulásának.
A tudósok számos potenciális magyarázatot hoztak a korai pubertás növekvő arányaira vonatkozóan. Különös figyelmet szenteltek e tekintetben a vegyi anyagok közül a xeno-ösztrogéneknek, melyekkel mindennapjaink alatt kapcsolatba kerülhetünk, hiszen könnyen kiszivárognak az őket tartalmazó termékekből, beszennyezve azokat (beleértve az ételeket és italokat).
Amint arról a New York Times is beszámolt: "... az állatkísérletek azt mutatják, hogy bizonyos környezeti kémiai anyagoknak való kitettség korai nemi érést okozhat. Különös aggodalomra ad okot az endokrin rendszert károsító szerek, mint például a "xeno-ösztrogének". Ezek a vegyületek úgy viselkednek, mint a szteroid hormonok, és megváltoztathatják a pubertás időzítését. Nyilvánvaló etikai okok miatt a tudósok nem végezhetnek ellenőrzött tanulmányokat, amelyek igazolják e vegyi anyagok gyermekekre gyakorolt közvetlen hatását, így a kutatók inkább úgynevezett "természetes kísérleteket" keresnek, amelyek közül az egyik 1973-ban Michiganben fordult elő, amikor a szarvasmarhákat véletlenül egy ösztrogén-utánzó vegyszerrel szennyezett gabonával táplálták, a PBB égésgátló anyaggal. A terhes nőkből született lányok, akik a PBB-vel fertőzött húsokat és tejet fogyasztották, sokkal korábban kezdtek menstruálni, mint kortársuk."

*https://edithboyertelmer.wordpress.com/2015/04/26/puberty-before-age-10-a-new-normal/

Bár a fenti egy rendkívüli eset, de az igazság az, hogy mindannyian érintve lehetünk, mert a hormonromboló vegyi anyagok körülöttünk vannak. A biszfenol (BPA) például ipari petrolkémia műanyagainkban és ónbevonatokban, fogászati tömítőanyagokban és pénztárgép-tekercsekben található meg.

"1993-ban dr. Feldman, a Stanfordi Orvostudományi Egyetem professzora az élesztőben lévő ösztrogénfehérjékkel kísérletezett. Arra jött rá, hogy a vizes palackok, amiket a kísérlet alatt használt a vizek fertőtlenítéséhez, biszfenol-A (BPA) nevű anyagot tartalmaznak. És ez a BPA szépen rákapcsolódott az élesztőben lévő ösztrogénfehérjére. Ez a xeno-ösztrogén hatóanyag sajnos minden vizes palackban megtalálható. A gyártók ezzel tökéletesen tisztában vannak, és azzal védekeznek, hogy a BPA csupán hő hatására oldódik ki a palackból. A gyakorlatban viszont nem tudni, hogy a palack hányszor van hő hatásának kitéve (például napsütés), mire eljut a fogyasztóhoz. Ráadásul a szobahőmérséklet is elegendő, hogy a BPA elkezdjen kioldódni." (Partl és Igloi Syversen, 2012)

"Egy kutatás (Darthmouthi Orvostudományi Egyetem) kimutatta, hogy amennyiben műanyag fóliával lefedett zsír- vagy olajtartalmú ételt melegítünk mikrohullámú sütőben, az étel xeno-ösztrogén-tartalma a mellrákos sejtek burjánzásához szükséges mennyiség 500.000-szerese." Partl és Igloi Syversen, 2012)

Egy szintén korai pubertással foglalkozó tanulmány a puerto ricoi kislányok korai mellnövekedéséről a 5. mellékletben olvasható.

A xeno-ösztrogének hatásmechanizmusa és hatásai

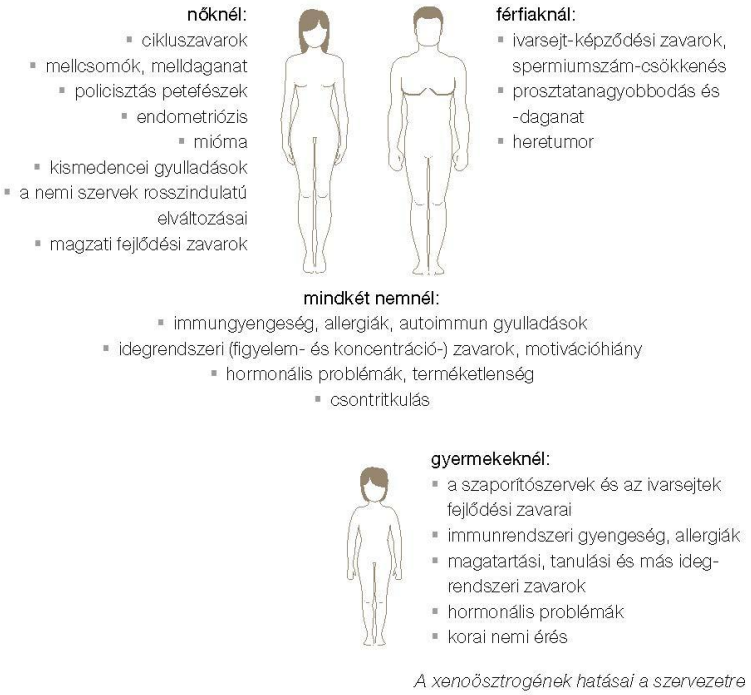
Hogy azt megértsük, miért van ilyen romboló hatásuk a xeno-ösztrogéneknek, meg kell értenünk a hatásmechanizmusukat. Egy kis ismétlés…

A xeno-ösztrogének olyan molekulaszerkezettel bírnak, melyek az ösztrogénhez igen hasonlatosak, így mimikálják az ösztrogént, azaz utánozzák, de nem egyeznek meg a valódival. Ennek hatására a szervezetet becsapják, hiszen az nem fog előállítani saját ösztrogént, mert azt hiszi, hogy van elegendő.
Ugyanakkor blokkolják a saját endogén ösztrogénünket: lefoglalják a nekik fenntartott receptorokat a sejteken és a saját ösztrogén, már amennyi van belőle, nem tud a sejtekbe jutni, ezáltal nem tudja elvégezni a feladatát.
Blokkolják a progeszteront is, mivel a progeszteron receptorait is lefoglalják, így az nem jut a sejtekbe és nem tudja ellensúlyozni az ösztrogéneket. Így is túl sok már az idegen ösztrogén a szervezetben, amitől ösztrogén-dominancia, vagyis egészen pontosan xeno-ösztrogén-dominancia alakult ki, de még arra sem marad esély, hogy a progeszteron ez ellen tudjon harcolni!.
Mind zsírban oldódóak, a testzsírban tárolódnak, és egyik sem bontható le biológiailag. A felezési idejük akár több mint 10 év (pl. a dioxinnak 11 év), ami azt jelenti, hogy az emberi szervezetbe a bejutástól számítva akár ennyi éven át is képesek negatív hatásukat folyamatosan kifejteni odabent. (A felezési idő azt jelenti, hogy egy adott anyag mennyi időn belül kezd el hanyatlani, azaz elkezdeni kb. fele annyira hatni.)

Képesek áthatolni a placentán, így gond nélkül bejut a magzatba és az ő kis szervezetében is felhalmozódik.
A női mellben található a legtöbb ösztrogén-receptor, hiszen maga az ösztrogén hozza létre a mellünket pubertás korunktól. A mellek több mint 70%-a zsírszövet. Így abból a két alap tényből kiindulva, hogy a xeno-ösztrogének ösztrogént mimikálnak és, hogy zsírsejtekben tárolódnak az következik, hogy a női mellnek és azon keresztül az anyatejnek a xeno-ösztrogén tartalma nagyon magas lehet, ha anya szervezete ki van téve ezeknek a vegyületeknek. Fontos elmondani, hogy az anyatejjel való táplálás létfontosságú és kell, hogy az anyák szoptassák gyermeküket! Csupán az nem mindegy, hogy az anya tud-e olyan életmódot folytatni lehetőség szerint már a teherbeesés előtt, alatt és után, hogy a lehető legkevesebb xeno-ösztrogént vigye be a saját szervezetébe.

Gyermekeink jövője

A xeno-ösztrogén-dominancia az emberi szervezetben kóros folyamatokat képes beindítani: endometriózist, PCOS-t, cisztákat, miómákat, hibásan működő immunrendszert (autoimmun betegségek), mellrákot, méhtest- és petefészekrákot, Hodgkin kórt és Non-Hodgkin's limfómát. Nagy szerepe van továbbá a meddőségben (ld. tüsző kisülés), a vetélésekben, a születési rendellenességekben, valamint férfiaknál alacsony sperma számot (alacsony tesztoszteron) és prosztatarákot okozhat.



21. ábra: Az endokrin diszruptorok hatásai

Egyre több bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy elsősorban a fogyasztási cikkekben, a testápolási termékekben, az élelmiszerekben, az ivóvízben megtalálható vegyi anyagoknak való kitettség hátrányosan befolyásolja a gyermek fejlődését a megváltozott endokrin funkciók révén.

Készült olyan amerikai tanulmány (Meeker, 2012), ami röviden ismertet több endokrin diszruptort, ismerteti azoknak a gyermekek fejlődésére gyakorolt káros hatásait és kockázatait (magzati növekedés, korai reproduktív szervrendszer fejlődése, pubertáskori fejlődés, neurodevelopment és elhízás), és szebályozással kapcsolatos ajánlásokat fogalmaz meg az egészségügyi szolgáltatók számára, és ajánlásokat ad a jövőbeli kutatásokhoz is.
Sikerült némi eredményt elérni: például számos ftalátot betiltottak a gyermekjátékok gyártásában az Egyesült Államokban, és az Európai Unióban is. Viszont Merker tanulmánya (2012) felhívja a figyelmet arra a tényre, hogy a legérzékenyebb expozíciós idő az embrionális és magzati lét, melynek rizikója sajnos nem fog csökkenni a gyermekjátékok bevonásáról szóló intézkedéssel.

Gyermekeink védelmében törvényeket alkotunk, hiszen kiskorúként - gondozójától való függéséből adódóan - nem képes magát megvédeni ezektől a káros hatású anyagoktól. Az anyákat, leendő anyákat és apákat már nem védi törvény…hiszen egy felnőtt emberről feltételezik, hogy van annyi ítélőképessége, hogy felmérje, minek teszi ki magát, így a törvényhozók nem tiltják ugyanezen anyagok felhasználását a felnőttek mindennapi használati eszközeiben (lásd ftalátok és BPA a műanyagokban, bár itt épp elindult egy „trend", és az egészségtudatos réteg a bioboltoknak hála már könnyen hozzájut BPA- és ftalát-mentes műanyag termékekhez).

Ugyanebben az átfogó tanulmányában Merker (2012) összefoglalót is ad kutatások által alátámasztott tényekről a xeno-ösztrogének egészségügyi kockázataival kapcsolatosan, a gyermekek egészségére nézve:

1. Csökkenthetik a születési súlyt, a várandósság hosszát, koraszülés okozhatnak
2. Megzavarhatják a korai férfi reproduktív fejlődést; nemi eredetű genitális születési rendellenességek (hypospadia, csökkent pénisz mérete), később megjelenő spermaminőségi problémák, férfi meddőség, hererák, csökkent szabad tesztoszteron és Leydig sejtfunkció.
3. Kislányoknál korai pubertást, korai első mensest (menarche), korai emlőfejlődést, fiúknál késői pubertást és gynecomastiát okozhatnak.
4. Idegrendszeri és idegrendszeri fejlődési rendellenességeket okozhatnak (ADHD, autizmus spektrumzavar, csökkent IQ, rosszabb memória, és egyéb viselkedési problémák), valamint veleszületett hipotireózist (pajzsmirigy alulműködés).
5. Gyermekkori elhízással kapcsolatban kiemelték, hogy még túl kevés adat áll a rendelkezésre, és hogy további kutatásokra van szükség ahhoz, hogy a xeno-ösztrogén expozíció és a gyermekkori elhízás és az ahhoz kapcsolódó állapotokkal való összefüggést tudományosan alátámasszák (anyagcsere-szindróma, cukorbetegség és jövőbeni szív- és érrendszeri betegségek).

A xeno-ösztrogének epigenetikus hatásai a humán embrióra

Azt tudjuk, hogy az anya epigenetikus hatásokon keresztül programozza utódját. Az epigenetikus hatások alatt azt értjük, hogy a környezeti hatások, a magzat esetében az anyai szervezet, mint környezet, jelentős hatást gyakorol az utód fenotípusára. A genotípus génjeink összessége, a fenotípus az, ami környezeti hatásra lesz ebből. Az epigenetikus hatások tulajdonképpen az ember plaszticitását mutatják. Az anyai belső környezet hatására többek között változhat az utód anyagcseréje vagy reprodukciós képessége.

Az ösztrogén hatása a magzat és az újszülött testicularis fejlődésére

Az utóbbi években bizonyítékok halmozódtak fel arra, hogy az ösztrogén-aktivitással járó környezeti összetevők expozíciója az emberi populációban reproduktív rendellenességeket okoz. Az elmúlt 50 év során végzett vizsgálatok egyértelműen kimutatták, hogy folyamatosan csökken a sperma minőség, amit a férfi reproduktív rendellenességek növekedése kísér az ipari országokban. Mivel az egészséges ivarsejtek az egészséges gyermekek előfeltételei, az ilyen rendellenességek nemcsak a jelenlegi társadalom, hanem a jövő generációi számára is jelentős problémát jelentenek. Ezek a férfiak reproduktív rendellenességei a xenobiotikumoknak és különösen a xeno-ösztrogéneknek tulajdoníthatók, amelyek egyre sokféléb bek lettek, valamint koncentrációjuk egyre nőtt a környezetben és az élelmiszereinkben. Epidemiológiai, klinikai és kísérleti vizsgálatok azt mutatták, hogy az ösztrogének és a xeno-ösztrogének túlzott expozíciója a magzati és újszülöttkori fejlődés során tesztikuláris fejlődési zavarokat válthat ki, ami a felnőtt férfi termékenység megváltozásához vezethet. Nemrégiben egyértelműen kimutatták, hogy a magzati és újszülött herék nagyon érzékenyek az ösztrogénekre, mivel az alfa ösztrogénreceptor inaktiválása fokozza a szteroidogenezist és a béta ösztrogénreceptor inaktiválása fokozza a csírasejtvonal kialakulását a férfiakban. (Delbès, Levacher, Habert, 2006)

Embrió-kori BPA hatása a pubertás kori ösztrogén indukálta betegségekre

Egy, a ScienceDaily magazinban 2016-ban íródott, távolabbra mutató cikk azzal foglalkozik, hogy a genomé (azaz a petesejtek/hímivarsejtek genetikai tartalma) visszavonhatatlanul változik az olyan egér embriók méhében, amelyek magzati korukban BPA-nak voltak kitéve. Olyan génekben történt tartós változást figyeltek meg Yale Egyetem kutatói, melyek ösztrogén által szabályozottak. Jorgensen és Alderman kijelenti, hogy amennyiben ezeket az eredményeket le lehet fordítani az emberi működésre, ebben a tanulmányban nagyon fontos információt szolgáltatnak, hiszen akkor ez lehet a magyarázat (azaz a BPA működésmechanizmusának magyarázata) az endometriózisos lány gyerekek állapotára. valamint az összes ösztrogén-indukált állapotokra, mint meddőség, méhtestrák, osteoporosis, prosztata daganat, mellrák (melyek összefüggését a BPA-val már tanulmányok sora bizonyított). A tanulmányban egyértelműen leírják azt is, hogy

ennek nem a méhben lesz nyoma, nem is születés után, sőt kisgyermek korban sem, hanem pubertás kortól! (Jorgensen, Alderman, 2016)

Beágyazódás előtt álló tüszők xeno-ösztrogén hatás alatt

Egy tanulmányból látjuk, hogy a beágyazódás előtt álló tüszőkre már hatást gyakorolnak a xeno-ösztrogének. Mint a legtöbb BPA-ról szóló kísérletet, ezt is egerekkel végezték. Blasztocisztákon kísérleteztek, ahol a környezeti BPA terhelésnek megfelelő mennyiséggel azt kutatták, hogy milyen ösztrogén-szerű hatást gyakorol a BPA a blasztociszták sejtesedésére. Az derült ki, hogy valóban úgy hatott a BPA, mint maga az ösztradiol, azaz fejlődtek a blasztociszták tőle, amit csak Tamoxifennel, egy ösztrogén receptor blokkolóval tudtak leállítani. Így az a félelmetes konklúzió, hogy a BPA igazolt hatással van egy fejlődésben lévő blasztocisztára, tehát feltételezhető, hogy embrió korban is hatással lesz rá. (Takaia, Tsutsumiab, Ikezukia, Hiroia, Osugaa, Momoedaa, Yanoa, Taketania, 2000)

Fitoösztrogének a tápszerben

Figyelemreméltó a fitoösztrogének és a csecsemőkori kitettségről szóló cikke Prof. Csaba Györgynek, a hormonális imprinting elmélet megalkotójának. A Szója, ha mondom című írásában arról ír, mik lehetnek a következményei a szója tartalmú tápszerek használatának.
A születés körüli időszakban történt hibás hormonális imprinting hatására a receptor–hormon kapcsolat kialakulása egy életre szólóan negatív irányba tolódik el. „Ezek a hatások a receptorok hormonkötési képességének változása miatt a sejtek eltérő reakciókészségében, biokémiai, morfológiai zavarokban mutatkozhatnak meg, ahogy azt a xeno-ösztrogén vegyületeknek való kitettségnél (különösen az ún. DES-katasztrófa kapcsán) már bizonyításra kerültek. Ez a hatás a szója esetében - ami a fitoösztrogének közé tartozik - állatkísérletekben már bizonyított, az emberre vonatkozó adatok azonban csak szórványosak. Az állati és emberi csecsemők szójával táplálása hasonló veszélyekkel járhat, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy testsúlyra számolva a csecsemőben 6-11-szer annyi izoflavon dúsulhat fel, mint felnőttben. A szója alapú tápszerrel etetett csecsemő vérszteroid-koncentrációja így 13–22 000-szer magasabb lesz, mint a tehéntejbázisú táplálásban részesülő csecsemő vérösztrogén-koncentrációja. Az Egyesült Államokban a mesterségesen táplált csecsemők mintegy 25 százaléka szója alapú tápszereket fogyaszt. Egyes számítások szerint az egy nap alatt fogyasztott szójatáp ösztrogéntartalma öt (!) fogamzásgátló tabletta ösztrogéntartalmának felel meg.„ (Csaba, 2002)

A várandósság megtartása, azaz mit tehetünk a vetélés elkerülése érdekében?

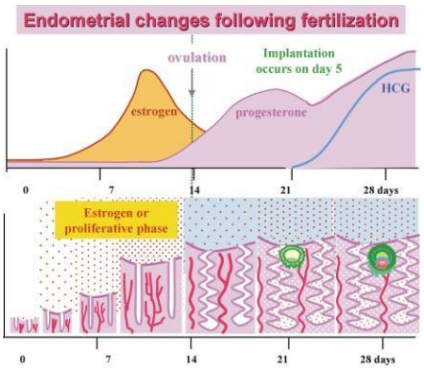
Amikor megtörtént ovuláció, azaz sorra került egy remélhetőleg egészséges petesejt és beindul a progeszteron termelődés, még mindig nem biztos, hogy biztosított a megtermékenyített petesejt beágyazódása és annak életben maradása! Ez a progeszteron 12-14 napon át történő kielégítő termelődésén múlik.

A nyálból nézett aktív progeszteron szintnek köszönhetően -amit közvetlenül ovuláció utántól mérünk,- ma már azt is tudjuk, hogy nagyon sok ösztrogén-dominanciás nőben a progeszterontermelődés csupán 2-4 napig tart ovulációt követően 12-14 nap helyett. Tehát a tény, hogy volt ovuláció, nem garancia a kielégítő progeszterontermelődésre. Napi kb. 20 mg progeszteron lene a kielégítő mennyiség a ciklus második két hetében. Ha ez nem történikmeg, sárgatest-elégtelenségről beszélünk.(Igloi Syversen, 2014)

LPD (Luteal Phase Defect), azaz sárgatest elégtelenség

A diszfunkcionális tüszőkön már segíteni nem tudunk, sajnos sorsuk és képességük még embrió korunkban eldőlt. Az a tüsző, ami sérült akkor, sérült marad egy életre. Míg ilyen sérült tüszők kerülnek sorra, nem tud létrejönni a terhesség. Viszont, az a tény, hogy sérülhettek tüszőink, nem jelenti azt, hogy minden tüsző sérült.

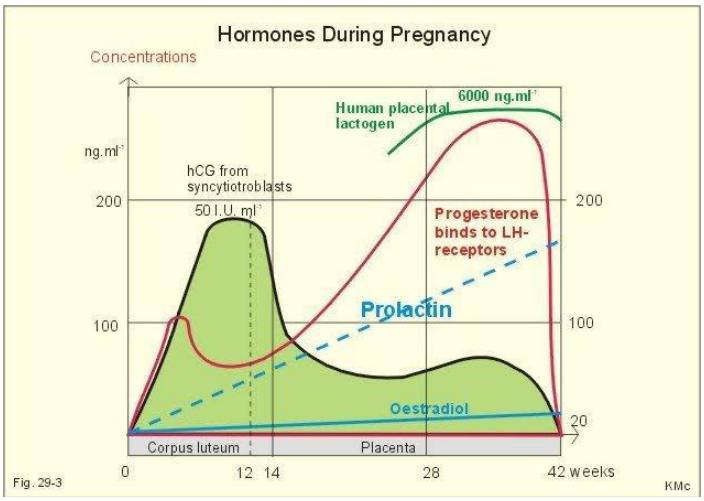
Ugyanakkor abban az esetben, ha egészséges petesejtet tartalmaz a tüsző, ami ki is szabadul, meg is termékenyítődik, csupán abban szorul segítségre, hogy a visszamaradt tüszőburok, azaz a sárgatest nem tud elegendő progeszteront termelni a beágyazódáshoz (sárgatest elégtelenség, vagyis Luteal Phase Deffect, rövidítve LPD), fellép az igény a természetes progeszteron pótlására.



