

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Kiss István

Programvezető: Prof. Dr. Bódis József

Témavezető: Prof. Dr. Bódis József

Társ témavezető: Dr. Kovács Kálmán

Endometriosis, oxidatív stressz, klinikai vonatkozások

Doktori (Ph.D.) értekezés

dr. Szegedi Sarolta



Pécs, 2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK	4
1. BEVEZETÉS	6
1.1 Az endometriosis definíciója	6
1.2 Endometriosis etiológiája, patofiziológiája	7
1.3 Az endometriosis előfordulása, tünetei	11
1.4 Az endometriosis típusai	12
1.5 Az endometriosis diagnosztikája	19
1.6 Az endometriosis kezelése	22
1.7 Endometriosis és meddőség	23
1.8 Kutatási céljaink	26
2. OXIDATÍV STRESSZ ÉS ENDOMETRIOSIS	27
2.1 Célkitűzésünk	28
2.2 Anyag és módszer	29
2.2.1 Páciensek kiválasztása	29
2.2.2 Mintavétel	31
2.2.3 Fertilizációs eljárás	31
2.2.4 Etikai megfontolások	32
2.2.5 Mérési módszerek	32
2.2.6 Statisztikai analízis	32
2.3 Eredmények	32
2.4 Diskusszió	36
3. HAPTOGLOBIN ÉS ENDOMETRIOSIS	37
3.1 Célkitűzések	37
3.2 Anyag és módszer	38
3.2.1 Páciensek kiválasztása	38
3.2.2 Laboratóriumi mérések	39
3.2.3 Statisztikai analízis	40
3.3 Eredményeink	40
3.4 Diskusszió	46
4. AZ ENDOMETRIOSIS SEBÉSZETI VONATKOZÁSAI	46
4.1 Az endometriosis sebészi kezelése	46
4.2 Sebészi kezelés és infertilitás	53

4.3 Célkitűzésünk	54
4.4 A páciensek kiválasztása és eredményeink	54
4.5 Diskusszió	60
5. ENDOMETRIOSIS ÉS MALIGNITÁS	60
5.1 Bevezetés	60
5.2 Esetünk	61
5.3 Sebészeti ellátás	62
5.4 Szövetteni eredmények	62
5.5 Postoperatív kezelés	63
5.6 Diskusszió	64
6. ÖSSZEFOGLALÓ	65
6.1 Új eredmények	69
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	70
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK JEGYZÉKE	71
Az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények	71
Az értekezés témakörében elhangzott előadások, posztterek	72
Nem az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények	72
IRODALOM	73
MELLÉKLETEK	86

RÖVIDÍTÉSEK

AMH anti-Müllerian hormon – anti-Müller hormon

ART asszisztált reprodukciós technikák

BMI body mass index – testtömeg index

CA-125 cancer antigen 125 – cancer antigén 125

DIE deep infiltrating endometriosis – mélyen infiltráló endometriosis

DNS deoxiribonukleinsav

EAIT endometriosis-associated intestinal tumor – endometriosis-asszociált intesztinális tumor

EESZT Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay – enzimhez kötött immunszorbens assay

ER estrogen receptor - ösztrogén receptor

ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology

FSH follikulus stimuláló hormon

Gal-9 galactin 9

GnRH gonadotropin releasing hormon – gonadotropin felszabadító hormon

hCG humán choriogonadotropin

HIV humán immundeficiencia vírus

HyCoSy hystero-contrast-sonography

ICSI intracytoplasmatic sperm injection – intracitoplazmatikus spermium injekció

IVF in vitro fertilizáció

LH luteinizáló hormon

MR mágneses rezonancia

NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug – nem szteroid gyulladáscsökkentők

NOSE natural orifice specimen extraction

8-OHdG 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

PR progeszteron receptor

ROS reactive oxygen species – reaktív oxigén gyökök

rAFS revised American Fertility Society

rFSH rekombináns follikulus stimuláló hormon

TAC totál antioxidáns kapacitás

TE Trolox ekvivalens

TIAR tissue injury and repair – szöveti sérülés és reparáció

TIM-3 T-cell immunoglobulin and mucin domain 3

TRPA I transient receptor potential ankyrin I

TRPV I transient receptor potential vanilloid I

TSH thyreoidea stimuláló hormon

1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedek mindennapos problémájává vált meddőség a szülészeti-nőgyógyászati orvoslás jelentős részét képezi napjainkban. Meddőségről beszélünk, ha egy gyermeket óhajtó pár esetén egy év próbálkozást követően nem jön létre terhesség. A párok mintegy 15 százaléka [1] meddő, emellett ismeretes, hogy a meddő párok mintegy 40 százalékában [1] az ok a pár női tagjánál keresendő. A közelmúlt statisztikái szerint a meddő nők 25-50 százalékában mutatható ki endometriosis [2], napjainkban ezt az arányt mintegy 50 %-ra teszik [3]. Endometriosisról akkor beszélünk, ha méhnyálkahártya található a méh üregén kívül [4]. Előfordulását tekintve elhelyezkedhet a méh falában (adenomyosis), a hasüregben (ovarium, peritoneum, húgyhólyag, belek, stb.), illetve ritkábban távolabbi szervekben. Mélyen infiltráló endometriosis esetén a mélységi kiterjedés az 5 mm-t meghaladja kiemelt szervekben [5]. A fenti elváltozások növekvő gyakorisága, pontosabban felismerésük egyre inkább növekvő gyakorisága annak a ténynek köszönhető, hogy az endometriosisal kapcsolatos ismereteink, valamint diagnosztikai eljárásaink elterjedésével egyre több és több endometriosisos elváltozás kerül felismerésre. Klinikánk több, mint tíz éve működik endometriosis centrumként, mely a betegség mielőbbi felismerését, illetve kezelését tűzte ki célul. A műtétek indikációját az endometriosis okozta két nagy tünettán, a fájdalom és a meddőség adja. Sebészekkel, urológusokkal való együttműködés eredményeképpen multidiszciplináris team végzi az endometriosisos páciensek műtéti ellátását. Az endometriosisban szenvedő pácienseknél azonban sikeres műtéti kezelés ellenére is gyakran válik szükségessé in vitro fertilizációs eljárás alkalmazása. Célunk tehát az volt, hogy endometriosisban szenvedő hölgyek esetében valamilyen módon javítani tudjuk a teherbeesés valószínűségét, valamint az, hogy feltérképezzük az endometriosis számos területre kiterjedő, szerteágazó (fájdalom, meddőség, daganatos megbetegedések, műtéttechnikai aspektus), életminőséget meghatározó szerepét.

1.1 Az endometriosis definíciója

Az endometriosis egy jóindulatú, ösztrogénfüggő nőgyógyászati kórkép, melyben a normálisan a méh belső felszínén lévő méhnyálkahártya a méh üregén kívül máshol is megtalálható [4]. Ez a méh üregén kívül elhelyezkedő, funkcionáló méhnyálkahártya

mirigy- és stroma szigetek megjelenését jelenti, melyek akárcsak a méh üregében lévők, követik a havi ciklikus hormonális változásokat, bennük a menstruációs vérzéshez hasonló véres váladék képződik. Stromális endometriózis esetén a mirigyhám komponens minimális vagy teljes egészében hiányzik. Endometriosis főként a reproduktív korban, de praemenarche és menopausában is előfordulhat, súlyos, krónikus fájdalmakkal, szubfertilítással/infertilitással járhat. Világszerte mintegy 190 millió nőt érint [6]. Gyakoriságát tekintve 2010-es adatok szerint a nők kb. 6-10 százalékában fordul elő [2], napjainkra ez az arány a népesség növekedése miatt kb. 5-6 százalékra tehető. Prevalenciáját a fertilis korú, termékeny nőkben 0.5-5 százalékának, míg az infertilis nők esetében 25-50 százalékának tartják [2].

1.2 Endometriosis etiológiája, patofiziológiája

Az endometriosis etiológiája máig sem egyértelműen tisztázott, kialakulását tekintve több teória létezik. Rizikófaktorai közé soroljuk a megváltozott életmódot, a mozgás hiányát, a dohányzást, azonban egyértelmű összefüggést a fentiekre vonatkozóan az eddigi tanulmányok kimutatni nem tudtak [7].

Transzplantációs elmélet:

A korai menarche, emellett egyes feltételezések szerint a tamponhasználat ugyancsak kockázati tényezőként szerepel kialakulásában. A terhességek számának drasztikus csökkenése a reproduktív korban nagyobb számú menstruációs ciklust eredményez, vagyis a menarche és a menopausa közti évek száma nő, potenciális lehetőséget kínálva az endometriosis kialakulásának. A menstruációs vérzések szempontjából aktív évek a hormonális kontroll alatt felépülő és leváló méhnyálkahártya révén egyben az endometriózis létrejöttének lehetőségét rejtik magukban. A progesztagén környezet gátló hatású az endometriózis kialakulása szempontjából – késői első terhesség esetén gyakoribb, a többször szülő nőknél ritkább az endometriosis. A várandósságok, gyermekek száma, s mindemellett a szoptatás megléte tehát fordított arányban van az endometriosis kialakulásának rizikójával, hiszen általuk a reproduktív, hormonálisan aktív időszakban a menstruációs ciklusok száma csökken. Napjainkban a megváltozott életvitel és a társadalmi gondolkodás változása a gyermekvállalási kor kitolódását, s ezáltal a menstruációk számának növekedését hozta magával, mely a korábbi 30-160

helyett napjainkban mintegy 450-re tehető egy nő élete során. Szembetűnő a ciklusok számában meglévő különbség, mely az arra hajlamos szervezetben a betegség kialakulásának melegágyát jelentheti.

Hasonlóképpen, orális fogamzásgátló folyamatos szedése esetén ritkább a kórkép előfordulása, mint a gyógyszerrel nem szedőknél. Ez is a ciklusok számának csökkenéséhez köthető. Mindezek a jelen tudásunk szerint leginkább elfogadott teóriát támasztják alá, miszerint a retrográd menstruáció a legjelentősebb az endometriosis létrejötte szempontjából. A teória Sampson nevéhez fűződik (John A. Sampson, 1873-1946, amerikai nőgyógyász), aki 1927-ben az endometriosis a menstruációs vérnek a méhkürtökön keresztül visszafelé történő áramlásából, következményes hasüregi disszeminációjából és hashártyai implantációjából származtatta [8]. Bár a retrográd menstruáció egyes tanulmányok szerint egészséges nőkben 76-90 százalékos gyakoriságú, az endometriózis kialakulásához vélhetően számos egyéb genetikai, immunológiai és biokémiai faktor hozzájárulása szükséges. Ezt igazolja az a tapasztalatunk is, hogy a műtetre kerülő páciensek között sok esetben látható retrográd menstruáció endometriosis jelenléte nélkül. Érdekes tény, hogy praemenarcheiben is leírtak endometriosis, mely nem támasztja alá a retrográd menstruáció etiológiai szerepét. A praemenarchalis serdülő lányok endometriosisának hátterében vélhetően a születést követően (a méhlepényi ösztrogén és progeszteron hiánya miatt) megjelenő neonatalis méhvérzés miatti endometrialis őssejt szóródás áll [9].

A menstruációs folyadék abnormális őssejteket is tartalmaz, melyek megnövekedett angiogén kapacitását észlelték [10].

Immunológiai elmélet/diszfunkció:

Mivel az endometriosis kialakulása során gyulladásos reakció észlelhető (oxidatív stressz és gyulladás szerepe), ezért az endometriosis implantátumainak megtapadásának hátterében defektív immunválasz is állhat. Ehhez a feltételt megteremtheti egyrészt a megváltozott peritonealis folyadék, másrészt pedig az az immunológiai diszfunkció, mely szerint az immunrendszer az odakerülő endometrium szigeteket nem idegenként azonosítja, s nem eliminálja a szervezetből. Ezáltal az ectopiás helyre jutó nyálkahártya szigetek megtapadhatnak a hashártyán, létrehozva az idővel panaszokat okozó csomókat. Ugyancsak immunológiai szempontból fontos megemlíteni, hogy a fentiek következtében

a sejtbiológiában ismert apoptózis jelensége itt nem teljesül, endometriosisban szenvedő betegekben az apoptózis gátlását írták le.

Mindemellett endometriosisban az autoimmun kórképekre jellemző poliklonális B-sejt aktivációt, a T-és B-sejtes funkciók defektusait, szöveti destrukciót, többszervi érintettséget, továbbá petefészek és endometrium ellenes keringő antitesteket észleltek [11].

Metaplasztikus elmélet:

A metaplasztikus elmélet a coelomahám vagy Müller-járat maradványok metaplasziáját jelenti. Eszerint a hasüregi és medencei hashártya, a Müller-cső származékok és a petefészek „germinatív” epitheliuma mind a coelomahámból származnak, így megfelelő hormonális, környezeti vagy gyulladásos stimulusok az endometriózis kialakulásához vezető sejtfeleségek megjelenéséhez vezethetnek.

Angiogén, lymphogén terjedés:

A méhnyálkahártya részletek nyirokutak és vérerek útján való terjedését elsőként J. Halban (1925) írta le, aki az endometriózisos gócot nyirokcsomókban és a tüdőben is észlelte.

Mikrotraumatizáció-reparáció elmélete:

Leyendecker az endometriózist és adenomyosist a méh perisztaltika során keletkező mikrotraumatizációból és az ezt követő szöveti reparációból (TIAR, tissue injury and repair) származtatja, melynek során a bazális méhnyálkahártya fragmentumok a hasüregbe, illetve a mélyebben fekvő myometriumba jutnak [12].

Embriionális maradvány elmélet:

Sasson szerint az embriogenezis során az endometriális sejtek egy része a méh helyett a hasüregbe kerül. Ezek a sejtek aktiválódhatnak később a pubertást követően ösztrogén és progeszteron hatására [13]. A hibásan kontrollált embriogenezis az immunrendszer működési zavarát is jelentheti egyben, mely az endometriosis kialakulását a már korábban kifejtett módon segítheti.

Környezeti hatások:

A környezeti hatások szerepét is leírták, többek között a megváltozott életvitel szerepét. Az éjszakai műszakban végzett munka miatt átalakult cirkadián ösztrogénszint 50 százalékos endometriosis rizikó emelkedéssel jár. A környezetünkben növekvő, az emberi szervezetbe elsősorban táplálkozás útján bejutó dioxin származékokat szintén összefüggésbe hozták az endometriosis kialakulásával (a dioxin képes utánozni az ösztrogén hatását annak receptorain keresztül) [14].

Endokrin aspektus:

Az endometriosiszt progeszteron hiány vagy rezisztencia jellemzi, ugyanakkor az ösztrogén hatásra adott fokozott érzékenység figyelhető meg [15]. Emelkedett prolaktin szint is kimutatható endometriosisos páciensek esetében.

Genetikai faktor:

Az endometriosis genetikai háttere a betegséggel kapcsolatos kutatások aktív részét képezi napjainkban is. Ismert tény, hogy endometriosis által érintett családokban elsőfokú rokonoknál 5x nagyobb előfordulási gyakoriság található [16].

Iatrogén út/extragenitalis endometriosis:

Az implantációs elmélettel magyarázható az ún. iatrogén úton létrejött endometriosis, mely sebési hegekben, illetve a nőgyógyászati beavatkozások utáni nyálkahártya- és szöveti sérülésekben keletkező endometriosiszt jelenti. Az így képződő extragenitalis endometriosis létrejöhet az episiotomiás sebben, laparoscopos műtétek után a köldöknél ejtett metszésben. Császármetszést követően is kialakulhat endometriosis, de sokkal gyakoribb hasi méheltávolítást követően – ami a korai terhességi méhnyálkahártya nagyobb élet - és implantációs képességét bizonyítja a késői terhességi méhnyálkahártyával szemben.

Egyéb etiológiai faktorok:

Gonadalis dysgenezisben szenvedő, fenotípusosan női betegeknél, illetve a férfiakban kialakuló endometriosis háttérében exogén ösztrogén bevitel áll [15].

Összességében elmondhatjuk, hogy az endometriosis valamennyi megjelenési formáját egyetlen jelenleg ismert etiológiai tényező sem magyarázza.

1.3 Az endometriosis előfordulása, tünetei

Az endometriosis prevalenciájának megítélése nehéz [7], mivel a páciensek jelentős része tünetmentes, valamint az adatok függenek a vizsgált populációtól és a diagnózis felállításának módjától. Ahogy korábban írtuk, összességében világszerte mintegy 190 millió nőt [4] érintő betegségről van szó, melyen belül hazánkban kb. 200000 főre tehető az endometriosis által érintett nők száma, életkor tekintetében jellemzően 15 és 39 éves kor közöttre tehető az előfordulás.

A diagnózis felállítása a klinikai tünetek alapján elvégzett képalkotó vizsgálatok révén történik, arányaiban a betegek több mint 80 százaléka reproduktív korú, kevesebb, mint 5 százalék posztmenopauzális korú. A posztmenopauzális korban lévő páciensek jelentős részénél a korábban már meglévő betegséget mindaddig nem diagnosztizálták. A serdülőkori páciensek aránya pedig mintegy 10 százalékra tehető, az esetükben a diagnosztika késhet a társadalmi berögződés miatt, miszerint a menstruáció fájdalmas volta normális, mindennapi.

Egyes tanulmányok szerint a serdülőkori endometriosis gyakoribb a veleszületett obstrukció miatti menstruációs elfolyási nehezítettség esetén. Serdülőkorban a dysmenorrhea a leggyakoribb panasz, mely miatt orvosi segítségért fordulnak. Az iskolai hiányzások hátterében is ez a vezető ok.

Összességében elmondhatjuk, hogy az endometriosis diagnózisának felállításakor az átlag életkor 27-29 évre tehető, ami jól mutatja, hogy az első tünetek megjelenése és a diagnózis megszületése között milyen hosszú idő telik el, utat adva a betegség terjedésének és progressziójának. Napjainkban már endometriosis centrumok működnek a fenti számok javítása céljából.

Az endometriosis okozta tünetek két nagy csoportra oszthatók. Az egyik az általa okozott fájdalom, melyhez tartoznak (kismencedei endometriosis esetén): dysmenorrhea, alhasi, kismencedei és hát fájdalom, dyspareunia, rendszertelen vérzés. A kismencedei, nem nőgyógyászati szervek érintettsége esetén az adott szervre specifikus tünetként jelentkezhet dysuria, haematuria, dyschesia, valamint haematochesia. Válltáji fájdalom esetén is gondoljunk endometriosis lehetőségére (rekesz érintettsége) [17].

A tünetek másik nagy csoportja a meddőség, melynek gyakorisága az endometriosisos páciensek körében mintegy 30-50 százalékra tehető [2, 3]. Az infertilitás hátterében állhat az endometriosis okozta torzult kismencedei anatómia, a betegség hátterében kimutatott

és korábban leírt megváltozott peritonealis és endometrium funkciók, valamint az endokrin háztartás és az ovuláció rendellenességei.

De hogyan alakul ki az anatómiai károsodás, mely terméketlenséghez vezet? Az endometrium sejtek, melyek Sampson elmélete szerint tehát a visszafelé áramló menstruáció révén a tubákon keresztül jutnak be a hasüregbe, megtapadnak a hashártya különböző részein. Az ectopiás endometrium szigetek hatására kialakul egy gyulladásos válasz (steril gyulladás, kórokozók jelenléte nélkül), azonban a szervezet a megváltozott (eddig ismeretlen okból) immunológiai funkciók miatt az endometrium szigeteket nem eliminálja, ehelyett egy védő válasz alakul ki a laesio körbezárásával. Utóbbi körbezárás adhaesiok kialakulását jelenti. A károsodott rész 'eltemetése' sarjadást okozó sejtek részvételével valósul meg, melynek következtében hegek jönnek létre az adott területen. A hegek összehúzódása a korábbi, ép struktúrák megváltoztatása révén torzult anatómiához vezet, így akadályozva a terhesség létrejöttét.

A klinikai tünetek a lokalizációtól és feltehetőleg az endometriosis szöveti jellegzetességeitől is függenek. Bár a mirigyhám melletti leggyakoribb sejtípus az endometrialis stromasejt, simaizomsejtek jelenléte is gyakran észlelhető hashártya, petefészek és mélyen infiltráló endometriosis (deep infiltrating endometriosis, DIE) esetén. Ezekben a simaizomsejtekben a méh simaizomsejtjeihez hasonlóan oxytocin, ösztrogén és progeszteron receptorokat írtak le. Kézenfekvő feltételezés, hogy a simaizomsejtek összehúzódása stimulálja a hashártyai nociceptorokat és ez szerepet játszik az endometriosis asszociálta fájdalomban.

1.4 Az endometriosis típusai

Az ectopiás nyálkahártya szigetek elhelyezkedésétől függően eltérő manifesztációi az endometriosis genitális externa, az endometriosis genitális interna (adenomyosis uteri) és a mélyen infiltráló endometriózis (deep infiltrating endometriosis, DIE).

Újabb klasszifikációja már mélyen infiltráló endometriosis esetén az ENZIAN klasszifikáció alapján történik [18], míg peritonealis, ovarialis és a petevezetékeket érintő endometriosis esetén az rAFS (revised American Fertility Society) score használatos. A besorolás mindkét esetben a lézió elhelyezkedése és mérete alapján történik, azonban az így kapott pontrendszer nem korrelál a páciensek endometriosis okozta panaszaiával. Fentiek és a terápiás konzekvencia hiánya miatt a mindennapi gyakorlatban a klasszifikációk szerinti besorolás kevésbé terjedt el.

Az általunk is használt, a gyakorlatban leginkább elterjedt csoportosítás szerint négy fő megjelenési formája az adenomyosis, a hashártya endometriosis, a petefészek endometriosis, valamint a mélyen infiltráló endometriosis.

Endometriosis genitalis interna/adenomyosis:

Endometriosis interna, vagyis adenomyosis esetén a méhnyálkahártya inváziója történik (mirigy és stroma sejtek) a myometrium sejtjei közé. Az elváltozást Karl von Rokitansky cseh származású német patológus írta le először 1860-ban.

Gyakran hysterectomiát követően a patológiai vizsgálat során derül fény az adenomyosis jelenlétére (prolapsus miatt végzett méheltávolítás esetén mintegy 20-31 százalékában, vérzészavar esetén 26-49 százalékban) [15]. Ezekben az esetekben specifikus tünet hiánya miatt a diagnózis retrospektívnek mondható. Tünetei közé tartozik a ciklikus, menstruációval járó fájdalom (dysmenorrhea), az ehhez esetlegesen társuló deréktáji fájdalom, kismencedei fájdalom, emellett az időre jelentkező, de erős vérzés (menorrhagia), a rendellenes méhvérvzés, valamint a megnagyobbodott, sphericus uterus. A reprodukív korú nők körében az adenomyosis gyakori megjelenési forma, infertilitás miatt kivizsgálás alatt álló páciensek esetében 8-24 százalékban mutatható ki adenomyosis transvaginalis ultrahang segítségével. Diagnosztikája a hüvelyi ultrahang vizsgálat mellett medence MR-vizsgálattal, valamint sebészi úton lehetséges. Transvaginalis ultrahang-vizsgálat során az alábbi öt kritériumból kettő teljesülése esetén beszélhetünk adenomyosissról: 1. az endo-myometrialis határ elmosódik, 2. az elülső és hátsó myometrium (méhfal) aszimmetrikussá válik, 3. subendometrialis myometrium csíkozottság jelenik meg, 4. myometrialis cysták és fibrosis jelenléte figyelhető meg, 5. heterogén myometrium echogenitás [19].

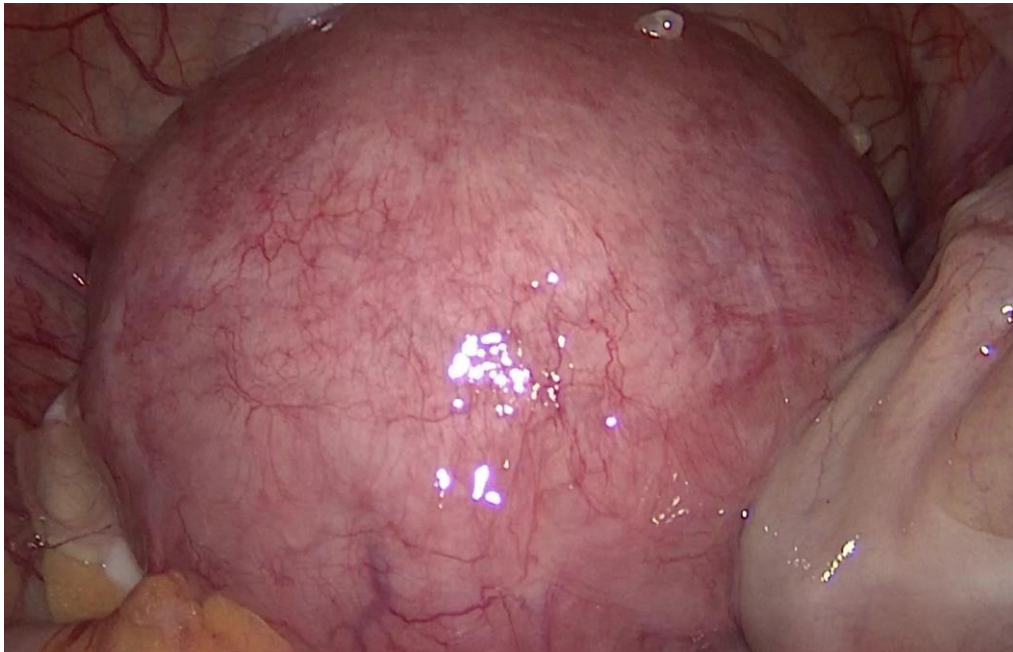
Az adenomyosissnak két típusát különböztetjük meg attól függően, hogy a méhnyálkahártya szigetek megjelenése a myometriumon belül gócos (fokális adenomyosis, adenomyoma), vagy diffúz jellegű (adenomyosis diffusa). (Ezek ellátása is különböző, [20].)

Az utóbbi években az ectopiás szigetek elhelyezkedését figyelembe véve új nomenklátúra jelent meg, mely alapján megkülönböztethető:

- Adenomyosis interna, mely esetén a méhizomzatot beszűrő nyálkahártya a valódi endometriummal közvetlen összeköttetésben áll.

- Adenomyosis externa, mely esetén a méhnyálkahártya szigetek távol az endometriumtól, a méh hashártya borítása alatt helyezkednek el.

