

A kismedencei vegetatív beidegzés megőrzésének jelentősége a mélyen infiltráló endometriózis sebészi kezelésében, továbbá az SNCG (γ -synuclein) szerepe a kórkép kialakulásában

Doktori értekezés

Dr. Csibi Noémi

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Bokor Attila, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Prof. Geró György med. habil.

Dr. Skaliczki Gábor Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. István Gábor, Ph.D. egyetemi docens

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lampé Rudolf, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Garamvölgyi Zoltán Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2020

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék.....	2
Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	9
1.1. <i>Az endometriózis definíciója, prevalenciája, tünettana</i>	9
1.2. <i>Az endometriózis életminőségre gyakorolt hatása, gazdasági és demográfiai jelentősége.....</i>	10
1.3. <i>Az endometriózis etiológiája</i>	11
1.3.1. <i>Az endometriózis hereditabilitása</i>	11
1.3.2. <i>A környezeti tényezők szerepe az endometriózis kialakulásában.....</i>	15
1.3.3. <i>Az alimentáris faktorok jelentősége endometriózisban</i>	16
1.4. <i>Az endometriózis pathomechanizmusa.....</i>	18
1.4.1. <i>Sampson retrográd menstruációs elmélete.....</i>	18
1.4.2. <i>Non-endometriális elméletek</i>	20
1.4.2.1. <i>Coeloma- (metaplázia) elmélet</i>	20
1.4.2.2. <i>Az indukciós elmélet.....</i>	20
1.4.2.3. <i>A Müller-remnantok szerepe.....</i>	20
1.4.2.4. <i>A metasztázis-elmélet</i>	21
1.4.2.5. <i>Az embrionális fejlődés zavarát hangsúlyozó elmélet</i>	21
1.4.2.6. <i>Az ős- és progenitor sejtek kóroki szerepét hangsúlyozó elmélet</i>	21
1.5. <i>Az ektópiás endometrium fragmentumok implantációjának molekuláris háttere</i>	22
1.6. <i>Az endometriózisban jellegzetes kismencedei hormonális miliő.....</i>	23
1.7. <i>A peritoneális folyadék, valamint az endometriózt képező endometrium jellemzői</i>	23
1.8. <i>A citokinek, növekedési faktorok, a COX-2 és prosztaglandinok szerepe.....</i>	24
1.9. <i>Az oxidatív stressz szerepe az endometriózis pathogenezisében.....</i>	26
1.9.1. <i>Az oxidatív stressz</i>	26
1.9.2. <i>Oxidatív stressz endometriózisban.....</i>	26
1.9.3. <i>Az antioxidáns rendszer</i>	28
1.10. <i>Az adhézió és az invázió folyamata</i>	28
1.11. <i>Az immunreguláció változásai endometriózisban</i>	30
1.12. <i>Az endometriózis vérellátásához vezető tényezők</i>	34
1.13. <i>Az összenövések kialakulása</i>	36

1.14.	<i>A synuclein fehérjecsald</i>	37
1.14.1.	A synucleinek szerepe a központi idegrendszert érintő patológias folyamatokban	37
1.14.2.	A γ -synuclein.....	38
1.14.2.1.	A γ -synuclein szerepe a daganatok pathomechanizmusában	38
1.14.2.2.	A γ -synuclein klinikai jelentősége nőgyógyászati daganatos betegségekben.....	39
1.14.2.3.	A γ -synuclein endometriózisban	39
1.15.	<i>Az endometriózis és a malignitás kapcsolata</i>	40
1.16.	<i>A kismedencei vegetatív beidegzés</i>	41
1.16.1.	A kismedencei autonóm idegrendszer struktúrái, illetve azok funkciója.....	41
1.16.2.	Az endometriózis hatása az autonóm beidegzésre	42
1.16.3.	Az idegkímélő műtéti beavatkozások.....	43
1.16.3.1.	Az idegkímélő műtétek célja	43
1.16.3.2.	Az autonóm funkció intratoperatív vizsgálatának módszerei	44
1.16.3.3.	Az idegkímélő műtétek technikája	44
1.17.	<i>Pathomechanizmuson alapuló, krónikus kezelési alternatívák</i>	46
2.	Célkitűzés	48
3.	Módszerek	49
3.1.	<i>Betegek</i>	49
3.2.	<i>A minták gyűjtése</i>	49
3.3.	<i>A plazma, valamint peritoneális folyadék SNCG koncentrációinak mérése</i>	50
3.4.	<i>Statisztika</i>	50
3.5.	<i>Az idegkímélő műtéteket követő, retrospektív vegetatív funkció vizsgálata</i>	50
4.	Eredmények	52
4.1.	<i>Beteg- és kontrollcsoport</i>	52
4.2.	<i>A peritoneális folyadék SNCG koncentrációja</i>	53
4.3.	<i>A plazma SNCG koncentrációja</i>	54
4.4.	<i>Posztoperatív vegetatív húgyhólyag funkció idegkímélő, szegmentális bélreszekciót követően</i>	56
5.	Megbeszélés	58

6. Következtetések	63
7. Összefoglalás	64
8. Summary	65
9. Irodalomjegyzék	67
10. Saját publikációk jegyzéke	77
<i>Az értekezés témájában megjelent közlemények.....</i>	<i>77</i>
<i>Az értekezés témájától független közlemények.....</i>	<i>77</i>
11. Köszönetnyilvánítás	80

Rövidítések jegyzéke

17 β -HSD1,2	17 béta-hidroxiszteroid-dehidrogenáz 1, 2
AhR	arilhidrokarbon receptor
AOPP	advanced oxidation protein products
APC	adenomatous polypus coli gén (familiaris adenomatous polyposis egyik génmutációja)
ARID1A	AT-Rich Interaction Domain 1A, AT-gazdag interakciós domén 1A
ARNT	AhR nukláris transzlokátor protein
ATP	adenozin-5'-trifoszfát
Bcl-2	B-cell leukemia/lymphoma gene 2, B-sejt leukémia/limfóma gén 2
BMI	body mass index, testtömeg index
bMLH1	DNS hibajavító gén
BUBR1	Budding uninhibited by benzimidazole-related 1 szerin/threonin mitózis checkpoint-kináz
c-myc	protoonkogén
CD 4, 8, 16, 44, 163	cluster of differentiation, leukocyták sejtfelszíni markerei (4, 8, 16, 44, 163)
CNN1	calponin-1 gén
COX-2	ciklooxigenáz-2
CpG	a DNS transzkripció szabályozásában szerepet játszó, Citozin és Guanin tartalmú szekvenciák
CUSA	cavitron ultrasonic surgical aspirator
CXCR-4	4-es típusú kemokin receptor
Cyr61	cisztein gazdag protein- 61
DIE	mélyen infiltráló endometriózis
DUV	deep uterine vein
EGF	epidermális növekedési faktor
EGF	epidermális növekedési faktor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, enzim kapcsolt immunszorbens vizsgálat
Emi1	xenopus early mitotic inhibitor 1, korai mitózis inhibitor 1
EPC	endotheliális progenitor sejt
ER	ösztrogén-receptor

ERK1,2	extracellular signal related kinase 1,2, extracelluláris szingál-regulált kináz 1,2
FGF	fibroblaszt növekedési faktor
Flt-1	fms-szerű tirozin-kináz-1
FN1	fibronectin gén 1
GM-CSF	granulocyta-monocyta kolóniastimuláló faktor
GnRH	gonadotropin releasing hormone, gonadotropinfelszabadító hormon
HA	hialuronsav
HER-2	humán epidermális növekedési faktor receptor-2
HGF	hepatocyta növekedési faktor
HIF-1 α	hypoxia indukálta faktor 1 α
HMG-CoA-reduktáz	3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA-reduktáz
hMLH	DNS-mismatch hibajavító enzim
HNF-1 β	hepatocyta nukleáris faktor-1 β
HO	hem-oxigenáz
HPMA	N-2-hidroxilpropil-metakrilamid
HSP70b	hősokkfehérje 70b
HUVEC	humán umbilicalis véna endothél sejt kultúra
IFN- γ	interferon- γ
IGF-1	inzulinszerű növekedési faktor
IL-1, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL- 15, IL-17, IL-18	interleukinok
iNOS	indukálható nitrogén-monoxid szintáz
IP-10	interferon- γ indukált protein- 10
K-RAS	protoonkogén, a RAS/MAPK szignál útvonalon hat
KIR	killer sejt inhibitor receptorok
lacZ	béta-galaktozidáz enzimet kódoló gén
LDH	laktát-dehidrogenáz
LEA76	synulceineekkel részben homológ növényi protein
LOH	loss of heterozigosity, a heterozigótaság elvesztése
LOOH	lipid-hidroperoxid
LXA4	eikozanoid lipoxin A4

MAP	mitogén aktivált protein kináz
MCP-1, MCP-2	monocyta kemoattraktáns protein-1, monocyta kemoattraktáns protein-2
MDA	malondialdehid
MIF	makrofág migráció inhibitor faktor
MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9	mátrix-metalloproteázok
NAC	N-acetil-cisztein
NF κ B	nukleáris faktor κ B
NK-sejt	natural killer sejt
NO	nitrogén-monoxid
NOS	nitrogén-monoxid szintáz
ox-LDL	oxidált LDL
p53	tumorszuppresszor fehérje
PAI-1	plazminogén aktivátor inhibitor-1
PCB	poliklórozott bifenil
PCR	polymerase chain reaction, polimeráz lánreakció
PD-ECGR	vérlemezke eredetű endothél növekedési faktor
PDGF	vérlemezke eredetű növekedési faktor
PECAM	platelet endothelial cell adhaesion molecule, vérlemezke eredetű endothél sejtadhéziós molekula
PGE ₂ , PGF _{2α}	prostaglandin E ₂ , prostaglandin F _{2α}
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha, fosztatidilinozitol-4,5-bifoszfát-3 kináz katalitikus alegység α
PON-1	HDL-asszociált antioxidáns parooxonáz-1
PPAR- γ	peroxiszóma proliferátor aktivált receptor γ
PRA, PRB	progeszteron receptor A, B
PTEN	foszfatáz és tenzin homológ, tumorszuppresszor gén
PTGS-2	prostaglandin G/H szintáz és ciklooxygenáz gén 2
rAFS	revised American Fertility Society scoring system, az endometriózis stádiumbeosztására használt skála

RANTES	Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted, kemokin
ROS	reactive oxygen species, reaktív oxigén gyökök
SDF	stromalis sejt által derivált faktor
SF-1	szteroidogén faktor-1
sFlt-1	szolubilis fms-szerű tirozin-kináz-1
sICAM-1	szolubilis intercelluláris adhéziós molekula
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SNCG	γ -synuclein
SNP	single nucleotide polymorphism, pontmutáció
SOD	szuperoxid-dizmutáz
SP012	SNCG -inhibitor peptid
STD	sexually transmitted disease, szexuális úton terjedő betegségek
TCDD	2,3,7,8-tetrakloro-dibenzo-p-dioxin
TGF- β	transzformáló növekedési faktor- β
Tie-2	Tirozin-protein-kináz receptor-2
TIMP-2	MMP-2 szöveti inhibitor
TNF α	tumor nekrozis faktor α
TNP-470	szintetikus fumagillin analóg, antineoplasztikus hatású gyógyszerkészítmény
tPA	szöveti plazminogén aktivátor
uPA	urokináz plazminogén aktivátor
VE-kadherin	vaszkuláris endotheliális kadherin
VEGF	vaszkuláris endotheliális növekedési faktor
VEGF-A	vaszkuláris endotheliális növekedési faktor-A
VEGFR2	vaszkuláris endotheliális növekedési faktor receptor 2

1. Bevezetés

1.1. Az endometriózis definíciója, prevalenciája, tünettana

Az endometriózis egy ismeretlen etiológiájú, krónikus, ösztrogén-dependens nőgyógyászati betegség, amely becslések szerint a reprodukzív korú nők 10-15%-át, a menopauzában lévők 3-5%-át érinti [1, 2]. Definíció szerint a betegség endometriumhoz hasonló szövet (mirigy és/vagy stroma) méhüregen kívüli elhelyezkedésével jár [1, 3].

A betegséget először körülbelül 300 éve a húgyhólyag, a belek és a méh peritoneális felszínén jelentkező fekélyek formájában írták le [4]. A kórkép elnevezése Daniel Shroen német orvos nevéhez fűződik, aki 1690-ben első ízben használta az endometriózis kifejezést [5]. Azt, hogy a fekélyes elváltozások hátterében ektópiás endometrium áll, először 19. századi kutatók ismerték fel [4].

Makroszkópos megjelenés alapján az endometriózis további csoportokra osztható; superficialis (peritonális), endometrioma (csokoládé ciszta), valamint mélyen infiltráló endometriózis (DIE) típusokra [2]. DIE esetén az endometrium-szerű szövet – a szövethatárokat nem respektálva – a peritoneum szintjét minimum 5mm-re meghaladó mélységi terjedést mutat [6].

A peritoneumot érintő endometriotikus felrakódások további fenotípusokra oszthatók: vörös-erezett, fekete, fehér-fibrotikus, ún. „gunshot” lézió, átlátszó folyadéktartalmú vesicula, valamint Allen-Masters „ablak” [3, 7]. A peritoneális fenotípusok közül a vörös léziók tekinthetők a „legfiatalabbaknak”, ezek általában fiatalabb nőkben (20-25 éves korosztályban) fordulnak elő. Ezek a menstruáció időszakában végzett laparoszkoos beavatkozások során vérezhetnek [3]. A fekete színű peritoneális felrakódások a vörösekhez képest kevesebb mirigyállományt és stromát, több hegszövetet tartalmaznak, ezáltal a ciklikus hormonhatásokra kevésbé érzékenyek [3, 8]. A vörös és fekete léziók szövettani összehasonlítása során a vörös léziók jobb vérellátottsága igazolódott, melynek hátterében egyes szerzők nagyobb érátmérőket, mások kisebb érátmérők mellett nagyobb vaszkuláris denzitást feltételeznek [9]. A hisztológiai vizsgálatok során a fekete léziókban található erek érettebbnek imponáltak, ugyanakkor a vörös léziókban a mitózis index sokkal magasabb volt a fekete léziókhoz képest [9]. A fehér, fibrotikus felrakódások általában idősebb nőknél végzett beavatkozás során láthatóak (41-45 éves korosztály). Az Allen-Masters „ablaknak” nevezett léziók a peritoneális

közegben zajló ciklikus gyulladási reakció következményei, amelyek peritoneális defektust alakítanak ki [3].