22. ábra Endometriális változások a megtermékenyítés után

23. ábra A progeszteron hiány okai

Amikor egy petesejt megtermékenyül, majd beágyazódik, azonnal küldi a kémiai üzenetet, hogy még több progeszteronra van szükség. Ekkor a sárgatest az addigi napi kb. 20 mg-os termelését megemeli napi 30-40 mg-ra, majd ahogy telnek a hetek fokozatosan egyre magasabbra. A fordulópont a terhesség első trimeszterének a végére jön el, amikor is az addigra már megfelelően kifejlődött placenta fogja átvenni a progeszteron termelését a méhen belül.



24. ábra: Hormonszintek változása a várandósság alatt

A 3. trimeszterre (a terhesség utolsó 3 hónapjában) a progeszetron termelődés eléri a napi akárr 300-400 mg-ot, ami kb. 20-szorosa a nem várandós, egészséges luteális fázis alatti termelésnek.

Mivel a sárgatest által termelt progeszteron fogja előkészíteni a méhnyálkahártyát az esetleges beágyazódásra és fogja életben és fejlődésben tartani az embriót, annak hiánya a terhesség létre nem jötthéz, illetve nem kielégítő termelődése a terhesség megszakadásához vezet. Ezért ilyen esetekben muszáj pótolni a hiányzó progeszteront, ebben minden szakember egyetért. (Megjegyzés: a pótlást minimum a 14. hét végéig fontos folytatni, amikorra a placenta már biztosan átveszi a progeszteron termelést a petefészkektől). Abban viszont már kisebb az egyetértés szakmai körökben, hogy pontosan miféle progeszteron származék alkalmas és biztonságos erre a célra.

„Nyugat-Európában és az USA-ban évtizedek óta csak valódi, természet-azonos progeszteront adnak terhesség támogatásra. Ezzel szemben, Kelet-Európában és Magyarországon is a mai napig elfogadott a szintetikus progesztinek (pl. Dydrogeszteron) alkalmazása, holott a progesztinek komoly veszélyt jelentenek az anyára, de főleg a fejlődő embrióra (Igloi Syversen, 2007)."

Miért csak a természetes progeszteron alkalmas a terhesség megtartására?

Ebben a fejezetben a fenti kérdésre a választ a progeszteron különféle hatásain keresztül mutatom be, kutatásokkal alátámasztva.

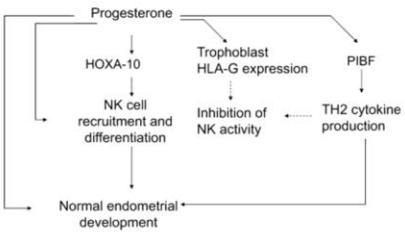
A progeszteron szerepe a vetélés megelőzésében immunológiai oldalról

Azt tudjuk, hogy progeszteron hiánynál a méhnyálkahártya sem befogadó vagy legalábbis nem tud fent maradni. Van egy gyulladáscsökkentő hatása is, melynek köszönhetően gátolhatja a kilökődést.

Ezzel szemben tanulmány is bizonyítja, hogy a valódi, természetes progeszteron gátolja, blokkolja a Th1-es citokinek termelődését és támogatja, fokozza a Th2-es termelődését. (Miyaura, Iwata, 2002)

*A citokinek immunválaszban résztvevő jelző molekulák. A Th1-es citokinek gyulladás-keltő citokinek, a Th2-es citokinek pedig gyulladás-gátló citokinek.

Az immunológia egyik érdekfeszítő kérdése: mi az oka annak, hogy az anyai immunrendszer megtűri, és nem löki ki a fele részben apai (tehát az anya számára idegen antigéneket hordozó) magzatot. Erre a kérdésre keres és talál választ Szekeres-Barthó Júlia (2003/4), reprodukciós immonológiával foglalkozó magyar kutató. Leírja, hogy amint az anya immunrendszere felismeri a terhesség létrejöttét, különböző védekezőmechanizmusokkal reagál. A progeszteronfüggő immunológiai szabályozás a Th2 irányba tolja el az immunválaszt (Th1-el szemben), így alacsony szinten tartja a természetes ölősejtek (NK) aktivitását, így biztosítva a magzat immunológiai túlélését.



From: Progestagen therapy for recurrent miscarriage
Hum Reprod Update. 2007; 14(1):27-35. doi:10.1093/humupd/dmm035
Hum Reprod Update | © The Author 2007. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

25. ábra: A progeszteron immunológiai szerepe a vetélés megakadályozásában

A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium álláspontja és a hazai gyakorlat

A magyarországi Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium álláspontja szerint (a szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.) magas kockázatú terheseknél fenyegető koraszülésnél természet-azonos progeszteront kell alkalmazni és nem progesztint. Másrészt izomba adott injekcióról beszélnek, ami rávilágít a szájon adott progeszteron hatástalanságára:

„Magas kockázatú terheseknél (anamnaesisben koraszülés) prophylacticusan (15-20. héttől a 36. hétig) alkalmazott intramuscularis progesteron kezeléssel (pl. inj. 17 alpha-hydroxyprogesteron caproat hetente 250-500 mg im.) csökkenthető a koraszülés (azon belül a 32. hét előtt bekövetkező koraszülés is) valamint az alacsony születési súly (<2500 g) és az intraventricularis vérzés, a necrotizáló enterocolitis kockázata." (Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja, Fenyegető koraszülés, Készítette: A Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium , Egészségügyi Közlöny 3. szám 1508-17. oldal)

Ennek ellenére a hazai gyakorlatban azt látni, hogy a meddőségi specialisták kivételével még mindig előfordul, hogy a nőgyógyász szintetikus progesztint ad (Duphaston) vetélés megelőzésére. Ezzel kapcsolatban nem tudtam kutatást végezni adatszolgáltatási és etikai nehézségek miatt.

A hazai paradox helyzetet megvilágítja – és példaként hoztam a dolgozatba – többek között a www.koraszulesmegelozes.hu információs weboldal is, amit több szülész-nőgyógyász és egy neonatológus hozott létre közhasznú céllal, hogy segítsenek az édesanyáknak és a szakembereknek, hogy minél több koraszülést meg lehessen előzni. A oldalon a koraszülés megelőzésével kapcsolatos információkat tanulmányokkal is alátámasztják; azok mindegyikében a természetes progeszteron szerepel, mint sikeres hormon a koraszülés megelőzésében. Ugyanakkor, amikor arra kerül a sor, hogy felsorolják a konkrét gyakorlatban alkalmazott gyógyszereket, a listában együtt adják meg a természetes progeszteront tartalmazó készítményekkel a szintetikus, Dydrogeszteron tartalmú Dupastont is…!!! A weboldal megfelelő menüpontjának kivonata az 6. számú mellékletben található.

A kifejezetten haladó gondolkodású meddőségi szakemberek komoly hangsúlyt fektetnek arra, hogy várandós kismamáik, csak valódi progeszteront kaphassanak!

Tény és való, hogy a ma napig hazánkban a protokoll szerint adható Dydrogeszteron, ezért amikor az orvos ezt írja fel, papíron megfelel az elvárásoknak. Ezzel szemben a valóság az, hogy ezzel komoly veszélynek teszi ki a kismamát és magzatát, és lehet, hogy nem is tud róla.

Miért adnánk mást, mint valódi, természetes progeszteront, aminek nincs és nem is lehet mellékhatása? Nézzük, mi is a progeszteron és miből válogatnak azok a szakemberek, akik helyesen természetes progeszteron adnak a kismamáknak:

Exogén természet-azonos (bioidentikus) progeszteron:

A természet-azonos (bioidentikus) progeszteron lényege az, hogy molekulaszerkezete egy az egyben megegyezik a sárgatest vagy mellékvesék által kiválasztott progeszteronéval. Először 1930-ban sikerült előállítani természet-azonos progeszteront a Pennsylvania-i Egyetemen, Prof. Russell Marker-nek, méghozzá diosgeninből (a Mexikóban honos vad yam gyökérből), néhány molekulát kihasítva a növényi vegyületből. Az így kapott vegyület molekulaszerkezete egy az egyben megegyezik a sárgatest vagy mellékvesék által kiválasztott progeszteronéval.
Amenyiben az endogén, azaz a saját szervezetünk által megtermelt progeszteronból nincs elég, a külső pótlásra az alábbi lehetőségek állnak rendelkezésünkre:

(A) Progeszteron injekció (Pl. Prolutex): régi progeszteron pótlási módszer, mivel tanulmányok sora ír arról, hogy szájon át nincs sok értelme pótolni a progeszteront, mert a máj szinte percek alatt lebontja (lásd felezési idő). Ez a szubsztitúció egy olajos oldat, amit izomba kell adni, épp ezért a kivitelezés több, mint körülményes és kifejezetten fájdalmas, hiszen a leendő kismama belázasodhat, a beadás helye bedagathat, begyulladhat. Egyébként nincs mellékhatása.

(B) Mikronizált progeszteron tabletta szájon át (Pl. Utrogestan, Progesterone Exceltis): kényelmes, de alacsony hatékonyságú módszer, hiszen a máj szinte percek alatt lebontja. Ha pl. 200 mg-ot veszünk be, abból kb. 20 mg fog hasznosulni, azaz 180 mg lebomlik a máj által. Ezt a módszert semmiképpen sem nevezhetjük hatékonynak, mert fölöslegesen terheljük a szervezetet (emésztőrendszert, májat, vesét).

(C) Progeszteron hüvely gél (Pl. Crinone, itthon az Utrogestant is alkalmazzák hüvelyen át): az elmúlt években nyílt titok már, hogy sem a progeszteron szájon át való adása, sem az injekció nem valódi megoldás, ezért megpróbálták a hüvelyen át bejuttatni! Az ötlet valószínűleg az ösztrogén tartalmú hüvelykrémektől volt vezérelve, hiszen a progeszteront egyáltalán nem szükséges hüvelyen át bevinni. Ugyanis akár injekcióban, akár orálisan, akár bőrön vagy nyálkahártyán keresztül visszük be, szisztémásan hat; azaz a véráramba jut és az egész szervezetben keringve ahol szükség van rá, ott belép a célsejtekbe és elvégzi feladatát. Így nem szükséges ott bevinni helyileg, ahol a hatást ki szeretnénk váltani. Hüvelyen keresztül alkalmazva az a probléma, hogy onnan könnyen kifolyik, illetve a méhszájat irritálja, így a méhszáj nyálkahártyája begyulladhat és vérzést okozhat. Ez pedig nem szerencsés, hiszen az a várandós nő, aki épp vetélés elkerülése végett használja, a vérzést látva azt fogja hinni, hogy a vetélés indult be, pedig csak a felszini vérzése van. Ezen túl nem szerencsés semmilyen felesleges anyaggal (vivőanyag) terhelni a hüvelyt, tekintettel érzékeny ph-jára. Ennél egyszerűbb megoldás is van, méghozzá a transzdermális alkalmazás.

(D) Természetes progeszteron krém (pl. Women's Cream): transzdermálisan, azaz bőrön át tökéletes, akár 99%-os hatékonysággal tudjuk bevinni a progeszteront. Ún. bioaktív progeszteron, minden egyes mg-ja hasznosul, tökéletesen kikerülve a máj bontófolyamatait és az emésztőrendszert. Egyszerű, gyors, hatékony, nincs irritáció, nem folyik ki, nem helyileg kell kenni, hanem csupán vékony bőrfelületre a gyorsabb felszívódás érdekében. Teljesen természet-azonos, 1 percen belül a vérramban van, 20 percen belül pedig sejten belül és aktív hormonhoz illően végzi a feladatát. (20 percen belül kimutatható nyálból (nem szérumból)), a tetőzés kb. 4 órával a bőrön keresztüli bevitel után következik be és a biológiai vagy eliminációs felezési idő 30-40 órára tehető.

Összehasonlítás végett…:

Alkalmazási forma	Felezési idő
Orális progeszteron	5 perc, ha mikronizált formában adják, akkor kinyújtható 2-3 órára) (17-hydroxyprogeszteronná bontja a máj)*
Vaginális progeszteron	9-14 óra*
Transzdermális progeszteron:	30-40 óra***

* https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_(medication)#cite_note-Simon1995-24
**https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_(medication)#cite_note-Simon1995-24
** * https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_(medication)

Biológiai vagy eliminációs felezési időnek nevezzük azt az időtartamot, amely alatt a szervezet a felvett vagy véráramba juttatott gyógyhatással rendelkező anyag mennyiségét a felére csökkenti. Jelölése T1/2. Az eliminációban biológiai, fizikai és kémiai folyamatok együttesen vesznek részt. A gyógyszertanban, ezen belül a farmakokinetikában használatos felezési idő megadja azt az időtartamot, ami alatt a vérbe jutott gyógyszer koncentrációja a felére csökken. Habár ebben a folyamatban is több tényező játszik szerepet, a májon keresztül történő elimináció a legjelentősebb a szteroidok esetében (https://hu.wikipedia.org/wiki/Felez%C3%A9si_id%C5%91)

Amennyiben biológiailag aktív transzdermális (bőrön keresztül bevitt) valódi progeszteront alkalmazunk, a hatóanyagot a bőrön keresztüli bejutást követően percekkel már a vörösvértestek szállítják oda, ahova kell. Ezzel a módszerrel, ha beviszünk pl. napi 40 mg-ot aterhesség támogatásra, mind a 40 mg hasznosul.

A természetgyógyászati megközelítésű orvoslásban és a haladó szemléletű nyugat-európai és amerikai orvosok arra törekszenek, hogy abban az időszakban segítsenek, amikor még a placenta nem termel. Amint a placenta elkezdi a termelést, kevesebb külső segítségre van szükség, ugyanakkor többszörös vetélés után érdemes folytatni a pótlást legalább a terhesség 20. hetéig, de akár 9 hónapon keresztül is.

26. ábra: Placenta a háttérben

Fontos, hogy szülés előtt kb. 1 héttel meg kell szüntetni a progeszteronpótlást, hogy külsőleg ne akadályozzuk meg azt a hormonális interakciós folyamatot, ami beindítja a szülést: a magzat, amikor készen áll a világrajövetelre elkezd kortizolt termelni, aminek hatására leesik a progeszteron szint az anya szervezetében, ami pedig azt eredményezi, hogy beindulhatnak a méh összehúzódások.

A meddőségi kezelések veszélyei

1999. november 6-án, a The Lancet (a világ legelismertebb orvosi szaklapja) arról számolt be, hogy Ausztráliában egy nagyon komoly tanulmány kétséget kizáróan rávilágított a meddőségi kezelések veszélyeire. A tanulmány orvos-kutatói közel 30.000 nőt vontak be, akik részt vettek ún. *in vitro* fertilizációban, azaz lombikbébi programban.
Azoknál a nőknél, akik legalább egyszer végigcsináltak egy szuper-ovuláció programot (olyan erős tüszőérést serkentő gyógyszerekkel való stimuláció, mint pl. a Clostilbegyt), 2-szer nagyobb eséllyel fordult elő mellrák és 5-ször nagyobb eséllyel a méhtest (endometriális) rák. Azoknak a nőknek, akik meddők voltak (ismeretlen, ugyanakkor feltételezhető okokból), 3-szor nagyobb esélyük volt a petefészekrák kialakulására és 5-ször nagyobb esélyük a méhtest, vagyis endometriális rákra.
Mivel a kutatók jogosan azt a következtetést vonták le, hogy a meddőségi kezelések alatt alkalmazott erős hormonkészítmények növelték a rák esélyét, illetve már kialakulóban lévő rákos folyamatokat felgyorsítottak, arra kérték a szakmát, hogy alaposabb előzetes kivizsgálásnak vessék alá a nőket, mielőtt asszisztált reprodukciós programban vesznek részt. (Venn, Watson, Bruinsma, Giles, Healy, 1999)

Ez igazán logikus lehet még maga az érintett laikus nő számára is, hiszen ha egy nő meddő, akkor valamilyen hormonális egyensúlytalanság feltételezhető a háttérben, pl. anovuláció és így ösztrogén-dominancia. Ha egy ilyen hormonális állapotban lévő nő szervezetét még több ösztrogén termelésére kényszerítjük tüszőérés serkentő gyógyszerekkel, hogy több tüszőt érleljen, akkor kitesszük a még nagyobb ösztrogén-dominanciának!

Dr. Lee munkája a nőkért

Dr. John Lee világ életében igyekezett felhívni a szakma figyelmét, hogy legtöbbször a meddőség hátterében a sárgatest-elégtelenség áll,- azaz nincs kielégítő progeszteron termelés ovuláció után, így nincs ami gondoskodna a beágyazódásról, életben maradásról a placenta kialakulásáig (lásd 10-12. terhességi hetekig).

Márpedig ez az állapot a terhesség létre nem jöttéhez vagy annak elveszítéséhez vezet… arról már nem is beszélve, hogy a sorozatos nem-kielégítő progeszetron termelődés ösztrogén-dominanciához vezet, ami pedig komoly nőgyógyászati betegségekhez, vagy akár nőgyógyászati rákfajtákhoz.

Az Egyesült Államok és Norvégia haladó, független szakorvosai évtizedek óta transzdermális természet-azonos progeszteronpótlással segítik a meddő nőket, azzal kezelik a sárgatest elégtelenségüket, segítik a teherbeesést és támogatják a létrejött terhességeiket, minden veszély és mellékhatás nélkül.

Ezt a lehetőséget nagy részben John R. Lee, M.D., norvég származású amerikai orvosnak köszönhetik nők milliói. Dr. Lee nemzetközileg ismert és elismert családorvos, endokrinológus (a Harvard Egyetemen és a Minnesotai Orvosi Egyetemen végzett), nevéhez fűződik a természetes progeszteron kutatása elindítása. Folyamatosan előadásokat tartott, könyveket, orvosi cikkeket és tanulmányokat írt, továbbképzéseket tartott orvos kollégáinak az egész világon. Ugyanakkor betegeivel napi kapcsolatban állt, így egyszerre volt kutató és gyakorló orvos, ami ritka, s melynek hála el tudta juttatni az érintett nőkhöz, valamint más endokrinológusokhoz az egészen addig csak kutatóorvosok körében ismert óriási tudást a progeszteron hatásairól és jelentőségéről. Azóta orvoscsoportja folytatja munkásságát. Bővebb önéletrajzát lásd a 7. számú mellékletben.
Dr. Lee úgy ajánlja, hogy ne éljünk szintetikus progesztinekkel, hiszen azok versenyezni kezdenek a progeszteron kötőhelyekért, így a progesztin további alkalmazása blokkolni fogja a saját és/vagy a természetazonos progeszteron hatását.

Szintetikus progesztagének (a továbbiakban progesztinek)

A szintetikus progesztagének megnevezése az alábbiak lehetnek: szintetikus progesztogének, gesztagének, progesztinek (utóbbi nemzetközi, elsősorban amerikai elnevezés)

A progesztinek története

Leggyakrabban a fogamzásgátlókban találkozunk velük, az etinil-ösztradiol mellett és történetük is innen indult. A minipillek (azaz csak progesztogén tartalmú tabletták) megjelenése későbbre tehető, ahogy azt a progesztinek generációinál majd látni fogjuk.

A progesztineket azért fejlesztették ki, mert hamar megtapasztalták, hogy a progeszteron felezési ideje* orális alkalmazásnál nagyon rövid. Ezért kifejlesztettek olyan vegyületeket, amelyek a progeszteront voltak hivatottak mimikálni, de hatásukban jóval erősebbek voltak (erősebb affinitás a receptorok felé).

*A gyógyszerkiürülés sebességére legszemléletesebb paraméter a felezési idő (T1/2):, amely azt mondja meg, mennyi idő alatt feleződik a plazmakoncentráció. Ha például a felezési idő 6 óra, és a kiindulási koncentráció 1 mg/L volt, akkor 6 óra múlva a koncentráció 0,5 mg/L, 12 óra múlva 0,25 mg/L lesz.

Így minimális kémiai szerkezet változtatással olyan erőteljes, hosszan ható vegyületeket tudtak kifejleszteni, hogy a kombinált fogamzásgátlókban az etinil-ösztradiol (szintetikus ösztrogén) mellé végre tudtak mit tenni, kivédendő az ellensúlyozatlan ösztrogén kellemetlen hatásait.
A csak szintetikus ösztrogén tartalmú fogamzásgátlókról kiderült, mennyi mellékhatást, daganatos megbetegedéseket okozott. Tehát a progesztinek kifejlesztésének hátterében az az igény állt, hogy a nőknek olyan fogamzásgátlót hozzanak létre, ami a női ciklust fenntartó hormonokat együtt tartalmazza, kivédve így az ellensúlyozatlan ösztrogén káros hatásait, felismervén azt a tényt, hogy a porgeszteron az, ami az ösztrogént ellensúlyozni képes.

Míg a természet-azonos (bioidentikus) progeszteron molekulaszerkezete egy az egyben megegyezik a sárgatest vagy mellékvesék által kiválasztott progeszteronéval, ezzel szemben a szintetikus analógok molekulaszerkezete NEM egyezik meg a szervezetben amúgy megtalálható endogén progeszteronéval.

A törvények szerint, a szervezetünk által előállított természetes hormonok nem szabadalmaztathatóak, mert ezek a természetben természetes formában fellelhetőek. Így logikusan nem a bioidentikus progeszteronkészítmények előállítása lett a cél… A gyógyszercégek a természetes progeszteron molekulát átalakítva, illetve más hormonból, például tesztoszteronból kiindulva létrehoztak egy szintetikus vegyületet (utóbbiak tesztoszteron receptorhoz is kapcsolódni fognak, azaz androgén hatásuk is lesz, mint mellékhatás), hogy ily módon az új vegyület létrehozásával szabadalmi védelemre tegyenek szert, annak minden gazdasági vonzatával együtt illetve felszabaduljanak a versenyben való részvétel nyomása alól. A törvények ugyanis jogosan nem engednek természetben előforduló molekulaszerkezeteket levédetni, de ha a természetben előforduló progeszteron molekulaszerkezetét akár egyetlen atommal is megváltoztatják, létrehoznak egy természetben elő nem forduló vegyületet, ami már gond nélkül levédethető és profitot hoz a gyógyszeripari cégeknek. Sokszor ezek a cégek finanszírozzák a kutatásokat is, így érdemes azokat ezt a tényt szem előtt tartva olvasni.