Kialakulásukat tekintve ezidáig egyértelmű különbséget nem írtak le, azonban adenomyosis externa elsősorban fiatal, nullipara pácienseknél fordul elő, általában egyéb endometriosis mellett (gyakran társul DIE), míg az adenomyosis interna jellemzően későbbi életkorban, gyakran előzetes méhen végzett műtéteket követően mutatható ki. A fájdalom tekintetében jelentős különbség nem igazolódott, azonban az endometrium közelsége miatt az adenomyosis interna esetében gyakrabban fordul elő erős méhűri vérzés. A méh endometriosis (adenomyosis) az alábbi, saját képanyagból származó fotóval szemléltetjük. (1.ábra)



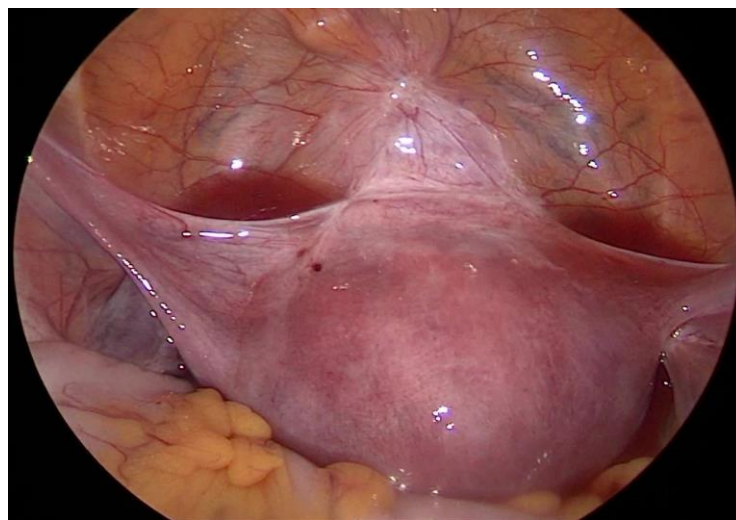
1.ábra/Adenomyosis (saját képanyag)

Peritonealis endometriosis:

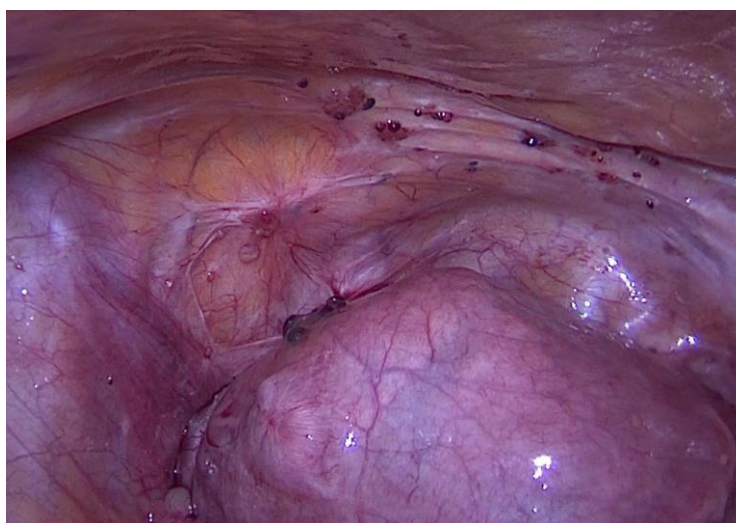
Az endometriosisra jellemző, felszínesen terjedő elváltozások leggyakrabban a kismedencei szerveken és peritoneumon jönnek létre. A bennük zajló folyamatok stádiumától függően a léziók lehetnek fehérek (a mirigyek megjelenése és tartalma változó, de szinte minden fehér lézióban megtalálható bőséges kollagén rost, elasztikus rost tartalom és simaizom metaplázia), feketék (nagy mirigyes struktúrák, a mirigyekben

gyakori a véres tartalom, közepes-bő kollagén tartalom, változó mennyiségű simaizom metaplázia, kevés-közepes rugalmas rost tartalom), vörösek (a mirigyes struktúrákban szinte mindig van szerózus tartalom, kevés rugalmas rost és simaizom metaplázia, közepes mennyiségű kollagén rost), kékek és barnák, melyek kiterjedése apró petechiáktól (gunshot laesio) víztiszta bennékű papulákon át nagyméretű endometriális plakkokig és kiterjedt adhaesiokig változhat [15].

A plakkok sokszínűségét az alábbi, saját képanyagunkból származó fotókkal szemléltetjük. (2-3.ábra)



2.ábra/Hashártya endometriosis (saját képanyag)



3.ábra/Hashártya endometriosis (saját képanyag)

Petefészek endometriosis:

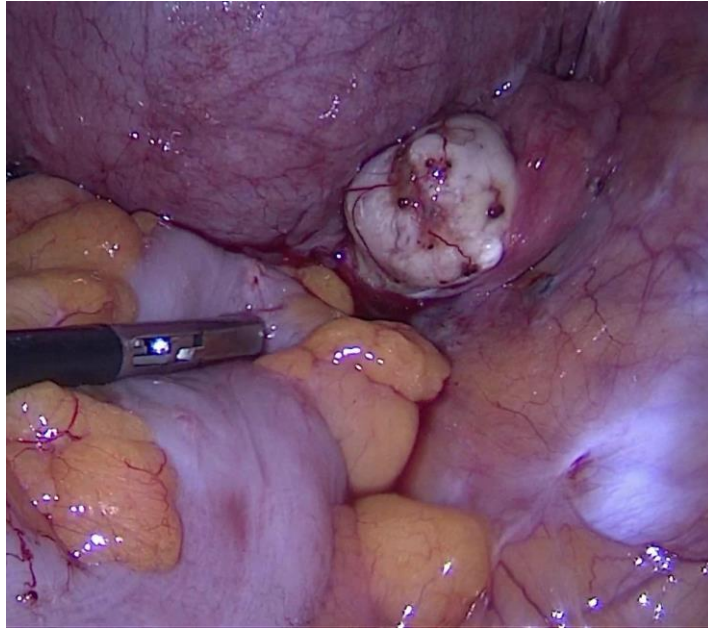
Az endometriosis leggyakoribb megjelenési formái a nodulusok, illetve a ciszták – ún. endometriomák, melyek akár egyszerre is előfordulhatnak. Ugyanakkor endometriosis mellett gyakoriak a heges összenövések is. Az endometriomák leggyakrabban a petefészekben jelentkeznek, ahol részleges vagy teljes szöveti átépüléshez vezetnek. A kétoldali petefészek érintettség az esetek harmadában-felében fordul elő.

A petefészekben megjelenő endometriosisnak így két típusát különböztetjük meg. Felületes endometriosis esetén az ovarium felszínén láthatóak endometriosisnak megfelelő felrakódások, nodulusok. Ezzel szemben a petefészek állományában kialakult endometriosisos cystát endometriomának, vagy csokoládécystának nevezzük (bennéke csokoládészerű dekomponálódott, félfolyékony vagy besűrűsödött, az olvadt csokoládéra emlékeztető váladék, mely a lebomló vérszármazékoknak köszönhető). A ciszták fala vaskos, belfelszínük sima vagy egyenetlen, barnás-sárgás lehet.

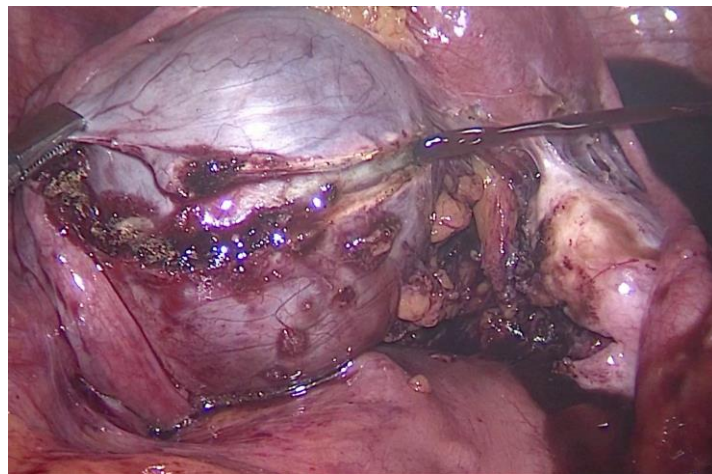
A ciszták mérete ritkán haladja meg a 15 cm-t, jellemző, hogy a felszínükön gyakori fibrózus adhéziók alakulnak ki, melyek miatt az ilyen petefészek képletek a környezetükhöz fixáltak.

Az általa okozott panasz alhasi fájdalom, vérzési rendellenesség, illetve infertilitás lehet. Ismert, hogy a petefészek állományában kialakuló csokoládéciszták nem csupán a térfoglalás végett rontják a petefészek rezerv kapacitását, hanem általánosságban elmondható, hogy az endometriosis korábban leírt sejtszintű elváltozásai miatt a meglévő petesejtek minősége is elmarad egy normál, endometriosisal nem sújtott petefészek petesejtjétől. Utóbbinak különös jelentőséget tulajdonítanak az endometriosis okozta infertilitás kialakulásában. Fentiek miatt a petefészek endometriosis sebészi kezelése alapos megfontolást igényel (életkor, paritas, panaszok, cysta méret, gyermekvállalási óhaj, előzetes műtétek alapján).

Az alábbi két, saját képanyagunkból származó fotón szemléltetjük a felületes, valamint a petefészek állományát érintő endometriosisist. (4-5.ábra)



4.ábra/Felületes petefészek endometriosis (saját képanyag)



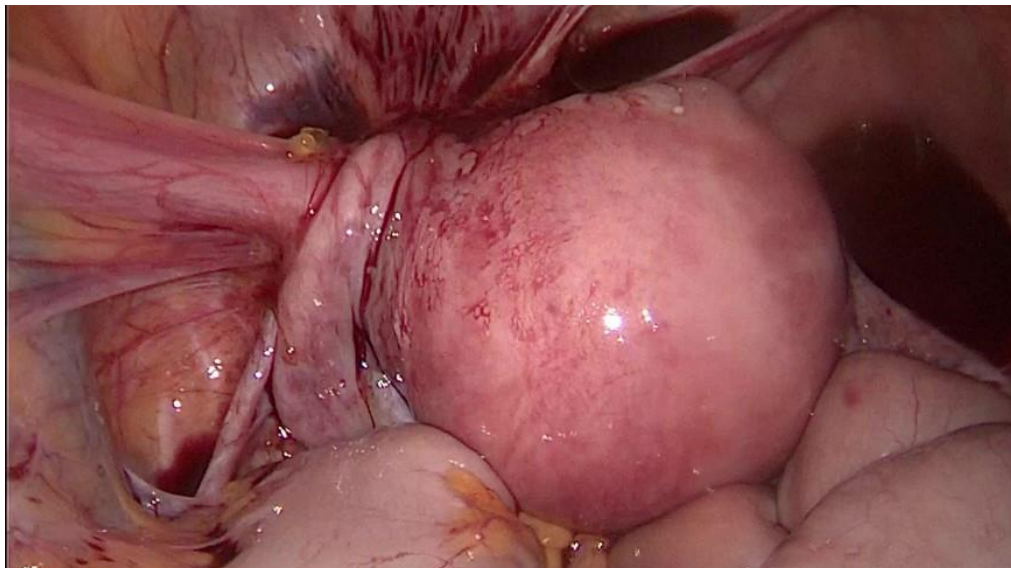
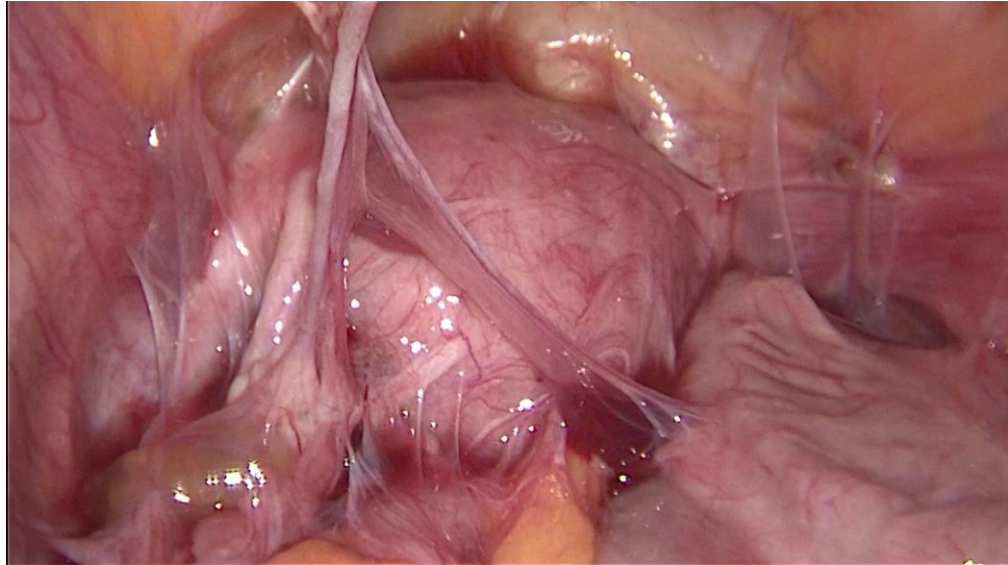
5.ábra/Endometrioma (saját képanyag)

Mélyen infiltráló endometriosis (DIE):

Mélyen infiltráló endometriosis bármilyen manifesztáció, amely nem a felületes szöveiben (5 mm-nél mélyebben) van a következőknek: hüvely, hüvelyboltozatok, uterus, medencefal, parametrium, rectovaginalis spatium, belek, húgyhólyag, ureter, medencefali izmok és idegek (plexus sacralis).

Tünetek általában az érintett szerv működésének megfelelően jelentkeznek, leggyakrabban dyspareunia, puffadás, széklet habitus változás, dyschesia, dysuria, vérzészavar, valamint infertilitás képében. A jelentős klinikai tünetekkel járó húgyúti érintettség ritka, leggyakrabban a húgyhólyag subserosalis régiójában és az ureterek környezetében lévő endometriózis esetén észlelhető. A húgyhólyag endometriózisának típusos lokalizációi a trigonum, a hólyagalap, a hátsó fal alsó része, ritkábban az oldalsó fal, a boltozat vagy az ureterovesicalis junctio. Makroszkóposan jellemzően egy fali megvastagodással járó kékes, barnás nodulus észlelhető, mely a lumenbe domborodhat. A nyálkahártya általában ép (így az esetlegesen elvégzett cystoscopy nem mindig ad valós eredményt), de ki is fekélyeződhet. Az ureterek érintettsége általában az alsó harmadban, a junctiotól mintegy 2-5 cm-es távolságban jelentkezik, döntően extrinsic megjelenésű [15]. Az ureterek kompressziója hosszútávon akár veseelégtelenséghez vezethet (tünetiszegényen is), mely nephrectomiát tehet szükségessé. A korai felismerés így nélkülözhetetlen. A húgycső endometriosisa rendkívül ritka.

Kivizsgálása leginkább hüvelyi ultrahang vizsgálat, medence MR-vizsgálattal (mágneses rezonancia vizsgálattal), illetve szervspecifikus kiegészítő vizsgálatokkal (pl. cystoscopy, rectosigmoideoscopia, rectalis ultrahang, vese urographia) történik. Tekintettel arra, hogy a 'legkisebb ellenállás helyének' megfelelően, vagyis a sacrouterin szalag-ureter-arteria uterina találkozási pontja a leggyakoribb csomópont a betegség előfordulását illetően, a panaszok is ennek megfelelően alakulnak legtöbbször fájdalom, illetve intestinalis tünetek képében. A mélyen infiltráló endometriosis megoldása – tekintettel a többszervi érintettségre – döntően multidiszciplináris sebészi ellátást igényel. A mélyen infiltráló endometriosis az alábbi két, saját képanyagból származó fotón szemléltetjük. (6-7. ábra)



6-7.ábra/Mindkét fotó DIE (saját képanyag)

1.5 Az endometriosis diagnosztikája

Az endometriosis diagnosztikájában az első, egyben talán legfontosabb tényező a megfelelő anamnézis, kórtörténet felvétele. A pácienseket felépített, célzott kérdésekkel kell endometriosis irányába vizsgálnunk, mely kezdetben a ciklusfüggő panaszok megjelenését jelenti. A legáltalánosabb panasz, mely a betegséghez is köthető, a dysmenorrhoea. Fontos azonban megkülönböztetnünk, hogy primer vagy sekunder dysmenorrhoeáról van-e szó, hiszen primer dysmenorrhoea esetén a típusos tünetek megvannak ugyan, de a háttérben patológia nem mutatható ki. Ugyanakkor a családi

halmozódás és a társadalmi minta miatt a panaszok csak későn vezetnek orvoshoz a pácienseket, hiszen fájdalmukat normálisnak hiszik. A kezdetben ciklusfüggő panaszok idővel attól függetlenné válnak, s már nem csak a menstruáció napjaiban jelentkeznek, hanem attól teljesen függetlenül is, gyakorlatilag állandóvá válhatnak. A dysmenorrhéán kívül a panaszok közé tartoznak az alhasi fájdalom, mely deréktájba sugározhat, a pozíciótól függő vagy attól független dyspareunia (típusosan mélyen infiltráló endometriosis esetén), a fájdalmas vizeletürítés, véres vizelet megjelenése, a fájdalmas székürítés, véres széklet megjelenése, az alsó végtagokba sugárzó fájdalom (medencefali ideg érintettsége esetén), vérzészavarok, nem specifikus gastrointestinalis és urogenitalis panaszok, valamint pszichés és lelki problémák, mint a krónikus fáradtság, szorongás vagy depresszió. Fontos hangsúlyozni azt is, hogy az endometriosisban szenvedő hölgyek jelentős részénél a fájdalmak mindennapossá válása és a következetesen kialakult hangulatingadozás és depresszió párkapcsolati problémákhoz is vezethet. Ennek felismerése is orvosi feladat. A jól feltett kérdések tehát közelebb vihetnek minket az endometriosis diagnózisához, már az anamnézis felvétel ideje alatt. Itt jegyezném meg, hogy nem megfelelő kórelőzmény felvétel és fizikális kivizsgálás miatt átlagosan 8 év telik el az első tünetek megjelenése és a diagnózis megszületése között.

A fájdalomon kívül az infertilitás a másik jelentős panasz, mely miatt a páciens orvosi segítségért fordul, ilyenkor is mindig gondoljunk endometriosisra, panaszmentesség esetén is.

A diagnosztika második fontos alappillére a hüvelyi ultrahang-vizsgálat. Ezt természetesen megelőzi egy általános bimanuális nőgyógyászati vizsgálat, különös figyelemmel a szervek mobilitására, a mozgásukkal kiváltott fájdalomra, a méh körüli szalagok érzékenységére, hegességére. A vizsgálat kiegészíthető rectovaginalis vizsgálattal, mely révén a rectovaginalis spatium intaktaságáról kaphatunk információt. Hüvelyi ultrahang-vizsgálat elvégzésekor nem csupán a nőgyógyászati szervek általános leképezése és vizsgálata történik, hanem különös figyelmet fordítunk adhesiók keresésére, célzottan keressük az endometriosisra jellemző nodulusok meglétét, különös tekintettel a sacrouterin szalagok területére, illetve a rectum alsó szakaszára. Fontos a húgyhólyag kontúrjának vizsgálata, a Douglas-üreg feltérképezése.

A méhen kívüli góccok esetén az elváltozások pontos mérete és elhelyezkedése leírásra kerül, méh endometriosis esetén pedig kritériumrendszer szerint dolgozunk. Összesen öt ultrahang kritérium ismert, mely méh endometriosisra (adenomyosis) jellemző lehet, ezeket korábban ismertettük.

Amennyiben a fenti kritériumok közül legalább kettő teljesül, megállapítható az adenomyosis jelenléte. Az adenomyosis differenciál diagnosztikájában fontos a leiomyomáktól való elkülönítés, mely a gyakorlatban sokszor kihívást jelent. Általánosságban elmondhatjuk, hogy míg a leiomyomák jól elhatárolódnak környezetüktől, addig adenomyosis esetén az elváltozás körül tok nem azonosítható, környezetébe belenő. Adenomyosis mellett látunk gyakran cystikus régiókat a myometrium rétegeiben. Megkülönböztetések a fenti ismeretek ellenére is sokszor nehézséget jelenthet.

Mélyen infiltráló endometriosis esetén kiegészítő vizsgálatként medence MR-vizsgálat végezhető, mely nagyobb részletességgel képezi le a kismedencét, segítséget nyújtva a diagnózis felállításában. Emellett gastrointestinalis panaszok esetén végezhető sebészeti szakvizsgálat, melynek keretein belül a fizikális vizsgálaton túl recto-sigmoideoscopy javasolt. Colonoscopy az előrehaladott esetekben, a bél nyálkahártya érintettsége esetén adhat plusz információt, vagy szolgálhat diagnózissal szövettani mintavétel útján. Fontos azonban, hogy egy korai kiterjedésű bélfali endometriosis esetén a colonoscopy negatív eredményt adhat, mely kedvezőtlenül befolyásolhatja a műtéti tervet, így elvégzése Klinikánkon nem gyakori. Urogenitalis tünetek meglétekor az MR-vizsgálat mellett urológiai kivizsgálás, telt húgyhólyaggal elvégzett ultrahang-vizsgálat, illetve cystoscopy végezhető, de az ureterek érintettsége urographiás vizsgálatot is szükségessé tehet. Előrehaladott esetekben az ureterre gyakorolt kompresszió következtében vesemedence tágulat, hydronephrosis alakulhat ki, majd idővel, megfelelő kezelés nélkül a vese állományának károsodása következhet be, mely súlyos esetekben nephrectomia elvégzését indokolhatja. Fentiek miatt a vesék ultrahang-vizsgálata is elengedhetetlen, mely részét kell képezze a rutin, endometriosis gyanújával végzett nőgyógyászati vizsgálatnak is. Sokáig az endometriosis diagnosztikájában gold standardként a laparoscopus műtét elvégzése szerepelt. Napjainkra már azt mondhatjuk, hogy a részletes, megfelelő kivizsgálás lehetővé teszi az endometriosis felismerését, s a műtét terápia célzattal jön szóba ezeknél a betegeknél. Ez alól kivételt egyetlen megjelenési forma jelent, a peritonealis endometriosis, melynek felismerése képalkotó vizsgálatokkal csak rendkívül szakavatott kézben lehetséges.

1.6 Az endometriosis kezelése

Az endometriosis kezelését a nagy mértékben változatos klinikai lefolyás megnehezíti. A kezelést mindenkor a páciens igényeihez kell szabni, s a döntés meghozatalában számba kell venni a fájdalom (akut vagy krónikus), infertilitását meglétét vagy hiányát, a paritást, az előzetes műtéteket. Általánosságban két irányt különböztetünk meg a kezelés során, a konzervatív és a sebészi kezelést. A konzervatív kezelés alá tartoznak a fájdalomcsillapítók (döntően NSAID fájdalomcsillapítók, melyek a dysmenorrhoea kiváltásáért felelős prosztaglandinok szintézisét gátolják), a hormonális gyógyszerek, valamint különböző kiegészítő kezelések. A hormonális terápiába tartoznak a kombinált, szájon át szedhető fogamzásgátló készítmények, a hüvelyben vagy tapasz formájában alkalmazható kombinált hormontartalmú fogamzásgátló készítmények, a csak gesztagént tartalmazó készítmények. Utóbbiak szájon át, méhüri eszközként, depó készítmény formájában, illetve bőr alá helyezhető implantátum formájában is forgalomban vannak. Alkalmazásukat a széles mellékhatás spektrum korlátozza. Sok esetben a fenti, fájdalomcsillapító és hormonális terápia mellé kiegészítő kezelések is szükségessé válnak. Ilyen lehet a hőterápia, mely az izomlazításban segít, a kínai orvoslás, az akupunktúrás kezelések. Az endometriosis pszichés vonatkozásai, melyek között leggyakrabban krónikus fáradtságot, szorongást, depressziót írtak le, ugyancsak igényelhetnek kiegészítő kezelést pszichoterápia formájában. Ugyancsak szükségessé válhat az életminőség romlása és a fájdalmak miatt megjelenő életvezetési és társas kapcsolati nehézségek külső segítséggel történő megoldása.

A nem csupán nőgyógyászati szerveket érintő mélyen infiltráló endometriosis okozta szervspecifikus tünetei közül kiemelendő a gastrointestinalis rendszer működésével kapcsolatos tünettán, mely leggyakrabban puffadást, széklet habitus változást, fájdalmas vagy véres székürítést foglal magában. Ezen panaszok mérséklése céljából az emésztést könnyítő, a gastrointestinalis traktust kevésbé megterhelő rostús, antioxidánsokban gazdag, zsírszegény étrend nyújthat segítséget. A konzervatív kezelések révén célunk az endometriosis kialakulásában részt vevő folyamatok ellensúlyozása, valamint a már meglévő panaszok enyhítése. Tekintettel arra, hogy az endometriosis kialakulásának pontos folyamata nem ismert, jelen tudásunk szerint oki terápia egyelőre nem lehetséges. A konzervatív kezeléssel a panaszokon, s így az életminőségen jelentősen javíthatunk, azonban a szervi elváltozások fennmaradnak.

Azokban az esetekben, amikor a gyógyszeres kezelés ellenére is változatlanul fennállnak a tünetek, vagy progrediálnak, sebészi kezelés választandó. Ugyancsak meghatározó szerepet játszik a terápia megválasztásában az endometriosisos elváltozások mérete, elhelyezkedése, illetve a fertilitási óhaj.

A sebészi kezelés segítségével az endometriosis egyik vezető tünete, a kismedencei fájdalom a betegek mintegy 50–95 százalékánál csökkenthető. A fájdalom csökkenése elsősorban közép súlyos, súlyos endometriosis esetén számottevő (70–100 százalék), míg a betegség enyhébb formáiban a fájdalom csökkenésének mértéke kisebb. A sebészi kezelés előnyösen befolyásolja az endometriosishoz társuló meddőséget is. Az endometriosis kiterjedése, stádiuma és a beavatkozást követően észlelt spontán terhességi arány egymással fordítottan arányos. Irodalmi adatok alapján az enyhe, illetve közép súlyos endometriosisban szenvedő meddő páciensek esetében az endometriosis laesiók sebészi eltávolítása egyértelműen javítja a teherbe esési esélyeket, míg súlyos fokú, előrehaladott stádiumú endometriosis esetén ez a kedvező hatás nem egyértelmű. Az endometriosis sebészi kezelésében az elsődlegesen választandó, ún. gold standard műtét típus a laparoscopia. A laparoscopos beavatkozás előnyei ismertek: alacsonyabb morbiditással, kevesebb postoperatív adhaesio képződéssel, gyorsabb felépüléssel és rövidebb kórházi tartózkodási idővel jár. Azonban egy jól megválasztott laparotomia sokszor teljesebb megoldást jelenthet a páciens számára, mint a laparoscopos út. A választást nagymértékben meghatározza az operatőr képzettsége, az adott műtét típusban való jártassága. Sok esetben a nem megfelelően felállított diagnózis miatt elvégzett műtét során (legyen az laparoscopia, vagy laparotomia) nem születik komplett megoldás az endometriosisra, s így a páciens problémáit illetően. Ilyen esetekben egy következő műtét már jelentősen nehezebb feltételek mellett történik. Fontos tehát a helyes diagnózis, s az ahhoz helyesen megválasztott műtéti indikáció.