Az endometriózis két fő tünete a fájdalom és a meddőség. Az endometriózis okozta fájdalom lehet katameniális, valamint krónikus jellegű, előbbi leggyakoribb megnyilvánulási formája a dysmenorrhoea. Ismert, hogy a fájdalmas menstruáció hátterében az esetek 50%-ában endometriózis áll [10]. A dysmenorrhoea mellett, vagy attól függetlenül a betegek dyspareuniát, dyscheziát és dysuriát, haspuffadást, székrekedést/hasmenést, fájdalmas bélmozgásokat, illetve ritkán haematocheziát és haematuriát is panaszolnak [2, 11]. A betegek egy részében ciklustól független, krónikus kismencedei fájdalom is előfordul [11]. Ismert, hogy a fájdalom intenzitása és a betegség kiterjedése között nincs egyértelmű összefüggés, így enyhe betegség is okozhat intenzív fájdalmat és fordítva [2, 11].

A kismencedei vegetatív idegfonatokat infiltráló DIE esetén a szerteágazó fájdalomi tüneteken túl vizeletürítési zavarokhoz is vezethet [12]. Célzott vizsgálatok során sürgető vizelési ingert, pollakisuriát, húgyhólyagizom görcsöket, inkontinenciát, húgyhólyag-hypaesthesiát, valamint klinikailag panaszmentes betegekben ún. „néma”, urodinámiai vizsgálattal igazolható eltéréseket is észleltek [12].

Nem számít ritkaságnak az sem, hogy az endometriózisban szenvedő beteg panaszmentes, ez esetben a betegség gyanúját a sikertelen gyermekvállalási szándék vetheti fel [2, 11]. Infertilitás az endometriózisban szenvedő nők 30-50%-ában fordul elő, hátterében egyrészt a betegséggel együtt járó összenövések következtében kialakuló tuba okklúzió, másrészt a megváltozott peritoneális milió által előidézett kedvezőtlen hatások állnak [13, 14].

Az endometriózisban típusos panaszokon túl egyes szerzők a felső légúti fertőzések, hüvelyi infekciók és a kismencedei gyulladás nagyobb előfordulási gyakoriságát is leírták az érintett betegekben [15]. A rosszindulatú folyamatok kérdéskörében történt vizsgálatok az endometriózis lehetséges malignus transzformációján túl egyéb, nem nőgyógyászati daganatok – így a non-Hodgkin lymphoma, emlő karcinóma – nagyobb incidenciáját is megfigyelték az endometriózisban szenvedőkben [15].

1.2. Az endometriózis életminőségre gyakorolt hatása, gazdasági és demográfiai jelentősége

Az endometriózisban érintett nők életminőségét mind a fájdalom, mind a meddőség kedvezőtlenül befolyásolja. A krónikus, valamint katameniális fájdalom ronthatja a munkahelyen nyújtott teljesítményt, növelheti a munkahelytől távolmaradással töltött napok

számát, ezáltal közvetlen és közvetett, negatív gazdasági hatásai vannak [16]. A 2013-ban Magyarországon végzett prospektív tanulmány eredményei szerint bár a megkérdezett betegek 67%-a aktív munkavállaló volt, 2,4%-ának azért nem volt aktív munkaviszonya, mert az endometriózissal összefüggő panaszai ezt nem tették lehetővé [16]. A munkából való távolmaradás és a csökkent munkahelyi teljesítmény gazdasági hatásán túl kiemelkedő jelentősége van a betegség diagnosztikájával, kezelésével és utánkövetésével kapcsolatos egészségügyi ellátás költségeinek is [16]. A gazdasági következmények mellett a betegség következtében kialakuló fájdalom szociális izolációhoz és hangulat-, valamint szorongásos zavarokhoz is vezethet [16].

A fejlett országokban a teljes fertilitási arányszám csökkenő tendenciát mutat. Míg az éves születésszám az Európai Unióra nézve az 1990-es évek közepén még több, mint 7 millió volt, értéke napjainkban kevesebb, mint 5 millió [17]. Ennek hátterében az infertilitás növekvő incidenciája is állhat. Az Egyesült Királyságban 1980-ban a először szülő nőknek 54%-a volt 25-35 év közötti és csupán 6%-a 35 évnél idősebb, a 2000-es években a 25-35 közti életkorú nők képezték az összes először szülés 58%-át, 17%-ban a primiparák 35 évnél idősebbek voltak [17]. Statisztikai adatok szerint a legnagyobb növekedési tendencia a 40 év fölötti gyermekvállalásban látható [17]. Az életkor előrehaladtával a fertilitást befolyásoló krónikus betegségek, többek között az STD-fertőzések és az aktív menstruációs ciklussal élő, fertilis korú nők életkorának előrehaladtával az endometriózis előfordulása is növekvő tendenciát mutat [17, 18]. Az infertilitás kapcsán végzett nőgyógyászati kivizsgálás a betegek 6-8%-ában vezet endometriózis diagnózishoz, krónikus kismencedei fájdalom hátterében pedig a betegek 30-80%-ánál igazolódik a betegség. Az endometriózis a női meddőség leggyakoribb oka [13].

1.3. Az endometriózis etiológiája

Az endometriózis oka mindmáig ismeretlen. A betegség multifaktoriális eredetű, kialakulásában mind a genetikai hajlam, anatómiai adottságok, immunológiai és endokrin eltérések, oxidatív faktorok, valamint különböző környezeti tényezők is szerepet játszhatnak [19-21].

1.3.1. Az endometriózis hereditabilitása

Az első irodalmi adat az endometriózis genetikai predispozíciójáról öt családon végzett vizsgálat alapján született 1943-ban és Goodall nevéhez fűződik [22]. Endometriózisban

szenvedő betegek első ágú nőrokonaiiban a betegség előfordulása 5,2-10,2% [3, 22]. Az öröklődés valószínűségét 51%-ra becsülik [3].

A betegség genetikai hátterét célzó vizsgálatok eddig több, mint 40 lókuszt, illetve SNP-t azonosítottak, amelyek hajlamosíthatnak endometriózis kialakulására [23]. Az azonosított gének sejtosztódást, proliferációt, adhéziót, illetve apoptózist szabályozó, tumorszuppresszor, detoxifikáló, gyulladással, oxidatív stresszel és autoimmunitással kapcsolatos, angiogenezis és extracelluláris mátrix remodelling szabályozásában szerepet játszó, valamint hormonális szabályozást irányító funkcióval bírnak [22, 24]. Az egyes mutációk jelenléte összefüggést mutathat a betegség súlyosságával is, így megfigyelték, hogy az FN1 SNP-je I-II. stádiumú betegségben volt inkább jelen, mint III-IV. stádiumban [24].

Az ismert mutációk és SNP-k hordozása ugyanakkor nem vezet minden esetben a betegség kialakulásához. Egyes hordozó páciensek sosem lesznek betegek, más, igazolt betegségben szenvedők pedig nem feltétlen hordozzák a jelen ismereteink szerint hajlamosító genetikai eltéréseket [22]. Ezért az egyes mutációk, valamint polimorfizmusok diagnosztikai értéke korlátozott és jelenlétük kritikával értékelendő [22].

A betegség kialakulására hajlamosító mutációk közül némelyek szerepe az endometriózis-asszociált ovarium karcinóma kialakulásában is felmerült. A bMLH1 és a PTEN expressziójának csökkenése növelheti az endometriomák malignus transzformációjának esélyét [20]. Vizsgálatok az endometriózis talaján kialakuló clear cell karcinómák további génmutációkkal (APC, p53, polo-like kinázok, Emi1, K-RAS) való asszociációját is leírták [20].

A jelenleg ismert leggyakoribb, endometriózisra hajlamosító polimorfizmusokat lsd. az 1. táblázatban.

1. táblázat. Az endometriózis kialakulására hajlamosító génpolimorfizmusok, valamint ismert lókuszaik [22-25]

Gén	SNP	Lókuszt
ATP1B1-F5	rs1209731	1q24.2
ATP6AP1L	rs13177597	5q14.2
BMF	rs4923850	15q15.1

CCDC170	rs1971256	6q25.1
CD109	rs1595344	6q13
CDKN2B-AS1	rs1537377	9p21.3
CDKN2BAS	rs1333049	
CEP112	rs76731691	17q24.1
COX-2	rs20417	
CYP17A1	rs743572	
CYP19	rs10046	
	rs700518	
CYP1A1	rs4646903	15q24.1
CYP1B1	rs1056836	
CYP2C19	rs24485	
	rs12248560	
DNM3	rs495590	1q24.3
ESR1	rs2234693	
	rs9340799	
ETAA	rs6546324	2p14
FAS	rs1431643	
	rs2037815	
	rs3740286	
	rs4064	
FN1	rs1250241	2q35
FSHB	rs74485684	11p14.1
GDAP1	rs10090060	8q21.11
GREB1	rs11674184	2p25.1
	rs13394619	
HEY2	rs2226158	6q22.31
HIF-1 α	rs11549465	
HLA-G	rs1632947	
	rs1233334	
ID4	rs760794	6p22.3
	rs12700667	7p15.2
IGF1	rs17727841	12q23.2
IGF2BP3	rs62468795	7p15.3

IL-10	rs1800871	
IL-16	rs4072111	
	rs1131445	
	rs11556218	
IL-1A/2q13	rs6542095	
	rs101167914	
IL12B	rs17860508	
KAZN	rs10928050	
KDR	rs1903068	4q12
LAMA5	rs2427284	
LILRB1	rs41308748	
LILRB2	rs383369	
LINC00339-WNT4	rs2235529	
	rs12037376	1p36.12
MAP3K4	rs144240142	
MLLT10	rs1802669	10p12.31
MUC2	rs10794288	
	rs10902088	
MUC4	rs882605	
	rs1104760	
	rs2688513	
	rs2258447	
NGF	rs12030576	1p13.2
OSR2-VPS13B	rs64686654	8q22.2
PDL1M5	rs2510770	4q22.3
PLGF	rs2268613	
RIN3	rs7151531	14q32.12
RND3-RBM43	rs1519761	
	rs6757804	
RNLS	rs796945	10q23.31
SKAP1	rs66683298	17q21.32
SLC19A2	rs1894692	1q24.2
SYNE1	rs71575922	6q25.1
	rs74491657	7p12.3

TEX11-SLC7A3	rs13441059	Xq13.1
TP53	rs1042522	
TYK2	rs34536443	
VEGF	rs699947	
	rs1570360	
	rs9582036	
VEZT	rs4762326	12q22
WNT4	rs7521902	
WT1	rs7924571	11p13

1.3.2. A környezeti tényezők szerepe az endometriózis kialakulásában

Bár a környezeti expozíció szerepe a hosszú utánkövetés (intrauterin élet, gyermek- és felnőttkor) problematikus kivitelezhetőségének köszönhetően korlátozottan vizsgálható, ismert néhány olyan ágens, amelynek jelenléte hajlamosíthat endometriózis kialakulására [2].

Ezek közül a TCDD (2,3,7,8-tetrakloro-dibenzo-p-dioxin), valamint a hozzá igen hasonló toxicitású PCB-k (poliklórozott bifenilek) szerepét vizsgálták [2]. Koninckx és mtsainak tanulmánya szerint a dioxin-szint a belga lakosság körében a legmagasabb világszerte és ezzel párhuzamosan az endometriózis prevalenciája is meghaladja a populációban ismert statisztikai átlagot [19]. Egyes szerzők a dioxin expozíció mértéke és az endometriózis súlyossága között is összefüggést feltételeznek [26]. Ugyanakkor a dioxin kóroki szerepe önmagában nem bizonyított, feltételezhető, hogy egyéb ágensekkel szinergizmusban járulhat hozzá a betegség kialakulásához [19].

A PCB-ket szigetelő folyadékként alkalmazták hűtők, kondenzátorok és transzformátorok gyártásánál, és bár az Amerikai Egyesült Államok előállításukat 1976-ban megszüntette, igen hosszú felezési ideje és lipofil tulajdonsága miatt jelentősen felhalmozódott a környezetünkben és a táplálékláncban, főként húsok, máj és tejtermékek zsírtartalmában [2, 27, 28]. Emberi expozíció elsősorban az említett táplálékok fogyasztása útján, dioxin expozíció továbbá tamponhasználat útján is lehetséges [2, 29]. A PCB-k és a TCDD az AhR ligandjai, melyhez kötődve a receptor a sejtmagba transzlokálódik és az ARNT-vel heterodimer komplexet képezve egyes, ún. dioxin-reszponzív régiókon hatva befolyásolhatja a génexpressziót [2, 27]. Az AhR egy ún. árva receptor, fiziológias funkciója nem ismert, azonban számos környezeti toxin képezheti ligandját [19, 27]. Jelenlétét igazolták a

placentában, eutóp és ektópiás endometrium szövetben, valamint egyes tumorokban is [19]. In vitro körülmények között kimutatták, hogy a TCDD fokozta egyes mátrix metalloproteázok expresszióját endometriózis sejt kultúra modellben, valamint mind a PCB-k és a TCDD is serkentheti egyes proinflammatorikus citokinek expresszióját [2, 19]. Egyes vizsgálatok felvetették a dioxin aromataz enzim indukciót serkentő hatását is [27]. Mindezekon túl az AhR az ER-okon keresztüli hormondependens jelátviteli folyamatokat is befolyásolhatja [27].

A PCB-ken túl egyes növényvédő- és rovarirtó szerek szerepét is összefüggésbe hozták az endometriózis kialakulásával, melyek szervezetbe kerülése zöldség és gyümölcs fogyasztás útján lehetséges [28].

1.3.3. Az alimentáris faktorok jelentősége endometriózisban

Ismert, hogy a gyulladáscsökkentő faktorokat, az ösztrogén-szinteket, a menstruációs ciklust és a dysmenorrhoea hátterében álló különböző prosztaglandinok szintjét táplálkozási szokásaink befolyásolják [2, 28]. A fokozott zsírbevitelt összefüggésbe hozták hormon-dependens daganatok (emlő- és endometrium karcinóma) incidenciájával [28]. A növényi olajokban található n6 zsírsavak a prosztaglandin szintézis serkentésével súlyosbíthatják, míg a tengeri olajokban található n3 zsírsavak, a magnézium-, illetve B-vitamin komplex készítmények és az omega3- zsírsavak gyulladáscsökkentő hatásuk révén, a prosztaglandin szintézis csökkentésével mérsékelhetik a lokális gyulladást és ezáltal a betegség által előidézett panaszokat is [2].

Míg az ösztrogén hatással bíró, környezetben előforduló vegyületek alacsony affinitással kötődnek az ösztrogén-receptorokhoz, az ún. fitoösztrogének szerepe nem elhanyagolható, mert bár biológiai hatásuk elmarad az endogén ösztrogénekétől, nagy mértékű fogyasztásuk hatással lehet a reprodukív funkciókra [19]. Magas fitoösztrogén tartalommal bír a szója, a lencse, a csicszeriborsó, a bab, valamint egyes gyümölcsök [19]. Mivel a fitoösztrogének mind receptor-mediált, mind receptortól független, ösztrogén-agonista és antagonistá hatással is bírnak, szerepük az endometriózis kialakulásában és progressziójában ellentmondásos [19]. Egyes irodalmi adatok összefüggést igazoltak a magas fitoösztrogén bevitel és a súlyos endometriózis előfordulása között. I-II. stádiumú endometriózisban is hasonló korreláció igazolódott [30].