A progesztinek hatása és mellékhatása

A módosított molekulaszerkezetű vegyület már kis dózisban is nagyon hatékony, szájon át adható, nem bontja le a máj és a felezési ideje több tízszerese a természetesnek, és nem konvertálódik tovább más hormonokká (pl. kortizollá). Így a gyártók fentebb részletezett céljának épp megfelelt.

Mivel eredetileg a progeszteront hivatottak mimikálni, a módosított molekulaszerkezet miatt az üzenet, amit közvetítenek a sejtek között, más lesz, így eltérő biológiai választ váltanak ki a szervezetünkben, mellékhatásaik lesznek. Például: ödéma, migrén, csökkent nemi vágy, ingerlékenység, hangulatingadozás, fejfájás.
A progeszteronnak fenntartott receptorokon át jutnak be a sejtekbe. Versengeni kezdenek a receptor- ill. kötőhelyekért, s mivel nagyon erős affinitásuk van azok felé, így kizárják a progeszteront a saját receptoráról. A progeszteron nem fogja tudni kifejteni hatását, ha ezekkel a szintetikus hormonokkal együtt szedjük!

Ugyancsak az erős affinitásuknál fogva, a receptorra kifejtett hatásuk sokkal erősebb, közel 100-szorosa a természetes progeszteronhoz képest. (ezért hatékonyak már kis dózisban is).
Míg a természetes progeszteron hatása az, hogy leállítja a vastagodást és minőségi előkészítéseket tesz a beágyazódás érdekében, a szintetikusak azt úgy viszik túlzásba, hogy annyira elvékonyítják a méhnyálkahártyát, hogy még a menstruáció is elmaradhat.
Ebből is látszik, hogy a várandósság megtartására csak olyan progesztin alkalmazható egyáltalán, ami nem vékonyítja el a méhnyálkahártyát, ilyen pedig egyedül a Dydrogeszteron tartalmú Duphaston ® (lásd később részletesen).

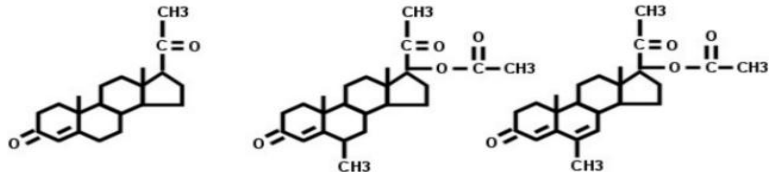
Egyik fő mellékhatásuk az androgén hatás (aknék, szőrösödés, hajhullás), mert bizonyos progesztineket tesztoszteronból módosítanak, melynek köszönhetően rákapcsolódnak a tesztoszteron receptorokra is és nemkívánatos androgén tüneteket okoznak. Bizonyos progesztinek még a glükokortikoidok és a mineralokortikoidok receptoraira is képesek csatlakozni, ezzel az egyik legklasszikusabb mellékhatást, az ödémát okozva.

Bár a progesztinek eredetileg a progeszteront hivatottak mimikálni, a módosított molekulaszerkezet miatt az üzenet, amit közvetítenek a sejtek között, más lesz, így más üzenetet adnak le a sejtmagnak, ezzel eltérő biológiai választ váltanak ki a szervezetünkben, azaz mellékhatásokat okozhatnak: többek között annyira elvékonyítják a méhnyálkahártyát, hogy még a menstruáció is elmaradhat.

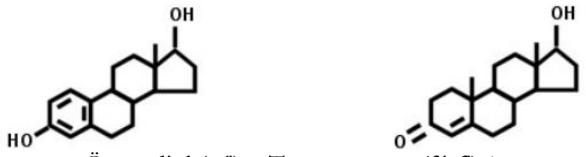
A progeszteronnak fenntartott kötőhelyen át jutnak be a sejtekbe, és mivel nagyon erős affinitásuk van a receptorok felé, lefoglalják azokat más hormonok elől, így kizárva az endogén (vagy a külső, természet-azonos származékot, amit sajátjaként ismer fel a szervezet, hiszen teljesen azonos a molekulaszerkezetük) progeszteront a saját receptoráról, ami így nem fogja tudni kifejteni a megfelelő hatást.

A különböző generációs készítmények más és más mellékhatásokkal bírnak, attól függően, hogy menyire receptor-szelektívek. A kiindulási anyagtól függ, hogy milyen hormonok felé lesznek nagy affinitással, melyek receptoraira kapcsolódnak rá. Az 1. és a 2. generációs progesztinek nagy részét is tesztoszteron származékból fejlesztették ki, így azok az androgén receptorokra is rácsatlakoznak, ezzel megalapozva az androgén mellékhatásokat (aknék, szőrösödés, hajhullás). A 2. és 3. generációsak mineralokortikoidokra receptor-szelektívek, ami miatt ödémát okoznak (részletesebben a A progesztinek generációin át a Dydrogeszteronig c. fejezetben).

A progeszteron az, amit a szervezetünk termel. A Provera® és a Megestrol szabadalmazott szintetikus hormonok, komoly mellékhatásokkal. Lássuk a molekulaszerkezetüket:



Progeszteron (valódi) – Provera® (mesterséges) – Megestrol (mesterséges) *



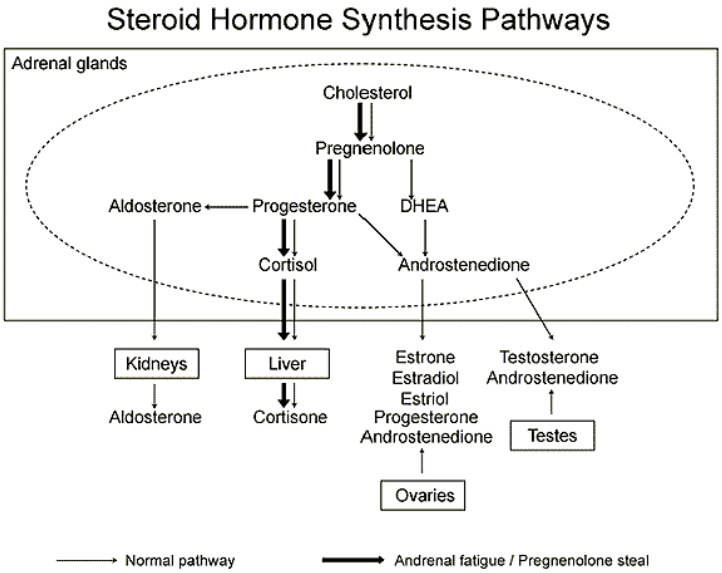
Ösztradiol (nő) – Tesztoszteron (férfi) *

*http://www.hormonharmonia.hu/a-krem/mi-a-kulonbseg-a-termeszetes-progeszteron-es-a-szintetikus-progesztin-kozott/

Az ösztradiol és a tesztoszteron nagyon hasonló molekulaszerkezetek. Mégis ezektől függ az állatok és az emberek nemisége! Az ösztradiol a másodlagos női jegyekért felelős női hormon, a tesztoszteron pedig az elsőszámú férfi hormon, mely a férfias jegyekért felel.

Ha a molekulák szerkezetének ilyen apró eltérései felelősek a nő és a férfi közti különbségért, logikus, hogy a szintetikus hormonok apró molekulaszerkezetbeli eltéréseik miatt mellékhatásokkal járnak.

A progesztinek nem képesek átalakulni más hormonokká, köztük kortizollá sem...
Mivel a progeszteron a prekurzora a kortizolnak, egy megfelelő progeszteron szint kell ahhoz, hogy megfelelő válaszképességet tudjon adni az egyén a stresszre. Ez minden nőnek (és férfinál) így van, a várandósság alatt pedig kifejezetten fontos. Ugyanis a várandósság alatti stressz (amely alatt értjük az eustresszt és distresszt egyaránt) direkt befolyással lesz a várandós nő progeszteron szintjére, hiszen tartósan fennálló krónikus stressz esetén a normálistól jóval nagyobb mennyiségű kortizolra lehet szükség a várandós szervezetében, amely a progeszteron szintjének csökkenésével fog járni. Ez pedig egy nemkívánatos állapot egy várandós nő szervezetében.



27. ábra Szteroid hormonok szintézise

A progesztinek alkalmazása

A progesztineket 90-95%-ban orálisan (szájon át) alkalmazzák, kis százalékban pedig méhen belüli eszközként.

(A) Elsősorban fogamzásgátlókban találjuk meg, hiszen ez a vegyület elvékonyítja a méhnyálkahártyát, így megakadályozza a beágyazódást, sőt, a kémiai terhesség létrejöttét is, mivel a visszacsatolás révén leállítja az ovulációt is:

- Kombinált fogamzásgátlókban második komponensként az etinil-ösztradiol mellett szerepelnek.
- Hormon tartalmú méhen belüli fogamzásgátlók önálló komponense.
- Minipillek hatóanyaga (csak progesztogén tartalmú fogamzásgátlók)

(B) Korábban alkalmazták őket hormonpótló terápiában (HRT, menopauza esetén), ezen a téren alkalmazásuk egyre inkább szorul vissza, tekintettel a rengeteg mellékhatásra,

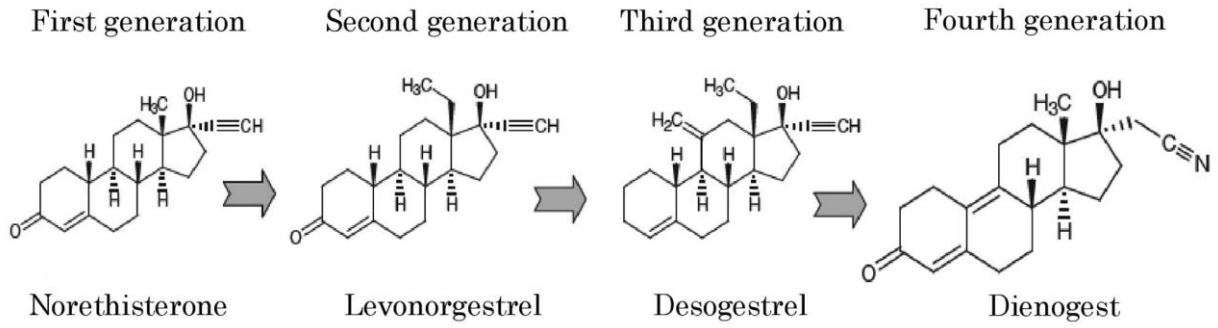
(C) Esemény utáni tabletták (72 órás tabletta) hatóanyaga, melyek csak progesztogént tartalmaznak. Ezek olyan nagy dózisú, erős progesztin az alapanyaguk, amivel a receptorokat be lehet csapni és kiváltani a várt hatást, a méhnyálkahártya ledobódását. A gyógyszert úgy fejlesztették ki, hogy a ciklus normál hormonszint esései mimikálódjanak, ugyanis a menstruáció a ciklus végén azért jön meg, mert a progeszteron szint leesik (ha nincs megtermékenyítés, akkor a HCG nem ad utasítást a sárgatestnek a progeszteron termelés fenntartására, tehát annak szintje természetes módon leesik, leválik a méhnyálkahártya). Tehát ezek az esemény utáni tabletták olyan nagy dózisú progesztint juttatnak a szervezetbe, amiben a receptorok szinte fuldokolnak, mert sokszoros erősségű a bejutott hatóanyag, a következő napon viszont a megvonás miatt (óriási progeszteron szintesést váltanak ki), leszakad a méhnyálkahártya, ezzel akadályozva meg a beágyazódást.

(D) Ösztrogéngátlóként alkalmazzák ösztrogén-dependens állapotoknál, mint például endometriózis kezelésére.

A progesztinek generációin át a Dydrogeszteronig

Igloi Syversen alapján, aki idézi prof. Dr. Papp Zoltán endokrinológus 2009-es előadását, áttekintjük a progesztinek történetét: A szintetikus progesztagének (progesztinek) fejlesztése során a dózis csökkentése mellett jelentős szerepe volt a készítmények minőségi fejlesztésének is. A kutatás a szelektív gesztagének kifejlesztésére irányult, amelyeknek a kifejezett progeszteron-hatásai erősebbek, kis adagban is jól érvényesülnek, s mentesek az androgén hatásoktól.
Ugyanis a kezdetben használt fogamzásgátlók gesztagén komponenseiről kiderült, hogy kedvezőtlen lipidprofilt eredményeznek, ugyanakkor hatásuk nem specifikus, így androgén-, mineralokortikoid- és glikokortikoid-hatással is rendelkeznek (mert ezekhez a receptorokhoz is kötődtek). Az androgénhatás következménye az aknée és a hirsutismus, a mineralokortikoid- és glikokortikoidhatás következménye a só- és vízvisszatartás (ödéma), és a puffadás.

A fejlesztés során így jutottak el az 1. generációs noretiszteron/norethindron-tól (ma már nem is használatos) a 2. generációs levonorgestrelhez és a 3. generációs desogestrelhez, norgestimathoz és gestodenhez, valamint a 4. generációs dienogesthez és drospirenonhoz.
(lásd lentebb táblázat)



28. ábra: Progesztinek generációi

Többségük a tesztoszteron kémiailag módosított származéka, azaz 19-nortesztoszteron-származékok.

Table 1

Activity of Progestin Agents

Generation	Progestin	Estrogenic	Progestational	Androgenic
First	Norethindrone	++	++	++
	Ethynodiol diacetate	++	+++	+
	Norgestrel	–	+++	+++
	Norethindrone acetate	++	++	++
Second	Levonorgestrel	–	++++	++++
Third	Norgestimate	–	++	++
	Desogestrel	+/–	++++	++
Fourth	Drospirenone	–	+/–	–

+/– indicates low to no activity.
– indicates no activity.
Source: References 3, 8, 18.

29. ábra A táblázat bemutatja a 4 generációra felosztott progesztineket, a hatóanyagok nevei mellett jelölve vannak az ösztrogén-szerű, progeszteron-szerű és tesztoszteron-szerű, azaz androgén hatások (++++ a maximum).

Az 1. generációs progesztinek kis mértékben képesek utánozni a progeszteront és van némi ösztrogén-szerű hatásuk is, valamint van androgén hatásuk is, de kevesebb, mint a 2. generációsoknak. Például az Ethynodiol Diacetát hírhedt arról, hogy köztivérzést okoz.

A 2. generációs progesztineknek különböző mértékben van androgén és ösztrogén-hatásuk is. Jellemzően erősen utánozzák a progeszteront és anti-ösztrogénhatásúak, viszont erős androgén hatásúak is.

Ide tartozik a Levonorgestrel, a világ legnépszerűbb progesztinje fogamzásgátlókban, mely erősen androgén hatású és negatívan befolyásolja a szérum lipoprotein szintjét. 72 órás tabletták alap hatóanyaga! (Yuzpe 1974).

A 3. generációs készítmények progeszteronhatás szempontjából már receptor szelektívebbek, ezek jelentenek a legkevesebb androgén hatást. Ezért pl. a Norgestimate-t akne ellen írják fel.
Ide tartozik a Desogestrel, amely erősen mimkálja a progeszteront és kevésbé androgén illetve ösztrogén-hatású. A gyártó álláspontja és a gyártó által közvetetten fizetett kísérletek szerint kevesebb mellékhatása van, mint pl. akné, hízás, stb. Viszont magas trombózis rizikó-faktora van

A 19-nortesztoszteron-származékok közül a hibrid progesztinnek nevezett dienogest (Visanne – endometriózis gyógyszere), illetve a 19-norprogeszteron-származékok receptor szelektívebben, szinte csak progeszteron-receptorokhoz kötődnek, ezért szignifikáns antiandrogén-hatással rendelkeznek, de az ezeket tartalmazó fogamzásgátlók még nem elérhetők hazánkban. Ezek a legújabb generációs gesztagének jól kombinálhatók az etinil-ösztradiol kis adagjaival, és mentesek az első generációs gesztagének gyakori mellékhatásaitól (testsúlynövekedés, acne, fejfájás, hányinger).

A szakma tovább dolgozik a biztonságos, hatékony, innovatív és alacsony hormontartalmú fogamzásgátló tabletták és módszerek kifejlesztésén.

Érdekesség, hogy a legutóbbi termékeik, a már negyedik generációsnak számító drospirenon tartalmú fogamzásgátló tabletták már nem az előzőek továbbfejlesztett változata, hanem teljesen új generációs termékek (az ún. 17a-spirolactone-ból állítják elő, nem pedig 19-nortestosterone származékokból, mint az előbbieket). Kevésbé androgén hatású. A legújabb generációs hatóanyag nem titkolt célja a vízvisszatartás miatti súlygyarapodás felszámolása. Anti-androgén tulajdonságának köszönhetően már nincsenek rossz hatással a bőrre, nem idézik elő a haj zsírosodását és az aknék kialakulását.* Azonban okozhat magas kálium szintet, ezért azok a nők, akiknél vese, máj vagy mellékvese probléma van, nem használhatják.

* https://www.uspharmacist.com/article/selecting-and-monitoring-hormonal-contraceptives-an-overview-of-available-products

Jellemzően a 3. és 4.. generációsok a legkevésbé androgének (norgestimate, desogestrel, és a drospirenone). Ugyanakkor pont ezek azok, amelyeknél a vérrögképződés esélye még magasabb!

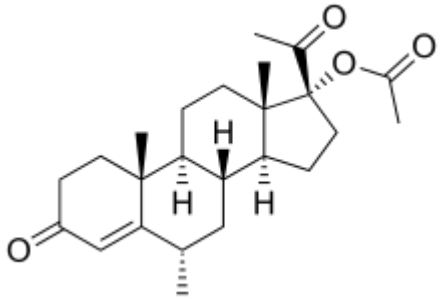
A dydrogesterone (Duphaston ® hatóanyaga) egy atipikus progesztin (ezért nem is szerepel a táblázatban sem). Nem gátol ovulációt és nem kapcsolódik egyéb szteroidok receptoraira, így nincs is más hormonális hatása, mint pl. androgén hatás.

Mellékhatások pre- és perinatális szemszögből – Dydrogesterone pro és kontra

Példaként, a pre- és perinatális időszak szempontjaira fókuszálva lássunk egy olyan progesztint, amit mint látni fogjuk nem szoktak várandósság megtartására adni, nem véletlenül

Medroxyprogesterone acetate

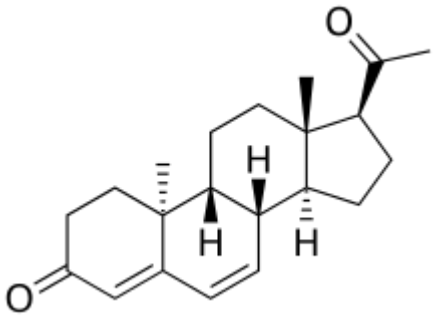
A világ egyik legismertebb progesztinje, a medroxyprogesterone acetate (Provera®), több vizsgálat szerint is kóros vérrög-képződést, vízvisszatartást (ödémát) aknékat, kiütéseket, súlygyarapodást és depressziót okoz. Nem csak a progeszteron receptoraira kapcsolódik, hanem egyéb glükokortikoid, androgén és mineralokortikoidok receptoraihoz is.



30.ábra: Medroxyprogesterone acetate

Egy 1993-as amerikai orvosi kézikönyvn (PDR=Physician's Desk Reference) a teljesség igénye nélkül feltár a Provera® (medroxiprogeszteron-acetát) mellékhatásai közül néhányat, többek között arra figyelmeztet, hogy a terhesség első négy hónapjában történő szedése esetén, növekszik a születési rendellenességek (szív- és végtagrendellenességek) kockázata.

Dydrogesterone



31. ábra: Dydrogesterone

A hatóanyag neve dydrogesterone (Duphaston ® márkanév alatt értékesített gyógyszer). Ezt a progesztint - az előzővel ellentétben - alkalmazzák várandósság megtartására még hazánkban a mai napig is, annak ellenére, hogy 2008. márciusában az Egyesült Királyságban, USA-ban és Ausztráliában bevonták, és erről WHO jelentés is készült.

Ez egy különleges/atipikus progesztin, ún. retro-progesztin, nem tartozik egyetlen korábban említett kategóriába sem. Orálisan alkalmazzák. Fiziológiai dózisban adva nem gátol ovulációt. Nem vékonyítja el a méhnyálkahártyát (ami nélkül a várandósság nem maradna fenn) és nem kapcsolódik egyéb szteroidok receptoraira, így nincs is más hormonális hatása, mint pl. androgén hatás.

Az 1950-es években fejlesztették ki és először 1961-ben alkalmazták klinikai körülmények között.
Alkalmazási területek: vetélés, ismétlődő vetélés, diszfunkcionális méhvérzés (hormonális), sárgatest elégtelenség, dysmenorrhea, endometriózis, másodlagos amenorrhea, szabálytalan ciklus, PMS, HRT. Mellékhatásai közt megtaláljuk a rendellenes vérzést, fejfájást, hányingert, szédülést, alhasi puffadást, mellfeszülést, mellfájdalmat, kiütéseket. (https://en.wikipedia.org/wiki/Dydrogesterone)

A készítmény magyar betegtájékoztatója szerint gyakori mellékhatásai lehetnek a migrén, fejfájás,- hányinger, érzékenység vagy fájdalom az emlőkben, szabálytalan, erős vagy fájdalmas vérzés, a ciklus elmaradása vagy a normálisnál ritkább jelentkezése, kevésbé gyakoriak a testsúlygyarapodás, szédülés, depressziós hangulat, hányás, allergiás bőrreakciók, mint kiütés, súlyos viszketés vagy csalánkiütés. * A teljes betegtájékoztatót lásd a 9. számú mellékletben.

* (https://www.hazipatika.com/gyogyszerkereso/termek/Duphaston%20%C2%AE_10_mg_filmtabletta/8927)

Elérhető Európa-szerte, de az USA-ban, az Egyesült Királyságban és Ausztráliában bevonták 2008 márciusában. Az alábbi WHO jelentés ellenére és számos lentebb idézett kutatás ellenére ez hazánkban nem történt még meg. S bár a meddőségi szakemberek nem alkalmazzák, a nőgyógyászati ellátás keretében még felírják fenyegető vetélés esetén, pedig rendelkezésre állnak természetes progeszteron tartalmú gyógyszerek és készítmények is.