1.7 Endometriosis és meddőség

Az endometriosis és a meddőség, mint szövődmény etiopatogenezisével kapcsolatos bonyolult mechanizmusok megértése rejtélyes feladat volt a korlátozott diagnosztikai technikák korában, amikor a genetikai, citogenetikai és molekuláris eszközök még nem voltak teljesen kidolgozottak. Bár több tanulmány is foglalkozott a témával, még mindig kevés az egyetértés mindazon szempontokat illetően, amelyek e két orvosi entitást

összekapcsolják. A mai napig az olyan ismert anatómiai torzulások ellenére, mint az összenövések és a fibrotikus szövetek, kevés feltárt mechanizmus derít fényt a meddőséghez vezető pontos lépésekre.

Jelen tudásunk szerint az infertilitás létrejöttében három fő tényező játszik szerepet endometriosisban szenvedő páciensek esetén: torzult kismedencei anatómia, az endokrin háztartás és ovuláció rendellenességei, valamint a megváltozott endometrium és peritonealis funkciók.

Torzult kismedencei anatómia:

Fontos szerepet játszik az endometriosis révén kialakuló torzult kismedencei anatómia, mely a gyulladással adott védő válasz, majd sarjadás, hegeképződés következtében jön létre. Az így megváltozott anatómiai struktúrák (például az adhaesiák következtében lezárt petevezetők) akadályát képezhetik a terhesség létrejöttének.

Endokrin és ovulációs rendellenességek:

A második fontos tényező az endokrin háztartás és az ovuláció rendellenességei. A szteroid hormonok szerepe centrális (reproduktív kor). Az endometriosis ösztrogénfüggő betegség, emellett progeszteron rezisztencia jellemzi. A progeszteron rezisztencia következtében szekréciós fázisban elmarad az endometriumban az ösztrogén-vezérelte mitotikus/proliferatív hatás felfüggesztése. Az ösztrogén a hajtóerő az endometrium proliferációra, s az ectopiás lézióknak fokozott válaszkészsége lehet, így egyfajta folyamatos proliferatív aktivitás van jelen az eutóp endometriumban is.

Emellett súlyos endometriosisban szenvedő nők esetében magasabb prolaktin szintet igazoltak, mely ugyancsak hozzájárulhat az infertilitáshoz. A petesejtek minőségében is leírtak változást azon páciensek petesejtjeihez mérten, akiknél más okból történt in vitro fertilizációs kezelés. Az endometriosisban leírt károsodott szteroidogenezis közvetlenül hat az oocita érése, egyértelműen rosszabb minőségű petesejteket eredményezve. Ez az eltérés nem csupán a petesejtek minőségében, de számában is megmutatkozik, az in vitro eljárások egy részénél sikertelenséget okozva. Az endometriosisal érintett petesejtek morfológiája megváltozott, citoplazmatikus mitokondriális tartalmuk alacsonyabb. Az oocytát körülvevő granulosa sejtekben az apoptotikus folyamatok megváltozását, oxidatív stressz jelenlétét, a sejtciklus változásait írták le.

Megváltozott endometrium és peritonealis funkciók:

Harmadik tényezőként pedig szerepet játszik az infertilitás létrejöttében a megváltozott endometrium és peritonealis funkciók. A fentieknek megfelelően endometriosisban a megváltozott gén-expresszió csökkenti a normális endometrium receptivitást. Az ectópiás, vagyis kóros helyen lévő endometrium megváltoztatja a gén expressziót, vagyis mind a normál, mind az ectópiás endometriumban változás következik be. Az endometriosis emellett károsodott beágyazódással szövődhet.

A peritoneális sejtek szerepe (a peritoneum anatómiájának és fiziológiájának megváltozása) ugyancsak fontos szerepet játszik a peritoneális endometriosis kialakulásában és fenntartásában. A peritoneum és az ectópiás endometrium sejtek lehetséges kölcsönhatása endometriosisban peritonealis plakkok kialakulásához vezethet. Számos tanulmány utal arra, hogy a peritonealis mesothelial adhéziós faktorok eltérő expressziója fordul elő endometriosisban szenvedő nőkben, ami potenciális méhen kívüli méhnyálkahártya sejttapadási helyeket biztosít az endometriosis léziók kialakulásához. A peritoneális mesotheliális sejt fenotípus változásai lehetővé tehetik az ectópiás sejtek kötődését. A peritoneális mesothelsejtek epiteliális-mezenchimális átmenete szintén a lézió inváziójának növekedéséhez és a fibrotikus szövet képződéséhez vezethet a lézióban és környékén. Az endometriosisban szenvedő nőknél a hashártya immunrendszere csökkent, így például az endometriosisban szenvedő nőkben a makrofágokból származó szekréciós termékek jelentős növekedése tapasztalható a sejtproliferáció, a sejtadhézió és a neovaszkularizáció fokozódásával összefüggésben. Mindezek által a kismedencei peritoneum kulcs szerepet játszik az endometriosis kialakulásában és fenntartásában.

Itt jegyeznénk meg a méh endometriosis infertilitásban betöltött szerepét. Bár korábban az adenomyosist a 40 év feletti, többször szült nők méhbetegségének tekintették, az újabb vizsgálatok és a modern diagnosztikai képalkotó módszerek kimutatták, hogy fiataloknál is megfigyelhető ez az entitás. A meddőséggel és a sikertelen reprodukciós eljárásokkal összefüggésben elmondható, hogy az adenomyosis gyakorisága 20 és 40 százalék között változik terhesség ismételt elvesztésekor, és körülbelül 35 százalékban van szerepe korábbi asszisztált reprodukciós technikák (ART) sikertelensége esetén.

Az eutóp méhnyálkahártya és a myometrium funkcionális és szerkezeti változásai, melyek endometriosisra és az adenomyosistra jellemzőek, negatív hatással bírnak a női termékenységre. Endometriosisban szenvedő páciensek esetén az eutóp

méhnyálkahártyában egy krónikus gyulladós folyamat jön létre, melynek következtében az endometrium receptivitása megváltozik. Ennek eredményeként progeszteron rezisztencia és ösztrogén dominancia alakul ki aberráns sejttutak és a homeosztatiszikus fehérjék csökkent expressziója révén. Így az endometriosisban és adenomyosisban szenvedő páciensek megváltozott méhnyálkahártya-receptivitása bizonyos molekuláris események révén az implantáció és az embryo fejlődés folyamatához kapcsolódnak, azt negatívan befolyásolják.

A meddőségi eljárások száma magas hazánkban, Magyarországon hozzávetőlegesen 6000-7000 in vitro fertilisatio ciklus történik évente. A belügyminisztérium adatai alapján 2017 és 2019 között több, mint 19 százalékos volt az asszisztált reprodukciós eljárások sikerességi rátája, mely 2020-ban 17,9 százalékra, majd 2021-ben 16,6 százalékra csökkent. Klinikánkon a fenti arány a 2022-es évben mintegy 600 ciklust jelentett, ahol a megkezdett IVF ciklusok kb. 30 százalékos sikerességi rátát tudhattak magukénak. Az asszisztált reprodukciós eljárások hatékonyságának növelése állandó kíváncsalom világszerte, hazánkban kiváltképp. Tekintettel arra, hogy az endometriosisban szenvedő páciensek 30-50 százaléka küzd meddőséggel [2, 21], annak megismerése, hogy az endometriosis milyen pathofiziológiai mechanizmus(ok) révén vezet meddőséghez, lehetőséget nyújthatna a reprodukciós eljárások hatékonyságának növelésére.

1.8 Kutatási céljaink

Az endometriosis gyakoriságából, és annak a fertilitásra való negatív hatásából kiindulva, kutatásainkban a terv e két tényező összefüggéseinek vizsgálata volt. A meddőség és az endometriosis közötti korreláció alappillérei az endokrin háztartás és az ovuláció rendellenességei, a megváltozott hormonális és sejtszintű endometrium funkciók, a károsodott peritonealis funkciók, valamint a torzult kismencedei anatómia. Ezen alappillérek mentén haladva sejtszintű összefüggéseket kerestünk a szérumban, a tüszőfolyadékban, valamint az embriót körülvevő tápoldat vizsgálata révén olyan biomarkerek után kutatva, melyek szerepe kimutatható az infertilitás létrejöttében. A sejtszintű vizsgálatok mellett az endometriosis jelentős szervi károsodást okozó hatásának vizsgálatát is terveztük.

Kezdetekben a reprodukciós eljárások során nyert szérumban, illetve tüszőfolyadék mintákban és az endometriosis esetleges összefüggéseit kerestük.

2. Oxidatív stressz és endometriosis

Az endometriosis kialakulásában szerepet játszó oxidatív stressz egyre inkább a figyelem központjába kerülő etiológiai tényező. Az oxidánsok jelentőségét számos irodalmi adat nyugtázza, melynek köszönhetően napjainkban is aktív kutatási területként szerepel.

Az oxidánsok (reactive oxygen species, ROS) olyan instabil molekulák, melyek minden kémiai anyagot megtámadnak, mellyel kontaktusba kerülnek. Leggyakrabban előforduló formái a superoxid anionok, a hidrogén peroxid és a hydroxyl gyökök [22]. A fenti molekulák lipid peroxidáció, DNS károsodás és apoptosis révén érik el hatásukat. Az újtjukba kerülő makromolekulákat mind struktúrálisan, mind funkcionálisan módosítják. A szöveti koncentrációtól függően hasznos fiziológiai hatásuk is lehet (pl. fertilizációban), vagy okozhatják a sejtösszetevők pathológiai károsodását (pl. lipidek, proteinek). Az oxidánsok tulajdonképpen a mindennapi szóhasználatban szabadgyökök, melyeknek számos betegség – köztük gyulladásos és daganatos megbetegedés – kialakulásában szerepük van.

A humán szervezetnek azonban van védekező mechanizmusa az oxidánsok ellen: ezek az antioxidánsok. A védekező mechanizmusoknak két formája ismert: enzimatis és nem enzimatis védekező út [22].

Az antioxidáns védekező rendszer így számos enzimet magában foglal (pl. kataláz, szuperoxid dizmutáz), valamint számos nem enzimatis oxidáns is ismert (ú.m. C-vitamin, E-vitamin, A-vitamin, glutation, taurin) [22]. A férfi és női nemi traktus mind enzimatis, mind nem enzimatis antioxidánsokban gazdag. A szabadgyökök és az ellenük harcot felvevő antioxidánsok egyensúlya elengedhetetlen a szervezet fiziológias működéséhez, illetve a betegségek kialakulásának megelőzéséhez. Ha a szabadgyökök száma pathológiásan megemelkedik, az antioxidánsok működésbe lépnek, és segítenek minimalizálni az oxidatív károsodást, azt kijavítani.

Abban az esetben azonban, mikor a szabadgyökök és antioxidánsok kényes egyensúlya megbomlik, vagyis a szabadgyökök túlnövik az antioxidánsok 'takarító' kapacitását, oxidatív stressz jön létre. Az oxidatív stressz fertilizációban betöltött szerepe nagy jelentőségű, mellyel több irodalmi közlemény is foglalkozik [23]. Az oxidatív stressz a spermium, a petesejt és az embryo károsodását okozza [22]. Hatással lehet az ovulációra, a megtermékenyítésre, az embryo fejlődésére és az implantációra. (Vélhetően mind a

természetes, mind az in vitro fertilizációban szerepe van.) A stressz maga lehet enyhe, vagy súlyos, az általa okozott károsodás mértéke ezzel arányos.

Az oxidánsoknak nem csak a reprodukív folyamatokban, hanem az endometriosis kialakulásában is szerepet tulajdonítanak [24].

A méhnyálkahártya számos olyan sejtet tartalmaz, mely szabadgyököket generálhat (pl. makrofágok). Endometriosis esetén vélhetően a peritonealis makrofágok felelősek az emelkedett ROS produkcióért, vagy az endometrialis sejtek emelkedett xantin-oxidáz expressziója [25, 26]. Mindemellett a védő antioxidánsok megváltozott expressziója és az E-vitamin alacsony szintje is leírásra került [27]. A ROS szintje a korábbi kutatások során nem mutatott különbséget az egészséges és endometriosisban szenvedő nők között. Az oxidatív stressz mérése történhet direkt és indirekt módon, előbbit a reprodukív medicinában kevésbé használják [22]. A használatban lévő, indirekt mérési módszer a szabadgyökök (ROS) és a reagens chemiluminescens reakcióján alapul (chemiluminescencia) [22].

Ismert tény, hogy a tüszőfolyadék magas számban tartalmaz antioxidánsokat, melyek megvédik az oocytát a ROS-indukálta károsodástól. Mivel kutatásaink középpontjában az endometriosis állt, felmerült az a kérdés, hogy az endometriosisban szenvedő, s meddőségi kezelésre kerülő női páciensek esetében hogyan alakul az antioxidánsok aránya. Az endometriosis kapcsán ismeretes az oxidatív stressz jelenléte, de megjelenik-e ez a hatás in vitro fertilizációs eljárás kapcsán?

Egy korábbi studyban az alap tüszőfolyadék totál antioxidáns kapacitás (total antioxidant capacity, TAC) szintje magasabb volt azokban a follikulusokban, melyek petesejtje sikeresen megtermékenyült [22, 28]. A TAC mellett kutatásunkban azonban egy másik antioxidáns molekula értékére is kíváncsiak voltunk, a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine-ra, melynek sejten belüli koncentrációja ugyancsak az oxidatív stressz mérője. (Az oxidatív stressz okozta DNS károsodás fontos biomarkere.)

2.1 Célkitűzésünk

Vizsgálataink során célul tűztük ki annak feltérképezését, hogy az endometriosisban szenvedő, in vitro fertilizációs eljárásban szereplő női páciensek esetében van-e eltérés az antioxidánsok tekintetében az endometriosisban nem szenvedő női páciensekhez viszonyítva.

2.2 Anyag és módszer

2.2.1 Páciensek kiválasztása

Kutatásunkba 61 páciens került 2016 május 1-je és június 1-je, valamint 2018 február 1-je és április 1-je között, akik a Pécsi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Reprodukciós Központjában in vitro fertilizációs kezelésben vettek részt. A páciensek között nem volt jelen metabolikus vagy vascularis megbetegedés, úgy mint obesitas, diabetes, metabolikus szindróma, zsírmáj vagy atherosclerosis. A főbb tényezők az infertilitás okaként a következők voltak: férfi faktor (n=24, 39.34 százalék), károsodott vagy lezárt petevezető (n=4, 6.56 százalék), egyéb női faktorok (n=5, 8.20 százalék), kombinált férfi és női faktorok (n=1, 1.64 százalék), középsúlyos-súlyos endometriosis (n=18, 29.50 százalék) és ismeretlen eredetű infertilitás (n=9, 14.75 százalék). Az endometriosisban szenvedő (és ezáltal az oxidatív stressz szempontjából magas rizikóval bíró) és abban nem érintett női páciensek vizsgálata és értékelése külön csoportban történt. Az endometriosis besorolása a bevezetésben leírt rAFS (revised American Fertility Society) stádiumok szerint történt, ennek megfelelően II-IV stádiumú (II-enyhe, III-közepesen súlyos, IV-súlyos) [29] páciensek kerültek a kutatásba. Egyiküknél sem volt jelen 3 cm átmérőt meghaladó petefészkek endometrioma. A páciensek klinikai paramétereit az alábbi táblázatban tüntettük fel [30].

1.táblázat/A kutatásban résztvevő páciensek klinikai adatai

Jellemzők	Összes páciens (61)	Páciensek endometriosisal (18)	Páciensek endometriosis nélkül (43)
Életkor (években, átlag±SD)	36,40 ± 4,99	33,83 ± 5,89	36,06 ±4,47
Nulligravida (páciensek száma, %)	50 (82)	16 (89)	34 (79)
Nullipara (páciensek száma, %)	48 (79)	16 (89)	32 (74)
Infertilitás hossza (években, átlag±SD)	3,7 ± 2,5	3,2 ± 2,3	3,9 ±2,6
BMI (átlag±SD)	22,54 ± 2,46	22,15 ± 2,14	22,71 ±2,59
Infertilitás oka (páciensek száma, %)			

Férfi faktor	24 (39,34)		
Endometriosis	18 (29,50)		
Petevezető eredetű	4 (6,56)		
Egyéb női faktor	5 (8,20)		
Férfi-női faktor	1 (1,64)		
Ismeretlen eredet	9 (14,75)		
Korábbi stimulációs eljárások száma			
0 ciklus	23	12	
1 ciklus	18	3	
2 ciklus	8	2	
3 ciklus	8	1	
4 ciklus	4	0	
Szérum ösztradiol (pmol/l)	1845,86 ± 1484,97	2038,56 ± 1985,95	1774,16 ± 1271,70
Progeszteron (nmol/l)	17,8 ± 9,5	8,8 ± 5,5	19,8 ± 10,5
Totál gonadotropin szint (IU)	1950 ± 550	2025 ± 350	1875 ± 425
Stimuláció hossza (napokban)	11,8 ± 3,2	12,1 ± 3,4	11,6 ± 3,1
Érett petesejtek száma (metafázis II)	6,63 ± 4,50	6,83 ± 4,09	5,56 ± 4,72
Grade 1 embyrok száma	5,67 ± 4,17	6,39 ± 4,12	5,37 ± 4,20
Transzferált embyrok száma (csak a friss)	1,79 ± 0,93	2,11 ± 0,76	1,65 ± 0,14
hCG a 12.napon (IU)	190,56 ± 01,54	373,63 ± 591,05	113,92 ± 261,83
Kémiai terhességek száma (n, %)	4 (6,5)	1 (5,6)	3 (7,0)
Klinikai terhességek száma (n, %)	22 (36,07)	9 (50,00)	13 (30,23)

Az így kiválasztott pácienseknél a szuperovulációs kezelést megelőzően általános klinikai vizsgálatok történtek, úgy mint méhnyakrákszűrés, szérum hormonszint mérések (follikulus stimuláló hormon/FSH, luteinizáló hormon/LH, prolaktin, ösztradiol, progeszteron, tesztoszteron, thyreoidea stimuláló hormon/TSH) a nem stimulált menstruációs ciklus 3. és 21. napján. Humán immundeficiencia vírus (HIV) és Hepatitis B antigén szűrés ugyancsak történt, emellett a méhűr alakját diagnosztikus méhtükrözéssel vagy HyCoSy (hystero-contrast-sonography) vizsgálattal ítéltük meg. A férfi partner andrológiai vizsgálata ugyancsak a kivizsgálás részét képezte. A páciensek esetében az in vitro fertilizációs eljárás szükségességének megítélése két, egymástól független szakorvos véleménye alapján történt.

2.2.2 Mintavétel

A vérminták levétele a stimulált ciklus előtti menstruációs ciklus 3. és 5. napja között történt, valamint a folliculus punkció napjának reggelén.

Az eljárás során a páciensek gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonista (triptorelin) hosszú vagy rövid protokoll szerinti adásában részesültek, a stimuláció pedig egyéni dózisokban meghatározott rekombináns folliculus stimuláló hormonnal történt (rFSH). A kezdő dózis meghatározása a testtömeg index (body mass index/BMI) és az életkor alapján történt. A tüszők érése transvaginalis ultrahang-vizsgálattal, a ciklus hatodik napjától másnaponta került ellenőrzésre. Amennyiben két folliculus mérete a 17 mm-t meghaladta, az ovuláció indukció következett, humán choriogonadotropin injekció formájában (hCG). Az agyalapi mirigy által termelt hormonok közül három szerkezetileg nagyon hasonló a humán choriogonadotropinhoz, ezek a thyreoidea stimuláló hormon (TSH), a folliculus stimuláló hormon (FSH), valamint a luteinizáló hormon (LH) [31]. Ez a szerkezeti hasonlóság teszi lehetővé a rekombináns choriogonadotropin adásával a fiziológiás LH-csúcsnak megfelelő hatás elérését. Az ovuláció indukciót követően 36 órával, transvaginalis ultrahang-vizsgálat vezérlése mellett történt a tüszőfolyadék aspirációja, intravénás szedációban. Az így nyert petesejteket G-MOPS[™] médiumba helyeztük (Vitrolife®, Göteborg, Sweden), majd megfelelő centrifugálást és fagyasztást követően -80 °C-on tároltuk a vizsgálatokig.

2.2.3 Fertilizációs eljárás

A fertilizációs eljárás intracitoplazmatikus spermium injektálással történt (intracytoplasmatic sperm injection/ICSI) andrológiai státusztól (15 M/ml alatti spermium szám esetén), anyai életkortól (>35 év) és a korábbi IVF ciklusok számától (>2) függően. A fenti feltételektől eltérő páciensek petesejtjei konvencionális in vitro fertilizációs eljárás alá kerültek, majd 24 órás bikarbonát-pufferelt médiumban való lét után kerültek az ICSI eljárás során is alkalmazott G-I[™]v5 médiumba (Vitrolife®, Göteborg, Sweden). Az embryo transzferre 3-5 nappal a petesejt nyeresét követően került sor. A páciensek kívánságának megfelelően egy, kettő vagy három embryo került beültetésre. Az eljárás sikerességének értékeléseként az embryo transzfert követően 21 nappal hüvelyi ultrahang-vizsgálat történt a petezsák megítélésére.

2.2.4 Etikai megfontolások

A tanulmányt a Magyar Egészségügyi Tudományos Tanács Humán Reprodukciós Bizottsága felülvizsgálta és jóváhagyta (5273-2/2012/EHR). A vizsgálatban részt vevő összes páciensztől aláírt beleegyező nyilatkozatot kaptunk. A vizsgálat megfelel a Helsinkai Nyilatkozatban megfogalmazott elveknek.

2.2.5 Mérési módszerek

A laboratóriumi mérések a totál antioxidáns kapacitás (TAC) tekintetében chemiluminescence assay, a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) tekintetében enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) révén történtek a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében. A totál antioxidáns kapacitás normál szérum szintjét meghatározni nem egyszerű, a mi laborunkban egészséges felnőttekre meghatározva szintjét a Trolox ekvivalenshez (TE, egy vízdékony E-vitamin analóg) [29], mint standardhoz mérve 119,3 és 134,4 $\mu\text{mol/l}$ között határoztuk meg (95 százalék konfidencia szint). Ezt a totál antioxidáns kapacitás intervallumot vettük alapul vizsgálataink során.

2.2.6 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket az SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) 21.0 szoftverével végeztük. Az adatok eloszlását Kolmogorov–Smirnov teszttel teszteltük. A páros Student-féle t-próbát alkalmaztuk a folytonos változók összehasonlítására, és a Pearson-teszttel értékeltük a korrelációkat. Az adatokat átlag \pm SD-ben fejeztük ki.

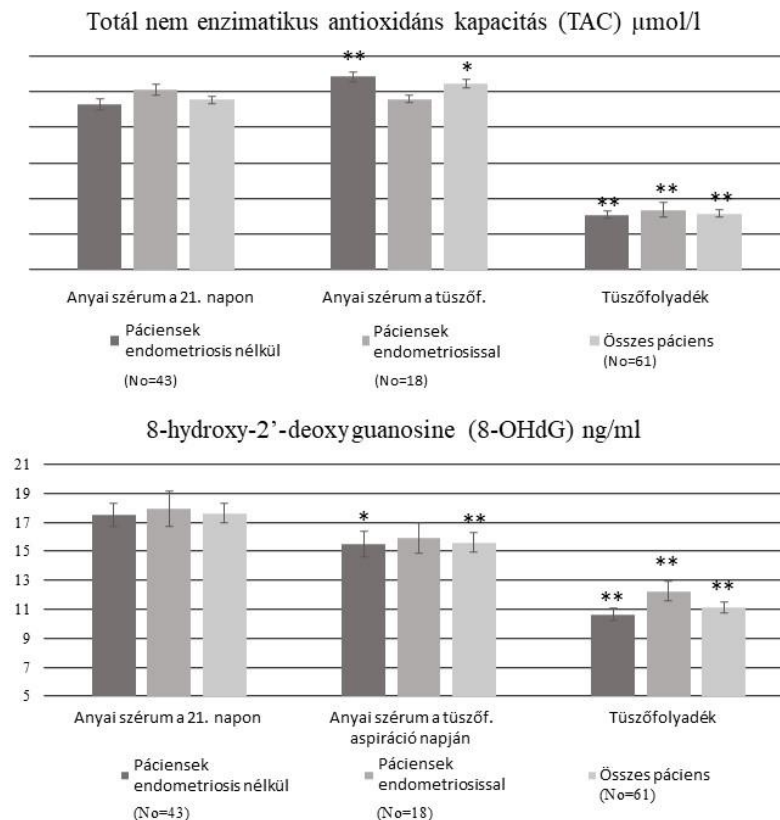
2.3 Eredmények

A reaktív oxigén gyökök szerepe a női reprodukciós folyamatokban máig tisztázatlan. Az bizonyos, hogy nem csupán a reaktív oxigén gyökök és az antioxidánsok külön-külön meghatározott szintje, hanem az általuk kialakított egyensúly is rendkívül fontos.

A stimulációt megelőző ciklusban mért alap totál antioxidáns kapacitás szint (TE, $95,44 \pm 17,79 \mu\text{mol/l}$) a kontrollált petefészek stimuláció hatására szignifikánsan megemelkedett ($104,78 \pm 17,42 \mu\text{mol/l}$) a tüszőfolyadék aspiráció napjára.

