

Endometriosis, oxidatív stressz, klinikai vonatkozások

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

dr. Szegedi Sarolta

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



Pécs, 2024

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 meddő, emellett ismeretes, hogy a meddő párok mintegy 40 százalékában az ok a pár női tagjánál keresendő. A jelenkori statisztikák szerint a meddő nők több mintegy 25-50 százalékában mutatható ki endometriosis. Endometriosisról akkor beszélünk, ha méhnyálkahártya található a méh üregén kívül. 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. Endometriosis főként a reprodukzív korban, de praemenarche-ban és menopausában is előfordulhat, súlyos, krónikus fájdalmakkal, szubfertilítással/infertilítással járhat. Világszerte mintegy 190 millió nőt érint, Magyarországon ez a szám kétszázezerre tehető. Gyakoriságát tekintve 2010-es adatok szerint a nők kb. 6-10 százalékában fordul elő (napjainkban ez az arány a népesség növekedése miatt kb. 5-6 százalék). Prevalenciáját a fertilis korú, termékeny nőkben 0.5-5 százaléknak, míg az infertilis nők esetében 25-50 százaléknak tartják. A fenti elváltozások növekvő gyakorisága, pontosabban felismerésük egyre inkább növekvő gyakorisága annak a ténynek köszönhető, hogy az endometriosissal 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 tünettől, 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 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.

Transzplantációs elmélet:

A leginkább elfogadott teória, miszerint a retrográd menstruáció a legjelentősebb az endometriosis létrejötté szempontjából. A teória Sampson nevéhez fűződik (John A. Sampson, 1873-1946, amerikai nőgyógyász), aki 1927-ben az endometriosiszt a menstruációs vérnek a méhkürtökön keresztül visszafele történő áramlásából, következményes hasüregi disszeminációjából és hashártyai implantációjából származtatta.

Immunológiai elmélet/diszfunkció:

Mivel az endometriosis kialakulása során gyulladáshoz vezető reakció észlelhető (oxidatív stressz és gyulladás szerepe), ezért az endometriosis implantátumainak megtapadásának hátterében defektív immunválasz is állhat.

Metaplasztikus elmélet:

A metaplasztikus elmélet a coelomahám vagy Müller-járat maradványok metaplasziáját jelenti.

Angiogén, lymphogén terjedés:

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

Mikrotraumatizáció-reparáció elmélete:

Leyendecker az endometriosiszt és adenomyosiszt 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.

Embrionális maradvány elmélet:

Sasson szerint az embriogenezis során az endometriális sejtek egy része a méh helyett a hasüregbe kerül, majd ezek a sejtek aktiválódhatnak később a pubertást követően ösztrogén és progeszteron hatására.

Környezeti hatások:

A környezeti hatások szerepét is leírták, többek között a megváltozott életvitel, valamint a dioxin szerepét. (Az éjszakai műszakban végzett munka miatt átalakult cirkadián ösztrogénszint 50 százalékos endometriosis rizikó emelkedéssel jár.)

Endokrin aspektus:

Az endometriosiszt progeszteron hiány vagy rezisztencia jellemzi, ugyanakkor az ösztrogén hatásra adott fokozott érzékenység figyelhető meg. Az oocytát körülvevő granulosa sejtekben az apoptotikus folyamatok megváltozását, oxidatív stressz jelenlétét, a sejtciklus változásait írták le.

Genetikai faktor:

Az endometriosis genetikai háttere kutatások aktív részét képezi, azonban ismeretes, hogy endometriosis által érintett családokban elsőfokú rokonoknál 5x nagyobb előfordulási gyakoriság található.

Iatrogén út/extragenitalis endometriosis:

Az implantációs elmélettel magyarázható az ún. iatrogén úton létrejött endometriosis, mely sebészi hegekben, illetve a nőgyógyászati beavatkozások utáni nyálkahártya- és szöveti sérülésekben keletkező endometriosiszt jelenti.

Egyéb etiológiai faktorok:

Gonadalis dysgenezisben szenvedő, fenotípusosan női betegeknél, illetve a férfiakban kialakuló endometriosis hátterében exogén ösztrogén bevitel áll.