Endometriózisban szenvedő nők vizsgálata során alacsonyabb A-, C-, E- vitamin szérumkoncentrációt, valamint cink és réz szinteket észleltek [31]. Ismert, hogy mikrotápanyagok (B12-vitamin, folát, cink) csökkenthetik egyes, endometriózisban fontos

szerepet játszó gének (SF-1, ER β) expresszióját, a CpG szigetek metilációját befolyásoló hatásuk révén [32]. Egyes, endometriózisban emelkedett oxidatív stressz-markerek (malondialdehid, lipid-peroxidok) szérumkoncentrációjának csökkenését, valamint antioxidáns hatású enzimek (glutathion-peroxidáz, szuperoxid-dizmutáz) aktivitásának emelkedését tapasztalták a betegekben, magas antioxidáns tartalmú étrend két-három hónapos alkalmazását követően [31]. A magas antioxidáns tartalmú étrend összeállítása során azok természetes beviteli forrásait preferálták tekintettel arra, hogy a szintetikus antioxidánsok szöveti kiürülése gyorsabbnak imponál, ezáltal hatékonyságuk elmarad a természetes származékoktól [31].

A táplálkozási szokások és az endometriózis prevalenciája közötti összefüggést számos kutatócsoport vizsgálta [28, 30-32]. Az elvégzett vizsgálatok elsősorban kérdőíveken alapulnak, az eredmények ugyanakkor az országok közötti étkezési szokásban tapasztalt különbségek, illetve ugyanazon élelmiszerek eltérő összetétele miatt korlátozottan értékelhetők. Számos vizsgálatban tapasztaltak egymással ellentmondásos eredményeket.

A 2. táblázat a legszélesebb körben vizsgált táplálékok endometriózis rizikóval való összefüggéseit, valamint potenciális hatásmechanizmusait szemlélteti.

2. táblázat. Egyes táplálék összetevők összefüggése az endometriózis kialakulásával és potenciális mechanizmusai [28, 30, 32, 33]

Táplálék komponens	Endometriózis rizikóra gyakorolt hatás	Feltételezett mechanizmus
zöldségek	kétséges ↓	génexpressziót módosító hatás DNS metiláció útján
gyümölcsök	ellentmondásos	PCB/növényvédő/rovarirtó tartalom révén (a hatás a gyümölcsök meghámozásával/organikus termékek fogyasztásával ellensúlyozható lehet)
répa, β -karotin, A-vitamin	kétséges	ROS-produkció, sejtosztódás ↑
C- és E-vitamin	kétséges ↓	antioxidáns hatás
vörös hús (telített zsírok)	kétséges ↑	ösztradiol plazmakoncentrációja ↑

vaj (telített zsírok)	kétséges ↑	ösztadiol plazmakoncentrációja ↑
oliva olaj (egyszeresen telítetlen zsírok)	kétséges ↓	antioxidáns hatás
hal, omega-3 és többszörösen telítetlen zsírok	kétséges ↓	PGE ₂ és citokin koncentrációkat csökkentik, in vitro ↓ az endometrium- sejtek túlélése, állatmodellben ↓ az endometriotikus felrakódások átmérője
omega-6 zsírok	kétséges ↑	proinflammatorikus PGE ₂ és PGF _{2α} koncentrációja ↑
transz zsírok	kétséges ↑	gyulladásos markerek szérum koncentrációja ↑
D-vitamin	kétséges ↓	antiinflammatorikus IL-10 szekréció ↑, proinflammatorikus IL-17 ↓
rostok	kétséges ↓	ösztrogén expresszió és ösztrogénszintek ↓
kávé	kétséges ↑	korai follikuláris fázisban ösztrogének koncentrációja ↑, SHBG koncentráció ↑

1.4. Az endometriózis pathomechanizmusa

Az endometriózis pathomechanizmusának magyarázata céljából több hipotézis született, amelyek „non-endometriális” és „endometriális” eredet szerint további csoportokra oszthatók. A „non-endometriális” hipotézisek közé a coeloma-metaplázia, az indukciós-elmélet, a Müller-remnantok kóroki szerepe, a metasztázis- elmélet, az embrionális fejlődés zavarából adódó endometriózis kialakulás elmélete, valamint az őssejtek szerepét hangsúlyozó elméletek tartoznak [3-5, 18, 34].

1.4.1. Sampson retrográd menstruációs elmélete

Az endometriózis kialakulásának magyarázatául szolgáló elméletek közül a legszélesebb körben az „endometriális”, retrográd menstruációs elmélet ismert, amely Sampson nevéhez fűződik (1927) [3].

A retrográd menstruáció jelenségét műtéti tapasztalatok alapján először 1938-ban igazolták: menstruáció időszaka alatt végzett laparotomiák során azt észlelték, hogy a menstruációs vér a petevezetékeken keresztül a hasüregbe is ürül [34]. Vizsgálatok igazolták, hogy a retrográd menstruáció során a hasüregbe ürülő menstruációs vér életképes sejteket, szövetfragmentumokat tartalmaz [9]. Napjainkban a retrográd menstruáció prevalenciáját 76-90%-ra becsülik [3, 35]. A menstruációs vér anterográd áramlását akadályozó tényezők (méhnyak-szűkület, méhüregi sövény) fennállása esetén a vér retrográd áramlásának kockázata emelkedik és ezáltal az endometriózis incidenciája nő [3, 4, 36].

A menstruációs endometriumból származó fragmentumok megtapadása egy ún. auto-transzplantációs mechanizmusként is értelmezhető, azonban a retrográd menstruáció útján a kismedencébe ürülő endometrium-fragmentumok megtapadásának biológiai háttere továbbra is intenzív kutatások tárgyát képezi [4, 5]. TeLinde és Scott főemlősökön végeztek vizsgálatokat, amely során a majmok uterusát „kifordítva” az endometriális felszín direkt kontaktusba került a kismedencei peritoneummal. „Second-look” műtétek kapcsán kiterjedt kismedencei összenövéseket, szövettani vizsgálat során pedig endometriózis jelenlétét igazolták a majmok 50%-ában [4]. Egy másik állatkísérletes modellben, páviánok retroperitoneális terébe menstruációs vérmintát injektáltak. Endometriózis kialakulását észlelték az összes vizsgált esetben, 12 hónapos obszervációt követően továbbá a léziók progresszióját is észlelték 4-ből 3 esetben, a korábbi befecskendezés területén [4]. Ridley és Edwards 1958-ban publikálták azon megfigyelésüket, miszerint menstruációs vérmintákat hasfali zsírszövetbe injektálva, 3-6 hónappal a primer beavatkozást követően a pácienseken elvégzett hasfali excisiót követő szövettani feldolgozás számos beteg esetén endometriózis kialakulását igazolta [4].

Megfigyelték, hogy az endometriotikus felrakódások eloszlása a kismedencében típusos mintázatot követ, így jellegzetes a bal oldali dominancia, illetve a hátsó kompartment érintettsége. A kismedencei endometriotikus felrakódások anatómiai eloszlása a peritoneális folyadék áramlásával mutat összefüggést, hiszen a kismedence bal oldalán elhelyezkedő szigmbél a folyadék szabad mozgását részben akadályozva stasishoz vezet, amely kedvez a peritoneális léziók kialakulásának. Továbbá retroflexio uteri esetén is nagyobb endometriózis prevalenciával számolhatunk azáltal, hogy hátrahajló méh a peritoneális folyadék szabad kismedencei áramlását szintén akadályozhatja [3]. A menstruáció retrográd áramlása, illetve a peritoneális folyadék kismedencei áramlásának esetleges akadályozottsága azonban nem magyarázza teljes mértékben az endometriózis kialakulását. Statisztikai adatok szerint a

retrográd menstruáció a női populáció körülbelül 76-90%-át érinti, ugyanakkor az endometriózis prevalenciája 10-15%-ra tehető [1, 3].

1.4.2. Non-endometriális elméletek

1.4.2.1. Coeloma- (metaplázia) elmélet

A Meyer nevéhez fűződő coeloma-elmélet szerint endometriózis kialakulhat a kismedencei peritoneum metapláziájának köszönhetően is [8]. A metaplázia- elmélet magyarázhatja az ovarialis és peritoneális endometriózis kialakulását, ugyanakkor a jelenség egyéb mesothél felszínnel bíró régiókban is előfordulhat, így például a pleuralis endometriózis forrása is lehet [3, 4, 18]. A metaplázia-elmélet a kismedencétől távoli endometriózis formák, a prepubertásban, valamint a férfiakban jelentkező endometriózis magyarázatául is szolgálhat [4, 34].

1.4.2.2. Az indukciós elmélet

Az indukciós elmélet a coeloma-elmélet „továbbfejlesztett” változata, amely arra a kérdésre keresi a választ, hogy milyen stimulus állhat a metaplázia folyamatának hátterében. Egyes feltevések szerint a menstruációs vér tartalmazhat metapláziát provokáló faktorokat [4, 21]. Mások endokrin és/vagy immunológiai hatások szerepét feltételezik [3].

1.4.2.3. A Müller-remnantok szerepe

A Müller-remnantok szerepét (ún. müllerianózis) hangsúlyozó elmélet szerint az embrionális fejlődés során kialakuló női belső genitáliák mellett fennmaradó ún. Müller-remnantok a pubertáskorban induló ösztrogén-stimulus hatására endometrium-irányú differenciálódást mutathatnak [3, 18]. A müllerianózist elsősorban a Douglas területén elhelyezkedő endometriózis kóredetében tartják lehetséges oki tényezőnek [3, 18]. Tekintettel arra, hogy az embrionális fejlődés során, a gonádok fejlődésének indifferens szakaszában mindkét gonád elődjei megjelennek, a későbbi endometriózis forrásául szolgáló Müller-remnantok esetenként férfiakban is előfordulhatnak [34]. Így ezek a férfiakban jelentkező,

ritkaságszámba menő endometriózis és endometrium karcinóma forrásaiként is szolgálhatnak [4].

1.4.2.4. A metasztázis-elmélet

A metasztázis elmélet szerint az endometrium fragmentumok limfogén/haematogén disszemináció útján is endometriózis kialakulásához vezethetnek [3]. Állatkísérletes modellben nyulak érrendszerébe endometrium-szövetet juttattak, melynek eredményeként az állatokban pulmonalis endometriózis kialakulását észlelték [34].

A limfogén-terjedés lehetősége (Halban-elmélet) magyarázhatja azt a megfigyelést, hogy endometriózis kapcsán végzett műtéteket követően a betegség jelenlétét szövettanilag nemcsak az eltávolított specimenelekben, hanem az akcidentálisan eltávolított nyirokcsomók egy részében is igazolták [3, 4]. A nyirokcsomók endometriózis általi érintettsége irodalmi adatok szerint 6,7-29%-ra tehető [4]. A limfogén terjedés a méhet, ovariumokat, petevezetőket, kismedencei és hüvelyi nyirokcsomókat, veséket és köldököt összekötő, igen gazdag nyirokér-hálózat útján válhat lehetségessé [4].

A metasztázis-elmélet tűnik a távoli lokalizációjú, ritka endometriózis-típusok (tüdőparenchyma, csontok, agy, perifériás idegek, izomzat) legkézenfekvőbb magyarázatának [3, 4].

1.4.2.5. Az embrionális fejlődés zavarát hangsúlyozó elmélet

A 19. és a 20. században több kutató – többek között von Recklinghausen és Russel is – felvetette az embrionális fejlődés zavara következtében kialakuló apró defektustok kóroki szerepét endometriózis kialakulásában [5, 8].

Signorile és mtsai leány magzatokon végzett boncolások során az esetek szignifikáns hányadában ektópiás endometrium jelenlétét igazolták, amelyek lokalizációja (rectovaginalis septum, rectum lamina muscularis propriája, az uterus fala), valamint előfordulási gyakorisága a „felnőttkori” endometriózis elhelyezkedésével és prevalenciájával kifejezett korrelációt mutatott [5].

1.4.2.6. Az őse- és progenitor sejtek kóroki szerepét hangsúlyozó elmélet

Az őssejtek specifikus jellemzője, hogy osztódásuk során a totipotens sejtutódokon túl a differenciálódás irányába haladó, ún. leánysejtek képzésére is képesek. Egyes feltételezések szerint az endometriózis kialakulásának hátterében ős- és progenitor sejtek is állhatnak [5, 34].

Az endometriális eredetű ős- és progenitor sejtek az eutóp endometrium stratum basaléjában helyezkednek el [5]. Kimutatták, hogy endometriózisban szenvedőkben a retrográd menstruáció mennyisége (térfogata) az egészséges kontrollokhoz képest nagyobb, amely az ős- és progenitor sejtek nagyobb arányú kismencedei megjelenését eredményezi [34].

Az endometriális ős- és progenitor sejteken túl egyes szerzők szerint a nem endometriális-eredetűek is szerepet játszhatnak az endometriózis kialakulásában. Du és Taylor endometriózis állatmodellen végzett kísérlete során LacZ transzgénikus egerek ektópiás endometriumába nem endometriális eredetű ős- és progenitor sejteket juttattak. Megfigyelték, hogy a nem endometriális őssejtek 0,04%-a epitheliális, 0,1%-a pedig stromális irányú differenciálódást mutatott [34].

Egyes feltételezések szerint a Müller-remnantokban elhelyezkedő ős- és progenitor sejtek differenciálódása is hozzájárulhat az endometriózis kialakulásához [34].

Az őssejtek szerepét hangsúlyozó elmélet magyarázhatja a Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser szindrómában szenvedő betegek, a férfiak, valamint a metasztázis útján távoli lokalizációban elhelyezkedő endometriózis típusok kialakulását is [3, 34].

Javert nevéhez fűződik a fenti elméletek kombinációjából alkotott, ún. „összetett elmélet”, amely magában foglalja a retrográd menstruáció által megteremtett implantáció, a hematogén/limfogén disszemináció és a direkt propagáció elméletét [4].

Nissole és Donnez érvelése szerint a különböző elhelyezkedésű endometriózis-típusok pathomechanizmusának háttere eltérő lehet. Feltevésük szerint a peritoneális endometriózis elsősorban a retrográd menstruáció általi implantációból, az ovariális a coeloma-metapláziát követő invaginációból, míg a rectovaginalis, mélyen infiltráló endometriózis a Müller-remnantokból származhat [4].