Magyar fordítás (Forsítota: Eperjesi Katalin):

„Dydrogesterone visszavonása kereskedelmi okokból
Az Egyesült Királyságban a Dydrogesterone (Duphaston ®) visszavonásra kerül a piaci forgalomból 2008 márciusától, kereskedelmi okokból. A Dydrogesteronet több indikációval engedélyezték, beleértve a fenyegető vagy visszatérő vetélést, a diszfunkcionális méhvérzést, és a hormonpótló terápiát.
Egy nyilvános értékelő jelentés felülvizsgálta a bizonyítékokat a progeszteron és a dydrogesterone hatásosságát illetően terhesség fenntartása esetén olyan nőknél, akiknél a diagnózis fenyegetett vetélés volt vagy ismétlődő vetéléseken voltak túl.
Több évtizedig a progeszteront és a progesztogéneket (mint például a Dydrogesteront) a korai terhesség fenntartására használták. Úgy tűnik azonban, hogy ez a gyakorlat elméleti megfontolásokon alapszik, semmint azok hatékonyságának szilárd bizonyítékain.
Bár a hatékonysági vizsgálatok módszertani és etikai nehézségeit is figyelembe kell venni, a
a bizonyítékok nagy része általában gyenge a mai szabványokhoz képest.
Hivatkozás: Gyógyszerek és Egészségügy Termékek Szabályozó Hivatala (MHRA) információja
Kiadta: http://www.mhra.gov.uk/”

WHO Drug Information Vol 22, No. 2, 2008

Regulatory Action and News

Dydrogesterone withdrawn for commercial reasons

United Kingdom — Dydrogesterone (Duphaston ®) is to be withdrawn from the market from March 2008 for commercial reasons. Dydrogesterone was licensed for use in several indications, including threatened or recurrent miscarriage, dysfunctional uterine bleeding, and hormone replacement therapy.

A Public Assessment Report has reviewed evidence for the efficacy of progesterone and dydrogesterone in the maintenance of pregnancy in women with threatened miscarriage or recurrent miscarriage.

For several decades, progesterone and progestogens (such as dydrogesterone) have been used to maintain early pregnancy. However, this practice seems to have been based on theoretical considerations rather than robust evidence of efficacy. Although the methodological and ethical difficulties associated with conducting efficacy trials in these indications need to be considered, the quality of much of the evidence is generally poor relative to today's standards.

Reference: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) information release. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation

mg daily for up to five days). Lumiracoxib was not widely used in Australia until it was included on the Pharmaceutical Benefits Schedule (PBS) in July 2006.

Following the evaluation of trial data showing that the efficacy of a 100 mg daily dose was comparable to that of the 200 mg dose, a 100 mg tablet was registered for use in Australia in June 2007 for the relief of symptoms of osteoarthritis. In the 12 month period up to the end of July 2007, 567,903 prescriptions for lumiracoxib were dispensed in Australia.

In March 2007, the first Australian report of serious hepatotoxicity associated with the use of lumiracoxib was received. Concerns about this case stimulated a priority review of the general safety profile of lumiracoxib, with a focus on hepatotoxicity.

By the time of the Australian Adverse Reactions Advisory Committee (ADRAC) meeting on 10 August, the Therapeutic Goods Administration (TGA) had received eight reports of serious liver injury associated with the use of lumiracoxib. There were also three reports of minor increases in liver enzymes. There were five reports of hepatic failure, including two fatalities and two liver transplants, and an additional three reports of severe jaundice or acute hepatitis without liver failure.

32. ábra: Dydrogesterone visszavonása kereskedelmi okokból

Tanulmányok a Dydrogeszteronról

Több tanulmány készült, melyek felhívják a figyelmet a Dydrogeszteron mellékhatásaira és epigenetikus hatásaira.

Az egyik kimutatta, hogy a dydrogesteron-t, azaz Duphaston ®-t korai terhesség alatt szedő anyukák gyermekeinél gyakoribb volt a veleszületett szívbetegségek aránya(Zaqout, Aslem, Abuqamar, Abughazza, Panzer, De Wolf, 2015). A nemzetközi kutatócsoport arra törekedett, hogy meghatározza, hogy az anyai Dydrogeszteron-kezelés a korai terhességben veleszületett szívbetegséggel jár-e a csecsemőben. 2010 és 2013 között született 202 veleszületett szívbetegséggel született gyermek és 200 gyermekből álló kontrollcsoport adatait hasonlították össze. A Dydrogeszteront a terhesség első trimeszterében adták minden jelentett esetben. A vizsgálatatból kizárták a halvaszületéseket, a kromoszómális rendellenességekkel küzdő gyermekeket és az olyan krónikus betegségben szenvedő anyák csecsemőit, mint a cukorbetegség.
Bináris logisztikus regressziós elemzéseket használva az adatok elemzésére, azt találták, hogy a veleszületett szívbetegségben szenvedő gyermekek anyái több dydrogesterone-t kaptak a terhesség első trimeszterében, mint a kontrollcsoportba tartozó gyermekek anyái, azaz pozitív összefüggést találtak a korai terhesség alatti dydrogesterone

használata és a veleszületett szívbetegség között az utódokban. Mindazonáltal kijelentették, hogy további vizsgálatokra van szükség az eredmények megerősítésére.

Azt tudjuk, hogy progeszteron hiánynál a méhnyálkahártya sem befogadó vagy legalábbis nem tud fent maradni. Van egy gyulladáscsökkentő hatása is, melynek köszönhetően gátolhatja a kilökődést.

Egy kettős vak, randomizált, párhuzamos, placebo-kontrollcsoportos vizsgálat szerint a dydrogesterone (Duphaston ®) adása bár segít a korai vetélés elkerülésében, de nem igazolódott be, hogy képes lett volna a Th1, Th2 citokinek* stimulálására (Ashok Kumar, Nargis Begum, ,Sudha Prasad, Sarita Aggarwal, Shashi Sharma, 2014). Ezzel szemben tanulmány is bizonyítja, hogy a valódi, természetes progeszteron gátolja, blokkolja a Th1-es citokinek termelődését és támogatja a Th2-es termelődését.(Miyaura, Iwata, 2002)

*A citokinek immunválaszban résztvevő jelző molekulák. A Th1-es citokinek gyulladás-keltő citokinek, a Th2-es citokinek pedig gyulladás-gátló citokinek.

Természetes progeszteron vs. szintetikus progesztinek -tanulmányok mentén

Általánosságban elmondható, hogy nagyon kevés tanulmány áll rendelkezésre ebben a témakörben. Ennek több oka van. A tanulmányokat ugyan a szakma igényli, de legtöbbször gyógyszeripari finanszírozás teszi őket lehetővé. Ez a gyógyszeripar ugyanakkor elsősorban progesztineket állít elő (lásd a korábban részletezett okokból), olyan progesztineket, melyeknek molekulaszerkezete sosem egyezik meg a szervezetben amúgy előforduló endogén progeszteronéval. A szakma (orvostudomány) jelen okok miatt nem tesz lényegi különbséget természet-azonos progeszteron vagy szintetikus progesztinek között.

Sok tanulmányt találhatunk a progesztagénekről, viszont ez az elnevezés magában foglalja mind a természetes, endogén vagy természet-azonos, azaz bioidentikus progeszteront, mind a szintetikus progesztogéneket. Ezért a tanulmányok nagy része alkalmatlan arra, hogy bemutassam a különbséget a természetes progeszteron és a szintetikus progesztogének között, hiszen sokszor az sem detül ki belőlük, hogy konkrétan milyen vegyületet vizsgáltak.

Az a tény, tanulmányok tömkelegében nem tesznek lényegi különbséget a kettő közt, tanúskodik arról, hogy olyan területről van szó, ahol még nem egyértelmű a szakma számára sem az óriási különbség. Éppen ezt a különbséget szeretném a dolgozatomban bemutatni.

A meddőségi szakemberek kivételt képeznek, hiszen ők nagyon jól tudják, hogy csak és kizárólag természetes progeszteron képes megtartani a terhességet **mellékhatások és nemkívánatos esetleges fejlődési rendellenességektől mentesen**. Ám nők tömkelege csak a nőgyógyászával, nem pedig kifejezetten meddőségi specialistával kerül kapcsolatba abban a kritikus időszakban, amikor talán a várandósság megtartásáért szükséges küzdeni.

Ahogy láttuk, léteznek természetes progeszteron gyógyszerek, melyekről a szakma minden bizonnyal tud, mégis alkalmazásuk beszűkül a fenyegető vetélésekre (lásd Utrogestan, Progesterone Exceltis), miközben az összes ösztrogén-dominanciából eredő tünetre és megbetegedésre alkalmas lehetne (persze gyengébb hatással, hiszen épp a felezési idő meghosszabbítása hívta életre a szintetikus progesztineket annak idején).

Ugyanakkor a tény, hogy a perinatális időszakban egyáltalán van olyan gyógyszer, amit a nők kaphatnak és az természetes progeszteront tartalmaz, már nagyszerű előrelépés.

Igloi Syversen (2014) felhívja a figyelmet Hargrove 1989-es kutatásaira, miszerint olyan kísérletben résztvevő nők, akik szintetikus progesztin tartós szedéséről átálltak természet-azonos progeszteron kenésére, arról számoltak be, hogy elégedettebbek voltak, életminőségük javult és a mellékhatások megszűntek.

Szintén Igloi Syversen (2014) idézi Fitzpatrick összegzését 2000-ből: A természetes progeszteron jótékony hatásai, szemben az addig szedett progesztinekéhez képest a következőképpen alakultak:
30%-kal kevesebb alvászavar,
50%-kal kevesebb ingerlékenység,
60%-kal kevesebb depresszió,
25%-kal csökkent menstruációs vérzés,

40%-kal kevesebb kognitív nehézségek
30% javulás a szexuális funkciókban.
A résztvevő nők 80%-a egyértelmű általános elégedettségének adott hangot a kísérlet végére.

Tanulmányok bizonyítják, hogy a progeszteronnak anti-proliferációs hatásai vannak melldaganatos és leukémiás sejtekre is. (Formby és Wiley, 1998)

A melldaganat 5.4-szer gyakoribb volt olyan premenopauzás nőkben, ahol alacsonyabb a progeszteron szint, az elvárhatónál (Cowan Gordis, Tonascia, Jones, 1981).

Megint más tanulmányok azt igazolták, hogy a természet-azonos progeszteron pótlás nem emelte a melldaganat előfordulását úgy, mint a konvencionális szintetikus hormonpótló készítményekben (HRT) használatos szintetikus progesztinek melyeknek olyan nem progeszteronszerű hatásai okozzák ezt, amelyek fokozhatják a ösztrogének proliferatív hatását (Campagnoli, Clavel-Chapelon, Kaaks, Peris, Berrino, 2005).

Gompel (2012) tanulmánya a mikronizált progeszteron (természet-azonos progeszteron) és a szintetikus progesztogének (egész pontosan medroxiprogeszteron-acetát hatását vizsgálta az endometriumra és a mellre. Kimondja, hogy a mikronizált természet-azonos progeszteron - szemben a vizsgált medroxiprogeszteron-acetát hatóanyagú szintetikus progesztogénnel - nem okoz proliferációt, így nem növeli a mellrák kockázatát, ezért biztonságosabb. Gompel menopauzás nőknél vizsgálta a kombinált hormonpótló terápia részeként adott hatóanyagot, s ő is ezen progesztin nem receptorspecifikus hatásaival magyarázza negatív eredményeit, beleértve annak glükokortikoid receptorokra kifejtett aktivitását és a génexpresszió szabályozásában mutatkozó különbségeket, szemben a természet-azonos progeszteronéval (Gompel (2012).
Fontos említést tenni itt arról a tényről, hogy úgy jutott Gompel erre a következtetésre, hogy a hormonpótló terápiák másik komponense egy szintetikus ösztrogén volt, annak minden mellékhatásával együtt, és ennek ellenére is úgy találta, hogy már csak az a tény is, hogy a progeszteron komponens természet-azonos volt, ilyen óriási különbséget hozott a mellekre kifejtett hatásban.

További tanulmány a perinatális időszakból

A progeszteron szerepe a koraszülés megelőzésében

A koraszülött életkor óriási kihívást jelent a perinatális egészségügyi ellátásban, és jelentős rövid és hosszú távú egészségügyi következményekkel jár a túlélő csecsemők számára. A WHO a betöltött 37. terhességi kor előtt született csecsemőket tekinti koraszülöttnek. A 34 hetes kor előtt születetteknek fokozott a kockázata a csecsemőkori és a gyermekkori egészségügyi komplikációkra.

A progeszteron szerepe a terhesség létrejöttében és annak megtartásában rendkívüli fontossággal bír, hiszen a progeszteron felel a méh nyugalmáért. Kezdetben az endometrium sikeres előkészítéséért, majd annak megtartásáért és végül az esetleges méhösszehúzódások gátlásáért.
Egyre több kutatási eredmény világít rá, hogy a progeszteron egy másik hatásmechanizmuson keresztül is hozzájárul a koraszülés megakadályozásához, méghozzá mint egyfajta gyulladásgátló anyag az anyai szervezetben (lásd az előzőekben kifejtett speciális immunológiai szabályozó szerepét). Ez a tulajdonsága felveti a gyulladásos folyamatok, a progeszteron-receptor kifejeződésének megváltozása és a koraszülés beindulása közti összefüggést Dodd és Crowther szerint (2009).

A természet-azonos progeszteron terápiás alkalmazása a koraszülés elkerülése érdekében egészen az 1960-as évekig nyúlik vissza. A legújabb kutatások eredményei egyre csak alátámasztják a progeszteron hatékonyságát ezen a téren.

A Cochrane Database of Systematic Reviews készített egy felülvizsgálatot, melynek célja az volt, hogy felmérje a progeszteron-kezelés előnyeit és káros hatásait a koraszülés megelőzésére mind a nők, mind a csecsemők számára. A felülvizsgálatba olyan randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatok kerültek be, amelyekben progeszteront kaptak a koraszülés megelőzésére. A progeszteron csökkenti a méhösszehúzódásokat, és fontos szerepet játszik a terhesség megőrzésében, így koraszülés megelőzésére javasolják. A vizsgálati adatok ellenőrzését, beleértve az alkalmazott módszertan minőségét két értékelő végezte, egymástól függetlenül és a vizsgálatokat jónak és tisztességesnek ítélték. A felüvizsgálatban 36 randomizált, kontrollcsoportos vizsgálatot tekintettek át, amelyben összesen 8523 fenyegetett koraszüléssel kezelt nő vett részt, illetve 12.515 csecsemő volt érintett.

Azt találták, hogy a progeszteron adása (vagy injekció formájában vagy hüvelybe pesszárium segítségével) olyan terhességekben, ahol várható a koraszülés, jótékony hatású a magzatra/gyermekre nézve: csökkent az élve születetett gyermekek későbbi halálozásának kockázata, statisztikailag szignifikánsan nőtt a terhesség meghosszabbodása hetekben. Az újszülöttek intenzív osztályos felvételének száma csökkent, a csecsemők lélegeztetésének szükségessége és a nekrotizáló enterokolitisz előfordulása is csökkent. Valamint a progeszteron statisztikailag szignifikánsan csökkentette a csecsemő születési súlyának 2500 g-nál kisebb kockázatát és a 34. hét előtti szülések beindulását. A vizsgált eredmények túlnyomó részében nem figyeltek meg különbségeket a beadás módjáról, a terápia megkezdésének időpontjáról és a progeszteron adagolásáról.
A szerzők úgy vélik, hogy összességében a progeszteron alkalmazása előnyökkel jár a csecsemők egészségi állapotában az olyan anyáknál, akiknél a koraszülés kockázata fokozott. Azt is kimondják, hogy a hosszú távú csecsemő- és gyermekkori eredményekkel kapcsolatban azonban kevés információ állt rendelkezésre, amelyek értékelése továbbra is prioritás marad. Valamint úgy látják, hogy további vizsgálatokra van szükség a progeszteron terápia optimális időzítésével és a beadás módjával kapcsolatosan és a megfelelő dózis felmérésével kapcsolatban. (Dodd, Jones, Flenady, Cincotta, Crowther, 2013)

Összegzés

Nagyon érdekes tény, hogy már a nagymamánk méhében jelen volt édesanyánk petefészkében az a petesejt, amiből mi lettünk!

Azt jártam körbe, hogy mennyire sérülékeny a fejlődő magzat mind a belső, mind a külső hatásokat illetően. Kiderült, hogy az epigenetikus változások adott esetben csak a későbbiekben, felnőttkorban, vagy csak generációkkal később jelennek meg. Így nagy a felelősségünk!.

A sérült vagy kiégett tüszőkből nem csak hormonális problémák születhetnek, de az sem biztos, hogy lesz petesejt, amiből gyermeket tudunk világra hozni.

Sikerült utánajárni annak, hogy nem csak az embrionális korban érhet minket olyan hatás, ami befolyásolja termékenységünket, ami pedig azt feltételezi, hogy még javítani is lehet az esélyeinken. Bár a dolgozatban a hangsúly az esélyek további rontásának elkerülésén és így az információk birtokában a megelőzésen van, érdekes téma lehet körüljárni, hogy mit tehetünk, ha már netán sérültek tüszőink.

Mindenesetre oda sikerült eljutni, hogy megtudtuk, hogy a majd 1 évig tart az a hosszú folyamat, amit follikulogenezisnek hívunk, tehát tüszüink nem csupán pár hét alatt érnek meg, hanem minőségüket minden olyan külső és belső tényező befolyásolja, ami minket ér az egy év alatt. Így megtudtuk, hogy különösen fontos és érdemes már minimum egy évvel a tervezett fogantatás előtt tartózkodnunk a xeno-ösztrogén vegyszerektől és toxinoktól, nem csak a várandósságunk alatt.

Megtudtuk, hogy a hormonális imprinting generációról generációra átörökíthető. Így amikor arról van szó, hogy szükség van megtámogatni a várandósságot a terhesség megtartása érdekében, rendkívül fontos, hogy természetazonos és a lehető leghatékonyabb formában megtalálható progeszteronhoz nyúljunk, hiszen nemcsak a várandósság megtartása a tét, hanem gyermekünk és az ő gyermekének egészsége.

Ezért fontosnak tartom eljuttatni a nőknek mindezt az információt, hiszen nemcsak a saját, vagy gyermeke egészsége és jövője múlik rajta, hanem az unokáié is és az ő unokáiké is…

Köszönetnyilvánítás

Szeretném hálámat kifejezni Nora Igloi Syversennek, akitől hormon egyensúly tanácsadóként a szakmát elsajátíthattam, és aki szakmai lektorálásával támogatta e dolgozat megszületését.

Az ösztrogén-dominancia okozta tünetek és betegségek, valamint azok természetes úton történő kezelése hazánkban 2010 óta kezd teret nyerni, hála Nora Igloi Syversen, Norvégiában képződött hormon egyensúly terapeuta és oktató munkájának. A norvég származású amerikai orvos, Dr. Lee természetes progeszteronról szóló kutatásaiból kiindulva tette közzé itthon Dr. Csiszár Miklós szerzőtársával együtt írt Női igazságok. c. művében a kutatóorvos és nemzetközi orvoscsoportjának publikált tudományos tanulmányait, állati és klinikai kísérleteit a természetes progeszteron hatékonyságáról.