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

1.2 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, míg peritonealis, ovarialis és a petevezetékereket 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.

1.3 Az endometriosis tünetei és a meddőség

Az endometriosis okozta tünetek két nagy csoportra oszthatók. Az egyik az általa okozott fájdalom, a másik pedig a meddőség, melynek gyakorisága az endometriosisos páciensek körében mintegy 30-50 százalékra tehető. Az infertilitás hátterében állhat az endometriosis okozta torzult kismencedencei anatómia, a betegség hátterében kimutatott és korábban leírt megváltozott peritonealis és endometrium funkciók, valamint az endokrin háztartás és az ovuláció rendellenességei. Az endometriosis meddőséget okozó alappillérei mentén haladva sejtszintű összefüggéseket kerestünk a szérumban, a tüszőfolyadékban, valamint az embryot körülvevő tápoldat vizsgálatán olyan biomarkerek után kutatva, melyek szerepe kimutatható az infertilitás létrejöttében. A sejtszintű vizsgálatok mellett az endometriosis jelentős szervi károsodást okozó hatásának vizsgálatát is terveztük.

Fentiek alapján kezdetekben a reprodukciós eljárások során nyert szérumban, illetve tápoldat mintákban az endometriosis esetleges összefüggéseit kerestük.

2. Oxidatív stressz és endometriosis

Az endometriosis kialakulásában szerepet játszó oxidatív stressz egyre inkább a figyelem középpontjába kerülő etiológiai tényező. Az oxidánsok (reactive oxygen species, ROS) olyan instabil molekulák, melyek minden kémiai anyagot megtámadnak, mellyel kontaktusba kerülnek. Az útközbe kerülő makromolekulákat mind struktúrálisan, mind funkcionálisan módosítják lipid peroxidáció, DNS károsodás és apoptózis révén. A szöveti koncentrációtól függően hasznos fiziológiai hatásuk is lehet (pl. fertilizációban), vagy okozhatják a sejtszövetek 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: enzimikus és nem enzimikus védekező út. A szabadgyökök és az ellenük harcot felvevő antioxidánsok egyensúlya elengedhetetlen a szervezet fiziológiai működéséhez, illetve a betegségek kialakulásának megelőzéséhez. 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. Az oxidatív stressz a spermium, a petesejt és az embryo károsodását okozza. Hatással lehet az ovulációra, a megtermékenyítésre, az embryo fejlődésére és az implantációra. (Vélhetően mind a természetes, mind az in vitro fertilizációban szerepe van.) Az oxidánsoknak nem csak a reprodukzív folyamatokban, hanem az endometriosis kialakulásában is szerepet tulajdonítanak. 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?

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. Ehhez a totál antioxidáns kapacitás (total antioxidant capacity, TAC), valamint egy másik antioxidáns molekula, a 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (melynek sejten belüli koncentrációja ugyancsak az oxidatív stressz mérője) vizsgálatát vettük alapul.

2.2 Páciensek kiválasztása és mintavétel

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. 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 az rAFS (revised American Fertility Society) stádiumok szerint történt, ennek megfelelően II-IV stádiumú (II-enyhe, III-közepesen súlyos, IV-súlyos) páciensek kerültek a kutatásba. Az így kiválasztott pácienseknél a szuperovulációs kezelést megelőzően általános klinikai vizsgálatok történtek (méhnyakrákszűrés, szérumszint mérések, vírus szerológiai, a méhür alakjának megítélése, a férfi partner andrológiai vizsgálata). A mintavétel a stimulált ciklus előtti menstruációs ciklus 3. és 5. napja közötti,

valamint a folliculus punkció napjának reggelén történt vérminta vételét, valamint az ovuláció indukciót követően 36 órával, transvaginalis ultrahang-vizsgálat vezérlése mellett történt tüszőfolyadék aspirációját foglalta magában. 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 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 ovuláció indukciót követően 36 órával, transvaginalis ultrahang-vizsgálat vezérlése mellett történt a tüszőfolyadék aspirációja, intravénás szedációban. Az így nyert petesejteket G-MOPS α médiumba helyeztük (Vitrolife®, Göteborg, Sweden), majd megfelelő centrifugálást és fagyasztást követően -80 °C-on tároltuk a vizsgálatokig.