1.5. Az ektópiás endometrium fragmentumok implantációjának molekuláris háttere

Menstruációs időszakban végzett műtéti beavatkozások a retrográd menstruáció magas (76-90%) előfordulási gyakoriságát igazolták [3]. Non-invazív diagnosztika hiányában az endometriózis prevalenciája feltételezhetően alábecsült, a rendelkezésre álló irodalmi adatok szerint a fertilis korú női populáció körülbelül 10-15%-a szenved a betegségtől [1].

Ahhoz, hogy a retrográd menstruáció során a kismedencébe „ürülő” méhnyálkahártya-szerű szövet meg tudjon tapadni a hashártyán, valamint bizonyos esetekben mélyebb infiltrációt is mutasson, további tényezők együttes jelenléte szükséges, melyek intenzív kutatások tárgyát képezik.

1.6. Az endometriózisban jellegzetes kismedencei hormonális milió

Az endometriotikus szövetben az eutóp endometriummal ellentétben aromataz expresszió jelenlétét, valamint utóbbihoz képest csökkent 17β -HSD2 expressziót igazoltak, melyek a lokális ösztrogén koncentráció emelkedése irányába hatnak [3, 37, 38]. Az ösztron potensebb hatású ösztradiollá történő koverzióját katalizáló 17β -HSD1 expressziója endometriózisban szintén magasabb, amely tovább fokozza a lokális hiperösztrogenémiát [38].

Endometriózisban a helyzetet tovább súlyosbítva az emelkedett ösztrogén szinteket kiegyensúlyozni hivatott progeszteron-hatás is több ponton akadályozott. Egyrészt, az endometrium progeszteron hatásra adott szekréciós átalakulása endometriózisban szenvedő betegek egy részében nem valósul meg. Másrészt, egyes, progeszteronra adott választ szabályozó gének DNS-metilációja endometriózisban megváltozik. Mindezek, valamint az inhibitor hatású PRA jelenléte és a stimuláló hatással bíró PRB hiánya, továbbá a progeszteron receptor génjét érintő polimorfizmusok mind hozzájárulhatnak a betegek egy részében jellemző progeszteron-rezisztenciához [3, 39].

1.7. A peritoneális folyadék, valamint az endometriózist képező endometrium jellemzői

A peritoneális folyadék a szérum transzszudátumából, valamint az ovariumok exszudátumából tevődik össze [8]. A petefészekeken keresztüli exszudáció döntően a ciklus folliculáris fázisában megy végbe az emelkedett ösztrogén szintek vaszkuláris permeabilitást fokozó hatásának köszönhetően [8]. A peritoneális folyadék gyulladáshoz vezető citokineket, növekedési faktorokat, szteroid hormonokat, proangiogenikus faktorokat, endometrium fragmentumokat és vörösvértesteket tartalmaz [40]. Fiziológiai körülmények között a peritoneális folyadék sejtkoncentrációja nagyobb, mint 1×10^6 db/cm³. A peritoneális folyadék sejtes elemei között a makrofágok dominálnak, a sejtes frakciót ezen felül lymphocyták és lesodródott mesothél sejtek alkotják [4].

Kimutatták, hogy I. és II. stádiumú endometriózisban a peritoneális folyadék fehérvérsejt-koncentrációja magasabb, mint egészséges kontrollokban [4]. A magasabb sejtszám

ugyanakkor nemcsak endometriózisban, hanem ismeretlen eredetű meddőségben szenvedő betegekben is megfigyelhető volt, bár amennyiben endometriózis is fennállt, a sejtes elemek koncentrációja a peritoneális folyadékban magasabb volt [4]. A leukocyták között makrofágok, helper T-sejtek és NK-sejtek fordulnak elő a legnagyobb számban. Hallney és mtsainak megfigyelése szerint a peritoneális folyadék sejtkoncentrációja fordított korrelációt mutat az endometriózis stádiumával [4]. A peritoneális folyadék összetételének fontos szerepet tulajdonítanak a léziók – főképp a superficialis, peritoneális endometriotikus felrakódások – proliferációjának és progressziójának szabályozásában [41].

Endometriózis esetén fokozott proliferációs, valamint csökkent apoptotikus hajlamot igazoltak. Egyes tanulmányok a sejthalált gátló Bcl-2 gén expressziójának fokozódását találták az endometriózisban szenvedő betegek eutóp és ektópiás endometriumában, ugyanakkor ezzel ellentmondásos eredmények is megtalálhatók az irodalomban [3, 27, 42, 43].

1.8. A citokinek, növekedési faktorok, a COX-2 és prosztaglandinok szerepe

Ismert, hogy endometriózisban szenvedő betegek peritoneális folyadékának sejtkoncentrációja az egészséges kontrollokhoz képest magasabb, és ennek döntő hányadát fehérvérsejtek teszik ki. A peritonális leukocyták által termelt növekedési faktorok és citokinek speciális kismencedei miliót teremtenek, amely hozzájárulhat az adhézio-invázio folyamatához [4].

Peritoneális folyadék analízis egyes citokinek (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF α , GM-CSF) és a makrofágok által termelt növekedési faktorok (TGF- β , IGF-1, HGF, VEGF) emelkedett szintjét igazolta endometriózis fennállása esetén [4, 44-46]. A TNF α a makrofágokra gyakorolt további stimuláló hatása révén pozitív visszacsatolási kört teremt, amely a gyulladásos citokin-termelés expanzív növekedéséhez vezet [4]. A peritoneális miliőre jellemző emelkedett citokin-koncentráció több úton is hozzájárul az endometriózis kialakulásához és progressziójához. Egyes vizsgálatok az endometriózisos felrakódások proliferációjának, differenciálódásának, valamint az adhézio kialakulásának hátterében a citokinek kóroki szerepét feltételezik [4, 44]. Az ektópiás endometrium proliferációjában a TNF α direkt szerepet játszhat. A betegségre jellemző csökkent IFN- γ koncentráció szintén hozzájárulhat a sejtek ektópiás implantációjához és túléléséhez [47].

A COX-2 fiziológiás körülmények között alig, azonban egyes patológiás folyamatokban fokozottan termelődik. Ismert, hogy az endometriotikus felrakódások COX-2 expressziója fokozott az eutóp endometriumhoz viszonyítva [48]. COX-2-t az endometrium glanduláris

epithéliuma és a stroma is termel [48, 49]. Endometriózis esetén továbbá a peritoneális makrofágokban is fokozott COX-2 expressziót mutattak ki [3]. A COX-2-t kódoló PTGS-2 gén egyes pontmutációinak előfordulása összefüggést mutat az endometriózis incidenciájával és progressziójával, illetve a betegséggel összefüggő fájdalommal. Így a -1195-ös lókuszon történő G/A bázis csere esetén az endometriózis kialakulásának kockázata több, mint kétszeres, a -765G/C jelenlétét pedig a közép súlyos/súlyos endometriózis agresszívabb fenotípusával hozták összefüggésbe [48]. A fenti genetikai hajlamosító tényezőkön túl a betegségre jellemző emelkedett ösztrogén-szintek és a magas gyulladáshoz kapcsolódó citokin koncentráció is a COX-2 expresszió fokozódásának irányába hat [48].

A COX-2 overexpressziója, valamint az ektópiás endometrium által termelt TNF α egyes prostaglandinok (PGE₂, PGF_{2 α}) magasabb peritoneális koncentrációjához vezet. Az endometriózisra jellemző peritoneális gyulladáshoz kapcsolódóan az, hogy a PGE₂ az aromatáz expresszióját is fokozza, tovább serkenti a lokális ösztrogén termelést, valamint a COX-2 expressziót, ezáltal pozitív visszacsatolási kört képez. Mindezen túl a PGE₂ fokozza a VEGF-expresszióját is [3, 38, 46, 49]. Endometriózisban szenvedő betegek peritoneális folyadékában emelkedett PGE₂ koncentrációt észleltek és a koncentráció mértéke a betegség súlyosságával is korrelált [49]. HUVEC sejtkultúrában a PGE₂ az MMP-2 aktivitását is fokozta [49]. A PGE₂ a léziók növekedését is serkenti, a betegség pathogeneziséhez tehát számos ponton hozzájárul [38]. Mindezeket túl a nociceptorok aktivációjával, a fájdalomküszöböt csökkentve az endometriózissal összefüggő krónikus kismencedei fájdalom kialakulásában direkt kóroki tényező lehet, valamint az uterus kontraktilitását fokozva a dysmenorrhoea kialakulásához is hozzájárulhat [48].

A gyulladáshoz kapcsolódó kismencedei miliót teremtő hatásán túl a COX-2 egyéb útvonalakon is részt vehet az endometriózis pathogenezisében. Számos ismert hatásán túl a PGE₂ anti-apoptotikus hatású, ezáltal az ektópiás endometrium szigetek kismencedei túlélését is elősegítheti. A COX-2 közvetett apoptózis-ellenes hatását állatkísérletes modellben is megerősítették: egér endometriózis modellben COX-2-inhibitor alkalmazása az endometriózisos léziók apoptózisának fokozódását, proliferációjának, migrációjának és inváziójának csökkenését eredményezte [48].

A COX-2 a VEGF és az MMP termelésre gyakorolt hatása által a neoangiogenezist is több ponton befolyásolhatja [48]. A VEGF fokozza az erek vaszkuláris permeabilitását, ezáltal számos olyan kemotaktikus molekula (RANTES, IL-8, MCP-1, MCP-2, eotaxin) felszabadulását segíti elő, amelyek hozzájárulnak a leukocyták toborzásához [9, 38]. A COX-2 serkenti az alacsony cytotoxicitási potenciálú CD16-NK sejtek termelődését, melyek

hozzájárulhatnak a léziók „idegen” miliőben történő túléléséhez [48]. Csökkent PTGS2/COX-2 expresszió esetén a petesejtminőség javulását is megfigyelték, így feltételezhető, hogy az enzim aktivitása indirekt módon a fertilitásra is hatással lehet [48].

1.9. Az oxidatív stressz szerepe az endometriózis pathogenezisében

1.9.1. Az oxidatív stressz

Az oxidatív stressz a szervezetben fiziológias körülmények között termelődő reaktív oxigéngyökök (ROS) és az azokat hatástalanító antioxidáns rendszer egyensúlyzavarának következménye. Az oxidatív gyökök egyes, elsősorban termékenységet (oocyta-érést, megtermékenyítést, embryo fejlődést) befolyásoló folyamatokban fiziológias szabályozó szereppel bírnak, ugyanakkor excesszív jelenlétük számos makromolekula (lipidek, fehérjék, nukleinsavak, szénhidrátok) szerkezetének károsodásához vezethet [20, 50]. A makromolekulákra gyakorolt toxikus hatás a sejtfunkciós és fehérje-funkciós folyamatok zavarához, valamint a lipid-peroxidáció révén a sejtmembránok destabilizálásához, fokozott sejtadhézióhoz és makrofág-aktivációhoz vezethet [32, 50]. A ROS az NFκB transzkripciós faktoron keresztül számos, gyulladásban szerepet játszó, angiogenezist, növekedést és adhéziót szabályozó és antiapoptotikus faktor, továbbá a NOS és a COX-2 gén expresszióját is befolyásolja [50-52]. Endometriózis fennállása esetén mind az endometriotikus léziókban, mind a peritoneális makrofágokban emelkedett NFκB aktivációt igazoltak [51].

1.9.2. Oxidatív stressz endometriózisban

A retrográd menstruáció során kismedencébe ürülő vörösvértestekből szabad vas, valamint hemoglobin szabadul fel, melyek közül előbbi kifejezett, utóbbi kevésbé potens ROS-képző tulajdonsággal bír [50]. Az erythrocyták lízise során felszabaduló hemoglobin eliminációját a haptoglobin mind direkt kötéssel, mind a makrofágok CD163 receptorához való kötődés mediálásával elősegíti [50]. A hemoglobin és a hem hem-oxigenáz (HO) általi metabolizmusa során elemi vas (Fe^{2+}) szabadul fel, az elemi vas pedig a Fenton-reakció ($Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH$) útján ROS felszabadulásához vezet [53, 54]. Az elemi vas ferritin formájában raktározódik a makrofágokban, valamint transferrinhez kötődve kerül vissza a keringésbe [50]. Endometriózisban szenvedő betegek peritonális folyadékában emelkedett szabad vas, hemoglobin és ferritin szinteket, a makrofágok emelkedett haptoglobin-

szaturációját és transferrin-expresszióját detektálták [53]. Állatkísérletes megfigyelések szerint a peritoneális folyadék emelkedett elemi vas és következményes ROS tartalma hozzájárulhat az endometriotikus léziók proliferációjához és ezáltal a betegség progressziójához [53]. Egyes megfigyelések szerint a peritoneális folyadék emelkedett elemi vas tartalma az akroszóma-reakciót akadályozva az endometriózissal társuló meddőség, az oxidatív stressz továbbá az endometriózis talaján kialakuló petefészek karcinómák pathogenezisében is szerepet játszhat [52, 53].

Mind vasat raktározó makrofágok, mind vas-konglomerátumot tartalmazó depozitumok felhalmozódását megfigyelték endometriózisban [50, 53]. Oxidatív stressz biomarkerek jelenlétét célzó vizsgálatok 23 marker szignifikáns emelkedését igazolták a betegség fennállása esetén, az egészséges kontrollokhoz viszonyítva [50]. A betegek szérumban az oxidatív stressz elleni védelemben szerepet játszó HSP70b chaperon fehérje és a lipidperoxidáció markereiként ismert malondialdehid (MDA) és lipid-hidroperoxidok (LOOH) emelkedett koncentrációját mutaták ki [50, 53]. Egyes biomarkerek koncentrációja a betegség súlyosságával is korrelációt mutatott, szignifikáns emelkedést mutatva DIE esetén, míg nem szignifikáns emelkedést peritoneális és ovariális endometriózisban [50]. A betegek peritoneális folyadékában emelkedett AOPP, nitrát és nitrit, valamint ox-LDL koncentrációt is észleltek, melyek szintje előrehaladottabb betegségben magasabb volt [53]. Az AOPP-k koncentrációja továbbá a betegek által panaszolt fájdalom súlyosságával is korrelált [53]. Hasonlóan a szérumban tapasztaltakhoz, a MDA és a LOOH, valamint további oxidatív markerek (8-hidroxi-2-deoxiguanozin, 8-izoprosztán, 8-izo- PGF_{2α} és 25-hidroxikoleszterol) koncentrációi peritoneális folyadékban is emelkedettek voltak endometriózis fennállása esetén [53]. Az érintett betegek folliculáris folyadék összetételét vizsgálva emelkedett ROS, MDA és NO koncentrációkat igazoltak, melyeknek az azzal összefüggő petesejtminőség-romlás, valamint infertilitás vonatkozásában is jelentőségük lehet [53].