Irodalomjegyzék

Ashok Kumar, Nargis Begum,Sudha Prasad, Sarita Aggarwal,Shashi Sharma (2014) Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertlity and Sterility, V olume 102, Issue 5, Pages 1357–1363.e3 http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)02022-6/

Boyertelmer, E.(2015) Puberty Before Age 10: A New 'Normal'? New Beginnings, Support for Self-healing letöltve: 2018.04.18 https://edithboyertelmer.wordpress.com/2015/04/26/puberty-before-age-10-a-new-normal/

Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F.(2005) Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005 Jul;96(2):95-108. letöltve: 2018.03.20 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908197

Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ Health Perspect. 2000 Sep;108(9):895–900.letöltve: 2018.04.05 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017896

Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS. (1981) Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. Am J Epidemiol. 1981 Aug;114(2):209-17. letöltve: 2018.03.20 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7304556

Csaba, Gy (2002) Szója, ha mondom...Természet Világa,133. évfolyam, 6. szám, 2002. június, letöltve: 2018.04.18 http://www.termeszetvilaga.hu/tv2002/tv0206/csaba.html

CSABA, GY.(2010) Hormonális imprinting – a kiszámíthatatlan jövő. Orvosi Hetilap, 151. évfolyam 33. szám letöltve: 2018.04.30, letöltve: 2018.04.18 https://akademiai.com/doi/pdf/10.1556/OH.2010.28936

Csapó Árpád letöltve: 2018. április 28. https://www.arcanum.hu/hu/online-kiadvanyok/Lexikonok-magyar-eletrajzi-lexikon-7428D/c-cs-74E9A/csapo-arpad-74F36/

Csiszár M., Igloi Syversen N. (2014) *Női igazságok - Hormonegyensúly és egészség*, Naturwell Kiadó, Budapest

Delbès G, Levacher C, Habert R. (2006) Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development. Reproduction. 2006 Oct;132(4):527-38. letöltve: 2018.03.25 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008464

Dodd JM, Crowther CA (2009) The role of progesterone in prevention of preterm birth. Int J Womens Health. 2009; 1: 73–84. letöltve: 2018.03.20 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2971700/

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA.(2013) Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth.Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 7. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3. letöltve: 2018.03.20 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0013131/

Dr. Lee 1990-es előadásának kézirata A természetes progeszteronról letöltve: 2018.04.01 https://www.progeszteron.hu/wp-content/uploads/dr_lee_1990_ni_syversen.pdf

EGY ORVOSEGYETEMI INTÉZET (A BIOLÓGIAI – GENETIKAI, SEJT- ÉS IMMUNBIOLÓGIAI INTÉZET) NEGYVEN ÉVÉNEK VÁZLATOS TÖRTÉNETE letöltve: 2018.04.15 http://www.matud.iif.hu/2012/07/10.htm

Eperjesi, K (2010) Kerüljük a xeno-ösztrogéneket letöltve: 2018.03.20.
http://www.hormonharmonia.hu/eletmod/keruljuk-a-xeno-osztrogeneket/

Eperjesi, K (2010) Az ösztrogén-dominancia tünetei és szindrómái, letöltve:2018.03.20
http://www.hormonharmonia.hu/osztrogen-dominancia-tunetei-es-szindromai/
Federation of American Societies for Experimental Biology. (2016). Fetal BPA exposure in mice linked to estrogen-related diseases after adolescence. *ScienceDaily*. letöltve: 2018.04.02
www.sciencedaily.com/releases/2016/06/160617113613.htm

Fonyó, A. (2011) A női reproduktív működések neuroendokrin szabályozása. Az orvosi élettan tankönyve 32. fejezet Medicina Könyvkiadó Zrt., Letöltve: 2018.04.11
https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Elettan/ch09s05.html

Formby B, Wiley TS. (1998) Progesterone inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cells: inverse effects on Bcl-2 and p53.Ann Clin Lab Sci. 1998 Nov-Dec;28(6):360-9.letöltve: 2018.04.01
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9846203

Gompel (2012) Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens, Climacteric, 15:sup1, 18-25, DOI: 10.3109/13697137.2012.669584; letöltve: 2018.03.20
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22432812

Igloi Syversen, N. (2007) Meddőség a tüszők szemszögéből, kézirat, Oslo

Igloi Syversen, N. (2009) Milyen vegyszereket igyekezzünk elkerülni? 2018.03.20.
https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/milyen-vegyszereket-igyekezzunk-elkerulni/

Jorgensen E. M., Alderman M. H., Taylor H. S.**. (2016)** Preferential epigenetic programming of estrogen response after in utero xenoestrogen (bisphenol-A) exposure**.** *The FASEB Journal*, 2016; DOI: 10.1096/fj.201500089R
https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.201500089R

McCulloch, F. (2012) Supporting the Luteal Phase With Integrative Medicine. Naturopathic Doctor News and Review. In Fertility, Women's Health letöltve: 2018.03.03. http://ndnr.com/womens-health/supporting-the-luteal-phase-with-integrative-medicine/

McLachlan JA, Newbold RR, Shah HC, Hogan MD, Dixon RL.(1982) Reduced fertility in female mice exposed transplacentally to diethylstilbestrol (DES). Fertility and Sterility 1982 Sep;38(3):364-71. letöltve: 2018.04.18 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216465209

Medical Journeys Árpád I. Csapo (1918-981) Published by the Bernard Becker Medical Library, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri letöltve: 2018. április 28.
http://beckerexhibits.wustl.edu/mig/bios/csapo.html

Meeker, J. (2012) Exposure to Environmental Endocrine Disruptors and Child Development, Arch Pediatr Adolesc Med. 2012 Jun 1; 166(6): E1–E7. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.241 letöltve: 2018.03.20
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572204/

Mircioiu C, Perju A, Griu E, Calin G, Neagu A, Enachescu D, Miron DS (1998). "Pharmacokinetics of progesterone in postmenopausal women: 2. Pharmacokinetics following percutaneous administration". Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 23 (3): 397–402. PMID 9842983.
https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_(medication)

Miyaura H, Iwata M. (2002)Direct and indirect inhibition of Th1 development by progesterone and glucocorticoids.Journal of Immunology 2002 Feb 1;168(3):1087-94. letöltve: 2018.03.25

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11801642).

Panzica G, Mura E, Pessatti M, Viglietti-Panzica C. (2005) Early embryonic administration of xenoestrogens alters vasotocin system and male sexual behavior of the Japanese quail., Domest Anim Endocrinol. 2005 Aug;29(2):436-45. Epub 2005 Feb 19.letöltve: 2018.04.01 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950431

Pápay, N. (2017) A meddőség megélésének pszihoszociális modelljei *SZ, Makó Hajnalka, Veszprémi Béla (szerk.): A párkapcsolattól a gyermekágyig,* Octoport Nonprofit Kft., Pécs

Pápay N., Gellért F. (2015) Termékenység és meddőség mentális reprezentációinak szerepe a reproduktív egészségmagatartás alakulásában *Pápay N., Rigó A. (szerk.) Reproduktív egészségpszichológia*, Octoport Nonprofit Kft., Budapest

Partl, V Viktória, Iglói Syversen, N Hormonok háborúja Természetgyógyász Magazin *XVII. évfolyam 2. szám letöltve:* 2018.04.01 http://tgy-magazin.hu/uj-a-terapiaban/hormonok-haboruja

Patócs, A, (2015) Anti-Müller-hormon mint a meddőség laboratóriumi kivizsgálásának kulcsmolekulája? Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézet letöltve: 2018. április 30. http://medicalonline.hu/haziorvostan/cikk/anti_muller_hormon_mint_a_meddoseg_laboratoriumi_kivizsgalasanak_kulcsmolekulaja)

Semmelweis Egyetem Újság , XIX: évfolyam 1 szám, letöltve: 2018.04.18 http://gsi.semmelweis.hu/index.php/hu/intezet/munkatarsak/140-csabagyorgy

Stein, D.PROGESTERONE EXERTS NEUROPROTECTIVE EFFECTS AFTER BRAIN INJURY (2007) Brain Res Rev. 2008 Mar; 57(2): 386–397. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699575/)

Szekeres-Barthó, J. (2003/4) IMMUNOLÓGIAI PÁRBESZÉD AZ ANYA ÉS A MAGZAT KÖZÖTT, Magyar Tudomány, 2003/4, letöltve: 2018.04.05 http://www.matud.iif.hu/03apr/szekeres.html

Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium (2009) Fenyegető koraszülés, Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja, Készítette:, Egészségügyi Közlöny 3. szám 1508-17. oldal letöltve: 2018.03.10 https://www.doki.net/tarsasag/novedelem/upload/novedelem/document/szuleszet_nogyogyaszat_koraszules.pdf?web_id=

van Keep P, Utian W (2012). The Premenstrual Syndrome: Proceedings of a workshop held during the Sixth International Congress of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, Berlin, September 1980. Springer Science & Business Media. pp. 51–52. ISBN 978-94-011-6255-5. https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_(medication)#cite_note-Simon1995-24

Varga, K. (2011) A transzgenerációs hatások az epigenetika tükrében

Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D.(1990) Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. Lancet 1999;354:1586-1590. letöltve: 2018.03.28 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10560672

Zutshi (2005). Hormones in Obstetrics and Gynaecology. Jaypee Brothers, Medical Publishers. pp. 74–75. ISBN 978-81-8061-427-9. https://en.wikipedia.org/wiki/Progesterone_(medication)#cite_note-Simon1995-24

Wikipedia, Felezési idő https://hu.wikipedia.org/wiki/Felez%C3%A9si_id%C5%91 letöltve: 2018.04.02

Zaqout M, Aslem E, Abuqamar M, Abughazza O, Panzer J, De Wolf D. (2015) The Impact of Oral Intake of

Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early PregnancyPediatr Cardiology 36: 1483. letöltve: 2018.03.10 https://doi.org/10.1007/s00246-015-1190-9

YasushiTakaiaOsamuTsutsumiab1YumikoIkezukiaHisahikoHiroiaYutakaOsugaaMikioMomoedaaTetsuYanoa YujiTaketania (2000) Estrogen Receptor-Mediated Effects of a Xenoestrogen, Bisphenol A, on Preimplantation Mouse Embryos, bCREST, Japan Science and Technology, Honcho, Kawaguchi, Saitama, 332-0012, Japan letöltve: 2018.04.02
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X00925488

Az ellopott jövőnk, letöltve: 2018.04.01 https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/az-ellopott-jovonk/

http://koraszulesmegelozes.hu/huvelyi_progeszteron_kezeles letöltve: 2018.03.01

https://www.hazipatika.com/gyogyszerkereso/termek/Duphaston%20%C2%AE_10_mg_filmtabletta/8927 letöltve: 2018.04.03

https://www.progeszteron.hu/dr-lee/ letöltve: 2018.04.01

Ábrajegyzék

Minden ábra letöltése 2018. 04.10-én történt.

1. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
2. Igloi Syversen, N. (2007) Meddőség a tüszők szemszögéből, kézirat, Oslo
3. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
4. Az orvosi élettan tankönyve , Attila, Fonyó (2011), Medicina Könyvkiadó Zrt. https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Elettan/ch09s05.html
5. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
6. https://www.memorangapp.com/flashcards/125866/Physiology+II+-+Block+III/
7. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pregnancy_hormone_graph.png
8. http://beckerexhibits.wustl.edu/mig/bios/csapo.html
9. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
10. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
11. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
12. Donnez, J (2008)). Laparoscopic observation of ovulation. Fertil Steril 2008.Laparoscopic observation of spontaneous human ovulation https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)04325-7/fulltext
13. Igloi Syversen, N. (2007) Meddőség a tüszők szemszögéből, kézirat, Oslo
14. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
15. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
16. Igloi Syversen, N. (2007) Mellékvese fáradtság, kézirat
17. Igloi Syversen, N. (2007) Mellékvese fáradtság, kézirat
18. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
19. Igloi Syversen, N. (2007) Meddőség a tüszők szemszögéből, kézirat, Oslo
20. https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/az-ellopott-jovonk/
21. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
22. Igloi Syversen, N. (2007) Meddőség a tüszők szemszögéből, kézirat, Oslo
23. Csiszár M, Igloi Syversen N. (2014) Női igazságok Hormonegyensúly és egészség, Naturwell Kiadó, Budapest
24. Lezell Smal (2016) https://www.glukiorganics.org/your-guide-to-pregnancy-hormones/
25. Julia Szekeres-Bartho_Juan Balasch (2007) Progestagen therapy for recurrent miscarriage Human Reproduction_ Update, Volume 14, Issue 1, 1 January 2008, Pages 27–35, https://academic.oup.com/humupd/article/14/1/27/825524#14308200
26. http://elytis-hospital.ro/wp-content/uploads/2016/11/bebelus-in-burtica.jpg
27. Lam ,M https://www.drlam.com/blog/what-causes-fatigue-can-hormones-help/1611/
28. https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2013.2221
29. https://www.uspharmacist.com/article/selecting-and-monitoring-hormonal-contraceptives-an-overview-of-available-products
30. https://en.wikipedia.org/wiki/Progestin
31. https://en.wikipedia.org/wiki/Dydrogesterone

http://apps.who.int/iris/handle/10665/74280

Mellékletek

1. Melléklet az ösztrogén-dominancia tüneteiről és szindrómáiról

Forrás: http://www.hormonharmonia.hu/osztrogen-dominancia-tunetei-es-szindromai/letöltve: 2018.03.20

- Allergiák: asztma, csalánkiütés, lisztérzékenység…
- Auto-immun betegségek: Lupus (SLE), 1-es Diabetes Mellitus, Sclerózis Multiplex, Hashimoto…
- Mellcsomók (jóindulatú fibrociszták), mellfeszülés, fájó mellek, mellrák
- Méh miómák, méhnyakrák, endometriális (méh) rák
- Pajzsmirigy alulműködés-elégtelenség
- Alacsony libidó
- Depresszió, ingerlékenység, pánikbetegség
- Súlygyarapodás, kifejezetten hason, csípőn és combokon
- Krónikus fáradtság
- Szédülés, bizonytalanság érzés
- Homályos gondolkodás
- Epehólyag betegségei
- Hajhullás
- Androgén jegyek (fejtetői kopaszodás, hasi hízás, szőrösödés)
- Migrén, krónikus fejfájás
- Hipoglikémia (alacsony vércukor)
- Vérrög-képződés (trombózis, embólia, agyvérzés)
- Meddőség vagy vetélés
- Alvászavar, insomnia
- Memória zavar (rövidtávú)
- Hangulatváltozások (idegesség, nyugtalanság)
- Csontritkulás (menopauza előtti csontsűrűség veszteség is)
- Lassú anyagcsere
- Folyadék visszatartás (ödéma)
- Menstruáció minden típusú zavara
- PCOS=policisztás petefészk szindróma
- Endometriozis
- PMS=premenstruális szindróma=menstruációt megelőző tünetek: ingerlékenység, mellfeszülés, fejfájás, feszültség érzése, hangulatingadozás, görcsök, ödémásodás, stb.
- Változó kori panaszok: hőhullám, hirtelen erős szívdobogás, izzadás, alvászavar, hajhullás, indokolatlan súlygyarapodás, ingerlékenység
- Idegesség
- Puffadtság, felfúvódás
- Pozitív rákszűrés eredmény (esetleg méhnyakrák)
- Gyors vagy indokolatlan súlygyarapodás (elsősorban hason, csípőn és combokon)
- Hangulatváltozások
- Erős menstruációs vérzés
- Nyugtalan depresszió
- Homályos gondolkodás
- Arc kipirosodása
- Pattanás
- Erős szőrnövekedés az arcon és karokon
- Hypoglycemia (alacsony vércukor) v. ingatag vércukor
- Enyhe kopaszodás a fejtetőn
- Petefészek ciszták
- Fájdalom a ciklus közepén
- Elgyengítő fáradtság
- Nem stabil vércukor

- Homályos gondolkodás
- Alacsony vérnyomás
- Vékony és/vagy száraz bőr
- Testedzésre való képtelenség
- Májfoltok az arcon
- Rendellenes hüvelyi folyás, gyakori húgyúti fertőzések, Candida
- Barnás pecsételő vérzés a menstruációt megelőzően Darabos-alvadt vérrel teli vérzés
- Alacsony libidó
- Memória zavar (rövidtávú)
- Csontritkulás (menopauza előtti csontsűrűség veszteség is)
- Lassú anyagcsere
- Mellékvese alulműködés
- Hajhullás, zsíros haj, zsíros, pattanásos bőr
- Fájdalmas székletürítés vagy véres hasmenés menstruáció alatt
- Fájdalmas szexuális együttlét
- Deréktáji-háttáji fájdalom
- Allergiák: liszt érzékenység, tengeri hal allergia, asztma, csalánkiütés, stb.
- Bőr betegségek: neurodermatitisz, csalánkiütés, ekcéma, pikkelysömör, rosacea

2. Melléklet Prof. Csaba György kutatómunkájáról

Források:
https://hu.wikipedia.org/wiki/Csaba_Gy%C3%B6rgy letöltve: 2018.04.18
http://gsi.semmelweis.hu/index.php/hu/intezet/munkatarsak/140-csabagyorgy letöltve: 2018.04.18
https://akademiai.com/doi/pdf/10.1556/OH.2010.28936 (Orvosi Hetilap, 2010) letöltve: 2018.04.18

Csaba György (1929. május 31. –) orvos-biológus, egyetemi tanár, a Semmelweis Egyetem Biológiai Intézetének vezetője 1971–1994 között.

Másodéves medikus korától dolgozott a SOTE II. sz. Anatómiai (később Szövet és Fejlődéstani) Intézetében. Harmadéves korában lett díjas demonstrátor. Negyedéves korától önálló laboratóriumot vezetett (diákkörös munkatársakkal) és végzéséig 5 önálló cikke volt közlésre készen a központi idegrendszer és a retikuloendoteliális rendszer kapcsolatáról.

Végzése után aspiráns lett és a heterotranszplantáció biológiáját kutatta. Nevéhez fűződik a heterotranszplantáció három fázisú teóriája és az anti-antiszérum módszer a transzplantátumok életben tartására (kandidátusi értekezés). Kidolgozott egy rákdiagnosztikai módszert (agarkötési rákdiagnosztikai eljárás) és ennek tanulmányozása vezette el a hízósejtek daganat körüli megjelenésének felismeréséhez. A továbbiakban vizsgálta a hízósejtek eredetét és kimutatta a thymusban történő fejlődésüket, illetve a hízósejtképződés hormonális szabályozását (doktori értekezés). Eközben kidolgozott egy festési módszert (Csaba stain) mely kimutatja milyen fejlődési állapotban van a hízósejt és ezt ma is használják. A thymus és az endokrin rendszer kapcsolatának vizsgálata vezette ahhoz a felismeréshez, hogy a corpus pineale részt vesz az immunrendszer szabályozásában, amit ugyancsak elsőként írt le és ezt a felismerést gyakorlatilag minden, a tobozmirigy és az immunrendszer kapcsolatát vizsgáló cikk idézi. Mikor az önálló Biológiai Intézet vezetésével megalakult, ennek központi témája a hormonreceptorok filo- és ontogenezisének vizsgálata lett. Ekkor (elsőként) kimutatta, hogy az egysejtűeknek receptora van a magasabbrendűek hormonjaira, amit követett az egysejtűekben e hormonok és szignál utak kimutatása mások és saját maga által. Megfigyelte, hogy a hormonnal való első találkozás után a további találkozásokkor az egysejtű reakciója eltérő, ami azt jelenti, hogy a találkozással szerzett információ az utódsejtekre (akár 1000 generáció után is) átadódik. Ezzel a későbbiekben epigenetikus öröklődésnek nevezett jelenség első sejtszintű bizonyítékát szolgáltatta. Röviddel ezek után kimutatta ezt a jelenséget perinatálisan emlősben is és hormonális imprintingnek nevezte el. A továbbiakban bebizonyosodott, hogy nem csak perinatálisan, de a pubertás korban is van hormonális imprinting, illetve bármikor az élet folyamán, differenciálódó sejtekben. A hormon analógok (rokon molekulák, gyógyszerek, vitaminok –A és D- környezetszennyező molekulák) hibás imprintinget hoznak létre, életre szóló következményekkel. A hibás imprinting nem csak hormonokkal, de minden receptor szinten ható anyaggal létrejön. Bizonyította, hogy az imprinting transzgenerációsan átadódik, ami nemcsak medicinális vonatkozását emeli ki, de az ember jelenkori evolúciójába való beleszólását is. Ez ma már számos megfigyeléssel bizonyítást nyert, ami elindította a hormonális imprintinghez hasonló epigenetikus és metabolikus imprinting mások általi tanulmányozását. Bizonyította, hogy a központi idegrendszer is imprintálható és ez kóros állapotokhoz vezethet. Egyik legújabb munkájában a perinatális oxytocin kezelés központi idegrendszeri káros hatását mutatta ki és felhívta a figyelmet ennek igen veszélyes voltára, figyelembe véve, hogy egyes országokban a szülések 30-50%-ának megindítása oxytocinnal történik és ez -esetleg- akár autizmushoz is vezethet. A hormonális imprinting vizsgálatának mellékágaként kimutatta hormonok jelenlétét immunsejtekben, melyek lokálisan tudják hormonhatásukat kifejteni (packed transport theory)

Tudományos érdeklődési területe:
sejt- és fejlődésbiológia; hormonreceptorok és hormonok filo- és ontogenezise, hormonális imprinting

Tudományos tevékenysége:
Kidolgozta és bizonyította a heterotranszplantátumok sorsának három fázisú teóriáját és az anti-antiszérum módszert.
Leírta (elsőként) a hízósejtek limfoid (thymus) eredetét és endokrin szabályozásukat.
Leírta (elsőként) a hízósejtek feldúsulását a rosszindulatú daganatok közelében és hatásukat a tumoros proliferációra.
Új adatokat szolgáltatott a tobozmirigy és egyéb endokrin szervek kapcsolatáról és (elsőként) leírta a corpus pineale és az immunrendszer kapcsolatát.
Megfigyelte (elsőként) az egysejtű szervezetek receptor szintű reakcióját gerinces hormonokra, és leírta (elsőként) ezen az alacsony filogenetikai szinten a hormonális imprintinget, mely az elsőként megfigyelt sejtszintű epigenetikus jelenség volt.
Demonstrálta és bizonyította a hormonális imprinting meglétét és jelentőségét gerictelenekben, gerincesekben és emlősökben.
Kidolgozta a párhuzamosan zajló receptor és hormon evolúció elméletét.

Megfigyelte és leírta a rokon hormonok vagy receptorhoz kötődni képes molekulák (gyógyszerek, vitaminok, környezetszennyezők) által okozott hibás imprinting jelenségét, mely életre szólóan, receptor-, hormon- és szexuális magatartási - szinten okoz zavarokat.
Megállapította a hormonális imprinting életre szóló hormontermelést stimuláló hatását egysejtű és emlős szinten egyaránt.
Megfigyelte hormonok jelenlétét az immunsejtekben és (elsőként) az immunsejtek magjában.
Kidolgozott egy új, immun-endokrinológiai elméletet.