A szérumban mért TAC szintjéhez képest a tüszőfolyadékban mért TAC szintje markánsan lecsökkent ($31,62 \pm 13,56 \mu\text{mol/l}$). Egy egészen más válasz mutatkozott a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine kapcsán: a kontrollált hyperstimuláció szignifikáns szérumban mért 8-OHdG csökkenést hozott (a nem stimulált ciklus 21. napján mért $17,61 \pm 5,15 \text{ ng/ml}$ szérumban mért értékhez képest az aspiráció napján mért $15,61 \pm 5,26 \text{ ng/ml}$ -re csökkent), majd tovább csökkent a tüszőfolyadékban ($11,10 \pm 2,85 \text{ ng/ml}$ -re), habár sokkal kisebb mértékben, mint a tüszőfolyadék TAC szint esetében.

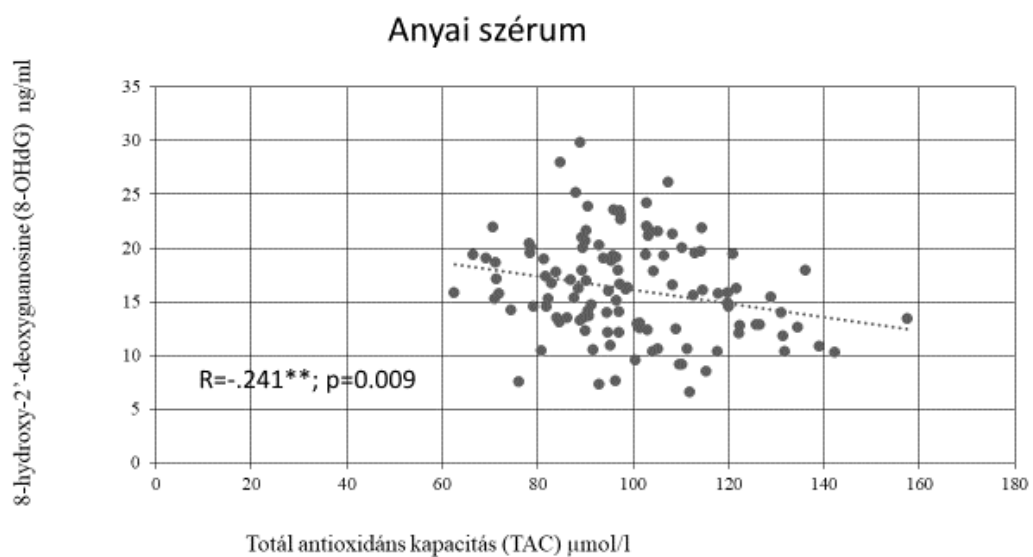
A szérumban és tüszőfolyadékban mért TAC és 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) szintjeit a lenti ábrán összesítettük.



8.ábra/Totál antioxidáns kapacitás (TAC) és 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) szérumban és tüszőfolyadékban mért értékei in vitro fertilizációs eljárásban részt vett női pácienseknél. **A korreláció 0,01-es szinten szignifikáns, *a korreláció 0,05-ös szinten szignifikáns.

Az endometriosisban szenvedő páciensek vizsgálati értékei külön csoportban lettek értékelve és összehasonlítva a többi, nem endometriosisos mintával. A stimuláció előtti, endometriosisban szenvedő női páciensek szérumban TAC értéke $101,23 \pm 13,74 \mu\text{mol/l}$ -ról a kontrollált hyperstimulációt követően $95,94 \pm 9,36 \mu\text{mol/l}$ -re csökkent, majd a tüszőfolyadékban $33,64 \pm 16,79 \mu\text{mol/l}$ -re tovább csökkent. Az ennek megfelelő TAC értékek nem endometriosisos női páciensek esetében a szérumban $92,97 \pm 18,88 \mu\text{mol/l}$ -ről $108,57 \pm 18,74 \mu\text{mol/l}$ -re növekedett, majd a tüszőfolyadékban $30,77 \pm 12,64 \mu\text{mol/l}$ -re csökkent. A stimuláció utáni TAC szérumban és a tüszőfolyadékban TAC szintje közötti különbség a két csoportban szignifikánsnak bizonyult ($p < 0.001$ és $p < 0.013$). A 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine szint tekintetében nem volt megfigyelhető különbség a két csoportot illetően a stimuláció előtti ($17,47 \pm 5,17 \text{ ng/ml}$ és $17,94 \pm 5,22 \text{ ng/ml}$) és utáni ($15,47 \pm 5,62 \text{ ng/ml}$ és $15,93 \pm 4,43 \text{ ng/ml}$) szérumban szintekben, ugyanakkor a tüszőfolyadékban mért szintje a nem endometriosisos csoportban magasabb volt, mint az endometriosisos csoportban ($10,63 \pm 2,74 \text{ ng/ml}$ az endometriosisos csoportban és $12,22 \pm 2,88 \text{ ng/ml}$ a nem endometriosisos csoportban, $p < 0.047$). Amennyiben a 8-OHdG-t funkcionálisan a TAC csoportjához soroljuk, egyértelmű különbség volt látható e két biomarker mért értékei között, hiszen a tüszőfolyadékban a 8-OHdG a TAC változásaitól függetlennek bizonyult. Összességében mégis a kumulatív szérumban szintjük fordítottan arányosnak mutatkozott.

A fenti megfigyelés az alábbi ábrán látható.



9.ábra/ Összefüggés a totál antioxidáns kapacitás (TAC) és 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) kumulatív szérumszintje között IVF kezelésben részesülő női páciensek mintáiban [30]

A kíváncsiság, hogy a fenti oxidatív stressz markerek honnan eredeztethetőek, egy plusz (kiegészítő) vizsgálatot eredményezett. E célból a totál antioxidáns kapacitás albuminhoz viszonyított arányát és a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine albuminhoz viszonyított arányát határoztuk meg szimultán a szérumban és a tüszőfolyadékban, 30 páciensnél. A TAC albuminhoz viszonyított aránya mintegy háromszor magasabb volt a szérumban, mint a tüszőfolyadékban ($2,29 \pm 0,33$ szemben a $0,69 \pm 0,14$ -dal, $p < 0,001$), míg a 8-OHdG albuminhoz viszonyított aránya gyakorlatilag ugyanazon a szinten maradt ($0,31 \pm 0,09$ a szérumban és $0,27 \pm 0,07$ a tüszőfolyadékban, $p < 0,026$). A fenti albumin koncentráció a szérumban $43,52 \pm 2,88$ g/l volt, a tüszőfolyadékban pedig $37,87 \pm 3,90$ g/l. Ezek alapján feltételezhető, hogy a tüszőfolyadékban mért 8-OHdG többsége plazma filtrátum, míg a tüszőfolyadékban mért TAC lokálisan termelődik a petefészkekben.

A petesejtek és embryok számbeli és alaki értékelése kapcsán a következő tapasztalatokat vontuk le: Az in vitro fertilizációs eljárásokból ismert tény, hogy a minél magasabb anyai életkor negatív hatással van az érett petesejtek számára, függetlenül az infertilitás okától. Ez intézetünkben is igazolódott. Vizsgálatainkban a szérumban mért értékek ugyan nem, de a tüszőfolyadékban mért TAC és 8-OHdG értékek fordított arányban voltak a jó 'minőségű'-ként értékelt embryok számával. Ezzel szemben az endometriosisban szenvedő és nem szenvedő alcsoportok esetében sem a szérumszint, sem a tüszőfolyadék TAC és 8-OHdG szintje nem mutatott szignifikáns összefüggést az érett petesejtekkel és jó minőségű embryokkal kapcsolatban.

Várakozásainkkal ellentétben az endometriosisban szenvedő női páciensek közül azoknál, akiknél klinikai terhesség létrejött, szignifikánsan magasabb 8-OHdG szérumszintet mértünk azokhoz viszonyítva, akiknél terhesség nem alakult ki ($18,14 \pm 4,26$ ng/ml, valamint $13,71 \pm 3,54$ ng/ml, $p < 0,029$). Noha az endometriosis pathofiziológiájában az oxidatív stressznek szerepet tulajdonítanak, így az általa kiváltott DNS-károsodás következményeként magasabb 8-OHdG szintet vártunk volna, mely mint korábban írtuk, a DNS károsodás mutatója. Mindemellett mikor az anyai életkor figyelembevételével korrekciót végeztünk, ez a különbség már nem volt látható.

A 61 vizsgálatunkba került (köztük 18 endometriosisos és 43 nem endometriosisos) páciens közül 22 esetben jött létre klinikai terhesség, melyek közül 9 endometriosisban

szenvedő páciensnél (18 páciensből 9 terhesség, mely 50 százalék), s 13 endometriosisban nem szenvedő páciensnél (43 páciensből 13, mely 30,23 százaléknak felel meg). A nem endometriosisos, klinikai terhességgel bíró páciensek szérum és tüszőfolyadék TAC szintje szignifikánsan magasabb volt, mint azon pácienseké, akiknél klinikai terhesség nem alakult ki ($117,10 \pm 17,46 \mu\text{mol/l}$ a $104,74 \pm 18,30 \mu\text{mol/l}$ -rel szemben és $38,39 \pm 18,81 \mu\text{mol/l}$ a $27,66 \pm 7,73 \mu\text{mol/l}$ -rel szemben). Előbbinél $p < 0.047$, utóbbinál $p < 0.016$. Ezzel szemben nem volt látszólagos különbség a szérum, valamint a tüszőfolyadék 8-OHdG szintjét illetően a terhes, illetve a nem terhes, nem endometriosisos csoportban.

2.4 Diszkusszió

Közleményünk megjelenéséig összesen két publikáció foglalkozott a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine szerepével IVF kezelésben részt vett női páciensek esetében.

A fenti tanulmányok [32, 33] eredményeihez hasonlóan vizsgálataink során negatív irányú összefüggést találtunk a tüszőfolyadék 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine és a tüszőfolyadék totál antioxidáns kapacitás szintje, valamint a jó minőségű embryok száma között [34], igaz ugyanez az arány nem volt igazolható az érett petesejtek számát illetően. (Vizsgálatainkban az endometriosisban szenvedő és nem szenvedő alcsoportok esetében a tüszőfolyadék TAC és 8-OHdG szintje nem mutatott szignifikáns összefüggést az érett petesejtekkel és jó minőségű embryokkal kapcsolatban.)

Ezen megfigyelések alapján azt mondhatjuk, hogy klinikai tanulmányunkban a totál antioxidáns kapacitás egy jóval érzékenyebb és megbízhatóbb indikátora a megtermékenyítésnek, mint a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine. Kutatásunk azt bizonyította, hogy a két oxidatív stressz marker, a TAC és a 8-OHdG nem együtt változik az in vitro fertilizációban részesülő pácienseknél. A TAC-vel szemben a 8-OHdG többnyire a cirkuláló plazmából, semmint lokális termelődésből származik, és kevésbé szenzitív indikátora a reprodukív potenciálnak, mint a TAC.

A viszonylag alacsony esetszám miatt azonban az eredmények kellő óvatossággal kezelendők, bizonyosságukhoz további, kiterjesztett vizsgálatok szükségesek.

Az endometriosis és a meddőség molekuláris hátterének felderítésekor az oxidatív stressz hatásának vizsgálata mellett olyan további mechanizmust, molekulát kerestünk, mely révén az endometriosisal élő páciensek fertilitási esélyei rosszabbak, s azonosításával az endometriosisban szenvedő, in vitro fertilizációs eljárásban részt vevő női páciensek

teherbeesési esélyei javulhatnának. Ebből a célból az eddigiektől eltérően (szérum és tüszőfolyadék vizsgálata) az *in vitro* fertilizációs eljárás során alkalmazott embryo tápoldat vizsgálatát terveztük.

3. Haptoglobin és endometriosis

A sikerességi ráta növelése érdekében 2013-ban Montskó és társai olyan molekula után kutattak, mely segítségével az embryo viabilitása meghatározható lenne noninvazív módszerrel [35]. Kutatásaik során az IVF procedúra kapcsán alkalmazott embryo tápoldatot vizsgálták. Mindezek eredményeként az alkalmazott molekuláris sejtbiológiai vizsgálatok révén (liquid kromatográfia és tömeg spektrometria) egy olyan fehérjét - nevezetesen az alpha-1 haptoglobin fragmentumot - azonosítottak, mely a vizsgált mintákban a nonviabilis embryo megítélésére alkalmas volt [36, 37, 38]. Minél magasabb volt ugyanis a meghatározott fehérje mennyisége az adott tápoldat mintában, annál kisebb valószínűséggel lett viabilis az embryo [35].

3.1 Célkitűzések

Fentiek ismeretében az endometriosisra fókuszálva, elképzelésünk az endometriosisban szenvedő páciensek fertilitási esélyeinek növelése volt, az embryo tápoldat alpha-1 haptoglobin fragmentum szint meghatározásának segítségével.

Kutatómunkánk ezen fejezetében célul tehát az *in vitro* fertilisatióra került, endometriosisban szenvedő női páciensek embryo tápoldatának vizsgálatát tűztük ki.

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjának Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján zajló korábbi, fent említett kutatások eredményeként *in vitro* fertilisatiós pácienseknél felismerésre került haptoglobin típusú fehérje vizsgálatát vettük alapul. A fehérjét már a tápoldat tartalmazza (mint a tápoldathoz hozzáadott albumin része), az embryo fejlődése során a mennyisége változik meg, a beültetés kimenetelétől függő mértékben [39]. Az alpha-1 fragmens mennyiségi változásainak hátterében vélhetően valamely enzimatis, fehérjebontó folyamat áll. Hipotézisük szerint az alacsonyabb életképességű embryo esetében a sejtpusztulás mértéke fokozottabb, vélhetően a sejtszétválás-sejtpusztulás arányának felborulása miatt, mely együtt jár az enzimatis

vagy kémiai faktorok emelkedett kibocsátásával [39]. Ez magyarázhatja a tápoldat emelkedett alpha-1 haptoglobin fragmens szintjét nem életképes embryok esetében.

A korábbi megállapítás szerint tehát az embryot körülvevő tápoldatban mért alpha-1 haptoglobin fragmens koncentrációja az embryo viabilitását meghatározza, vagyis minél magasabb ennek a biomarkernek az értéke, az embryo transzfert követően terhesség kialakulásának valószínűsége annál kisebb. Amennyiben endometriosis esetén ennek a haptoglobin fehérjének az értéke magasabb, a koncentráció meghatározása segítséget nyújthat a rutin in vitro fertilisatio során, noninvazív módon.

Így mennyiségének meghatározásával kiválaszthatóak lennének azok az embryok (tápoldatok alapján), melyek terhesség létrejöttére a koncentráció alapján (minél alacsonyabb érték esetén) alkalmasak lehetnek. A fenti kutatás célja az volt, hogy az embryok minőségét értékelése ne csupán a meglévő morfológiai jegyek alapján történjen [40, 41, 42], hanem azt az alpha-1 haptoglobin fragmens mennyiségi meghatározásával kiegészítve növelni lehessen a mesterséges megtermékenyítéses kezelések sikerességét. Célunk ugyanezen elgondolás alapján az endometriosisban szenvedő páciensek nonviabilis embryoinak kiszűrése volt, különös tekintettel arra, hogy endometriosis mellett kimutatható-e számottevő eltérés az alpha-1 haptoglobin fragmens tekintetében a nem endometriosisos páciensek mintáihoz viszonyítva [43]. (Tekintettel arra, hogy az életképesnek tűnő embryot az anyai faktorok még befolyásolják, kedvezőbb a nonviabilisnak tűnő embryot kiválasztani.)

Vizsgálatunk során endometriosisban szenvedő, valamint olyan páciensek tápoldatait elemeztük, akik esetében endometriosis nem igazolódott. Tekintettel arra, hogy napjainkban a laparoscopos műtéti eljárás a rutin meddőségi kivizsgálás részét képezi, így azoknál a pácienseknél is módunkban állt az endometriosis jelenlétét feltérképezni, akik a sikertelen gyermekvállalási óhajtól eltekintve panaszmentesek voltak, esetlegesen negatív előzetes ultrahang-vizsgálati eredménnyel rendelkeztek.

3.2 Anyag és módszer

3.2.1 Páciensek kiválasztása

A vizsgált, 2014 október és 2016 szeptember közötti időszakban a rendelkezésünkre álló technikai, valamint személyi feltételek mellett 16 endometriosisban szenvedő meddő női páciens összesen 30 tápoldat mintáját volt lehetőségünk laboratóriumi körülmények

között elemezni, míg nem endometriosisos páciensek esetén ez a szám 60 páciens összesen 110 mintája volt. Az endometriosisos csoportban 3 páciensről 1 mintát, 12 páciensről 2 mintát, 1 páciensről pedig 3 mintát volt lehetőségünk feldolgozni. A nem endometriosisos csoportban 19 páciens 1-1 mintáját, 33 páciens 2-2 mintáját, 7 páciens 3-3 mintáját, valamint 1 páciens 4 mintáját vizsgáltuk. A táblázatban szereplő, 'nem endom.'-sal jelölt páciens esetében a meddőségi diagnózisként szereplő endometriosis a visszakövetés és kivizsgálás során nem nyert igazolást, így utólag őt a nem endometriosisos csoporthoz soroltuk. (A páciensek egy része másutt is részesült az IVF kezelést megelőzően nőgyógyászati ellátásban, így a rendelkezésre álló dokumentáció nem minden esetben volt hiánytalan, biztosnak azonban csak a papír vagy elektronikus alapon látott/igazolt dokumentációt vettük.)

Külön feltüntettük az IVF kezelés okát, az endometriosis típusát, annak fennálltát, diagnosztikájának módját, valamint azt, hogy történt-e műtéti beavatkozás endometriosis kapcsán, s ha igen, milyen típusú. Az infertilitás okaként az endometriosisban szenvedő páciensek esetében az alapbetegség mellett kürt eredet (2 páciens), valamint férfi faktor (3 páciens) szerepelt. A nem endometriosisos csoportban 14 esetben (23,3 százalék) kürt eredetű volt a meddőség, 25 esetben (41,6 százalék) szerepelt férfi faktor diagnózisként, 1 páciensnél (1,6 százalék) myoma, 20-nál (33,3 százalék) pedig ismeretlen ok szerepelt az infertilitás hátterében. (Az a páciens, akinél végül endometriosis a gyanú ellenére nem igazolódott, az ismeretlen okkal jelölt csoportba került.) Összesen 5, endometriosis diagnózissal kezelt páciensnél történt műtéti beavatkozás az in vitro fertilizációs eljárást megelőzően. A páciensek utánkövetése során figyelemmel voltunk arra, hogy az adott IVF eljárás során terhesség kialakult-e, s ha igen, milyen kimenetellel.

3.2.2 Laboratóriumi mérések

Kutatásunkban az alpha-1 haptoglobin fragmens koncentrációját vizsgáltuk a fenti két, endometriosisos és nem endometriosisos csoportban. A koncentrációt folyadékkromatográfiai és tömegspektrometriai módszerrel ng/25 ul-ben határoztuk meg. A vizsgálatok során a haptoglobin fragmentum mennyisége az üres tápoldat alpha-1 haptoglobin fragmentum koncentrációjához lett viszonyítva.

Fenti adatokat az alpha-1 haptoglobin értékekkel egy-egy táblázatban rögzítettük külön az endometriosisos és nem endometriosisos páciensek esetében.

A részletes táblázatokat a mérettartomány miatt a dolgozat végén csatoltuk *.

(1-es mellékletként az endometriosisos csoport adatait, 2-es mellékletként a nem endometriosisos csoport részletes adatait/értékeit csatoltuk.)

3.2.3 Statisztikai analízis

A vizsgált tápoldat minták alpha-1 haptoglobin fragmens szintjeinek összehasonlításra kétutas variancianalízist alkalmaztunk (two-way Anova), feltételezve a vizsgálat paraméter normális eloszlását. Faktorváltozóként az endometriosis, illetve a terhesség meglétét/hiányát vettük, ezen faktorváltozók interakcióját is vizsgáltuk. A csoportok közti összehasonlításra Tukey-féle post hoc tesztet alkalmaztunk az elsőfajú hibakockázat csökkentése végett. Az elemzésekhez a JASP online statisztikai platformot használtuk (JASP Team (2023), version 0.16.1.0).

(A méréseket Borbásné dr. Farkas Kornélia végezte/Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bioanalitikai Intézet.)

3.3 Eredményeink

A vizsgálatunkban szereplő, endometriosisban szenvedő 16 páciens közül 10 hölgnél alakult ki terhesség. A 10 terhesség 6 esetben végződött szüléssel, közülük ketten iker újszülötteknek adtak életet. A terhesség sorsa 2 esetben missed abortion-nel (elhalt terhesség, befejezetlen vetélés) végződött, 2 esetben nincs tudomásunk annak alakulásáról. Utóbbi páciensek esetében a kisterhesség kimutatása (élő embryo) klinikánkon megtörtént, azonban a további vizsgálatokról tudomásunk nincsen, sem az EESZT-n (Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér), sem telefonos úton keresztül. Ezek alapján a terhesség aránya az endometriosisban szenvedők körében 62,5 százaléknak bizonyult, azonban tekintettel arra, hogy több páciens esetében nem csupán egy, hanem esetenként 2, vagy 3 mintával is dolgoztunk, a minták összes számára levetítve ez az arány 40 százalék. Az ikerterhességek során a páciens mindkét tápoldat mintájából származó embryo beültetésre került, s élő terhességet eredményezett. Valamennyi tápoldat esetében meghatározásra került az alpha-1 haptoglobin fragmentum mennyisége, melyet ng/25 µl-ben határoztunk meg.

Az endometriosisban szenvedő páciensek esetében a terhességgel végződő embryo tápoldatok átlag alpha-1 haptoglobin fragmens szintje 38,68 ng/25 µl lett, ezzel szemben azoknál a pácienseknél, akiknél terhesség nem alakult ki, ez a szám 46,57 ng/25 µl-nek

bizonyult. A nem viábilis embyrok esetében ebben a csoportban magasabb alpha-1 haptoglobin fragmens szint igazolódott. Meghatároztuk azon páciensek tápoldatainak alpha-1 haptoglobin fragmens átlagát is, akiknél tudottan szüléssel végződött a terhesség, itt 39,82 ng/25 µl-t kaptunk eredményül. A korábbi elgondolás alapján a szült páciensek esetében alacsonyabb alpha-1 haptoglobin fragmens értéket vártunk volna, azonban az alacsony esetszám miatt erre vonatkozóan következtetést levonni nem lehetséges.

Az endometriosisban nem érintett 60 páciensből 23 esetben alakult ki terhesség. A 23 terhesség 11 esetben végződött szüléssel, közülük ugyancsak ketten (akár az endometriosisos csoportban) iker újszülötteknek adtak életet. A terhesség sorsa ebben a csoportban 3 esetben végződött missed abortion-nel (nem lezajlott vetélés, elhalt terhesség), 9 esetben nem volt tudomásunk a terhesség további sorsáról. Az adatgyűjtés az endometriosisban szenvedő páciensek csoportjával megegyezően történt. Fenti adatok alapján a terhesség aránya endometriosisban nem szenvedő páciensek esetében 38,33 százaléknak bizonyult, a minták páciensenként eltérő száma miatt azonban (1, 2, 3, illetve 4 minta) az összes mintára vonatkozó terhességi arány 22,72 százalék. Valamennyi tápoldat esetében meghatározásra került az alpha-1 haptoglobin fragmentum mennyisége, melyet ugyancsak ng/25 µl-ben határoztunk meg.

Az endometriosisban nem szenvedő páciensek esetében a terhességgel végződő embyro tápoldatok átlag alpha-1 haptoglobin fragmens szintje 38,60 ng/25 µl lett, ezzel szemben azoknál a pácienseknél, akiknél terhesség nem alakult ki, ez a szám 43,41 ng/25 µl-nek bizonyult. Meghatároztuk ebben a csoportban is azon páciensek tápoldatainak alpha-1 haptoglobin fragmens átlagát is, akiknél tudottan szüléssel végződött a terhesség, itt 36,59 ng/25 µl-t kaptunk eredményül. A nem viábilis embyrok esetében tehát ebben a csoportban is megfigyelhető volt a magasabb alpha-1 haptoglobin fragmens szint. Számított és mért eredményeinket az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

2.táblázat/Eredmények összesítése endometriosisos és nem endometriosisos páciensek esetén

	ENDOMETRIOSIS	NINCS ENDOMETRIOSIS
páciensek száma (n)	16	60
minta száma (n)	30	110
terhességek száma (n)	10	23
terhességi ráta páciensekre vonatk. (%)	62,5	38,33
terhességi ráta minta számra vonatk. (%)	40	22,72
szülések száma (n)	6 (2 gemini)	11 (2 gemini)
missed ab. száma (n)	2	3
terhesség sorsa nem ismert (n)	2	9 (1 gemini)
haptoglobin fragmens átlag±SD terhes mintáknál (ng/25 µl)	38,68±8,21	38,60±8,52
haptoglobin fragmens átlag±SD szült mintáknál (ng/25 µl)	39,82±8,369	36,59±7,01
haptoglobin fragmens átlag±SD nem terhes mintáknál (ng/25 µl)	46,57±7,03	43,41±9,08

Az analízis során az endometriosis által érintett, illetve abban nem szenvedő meddő női páciensek feldolgozott in vitro fertilisatiois tápoldat mintáiban mért alpha-1 haptoglobin fragmentum szint tekintetében szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk (p=0.393, 3.a és 3.b táblázat) [44].