Tekintettel arra, hogy a retrográd menstruáció jelenségét a nők körülbelül 90%-ában megfigyelték, a ROS-képző faktorok peritoneális jelenléte önmagában nem magyarázza kellően az endometriózisra jellemző fokozott oxidatív stresszt, ennek hátterében az azt attenuáló antioxidáns rendszer elégtelen működése is feltételezhető [50]. Ugyanakkor nem elhanyagolható, hogy a rövidebb ciklushossz és a bővebb, elhúzódóbb menstruációs vérzést összefüggésbe hozták az endometriózis emelkedett prevalenciájával, melyek hozzájárulhatnak az antioxidáns rendszer kapacitásának kimerüléséhez [50].

1.9.3. Az antioxidáns rendszer

Az antioxidáns rendszer endogén, enzimatikus elemei a szuperoxid-dizmutáz, kataláz, glutation-peroxidáz, melyeket az exogén bevitelből származó, nem enzimatikus C- és E-vitamin, taurin és glutation egészít ki [20].

Bár az endometriózisban szenvedő betegek lézióiban emelkedett HO szinteket detektáltak, a hemoglobin és hem mebatolizmusából származó bilirubin végtermék mennyisége nem volt emelkedett az egészséges kontrollokhöz képest. Az endometriózisban jellemző, emelkedett peritoneális haemoglobin metabolizmusát tehát az antioxidáns rendszer ellensúlyozni nem képes. A fenti megfigyelés az antioxidáns kapacitás elégtelen voltát támasztja alá [50].

Endometriózisban szenvedő betegek szérumában emelkedett E-vitamin, valamint kaszpáz koncentrációt, ugyanakkor a HDL-asszociált antioxidáns parooxonáz-1 (PON-1) enzim és a szuperoxid-dizmutáz enzim csökkent aktivitását mutatták ki [53]. Az elvégzett vizsgálatok endometriózis fennállása esetén a teljes antioxidáns rendszer csökkent szintjét igazolták [53].

Exogén antioxidánsok (C- és E-vitamin) adagolását követően egyes szerzők mind a szérum, mind a peritoneális folyadék oxidatív markereinek csökkenését tapasztalták [53].

1.10. Az adhézió és az invázió folyamata

Az irodalomban több, az ektópiás endometrium adhéziójának folyamatát demonstráló in vitro modell áll rendelkezésre. A korai vizsgálatok a peritoneum modellezése céljából elsősorban amnion membránt, később friss, humán peritoneumot, valamint mesothél sejt kultúrát alkalmaztak, az ektópiás endometriumot pedig biopsziás endometriumból, illetve menstruációs endometriumból nyerték [55].

Számos vizsgálat igazolta, hogy az intakt peritoneális felszín ellenálló felületet képez az ektópiás endometrium megtapadásával szemben, és adhézió csak a mesothél károsodásának következtében szabaddá váló basalis membrán és/ vagy az extracelluláris mátrix jelenlétében mehet végbe [3, 55]. Ezt a primer károsodást feltételezések szerint a havi ciklicitással jelentkező menstruáció retrográd áramlása is elő tudja idézni, megfelelő közeget teremtve az ektópiás endometrium megtapadásának [3, 55].

A retrográd is áramló menstruációs vér egyik legpotensebb mesothél-károsító ágense a hemoglobin [53]. Tekintettel arra, hogy a hasüreg valójában egy virtuális tér és a peritoneális

folyadék mennyisége a menstruáció időszaka alatt a legalacsonyabb, a menstruációs vér a retrográd áramlás révén könnyen kontaktusba kerül a peritoneális felszínnel és ezáltal – biológiai tulajdonságainak függvényében – mesothél károsító hatással bírhat. Hasonló, peritonális felszín destruáló hatást a tumoros ascites vizsgálata során igazoltak még [55].

Witz és mtsainak *in vitro* sejtadhéziós és inváziós modelljében a fentiekkel ellentmondó tapasztalatokat szereztek, megfigyelésük szerint az adhézió és invázió intakt mesothélium mellett is végbement [4]. Vizsgálataikat egyrétegű mesothél sejtrétegen végezték, és konfokális lézer scanning mikroszkóppal követték az epitheliális és stromális endometriális sejtek adhézióját, transzmesotheliális invázióját, valamint a mesothél regenerációját. Megfigyeléseik szerint a primer adhézió a sejt kultúra létesítését követően 1 órával, a transzmesotheliális invázió 6-12 órával létrejött, a mesothél regenerációja pedig a 24. órától kezdődött meg [4].

Endometriózis fennállása esetén az endometrium által termelt sejtadhéziós molekulák mennyisége nő. Az endometrium fragmentumok által termelt sICAM-1, valamint egyes integrin- és kadherin molekulák elősegíthetik az eutóp endometrium kismencedei megtapadását [42, 44, 55]. Egyes források azonban megkérdőjelezzik az integrinek adhézióban játszott szerepét, tekintettel arra, hogy a mesothélhez történő adhéziót integrin-ellenes antitestek alkalmazása nem akadályozta meg [4].

A CD44 receptor jelenlétét epitheliális és stromális endometriális sejteken is igazolták. A mesothélsejtek hialuronsavat (HA) szintetizálnak és tekintettel arra, hogy ennek fő receptora a CD44, a CD44-HA receptor-ligand kapcsolódás is hozzájárulhat az ektópiás endometrium mesothélhez való adhéziójához [4]. Egyes feltevések szerint a CD44-HA kapcsolat az, amely lehetővé teszi az endometrium fragmentumok intakt mesothéliumhoz történő adhézióját [21]. A fentiekén túl a léziók adhéziójához a mesothél sejtadhéziós molekulaprofiljának változása is hozzájárulhat. A tight junction adhéziós kapcsolat elvesztése elősegítheti az adhézió, a mesothélsejtek lokális MMP termelése az invázió folyamatát [56].

A retrográd menstruáció során a kismencedében megjelenő endometrium fragmentumok gyulladásos válaszreakciót generálnak, amely hatására a polimorfonukleáris leukocyták és makrofágok gyulladásos citokineket, kemoattraktánsokat és vazoaktív faktorokat szekretálnak. A VEGF-nek nemcsak az angiogenezisben, hanem az implantációban is fontos szerepe lehet, mivel a vaszkuláris permeabilitás fokozása által fibrinogén extravazációhoz vezet. Az így képződő fibrinogén és fibrin depozitumok elősegíthetik az endometrium fragmentumok adhézióját, valamint a betegség későbbi stádiumában az adhéziók kialakulását [9, 20].

Az endometriózisban szenvedő betegek eutóp endometriuma invazívabb tulajdonságú az endometriózisban nem szenvedőkéhez képest, melynek hátterében többek között egyes

proteolitikus enzimek fokozott expressziója állhat [3]. A mátrix-metalloproteázok cink-dependens proteolitikus enzimek, amelyek kulcsszereplői az extracelluláris mátrix remodellingjének, valamint szerepet játszhatnak az invázió, a migráció és a neoangiogenezis folyamatában. Rosszindulatú daganatos megbetegedésekben az MMP-2 szerepet játszik az invázióban és a metasztázisok kialakulásában, az extracelluláris mátrixot és a bazális membránt alkotó kollagén IV, V és X proteolízise által [49].

Állatkísérletes endometriózis modellben alkalmazott ösztrogén kezelés az MMP-k expressziójának emelkedését eredményezte, míg progeszteron kezelés az ektópiás implantációt gátló tényezőnek bizonyult [4, 49]. Szintén állatkísérletes modellben kimutatták, hogy MMP-2 inhibitor kezelés mellett az endometriotikus léziók mérete, valamint azok vaszkuláris denzitása szignifikánsan csökkent az MMP-2-inhibitorral nem kezelt állatokhoz képest [49].

Endometriózisban szenvedő betegek ektópiás endometriumában az MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 valamint a membrán típusú MMP-1 expressziója emelkedik [3, 42, 48, 49]. Az MMP-2 szöveti inhibitor (TIMP-2) endometriózisban szenvedő betegek endometriumában alacsonyabb koncentrációban van jelen, mely szintén a remodelling fokozódásának irányába hat [42]. Az MMP-9-et kódoló gén egyes polimorfizmusait is összefüggésbe hozták az endometriózis kialakulásával, és a fennálló polimorfizmus szerepét feltételezik az MMP-9 fokozott expressziójában is [57]. Mind az MMP-2 és az MMP-9 aktivitás-, valamint expresszió fokozódásának, mind a TIMP-2 koncentrációcsökkenésének mértéke összefüggést mutat a betegség súlyosságával [49]. Az MMP-2 az integrin α V β 3 által mediált jelátvitelen keresztül a fokozza továbbá VEGF expresszióját, így a neoangiogenezisben is szerepe lehet [49, 58].

Endometriózisban az emelkedett MMP expresszió túl az interstitialis kollagenáz termelés fokozása is súlyosbíthatja a betegségre jellemző fokozott remodellinget [4].

In vitro vizsgálatok eredményei alapján a TGF- β fokozza a méhnyálkahártya-sejtek peritoneális adhézióját és invázióját [3, 42]. Génexpressziós vizsgálatok tanulsága szerint az endometriózisban szenvedő nők menstruációs endometriumában tapasztalt magasabb TNF α , IL-6 és IL-8 szintek szintén stimuláló hatással bírhatnak az ektópiás endometrium proliferációjára, adhéziójára és inváziójára [3, 40].

1.11. Az immunreguláció változásai endometriózisban

Az, hogy az ektópiás endometrium képes fennmaradni a kismedencében annak ellenére, hogy ott „idegen” szövetnek minősül, az immunrendszer megváltozott működésére enged következtetni [2]. Az immunrendszer endometriózisban betöltött kulcsszerepére utalhat az a

megfigyelés, miszerint irradációt követő, immunkompromittált állapotban a betegség prevalenciája emelkedik és megjelenése is súlyosabb [44]. Az immunfunkciók átfogó vizsgálata során bár endometriózisban szenvedő betegek immunglobulin- és komplement szintjei nem mutattak különbséget, a citotoxikus T-sejtek és az NK-sejtek funkciója ugyanakkor szignifikánsan károsodott volt az egészséges kontrollokhöz képest [20, 44, 47]. A citotoxikus aktivitás, valamint a T-lymphocyták proliferáció csökkenésének háttérében az endometriózisra jellemző csökkent IFN- γ , valamint emelkedett IL-4 és sICAM-1 koncentráció szabályozó szerepét is feltételezik [44, 47]. A citotoxikus aktivitás csökkenése lehetővé teszi az ektópiás szövet fennmaradását, az implantáció folyamatát és az ektópiás sejtek proliferációját [20]. Az endometriotikus léziók kismencedei túléléséhez az endometriális stromális sejtek által termelt FasL expressziójának fokozódása is hozzájárulhat. A FasL expresszióját egyes, makrofágok által szekretált, endometriózisban szenvedő betegek peritonális folyadékában emelkedett koncentrációban jelen lévő növekedési faktorok stimulálják. A FasL upregulált expressziója az aktivált T-sejtek apoptózisához vezet, mely szintén hozzájárulhat az ektópiás endometriumszigetek „idegen” környezetben történő túléléséhez [43].

Az NK-sejtek aktivitása endometriózisban csökkent, továbbá funkciójuk is károsodik: a betegek eutóp endometriuma az NK-sejtek által közvetített lízissel szemben ellenállóbbnak mutatkozott, mint az egészséges nők méhnyálkahártyája [3, 4]. Súlyos endometriózisban a KIR-ek szintje szignifikánsan magasabb, mely szintén hozzájárulhat a csökkent NK-funkcióhoz [44]. Az NK-sejtek aktivitás csökkenése és funkciókárosodása kedvez az endometriózis kialakulásának, hiszen fiziológiás körülmények között ezek felelnek a kismencedébe regurgitálódó endometrium szigetek eliminációjáért.

Más szerzők viszont a csökkent NK-funkciót az endometriózis jelenlétéből adódó gyulladáshoz vezető reakció következményeként, nem a léziók megtapadásának okaként tartják számon [42]. Egyes, makrofágok által szekretált termékek (prostaglandinok, sICAM-1, TGF- β) koncentrációja endometriózisban emelkedett, és ez az NK-sejtek aktivitására is kedvezőtlenül hat [42]. Az NK-sejtek milióból adódó, szekunder funkciókárosodását támasztják alá azok a megfigyelések, hogy egészséges páciensek NK-közvetített citotoxicitását endometriózisos betegekből származó szérumból és peritoneális folyadék gátolta [42]. Megfigyelték továbbá, hogy az NK-funkció GnRH kezelés hatására rendeződött endometriózisban szenvedő betegekben, azonban nem ismert, hogy ez a gyógyszeres kezelés direkt hatása, vagy menstruáció felfüggesztésének következménye lehet [42].

Állatmodellben és humán vizsgálatokban is megfigyelték, hogy a T-sejtek toxicitása és a helper T-sejt frakciók egyensúlya, valamint a CD4/CD8 arány is megváltozik

endometriózisban [42, 44, 47]. A helper T-sejtek Th1 típusa a citokinek termelése által a celluláris immunitást serkenti, míg a Th2-k a B-sejtek differenciálódását irányítják és a Th1-gyel ellentétben a sejtes immunválaszt gátolják [42]. Kimutatták, hogy a helper T-sejtek Th2 alcsoportjának citokintermelése előtérbe kerül a Th1 alcsoportéhoz képest endometriózisban szenvedő betegek esetén, amely hozzájárul az IL-4 expresszió emelkedéséhez és az IFN- γ szintek csökkenéséhez [42, 44, 47]. Mindezekon túl endometriózisban szenvedő betegekben praemenstruumban a Treg lymphocyták számának emelkedését is megfigyelték. A Treg lymphocyták az immunreakciók szabályozásában, legfőképp azok mérséklésében játszanak fontos szerepet, ezáltal hozzájárulhatnak az ektópiás endometrium elleni immuntolerancia kialakulásához [44].

A celluláris immunreguláció zavarain túl endometriózisban szenvedő nők immunszerológiai kivizsgálása során több autoantitest (endometrium-, petefészek-, foszfolipid- és hiszton ellenes) jelenlétét igazolták, amely felvetette az autoimmunitás pathomechanizmusban játszott szerepét is [20, 42]. Az autoantitestek termelődésének hátterében ugyanakkor a megváltozott immunreguláció és a betegségre jellemző fokozott gyulladásos környezet is állhat [44]. Az autoimmunitás kóroki szerepével ellentmondásban áll az a megfigyelés, miszerint az endometrium-ellenes antitestek jelenlétét nemcsak endometriózisban szenvedő, hanem egészséges nőkben, sőt, férfiakban is igazolták [44]. Ugyanakkor az endometriózis asszociációját leírták számos, autoimmun (SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren-szindróma, autoimmun pajzsmirigybetegségek) és atópiás kórképpel (allergia, asthma, ekzema) is [59].