2.3 Fertilizációs eljárás és mérési módszerek

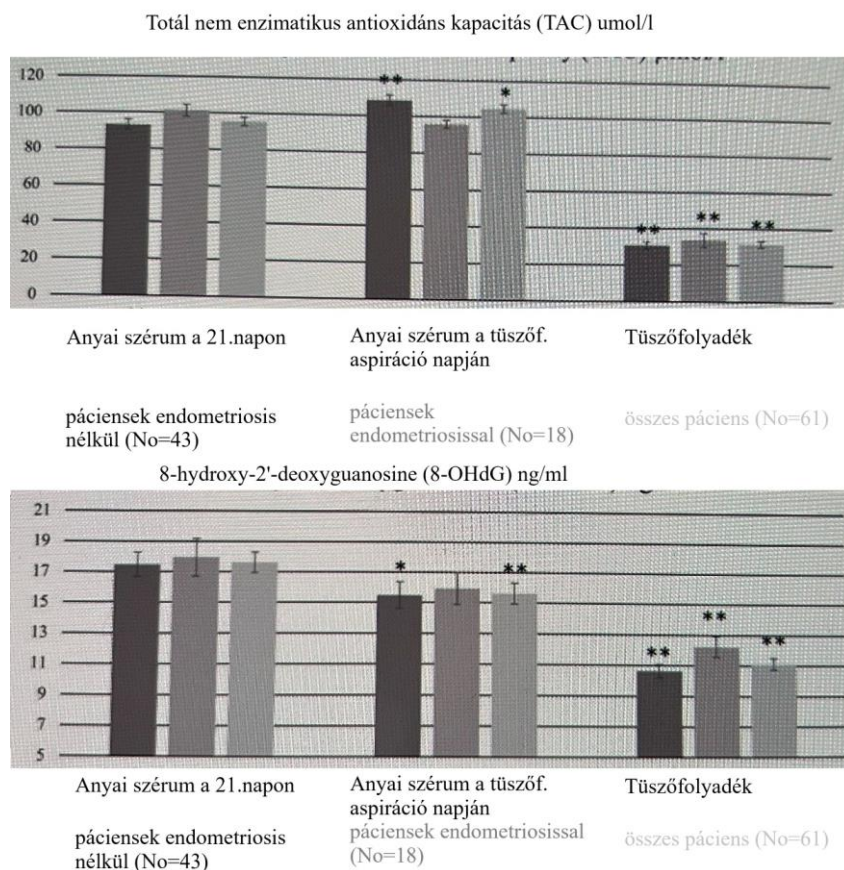
A fertilizációs eljárás intracitoplazmatikus spermium injektálással történt (intracytoplasmatic sperm injection/ICSI) andrológiai státusztól (15 M/ml alatti spermium szám esetén), anyai életkortól (>35 év) és a korábbi IVF ciklusok számától (>2) függően. A fenti feltételektől eltérő páciensek petesejtjei 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 α v5 médiumba (Vitrolife®, Göteborg, Sweden). Az embryo transzferre 3-5 nappal a petesejt nyelését 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. 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 statisztikai analízis az SPSS 21.0 segítségével történt.

2.4 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 totál antioxidáns kapacitás normál szérumszintjét éppen ezért meghatározni nem egyszerű, a mi laborunkban egészséges felnőttekre meghatározva szintjét a Trolox ekvivalenshez (TE, egy vízdékony E-vitamin analóg), mint standardhoz mérve 119.3 és 134.4 $\mu\text{mol/l}$ között határoztuk meg (95 százalékos konfidencia szint). Ezt a totál antioxidáns kapacitás intervallumot vettük alapul vizsgálataink során. A stimulációt megelőző ciklusban mért alap totál antioxidáns kapacitás szint (TE, $95.44 \pm 17.79 \mu\text{mol/l}$) a kontrollált petefészekstimuláció hatására szignifikánsan megemelkedett ($104.78 \pm 17.42 \mu\text{mol/l}$) a tüszőfolyadék aspiráció napjára. A szérumszintjéhez képest a tüszőfolyadék 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 szérumszintű 8-OHdG csökkenést hozott (a nem stimulált ciklus 21. napján mért $17.61 \pm 5.15 \text{ ng/ml}$ szérumszintjéhez 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 szintjében.