3.a táblázat/Haptoglobulin deskriptív statisztika

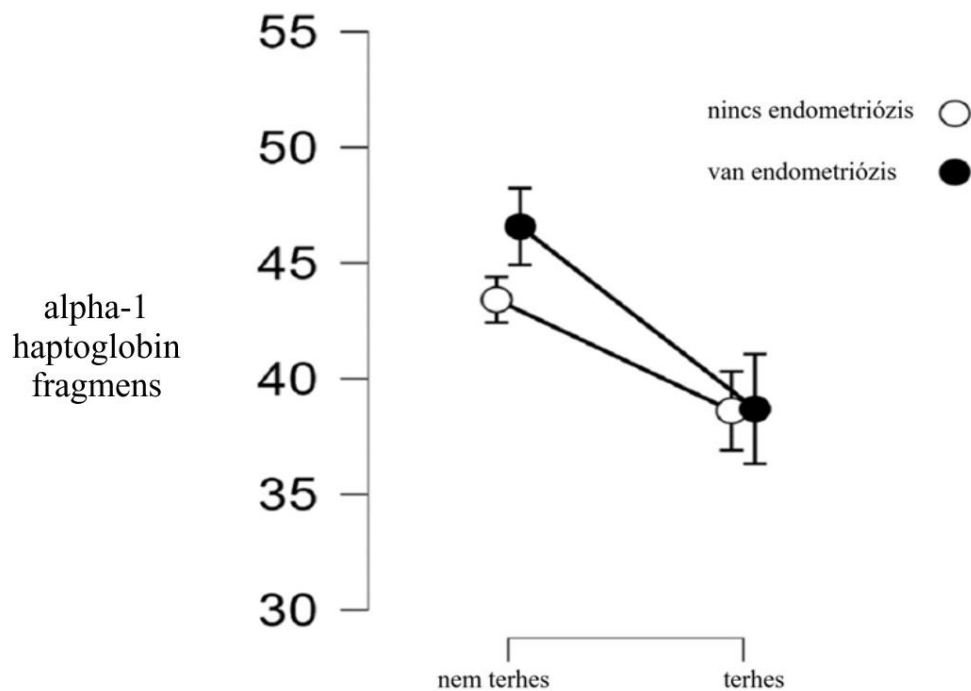
Endometriosis	Terhesség	Esetszám	Átlag	Sd (Stand. Dev.)	Se (Átlag Szórása)	Variációs Koefficiens
Nincs	Nincs	85	43,41	9,08	0,98	0,21
	Van	25	38,61	8,52	1,71	0,22
Van	Nincs	18	46,58	7,03	1,66	0,15
	Van	12	38,69	8,21	2,37	0,21

3.b táblázat/Haptoglobulin ANOVA statisztikai elemzés

Eset	SS (Négyzetösszeg)	Df (Szabadsági Fok)	Négyzet Átlag	F-Statistika	P (Szignifikancia)
Endometriosis	55,32	1	55,32	0,734	0,393
Terhesség Jelenléte	845,20	1	845,20	11,221	0,001
Endometriosis és terhesség együttesen	49,99	1	49,99	0,664	0,417
Maradék	10243,64	136	75,32		

A vizsgált - mind az endometriosisos és mind a nem endometriosisos - páciensek mintáiban a terhes, illetve nem terhes csoportban az alpha-1 haptoglobulin fragmens szintek tekintetében azonban szignifikáns különbség igazolódott ($p=0.001$) [44].

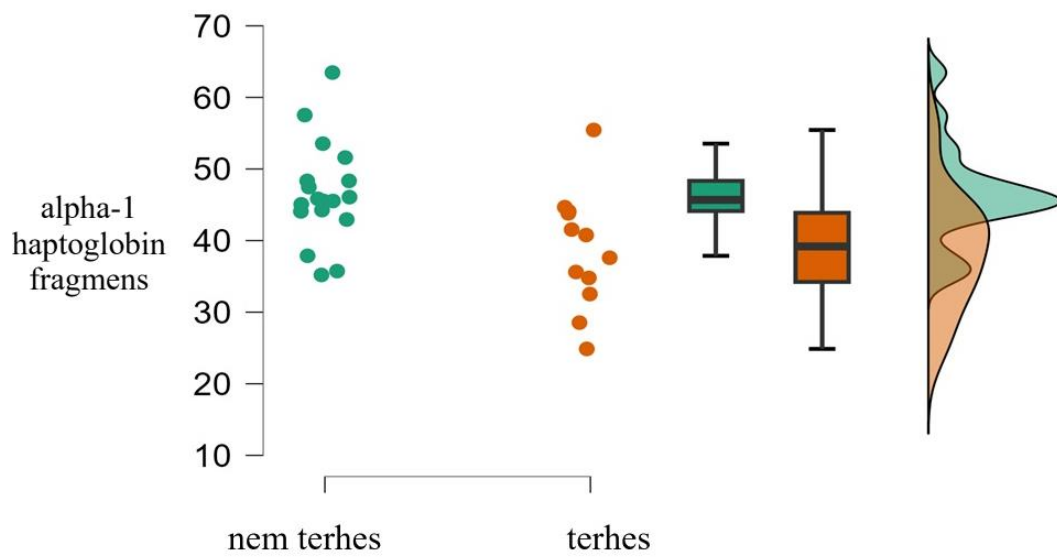
A két csoport közötti különbséget az alábbi ábrán szemléltetjük.



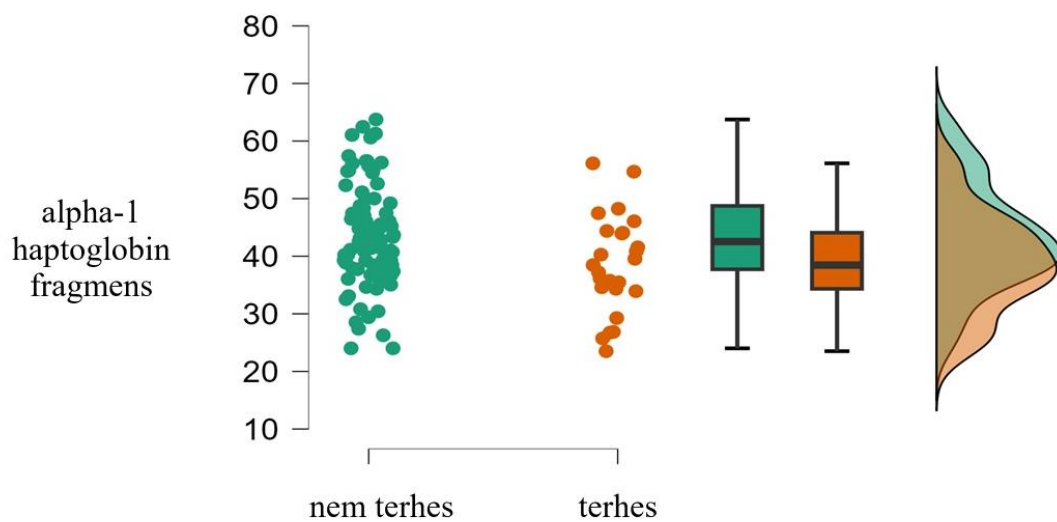
10.ábra/Haptoglobin alpha-1 fragmens átlagok (ng/25 µl) endometriosis mellett és annak hiányában

A viábilis embryok esetében az alpha-1 haptoglobin fragmentum tehát alacsonyabb értéket mutatott, mint a nem viábilis embryok esetében, ezáltal megerősítve a korábbi megállapítást, mely szerint a tápoldatban mért alpha-1 haptoglobin fragmens arány és az embryo viabilitása fordítottan arányos [35].

Külön ábrázolva az endometriosisos és nem endometriosisos pácienseket, a csoportokon belül a nem terhes és terhes minták alpha-1 haptoglin fragmens szintjének különbsége endometriosis esetén nagyobbak látszott (az átlag értékekben ez a különbség az endometriosisos csoportban 7,89 ng/25 µl-nek, míg a nem endometriosisos csoportban 4,80 ng/25 µl-nek bizonyult). A két csoport mintáinak alpha-1 haptoglobin fragmens szintjeit az alábbi ábrákon szemléltetjük terhesség megléte és hiánya esetén.



11.ábra/Endometriosisos páciensek mintáinak alpha-1 haptoglobin fragmens szintjei terhesség és terhesség hiánya esetén (Rainbow Plot)



12.ábra/Nem endometriosisos páciensek mintáinak alpha-1 haptoglobin fragmens szintjei terhesség és terhesség hiánya esetén (Rainbow Plot)

3.4 Diskusszió

A korábbi megállapítás, miszerint a tápoldat alpha-1 haptoglobin fragmens aránya és az embryo viabilitása fordítottan arányos, vizsgálataink során is megerősítést nyert. Nem volt kimutatható szignifikáns különbség azonban az endometriosisos és nem endometriosisos páciensek tápoldat mintáinak haptoglobin fragmens szintjét illetően. Fentiek alapján azt feltételezzük, hogy a haptoglobin fragmens és a terhesség kialakulása között észlelt összefüggést az endometriosis jelenléte nem befolyásolja.

Az endometriosisos és nem endometriosisos csoportokat külön vizsgálva, a terhes és nem terhes minták alpha-1 haptoglobin szintjének különbsége azonban endometriosis esetén nagyobbak látszott. Az endometriosisos páciensek alacsony száma miatt azonban ezt az eltérést nagyobb betegszám mellett lenne szükséges megvizsgálni.

Mivel az általunk vizsgált tápoldat biomarker és az endometriosis tekintetében a vizsgálatok nem hozták meg a várt eredményeket, kutatásunkat egy másik, endometriosis által a fertilitásra gyakorolt hatást kezdtünk vizsgálni. Figyelmünket ezután az endometriosis okozta jelentős kismedencei anatómiai károsodásokra helyeztük.

4. Az endometriosis sebészeti vonatkozásai

4.1 Az endometriosis sebészi kezelése

Az endometriosis sebészi kezelésének célja az endometriosisos laesiók eltávolításával, valamint a társuló kismedencei összenövések oldásával a károsodott kismedencei anatómia helyreállítása. A műtéti beavatkozás során az endometriosisos laesiók eltávolításához leggyakrabban elektrokoagulációt (mono- vagy bipoláris), illetve a napjainkban már elterjedten alkalmazott 'okoseszközöket' alkalmazunk.

A sebészi kezelés részletesebb ismertetése nagy jelentőséggel bír, hiszen az általunk vizsgált páciensek többsége endometriosis sebészeti beavatkozáson esett át, s ha fertilitási óhaj fennállt, ezt követően került sz.e. meddőségi kezelés alá. Az alábbiakban ismertetjük a leggyakoribb endometriosis típusok műtéti megoldásait.

Peritonealis endometriosis sebészi kezelése

A peritonealis endometriosis megjelenési formája igen sokszínű. Előfordulhatnak funkcionálisan inaktív fehér, heges, emellett feketés-sötétbarnás vagy kékes csomók, illetve aktív endometriosiszt jelző piros laesiók (petechiák, vesicularis, polypoid elváltozások) is.

Az átlátszó, serosus bennéű vesiculák gyakori képei a peritonealis endometriosisnak. Sebészi kezelésük excisióval (mely történhet hideg ollóval vagy elektromos eszközzel is, ez a legteljesebb), elektrokoagulációval vagy lézervaporizációval valósítható meg, amelyek azonos mértékben csökkentik az endometriosishoz társuló fájdalom tüneteket. (E célból lézervaporizáció klinikánkon nem elérhető.) Gyakran előfordul, hogy az endometriosisos laesiók a retroperitoneumban futó nagyereket, illetve a húgyhólyag, vagy az ureter feletti peritoneumot érintik. Ezekben az esetben a peritoneumot a vitális struktúráktól elválasztó aquadissectio, vagy a peritoneum kis helyen történő megnyitása révén a széndioxid peritonealis térbe jutásának segítségével lehet a elektrokoagulációt kellő biztonsággal végrehajtani. A peritonealis endometriosisos laesiók eltávolítása jelentősen csökkenti az endometriosishoz társuló kismencedei fájdalmat.

Klinikánkon az elektrokoagulációval szemben előnyben részesítjük a laesio teljes kimetszését.

A petefészek endometriosis sebészi kezelése

Felületes petefészek endometriosis (a retrográd menstruáció útján a hasüregbe jutott nyálkahártya szigetek fossa ovarica peritonealis felszínéhez tapadása révén alakul ki) esetén a sebészi eltávolítás a peritonealis endometriosis kimetszéséhez hasonló. Hideg kés technikával a petefészek egészséges állományának hőkárosodása elkerülhető – így ezt a módszert részesítjük előnyben -, azonban vérzés tekintetében nagyobb rizikót hordoz magában.

A petefészek állományában kialakult (a felületes endometriosisos felrakódásból a menstruációk során invaginatio útján az állományba jutó) endometrioma eltávolításának sebészi technikáját alapvetően befolyásolja az ovarialis endometriosis keletkezéséről vallott elképzelés (fent említett retrográd menstruáció és invaginatio elmélete). Az endometrioma ily módon pseudocystának tekinthető, amelyben a ciszta falát az invertálódott ovarialis cortex alkotja. Ez a keletkezési mechanizmus magyarázza az endometrioma eltávolításának nehézségét is, hiszen nem valódi, hanem pseudotokkal állunk szemben, amelynek eltávolítása technikai nehézséget is jelent, valamint az ép,

funkcionális ovarium szövet elvesztését és így a fertilitás csökkenését okozhatja. Ennek a ténynek az ismerete nagyon fontos infertilitás céljából végzett műtét esetén, hiszen az endometriosis miatt eleve csökkent funkciójú (minőségű) petesejtek mellett azok számát is akarva-akaratlanul csökkentjük. Az ovarium rezerv kapacitása jól monitorozható egy egyszerű vérvétel útján meghatározható hormonnal, az anti-Müllerian hormonnal (AMH). Ha meghatározására van lehetőség, úgy célszerű a műtét előtti és műtét utáni értékeket összevetni, ugyanakkor amennyiben már a tervezett műtét előtt alacsony értéket kapunk, érdemes meggondolni a műtéttől várható hasznot/rizikót. Az endometrioma eltávolítása napjainkban döntően laparoszkópos úton valósul meg, melynek kétféle műtéti technikája terjedt el. Az egyik műtéti megoldást a pseudotok megszüntetése jelenti lézer ablatio, elektrokoaguláció vagy alkohol segítségével, míg a másikat a pseudotok eltávolítása az úgynevezett stripping technikával (húzás-ellenhúzás technikája). Az endometrioma tokjának ablatioja hazánkban kevésbé terjedt el. (Az endometrioma tokjának ablatióját elsősorban a francia munkacsoportok részesítik előnyben.) A cysta tokjának ablatiójával szemben a legtöbb laparoscopos centrumban a stripping vagy más néven cystectomy technikája vált elterjedté, így a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján is [45]. A stripping során az endometrioma falát az egészséges ovarium szövegtől húzás ellenhúzás technikájával elválasztjuk, majd eltávolítjuk. A stripping technika már korábban említett hátránya, hogy a pseudotok eltávolítása funkcionáló, ép ovarium szövet eltávolítását is magával hozhatja. Kétoldali strippinget követően súlyos esetekben előfordulhat a petefészkek korai kimerülése is (ilyen esetekben különösen jelentős a pre- és postoperatív anti-Müllerian hormon meghatározás), illetve in vitro fertilizációs kezelés során az ovariumok igen rossz válaszkészsége.

Meg kell azonban említeni azt is, hogy a cysta tokjának 'megtartása', ablatiója sem jelenti feltétlenül az ép ovarium szövet megóvását, hiszen az elektrokoaguláció és a lézerablatio hőhatása is károsítja a mélyebben fekvő ép ovarialis szövetet. Ugyanakkor az ablatio az endometrioid szövet inkomplett destrukciójának és ezáltal az endometriosis kiújulásának veszélyét is magában hordozza, nagyobb mértékben, mint cystectomy esetén. Ennek oka, hogy szövettani elemzések kimutatták, miszerint a pseudotok felszíne alatt 1–3 mm-rel is elhelyezkedhetnek endometrioid implantátumok.

A stripping műtéti technika napjainkig tisztázatlan kérdése azonban, hogy az endometrioma eltávolítását követően szükséges-e az ovarium sebének összevarrása. Vélhetően az ovarium suturáját követően a sebfelület csökkentése révén a posztoperatív

adhaesio képződés mértéke csökken, az ovarialis funkció pedig javul, szemben az ovarium sebét nyitva hagyó sebészi technikával.

A cystectomy, vagy stripping technika mind a fájdalom posztoperatív csökkenése, mind a beavatkozást követő spontán terhességi arány tekintetében előnyösebbnek bizonyul az endometrioma ablatiójával szemben. Jelentős előny cystectomiát követően a petesejt leszívás során az ovariumok könnyebb hozzáférhetősége és a kontamináció kisebb veszélye.

Az azonban továbbra is vitatott, hogy az endometrioma sebészi eltávolítása milyen módon befolyásolja az asszisztált reprodukciós kezelések eredményességét. Az irodalomban megjelent közlemények ezen a téren ellentmondásosak.

Nem egyértelmű, hogy az IVF-kezelés során a petefészkek csökkent válaszkészségét a sebészi beavatkozás vagy maga az endometrioma jelenléte okozza. Úgy tűnik, hogy már önmagában az endometrioma jelenléte (kezelés nélkül) csökkenti a petefészkekben növekedésnek induló folliculusok számát és a petefészkek válaszkészségét a stimulációra. Mindezt figyelembe véve, az asszisztált reprodukciós kezelésben részesülő betegcsoportban az endometrioma sebészi eltávolításának szükségessége minden esetben egyedi mérlegelés alapján döntendő el. Minden esetben számításba kell venni azt, hogy az endometriosis jelenléte önmagában rontja a petefészkek funkciókat, beleértve a petesejtek minőségét, valamint a sebészi eltávolítás az ép petefészkek állomány károsodását is magában rejti. Fontos tehát mérlegelni, mennyit profitál a páciens a petefészkek endometriosis eltávolításából, javulást hoz-e a fertilitási esélyek tekintetében a műtéti megoldás.

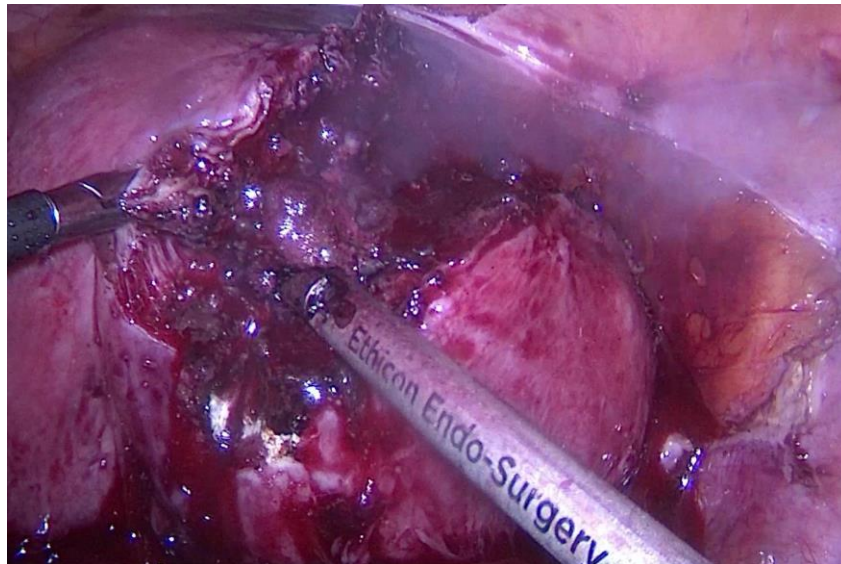
A sebészi eltávolítás előnye továbbá a pontos szövettani diagnózis, a malignitás kizárásának lehetősége, az endometriosishoz társuló fájdalom mérséklése, illetve az akut hasi kórképek (cysta ruptura, adnexum torsio) veszélyének csökkentése.

Adenomyosis sebészi kezelése

Az adenomyosis sebészi kezelésének szükségességéről egyértelmű ajánlás napjainkig nem fellelhető. A műtét szükségessége minden esetben egyéni elbírálást igényel, attól függően, hogy a meglévő adenomyosis milyen kiterjedésű, milyen mértékű panaszokat okoz, fennáll-e infertilitás, esetleg egyéb kísérő kismencedei pathologia, valamint, hogy várható-e a műtéttől mindezekben javulás. Súlyos panaszok esetén mind a diffúz, mind a fokális adenomyosis hysterectomiát tehet szükségessé. Amennyiben azonban fertilitási

óhaj áll fenn, méhmegtartó műtét a választandó. Adenomyomgöb esetében, bár a klasszikus leiomyomákhoz képest határai általában elmosottabbak, az enucleatio történhet a leiomyoma eltávolításához hasonló technikával, laparoscopia vagy laparotomia útján. A diffúz forma a körülhatároltság hiánya miatt erre kevésbé alkalmas. Ezekben az esetekben, tekintettel a technikai nehézségekre és fokozott vérvesztési kockázatra, Osada műtét jön szóba, melyet 2011-ben dr. Hisao Osada, japán reprodukzív sebész írt le. A műtét kulcs lépései között az utero-ovarialis szalagok átmeneti lefogása, az adenomyosis kimetszése, majd a méh rekonstrukciója szerepel [20].

Az alábbi képen egy adenomyomgöb laparoscopos enucleatioja látható, saját képanyagból. (8.ábra)



13.ábra/Adenomyosis műtéti megoldása (saját képanyag)

Mélyen infiltráló endometriosis sebészi kezelése

Az endometriosisban szenvedő páciensek kb. 20-35 százalékánál fordul elő a mélyen infiltráló megjelenési forma, amely elsősorban a hüvelyt, a sacrouterin szalagokat, a rectovaginalis spatiumot, a vastagbél alsó szakaszát (rectosigmoid bélszakasz), a húgyhólyagot és a medencefalat érinti. A mélyen infiltráló endometriosis sebészi kezelése igazi kihívást jelent még gyakorlott laparoscopos szakemberek számára is, az anatómia rendkívüli mértékű torzulása miatt. Fentiek miatt a sebészeti ellátása multidiszciplináris team által, centrumokban történik. A Pécsi Tudományegyetem

Klinikia Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája több, mint tíz éve működik endometriosis centrumként, mely ellátás sebész, szükség esetén urológus együttműködésével elérhető a páciensek számára.

A mélyen infiltráló endometriosis a fent felsoroltak közül bármely szerv érintettségével járhat, mely valamely társszakma együttműködését, segítségét teszi szükségessé, azonban az egyik leggyakoribb, és egyben legsúlyosabb formája ezek közül a bél endometriosis. Nezhat adatai alapján bél endometriosis az endometriosisban szenvedő páciensek kb. 3,8-37 százalékánál fordul elő [46]. Az esetek több, mint 90 százalékában a rectum és a rectosigmoid bélszakasz érintett, majd csökkenő sorrendben előfordulhat az appendix, a distalis ileum szakasz és a coecum endometriosis is. A bél endometriosis kezelésében többféle sebészi megoldást alkalmazhatunk a nodulus méretétől, hosszúságától, az invázió mélységétől (rectumfal cirkumferenciájának érintettsége és az általa okozott lumen szűkület mértéke), a nodulusok számától függően:

- shaving technika (superficialis réteg excisioja)
a legkisebb invazivitású mód, mely általában a 3 cm-nél kisebb nodulusok esetében eredményes, ez esetben a bél lumen nem nyílik meg, kisebb a szövődmény lehetőség
- discoid bél rezekció
kisebb beavatkozás, mint a szegment rezekció, kevesebb postoperatív bél diszfunkció fordul elő
- szegment rezekció
általában a nagyobb, jelentős lumen szűkületet okozó nodulusok esetében kerül alkalmazásra (ha az endometriózis a bél körfogatának több mint 50 százalékát érinti, vagy 3 cm-nél nagyobb kiterjedésű), illetve többgócú betegség esetén.

A műtéti technika nehézsége, illetve a szövődmények fokozott veszélye miatt szükség lehet a laparoscopos beavatkozás konverziójára. Irodalmi adatok szerint a konverziós arány 0–20 százalék között változik. A különböző laparoscopos iskolák eltérő műtéti megoldásokat részesítenek előnyben, és napjainkig még nem tisztázódott, melyik műtéti típus alkalmazása előnyösebb a többinél.

Az eltávolított preparátumok szövettani vizsgálata azt igazolta, hogy a discoid resectio az esetek 40 százalékában az endometriosis nem teljes eltávolítását eredményezi, mivel az

izomrétegben elhelyezkedő, az endometriosis határoló fibroticus szövet nem mindig veszi körül egyértelműen, makroszkóposan jól láthatóan az endometriosis által érintett bélszakaszt, megnehezítve ezzel a rezekció szélességének pontos meghatározását. Az oralis és aboralis rezekciós szél lehetséges érintettsége miatt szövettani vizsgálatuk minden esetben indokolt, várható érintettségük 8-10 százalék. Multicentrikus betegség esetén akár mindkettő is érintett lehet. A rezekciós szél érintettsége többnyire a muscularis propria szintjében észlelhető. Fentiek miatt rectum és a rectosigmoidealis rezekció, illetve a rectovaginalis septum érintettsége miatt végzett többszervi rezekciókor nem csupán a bél rezekátum távoli végeinek vizsgálata szükséges, hanem a betegség lehetséges többgócúsága miatt a teljes sebési felszín érintettségének vizsgálata indokolt. Nem csupán a rezekciós végek érintettségében rejlik az endometriosis miatti bélebészet veszélye. A bél endometriosis sebési kezelésének posztoperatív szövődmény aránya viszonylag magas. A komplikációiról beszámoló tanulmányok szerint a sebési beavatkozást követően átlagosan 3,3 százalékban alakult ki rectovaginalis fistula, 0,7 százalékban anastomosis elégtelenség és 2,5 százalékban volt szükséges secunder colostoma kialakítása.

A kismencedei autonóm idegrendszer rostjainak sérülése miatt (kétoldali plexus hypogastricus rostok sérülése) a műtétet követően felléphet de novo dysuria, illetve székürítési rendellenesség. A pácienseket a lehetséges idegi sérülésről és a következményes vizelet- és székürítési nehezítettségről a műtétet megelőzően tájékoztatni kell. A mélyen infiltráló endometriosis típusos előfordulási helyei magukban hordozzák az idegek sérülését. A páciens kérésére lehetőség van azonban ún. idegkímélő technikára (nerve sparing), mely a plexus hypogastricus rostjainak felkeresését és megkímélését jelenti, érintettségük esetén is. Ilyen esetekben ha nem a sebési kéz által, hanem idővel a betegség progressziója által válnak funkcióképtelenné az idegrostok.

A bél endometriosis laparoscopos sebészetében fontos az endometriosishoz társuló fájdalom tünetek és meddőség posztoperatív alakulása. A fájdalom, illetve az emésztési panaszok sok esetben jelentősen javulnak, de az is előfordulhat, hogy a tünetek egy része (például hasmenés, dyspareunia) változatlan marad. Az endometriosis kiújulásának magas rizikója miatt a műtét radikalitásának megválasztása fontos, nehéz és vitatott kérdés.

Az ureter és a húgyhólyag endometriosis sebési kezelése

Az ureter endometriosisa ritka betegség. Az ureter endometriosisában a folyamat lehet extrinsic, ha a folyamat kívülről éri el a húgyvezetékét (a környező endometriosis körkörösen ráterjed és zsugorodásával beszűkíti azt, ez a gyakoribb), illetve intrinsic, ha az ureter falának rétegei beszűrtek (submucosa és uroepithelium is érintett).