Az eutóp endometrium stromájának körülbelül 25%-át a szöveti leukocyták alkotják [4]. Endometriózisban az eutóp endometriumban tapasztaltakhoz képest ektópiás endometriumban emelkedett fehérvérsejtszám észlelhető, melynek döntő többségét makrofágok, helper T-sejtek és citotoxikus T-sejtek alkotják [4]. Feltételezések szerint az emelkedett szöveti leukocyta koncentráció citokin- és növekedési faktor expresszió révén serkenti az endometriózisos léziók növekedését és differenciálódását [4]. Az emelkedett szöveti makrofág- és T-sejt koncentrációval szemben az NK-sejtek mennyisége alacsonyabbnak mutatkozott endometriózisos betegek ektópiás endometriumában, az eutóp endometriumhoz képest [4].

A peritoneális folyadékra jellemző emelkedett sejtes elem koncentráció endometriózisban döntő részben makrofágokból áll. Az endometriózis jelenléte a kismedencében serkenti a makrofágok migrációját [4]. A makrofágok IL-1 β -t és TNF α -t termelnek, ezáltal serkentik az endometriális sejtek MCP-1 termelését, amely pozitív visszacsatolási kört képezve további makrofág migrációt provokál [4]. A makrofágok

migrációját és aktivációját serkenti továbbá egy T-lymphocyták és endometrialis stromális sejtek által termelt citokin, a RANTES is, amelynek peritoneális koncentrációja szintén magasabbnak mutatkozott endometriózisban. Az emelkedés mértéke a betegség súlyosságával is korrelált [4, 60].

Fiziológiás körülmények között a makrofágok a természetes immunitás kulcsszereplői, a peritoneális térben feladatuk többek között a retrográd menstruáció útján a kismedencébe kerülő sejtek és szövetfragmensek fagocitózis útján történő eltávolítása [44]. Endometriózis fennállása esetén a fokozott kismedencei makrofág-migráció mellett ugyanakkor azok csökkent immunfunkcióját is leírták. Klasszikus funkciójukon túl egyes makrofágoknak – a Tie-2-t expresszáló szubpopulációknak – az angiogenezist és a léziók növekedésének stimulálását serkentő szerepét is feltételezik [44].

Az immunrendszer endometriózisban megfigyelt szisztémás és lokális, peritoneális eltéréseit a 3. táblázat foglalja össze [26].

3. táblázat: Az immunrendszer szisztémás és lokális eltérései endometriózisban [26]

Az immunrendszer eltérései endometriózisban

Szisztémás eltérések	Peritonális eltérések
immunglobulin szekréció ↑	a peritonális makrofágok citotoxicitása ↑
károsodott celluláris immunitás	a peritoneális makrofágok IL-1R ellenes antitesteket termelnek
CD4 helper T sejtek jelenléte ↑	a makrofágok aktivitásának ciklicitása megszűnik
szuppresszor T sejtek jelenléte ↓	a peritonális makrofágok spermium fagocitózisa ↑
a lymphocyták által mediált, endometrium ellenes citotoxikus hatás ↓	lymphocyta proliferáció ↑
károsodott NK-sejt funkció	citokin szintek ↑
a szérumban az NK-sejt aktivitását csökkenti	károsodott NK-sejt funkció
a szérumban embriotoxikus hatású	endometrium-ellenes antitestek jelenléte
rendellenes autoimmun reakciók	nem szervspecifikus antitestek jelenléte

a spermiumok kötődése a zona pellucidához

↓

1.12. Az endometriózis vérellátásához vezető tényezők

Az angiogenezis folyamata a fiziológiás női reprodukív működés szerves része, folyamata hormondependens és ciklusfüggő. Így mind a folliculusok érésében, mind a corpus luteum kialakításában és később degradációjában, mind az endometrium ciklikus változásaiban kiemelt jelentőségű a fiziológiás érújdonképződés [40].

Az endometriotikus fragmentumok megtapadását követően fennmaradásuk záloga a megfelelő oxigén- és tápanyagellátás biztosítása a neoangiogenezis révén. Állatkísérletes modellekben megfigyelték, hogy az angiogenezisre való hajlam (ún. angiogenikus potenciál) egyéni tulajdonság, amely genetikailag meghatározott [60]. Így felmerül, hogy a retrográd menstruáció útján a kismedencébe kerülő endometrium fragmentumból azokban az esetekben alakul ki endometriózis, amikor a betegekben az angiogenikus potenciál veleszületetten magas [60]. A genetikai adottságokon túl a fokozott angiogenikus potenciálhoz az eutóp endometrium által expresszált szekrétumok (angiopoietin, midkine és pleiotropin) is hozzájárulnak [8].

Az endometriotikus léziókat emelkedett vaszkuláris denzitás, valamint aberráns érszerkezet jellemzi [49]. Megfigyelések szerint izolált endometrium sejtek megtapadása nem lehetséges, csupán a retrográd menstruáció által a kismedencébe ürülő endometrium szigeteké, mivel utóbbiak képesek neoangiogenezist stimuláló faktorokat expresszálni és ezáltal későbbi vérellátásukat és ezáltal túlélésüket biztosítani [9]. Az érújdonképződés első lépéseként a fiziológiás érszerkezet bizonyos szakaszainak stabilitása csökken, a falat alkotó sejtek leválnak, az extracelluláris mátrix egy része bomlásnak indul [49]. A pericytáktól szabaddá váló endothélsejtek a jelenlévő proangiogenikus faktorok (pl. angiopoietin) hatására osztódásnak és bimbózásnak indulnak, és végül új tubulusokat képezve új érágakat alakítanak ki [9, 49]. A növekedés irányát az endometrium fragmensekből származó kemoattraktánsok határozzák meg [9]. Az endothélsejtekből végül felépülő tubulusok maguk köré új, stabilizáló hatású, pericytákból és simaizomsejtekből álló falat képeznek, majd az extracelluláris mátrix újjáépül és kialakul az új szöveti szerkezet [9, 49].

A neoangiogenezis folyamatának kulcsfontosságú szabályozója a VEGF [49]. Bár a menstruációs vérben nem találtak különbséget VEGF expresszió tekintetében endometriózisban szenvedő, valamint egészséges kontrollok között, a betegek peritoneális

folyadékának analízise során az egészségesekhez képest emelkedett VEGF szinteket tapasztaltak [3]. Az endometriotikus felrakódások makroszkópos típusai közül a legmagasabb VEGF expressziót a vörös léziókban mutatták ki [8, 40, 60]. A peritoneális folyadékban mérhető VEGF koncentráció korrelációt mutat a betegség stádiumával [8, 9, 42, 49]. Az endometriotikus felrakódásokon túl a kismedencében jellemző emelkedett VEGF koncentrációhoz a neutrofil granulocytákból és makrofágokból származó szekréció is hozzájárul [8]. A VEGF expressziója ösztrogén, progeszteron, hypoxia, Activin A, PGE₂, IL-6 és IL-8 hatására fokozódik [40, 60]. A peritoneális folyadék emelkedett IL-1 β koncentrációja is fokozza a VEGF, valamint az IL-6 és az IL-8 expresszióját, melyek mindegyike proangiogenikus hatással bír [8, 60]. Mindezekon túl több, VEGF gént érintő polimorfizmust is összefüggésbe hoztak az endometriózis emelkedett prevalenciájával [60].

HUVEC sejtkultúrákat humán endometrium felülúszóval kezelve több proangiogenikus faktor expressziójának fokozódását észlelték, melyek szabályozásában a VEGF-A is részt vett. Endometrium-mintával történt kezelés fokozta a CXCR-4, az MMP-2, a szöveti faktor-inhibitor-2 és a VE-kadherin termelődését is [9]. A neoangiogenezis szabályozásában továbbá a TNF α , IL-8, IL-15, HGF, erithropoetin, angiogenin, a PDGF, endoglin, PD-ECGR, haptoglobin, MMP-9 és a makrofág migráció inhibitor faktor szerepét is feltételezik [3, 8, 49]. A fentiek közül az IL-6, valamint a TNF α emelkedett expressziójáról igazolták, hogy direkt hatásukon túl a VEGF-expresszióját fokozva is neoangiogenezist fokozó hatással bírnak [60]. Megfigyelések szerint az egyes proangiogenikus faktorok a betegség különböző stádiumában eltérő jelentőséggel bírhatnak, hiszen az erithropoetin koncentrációja enyhe, míg a HGF és a VEGF súlyos endometriózis esetén mutatott nagyobb emelkedést [8]. HUVEC sejtkultúrák endometriózisban szenvedő endometrium-mintájával történő kezelése az endothélsejtek túlélését (endoglin, PECAM, VE-kadherin) és az extracelluláris mátrix remodellingjét (PAI-1, MMP-2, MMP-3, FN1) befolyásoló faktorok expressziójának fokozásával proangiogenikus hatással bírt [9].

Az ösztrogének direkt hatással bírhatnak az angiogenezisre a VEGF és a COX-2 expressziójának fokozása által. A COX-2 proangiogenikus hatását több in vitro és in vivo modellben is igazolták. Mindezekon túl a COX-2- PGE₂ útvonal az aromatáz-expressziót is fokozza, ezáltal pozitív visszacsatolási kört teremt [9]. A rendszerben egy másik pozitív visszacsatolási kör is ismert a VEGF COX-2 expressziót fokozó hatása révén [60]. Mindezekon túl az érújdonképződés folyamatában egyes mátrix-metalloproteázok direkt szerepét is feltételezik, melyek termelődését a COX2- PGE₂ útvonal szintén stimulálja [48].

Az endometriózist kísérő gyulladásos kismencedei miliőben emelkedett koncentrációban jelenlévő EGF, valamint TGF- β a proangiogenikus hatású plazminogén-rendszert aktiválja [9]. A hízósejtek által termelt triptáz, valamint az uPA ezzel szemben a plazminogént hasítva antiangiogenikus hatású angiosztatin felszabadulásához vezet, amely a fenti folyamatot ellensúlyozhatná. Kimutatták, hogy endometriotikus miliő hatására HUVEC sejt kultúrában a PAI-1 expressziója emelkedik, amely a plazminogén hasítását akadályozva a folyamatot proangiogenikus irányba tolja el [9].

Az angiogenezis szabályozásában a fentiekén túl egy újonnan felismert fehérje, Cyr61 is fontos szereplő lehet, melyet kodoló CNN1 gén az ektópiás endometrium szigeteken egyik legjobban up-regulált génje, és szerepét feltételezik az adhézió, migráció, valamint a neoangiogenezis folyamatában is [8, 9].

A proangiogenikus faktorok emelkedett expressziója mellett egyes antiangiogenikus faktorok csökkent termelése is hozzájárulhat az endometriózisban jellegzetes intenzív érújdonképződéshez. Az adiponektin – amely mind gyulladáscsökkentő, mind fibrózis és angiogenezis ellen ható faktor – koncentrációja a betegek peritoneális folyadékában csökkent, az IP-10-hez hasonlóan [8, 40]. A fenti antiangiogenikus hatásokkal ellentétben a VEGF endogén inhibitoraként ismert Flt-1 szintje emelkedettnek imponált endometriózisban szenvedő betegek peritoneális folyadékában [40].

Mindezekén túl az ektópiás léziók vérellátásának biztosításához az EPC-k által mediált ún. vasculogenesis is hozzájárulhat. Egyes, endometriotikus léziók által termelt kemoattraktáns faktorok (HIF-1 α , SDF), valamint hypoxia, endothél károsodás, ER α jelenléte és gyulladásos citokinek hatására az EPC-k feldúsulnak az ektópiás endometriumban és hozzájárulnak a léziók vérellátásának biztosításához [40].

1.13. Az összenövések kialakulása

Állatkísérletes vizsgálatok szerint a fibrinolízis akadályozása az adhéziós hajlamot fokozhatja [20]. Endometriózisban szenvedő betegek szérumban annál emelkedettebb PAI-1, tPA és plazminogén szinteket észleltek, adhézióik minél súlyosabbak voltak. Ez a megfigyelés a gátolt fibrinolízis kóros szerepét erősíti meg az endometriózissal társuló összenövések kialakulásában [20].

Az endometriózisban szenvedő betegek peritoneális folyadékában emelkedett koncentrációt mutató hemoglobin mesothél-károsító hatása révén szintén az adhéziók kialakulásának irányába hat [53].

1.14. A synuclein fehérjecsalád

A synuclein fehérjecsalád három tagja ismert: α -, β és γ -synuclein. Ezek a fehérjék egy ortológ növényi proteintól (LEA76) eltekintve kizárólag a gerincesekben található meg [61]. Az α -synuclein génje a 4q21.3-q22, a β -synuclein az 5q35, a γ -synuclein a 10q23.2-q23.3 között foglal helyet. Az α -synuclein génje 7 exont tartalmaz, melyek közül 5 kódol fehérjét, a β -synuclein 6 exont, melyből 5 kódol fehérjét, a γ -synuclein pedig 5 exont, melyek mind fehérjét kódolnak [61]. Szerkezetüket tekintve a synuclein-fehérjecsalád tagjai egy igen konzervatív N-terminális és egy kevésbé konzervatív C-terminális láncból állnak, az N-terminális régiót 11 aminosavból álló ismétlődő szekvenciák alkotják. Az N-terminális rész konzervatív szekvenciái hozzák létre az α -hélix szerkezetet, amely lehetővé teszi a foszfolipid membránokhoz való kötődést [61].

A synuclein fehérjecsalád első tagját 1988-ban izolálták [61]. Jelenlegi ismereteink szerint az α - és β -synuclein a központi idegrendszerben, ezen belül is a neocortexben, a hippocampusban, a striatumban, a thalamusban és a cerebellumban található meg, és döntően a preszinaptikus membrán közelében dúsul fel. Az α - és β -synucleinek élettani funkciója ismeretlen [61]. A γ -synuclein ezzel szemben a perifériás idegrendszerben, a primer szenzoros neuronokban, szimpatikus és motoros idegsejtekben, a retinában, a szaglópámban, a szív- és vázizomban, a pancreasban, a májban és az endometriumban mutatható ki. Élettani funkciója ennek a fehérjének sem ismert [61, 62].

Az oxidatív stresszre sejtmembrán-komponensek igen érzékenyek. Oxidatív stressz hatására a synucleinek irreverzibilis polimerizációját írták le, amely által ezek a fehérjék mind a membránok stabilizálásában, mind a károsodott membrán-komponensek degradációjának szabályozásában szerepet játszhatnak [61].