A szérumszint és tüszőfolyadék totál antioxidáns kapacitása (TAC) és 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) szintjeit a lenti ábrán összesítettük.



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

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 $101.23 \pm 13.74 \mu\text{mol/l}$ -ről 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 mért 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, 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 függetlenül bizonyult. Összességében mégis a kumulatív szérumban szintjük fordítottan arányosnak mutatkozott.

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 ± 0.33 szemben a 0.69 ± 0.14 -dal, $p < 0.001$), míg a 8-OHdG albuminhoz viszonyított aránya gyakorlatilag ugyanazon a szinten maradt (0.31 ± 0.09 a szérumban és 0.27 ± 0.07 a tüszőfolyadékban, $p < 0.026$). A fenti albumin koncentráció a szérumban $43.52 \pm 2.88 \text{ g/l}$ volt, a tüszőfolyadékban pedig $37.87 \pm 3.90 \text{ g/l}$. Ezek alapján feltételezhető, hogy a tüszőfolyadékban mért 8-OHdG többsége plazma filtrátum, míg a tüszőfolyadékban mért TAC lokálisan termelődik a petefészkekben. Vizsgálatainkban a szérumban mért értékek ugyan nem, de a tüszőfolyadékban mért TAC és 8-OHdG értékek fordított arányban voltak a jó 'minőségű'-ként értékelt embriók számával. Ezzel szemben az

endometriosisban szenvedő és nem szenvedő alcsoportok esetében sem a szérumban, 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 szérumban mértünk azokhoz viszonyítva, akiknél terhesség nem alakult ki (18.14 ± 4.26 ng/ml, valamint 13.71 ± 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.

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 százalék) felel meg). A nem endometriosisos, klinikai terhességgel bíró páciensek szérumban és tüszőfolyadék TAC szintje szignifikánsan magasabb volt, mint azon pácienseké, akiknél klinikai terhesség nem alakult ki (117.10 ± 17.46 $\mu\text{mol/l}$ a 104.74 ± 18.30 $\mu\text{mol/l}$ -rel szemben és 38.39 ± 18.81 $\mu\text{mol/l}$ a 27.66 ± 7.73 $\mu\text{mol/l}$ -rel szemben). Előbbinél $p < 0.047$, utóbbinál $p < 0.016$. Ezzel szemben nem volt látszólagos különbség a szérumban, valamint a tüszőfolyadék 8-OHdG szintjét illetően a terhes, illetve a nem terhes, nem endometriosisos csoportban.

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-val 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 endometriosisban élő páciensek fertilitási esélyei rosszabbak, s azonosításával az endometriosisban szenvedő, in vitro fertilizációs eljárásban részt vevő női páciensek teherbeesési esélyei javulhatnak. Ebből a célból az eddigiektől eltérően (szérumban 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. 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 (α -1) haptoglobin fragmentumot - azonosítottak, mely a vizsgált mintákban a nonviabilis embryo megítélésére alkalmas volt. Minél magasabb volt ugyanis a meghatározott fehérje mennyisége az adott tápoldat mintában, annál kisebb valószínűséggel lett viabilis az embryo.

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. 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. Így mennyiségének meghatározásával kiválaszthatóak lennének azok az embryo (tápoldatok alapján), melyek terhesség létrejöttére a koncentráció alapján (minél alacsonyabb érték esetén) alkalmasak lehetnek. A fenti kutatás célja az volt, hogy az embryo minőség értékelése ne csupán a meglévő morfológiai jegyek alapján történjen, hanem azt az alpha-1 haptoglobin fragmentum mennyiségi meghatározásával kiegészítve növelni lehessen a mesterséges megtermékenyítési kezelések sikerességét.