Részlet Dr. Csaba György: Hormonális imprinting – a kiszámíthatatlan jövő c. írásából

„A leírtakból nyilvánvaló, hogy a receptorszinten ható molekulák az egyedfejlődés vagy a sejtfejlődés kritikus periódusaiban imprintinget hoznak létre, életre szóló következményekkel. A legkritikusabb periódus perinatalisan van, de bármely postnatalis életkorban létrejöhet imprinting olyan sejtekben, szervekben, amelyek arra ésakkor érzékenyek, mint például a vérképző szervek sejtjei, agysejtek vagy éppen regenerálódó szervek. A praenatalis periódusban is van azonban imprinting: az organogenezis időtartama alatt folyamatosan csökkenő mértékben a morfológiailag kóros fejlődés lép fel idegen anyagok hatására, míg annak befejeztével folyamatosan fokozódó mértékben lép fel az imprinting szükségessége és a hibás imprinting lehetősége. Imprintigre, ahogy az a génekben adott programban szerepel, szükség van, mert ez állítja be a sejteket normális működésre (ez történik meg elsősorban perinatalisan), és ennek elmaradása káros. A hibás imprinting azonban tartósan megváltoztatja a sejtek működését, illetve reakciókészségét, ezáltal a normálistól eltérő állapotot hoz létre. Nem lehet egyértelműen kijelenteni, hogy ez az állapot csak rossz lehet, mert előfordulhat, hogy éppen fokozza, ezáltal segíti az adott sejtek működé- dését, csak éppen más, mint ami az eredeti programban szerepelt. Bár a jobbítás is egy a lehetőségek közül, mégis valószínűbb, hogy a hibás imprinting elrontja a programot, mert az esetek többségében az eredeti program a jó, az összprogram egészéhez jobban alkalmazkodó, így a szervezet egészségét jobban szolgálja. A hibás imprinting a kritikus életszakaszokban azért jöhet létre, mert ilyenkor a szerkezetileg rokon, de egyébként idegen molekulákat a receptor nem képes elkülöníteni a célhormontól, ezek azonban – szemben a célhormonnal – eltérő metilációs mintázatot hoznak létre. Ez a változás eredményezhet a normális középszinttől eltérő, de a variációkba még beleférő változást, a normális szélső értékeit közelítő változást, amely a terhelést már nem képes elviselni, és kóros állapotot egyaránt. Nem tudjuk azonban, hogy ezek a lehetőségek mennyiben köszönhetők az imprinter mennyiségének vagy minőségének, a beavatkozás időpontjának, avagy olyan tényezőknek, amelyek az imprintinghez társulnak annak időpontjá- ban vagy az élet folyamán valamikor. Bizonyosnak látszik, hogy a hormonális imprintingnek szerepe van egyes betegségek kialakulásában. Ez vonatkozhat a betegségre való hajlamra éppúgy, mint a betegség indukciójára. Nemcsak a genetikai adottságok lehetnek tehát felelősek (természetesen egyebeken kívül) egy betegség fellépéséért vagy az azzal szembeni rezisztenciáért, hanem az epigenetikai adottságok (a hibás imprinting) is. Ahogy az anya DES-kezelése felelős volt a lány utódokban fellépő hüvelyrákért (és számos más, fi ú utódokban is fellépő kóros állapotért), úgy a perinatalis kori szójaimprinting is felelősnek látszik az ázsiai populáció emlő- és prosztatarák-rezisztenciájáért. Mivel bebizonyosodott, hogy létezik transzgenerációs imprinting, tehát az egyszer létrejött hormonális imprinting nemcsak sejtről sejtre, hanem egyedről egyedre is átadódik, fel kell tételeznünk, hogy az imprinter nemcsak a célsejtre hat, hanem az ivarsejtekre is. Ugyanis elvileg csak ezek vihetnék át az imprinting információját az utódra. Van azonban egy olyan lehetőség is, hogy az imprintált anya megváltozott belső környezetében, avagy akár az anyatejben vannak jelen a hormonok (receptorszinten ható molekulák) olyan mennyiségben vagy minőségben, amelyek az imprinting továbbvitelét biztosítják. Ha az ivarsejtek viszik tovább az imprintinget, akkor szabályos epigenetikus öröklődésről van szó, ha az anyai belső környezet felelős, akkor egy speciális imprinting kialakító rendszerről beszélhetünk. A hormonális (kémiai) imprinting egy alapvető bioló- giai mechanizmus, amely – emberben – ahhoz állítja be a receptoriális rendszert, ami az anyai szervezet védelméből kikerült egyedben, illetve természetes környezetében jelen van. Nincs felkészítve azonban arra, hogy ebben a környezetben új imprinterek tömege jelenik meg. A kemizáció eredményeként környezetünkben az imprinterek mennyisége folyamatosan nő. A gépkocsik számával arányosan nő a levegőben az aromás szénhidrogének (benzpirén, TCDD) mennyisége, ivásra fogyasztott vizeinkben egyre több szteroidtípusú molekula jelenik meg, mint a fogamzásgátlás és növényvédelem eredménye, táplálékunkban nő a hormontípusú vegyü- letek mennyisége (növényvédelem, rovarirtás, állattenyésztés, szója), amelyek nehezen kerülhetők el és már a legkritikusabb periódusban is hatnak. Erre az alapra épülnek rá az orvosi beavatkozások a receptorszinten ható gyógyszerekkel. Az orvos tehát, amikor a beteget kezeli, nem érintetlen sejtekre hat, hanem már imprintáltakra és ezeket befolyásolja tovább. Az egyedfejlődés kezdeti stádiumaiban végzett beavatkozásaival viszont saját maga állítja be hibásan a receptort, és nemcsak DES-erősségű molekulákkal provokál, hanem akkor is imprintál, amikor nem is gondol rá. A perinatalisan adott A- és D-vitamin, mint láttuk, jelentősen befolyá- sol lényeges indexeket, a surfactant stimuláló kortizon is imprintál, az antihisztaminok és az oxitocin is receptorszinten hatnak, és lényegesen nagyobb azoknak a terápiás molekuláknak a száma, amelyek a terjedelem limitált volta miatt nem kerültek említésre, vagy imprintáló hatásuk még nem derült ki, mert nem is vizsgálták, de feltételezhető. Ez az imprintingözön befolyásolja azok életét, akik ennek közvetlenül alávetettek és azokét, akik transzgenerációsan öröklik. Ez azt jelenti, hogy receptorszinten ható, a kritikus

periódusokban történő beavatkozásainkkal nemcsak a magunk, de az utódgenerációk reakciókészségét is befolyásoljuk. Ilyen módon epigenetikusan beavatkozunk az emberi evolú- cióba is [72]. Amellett tehát, hogy meg kell fontolnunk az imprintingszerű beavatkozásokat az egyedfejlődés kritikus fázisaiban, különösen tömegméretekben (mint amilyen volt például a DES vagy utódvegyületeinek, vagy jelenleg is a fogamzásgátló szteroidok, vagy oxitocin alkalmazása), fi gyelembe kell vennünk ezeket, mint az anamnézis tényezőit, mint az alkalmazandó terápia alapfaktorait és mint az emberi evolúció befolyásolóit. Mivel az imprinterek özönében fejlődnek sejtjeink, tudnunk kell, hogy a korábbi évtizedekben alkalmazott (receptorszintű) gyógyszerek nem ugyanúgy és nem feltétlenül ugyanazt a reakciót váltják ki ma, mint ahogy ezt korábban megfi gyelték, és ezekhez a változásokhoz is kell az orvosi gondolkodásnak alkalmazkodnia."

3. Melléklet a xeno-ösztrogénekről

Forrás: Eperjesi, K (2010) Kerüljük a xeno-ösztrogéneket letöltve: 2018.03.20.
http://www.hormonharmonia.hu/eletmod/keruljuk-a-xeno-osztrogeneket/

Milyen termékcsoportokban találhatóak meg a xeno-ösztrogének a mindennapi életünkben.

Élelmiszerekben rovarirtók, permetszerek, gyomirtók, növényvédőszerek maradványaiként
Ivóvíz (előbbiek és fogamzásgátló szerek szennyezik ivóvíz-készletünket)
Kozmetikumainkban található kőolaj származékok (babápolási cikkekben is)
Aceton, körömlakkok, hajfestékek
Fehérített tesrmékekben (intimbetétek, szalvéták, papírzsebkendők, toalettpapírok)
Szintetikus öblítők, mosó és tisztítószerek (főleg klór származékok), mosogatószerek
Festékek, oldószerek, hígítók, lakkok
Szőnyegek, ragasztók, PVC, laminált parketta bevonata, műgyanta lambériák
Bizonyos műanyagokban (hő hatására BPA és műanyaglágyító ftalátok szabadulnak fel belőlük)

Praktikus tanácsok a xeno-ösztrogének elkerülésére Eperjesi nyomán*:
Kerüljük a rovarirtók és permetszerek használatát! Alaposan mossuk meg a zöldséget és gyümölcsöt, amit fogyasztani készülünk!
Csapvizet csak szűrés után fogyasszunk! (a csapvíz tartalmazza azokat a vegyületeket, melyek a mesterséges hormontartalmú készítményt szedők százezreinek vizeletével kerülnek a vizekbe)
Lehetőség szerint vásároljunk organikus (bio) zöldségeket és gyümölcsöket, valamint hormonmentes húsokat, halakat, és házi tejtermékeket!! A lehető legkevesebb iparilag tartott húst és abból származó tejterméket fogyasszunk, hogy minimalizáljuk többek között a dioxin bevitelünket.
Kerüljük elsősorban a puhább műanyagokat, különösen a PVC-t! (Minél puhább a műanyag, annál könnyebben válik ki belőle a xeno-ösztrogén. A műanyagok puhábbá, rugalmasabbá alakításához egy ftalát nevű vegyszert adnak, aminek ösztrogén hatása van.)
Soha ne melegítsünk ételt műanyag dobozban, mikrohullámú sütőben. Főleg ne folpack-kal letakart ételt!
Üveg vagy kerámia edényeket használjunk étel tárolására!
Használjunk cserép, porcelán, öntöttvasedény edényeket a teflon helyett.
Ne hagyjunk műanyag palackos vizet vagy üdítőt a napon! A hő hátasára kioldódik belőle a méreganyag.
Ha egy vizes palack mar felmelegedett a napon, ne igyuk meg belőle a vizet!
Ne használjunk öblítőt ruhamosáskor!
Egyszerű összetételű mosóport és mosogatótablettát használjunk, minél kevesebb méreganyag tartalommal!
Használjunk organikus szappant és fogkrémet, kerüljük a fluoridot!
Kerüljük az olyan kozmetikumokat, amelyekben paraben es stearal konium chloride van. Használjunk bio termékeket!
Kerüljük a körömlakk (nem zselés) és aceton tartalmú körömlakklemosó használatát!
Természetes alapanyagú parfümöt használjunk! Sok parfüm és légfrissítő tartalmaz parabent, ami szintén xeno-ösztrogén.
Kerüljük a surfactant-okat tartalmazó óvszereket és síkosítókat!
Kerüljük az új szőnyeg használatát, mérgező anyagokat bocsájt ki, amit mi belélegzünk.
Igyekezzünk kerülni a röntgen-felvételeket!
Kerüljük a fénymásolók, nyomtatók, új szőnyegek, és MDF bútorlapok közelséget!
Kerüljük a várandósság alatti felújítási munkákban való részvételt és használjunk bio alapanyagokat (bio falfestéket vagy meszeljük a falat).
Csökkentsük a testzsírt! – a xeno-ösztrogének a testzsírban raktározódnak el! Minél több ösztrogén van a szervezetben, annál több testzsír és minél több a testzsír, annál több ösztrogén…ördögi kör!
Rengeteg zöldség és gyümölcs természetesen tartalmazza a Kalcium D-glukarátot (pl. alma, narancs, brokkoli, grépfrút), ami segít a testnek kiválasztani az olyan hormonokat, mint az ösztrogén. Fogyasszunk minél több friss, nyers gyümölcsöt! (Természetesen ez nem mondható el a konzervekről, melyekben jelentős mennyiségű BPA-t mutattak ki!)
*http://www.hormonharmonia.hu/eletmod/keruljuk-a-xeno-osztrogeneket/

Milyen vegyszereket igyekezzünk kerülni Igloi Syversen (2011) * **és Eperjesi (2011)** ** **nyomán***
Alkilfenol–etoxilátok: gumi, oldószerek, bevonatok. EU-ban már visszaszorítva.
Atrazin: gyom irtószer. EU-ban betiltott.
4 metil–benzilidén: faktoros napozókrémek, dezodorok. USA-ban betiltva.
Butil-hidroxi-anizol (E-320): élelmiszer tartósítószer

Butylated hydroxyanisole / BHA) : élelmiszer tartósítószer, E320
Biszfenol-A (BPA): műanyag cumisüveg, ételhordó alapanyaga. Betiltott Kanadában.
Diklórfenil diklóretilén (DDE): a nagy hatású már betiltott rovarméreg, a DDT „gyermeke". Betiltott a DDT, de nem a DDE!
Dieldrin: rovarirtó. Már világszerte betiltott.
DDT : nagy hatású rovarméreg. Betiltott Magyarországon 1960 óta.
Dioxin: az iparilag alkalmazott fehérítési folyamatoknak a melléktermére. 1997-ben a Nemzetközi Rákkutató Intézet (IARC), amely az Egészségügyi Világ Szervezet (WHO) egyik alosztálya a dioxint hivatalosan is rákkeltő anyagnak nyilvánította, 2002 óta hivatalosan bizonyított, hogy köze van a mellrákhoz
Endoszulfán: a klórozott szénhidrogén típusú rovarölő szerek hatóanyaga.
Eritrozin (E127): élelmiszer színezék. Betiltott az EU több országában.
Etinilösztradiol : szintetikus ösztrogén (ösztrogén-progesztin kombinációs fogamzásgátlókban használják). Kipisilve visszakerül a táplálékláncba.
Heptaklór: rákkeltő rovarirtó.
Hexaklórciklohexán (lindane): rovarirtó, betiltott 50 országban.
Metoxi-klór: rákkeltő rovarirtó.
Nonilfenol származékok: ipari felületaktiv anyagok; emulziós anyagok polimerizáláshoz; laboratóriumi mosószerek; rovarirtó szerek) Betiltott EU-ban.
Pentaklór–fenol: rovarirtó és fa konzerváló anyag.
PCB (poliklórozott bifenil): rovarölő szerekben, optikai fehérítőkben, műanyagokban, oldószerekben, festékekben…stb. USA-ban 1976-tól, EU-ban 2001-től betiltott.
Parabén: kozmetikai tartósítószer (mellrákos tumorokban mindig kimutatható)
Fenszulfotion (red dye): ételszínezék. (Dye nr. 2 és 4 betiltva USA-ban)
Phthalate-vegyület: műanyag ruganyositó (játékok). Betiltott USA-ban és EU-ban.
DEHP: A PVC–ben található legveszélyesebb lágyítószer.
Propil-gallát (E-310): avasodás-gátló, élelmiszerekben és kozmetikumokban

Elsősorban kozmetikumokban megtalálható xeno-ösztrogén vegyületek (Vigyázat, mert bőrön át könnyen felszívódnak!):
Dibutyl Phtalat: oldószer, szintetikus anyag:máj- és ivarszerv károsító
Diethyl Phtalat: oldószer és lágyító napvédő szerekben, szintetikus anyag: idegméreg, máj- és ivarszerv károsító
Ethoxydiglycol (EDG): oldószer, szintetikus anyag: mérgező, bőr- és nyálkahártya károsító, állatkísérleteknél torzszülöttek jöttek a világra
Pregnelonole Acetate hatóanyag: férfi és női készítményekben: élénkítő, frissítő
Ammonium Glycyrrizinate: hatóanyag édesgyökérből szintetizálják, nagyon erős hormonális hatása az orvostudományban is elismert (meddőséget okozhat)
Dipotassium Glycyrrizinate: a glicerinsav káliumsója, hormonális mellékhatása az orvostudományban is ismert
Glycyrrhetenic Acid glycyrrhetin:sav glycyrrhizinsavból vonják ki

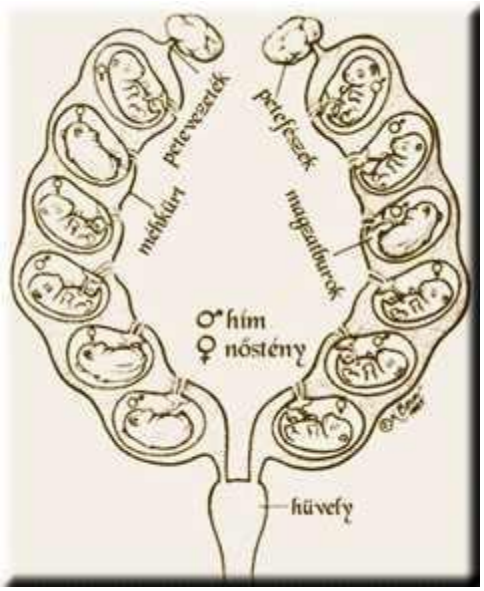
*https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/milyen-vegyszereket-igyekezzunk-elkerulni/nyomán)
**http://www.hormonharmonia.hu/eletmod/keruljuk-a-xeno-osztrogeneket/

4. Melléklet az Ellopott jövőnk. c. könyvről

Forrás: https://www.progeszteron.hu/a-noi-test/az-ellopott-jovonk/ letöltve: 2018.04.01

Dr. Szolnok István ismertetője Colborn, Theo - Dumanoski, Dianne - Myers John Peterson: Our Stolen Future - Are We Threatening Our Fertility, Intelligence and Survival? A Scientific Detective Story (magyarul: Ellopott jövőnk. Fenyegetjük-e saját termékenységünket, intelligenciánkat és túlélésünket? Tudományos detektívtörténet (New York, London, 1997.) c. könyvéről.

Az 1997-ben az Egyesült Államokban kiadott könyv (Our Stolen Future, Dutton Book) igazi csemege mind a laikus környezetvédő, mind a szakember számára. A két tudós, Theo Colborn (eredetileg zoológus, aki a kíváncsisága révén több szakmába, így az endokronológiába is beletanult) és John Peterson Myers (ökológus) közös munkásságának eredményeit környezetvédelemre szakosodott 25 éves tapasztalattal rendelkező író, Dianne Dumanoski segítségével ismerhetjük meg érdekfeszítő "detektívregény" formájában. Dr. Szolnoki István cikke a könyvről leírja, hogy Nyugaton – Amerikában legalábbis – úgy tűnik, hogy kezdik komolyan venni a környezetvédelmet. Az előszót maga az Egyesült Államok alelnöke, Al Gore írta, felhívva a figyelmet az ember okozta környezetszennyezések, egészségkárosító hatások folyamatosan megjelenő újabb és újabb bizonyítékaira.
Feltehetően neki is szerepe van abban, hogy a könyv megjelenését követően az USA-ban mind központi forrásokból, mind alapítványi pénzekből számos új kutatást indítottak be – melyek többek között Colbornék vizsgálatait erősítik meg és a hormonkárosító mesterséges anyagok elterjedését vizsgálják, használatának korlátozását, végső soron betiltását célozzák.
A 70-es évek óta már sokat tudunk az ember alkotta vegyi anyagok közvetlen egészségkárosító hatásairól (pl. a légzőszervi megbetegedések emelkedéséről), a daganatkeltő, sőt az embriotoxikus hatásairól is. Az utódok szaporodását gátló hatásokról azonban korábban csak feltételezések voltak. Colborn, Dumanoski, Myersm Ellopott jövőnk. Fenyegetjük-e saját termékenységünket, intelligenciánkat és túlélésünket? Tudományos detektívtörténet c. könyvében viszont a szerzők megtörtént esetek részletes ismertetésével bizonyítják.
Először megismerjük az áldozatokat: sirályokat, jegesmedvéket, sőt több bizonyított emberi esetet is. Ezt követően jó detektív módjára a kutatók, epidemiológusok az áldozatok hasonlóságából, a jellegzetes sérülésből kiindulva megkeresik a közös okot, s megtalálják a tettest is. Miközben kirakójátékhoz hasonlóan állítják össze a teljes bűntényt, könnyedén és olvasmányosan ismertetik az emberi szervezet idegi és hormonális szabályozását, a kettő közötti szoros kapcsolatot. Részletesen kitérnek a nemi hormonok szerepére, a szaporodás biológiájára is.
A nemi hormonok és az ember által mesterségesen létrehozott hormonszerű anyagok bevitele a szülőknél sőt, az újszülötteknél, általában nem okoz látható elváltozást. Valójában ezek az anyagok súlyosan károsítják a természetes nemi hormonokat és az endokrin rendszert. A károsító hatás elsősorban a következő nemzedék reprodukciós képességét érinti. Az utódok másodlagos nemi jellege nem alakul ki, vagy kóros módon fejlődik. Például a nemi szervek csökevényesek, rosszul fejlettek lesznek. Küllemükben és viselkedésükben a nőstények férfiassá (maszkulin típusúvá) válnak, a hímek nőiesek lesznek (feminizálódnak) vagy hermafroditákká alakulnak. Végső soron elvesztik az utódok nemzésére, gondozására vonatkozó képességüket. A hormonkárosító anyagok hatására mind több állatfajnál figyeltek meg addig szokatlan számban homoszexuális egyedeket. Az előjelek című fejezetben a reprodukciós problémák miatt kihalással fenyegetett állati populációkról van szó, megemlítve, hogy hasonló veszélyek fenyegetik az embert is.



A méhen belüli hormonhatás változatosságát az egerek példáján mutatják be: az egereknél természetes körülmények között is megfigyelhető, hogy az újszülött nőstényegérkék közül átlagosan minden hatodik agresszívabb, "csúnyább" leánytestvéreinél. Az egy alomból származó nővérkék között mindig akad olyan, amelyik küllemében, viselkedésében is férfiasabb a többi egérlánynál. E különbség megmarad, sőt erősödik későbbi reproduktív ciklusaiban is. A "csinosabb" egérlányok többször lesznek vemhesek, végül több utódot hoznak létre, mint agresszív, "csúnyább" testvéreik. Kíváncsi amerikai kutatók császármetszés segítségével, majd követéses vizsgálattal állapították meg, hogy az egérlányok közül később mindig azok lesznek agresszívabbak, amelyek a méhen belül (rendszerint 6+6 az újszülöttek száma) két fiútestvér mellett helyezkednek el. A többi egérlány, melyek mellett egyik vagy mindkét oldalon leánytestvér fejlődik, csinosabb, a hímek részére vonzóbb lesz. Bár az utódok neme ismereteink szerint genetikailag már a fogamzáskor eldől, a másodlagos

nemi jelleg kialakulásában döntően a méhen belüli fejlődés során kapott hormonhatásoknak van szerepe. A női nemi jelleg kialakulásáért felelős ösztrogén hormonok és a hím jellegért felelős tesztoszteron hormon mennyisége között egyensúly van. Ha ezek koncentrációja – a korábbi módszerekkel nem is mérhető mértékben – néhány milliárdnyi részben eltér, az már az egyik vagy a másik nemi jelleg erősödéséhez, illetve gyengüléséhez vezet. A fiútestvérek mellett elhelyezkedő egérleány a méhen belül többlet tesztoszteront kap, ezért fiúsabb lesz nővéreinél. Ezek a normán belüli eltérések adják a természetes variációkat. A szervezetbe a természetesnél ezerszer, százezerszer nagyobb dózisban bejutó mesterséges hormonhatású vegyi anyagok az élővilágban meglévő törékeny egyensúlyt borítják fel (ld. ábra).