1.14.1. A synucleinek szerepe a központi idegrendszert érintő patológiás folyamatokban

Két, az α -synuclein génjét érintő missense-mutációt (A53T, A30P) is kapcsolatba hozták a hereditær Parkinson-kór kialakulásával [61]. Az α -synuclein Lewy-testekben történő akkumulációját ugyanakkor a fenti mutációk jelenléte nélküli, nem familiáris, későbbi kezdetű Parkinson-kórban is igazolták [61]. Demenciában, multisztémás atrófiában és Alzheimer-kór egyes eseteiben is megfigyelték az α -synuclein által képzett zárványok jelenlétét [61].

Ezzel szemben a β - és γ -synuclein Lewy-testekben nem, de Parkinson-kóros betegek hippocampusában előfordul, itt axonális eltéréseket eredményezve [61]. Mindezekon túl Alzheimer-kóros betegekben a γ -synuclein retinában történő akkumulációját is leírták [61].

1.14.2. A γ -synuclein

A γ -synuclein (SNCG, breast cancer-specifikus fehérje-1) egy 13kDa molekulású, 123 aminosavból álló onkogén és chaperon fehérje, melynek a neurodegeneratív kórképeken túl elsősorban különböző daganatok pathogenezisében tulajdonít szerepet az irodalom [62, 63]. Emelkedett SNCG-szinteket detektáltak számos nőgyógyászati (petefészek, endometrium, valamint cervix karcinóma), illetve nem nőgyógyászati tumorban [64-69]. Bruening és mtsai normál, praecancerosus és rosszindulatú daganatos emlő és ovarium mintákon végzett Western-blot és immunhisztokémiai vizsgálatai egészséges szövetekben nem, viszont a daganatos szövetek jelentős részében SNCG expressziót igazoltak [70].

1.14.2.1. A γ -synuclein szerepe a daganatok pathomechanizmusában

Az SNCG jelenlétét és szerepét a legszélesebb körben emlő karcinómákban vizsgálták.

Ismert, hogy emlő daganatos betegekben a γ -synuclein gén 1-es exonját érintő demetiláció kontrollálatlan protein expresszióhoz vezet [71].

A BUBR1 szerin/threonin mitózis checkpoint-kináz élettani sejtosztódás során a kinetokor területén helyezkezik el, stabilizálja a mitotikus orsót, valamint a mikrotubulusokat. Amennyiben a sejtosztódás zavart szenved, a BUBR1 azt leállítja és apoptózist indukál. Emelkedett SNCG expresszió a BUBR1-t gátolva kontrollálatlan sejtosztódáshoz vezethet [72].

Az MMP-k az adhézióra és invázióra gyakorolt kulcsszerepük által hozzájárulhatnak a daganatok propagációjához, valamint az áttétképzéshez. Az SNCG az MMP-2-re mérsékelt, az MMP-9-re kifejezett enzimindukáló hatással, valamint génexpressziót fokozó hatással bír [27, 72]. Mindezekon túl az SNCG egy multiprotein chaperon-komplex részeként serkenti az ösztrogén-dependens jelátvitelt, a hormondependens proliferációt, továbbá az ER α expresszióját is fokozza, tehát egyes, hormon-dependens daganatok pathogenezisében is szerepe lehet [27, 62, 67, 72, 73].

1.14.2.2. A γ -synuclein klinikai jelentősége nőgyógyászati daganatos betegségekben

Az SNCG aberráns expressziója a nőgyógyászati daganatos betegségek pathogenezisében és progressziójában fontos szerepelőnek tűnik.

Jelenlétét immunhisztokémiai, Western-blot és PCR módszerekkel is igazolták endometrium karcinómákban (carcinoma papillare serosum, adenocarcinoma endometrii szövettani típusokban), további vizsgálatok pedig összefüggést találtak a γ -synuclein expressziója és az endometrium karcinómákban észlelt kemorezisztencia között [67, 74-77].

Petefészekrákban magasabb SNCG szinteket mértek magas kockázatú, agresszívabb fenotípus esetén, amely kedvezőtlenebb betegség-mentes és progresszió-mentes túlélési aránnyal társult [67, 74-77]. A γ -synuclein jelenlétét kimutatták az ovarium preneoplasztikus daganatainak 20%-ában is [27].

Az endometrium- és ovarium karcinómákhoz képest jelentősen kevesebb adat áll rendelkezésre az SNCG és a méhnyakrák kapcsolatáról, azonban az SNCG szignifikánsan magasabb expresszióját igazolták cervix karcinómában az egészséges kontrollokhoz képest [65].

1.14.2.3. A γ -synuclein endometriózisban

Az endometriózisban szenvedő betegek ektópiás endometrium-szövetében az SNCG expressziója szignifikánsan magasabb, mint a betegek eutóp endometriumában [72]. SNCG pozitivitást immunhisztokémiai vizsgálatok elsősorban az eutóp és az ektópiás endometrium epithel és endothel sejtjeiben, valamint a myometrium perivaszkuláris régiójában igazoltak [27, 72]. A rosszindulatú daganatok széleskörű vizsgálati eredményei alapján a γ -synuclein szerepe a sejtosztódás, a remodelling és az ösztrogén-jelátvitel útján az endometriózis pathogenezise és progressziója szempontjából is meghatározó lehet, mindazonáltal az eddigi immunhisztokémiai vizsgálatok során tapasztalt kifejezett perivaszkuláris festődés felvetheti a fehérje szerepét a neoangiogenesis szabályozásában is [72].

Az endometriózis pathogenezisében kiemelt szerepet játszó lokális gyulladáshoz milliő hatásának közvetítésében az SNCG-nek szerepe lehet. Kimutatták, hogy egyes MAP-kinázok, főként az extracelluláris jelátvitelben kulcsszereplő ERK1 és ERK2 aktivitását a γ -synuclein fokozza [62, 78]. A MAP-kinázok közreműködésével, az FGF-1 intracelluláris jelátvitelét közvetítve az SNCG direkt szerepet játszhat továbbá a neoangiogenesis folyamatában is [79].

1.15. Az endometriózis és a malignitás kapcsolata

Jelen ismereteink szerint az SNCG azon túl, hogy számos nőgyógyászati és nem nőgyógyászati rosszindulatú betegség pathomechanizmusában és kórjóslatában, az endometriózis pathogenezisében is progressziójában is szerepet játszhat [27, 64-69, 72]. Bár az endometriózis egy benignus betegség, a DIE-re jellemző infiltratív tulajdonság, valamint a metasztatikus terjedés lehetősége klasszikus értelemben nem jóindulatú karakter [38, 39, 80]. Ezen túlmenően, az endometriózis hajlamosíthat egyes malignus daganatok kialakulására is [29, 80-82].

Malignus transzformáció a betegek körülbelül 1%-ában fordul elő, döntően (a betegek 79%-ában) ovariális eredetű, szövettanát tekintve döntően epitheliális ovárium karcinóma (endometrioid és világossejtes típus), azonban egyéb, Müller-cső eredetű daganatok és szarkómák (adenoszarkóma és endometriális stromaszarkóma) is előfordulnak [16, 39]. A daganatmegelőző állapotként számontartott ún. „atípusos endometriosis” magpolimorfizmussal, nagy, hiperkromatikus sejtmagokkal, a mag-plazma arány növekedésével, továbbá simplex és komplex, típusos, valamint atípusos hiperpláziák megjelenésével járhat [16, 38, 39, 80]. A malignus transzformáció a betegek életkorával, valamint a betegség fennállásának időtartamával korrelációt mutat [16, 38]. Jellemző ugyanakkor, hogy az endometriózis talaján kialakuló petefészekrákok összességében fiatalabb életkorban jelentkeznek, korábbi stádiumban kerülnek felismerésre, valamint kimenetelük is kedvezőbb, mint az endometriózistól független ovárium karcinómáké [39, 80].

Az endometriózis malignus transzformációjának pathomechanizmusa intenzív kutatási terület. Az irodalom számos onkogén, valamint tumorszuppresszor gén kóroki szerepét feltételezi, megfigyelték a p53 expresszió és a Wnt jelátvitel eltéréseit, a KRAS, PIK3CA, c-myc, HER-2 és HNF-1 β aktivációját, a PTEN, ARID1A, valamint a DNS-javító enzimet kódoló hMLH gén inaktivációját, számos kromoszómarégióban LOH jelenlétét (5q, 6q, 9p, 11q, 17p, 22q), illetve a 17-es kromoszóma aneuploidiaját [15, 29, 46, 80, 83]. Egyes szerzők a retrográd menstruáció következményeként fellépő ROS terhelés, valamint a betegségre jellemző hiperösztrogenémia, esetleg iatrogén faktorok (tamoxifen terápia) szerepét is hangsúlyozzák a malignus transzformáció hatterében [15, 29, 39, 54].

1.16. A kismedencei vegetatív beidegzés

1.16.1. A kismedencei autonóm idegrendszer struktúrái, illetve azok funkciója

A kismedencei vegetatív beidegzés struktúrái a plexus hypogastricus superior, a nn. hypogastrici, a nn. splanchnici és a plexus hypogastricus inferior. Ezek felelősek a húgyhólyag és a distalis gasztrointesztinális rendszer autonóm beidegzéséért és egyes szexuális funkciókért [84-86]. Cadavereken történt megfigyelések alapján a kismedencei autonóm idegfonalok eloszlása a két nemből különböző, és a női kismedencében nagyobb variációt mutat [87].

A plexus hypogastricus superior egy háromszög alakú háló, amely a Waldeyer-féle praesacralis térben, a promontorium felszínén helyezkedik el, és szimpatikus és proprioceptív rostokat tartalmaz [84, 85].

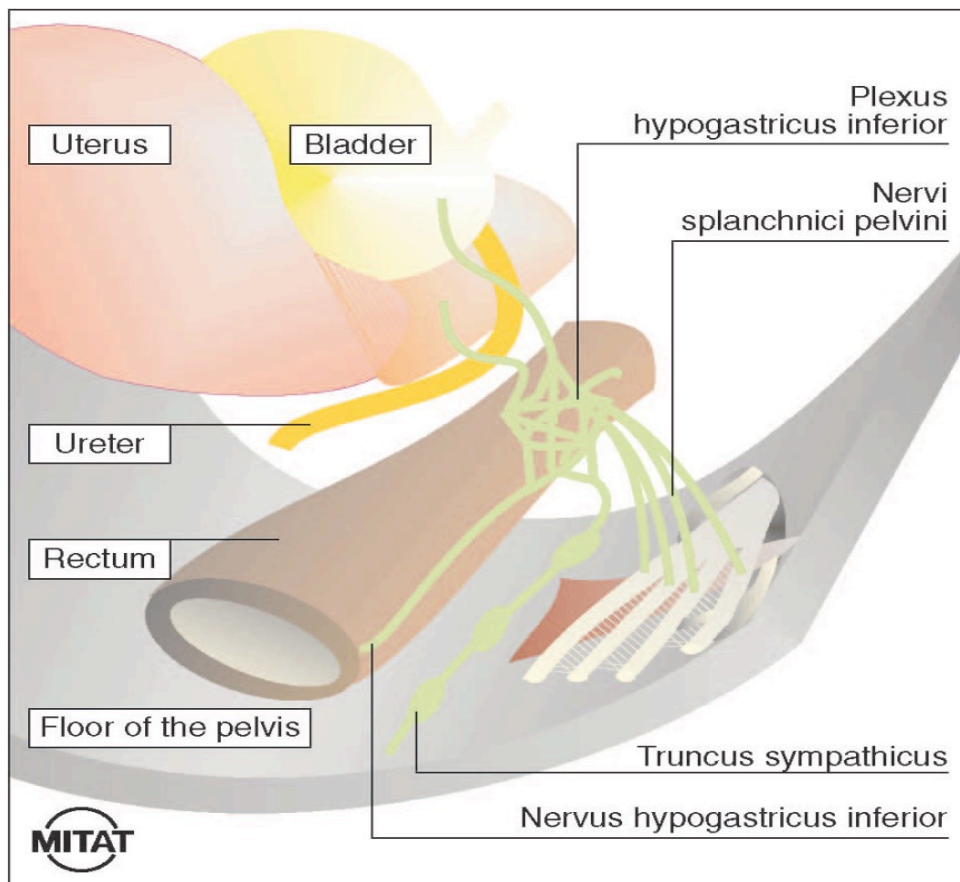
Ebből ered a nervus hypogastricus dexter és sinister, amelyek körülbelül 8-10 cm hosszan a mesorectum lateralis oldalán laterocaudalis irányba szállnak le, az uretertől distalisan. A lateralis parametriumba a sacrouterin szalagok lateralis széléből lépnek be [84, 85, 88]. Cadavereken történt vizsgálatok eredményei alapján a hypogastricus idegek nem szimmetrikusan futnak. A n. hypogastricus a jobb oldalon a középvonalhoz közelebb, az uretertől pedig szignifikánsan messzebb helyezkedik (átlagosan 14,5 mm-re), mint a bal oldali (átlagosan 8,6 mm-re) [87]. A n. hypogastricus a jobb oldalon – bár nem szignifikánsan, de – közelebb fut a sacrouterin szalaghoz, mind a bal oldalon [87]. A nn. hypogastrici szimpatikus rostjai felelősek a sphincter urethrae internum és az analis sphincter beidegzéséért, valamint a visceralis propriocepcióért és a hüvely lubrikációjáért [87, 89].

A splanchnicus idegek a plexus sacralis S2-S4 szegmentum elülső ágai, melyek paraszimpatikus és nociceptív rostokat tartalmaznak [84]. Eredésük a Douglas legmélyebb pontjától 3-4 cm-re lateralisán és 2-4 cm-re distalisan található, majd a m. piriformis fasciáját átszúrva az esetek 70%-ában a lateralis rectalis szalagokban haladnak a plexus hypogastricusához történő kapcsolódásukig [90]. Ezek felelősek a leszálló vastagbél, a sigmabél, a rectum és a húgyhólyag paraszimpatikus és nociceptív beidegzéséért [89, 91].

A nn. splanchnici a nn. hypogastricivel összefonódva alkotják a plexus hypogastricust, melynek ventralis, superior részét a nn. hypogastricik, a laterocaudalis részét a nn. splanchnicik alkotják [92]. A plexus a rectumtól anterolateralisan, a hüvely posterior fornixától dorsolateralisan, az ureter és a medencefenék között helyezkedik el, egy háromszög alakú saggitalis lemez, amelyet az a. és v. rectalis media keresztez [84, 85, 89, 90]. Becslések szerint a plexus hypogastricus inferior körülbelül 4 cm hosszú, 3 cm széles és 0,5 cm vastag [88, 92].

A plexus hypogastricus kevert, szimpatikus és paraszimpatikus rostokat is tartalmaz [85]. A plexus a célszerveknek megfelelően több fonatra ágazik, rectalis, uterovaginalis és vesicalis plexust alkotva [87].