3.2 Páciensek kiválasztása és módszerek

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 páciensből 1 mintát, 12 páciensből 2 mintát, 1 páciensből 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. Külön feltüntettük az IVF kezelés okát, az endometriosis típusát, annak fennálltat, 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. Kutatásunkban az alpha-1 haptoglobin fragmens koncentrációját vizsgáltuk a fenti két, endometriosisos és nem endometriosisos csoportban. A koncentrációt folyadékromatográfiai és tömegspektrometriai módszerrel ng/25 μ l-ben határoztuk meg. A vizsgálatok során a haptoglobin fragmentum mennyisége az üres tápoldat alpha-1 haptoglobin fragmentum koncentrációjához lett viszonyítva. A páciensek utánkövetése során figyelemmel voltunk arra, hogy az adott IVF eljárás során terhesség kialakult-e, s ha igen, milyen kimenetellel.

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 vetelés) végződött, 2 esetben nincs tudomásunk annak alakulásáról. Valamennyi tápoldat esetében meghatározásra került az alpha-1 haptoglobin fragmentum mennyisége, melyet ng/25 μ l-ben határoztunk meg. Az endometriosisban szenvedő páciensek esetében a terhességgel végződő embyro tápoldatok átlag alpha-1 haptoglobin fragmens szintje 38.68 ng/25 μ l lett, ezzel szemben azoknál a pácienseknél, akiknél terhesség nem alakult ki, ez a szám 46.57 ng/25 μ l-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 μ l-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 (befejezetlen vetélés, elhalt terhesség), 9 esetben nem volt tudomásunk a terhesség további sorsáról. 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 embryo 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 embryok esetében tehát ebben a csoportban is megfigyelhető volt a magasabb alpha-1 haptoglobin fragmens szint. Számított és mért eredményeinket az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

	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)
α-1 haptoglobin fragmens átlag±SD terhes mintáknál (ng/25 µl)	38.68±8.214	38.60±8.524

α -1 haptoglobin fragmens átlag \pm SD szült mintáknál (ng/25 μ l)	39.82 \pm 8.369	36.59 \pm 7.008
α -1 haptoglobin fragmens átlag \pm SD nem terhes mintáknál (ng/25 μ l)	46.57\pm7.025	43.41\pm9.075

Táblázat/eredmények összesítése endometriosisos és nem endometriosisos páciensek esetén

A mért alpha-1 haptoglobin fragmens értékeket statisztikai analízisnek vetettük alá, ANOVA variancia analízis alkalmazásával. Az analízis során az endometriosis által érintett, illetve abban nem szenvedő meddő női páciensek feldogozott in vitro fertilisatiois tápoldat mintáiban mért alpha-1 haptoglobin fragmentum szint tekintetében szignifikáns különbséget kimutatni nem tudtunk ($p=0.393$). Feltételezésünk szerint tehát a haptoglobin fragmens és a terhesség kialakulása között észlelt összefüggést az endometriosis jelenléte nem befolyásolja. A vizsgált - mind az endometriosisos és mind a nem endometriosisos - páciensek mintáiban a terhes, illetve nem terhes csoportban az alpha-1 haptoglobin fragmens szintek tekintetében azonban szignifikáns különbség igazolódott ($p=0.001$). 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.

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

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. A Pécsi Tudományegyetem 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. 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.

Fentiek közül a sokszor komoly kihívást jelentő mélyen infiltráló és bélfalat érintő endometriosis műtéti ellátását emelném ki. Bél érintettség az endometriosisos páciensek körében kb. 8-12 százalékban fordul elő, mintegy 90 százalékban a szigmabelet vagy a rectumot érintően. Általában mélyen infiltráló endometriosisal együtt van jelen, szerepet játszik mind kismencedei fájdalom, mind infertilitás létrejöttében. A bél endometriosis hatása a fertilitásra egyelőre nem tisztázott, így körükben a gyermekvállalási óhajjal bíró páciensek optimális menedzsmentje nem egyértelmű. 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. Fentiek alapján klinikánkon 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.