A könyvben részletes leírást olvashatunk arról, hogy az egyes hormonhatású, emberalkotta tökéletlen vegyületek miként tévesztik meg a szervezet hormonrendszerét, hogyan tudnak az igazi, természetes hormonoknál is erősebb hatást kifejteni. A könyv áttekinti az eddig ismert hormonhatású, az utódokban súlyos károsodást okozó szintetikus vegyületeket. Érdekes módon 1938-ban csaknem teljesen egybeesett a brit Edward Dodds közleménye a diethylstillbestrol (DES) nevű szintetikus hormon előállításáról és a svájci Paul Müller közleménye a csodálatos rovarirtó szer, a DDT felfedezéséről. Mindkét kutatót hatalmas elismerésben részesítették. Dodds-ot a sokáig csodagyógyszerként használt szexhormon előállításáért lovaggá ütötték, Müller a mindenható peszticidért Nobel-díjat kapott. Jó 12 évvel később állapították meg, hogy a két vegyület között rendkívüli rokonság van. Bár a DDT-t rovarirtónak és nem nemihormonnak tervezték, később kiderült, hogy ilyen hatása is van. Például fiatal kakasoknak adva ösztrogénhatást váltott ki, feminizálta őket. A hím egyedeken a herék fejletlenek voltak. Ez más állatfajoknál is megfigyelhető volt. A DES-t eredetileg terhes anyáknak a fenyegető vetélés kivédésére adták. Később megállapították, hogy a terhesség megtartásában gyakorlatilag nincsen szerepe. Ellenben a terhesség bizonyos korai stádiumában adva a magzatra nézve súlyos következmények várhatók. A leánygyermekeknél felnőttkorban hüvelyrák kialakulásával kell számolni, melynek esetleges kivédése csak súlyos, totális műtéttel történhet. A "DES lányoknál" felnőttkorukban a másodlagos női nemi jelleg fejletlenségét tapasztalták, a könyvben említett példánál abnormálisan fejlődött nemi szerveket, illetve méhet találtak.

A DDT és a DES felfedezését követő fél évszázadban temérdek hozzájuk hasonló készítményt gyártottak. A hormonkárosító hatású anyagok között szerepelnek egyes PCB-k (a poliklórozott bifenilek száma 209), dioxinok (számuk 74) és furán vegyületek (számuk 135). Hormonkárosító tulajdonságukra a könyv konkrét eseteket, baleseteket idéz, amelyek során egyes állatfajoknál – vagy az embernél – a bevezetést követően 15-20 év múlva észlelték a szaporodási problémákat. Például a Vietnámban repülőről, helikopterről, háti permetezőről kiszórt dioxinnal szennyezett lombtalanító káros hatását 15-20 évvel később bizonyították a nemzőképtelen amerikai veteránoknál. Az Egyesült Államokban felhasznált és környezetbe kikerült PCB molekulák évtizedek múlva az Északi sarkkörön túl a jegesmedvéknél okoztak szaporodási problémát.

A szerzők Sherlock Holmes-t megszégyenítő alapossággal követik nyomon a gyár környékéről elterjedő PCB útját, bemutatva hogyan jut el a rendkívül veszélyes hormonkárosító anyag a Föld minden részére, például az Egyesült Államokból az Északi- és a Déli-sarkig. Ezek az emberalkotta, "kiváló", rendkívül stabil vegyületek évtizedek alatt sem bomlanak le, folyamatosan jelen vannak környezetünkben. Az eredeti kibocsátás helyétől a szennyezett vízből bejutnak a táplálékláncba, s egyre nagyobb mértékben halmozódnak fel (kumulálódnak) az állati szervezetekben, végül a csúcsragadozókban és az emberben. A szerzők által közölt klasszikusnak tekinthető ábra szerint a PCB koncentrációja a csúcsragadozó, például a távoli jegesmedve húsában több milliószor nagyobb, mint a kibocsátás helyén a szennyezett vízben volt (2–3. ábra).

A könyv nagy erénye, hogy felsorolja e veszélyes anyagokat, melyek közül többet (például a DDT-t és a DES-t) már betiltottak, ismerteti leggyakoribb felhasználási területeiket (rovarölő-, gombaölő-, gyomirtószerek, különböző szigetelőanyagok, festékadalékok, olajszármazékok, égéstermékek), és ami szokatlan, a felfedezők mellett a gyártókat is megnevezi, mintegy számontartva azok el nem múló felelősségét. A könyv végén tájékoztatást kapunk a védekezés szerény lehetőségeiről. Hogyan óvjuk, ellenőrizzük ivóvizünket, táplálékainkat, mi volna a teendő a vegyipartól egészen a kiskertekig. Bízunk abban, hogy a könyv hamarosan magyar fordításban is megjelenik, és az érdeklődő környezetvédőkön kívül eljut a vegyipar képviselőihez, a mezőgazdasági szakemberekhez és a hatáskörrel bíró önkormányzati és kormányzati szervekhez is.

5. Melléklet a puerto-ricoi tanulmányról

Forrás: Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ Health Perspect. 2000 Sep;108(9):895–895–900.letöltve: 2018.04.05 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11017896

Azt tudjuk, hogy a pubertás folyamatát a nemi hormonok által az az endokrin rendszer szabályozza.
A korai serdülés (thelarche) definíciója a 8 éves kort jelöli meg felső határnak. Újszülötteknél a mellszövet hiperpláziája egy normális fizikai jelenség, ami jelen lehet a születést követő első 6 hónap az anyai ösztrogén hormon hatásának következtében. Ha ez a helyzet továbbra is fennáll ezen időtartamon túl vagy 8 éves kor előtt a leánygyermekeknél, akkor thelarcherről beszélünk.

Ftalát-észtereket azonosítottak olyan fiatal puerto ricoi lányok szérumában, akiket korai serdüléssel diagnosztizáltak. Egészen pontosan ezeknél a 8 év alatti kislányoknál a mellmirigyek nagyobbodtak meg, azaz a mellek fejlődésnek indultak, (ami a serdülés első jele), a pubertás egyéb megnyilvánulása nélkül. Puerto Ricoban a legmagasabb a korai thelarche előfordulása, amit valaha jelentettek. 1997-ben már észlelték ezt a súlyos közegészségügyi rendellenességet, ám az 1980-as és 90-es évtizedekben magyarázatot nem találtak rá. Eleinte az ipari állati termékek fogyasztásának hatására gyanakodtak (a tejtermékek és a húskészítmények anabolikus ösztrogén vegyi anyagokkal szennyezettek amelyeket a szarvasmarhák és baromfik izomtömegének növelésére és gyorsabb hízása érdekében használnak (lásd az állattartó gyorsabban és nagyobb profithoz jut ha az állatok gyorsabban híznak és vízvisszatartást ,azaz további túlsúlyt idéznek elő náluk), valamint arra, hogy ez a jelenség a puerto ricoiakra genetikailag jellemző lehet, de máshol (USA) élő puerto ricoiakat vizsgálva, nemigen találtak ilyen eseteket. A gyanu a szerves szennyező anyagokra, a peszticidekre és egyes lágyítószerekre terelődött, melyekről már tudták, hogy megzavarhatja a normális szexuális fejlődést a vadon élő állatokban, és ezek közül sokat Puerto Ricóban széles körben használnak. Ezért a vizsgálat célja az volt, hogy azonosítsa a korai serdülés jeleit mutató puerto ricoi lányok szérumában előforduló okokat, azaz vegyi anyagokat.

1988-ban kezdték meg a kutatásokat retrospektív adatokból 1969-ig visszamenőleg, majd 1998-ig gyűjtve az adatokat. Azt találták, hogy ebben az időszakban 6,580 idő előtti szexuális fejlődést mutató esetet vettek nyilvántartásba, ebből 4 674 (71%) idő előtti thelarche esetek voltak. A nyilvántartásba vett adatok alapján megbecsülték az éves átlagos előfordulását a thelarchenek 6 és 24 hónapos korú kislányoknál, mely szerint 1000 élve születésre (csak lányok) 8 eset jutott Ez a szám a világon egyedülálló volt az addigi jelentések szerint; összehasonlításképp az arányok miatt érdemes megemlíteni, hogy egy 2008-as minesottai vizsgálattal összehasonlítva a telarche előfordulása Puerto Ricoban 18,5-szeres volt.

Egy kutatók vérszérum-analízissel 41 olyan kislány szérummintáját elemeztek, akiknél korai mell fejlődést figyeltek meg, a kontrollcsoportban 35 kislány volt, ugyanabból a korosztályból. Peszticideket vagy azok metabolitjait nem észlelték a vizsgált kislányok szérumában, se a kontrollcsoportában. Azonban a vizsgált csoportban jelentősen magas ftalátszinteket azonosítottak, míg a kontrollcsoportban cask egy esetben. Ez a tanulmány is arról tanuskodik, hogy az ismert ösztrogén és antiandrogén aktivitással rendelkező műanyag lágyítók, a ftalátok és a korai mellfejlődésnek köze van egymáshoz.

23 hónapos puerto ricoi kislány korai mellnövekedéssel

Bár Meeker (2012) azt írja, hogy ezt a tanulmányt később számos szempontból kritizálták, beleértve a minta szennyeződésének lehetőségét a ftalátok szérum mérésekor - érdemes azonban a kritikát is fenntartással kezelni, hiszen nem tudhatjuk, milyen érdekcsoport kritizálta a tanulmányt. Viszont egy újabb amerikai tanulmány 1151, 6-8 éves lánynál mutatta ki a korai pubertást, és ki tudott mutatni pozitív statisztikai összefüggéseket vizeletből a kis molekulatömegű ftalát-metabolitok és a mellek, valamint a szeméremszőrzet korai fejlődése között. (Meeker, 2012)

6. Melléklet a http://koraszulesmegelozes.hu/oldalról

Részlet a http://koraszulesmegelozes.hu/ **oldalról a koraszülés megelőzéséről:**
http://koraszulesmegelozes.hu/huvelyi_progeszteron_kezeles menüpont
Letöltve: 2018.03.01

„Hüvelyi progeszteron kezelés…

…Mint láthatjuk tehát a porgeszteronnak igenis van létjogosultsága a fenyegető vetélés, a habituális vetélés és a koraszülés megelőzésében!
Gyakorlat
A mai gyakorlatban a progeszteron készítményeket fenyegető vetélés, habitualis vetélés és koraszülés megelőzésére a 12. terhességi hétig alkalmazzuk, 12. hét betöltése után fokozatosan csökkentjük és elhagyjuk, majd 20.héttől a 36. hét betöltéséig ismét alkalmazzuk.
Készítmények:

Utrogestan	**100mg**	**hüvelykapszula**	**és**	**tabletta**
Hatóanyag:				progesterone
Adagolás:	3x1-4x2	hüvelybe	vagy	szájon át
Beszerzés:	Magyarországon	vényköteles	kapható	készítmény
Árak: 30db kb. 1600 Ft				
Duphaston	**10**	**mg**		**tabletta**
Hatóanyag:				dydrogesterone
Adagolás:	2-3x1	tabletta	szájon	át
Beszerzés:	Magyarországon	vényköteles	kapható	készítmény
Árak: 20db kb.1500 Ft				
Crinone	**80mg/g**			**hüvelygél**
Hatóanyag:				progesterone
Adagolás:	napi	1x	hüvelybe	felhelyezni
Beszerzés:	Magyarországon	vényköteles	kapható	készítmény
Árak: 15db kb. 9000 Ft				
Proluton	**Depot**	**250**	**mg**	**injectio**
Hatóanyag:		hydroxyprogesterone		caproat
Adagolás:	intramuscularis	injectio	heti	1x

Beszerzés: Magyarországon nem kapható, beszerzése vényköteles gyógyszerfutár cégekkel külföldről behozatható.
Árak: 5-10 db ampulla rendelése esetén kb. 2500 Ft/ampulla
A fent leírt készítményekről olvasható információ csak tájékoztató jellegű, alkalmazását szülész-nőgyógyász orvos állítja be, ettől eltérni nem szabad! Az árak csak tájékoztató jellegűek. A készítményekről további információt kezelőorvosától, gyógyszerészétől kérhet!”

7. Melléklet Dr. Le munkásságáról

Forrás: https://www.progeszteron.hu/dr-lee/ letöltve: 2018.04.01

Dr. Lee-t emberek és főleg nők milliói ismerik az egész világon, mint a természetes progeszteron Atyját. Norvég származású amerikai orvos volt, nemzetközileg ismert és elismert családorvos, endokrinológus (a Harvard Egyetemen és a Minnesotai Orvosi Egyetemen végzett)
Az ő nevéhez fűződik a természetes progeszteron 30 éves kutatása, ő volt az első és egyetlen, aki fel merte vállalni a vitát és harcot, mind az orvostársadalommal, mind a gyógyszergyártókkal, annak érdekében, hogy a nőket ne szintetikus és veszélyes ösztrogén alapú hormonkészítményekkel kezeljék tovább, amikor véletlenül sem ösztrogénre és főleg nem szintetikus ösztrogénre van szükségük.
Dr. Lee érdeklődése a természetes progeszteron felé akkor kezdődött, amikor saját praxisában azt tapasztalta, hogy a hozzá menopauzával, mellrákkal vagy csontritkulással forduló női páciensein egyszerűen nem tudott segíteni a rendelkezésre álló konvencionális, szintetikus ösztrogén készítményekkel.

Ekkor több évtizedes kutatásba kezdett, aminek a végeredményeként megszületett az ösztrogén-dominancia definíciója, mellyel egy időben, elkezdte pácienseit természetes progeszteronnal kezelni, hatalmas sikerrel.
Folyamatosan előadásokat tartott, könyveket, orvosi cikkeket és tanulmányokat írt, továbbképzéseket tartott orvos kollégáinak az egész világon. Jól szervezett nemzetközi orvoscsoport állt mögé, akik a mai napig legalább akkora elhivatottsággal viszik tovább munkásságát!
Dr. Lee bármilyen hihetetlen, napi kapcsolatban volt a pácienseivel. Női páciensei, akik neki köszönhették életminőségük drasztikus javulását, folyamatosan írtak neki és hívták telefonon és ő fáradhatatlanul tanácsokkal és bátorítással látta el őket.
Orvos és kutató kollégái, akik nem csupán nagyra értékelték munkásságát, hanem praxisukba is építették természetes hormon terápiáját, folyamatosan kikérték véleményét és szóról szóra betartották iránymutatásait.
A 2002-es év, amikor is az amerikai NIH (Nemzeti Egészségügyi Hivatal) és a Women's Health Initiative in America Intézete hivatalosan kinyilatkozta, hogy a tradicionális orvosi hormonpótlás (HRT) nem jelentett javulást a nőknek, mint ahogy azt marketing szintjén a gyártók igérték, sőt, növelte a mellrák, petefészekrák, szívroham és agyvérzés esélyét, hatalmas fordulópontot jelentett munkássága világszintű elismerésében.
Ekkor Dr. Lee a következőt nyilatkozta: "A NIH kimutatása igen egyszerű volt, és már 30 évvel ezelőtt meg kellett volna születnie. Így megmenthettük volna sok százezer és millió nő életét. Tíz éve folyamatosan egy hatékony és természetes alternatíváról beszélünk. Talán majd most odafigyelnek ránk…"
Barátai, orvoscsoportja és családtagjai hivatalos közleményt adtak ki 2003-ban, miszerint teljes gőzzel folytatják munkásságát, ahogyan az a sok millió nő is folytatja, akiknek az élete megváltozott Dr. Lee munkássága révén.

8. Melléklet a Proveráról

A világ egyik legismertebb progesztinje, a medroxyprogesterone acetate (Provera®), több vizsgálat szerint is kóros vérrög-képződést, vízvisszatartást (ödémát) aknékat, kiütéseket, súlygyarapodást és depressziót okoz. Ez annak köszönhető, hogy a legtöbb progesztin nem csak a progeszteron receptoraira tud rákapcsolódni, hanem egyéb glükokortikoid, androgén és mineralokortikoidok receptoraihoz is. Pontosan emiatt jelentkeznek azok a bizonyos és már klasszikusnak mondható mellékhatások a szintetikus progesztinek hosszabb távú szedése alatt.

Egy 1993-as amerikai orvosi kézikönyv (PDR=Physician's Desk Reference) a teljesség igénye nélkül feltár a Provera® (medroxiprogeszteron-acetát) mellékhatásai közül néhányat (Igloi Syversen, 2009):

Figyelmeztetés:

A terhesség első négy hónapjában történő szedése esetén, növekszik a születési rendellenességek (szív- és végtagrendellenességek) kockázata.

Vadászkopókon végzett kísérletek során, a gyógyszer beadása következtében az állatokban rosszindulatú emlőcsomók (a rosszindulatú emlőcsomók megegyeznek a MELLRÁKkal) fejlődtek ki.

Hagyja abba a gyógyszer szedését, ha hirtelen vagy részleges látásvesztést tapasztal.

A gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, melynek következményei eddig ismeretlenek.

Közvetetten okozhat a felületi vénákban gyulladást, tüdőembóliát, és agyi trombózist.

Lehetséges mellékhatások:

Okozhat folyadék-visszatartást, epilepsziát, asztmát, illetve kiválthatja a szív vagy vese rendellenes működését +Puffadas,mellfeszules, hangulating., faradtsag, depresszio, szaraz bőr, hasmenes, szorulas, idegesseg, izomfajdalom

Okozhat áttöréses vérzést vagy menstruációs zavarokat.

Közvetlenül vagy közvetetten okozhat depressziót.

A gyógyszer hosszantartó használata nem tudni, hogy milyen hatással van az agyalapi mirigy, a petefészek, a mellékvese, a máj, ill. a méh működésére.

Csökkentheti a glükóztoleranciát; a cukorbetegek gondos megfigyelése rendkívül fontos.

Növelheti az ösztrogénnel kapcsolatos trombózisos zavarokat.

9. Melléklet a Duphaston ®-ról

Forrás:https://www.hazipatika.com/gyogyszerkereso/termek/Duphaston%20%C2%AE_10_mg_filmtabletta/8927
letöltve: 2018.04.03

DUPHASTON 10 mg filmtabletta
Hatóanyag:
dydrogesterone
ATC:
Dydrogesterone
Vényköteles
- Normatív TB támogatás: **nem**
- Közgyógyellátásra adható: **nem**
- EÜ támogatásra adható: **nem**
- EÜ 100 támogatásra adható: **nem**

Betegtájékoztató

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A DUPHASTON 10 MG FILMTABLETTA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Milyen típusú gyógyszer a Duphaston?
A Duphaston egy didrogeszteron nevű hatóanyagot tartalmaz.
- A didrogeszteron mesterségesen előállított hormon.
- Nagyon hasonló az Ön szervezete által is termelt \"progeszteron\" nevű hormonhoz.
- Az olyan gyógyszereket, mint a Duphaston, progesztogéneknek nevezzük.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Duphaston?
A Duphaston alkalmazható egymagában vagy valamilyen ösztrogénnel együtt. Hogy Önnek kell-e hozzá ösztrogént is szednie, az attól függ, milyen problémára rendelték Önnek a Duphastont.
A Duphaston alkalmazható
- **olyan problémákra, amelyek akkor jelentkezhetnek, ha az Ön szervezete nem termel elegendő progeszteront:**
- fájdalmas menstruáció, endometriózis - amikor a méhnyálkahártya szövete a méhen kívül nő,
- menstruáció megszűnése a menopauza előtt,
- szabálytalan ciklus,
- szokatlanul erős vagy a ciklus közben jelentkező vérzés,
- premenstruális szindróma (PMS) - menstruáció előtt jelentkező testi és pszichés tünetegyüttes,
- a vetélés kockázatának csökkentésére,
- a progeszteron alacsony szintje miatti terméketlenség kezelésére.
- **az Ön menopauzális tüneteinek kezelésére - ezt a kezelést hormonpótlásnak nevezik.**

Ezek a tünetek egyénenként különbözőek lehetnek.
Ilyen tünetek a hőhullámok, az éjszakai izzadás, alvásproblémák, hüvelyszárazság és vizelési problémák.

Hogyan fejti ki hatását a Duphaston?
A szervezet normális esetben egymással egyensúlyi mennyiségben termeli a természetes progeszteron hormont és az ösztrogént (ami a másik fontos női hormon). Ha az Ön szervezete nem termel elegendő progeszteront, a Duphaston pótolja azt és helyreállítja az egyensúlyt.
Kezelőorvosa rendelhet Önnek ösztrogént is a Duphaston mellé, ez attól függ, hogy Ön milyen panaszra szedi a Duphastont.
A hormonpótlásban részesülő nők közül egyeseknél az egymagában szedett ösztrogén a méh nyálkahártyájának abnormális megvastagodását okozhatja. Ez akkor is előfordulhat, ha Önnek már nincs meg a méhe, de korábban volt endometriózisa. Ha havi ciklusának egy részében didrogeszteront szed, az segít megelőzni a méhnyálkahártya túlburjánzását.

2. TUDNIVALÓK A DUPHASTON 10 MG FILMTABLETTA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazzza a Duphastont
- ha allergiás (túlérzékeny) a didrogeszteronra vagy a Duphaston bármely egyéb összetevőjére (felsorolásukat ld. a 6. pontban),
- olyan tumora van vagy lehet, amelynek állapota progeszteron hatására rosszabbodik - ilyen a \"meningeomának\" nevezett agytumor,
- olyan hüvelyi vérzése van, melynek oka ismeretlen,
- súlyos májelégtelenségben szenved,
- májtumora van,

- Dubin-Johnson-szindróma (az epefesték - bilirubin - visszatérő, kórosan nagy mértékű termelődése),
- Rotor-szindróma (az epefesték - bilirubin - veleszületetten nagy mértékű termelődése),
- olyan, közismerten nemi hormonokkal befolyásolható állapotok, melyek terhesség vagy nemi hormonok alkalmazása során alakultak ki, illetve súlyosbodtak, így viszketés (pruritusz),
epepangás okozta sárgaság (kolesztatikus ikterusz), terhességi herpesz, halláscsökkenést okozó elváltozás a fülben (otoszklerózis),
- szoptatás esetén.