Gyakrabban érintett a bal oldali ureter, illetve az ureterek proximalis szakasza, a hólyagba való beszájadástól 2-5 cm-re. A sebészi kezelés célja az endometriosis teljes eltávolítása a reaktív fibroticus komponenst is beleértve. Mindez gyakran kétoldali ureterolysisel - segítséget jelenthet a műtét előtt felvezetett ureter stent, mely sínezi az uretereket, megkönnyítve a manipulációt -, ureteroneocystostomia képzésével (ureter neoimplantatio) vagy ureter rezekcióval (end-to-end anastomosis) valósítható meg. Ureterolysis kisfokú ureter érintettség, illetve extrinsic formák esetén javasolható, míg obstruktív uropathia fennállása, illetve intrinsic ureter endometriosis mellett a rezekció jobb klinikai eredménnyel jár. A döntés meghozatala és sebészi megoldása multidiszciplinárisan, urológus bevonásával történik.

A húgyhólyag tekintetében a cél az R0 rezekció. A húgyhólyagfal vastagságának érintettsége függvényében a rezekció történhet shaving technikával (ezt követően a detrusor egy rétegben való megerősítése elegendő), illetve rezekcióval, mely során a húgyhólyag megnyílik. Klinikánkon utóbbi esetben a húgyhólyag rekonstrukcióka egy vagy két rétegben történik. Fontos a műtétet követően 7-10 napig állandó vizelet elvezető katéter viselése a húgyhólyag varratának tehermentesítése céljából (20 Ch). Szövődmény lehetőség neurogen hólyag kialakulása, illetve a húgyhólyag varrat elégtelensége.

Megállapíthatjuk, hogy az endometriosis sebészi kezelése igen összetett, nagy jártasságot igénylő, gyakran multidiszciplináris feladat. A különféle elhelyezkedésű endometriosisos laesiók eltávolításának sebészi lehetőségei és módszerei folyamatosan bővülnek, lehetővé téve a kismedencei endometriosis egyre eredményesebb kezelését és ezáltal az endometriosishoz társuló fájdalom tünetek csökkentését és a teherbe esési esélyek javítását.

4.2 Sebészi kezelés és infertilitás

Az endometriosis torzult kismedencei anatómiát okozó hatásával a mindennapi gyakorlatban gyakran találkozunk. Ez megjelenhet a betegség által elzáródott petevezetők képében, vagy az endometriosis miatti steril gyulladás reparációjakor keletkezett hegek következtében, melyek a normál szervhatárok elmosódását, összekapaszkodását

eredményezik. Mindkét esetben akadályozottá válik egy esetleges terhesség kialakulása. Bár az erre irányuló szakmai állásfoglalás/javaslat állandó változásban van, jelen tudásunk szerint az endometriosis kezelésének gold standardja napjainkban is a sebészi kezelés, megfelelően megválasztott esetekben. Az érintett szervek endometriosisos elváltozásának, illetve a következményesen létrejött hegek kimetszésével javíthatunk a fertilitási esélyeken [47]. Eszerint mind az enyhébb endometriosis (peritonealis endometriosis), mind a súlyos endometriosis esetében a sebészi kimetszésnek pozitív hatása van a fertilitási rátára. Sebészi beavatkozást követően sikertelen gyermekvállalási óhaj esetén az asszisztált reprodukciós eljárás magasabb hatásfokú, mint az ismételt műtéti beavatkozás [47].

4.3 Célkitűzésünk

Mindezek fényében jelen fejezetben szeretnénk bemutatni az endometriosis súlyos anatómiai torzító hatását, ennek műtéti megoldását a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján, valamint az endometriosis mindennapi életre (quality of life) és családtervezésre gyakorolt hatását.

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája több, mint tíz éve működik mélyen infiltráló endometriosis tekintetében ellátást biztosító endometriosis centrumként. 2021 március elseje után két önálló team alapult, két nőgyógyász és két sebész (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinika) közreműködésével. Az egyik csapatban dr. Varga Tamás nőgyógyász szakorvos és dr. Baracs József sebész szakorvos, a másik csapatban dr. Ember Ágoston sebész szakorvos kolléga és jómagam dolgozunk. Emellett mintegy 4 éve külön szakrendelés is biztosított az endometriosisban szenvedő páciensek számára, ahol a két, műtéti ellátásban részt vevő nőgyógyász szakorvos végzi a vizsgálatokat, szükség esetén kiegészítő sebészeti, urológiai szakvizsgálattal. A diagnosztika és a műtői feladatok egy kézben tartását fontosnak tartjuk a minél hatékonyabb betegellátás szempontjából.

4.4 A páciensek kiválasztása és eredményeink

Dr. Varga Tamás és általam 2021.03.01 és 2023.12.01 között számos műtéti beavatkozás történt endometriosis diagnózisa miatt: 84 hashártya endometriosis kimetszés, 66 petefészek endometriosis miatti beavatkozás, 65 mélyen infiltráló endometriosis

kimetszés (ezek között 4 húgyhólyag, 9 hüvely és egy mesorectum csomó rezekció is szerepel), 1 rekesz peritoneum endometriosis eltávolítás, valamint 36 vastagbelet is érintő endometriosis eltávolítás történt. (A vizsgált páciensek kiválasztása konszekutív módon, esetsorozat módszerével történt.)

Fentiek közül a sokszor komoly kihívást jelentő mélyen infiltráló és bélfalat érintő endometriosis műtéti ellátását emelném ki. Egy évtizeddel korábbi adatok alapján bél érintettség az endometriosisos páciensek körében kb. 8-12 százalékban fordul elő [48], döntően a szigmabelet vagy a rectumot érintően, mely - ahogy korábban írtuk - Nezhath 2022-es adatai alapján 3,8-37 százalékra növekedett [46]. Általában mélyen infiltráló endometriosisal együtt van jelen, szerepet játszik mind kismencedei fájdalom, mind infertilitás létrejöttében. A kifejezett kismencedei fájdalom és dysmenorrhea kialakulásért nem csupán az anatómiai deformitás tehető felelőssé rectosigmoid mélyen infiltráló endometriosis esetén. A fájdalom és a mélyen infiltráló endometriosis összefüggésének vizsgálata céljából a korábban a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján krónikus dysmenorrhea vagy infertilitás miatt műtétre került páciensektől endometrium mintát vettünk, s két fő nociceptor expresszióját vizsgálva a szerzők a rectosigmoid mélyen infiltráló endometriosis okozta kifejezett fájdalom hátterében a transient receptor potential vanilloid I (TRPV I) és a transient receptor potential ankyrin I (TRPA I) patofiziológiai szerepét írták le, miszerint ezen páciensek stromalis és epithelialis sejteinek TRPV I és TRPA I expressziója és a fájdalom súlyossága között pozitív korreláció mutatható ki [49]. A bél endometriosis hatása a fertilitásra egyelőre nem tisztázott, így körükben a gyermekvállalási óhajjal bíró páciensek optimális menedzsmentje nem egyértelmű. Napjainkban az infertilitással küzdő bél endometriosisos páciensek esetében sebészeti beavatkozás javasolt a fertilitás javításáért, vagy asszisztált reprodukciós kezelés [50]. Darai et al. a sebészi kimetszés fertilitásra gyakorolt pozitív hatását írta le [51]. Az ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 2022-es endometriosis guideline-ja szerint a sebészeti ellátás colorectalis endometriosis esetén jó hatással van a fertilitásra. Ezzel együtt további tanulmányok szükségesek annak meghatározására, hogy a sebészeti megoldás az elsőként választandó, vagy korlátozva azt az asszisztált reprodukciós eljárás sikertelenségének esetére. Fentiek alapján a pécsi Klinikán a fenti időszakban 36 esetben döntöttünk a bél endometriosis eltávolítása mellett. Az ESHRE guideline-nak megfelelően multidiszciplináris team által, minimál invazív technikával és radikális kimetszéssel történtek a beavatkozások. A 36 eset közül 3-ban shaving technikával,

16 esetben discoid resectio technikával (ezen belül egy esetben mind a resectio, mind a sutura varrógép használata nélkül történt), 17 esetben szegment resectioval történt az endometriosisos csomó eltávolítása. A szegment rezekciók során válogatott esetekben NOSE (Natural Orifice Specimen Extraction) technikát alkalmaztunk, transanalis úton [52, 53].

Tekintettel arra, hogy a műtéti indikáció döntően nem fertilizációs óhaj miatt történt, a fogant terhességek vonatkozásában kevés adattal rendelkezünk a colorectalis endometriosis csoportban: két páciensnél fogant spontán terhesség a műtéti beavatkozást követően, mindkét esetben a várandósság szüléssel végződött. (Egyiküknél a műtétet megelőzően 3 sikertelen in vitro fertilizáció történt.) Két páciensnél nemrégiben történt IVF keretein belül embyro beültetés a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján (az ő esetükben a betegség súlyossága miatt eleve IVF-et javasoltunk), 1 páciens petefészek stimuláció alatt áll, s egyiküknél sajnálatos módon a műtét óta 3 sikertelen IVF zajlott.

A mélyen infiltráló endometriosis sebészi megoldása egy centrumok által elérhető, effektív megoldás, ami azonban jelentős szövődmény rátával bír, különösen, ha bél érintettség is fennáll. Jelen adataink szerint (2022 ESHRE guideline) az összes intraoperatív szövődmény ráta 2,1 százalék, a totál postoperatív szövődmény ráta pedig 13,9 százalék, utóbbiból 9,5 százalék minor, 4,6 százalék major komplikáció [54]. Darai et al a major komplikációk között a rectovaginalis fistulát és a kismencedei abscessust írta le [55]. Egy 2022-es tanulmány szerint a colorectalis endometriosis műtétek során szükségessé vált átmeneti stoma felhelyezés aránya 2,7 százalék, mely intraoperatív szövődmény vagy nagyon alacsony resectio esetén profilaktikusan vált szükségessé [56]. A stoma körüli komplikációk miatt a profilaktikus stomák számát világszerte igyekeznek visszaszorítani [57].

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 3,07 százaléka történt nyitott műtét útján, a fennmaradó 96,93 százalék minimál invazív, laparoscopos úton. Az összes intraoperatív szövődmény ráta 3,07 százaléknak bizonyult, mely 2 szövődményt foglal magában. Az egyik páciensnél a műtét során tehermentesítő transversostoma vált szükségessé a resectio alacsony distalis síkja miatt (ez az intraoperatív stoma tekintetében 2,77 százalékot jelent), a másik esetben intraoperatív iatrogén ureter sérülés igazolódott, mely miatt annak suturája történt. Műteteinknél állandó urológus segítségünk a PTE KK Urológiai Klinikáról dr. Bányai Dániel, aki

valamennyi, urológiai érintettséggel bíró esetben mind a kivizsgálásban, műtéti megoldásban és utánkövetésben részt vesz.

Posztoperatív szövődmény 4 esetben jelentkezett (6,15 százalék). Két páciensnél igazolódott a bélvarrat inszufficienciája, ami miatt egy esetben átmeneti stoma felhelyezése vált szükségessé, egy esetben laparotomia útján a primer laparoscopos discoid resectiot követően szegment resectio történt. Egy esetben egy posztoperatív jelentkező vizelet ázás hátterében egyoldali ureter sérülés igazolódott, mely DJ stent felhelyezésével reoperáció nélkül megoldódott. Egy esetben pedig az intraoperatív szövődményként észlelt és suturával ellátott ureter sérülés az operáció másnapján varrat elégtelenség miatt ismételt laparoscopiát és ureter resuturát tett szükségessé. Az ureter sérülések aránya vizsgált csoportunkban 3,07 százaléknak bizonyult. A tranziens stoma mindkét fent leírt esetben 4 hónappal a felhelyezést követően zárásra került.

A műtéti beavatkozásokat és mélyen infiltráló endometriosis műtéti szövődményeit az alábbi táblázatokban összesítettük.

4-5.táblázat/2021.03.01-2023.12.01 között a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika két operátőre általi endometriosis beavatkozások, és a mélyen infiltráló endometriosis csoport szövődményei

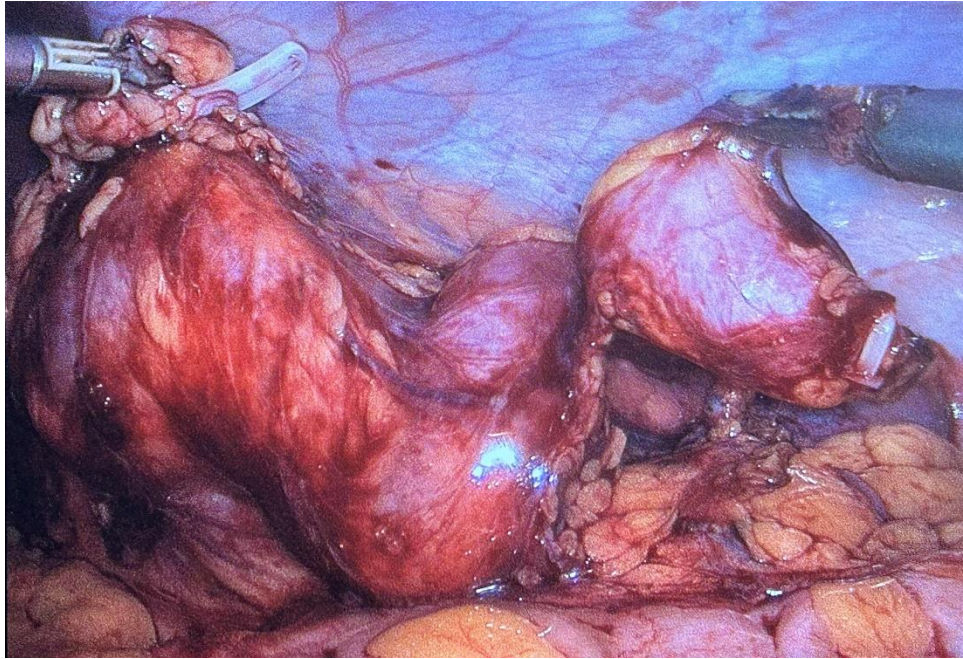
Endometriosis típusa	hashártya	petefészek	mélyen infiltráló	vastagbél	rekesz
esetszám	84	66	65	36	1
beavatkozás típusa				*3 shaving (8,33 %) *16 discoid (44,44 %) *17 szegment resectio (47,22 %)	

Szövődmény (mélyen infiltráló endometriosis)	intraop.transversostoma	bélvarrat insuff.	ureter sérülés
előfordulás	1	2	2

terápia	4 hónap múlva megszüntetve	· 1 transversostoma (4 hónap m.megsz.) · 1 szegment resectio + anast.	· 1 sutura (majd resutura) · 1 konzervatív th. (DJ stent)
---------	-------------------------------	---	---

A mélyen infiltráló endometriosis típusos helyeként számító sacrouterin szalag-arteria uterina-ureter kereszteződés és környezete az urológiai szervek tekintetében jelentős veszélyt hordoz magában. Előrehaladott endometriosis esetén a nodulus és hegszövet ureterre gyakorolt kompressziója a vizelet elfolyási nehezítettségét okozhatja, következményes retrográd ureter tágulattal és vesemedence tágulattal. A fel nem ismert esetek az évek alatt a vese akár irreverzibilis károsodását is okozhatják [58]. Az általunk mélyen infiltráló endometriosis miatt műtetre került páciensek között egy hölgy esetében már a súlyos endometriosis diagnózisakor vesemedence tágulat volt látható, a laborokban romló vesefunkciós értékekkel, valamint az adott (bal) oldali vese tekintetében jelentősen csökkent veseműködéssel. A műtét során az érintett bal oldali ureter felszabadítása ugyan megtörtént, azonban hosszútávú javulást a vesefunkció tekintetében már nem sikerült elérni, az irreversibilisnek bizonyult. Az endometriosis miatti műtétet követően 11 hónappal a páciensnél a PTE KK Urológiai Klinikán laparoscopos bal oldali nephrectomia történt. Nezzhat adatai alapján becslések szerint az ureteralis endometriosisal bíró női páciensek körében 30 százalékuk kb. 25-50 százalék nefront vesztett már a diagnózis pillanatában, azonban hogy a vese elvesztése közülük milyen arányban kövekezhethet be, nem ismert [59].

A fent megjelölt időszakot követően, ez év elején két fiatal páciensnél derült fény egyoldali afunkcionális vesére, melynek háttérében súlyos kismedencei endometriosis igazolódott. Mindkét páciens esetében laparoscopos nephrectomia, valamint ezzel együlésben az obstrukciót okozó sacrouterin szalag nodulus és az érintett rectum szakasz resectioja történt a pécsi Klinikán. Az alábbi képen az eltávolítandó bal oldali vese, valamint a jelentősen tágult bal oldali ureter látható. (14.ábra)



14.ábra/Nephrectomia műtéti képe (saját képanyag)

A 65 mélyen infiltráló endometriosis miatt műtetre került páciensek közül két esetben nem tudtuk elvégezni a tervezett beavatkozást. Egy fiatal páciensnél kezdeti tünetszegénység miatt későn felismert húgyhólyag, valamint súlyos vastagbél endometriosis miatt végeztünk laparoscopiát, mely során a húgyhólyag nodulusát kimetszettük, azonban a rectovaginalis septum csaknem teljes érintettsége és a rectum nodulus nagyon alacsony volta miatt a resectio csak végleges stoma nagy kockázata mellett lett volna lehetséges, melytől a pácienssel történt előzetes megbeszélés értelmében eltekintettünk. Azóta a páciens konzervatív kezelésben részesül.

Egy másik esetben kifejezett alhasi fájdalom miatt indított kivizsgálás derített fényt súlyos kismedencei endometriosisra, a kétoldali petefészek, a méh, valamint a rectosigmoid szakasz érintettségével. Laparotomia (a csokoládécysták kiterjedése miatt) során a bal oldali petefészek csokoládé tömlője és a hüvely között fistula járat igazolódott, emellett a kismedence gyulladás képét mutatta, a rectosigmoid szakasz jelentősen fixált volt, benne nodulussal. A fistula járat, valamint a gyulladás miatt a petefészek cysták megoldásán kívül egyéb beavatkozás a műtétnél nem történt, a magas szövődmény kockázat miatt. Szövettani eredmény tuboovariális abscessust igazolt endometriosis kapcsán. Konzervatív kezelés és rendszeres képalkotó kontroll mellett alapbetegsége

életminőségét nem korlátozza, a továbbiakat ettől függően, sebész szakvélemény figyelembevételével tervezzük.

4.5 Diskusszió

Az endometriosis ugyan benignus entitás, azonban a fenti adatokból is látható, hogy súlyos következményekkel járhat, melyek az életminőséget és a fertilitást is jelentősen befolyásolhatják. Veszélye nem csupán ezekben rejlik, talaján kismencedei tályog vagy ritka esetekben malignitás is kialakulhat.

5. Endometriosis és malignitás

5.1 Bevezetés

Az endometriosis malignus transzformációjának gyakorisága napjainkban nem ismert, azonban a betegségben szenvedők kb. 1 százalékánál az évek során endometriosishoz kapcsoltnan neoplasma fejlődik ki [60, 61, 62]. A malignus transzformáció folyamata pontosan nem ismert, vélhetően azonban különböző hormonális faktorok, a gyulladás, a családi predispozíció, a genetikai módosulások, a növekedési faktorok, a táplálkozás, a megváltozott immunrendszer, a környezeti faktorok és az oxidatív stressz szerepet játszhatnak a carcinogenesisben [63]. A korai menarche, az alacsony szülési szám (paritás), a késői menopausa és az infertilitás ugyancsak hozzájárulhat ezen daganatok pathogeneziséhez [63]. Többségében olyan pácienseknél fordul elő, akik korábban endometriosis miatt sebészeti beavatkozáson estek át.

A fenti malignus daganatok döntő többsége ovarialis kiindulású (~78 százalék), azonban extragonadalis eredet is ismert [60, 62]. Előbbinek oka vélhetően abban keresendő, hogy a petefészek endometriózisában gyakoribbak a kromoszómális aberrációk az egyéb extragonadális endometriózisokhoz viszonyítva. Ez alapján feltételezhető, hogy a petefészek speciális miliője elősegíti a kromoszómális aberrációk kialakulását, mivel az ovarialis stroma a hasüregi folyadékhoz viszonyítva jelentősen több szexuáliszteroidot, citokint és növekedési faktort tartalmaz [64].

Az extragonadalis előforduláson belül leggyakoribb a pelvikus lokalizáció, melyet az intestinalis előfordulás (endometriosis-associated intestinal tumor/EAIT) követ, mely leggyakrabban a betegek 30-as éveinek végén, 50-es éveinek elején jelentkezik alhasi fájdalom, puffadás, a székelési habitus megváltozása, haematochesia, dyschesia, tenesmus képében [60, 62, 65, 66]. Valamennyi endometriosis talaján kialakult elváltozás felismerésében fontos szerepet töltenek be a képalkotó vizsgálatok, úgy mint az ultrahang-diagnosztika, valamint az MR-vizsgálat, azonban a gold standard eljárás a laparoscopus (esetenként laparotomia útján történő) diagnosztika [65, 67].

Az adenomyosis talaján kialakuló malignus daganatos megbetegedés ritka entitás. Fontos megjegyeznünk, hogy a diagnózis ezekben az esetekben gyakran késik az eutópiás endometrium negativitása miatt [68]. Az adenomyotikus góc malignus transzformációja esetén mind curettage, mind hysteroscopus mintavétel során negatív eredményt kaphatunk, hiszen az elváltozás a myometriumból indul ki. Ezért is fontos az adenomyosisal diagnosztizált páciensek figyelmét felhívni az esetleges jövőbeni, daganatos megbetegedés kialakulására való fokozott rizikóra. Az endometriosis talaján kialakult malignitások mindemellett túlnyomórészt alacsony grádusú, az adott szerv anatómiai hatáira korlátozódó daganatok [60, 62]. A két leggyakoribb szövettani forma az endometrioid (70 százalék), illetve a clear-cell carcinoma (14 százalék) [61, 67]. Az endometriosis talaján kifejlődött endometrialis stromális sarcoma rendkívül ritka entitás [61, 69].

Jelen eset ismertetésünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy bár igen ritka entitásról van szó, endometriosis jelenléte esetén gondolnunk kell malignus transzformáció lehetőségére is.

5.2 Esetünk

Egy 73 éves, 23 éve menopausában lévő női páciensnél bizonytalan alhasi fájdalom és gyakori vizelési inger miatt indult kivizsgálás. Kórelőzményében endometriosis nem volt ismert. Két spontán szülés, valamint tonsillectomia szerepelt anamnézisében, belgyógyászati betegségként magasvérnyomás betegség miatt részesült gyógyszeres kezelésben. Diabetes, obesitas nem volt jelen. Klinikai vizsgálata során (bimanuális fizikális vizsgálat és hüvelyi ultrahang-vizsgálat) a kismedencét a köldök alattig érően kitöltő képlet igazolódott. Ultrahang-vizsgálattal a képlet többrekeszesnek imponált, növedéket tartalmazott, vélhetően ovarialis kiindulású volt, kis méh mellett. Szabad hasi

folyadék nem volt látható. Labor vizsgálata során emelkedett CA-125 értéket (238 U/ml, norm. érték <30 U/ml) találtak.

5.3 Sebészeti ellátás

A páciensnél klinikánkon fentiek miatt laparotomia történt: kis uterus volt látható ép jobb oldali és a medencefalra kitapadt cystikus bal oldali adnexummal. A bal oldali adnex képlet eltávolítása során abból bőséges barnás váladék ürült. Ezt követően hysterectomia és jobb oldali adnexectomia történt, szabad hasi folyadékból történő cytologiai mintavétellel és cseplész resectioval (infracolicus) együtt.

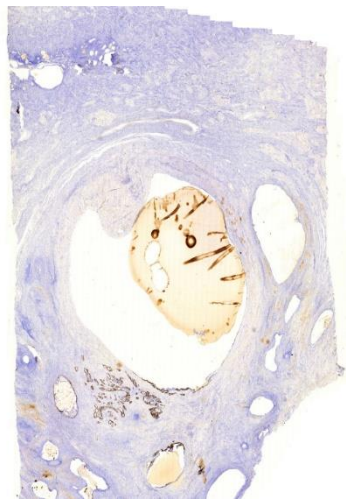
5.4 Szövettani eredmények

A makroszkóposan kóros részeket nem tartalmazó jobb oldali petefészek, a 6.5 cm hosszú uterus és a 9x4.5x7 cm-es cystikus bal oldali adnexum került pathologiai vizsgálat alá. Az uterust megnyitva az atrófiás endometrium (<1 mm) mellett egy 2 cm legnagyobb átmérőjű, adenomyomának imponáló elváltozás, valamint egy kb. 2 cm átmérőjű típusos myomgöb volt látható a myometriumban. A terület mikroszkópos vizsgálata során adenomyoma részletek mellett invazív endometrioid adenocarcinoma góccok voltak azonosíthatóak az adenomyosis helyének megfelelően. Az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálat ösztrogén receptor (estrogen receptor/ER), progeszteron receptor (progesterone receptor/PR), cyclin-dependens kináz inhibitor 2A (p16), tumor protein p53 and MIB1 pozitivitást mutatott. (A MIB-1 vizsgálat proliferációs index meghatározására hivatott, különösen tumorous esetekben használatos annak eldöntésére, hogy az elváltozás benignus, vagy malignus eredetű-e. A cyclin-dependens kináz inhibitor 2A, vagy p16 egy olyan tumor szupresszor, mely lassítja a sejtosztódást, génmutációja a carcinogenesisben fontos szerepet játszik. A p53 ugyancsak egy sejtciklus szabályozásáért felelős fehérje és tumor szupresszor is egyben, mely kulcsfontosságú a daganatos folyamatok visszaszorításában.) A makroszkóposan típusos myomgöbnek imponáló elváltozás mikroszkópos vizsgálattal hyalinizált leiomyomának bizonyult. A hyalinizáció myomák esetében a degeneráció egyik típusa, mely során egyes területek felpuhulnak, sárgás, gelatinosus állománnyá alakulnak. A jobb oldali adnexum tekintetében pathológiás elváltozás nem volt azonosítható, azonban a bal oldali petefészekben endometrioid ovarialis adenocarcinomát találtunk cystadenofibroma talaján.