Tekintettel arra, hogy a műtéti indikáció döntően nem fertilizációs óhaj miatt történt, a fogantatási terhessegek vonatkozásában kevés adattal rendelkezünk a colorectalis endometriosis csoportban: két páciensnél fogantatás spontán terhessege 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 embryo beültetés Klinikánkon (az ő esetükben a betegség súlyossága miatt eleve IVF-et javasoltunk), 1 páciens petefészkek 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. 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. A stoma körüli komplikációk miatt a profilaktikus stomák számát világszerte igyekeznek visszaszorítani. A Klinikánkon ebben a két és fél évben elvégzett mélyen infiltráló endometriosis műtétek 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 insuficienciája, 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 háttérében 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 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. A fenti időszakban egy esetben az ismert vesemedence tágulat az azt okozó hegszövet eltávolítása ellenére irreverzibilisnek bizonyult, a műtétet követően egy évvel nephrectomiára került sor, ez év elején pedig két esetben került felismerésre kismedencei endometriosis következtében kialakult zsákvese, melyek ugyancsak nephrectomiához vezettek. A 65 mélyen infiltráló endometriosis miatt műtétre került páciensek közül két esetben nem tudtuk elvégezni a tervezett beavatkozást (egy esetben a rectovaginalis septum kiterjedt érintettsége, valamint nagyon alacsony rectum nodulus miatt, egy esetben a műtét során látott gyulladás, valamint az endometrioma hüvely felé való fistulázása miatt). 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 kismedencei tályog vagy ritka esetekben malignitás is kialakulhat.

5. Endometriosis és malignitás

Az endometriosis malignus transzformációjának gyakorisága napjainkban nem ismert, azonban a betegségben szenvedők kb. 1 százalékánál az évek során endometriosishoz kapcsolatosan neoplasma fejlődik ki. 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. A korai menarche, az alacsony szülési szám (paritás), a késői menopausa és az infertilitás ugyancsak hozzájárulhat ezen daganatok pathogeneziséhez. 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. Az adenomyosis talaján kialakuló malignus daganatos megbetegedés ritka entitás.

Fontos megjegyeznünk, hogy a diagnózis ezekben az esetekben gyakran késik az eutópiás endometrium negativitása miatt. Az endometriosis talaján kialakult malignitások mindemellett túlnyomórészt alacsony grádusú, az adott szerv anatómiai határaitól korlátozó daganatok. A két leggyakoribb szövettani forma az endometrioid (70%), illetve a clear-cell carcinoma (14%). Eset ismertetésünkkel szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy bár igen ritka entitásról van szó, endometriosis jelenléte esetén gondolnunk kell malignus transzformáció lehetőségére is.

5.1 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 erősen 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.

5.2 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.

5.3 Szövettani eredmények és postoperatív kezelés

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 sejtsztódást, 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 adenocarcinómát találtunk cystadenofibroma talaján. A nagycseplesz és a cytologiai vizsgálat céljából vett szabad hasi folyadék minta malignitást nem mutatott. A sebészi kezelést követően onkoteam bizottság kemoterápiát (Taxol-Carboplatin) javasolt.

5.4 Diskusszió

Az adenomyosis és az endometrialis adenocarcinoma közötti összefüggést számos korábbi közlemény vizsgálta. A hysterectomián átesett páciensek körében a két pathologia együttes előfordulása 10 és 70 százalék között változik. 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. Szemben a normal endometriotikus sejtekkel, kifejezett p53 expressziót írtak le az atípusos endometriotikus sejtekben. 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. 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. Az általunk ismertetett 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 endometriosisal. 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. 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 tüszőfolyadékban mért 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 hátteret biztosítottak feladataim elvégzéséhez.

Köszönöm a Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai 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.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

Az értekezés témakörében megjelent tudományos közlemények

1. Ákos Várnagy, Tamás Kószegi, 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 choriogonadotropin (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, közlésre elfogadott

Az értekezés témakörében elhangzott előadások, posztterek

Poszter

Adenocarcinoma arising from adenomyosis, a case report

EBCOG (European Board & College of Obstetrics and Gynaecology) kongresszus, Torino, Italy, 2016

Előadás

Az endometriosisz 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 Gőcze 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**; Rác Sándor; Csermely Tamás; Vizer Miklós; Bódis József;

Spontán szülés corporalis longitudinalis császármetszés után.

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