Ne szedje a Duphastont, ha a fenti megállapítások közül valamelyik érvényes Önre. Ha nem biztos e felől, kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt elkezdi szedni a Duphastont.
Ha a **Duphastont ösztrogénnel együtt szedi**, pl. hormonpótlás részeként, kérjük, olvassa el a \"Ne alkalmazza...\" pontot az ösztrogén mellé csatolt betegtájékoztatóban is.
A Duphaston fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:
Ha Önnek vérzési rendellenességre kell szednie a Duphastont, orvosa meg fogja állapítani a rendellenesség okát, mielőtt Ön elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
Ha **váratlan hüvelyi vérzés vagy pecsételő vérzés jelentkezik** Önnél, általában nincs oka aggodalomra. Ez nagy valószínűséggel előfordul a Duphaston szedésének első hónapjaiban.
Jelentkezzen be azonban **sürgősen kezelőorvosához**, ha a vérzés vagy pecsételő vérzés
- néhány hónapnál tovább tart,
- az után kezdődött, hogy Ön már egy ideje kapta a kezelést,
- továbbra is fennáll, miután Ön már abbahagyta a kezelést.

Ez ugyanis annak a jele lehet, hogy megvastagodott az Ön méhének nyálkahártyája. Orvosa megállapítja a vérzés vagy pecsételő vérzés okát, és olyan vizsgálatra is küldheti, amellyel ki lehet deríteni, hogy nincs-e Önnek méhrákja.
Kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt szedni kezdené a Duphastont,
ha az alábbi problémák valamelyike fennáll Önnél:
- depresszió,
- májproblémák,
- egy \"porfíriának\" nevezett, családban öröklődő ritka vérrendellenesség.

Ha a fenti megállapítások valamelyike érvényes Önre (vagy nem biztos e felől), kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt szedni kezdi a Duphastont. Különösen fontos tájékoztatni őket arról, ha a felsorolt problémák valamelyike rosszabbodott terhesség vagy egy korábbi hormonkezelés során. Orvosa valószínűleg szorosan ellenőrizni fogja az Ön kezelését. Ha ezek a problémák súlyosbodnak vagy újra megjelennek a Duphaston szedése során, orvosa leállíthatja a kezelést.
A Duphaston vízvisszatartást okoz, ezért alkalmazása fokozott elővigyázatosságot igényel amennyiben Ön az alábbi betegségek egyikében szenved:
- epilepszia,
- migrén,
- tüdőasztma,
- veseelégtelenség.

A Duphaston és a hormonpótlás
A hormonpótlásnak az előnyök mellett bizonyos kockázatai is vannak, melyeket Önnek és orvosának meg kell fontolniuk, mielőtt eldöntenék, hogy szedje-e Ön ezeket a gyógyszereket. Ha Ön hormonpótlás részeként, ösztrogén mellett szedi a Duphastont, az alábbi információ nagyon fontos. Kérjük, olvassa el az ösztrogén mellé csatolt betegtájékoztatót is.

Korai menopauza
Kevés adat áll rendelkezésre a hormonpótlás kockázatáról a korai menopauza kezelésében. Fiatalabb nők esetében alacsony ennek a kockázatnak a szintje. Ez azt jelenti, hogy az előny/kockázat arány kedvezőbb a korai menopauza kezelése céljából hormonpótlásban részesülő fiatalabb nőknél, mint az idősebbeknél.
Orvosi vizsgálatok
Mielőtt elkezdené vagy újrakezdené a hormonpótlást, orvosa ki fogja Önt kérdezni az Önnél, illetve az Ön családjában korábban előforduló betegségekről, egészségügyi problémákról.
Valószínűleg meg fogja vizsgálni az Ön emlőit vagy medencéjét (alhasi szerveit) is.
A kezelés előtt és alatt orvosa szűrővizsgálatokra is küldheti Önt, pl. mammográfiára (az emlő röntgenvizsgálata). Meg fogja azt is mondani, hogy milyen gyakran kell majd Önnek ilyen vizsgálatokon részt vennie. Ha elkezdte már szedni a Duphastont, rendszeresen (évente legalább egyszer) fel kell keresnie orvosát kontrollvizsgálat céljából.

Méhrák és endometrium-hiperplázia
Azoknál a nőknél, akiknek megvan a méhük és hosszabb ideig szednek egymagában ösztrogént hormonpótlásként, nagyobb a kockázata a
- méhráknak (a méhnyálkahártya daganata) és az
- endometrium-hiperpláziának (a méhnyálkahártya abnormális megvastagodása).
Az ösztrogén mellett Duphaston szedése a hónapnak vagy a 28 napos ciklusnak legalább 12
napján) vagy a folyamatos kombinált ösztrogén-progesztogén-terápia megelőzi a kockázatnak ezt a növekedését.
Emlőrák
Az ösztrogén-progesztogén hormonpótlásban és esetleg a csak ösztrogént alkalmazó hormonpótlásban részesülő nők körében is nagyobb az emlőrák kockázata. Ez a kockázat attól függ, mennyi ideig alkalmazza Ön a hormonpótlást. A kockázat növekedése kb. 3 év után jelentkezik. A kezelés leállítása után azonban 5 éven belül visszatér a kockázat a normál szintre.
Feltétlenül végezze el az alábbiakat:
- vegyen részt rendszeresen emlőszűrő vizsgálatokon - orvosa megmondja Önnek, milyen gyakran kell mennie ilyen vizsgálatra,
- rendszeresen vizsgálja meg az emlőit, hogy nem jelentkeznek-e olyan elváltozások, mint
- a bőr bemélyedése,
- elváltozások a bimbón,
- látható vagy érezhető csomók.
Bármilyen elváltozást észlel, azonnal jelentkezzen kezelőorvosánál.
Petefészekrák
A petefészekrák (a petefészkek daganata) nagyon ritka, de súlyos megbetegedés. Nehéz diagnosztizálni, mivel gyakran nincs szembetűnő jele a betegségnek. Feltételezhető, hogy az 5 évnél hosszabb ideig tartó, ösztrogént egymagában alkalmazó hormonpótlás kismértékben növeli a petefészekrák kockázatát. Egyes vizsgálatok szerint a hosszú távú ösztrogén-progesztogén hormonpótlás ugyanolyan (vagy valamivel kisebb) kockázattal jár.
Vérrögképződés
A hormonpótlás növeli annak kockázatát, hogy vérrögök alakulnak ki a vénákban. A kockázat akár háromszorosa is lehet annak, ami a hormonpótlásban nem részesülőknél fennáll. A kockázat a hormonpótlás első évében a legmagasabb.
Nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél vérrög, ha
- Ön időskorú,
- valamilyen daganatos betegsége van,
- erősen túlsúlyos,
- ösztrogént szed,
- állapotos vagy nemrég szült,
- Önnél (vagy közeli családtagjánál) már keletkezett korábban vérrög a lábban vagy a tüdőben,
- nagyobb műtét, sérülés vagy betegség miatt hosszabb ideig fekvőbeteg (ld. az információt a \"Műtétek\" címszó alatt),
- Ön egy ízületi fájdalommal, bőrkiütéssel és lázzal járó, \"szisztémás lupusz eritematózus\"-nak (SLE) nevezett betegségben szenved.
a fentiek közül bármelyik megállapítás érvényes Önre (vagy nem biztos e felől), kérjen tanácsot orvosától, hogy alkalmazhat-e hormonpótlást.
Ha fájdalmas duzzadást érez a lábában, hirtelen mellkasi fájdalmat észlel vagy nehezen kap levegőt:
- azonnal forduljon orvoshoz,
- ne alkalmazza a hormonpótlást mindaddig, amíg orvosa nem engedélyezi azt.
A fenti tünetek a vérrögképződés jelei lehetnek.
Tájékoztassa orvosát vagy gyógyszerészét arról is, ha Ön vérrögképződést akadályozó gyógyszert, ún. antikoagulánst szed, mint a warfarin. Orvosa különös figyelemmel fogja mérlegelni az Ön esetében a hormonpótlás előnyét és hátrányát.
Műtétek
Ha Önnél műtétet terveznek, jóval a műtét előtt szóljon az orvosnak, hogy Ön hormonpótlásban részesül. Lehet, hogy néhány héttel a műtét előtt abba kell hagynia a hormonpótlást. Egyes esetekben egyéb kezelésre is szüksége lehet a műtét előtt és után. Orvosa meg fogja mondani, hogy mikor kezdheti újra a hormonpótlást.
Szívbetegség
A hormonpótlás nem előzi meg a szívbetegséget. Az ösztrogén-progesztogén hormonpótlást alkalmazó nők kicsivel nagyobb valószínűséggel kapnak szívbetegséget, mint a hormonpótlásban nem részesülők. A szívbetegség hormonpótlás miatt bekövetkező pluszeseteinek száma nagyon alacsony a menopauzához közel lévő egészséges nők esetében. A pluszesetek száma nő az életkor előrehaladtával.
Ha mellkasi fájdalmat érez, ami kisugárzik a karjába vagy a nyakába,
- azonnal forduljon orvoshoz,

- ne alkalmazza a hormonpótlást mindaddig, amíg orvosa nem engedélyezi azt.
Ez a fájdalom ugyanis egy szívroham jele lehet.

Sztrók (agyi vérkeringési zavar)

Az ösztrogén-progesztogén kombinációját vagy ösztrogént egymagában alkalmazó hormonpótlás megnöveli a sztrók kockázatát. Ez a kockázat legfeljebb másfélszerese a homonpótlásban nem részesülők kockázatának. A hormonpótlást alkalmazók, ill. nem alkalmazók kockázata közti különbség nem változik az életkorral vagy a menopauza óta eltelt idővel. A sztrók kockázata nő az életkor előrehaladtával. Ez azt jelenti, hogy a hormonpótlásban részesülő nőknél is nő a sztrók általános kockázata a kor előrehaladtával.
Ha súlyos, megmagyarázhatatlan fejfájása vagy migrénje támad (látási problémákkal vagy azok nélkül),
- azonnal forduljon orvoshoz,
- ne alkalmazza a hormonpótlást mindaddig, amíg orvosa nem engedélyezi azt.
Ezek a tünetek ugyanis a sztrók korai előjelei lehetnek.

Egyéb gyógyszerek és a Duphaston

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható és a növényi alapú készítményeket is.
Különösen fontos, hogy szóljon orvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, mivel ezek a szerek csökkenthetik a Duphaston hatását és vérzést vagy pecsételő vérzést okozhatnak:
- orbáncfüvet, valeriánagyökeret, zsályát vagy ginkgo bilobát tartalmazó növényi alapú készítmény,
- görcs (epilepszia) elleni szerek, mint a fenobarbital, karbamazepin, fenitoin,
- fertőzés elleni gyógyszerek, mint a rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz,
- HIV-fertőzés (AIDS) elleni gyógyszerek, mint a ritonavir, nelfinavir.
Ha a fenti megállapítások közül bármelyik érvényes Önre (vagy nem biztos e felől), kérjen tanácsot orvosától vagy gyógyszerészétől, mielőtt elkezdené szedni a Duphastont.

A Duphaston egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Duphastont be lehet venni étkezéskor, de attól függetlenül is.

Gyermekek és serdülők

Nincs értelme a Duphaston alkalmazásának az első menstruáció előtt. Nem ismert, hogy a Duphaston mennyire biztonságos vagy hatékony 12-18 éves fiatalok esetében.

Termékenység, terhesség és szoptatás

Termékenység

Nincs arra mutató jel, hogy a Didrogeszteron csökkentené a termékenységet, ha az orvos által előírtaknak megfelelően alkalmazzák.

Terhesség

Növekedhet a kockázata a hypospadiasisnak (születési rendellenesség, a húgycső rendellenes elhelyezkedése a péniszen) olyan anyák gyermekeinél, akik bizonyos progesztogéneket szedtek. Mindeddig nincs arra mutató jel, hogy a didrogeszteron terhesség alatti szedése káros lenne. Több mint 10 millió terhes nő szedett Duphastont.
- Ha terhes, kérjen tanácsot orvosától, mielőtt szedni kezdené a Duphastont.
- Ha teherbe esik vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, forduljon orvosához, aki megbeszéli Önnel a Duphaston terhesség alatti szedésének előnyeit és kockázatait.

Szoptatás

Ne szedje a Duphastont, ha Ön szoptat. Nem ismert, hogy a Duphaston átjut-e az anyatejbe és hatással van-e a csecsemőre. Más progesztogénekkel végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy ezek a gyógyszerek kis mennyiségben átjutnak az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Duphaston bevétele után enyhe álmosságot vagy szédülést érezhet. Ez nagyobb valószínűséggel a bevételt követő néhány órában fordul elő. Ha ilyet észlel, ne vezessen és ne kezeljen szerszámokat és gépeket. Várja meg, míg megtapasztalja, hogyan hat Önre a Duphaston, mielőtt gépkocsit vezetne vagy gépeket, szerszámokat kezelne.

A Duphaston tejcukrot (laktózt) tartalmaz,

ezért amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy szervezete nem jól tűr vagy nem emészt bizonyos cukrokat, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert. Ez vonatkozik azokra a ritka, örökletes betegségekre, melyek befolyásolják a laktóz emésztését. Ilyenek a \"lapp laktázhiány\" vagy a \"glükóz-galaktóz-malabszorpció\".

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A DUPHASTON 10 MG FILMTABLETTÁT?

A Duphastont mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét. Orvosa az Önnek megfelelő adagolást fogja rendelni.

Hogyan kell bevenni ezt a gyógyszert?

- A filmtablettát vízzel nyelje le.
- Beveheti a tablettát étkezéskor, de attól függetlenül is.
- Ha egynél több tablettát kell bevennie, akkor azt ossza el egyenletesen a nap folyamán. Pl. vegyen be egy tablettát reggel és egyet este.
- Igyekezzen a tablettát naponta mindig ugyanabban az időben bevenni. Ez biztosítja, hogy a gyógyszer mindig azonos mennyiségben legyen jelen az Ön szervezetében. Abban is segíti, hogy ne felejtse el bevenni gyógyszerét.
- A tablettán lévő törővonal csak a széttörés elősegítésére és a lenyelés megkönnyítésére szolgál. Ne használja a tabletta megfelezésére.

Mennyit kell bevenni a gyógyszerből?

Hogy hány tablettát kell bevennie és mely napokon, attól függ, hogy milyen problémát kell Önnél kezelni. Ha még megvan Önnek a természetes ciklusa, akkor a ciklus 1. napjának az a nap számít, amikor megjön a vérzése. Ha már nincs meg a természetes ciklusa, orvosa egyezteti majd Önnel, hogy mely napot tekintse a ciklus 1. napjának és mikor kezdje el szedni a tablettát.

Fájdalmas menstruáció esetén

- Naponta 2 tablettát vegyen be.
- Szedje a gyógyszert ciklusa 5. napjától a 25. napjáig.

Endometriózis kezelésére

- Naponta 2-3 tablettát kell szednie.
- A tabletták szedését kétféle módon rendelheti orvosa:
- a ciklus minden napján vagy
- a ciklus 5. napjától a 25. napjáig.

A menopauza előtt megszűnt menstruáció esetén

- Naponta 2 tablettát vegyen be.
- Szedje a gyógyszert a feltételezett ciklus 11. napjától 25. napjáig.

Szabálytalan ciklus esetén

- Naponta 2 tablettát vegyen be.
- Szedje a gyógyszert ciklusa 11. napjától 25. napjáig.

Szokatlanul erős vagy a ciklus közben jelentkező vérzés kezelésére

- Amikor a kezelés a vérzés leállítását célozza:
- Szedjen naponta 2 tablettát.
- Szedje a gyógyszert 5-7 napig.
- Folyamatos kezelés esetén:
- Szedjen naponta 2 tablettát.
- Szedje a gyógyszert ciklusa 11. napjától 25. napjáig.

Premenstruális szindróma (PMS) esetén

- Naponta 2 tablettát vegyen be.
- Szedje a gyógyszert ciklusa 11. napjától 25. napjáig.

A vetélés kockázatának csökkentésére

- Ha korábban nem volt vetélése:
- Vegyen be egy 4 tablettás adagot.
- Utána szedjen naponta 3 tablettát mindaddig, amíg a tünetek el nem múlnak.
- Ha korábban már volt vetélése:
- Szedjen naponta 2 tablettát.
- Folytassa a gyógyszerszedést terhessége 12. hetéig.

A progeszteron alacsony szintje miatti terméketlenség kezelésére

- Naponta 1 tablettát vegyen be.
- Szedje a gyógyszert ciklusa 14. napjától 25. napjáig.
- Folytassa a kezelést legalább 3 egymást követő cikluson keresztül.

Menopauzális tünetek kezelésére - hormonpótlás

- Ha ún. szekvenciális hormonpótlásaban részesül (ösztrogéntablettát szed vagy tapaszt használ a ciklus egész időtartama alatt):
- Vegyen be 1 tablettát naponta.
- Szedje a gyógyszert a 28 napos ciklus utolsó 14 napján.
- Ha ún. ciklikus hormonpótlásban részesül (ösztrogéntablettát szed vagy tapaszt használ általában 21 napig, amit 7 nap gyógyszermentes időszak követ):
- Vegyen be 1 tablettát naponta.
- Szedje a gyógyszert az ösztrogénterápia utolsó 12 vagy 14 napján.

- Szükség esetén orvosa napi 2 tablettára emelheti gyógyszeradagját.

Ha az előírtnál több Duphastont vett be

Ha Ön (vagy valaki más) túl sokat vett be a Duphastonból, nem valószínű, hogy ennek káros hatása legyen. Nincs szükség semmilyen kezelésre. Ha azonban aggódik emiatt, keresse fel kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Duphastont

- Ha elfelejtett egy adagot bevenni, azt mielőbb pótolja. Amennyiben azonban már több mint 12 óra telt el a bevétel esedékes időpontja óta, hagyja ki az elfelejtett tablettát és vegye be a következő tablettát a bevétel szokásos időpontjában.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
- Jelentkezhet vérzés vagy pecsételő vérzés, ha kihagyott egy adagot.

Ha idő előtt abbahagyja a Duphaston szedését

Ne hagyja abba a Duphaston szedését anélkül, hogy azt előbb megbeszélné orvosával.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Duphaston is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges mellékhatások, ha a Duphastont egymagában szedi

Hagyja abba a Duphaston szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- májpanaszok - ennek jele lehet a bőrnek és a szemfehérnek a sárgás elszíneződése (sárgaság), gyengeségérzés, általános rossz közérzet vagy gyomorfájás (1000 közül 1-10 beteget érinthet),
- allergiás reakciók - ennek jele lehet a nehézlégzés vagy olyan, az egész testre kiterjedő tünetek, mint hányinger, hányás, hasmenés vagy alacsony vérnyomás (10 000 közül 1-10 beteget érinthet,
- duzzanat az arc és a torok területén, ami légzési problémát okozhat (10 000 közül 1-10 beteget érinthet).

Egyéb mellékhatások, ha egymagában szedi a Duphastont:

Gyakori (100 közül 1-10 beteget érinthet):
- migrén, fejfájás,
- hányinger,
- érzékenység vagy fájdalom az emlőkben,
- szabálytalan, erős vagy fájdalmas vérzés,
- a ciklus elmaradása vagy a normálisnál ritkább jelentkezése.

Nem gyakori (1000 közül 1-10 beteget érint):
- testsúlygyarapodás,
- szédülés,
- depressziós hangulat,
- hányás,
- allergiás bőrrreakciók - ilyenek a kiütés, súlyos viszketés vagy csalánkiütés.

Ritka (10 000 közül 1-10 beteg érint):
- álmosság,
- az emlők megduzzadása,
- a vérszegénység egyfajta formája, amit a vörövértestek pusztulása okoz,
- duzzanatok a folyadék-visszatartás miatt, főként a lábszáron és a bokán,
- progesztogének által befolyásolt daganatok (mint a meningeoma) növekedése.

Fiatalabb betegeknél hasonló mellékhatások várhatók, mint a felnőtt betegeknél.

Lehetséges mellékhatások, ha a Duphastont ösztrogénnel együtt szedi (ösztrogén-progesztogén hormonpótlás)

Ha a Duphastont ösztrogénnel együtt szedi, kérjük, olvassa el az ösztrogénhez csatolt betegtájékoztatót is. Az alábbi mellékhatásokra vonatkozó bővebb információért ld. a 2. pontot \"Tudnivalók a Duphaston 10 mg filmtabletta alkalmazása előtt\".

Hagyja abba a Duphaston szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- fájdalmas duzzadás a lábában, hirtelen mellkasi fájdalom vagy nehézlégzés. Ezek vérrög kialakulásának a jelei lehetnek,
- mellkasi fájdalom, ami kisugárzik a karjába vagy a nyakába. Ez szívroham jele lehet,
- súlyos, megmagyarázhatatlan fejfájás vagy migrén (látási problémákkal vagy azok nélkül).

Ezek a sztrók jelei lehetnek.

Hagyja abba a Duphaston szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli.

Jelentkezzen azonnal orvosánál, ha az alábbiakat észleli:

- a bőr bemélyedése az emlőjén, elváltozások a bimbón, látható vagy érezhető csomók a mellében. Ezek a mellrák jelei lehetnek.

Ha a Duphastont ösztrogénnel együtt alkalmazza, további mellékhatások lehetnek a méhnyálkahártya abnormális

túlburjánzása vagy tumora és a petefészekrák.
Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A DUPHASTON 10 MG FILMTABLETTÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.
A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje a Duphaston 10 mg filmtablettát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Duphaston 10 mg filmtabletta:

- A készítmény hatóanyaga: 10 mg mikronizált didrogeszteron filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:

Mag: magnézium-sztearát, kolloid vízmentes szilicium-dioxid, kukoricakeményítő, laktóz-monohidrát.
Filmbevonat: hipromellóz, makrogol 400, titán dioxid (E171).

Milyen a Duphaston 10 mg filmtabletta külleme és mit tartalmaz a csomagolás:

Leírás: fehér, kerek, mindkét oldalukon domború felületű, metszett élű, 7 mm átmérőjű filmbevonatú tabletták, egyik oldalukon mélynyomású bemetszéssel, melynek mindkét oldalán \"155\" jelzés található.
Csomagolás: 20 db filmbevonatú tabletta átlátszó, színtelen PVC//Al buborékcsomagolásban és dobozban.