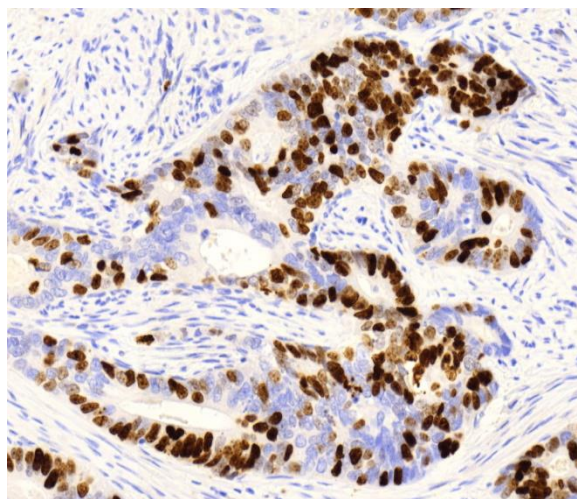
A nagycseplez és a cytologiai vizsgálat céljából vett szabad hasi folyadék minta malignitást nem mutatott.

A szövettani vizsgálat eredményeit az alábbi két metszettel szemléltetjük.

A felső ábrán MIB-1-immunhisztokémiával vizsgált uterus metszet látható atrófiás endometriummal, kiterjedt adenomyosissal és MIB-1 pozitív endometrialis adenocarcinoma fészkekkel az adenomyosissal összefüggésben (az orthotópiás endometriumtól távoli lokációban). Az alsó ábrán MIB-1 pozitív adenocarcinoma sejtek láthatók.



15.ábra/MIB-1 immunhisztokémia, uterus metszet/alacsony nagyítás



16.ábra/MIB-1 pozitív adenocarcinoma sejtek/20x nagyítás

5.5 Postoperatív kezelés

A sebészi kezelést követően onkoteam bizottság kemoterápiát (Taxol-Carboplatin) javasolt [70].

5.6 Diskusszió

Az adenomyosis és az endometrialis adenocarcinoma közötti összefüggést számos korábbi közlemény vizsgálta [63, 68]. A hysterectomián átesett páciensek körében a két pathologia együttes előfordulása 10 és 70 százalék között változik [68]. A megfelelő diagnózis gyakran késik a tumormentes eutópiás endometriumnak köszönhetően, sőt sok esetben a méheltávolítást követő szövettani feldolgozás során derül fény a malignus megbetegedésre.

Az endometrialis daganat kialakulása egyelőre nem tisztázott az adenomyosisban szenvedő páciensek esetében. A malignus transzformáció mellett olyan kofaktorok is szerepet játszhatnak, mint a hosszantartó (akár éveken át), nem ellensúlyozott ösztrogén terápia, gyulladás, az immunrendszer nem megfelelő működése, valamint az oxidatív stressz, melyeknek mind szerepet tulajdonítanak a carcinogenesisben [60, 62, 68]. Az életkor, az infertilitás és az endometriosis fennállásának időtartama ugyancsak hozzájárulhat a malignitás kialakulásához [68]. Szemben a normál endometriotikus sejtekkel, kifejezett p53 expressziót írtak le az atípusos endometriotikus sejtekben, melynek jelentősége lehet a premalignus potenciállal bíró endometrialis léziók felismerésében [71].

Az általunk bemutatott esetben egy alacsony grádusú, ösztrogén receptor (ER+), progeszteron receptor (PR+), p16, p53 és MIB-1 pozitivitást mutató tumor került felismerésre mindennemű hormonális előzmény nélkül. A páciensnél a kórtörténetében endometriosis (vagy ezirányú panasz) nem volt ismert.

Az eddigiekben közzétett esetek alapján az adenomyosis talaján létrejött endometrioid adenocarcinomák alacsony grádusú, többségében ösztrogén receptor pozitív (ER+), hormonszenzitív tumorok, jó prognózissal [68]. Habár az endometriosis talaján kialakult malignus folyamatok többségénél az anamnesztikus, éveken át tartó hormonterápia (többnyire ösztrogén monoterápia) megtalálható, egyértelmű ok-okozati összefüggés a hormonpótlás és a carcinogenesis között ezidáig nem ismert [60, 62].

Az általunk ismertett páciens esetében nem csupán egy, adenomyosis talaján kialakult méhtest daganat igazolódott, hanem szimultán egy, a bal oldali ovariumot érintő, hám

eredetű malignus daganat is (adenocarcinoma endometrioides ovarii cystadenofibroma talaján), mely nem mutat összefüggést endometriosissal. A fenti két, egymástól függetlenül kialakult malignus daganatos elváltozás együttes előfordulása nem mindennapi.

Az ilyen esetek ritkasága miatt, nagyon fontosnak tartanánk minden hasonló esetről összegyűjteni és publikálni minden adatot, ezáltal biztosítva a lehetőséget arra, hogy minél jobban megértsük az ilyen típusú daganatok kialakulását. Ennek megismerése és megértése lehetővé tenné olyan szűrővizsgálat bevezetését, mely segítségével a panaszmentes esetek is mihamarabb felismerésre kerülhetnének. Ugyancsak fontos lenne ezen ismeretek alapján olyan terápiás javaslatokat hozni, melyek hatékonyabbá tehetnék kifejezetten az adenomyosis talaján kialakult malignus daganatok kezelését.

6. Összefoglaló

Az endometriosis egy jóindulatú nőgyógyászati kórkép, mely során méhnyálkahártya található a méh üregén kívül. A kismedencében gyakorlatilag bárhol előfordulhat, de esetenként távoli szerveket is érinthet. Az endometriosisban szenvedő, ellátást igénylő páciensek száma világszerte, így Magyarországon is folyamatosan nő. Az általa okozott két fő panasz a meddőség és a fájdalom. A betegség okozta meddőség okán az endometriosisban szenvedő páciensek sok esetben szorulnak in vitro fertilizációs kezelésre. Az asszisztált reprodukciós eljárások száma világszerte, így hazánkban is emelkedik, hatékonyságának növelése pedig állandó kíváncsi. Klinikánkon a 2022-es évben mintegy 600 ciklus történt, a megkezdett IVF ciklusok kb. 30 %-os sikerességi rátát tudhattak magukénak. Az endometriosist és a meddőséget összekapcsolva így olyan vizsgálatokat álmodtunk meg, melyek révén jobban megismerhetjük a kettő közötti összefüggést, s segítségével növelni tudnánk az asszisztált reprodukciós eljárások sikerességi rátáját. Az endometriosis meddőséghez vezető lépései napjainkig nem tisztázottak. 2020-ban egy közleményben leírták endometriosisban a TIM-3/Gal-9 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 és Galactin-9) út zavart szabályozását, mely szerepet játszhat az ectopiás laesiok túlélésében és az endometriosis-asszociált reprodukciós kudarcokban [72], s ez a terület jelenleg is aktív kutatások tárgya.

Jelen tudásunk szerint az infertilitás létrejöttében három fő tényező játszik szerepet endometriosisban szenvedő páciensek esetén: az endokrin háztartás és ovuláció rendellenességei, a megváltozott endometrium és peritonealis funkciók, valamint a torzult kismedencei anatómia. Az endokrin háztartás és ovuláció rendellenességei mellett endometriosisos páciensek esetén a petesejtek minőségében is leírtak (negatív) változást azon páciensek petesejtjeihez viszonyítva, akiknél más okból történt in vitro fertilizációs kezelés. Ez az eltérés nem csupán a petesejtek minőségében, de számában is megmutatkozott, az in vitro eljárások egy részénél sikertelenséget okozva. Az endometriosisal érintett petesejtek morfológiája megváltozott, az oocytát körülvevő granulosa sejtekben az apoptotikus folyamatok megváltozását, oxidatív stressz jelenlétét, a sejtciklus változásait írták le. Kezdetekben a reprodukciós eljárások során nyert szérum, illetve tápoldat minták és az endometriosisos összefüggéseit kerestük. A fontos szerepet játszó oxidatív stressz markerei közül a totál antioxidáns kapacitást, valamint a DNS-károsodás biomarkerét, a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine szérum és tüszőfolyadék szintjét vettük górcső alá, endometriosisos és nem endometriosisos csoportban. Összességében elmondhatjuk, hogy a petefészek hyperstimuláció hatására a szérum totál antioxidáns kapacitás jelentősen növekedett, míg a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine szintje szignifikánsan csökkent. Várakozásainkkal ellentétben az endometriosisban szenvedő női páciensek közül azoknál, akiknél klinikai terhesség létrejött, szignifikánsan magasabb szérum 8-OHdG szérum szintet mértünk azokhoz viszonyítva, akiknél terhesség nem alakult ki. Mindkét biomarker kimutatható volt a tüszőfolyadékban, de lényegesen alacsonyabb koncentrációban, mint a szérum mintában, és azzal nem mutatott összefüggést. A totál antioxidáns kapacitás és a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine tüszőfolyadék értékei egymástól függetlennek bizonyultak, míg szérum koncentrációjuk között szignifikáns negatív korrelációt észleltünk. Vizsgálataink során megállapítást nyert, hogy mindkét marker kedvezőtlenül befolyásolja az életképes embryok számát. Fentiek alapján azt mondhatjuk, hogy az intrafollicularis mikrokörnyezet jelentősen befolyásolja a petesejtek érését, minőségét, megtermékenyítésre való alkalmasságát, valamint megerősítést nyert azon elképzelés, miszerint az oxidatív stressz csökkentésére való törekvés helytálló és szükséges in vitro fertilisatiós eljárások során.

Az in vitro fertilisatiós eljárások során a - tüszőfolyadék aspirációjából nyert - petesejt spermiummal való egyesítését követően létrejött embryo speciális tápoldatba kerül. Akárcsak a tüszőfolyadék miliője a petesejt számára, a tápoldat által biztosított környezet is fontos szerepet játszik az embryo fejlődésében. Így a szérum és a tüszőfolyadék

vizsgálata mellett az in vitro fertilizációs eljárás során alkalmazott embryo tápoldat vizsgálatát tűztük ki célul.

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ egy munkacsoportja korábban egy olyan fehérjét - nevezetesen az alpha-1 haptoglobin fragmentumot - azonosított, mely a vizsgált tápoldat mintákban a nonviábilis embryok megítélésére alkalmas volt. Minél magasabb volt a meghatározott fehérje mennyisége az adott tápoldat mintában, annál kisebb valószínűséggel lett viábilis az embryo [35]. Fentiek ismeretében az endometriosisra fókuszálva ezen biomarker tápoldat vizsgálatát végeztük. Endometriosisos és nem endometriosisos páciensek mintáiban meghatároztuk az alfa-1 haptoglobin fragmentum szintjét várandósság esetén, illetve amennyiben az nem alakult ki. Az endometriosis által érintett, illetve abban nem szenvedő meddő női páciensek feldogozott in vitro fertilisatio tápoldat mintáiban mért haptoglobin alpha-1 fragmentum szint tekintetében a mért eredmények összesítése során szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk. Így nem találtunk olyan relációt, mely szerint a jelen lévő endometriosis a tápoldat haptoglobin szint emelésével járulna hozzá a kisebb fertilitási rátához. Ugyanakkor megerősítést nyert a korábbi megállapítás, miszerint a biomarker mérése a nonviábilis embryok megítélésére alkalmas, hiszen vizsgálatunknál is megfigyelhető volt a szignifikánsan magasabb alpha-1 haptoglobin szint a nem viábilis embryok esetében.

A fenti biomarkerek vizsgálatát követően az endometriosis fertilitásra gyakorolt hatásai közül figyelmünket a jelentős kismencedei anatómiai károsodásokra helyeztük.

A torzult kismencedei anatómia okozta infertilitás és fájdalom (mely gyakran az életminőség romlásához vezet) sok esetben műtéti beavatkozást tesz szükségessé.

A mélyen infiltráló endometriosis vastagbelet is érintő típusa komoly szakmai kihívást jelent gyakorlott sebészek számára is. A fertilitási óhaj és a kifejezett panaszok miatt sok esetben mégis műtéti megoldásra kényszerülünk. (Az ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) 2022-es endometriosis guideline-ja szerint a sebészeti ellátás colorectalis endometriosis esetén jó hatással van a fertilitásra.)

Klinikánkon két multidiszciplináris munkacsoport által 2021.03.01 és 2023.12.01 között összesen 84 hashártya endometriosis, 66 petefészkek, 1 rekesz, 65 mélyen infiltráló és 36 vastagbél endometriosis miatti műtéti beavatkozás történt. Fentiek közül különös figyelmet fordítottunk a bélfalat is érintő mélyen infiltráló endometriosisra. Az intra- és postoperatív szövödmények előfordulását, illetve a fogant várandósságok arányát vizsgáltuk a fenti adatok tükrében, melyeket ismertettünk. Az idő rövideje és az

alacsony esetszám miatt további vizsgálatokat tervezünk a műtétek életminőségre és fertilitásra kifejtett hatásának megítélésére.

Az endometriosis kapcsán nem csupán fájdalom, illetve meddőség kialakulására kell azonban gondolnunk. Egy Klinikánkon műtétre került páciens esetében, akinél kismencedei térfoglalás miatt történt beavatkozás, az eltávolított méh és a bal oldali petefészek esetében a méh endometrioid adenocarcinomája igazolódott adenomyosis talaján (méh endometriosis), míg a petefészek tekintetében egy, a méhtest daganattól teljesen független endometrioid adenocarcinomára derült fény. Az endometriosis malignus transzformációja egyelőre nem tisztázott, ritka entitás, a betegség által érintett páciensek között kb. 1 százalékban fejlődik ki neoplasma az évek során. Az eset bemutatása rávilágít annak fontosságára, hogy olyan szűrővizsgálat bevezetésére lenne szükség, mely segítségével a panaszmentes esetek is mihamarabb felismerésre kerülhetnének, s kezelésben részesülhetnének.

Vizsgálataink során igazolást nyert, hogy az endometriosisnak ezer arca van, hatással van mindennapi életünkre, a gyermekvállalásunkra, ugyanakkor okozhat súlyos, rosszindulatú elváltozást, mely egész hátralévő életünket megváltoztathatja.

6.1 Új eredmények

- Kutatásunk során a tüszőfolyadékban mért, oxidatív stressz markerként ismert totál antioxidáns kapacitás és 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine értékek fordított arányban voltak a jó 'minőségű'-ként értékelt embryok számával.
- Az endometriosisban szenvedő és nem szenvedő alcsoportok esetében sem a szérumban, sem a tüszőfolyadék totál antioxidáns kapacitás és 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine szintje nem mutatott szignifikáns összefüggést az érett petesejtekkel és jó minőségű embryokkal kapcsolatban.
- Az endometriosis által érintett, illetve abban nem szenvedő meddő női páciensek feldolgozott in vitro fertilisatio tápoldat mintáiban a vizsgálataink során mért haptoglobin alpha-1 fragmentum szint tekintetében szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk.
- Az embryo tápoldat mintákban a terhes, illetve nem terhes csoportban a haptoglobin alpha-1 szintek tekintetében szignifikáns különbség igazolódott egy korábbi kutatási eredményt megerősítve.
- A 2021.03.01-2023.12.01 között Klinikánkon mélyen infiltráló endometriosis miatt (65) történt műtéti beavatkozások összes intraoperatív szövődmény rátája 3.07 százaléknak, az összes posztoperatív szövődmény ráta 6.15 százaléknak bizonyult.
- Az esetünk kapcsán bemutatott, panaszokat nem okozó, adenomyosis talaján kialakult malignus elváltozás felhívja a figyelmet egy szűrővizsgálat bevezetésének szükségességére.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindvégig rengeteg szakmai és emberi segítséget kaptam témavezetőmtől és tanítómtól, Prof. Dr. Bódis Józseftől, akinek ezúton szeretnék hálás köszönetet mondani.

Szeretnék köszönetet mondani társtémavezetőmnek, Dr. Kovács Kálmánnak, támogatásáért, türelméért, valamint Dr. Várnagy Ákosnak, akire számíthattam dolgozatom összeállításakor.

Hálával tartozom Dr. Varga Tamásnak a rengeteg közös munkáért, s hogy mindig átsegített a szakmai nehézségeken.

Köszönöm Prof. Dr. Koppán Miklósnak a sok év tanítását, aki mellett lehetőségem volt a szakmai fejlődésre.

Köszönettel tartozom a PTE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Reprodukciós Központ és a Műtő blokk valamennyi dolgozójának, akik nap mint nap támogatásukkal, együttműködésükkel háttérrel biztosítottak feladataim elvégzéséhez.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóközpont munkatársainak és Dr. Montskó Gergelynek fáradozásukat.

Hálás vagyok Dr. Prémusz Viktóriának, az Egészségtudományi Doktori Iskola munkatársának, aki az évek alatt segítette utamat és hasznos tanácsokkal látott el.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni családom és barátaim lelki támogatását, nélkülük nem születhetett volna meg ez a dolgozat.

Az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

1. Ákos Várnagy, Tamás Kőszegi, Erzséber Györgyi, **Sarolta Szegedi**, Endre Sulyok, Viktória Prémusz & József Bódis(2018)
Levels of total antioxidant capacity and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of serum and follicular fluid in women undergoing in vitro fertilization: focusing on endometriosis
Human Fertility, DOI: 10.1080/14647273.2018.1535719
2. **Szegedi S**, Koppan M, Varga T, Kovacs K, Tinneberg HR, Bodis J.
Endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis: a case report.
Eur J Gynaecol Oncol. 2016;37(6):858-860.PMID: 29943936
3. Bohonyi N, Pohóczky K, Szalontai B, Perkecz A, Kovács K, Kajtár B, Orbán L, Varga T, **Szegedi S**, Bódis J, Helyes Z, Koppán M.
Local upregulation of transient receptor potential ankyrin 1 and transient receptor potential vanilloid 1 ion channels in rectosigmoid deep infiltrating endometriosis.
Mol Pain. 2017 Jan-Dec;13:1744806917705564.
doi: 10.1177/1744806917705564.PMID: 28478727
4. **Szegedi, Sarolta** és Várnagy, Ákos és Bódis, József (2013)
Humán chiriogonadotropin (hCG), az „everything molecule”
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA, 11 (6). pp. 25-29. ISSN 0025-021X
5. Matyas Meggyes^{1,2}, Laszlo Szereday^{1,2}, Noemi Bohonyi³, Miklos Koppan³, **Sarolta Szegedi**³, Anna Marics-Kutas³, Mirjam Marton¹, Anett Totsimon¹, Beata Polgar^{1,2}
Different Expression Pattern of TIM-3 and Galectin-9 Molecules by Peripheral and Peritoneal Lymphocytes in Women with and without Endometriosis
Int J Mol Sci. 2020 Mar 28;21(7):2343. doi: 10.3390/ijms21072343.
6. **Szegedi Sarolta**, Várnagy Ákos, Bódis József, Montskó Gergely, Kovács L. Gábor, Kovács Kálmán

A haptoglobin jelentősége az endometriosisos betegek megítélésében
Magyar Nőorvosok Lapja, megjelenés folyamatban

Az értekezés témakörében elhangzott előadások, poszterek

Poszter

Adenocarcinoma arising from adenomyosis, a case report
EBCOG (European Board & College of Obstetrics and Gynaecology) kongresszus,
Torino, Italy, 2016

Előadás

Az endometriosis diagnosztikája
Magyar Kontinencia és Urogynekológiai Társaság Kongresszusa, Pécs, 2019

Endometriosisos betegek életminőségének javítása
Szülészeti-nőgyógyászati, gyermeknőgyógyászati pszichoszomatika, Oftex tanfolyam,
Pécs, 2023

Nem az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

1.Papp Szilárd dr.¹ Varga Tamás dr.² Gócze Péter dr.³ **Szegedi Sarolta dr.**⁴ Kovács
Krisztina dr.⁵ Stefanovits Ágnes dr.⁶ Bárdos Nikoletta dr.⁷ Bohonyi Noémi dr.⁸ Koppán
Miklós dr.⁹

Kiterjesztett regionális lymphadenectomia endometrium-carcinoma esetén: előnyök és
hátrányok

Magyar Nőorvosok Lapja 82 : 6 pp. 305-309., 5 p. (2019)

2.Halvax László; **Szegedi Sarolta**; Rácz Sándor; Csermely Tamás; Vizer Miklós; Bódis
József;

Spontán szülés corporalis longitudinalis császármetszés után.

MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 74 : 2 pp. 9-12. , 4 p. (2011)

IRODALOM

[1] A szülészet-nőgyógyászat tankönyve

Papp Zoltán, 2007

Semmelweis kiadó, ISBN 978 963 9656 17 8

[2] Endometriosis and infertility.

Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A.J

Assist Reprod Genet. 2010 441-7.

doi: 10.1007/s10815-010-9436-1.

[3] Epidemiology of infertility in women with endometriosis

Leone Roberti Maggiore U, Chiappa V, Ceccaroni M, Roviglione G, Savelli L, Ferrero S, Raspagliesi F, Spanò Bascio L.

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2024 92:102454.

doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102454.

[4] Endometriosis: pathogenesis and treatment

Paolo Vercellini, Paola Viganò, Edgardo Somigliana, Luigi Fedele

Nat Rev Endocrinol 2014 10(5):261-75.

doi: 10.1038/nrendo.2013.255.

[5] Deep endometriosis: medical or surgical treatment?

Arcoverde F, Andres MP, Souza CC, Neto JS, Abrão MS.

Minerva Obstet Gynecol. 2021 73(3):341-346.

doi: 10.23736/S2724-606X.21.04705-5.

[6] Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis.

Horne AW, Missmer SA.

BMJ. 2022 14;379:e070750.

doi: 10.1136/bmj-2022-070750.

[7] Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review
A L Shafir , L V Farland, D K Shah, H R Harris, M Kvaskoff , K Zondervan, S A
Missmer

Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018 51:1-15.

doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001.

[8] Pathogenesis of endometriosis: Look no further than John Sampson
John L Yovich, Philip K Rowlands, Sunthra Lingham, Mark Sillender, Shanthi
Srinivasan

Reprod Biomed Online 2020 40(1):7-11.

doi: 10.1016/j.rbmo.2019.10.007.

[9] Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis.

Brosens I, Brosens J, Benagiano G.

Hum Reprod. 2013; 28: 2893–2897.

doi: 10.1093/humrep/det359

[10] The Emerging Role of Menstrual-Blood-Derived Stem Cells in Endometriosis.

Cordeiro MR, Carvalhos CA, Figueiredo-Dias M.

Biomedicines. 2022 11(1):39.

doi: 10.3390/biomedicines11010039.

[11] Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis

M Berbic, I S Fraser

J Reprod Immunol 2011 88(2):149-55.

doi: 10.1016/j.jri.2010.11.004.

[12] Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra

G Leyendecker, G Kunz, M Noe, M Herbertz, G Mall

Hum Reprod Update. 1998 4(5):752-62.

doi: 10.1093/humupd/4.5.752.

[13] Stem cells and the pathogenesis of endometriosis

Isaac E Sasson· Hugh S Taylor Ann

N Y Acad Sci. 2008 1127:106-15.

doi: 10.1196/annals.1434.014.

[14] Environmental dioxins and endometriosis.

Rier S, Foster WG.

Semin Reprod Med. 2003 21(2):145-54.

doi: 10.1055/s-2003-41321.

[15] A nőgyógyászat kézikönyve, 16. fejezet

Papp Zoltán szerk., a fejezetet írta Bogner Barna

Medicina Könyvkiadó, 2017

[16] Genetics and genomics of endometriosis

Keith A Hansen, Kathleen M Eyster

Clin Obstet Gynecol. 2010 53(2):403-12.

doi: 10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1

[17] Thoracic and diaphragmatic endometriosis: an overview of diagnosis and surgical treatment

Dana C McKee, Trina Mansour, Megan N Wasson

Curr Opin Obstet Gynecol. 2022 34(4):204-209.

doi: 10.1097/GCO.0000000000000792.

[18] ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis

F Tuttlies, J Keckstein, U Ulrich, M Possover, K W Schweppe, M Wustlich, O

Buchweitz, R Greb, O Kandolf, R Mangold, W Masetti, K Neis, G Rauter, N Reeka, O

Richter, A E Schindler, M Sillem, V Terruhn, H R Tinneberg

Zentralbl Gynakol. 2005 127(5):275-81.

doi: 10.1055/s-2005-836904

[19] Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis

T. Van den Bosch, A. M. de Bruijn, R. A. de Leeuw, M. Dueholm, C. Exacoustos, L.

Valentin, T. Bourne, D. Timmerman, J. A. F. Huirne

Ultrasound Obstet Gynecol 2019 53(5):576-582.

doi: 10.1002/uog.19096.

[20] Fertility-sparing surgery for diffuse adenomyosis: a narrated, stepwise approach to the Osada procedure

Catherine Lu, Caroline Corbett, Jason E Elliott, Devon Evans

Fertil Steril, 2022 118(3):588-590.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.06.026.

[21] Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility.

Broi MGD, Ferriani RA, Navarro PA.

JBRA Assist Reprod. 2019 22;23(3):273-280.

doi: 10.5935/1518-0557.20190029.

[22] Oxidants and antioxidants in human fertility.

Agarwal, A., & Allamaneni, S.

Middle East Fertility Society Journal, 9, 187–197. (2004b).

(ISSN: 1110-5690) Vol 9 Num 3

[23] Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology.

Sikka SC.

J Androl 2004 25:5-18.

doi: 10.1002/j.1939-4640.2004.tb02751.x

[24] Peritoneal fluid environment in endometriosis.

Bedaiwy MA, Falcone T.

Clinicopathological implications. Minerva Ginecol 2003;55:333-45.

PMID: 14581858

[25] Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriosis and adenomyosis.

Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T.

Fertil Steril 1998;69:303-8.

doi: 10.1016/s0015-0282(97)00478-0

[26] Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis.

J M Zeller, I Henig, E Radwanska, W P Dmowski

Am J Reprod Immunol Microbiol 1987;13:78-82.

doi: 10.1111/j.1600-0897.1987.tb00097.x

[27] Endometriosis: a disease of oxidative stress?

Murphy AA, Santanam N, Parthasarathy S. Semin

Reprod Endocrinol 1998;16:263-73.

doi: 10.1055/s-2007-1016286

[28] Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome.

O Oyawoye, A Abdel Gadir, A Garner, N Constantinovici, C Perrett, P Hardiman

Hum Reprod 2003;18:2270-4.

doi: 10.1093/humrep/deg450

[29] The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses

Dietmar Haas, Omar Shebl, Andreas Shamiyeh, Peter Oppelt

Acta Obstet Gynecol Scand 2013

doi: 10.1111/aogs.12026

[30] Levels of total antioxidant capacity and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine of serum and follicular fluid in women undergoing in vitro fertilization: focusing on endometriosis

Ákos Várnagy, Tamás Kőszegi, Erzséber Györgyi, Sarolta Szegedi, Endre Sulyok, Viktória Prémusz & József Bódis

Human Fertility, (2018)

doi: 10.1080/14647273.2018.1535719

[31] Humán chiriogonadotropin (hCG), az „everything molecule”

Szegedi, Sarolta és Várnagy, Ákos és Bódis, József (2013)

MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA, 11 (6). pp. 25-29.

[32] Eight-hydroxy-20 -deoxyguanosine in granulosa cells is correlated with the quality of oocytes and embryos in an in vitro fertilization-embryo transfer program.

Seino, T., Saito, H., Kaneko, T., Takahashi, T., Kawachiya, S., & Kurachi, H. *Fertility and Sterility*, (2002). 77, 1184–1190.

doi: 10.1016/s0015-0282(02)03103-5.

[33] Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate.

Takasaki, A., Miwa, I., Taniguchi, K., Maekawa, R., Asada, H., ... Sugino, N. *Journal of Pineal Research*, (2008). 44, 280–287.

doi: 10.1111/j.1600- 079X.2007.00524.X.

[34] [Investigations of follicular fluid biomarkers in patients undergoing]

[Article in Hungarian]

József Bódis, Endre Sulyok, Ákos Várnagy, Miklós Koppán, Gábor Kovács L *Orv Hetil.* 2021 30;162(14):523-529.

doi: 10.1556/650.2021.32067.

[35] Noninvasive embryo viability assessment by quantitation of human haptoglobin alpha-1 fragment in the in vitro fertilization culture medium: an additional tool to increase success rate

Gergely Montskó, Zita Zrínyi, Tamás Janáky, Zoltán Szabó, Ákos Várnagy, Gábor L Kovács, József Bódis

Fertil Steril. 2015 103(3):687-93.

doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.031

[36] Haptoglobin as a Biomarker.

Naryzny SN, Legina OK.

Biochem Mosc Suppl B Biomed Chem. 2021;15(3):184-198.

doi: 10.1134/S1990750821030069.

[37] Haptoglobin genotype and natural fertility in humans.

Bottini, N., Gimelfarb, A., Gloria-Bottini, F., La Torre, M., Lucarelli, P. and Lucarini, N.

Fertil Steril 72:293–296. (1999)

doi: 10.1016/s0015-0282(99)00210-1

[38] Measurement of the alpha-1 chain of haptoglobin in the media of in vitro fertilized human embryos

Montskó Gergely, Gödöny Krisztina, Várnagy Ákos, Bódis József, Kovács Gábor László

Reproductive biomedicine online: An international journal devoted to biomedical research on human conception and the welfare of the human embryo

1472-6483 1472-6491 37 p. e6 2018

doi:10.1016/j.rbmo.2018.04.007

[39] Chip-technológia alkalmazása a humán in vitro fertilizáció eredményességének javításában

Pécsi Tudományegyetemi Kiadvány, felelős szerkesztő Prof.Dr.Kovács L. Gábor

GINOP-2.3.2-15-2016-00021

[40] Noninvasive assessment of human embryo nutrient consumption as a measure of developmental potential.

Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schoolcraft WB.

Fertil Steril. 76:1175–1180. 2001

doi: 10.1016/s0015-0282(01)02888-6

[41] Symposium: innovative techniques in human embryo viability assessment. Non-invasive assessment of embryo viability by metabolomic profiling of culture media ('metabolomics').

Nagy ZP, Sakkas D, Behr B. 2008.

Reprod Biomed Online. 17:502–507.

doi: 10.1016/s1472-6483(10)60236-2

[42] Alpha-1 chain of human haptoglobin as viability marker of *in vitro* fertilized human embryos: information beyond morphology
Gergely Montskó, Krisztina Gödöny, Róbert Herczeg, Ákos Várnagy, József Bódis & Gábor L. Kovács
Syst Biol Reprod Med. 2019 65(2):174-180.
doi: 10.1080/19396368.2018.1518499.

[43] Immunoblot detection of decreased antibodies to haptoglobin-like protein in the serum of infertile women with or without endometriosis
N. Berkova, A. Lemay, P. De Grandprè, S. Goupil, R. Maheux
Biol Reprod, 57 (1997), pp. 178-185
doi: 10.1095/biolreprod57.1.178

[44] A haptoglobin jelentősége az endometriosisos betegek megítélésében
Szegedi S., Várnagy Á., Bódis J., Montskó G., Kovács L.G., Kovács K.
Magyar Nőorvosok Lapja, megjelenés alatt, 2024

[45] Egészségügyi szakmai irányelv
Az endometriosis diagnosztikájáról és kezeléséről
Belügyminisztérium-Egészségügyi Államtitkárság, Egészségügyi szakmai kollégium
megjelent: Egészségügyi közlöny, 2023.05.08
dr.Demeter János, dr.Nagy Sándor, fejlesztő munkacsoport: dr.Bokor Attila,
dr.Vesztergom Dóra, dr.Kovács Kálmán

[46] Bowel endometriosis
Camran Nezhat, Shruti Agarwal
Fertil Steril. 2022 117(2):384-386.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.006.

[47] Surgery for endometriosis-associated infertility: do we exaggerate the magnitude of effect?

B. Rizk, R. Turki, H. Lotfy, S. Ranganathan, H. Zahed, A.R. Freeman, Z. Shilbayeh, M. Sassy, M. Shalaby, and R. Malik
Facts Views Vis Obgyn. 2015; 7(2): 109–118.
PMID: 26177374

[48] [Intestinal endometriosis].

Leconte M, Borghese B, Chapron C, Dousset B.
Presse Med. 2012 41(4):358-66.
doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.017.

[49] Local upregulation of transient receptor potential ankyrin 1 and transient receptor potential vanilloid 1 ion channels in rectosigmoid deep infiltrating endometriosis.

Bohonyi N, Pohóczky K, Szalontai B, Perkecz A, Kovács K, Kajtár B, Orbán L, Varga T, Szegedi S, Bódis J, Helyes Z, Koppán M.
Mol Pain. 2017 13:1744806917705564.
doi: 10.1177/1744806917705564.

[50] Infertility in patients with bowel endometriosis.

Barra F, Mikhail E, Villegas-Echeverri JD, Ferrero S.
Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021 71:161-171.
doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.007.

[51] Colorectal endometriosis and fertility.

Daraï E, Cohen J, Ballester M.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 209:86-94.
doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.024.

[52] Belet infiltráló endometriosis ellátásának sebészi szempontjai 120 eset kapcsán.

Lukovich P, Rigó J, Harsányi L, Bokor A.
Magy Seb. 2015 68(5):197-203.

doi: 10.1556/1046.68.2015.5.2.

[53] Natural Orifice Specimen Extraction during Laparoscopic Bowel Resection for Colorectal Endometriosis: Technique and Outcome.

Bokor A, Lukovich P, Csibi N, D'Hooghe T, Lebovic D, Brubel R, Rigo J.J Minim Invasive Gynecol. 2018 25(6):1065-1074.

doi: 10.1016/j.jmig.2018.02.006.

[54] Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis

W Kondo, N Bourdel, S Tamburro, D Cavoli, K Jardon, B Rabischong, R

Botchorishvili, JI Pouly, G Mage, M Canis

BJOG 2011 118(3):292-8.

doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02774.x.

[55] Laparoscopic segmental colorectal resection for endometriosis: limits and complications

E Darai, G Ackerman, M Bazot, R Rouzier, G Dubernard

Surg Endosc. 2007 21(9):1572-7.

doi: 10.1007/s00464-006-9160-1.

[56] Postoperative Complications and Stoma Rates After Laparoscopic Resection of Deep Infiltrating Endometriosis with Bowel Involvement

Rogério Serafim Parra, Fernando Passador Valério, José Vitor Cabral Zanardi, Marley Ribeiro Feitosa, Hugo Parra Camargo, Omar Féres

Rev Bras Ginecol Obstet. 2022 44(11):1040-1046.

doi: 10.1055/s-0042-1756212.

[57] Morbidity of diverting stoma during colorectal surgery for deep infiltrating endometriosis - an observational study

Diane Mège, Clémentine Bernard, Audrey Pivano, Rémy Le Huu Nho, Mathilde Aubert, Julie Duclos, Aubert Agostini, Nicolas Pirro

J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022 51(4):102347.

doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102347.

[58] Complete loss of unilateral renal function secondary to endometriosis: a report of three cases.

Arrieta Bretón S, López Carrasco A, Hernández Gutiérrez A, Rodríguez González R, de Santiago García J.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013 171(1):132-7.

doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.08.022.

[59] Silent loss of kidney secondary to ureteral endometriosis.

Nezhat C, Paka C, Gomaa M, Schipper E.

JSLs. 2012 16(3):451-5.

doi: 10.4293/108680812X13462882736213.

[60] Endometriosis-associated intestinal tumors: a clinical and pathological study of 6 cases with a review of the literature.

R E Slavin, R Krum, T Van Dinh

Hum Pathol. 2000 31(4):456-63.

doi: 10.1053/hp.2000.6712

[61] Extragenital endometrial stromal sarcoma arising in endometriosis.

Alcazar JL, Guerriero S, Ajossa S.

Gynecol Obstet Invest. 2012;73(4):265-71.

doi: 10.1159/000336522

[62] Endometrial adenocarcinoma arising from endometriosis of the rectosigmoid colon.

Jones KD, Owen E, Berresford A, Sutton C.

Gynecol Oncol. 2002 86(2):220-2.

doi: 10.1006/gyno.2002.6643

[63] Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy.

Verit FF, Yucel O.

Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):5589-97.

doi: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5589

[64] 'Az endometriosis és az adenomyosis patológiája'

Papp Zoltán Nőgyógyászati Kézikönyv, Medicina könyvkiadó, 2017,

ISBN: 9789632266237, 16. fejezet, Dr. Bogner Barna

[65] Deep infiltrating cervical endometriosis mimicking rectosigmoid cancer.

Lin PY, Cheng CJ, Lou HY.

Am J Med Sci. 2011 342(3):239.

doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182106d62

[66] Evaluation of MR diffusion-weighted imaging in differentiating endometriosis infiltrating the bowel from colorectal carcinoma.

Busard MP, Pieters-van den Bos IC, Mijatovic V, Van Kuijk C, Bleeker MC, van Waesberghe JH.

Eur J Radiol. 2012

doi: 10.1016/j.ejrad.2011.03.038.

[67] The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review.

Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 93(1):20-31.

doi: 10.1111/aogs.12255

[68] Pitfall in the diagnosis of endometrial cancer: case report of an endometrioid adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis.

Boes AS, Tousseyn T, Vandenput I.

Eur J Gynaecol Oncol. 2011;32(4):431-4.

PMID: 21941970

[69] Extrauterine primary peritoneal endometriosis associated tumor of rectosigmoid.

Bhargava S, Kothari V.

Indian J Pathol Microbiol. 2011 54(1):232-4.

doi: 10.4103/0377-4929.77419

[70] Endometrioid Adenocarcinoma of Caecum Causing Intussusception.

Rashmi Verma, Sally Osborn, Kieran Horgan.

Case Reports in Surgery, Volume 2013 (2013), Article ID 714126, 3 pages.

doi: 10.1155/2013/714126

[71] Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis.

Sáinz de la Cuesta R, Izquierdo M, Cañamero M, Granizo JJ, Manzarbeitia F.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 15;113(1):87-93.

doi: 10.1016/S0301-2115(03)00367-1

[72] Different Expression Pattern of TIM-3 and Galectin-9 Molecules by Peripheral and Peritoneal Lymphocytes in Women with and without Endometriosis

Matyas Meggyes, Laszlo Szereday, Noemi Bohonyi, Miklos Koppan, Sarolta

Szegedi, Anna Marics-Kutas, Mirjam Marton, Anett Totsimon, Beata Polgar

Int J Mol Sci. 2020 28;21(7):2343.

doi: 10.3390/ijms21072343.

Mellékletek

1. számú melléklet

Minta azonosító	ng/25 µl	Fő diagnózis	Endometriosis	Terhesség	Kimenetel
20151015-6170.3-2-7-1-ROZ-F8	37,6	férfi	2013 perit.endom.elektrokoag.(xPécs)	1	1
20151015-6170.3-2-7-1-ROZ-F7	41,54			1	1
20151112-6558.1-2-6-2-PIR-B6	24,87	endom.	2015.01 m.k.o.sacrout.sz.endom.perit./beavatk.nem történt	1	1
20151112-6558.1-2-6-2-PIR-B5	45,84			0	0
20151015-6632.2-2-7-1-ROZ-F1	43,81	férfi	2012 perit.endom.elektrokoag.(xPécs)	1	0
20151015-6632.2-2-7-1-ROZ-F2	47,47			0	0
20150918-4359.2-2-7-2-SAR-I9	28,54	endom.	2009 Douglas perit.endom./beav.nem történt,majd 3 hó GNRH; 2015 m.k.o.endometrioma kihám.	1	0
20151211-6540.1-2-6-1-LIL-H2	51,6	férfi	2015 m.k.o.sacrout.sz.endom.perit./beavatk.nem történt	0	0
20151211-6540.1-2-6-1-LIL-H1	48,34			0	0
20160630-7168.1-3-9-1-FEH-B8	53,54	endom.	2016 b.o.sacrout.sz.,Douglas perit.,hólyagalap endom./beavatk.nem történt	0	0
20160630-7168.1-3-9-1-FEH-B7	34,79			1	1
20160526-7150.1-2-8-2-PIR-H7	45,53	ism.	2015 periton.endom./beavatk.nem történt	0	0
20160526-7150.1-2-8-2-PIR-H8	44,67			1	1

Minta azonosító	ng/25 µl	Fő diagnózis	Endometriosis	Terhesség	Kimenetel
20160728-7376.1-3-9-1-FEH-I2	44,08	kürt	2006 endom./bevatk.nem történt, majd Danoval 6 hó	1	1
20160728-7376.1-3-9-1-FEH-I1	35,61			1	1
20160708-7238.1-3-9-1-FEH-G2	32,53	endom.	2012 retrocerv.endom./kimetszés? nem Pécs	1	nem ismert
20160708-7238.1-3-9-1-FEH-G1	42,94			0	0
20160325-4735.2-2-6-2-ZOL-B8	44,08	kürt	2011 m.k.o.sacrout.sz.,Douglas perit.,vesicout.áth.endom./bevatk.nem történt, majd 6 hó GNRH	0	0
20160325-4735.2-2-6-2-ZOL-B7	46,07			0	0
20160325-6759.3-2-6-2-ZOL-D9	48,34	endom.	2010 endom./bevatk.nem történt?, nem Pécs; 2014 6 hó GNRH	0	0
20160325-6759.3-2-6-2-ZOL-B6	45,53			0	0
20160325-6759.3-2-6-2-ZOL-B5	35,74			0	0
20160324-6693.1-2-6-1-LIL-G6	45,07	endom.	2016.02.DIE(retrocerv.,hüvely),m.k.o.sacrout.sz.,vesicout.áth.,periton./bevatk.nem történt	0	0
20160324-6693.1-2-6-1-LIL-G5	63,47			0	0
20160317-6919.1-2-6-2-PIR-E6	57,53	ism.	2015 vesicout.áth.periton.endom./bevatk.nem történt	0	0
20160317-6919.1-2-6-2-PIR-E5	44,26			0	0
20160317-6976.1-2-6-2-PIR-E4	37,87	endom.	2015.02. DIE(Dixon,hólyag,j.o.ovarium,hüvely);2015.11 . b.o.endometrioma kih.	0	0
20150709-6743.1-2-7-1-ROZ-G7	35,2			nb	nb

Minta azonosító	ng/25 µl	Fő diagnózis	Endometriosis	Terhesség	Kimenetel
20151112-6558.1-2-6-2-PIR-B5	55,45	endom.	2015.01. m.k.o.sacrout.sz.periton./bevatk.nem történt	1	1
20160708-7238.1 3-9-1-FEH-G3	40,77	endom.	2012 ov.endom.?, nem Pécs; 2013 retrocerv.endom.(TVS!)	1	nem ismert

0: terhesség tekintetében annak hiánya, kimenetel tekintetében a terhességet nem követte szülés

1: terhesség tekintetében annak megléte, kimenetel tekintetében szülés

nem ismert: nem rendelkezünk információval

2. számú melléklet

Minta azonosító	ng/25 µl	Fő diagnózis	Endom.	Terhesség	Kimenetel
20151204-6800.1-2-6-2-PIR-H6	60,61	férfi	x	0	0
20151204-6800.1-2-6-2-PIR-H5	44,39			1	1
20151113-6675.1-2-6-2-PIR-A9	26,73	kürt	x	1	1
20151113-6675.1-2-6-2-PIR-B9	25,73			1	1
20150709-6743.1-2-7-1-ROZ-G7	36,6	férfi	x	0	0
20150709-6743.1-2-7-1-ROZ-G6	36,15			1	1
20151001-6769.1-2-7-1-ROZ-A8	39,28	kürt	x	0	0
20151001-6769.1-2-7-1-ROZ-A7	36,74			0	0
20151112-3915.4-2-6-2-PIR-B7	54,68	ism.	x	1	nem ismert
20151112-3915.4-2-6-2-PIR-B8	24,01			0	0
20151002-6838.1-2-7-1-ROZ-C2	57,4	kürt	x	0	0
20151002-6838.1-2-7-1-ROZ-C1	47,47			1	nem ismert
20151120-6569.1-2-6-2-PIR-D2	62,47	ism.	x	0	0
20151022-6959.1-2-7-2-SAR-H2	34,34			0	0
20151022-6959.1-2-7-2-SAR-H1	40,27			0	0
20151015-5347.6-2-7-1-ROZ-E7	38,46	férfi	x	0	0
20151015-5347.6-2-7-1-ROZ-E8	38,01			0	0
20151015-5347.6-2-7-1-ROZ-E9	43,4			0	0
20151015-6038.3-2-7-1-ROZ-F4	38,46	myoma	x	1	0
20151015-6038.3-2-7-1-ROZ-F3	38,87			0	0
20151203-6642.1-2-7-1-ROZ-A6	56,53	kürt	x	0	0
20151002-6341.2-2-7-1-ROZ-B6	43,4	kürt	x	0	0
20151002-6341.2-2-7-1-ROZ-B8	41,13			0	0
20151002-6341.2-2-7-1-ROZ-B7	36,6			0	0
20151126-6940.1-2-6-2-PIR-G9	45,07	ism.	x	0	0
20151126-6940.1-2-6-2-PIR-G8	56,13			1	nem ismert
20151015-6214.1-2-7-1-ROZ-E6	33,07	férfi	x	nem ismert	nem ismert
20151015-6214.1-2-7-1-ROZ-E5	38,46			0	0
20151015-6775.1-2-7-1-ROZ-E4	26,27	férfi	x	0	0
20151015-6775.1-2-7-1-ROZ-E3	40,72			0	0
20151106-4202.5-2-6-2-ZOL-G3	35,74	ism.	x	1	nem ismert
20151203-6464.1-2-7-1-ROZ-I6	63,74	férfi	x	0	0
20151203-6464.1-2-7-1-ROZ-I5	45,53			0	0
20151203-6464.1-2-7-1-ROZ-I4	44,08			1	nem ismert
20151022-6810.1-2-7-2-SAR-G7	34,34	kürt	x	1	1
20151022-6810.1-2-7-2-SAR-G8	39,28			0	0
20151217-6123.1-2-6-2-PIR-A8	46,07	férfi	x	1	1
20150716-6824.1-2-7-1-ROZ-F9	40,27	férfi	x	1	1
20151203-5891.2-2-7-1-ROZ-G1	45,53	férfi	x	0	0
20151203-5891.2-2-7-1-ROZ-G2	45,21			0	0
20150917-6111.2-2-7-2-SAR-I7	30,8	férfi	x	0	0
20150917-6111.2-2-7-2-SAR-I8	39,28			0	0

Minta azonosító	ng/25 µl	Fő diagnózis	Endom.	Terhesség	Kimenetel
20151211-4644.3-2-6-1-LIL-G6	56,13	férfi	x	0	0
20151211-4644.3-2-6-1-LIL-G5	42,81			0	0
20151211-4644.3-2-6-1-LIL-G4	46,07			0	0
20151211-7005.1-2-6-1-LIL-G9	46,48	ism.	x	0	0
20151211-7005.1-2-6-1-LIL-G8	56,53			0	0
20151126-6906.1-2-6-2-PIR-H1	61,06	férfi	x	0	0
20151008-6336.1-2-7-1-ROZ-D4	44,8	férfi	x	0	0
20151119-6809.2-2-6-2-PIR-D1	54,54	kürt	x	0	0
20151008-6744.2-2-7-1-ROZ-D1	47,07	férfi	x	0	0
20150918-6126.1-2-7-1-ROZ-A1	33,93	endom.	nincs endom.	1	0
20150918-6126.1-2-7-1-ROZ-A2	30,44			nb	nb
20141031-5749.3-1-1-1-KEK-H8	32,53	ism.	x	nem ismert	nem ismert
20130531-5749.1-1-1-3-FEK I3	28,54			nem ismert	nem ismert
20160624-7211.1-3-9-1-FEH-B6	43,94	férfi	x	1	1
20160624-7211.1-3-9-1-FEH-B5	50,01			0	0
20160623-6062.4-3-9-1-FEH-A5	40,86	kürt	x	1	1
20160623-6062.4-3-9-1-FEH-A6	48,74			0	0
20160826-5052.5-3-9-1-FEH-F1	29,26	ism.	x	1	1
20160818-7268.1-3-9-1-FEH-B9	35,47	férfi	x	1	0
20160818-7268.1-3-9-1-FEH-B8	36,74			0	0
20160728-6595.2-3-9-1-FEH-H8	34,61	ism.	x	1	nem ismert
20160728-6595.2-3-9-1-FEH-H7	29,4			0	0
20160722-6107.3-3-9-1-FEH-B2	43,67	ism.	x	0	0
20160722-6107.3-3-9-1-FEH-B1	41,54			1	1
20160721-6869.1-3-9-1-FEH-H6	37,19	kürt	x	1	nem ismert
20160721-6869.1-3-9-1-FEH-H5	48,24			1	nem ismert
20160707-6216.2-3-9-1-FEH-E8	56,26	ism.	x	0	0
20160707-6216.2-3-9-1-FEH-E7	26,86			1	1
20160414-3765.5-2-8-1-KEK-D9	37,73	kürt	x	0	0
20160408-6416.3-2-8-1-KEK-D8	27,41	kürt	x	0	0
20160408-6416.3-2-8-1-KEK-D7	41,4			0	0
20160408-5610.2-2-8-1-KEK-D6	36,06	kürt	x	0	0
20160408-5610.2-2-8-1-KEK-D5	39,41			0	0
20160401-6483.1-2-8-1-KEK-B3	47,47	ism.	x	0	0
20160401-6483.1-2-8-1-KEK-B2	43,13			0	0
20160325-5527.4-2-6-2-ZOL-C8	35,06	kürt	x	nem ismert	nem ismert
20160325-5527.4-2-6-2-ZOL-C7	39,73			nem ismert	nem ismert
20160325-6967.2-2-6-2-ZOL-A2	47,57	férfi	x	0	0
20160325-6181.3-2-6-2-ZOL-A1	24,01	férfi	x	0	0
20160324-4981.2-2-6-1-LIL-G9	41	férfi	x	0	0

Minta azonosító	ng/25 µl	Fő diagnózis	Endom.	Terhesség	Kimenetel
20160324-4981.2-2-6-1-LIL-G8	48,34			0	0
20160317-4889.2-2-6-2-PIR-H2	54,99	kürt	x	0	0
20160317-4889.2-2-6-2-PIR-H1	43,94			0	0
20151120-6569.1-2-6-2-PIR-D3	55,72	ism.	x	0	0
20151106-4202.5-2-6-2-ZOL-G3	23,51	ism.	x	1	nem ismert
20151203-5891.2-2-7-1-ROZ-G3	50,01	férfi	x	0	0
20151204-4841.3-2-6-2-PIR-H2	52,59	ism.	x	0	0
20151204-4841.3-2-6-2-PIR-H3	47,43			0	nb
20151203-6880.1-2-7-1-ROZ-G4	61,29	ism.	x	0	nb
20151204-5414.4-2-6-2-PIR-H4	49,2	férfi	x	0	nb
20151119-5543.4-2-6-2-PIR-C9	54,77	ism.	x	0	nb
20160623-7119.1 3-9-1-FEH-B1	40,23	férfi	x	0	0
20160623-7119.1 3-9-1-FEH-B2	37,92			0	0
20160623-7119.1 3-9-1-FEH-B3	36,83			nb	nb
20160623-7119.1 3-9-1-FEH-B4	35,74			nb	nb
20160623-7153.1 3-9-1-FEH-B5	41,86	férfi	x	0	0
20160623-7153.1 3-9-1-FEH-B6	41,04			nb	nb
20160623-7153.1 3-9-1-FEH-B7	40,91			nb	nb
20160707-5873.1 3-9-1-FEH-F1	34,65	ism.	x	0	0
20160707-5873.1 3-9-1-FEH-F2	37,37			0	0
20160624-7211.1 3-9-1-FEH-B7	42,54	férfi	x	0	0
20160624-7211.1 3-9-1-FEH-B8	39,55			1	1
20160707-6216.2 3-9-1-FEH-F3	52,32	ism.	x	nb	nb
20160707-6216.2 3-9-1-FEH-F4	41,99			nb	nb
20160707-6216.2 3-9-1-FEH-F5	43,35			0	0
20160624-5294.4 3-9-1-FEH-B4	46,07	férfi	x	0	0
20160722-6107.3 3-9-1-FEH-A5	51,1	ism.	x	0	0
20160722-6107.3 3-9-1-FEH-A6	54,9			0	0

x: nincs jelen

nb: nem került beültetésre

0: terhesség tekintetében annak hiánya, kimenetel tekintetében a terhességet nem követte szülés

1: terhesség tekintetében annak megléte, kimenetel tekintetében szülés

7. sz. melléklet

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: DR. SZEGEDI SAROLTA

születési név: SZEGEDI SAROLTA

anyja neve: FÜLÖP ERIKA

születési hely, idő: PECS, 1986.06.30.

ENDOMETRIOSIS, OXIDATÍV STRESSZ, KLINIKAI VONATKOZÁSOK

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

PTE EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI Doktori Iskola

PR-5 Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: PROF. DR. BÓDIS JÓSEF, DR. VONÁCS KÁLMÁN

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Továbbá nyilatkozom, hogy hozzájárulok a doktori értekezésem DOI azonosító igényléséhez.

Dátum: 2024.07.24

Dr. Hegedűs Sarolta
doktorvárományos aláírása

.....
témavezető aláírása

.....
társtémavezető aláírása