A nn. hypogastricit érintő idegsérülés a hólyagtelődés érzékelésének zavarához, a splanchnicus idegek és a plexus hypogastricus inferior sérülése a detrusor beidegzésének károsodásával húgyhólyag atóniához és vizelet retencióhoz vezethet [84]. A kismedencei autonóm beidegzés anatómiai elhelyezkedését Possover és mtsainak sematikus ábrája, az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra. A kismedencei vegetatív beidegzés stuktúrái [93]

1.16.2. Az endometriózis hatása az autonóm beidegzésre

Az endometriózis egyes esetekben infiltratív, amely a környező szöveteken, valamint szerveken (rectum, sigmabél, ureter, húgyhólyag) túl a kismedencei idegeket is érintheti [88]. Az ideginfiltrációnak köszönhetően egyes betegekben szubklinikus denerváció és következményes detrusor funkciókárosodás az endometriózis következtében, a műtéti

beavatkozást megelőzően is fennállhat [94, 95]. Egyes megfigyelések szerint a mélyen infiltráló endometriózissal összefüggő fájdalom az ideginfiltráció fokával is összefüggést mutat [94].

1.16.3. Az idegkímélő műtéti beavatkozások

1.16.3.1. Az idegkímélő műtétek célja

A kismedencei radikális beavatkozások szövődményeként kialakuló iatrogén idegsérülések a betegek életminőségét kedvezőtlenül befolyásolják [94-97]. Tekintettel arra, hogy a méhnyakrákos betegek 15%-a 40 év alatti, valamint arra, hogy a mélyen infiltráló endometriózis döntően fiatal, fertilis korú betegeket érint, mind a műtéti indikáció felállítása, műtét esetén pedig a kismedencei vegetatív beidegzés megőrzése egyre kiemeltebb figyelmet kap [85, 86]. Mivel a műtéti beavatkozások az ismert, korai szövődmények mellett hosszútávú életminőség romlással is fenyegetnek, a műtéti javallat felállítása egyre szigorúbb. Műtéti megoldás akkor indikált, amennyiben a beteg az alkalmazott konzervatív terápia ellenére is életminőséget, napi rutin tevékenységet befolyásoló fájdalmat panaszol, valamint amennyiben betegsége meddőséggel társul [94, 96].

A nem idegkímélő, Redwine-szerinti klasszikus technikával végzett endometriózis műtétek kapcsán a húgyhólyag diszfunkció incidenciája 2,4 – 17,5%, a vizeletretencióé 15-20% közötti [84, 85, 89]. Idegkímélő műtéteket követően számos munkacsoport számolt be kedvező eredményekről mind a hólyagatoníát, mind a szexuális funkciót illetően [94, 97]. Laparoszko-pos radikális hysterectomiát követően a betegek kielégítőbb vizeletürítésről, rövidebb katéterviselési szükségletéről és kisebb fokú vizeletretencióról számoltak be. A posztoperatív urodinamiás vizsgálatok eredményei is szignifikánsan jobbnak bizonyultak idegkímélő technika alkalmazása esetén, mint a radikális, nem idegkímélő beavatkozások után [95, 98]. Idegkímélő műtéteket követően a hólyagteltség érzése szignifikánsan jobb volt, a betegek továbbá a hólyagműködés teljes regenerációját is szignifikánsan magasabb számban tapasztalták, mint a klasszikus, nem idegkímélő műtéteket követően [95]. Nem idegkímélő műtétek után a vizeletretenció, a nocturia, dysuria, vizeletelakadás, inkomplett hólyagürülés, vizeletinkontinencia és urgens-frekvens vizeletürítés incidenciája is magasabb volt, mint idegkímélő beavatkozások esetén [84, 86, 95, 98].

A szexuális funkciót célzó vizsgálatok száma a vizeletürítés vegetatív beidegzésének témaköréhez viszonyítva elenyésző, ugyanakkor egyes vizsgálatok a hüvely kisebb fokú

denervációját és jobb indukálható véráramlását igazolták idegkímélő műtéti technika alkalmazása esetén, a konvencionális műtétekhez képest [86, 95].

Egyes források az idegkímélő technika kedvező hatását véleményezték a gasztrointesztinális funkcióra nézve is (mind a bélgázok távozásáig, mind az első székletürítésig eltelt időt tekintve), más vizsgálatok ezt nem igazolták [86, 94, 95, 99]. Mindezek alapján kismedencei vegetatív beidegzés lehetőség szerinti identifikálása (nem feltétlenül kipreparálása), valamint kímélete endometriózis miatt végzett beavatkozások során indokolt és javasolt (C szintű evidencia) [87, 99].

A fentiek értelmében az idegkímélő műtétek kedvező hatásúak a posztoperatív autonóm funkciókra, kritikaként felmerült azonban ezen műtétek kivitelezhetőségének, valamint időtartamának kérdése. Ceccaroni és mtsai 126 műtétből a betegek 50%-ában (61 beteg) idegkímélő technikát alkalmaztak és ezekben az esetekben szignifikánsan alacsonyabb műtéti időről számoltak be [85]. Eredményeik szerint az idegkímélő műtétek kimenetele a korai, posztoperatív szövődményeket, valamint a kiújulást illetően nem különbözött a klasszikus, nem idegkímélő műtétektől [85].

1.16.3.2. Az autonóm funkció intratoperatív vizsgálatának módszerei

A laparoszkópos neuronavigáció (LANN) lényege, hogy a műtétek során kipreparált idegekre monopoláris vagy bipoláris fogóval elektromos stimulust gyakorolva a rectalisan és intravesicalisan elhelyezett nyomásmérő eszközökkel a célszervi nyomásváltozások regisztrálhatók, így az idegek funkciója azonosítható és a célzott idegkímélet lehetségessé válik [89, 93]. Az intravesicalis és rectalis nyomásváltozások mellett az idegekre gyakorolt elektrostimulációval egyes motoros válaszok is generálhatók, így az S2-re gyakorolt áramstimulus az alsó végtag kifelé rotációjához és a lábfej plantarflexiójához, az S3-ra pedig a nagylábujj és kisebb mértékben a többi lábujj plantarflexiójához vezet [93]. A LANN technikán túl az autonóm idegek funkciójának intraoperatív vizsgálatához elektromyographia is alkalmazható [100].

1.16.3.3. Az idegkímélő műtétek technikája

Az idegkímélő műtéti technikát a kismedencei neuroanatómiáról bővülő ismereteinken túl a laparoszkópos technika térhódítása is nagy mértékben elősegíti. Az első idegkímélő beavatkozásokat az 1960-as években végezték, onkológiai betegeken [94]. Az endometriózist

illetően az első idegkímélő műtétek Marc Possover nevéhez fűződnek (2004), a technika részletes leírása és elnevezése (Negrar-módszer) pedig Ceccaroni és mtsai által került leírásra [93, 94].

Ezek a beavatkozások a klasszikus hastükrözésnek megfelelően a beteg kőmetsző helyzetében, pneumoperitoneum létesítését követően, Trendelenburg pozícióban történnek [85, 94]. A laparoskopos optika nagyításával, valamint a módszer finom műszereivel az idegkímélet technikai feltételei adottak [84]. Egyes új, innovatív eszközök (pl. waterjet, CUSA) a preparálás technikáját tovább finomítva tovább javíthatják az idegkímélet sikerességét és ezáltal a posztoperatív vegetatív kimenetelt [100].

Az idegkímélet céljából egyes anatómiai régiók feltárása elengedhetetlen, amelyek segítik az operátor tájékozódását. A teljes kismedencei autonóm beidegzés kipreparálásának első lépése a peritoneum megnyitása az ureter és az arteria iliaca communis/externa kereszteződésétől mediálisan. Innen mediális irányba tartva, a promontorium felszínéig eljutva látótérbe hozható a plexus hypogastricus superior [84]. A retrorectalis térben distalis irányba haladva, laterocaudalisan a farokcsont konvexitását követve eljuthatunk középvonalban a Heald-térhez, ettől lateralis irányú preparálással pedig az S2-S4 eredéseihez [85]. Az S2-S4 rostjai a Douglas legmélyebb pontjától 3-4 cm-re lateralisán és 2-4 cm-re caudalisan szúrják át az endopelvicus fasciát a m. piriformis felszínén [85]. Az ureter identifikálása minden esetben indokolt, amennyiben kipreparálása is szükséges, különös figyelmet kell fordítanunk az adventitia megőrzésére a vérellátás kímélete céljából. Az ureter identifikálását követően feltárhatók a pararectalis terek: medialis (Okabayashi: a rectouterin szalag és az ureter között) és lateralis (Latzko: az ureter és az a. iliaca interna között), továbbá a medialis és lateralis paravesicalis terek [85, 90, 94].

A medencefali struktúrák identifikálása a bal oldalon a sigmabél elhelyezkedése, valamint a bélhez kapcsolódó fiziológiás összenövések miatt nehezebb, mint a jobb oldalon [84]. Mindezekén túl az ureterek lefutása is aszimmetriát mutat a két oldalon, a bal ureter mélyebben és medialisabban fut, mint a jobb oldali [84]. A kismedence hátsó kompartmentjében az endometriózis által érintett struktúrák közül a sacrouterin szalagok és a parametrium régióiban végzett excisio/reszekció esetén a legfokozottabb az idegsérülés esélye [86]. A parametrium cranialis része, az ún. a pars vasculosa vér- és nyirokereket tartalmaz, ebben halad az a. uterina, a superficialis v. uterina és az ureter [90]. A caudalis pars nervosa felső határát a DUV (deep uterine vein) alkotja, mely az idegkímélet jegyében a radikalitás határát kell, hogy képezze [85, 90, 101]. Hólyagatónia szemponjából a laterocaudalis parametriumot érintő beavatkozás jelenti a legnagyobb kockázatot [85, 100].

1.17. Pathomechanizmuson alapuló, krónikus kezelési alternatívák

Az endometriózisban szenvedő betegek kezelése életkoruk, műtéti anamnéziséjük, aktuális gyermekvállalási szándékuk, az esetlegesen társuló meddőség, valamint panaszaik figyelembe vételével, egyénre szabottan történik [102]. Az endometriózis miatt végzett műtétek korai és késői kockázata nem elhanyagolható, ezért a műtéti indikáció köre szűkül, meddőség, valamint terápiaerezisztens fájdalom hiányában, a beteg panaszai alapján empirikus, gyógyszeres kezelés is megkísérelhető [16, 103-106]. Tekintettel a betegséggel társuló magas kiújulási arányra, a hosszú távú menedzsmentben a gyógyszeres kezelés recidíva-profilaxis céljából is kiemelt szereppel bír [103].

A mindennapi gyakorlatban orális antikoncepcienseket, dienogestet, levonorgestrel tartalmú méhen belüli eszközt, valamint tüneti kezelésre nonszteroid gyulladásgátlókat alkalmazunk [103]. A terápia célja a beteg panaszainak csökkentése, az életminőség javítása, a fennálló betegség progressziójának megelőzése, valamint a műtét utáni kiújulási esély csökkentése [102, 107]. A korábban széles körben alkalmazott GnRH-analógok alkalmazása napjainkra visszaszorult, csak speciális indikációs körökre korlátozódik [107].

Számos, az endometriózis pathomechanizmusának szélesebb körű megértését célzó vizsgálat olvasható az irodalomban, melyek közül egyesek új terápiás támadáspontok reményével is kecsegtetnek [60].

Az endometriózisra jellemző intenzív neoangiogenesis, valamint az antiangiogenikus hatású faktorok csökkent expressziója felveti – az egyes daganatos betegségekben, valamint macula-degenerációban már alkalmazott – angiogenesis-inhibitorok terápiás alkalmazásának lehetőségét [60]. Ugyanakkor mivel az intakt angiogenesis folyamatának a reprodukív működésekben is kiemelt szerepe van, a fertilitásra gyakorolt potenciális kedvezőtlen hatás az angiogenesis-inhibitorok alkalmazásának elvi akadálya lehet [8]. Daganatos betegségekben sejtfelszíni marker alapján célzott kezeléssel szülő vizsgálati eredmények is rendelkezésre állnak, amely endometriózisban történő alkalmazás esetén a reprodukív funkció károsítását elkerülhetővé teheti [8]. Az angiogenesis-inhibitorok terápiás alkalmazása jelenleg kísérleti stádiumú, számos vegyület (angiostatin, endostatin, anginex, TNP-470, caplostatin) vizsgálata zajlik napjainkban is sejtkultúrákon, valamint állatkísérletes modelleken [40, 60]. A fentiekén túl több VEGF-inhibitor hatással bíró vegyület terápiás alkalmazhatósága is felmerült. Egyes vegyületek onkológiai (bevacizumab), valamint belgyógyászati (rapamycin, atorvastatin,

cabergolin, quinagolid, rozigitazon) indikációkban már forgalomban vannak, mások – mint az SP012 SNCG-inhibitor – kísérleti stádiumban, utóbbi az endometriotikus léziók méretét, valamint vaszkuláris denzitását endometriózis állatmodellben csökkentette [40, 60, 72].

Kombinált terápiás támadáspontként a COX-2 inhibitorok PPAR γ agonista telmisartannal együttes alkalmazása – utóbbi proapoptotikus és antiproliferatív hatásait kihasználva – szintén kecsegtető új alternatíva lehet [48]. Vizsgálatok felvetették NAC, interleukin kezelés, D-vitamin, omega-3 pótlás, valamint kínai orvoslás és egyes alimentáris faktorok (rezveratrol, grycyrrhizin) kedvező terápiás hatását is endometriózisban [32, 44, 48]. A fenti vegyületcsoportok terápiás alkalmazása döntően azonban kísérleti stádiumban van, további vizsgálatok szükségesek alkalmazhatóságuk biztonságosságának, valamint terápiás hatékonyságuk igazolása céljából.

2. Célkitűzés

1. Az SNCG biológiai hatásairól szóló eddigi ismeretek alapján célunk az SNCG lehetséges szerepének vizsgálata volt az endometriózis pathogenezisében és progressziójában. Célkitűzésünk a γ -synuclein jelenlétének vizsgálata, valamint koncentrációinak összehasonlítása volt peritoneális folyadékban, valamint plazmában, endometriózisban szenvedő, valamint egészséges kontroll betegcsoportban.
2. Az endometriózis terápiájában előtérbe kerülő idegkímélő műtéti technika klinikai bevezetésével célunk az idegkímélő műtéten átesett betegek posztoperatív vegetatív húgyhólyag funkciójának retrospektív vizsgálata volt a Klinikánkon elvégzett első 50 idegkímélő beavatkozást követően.

3. Módszerek

3.1. Betegek

Vizsgálatunkba 45, laparoszkópiára váró beteget vontunk be 2016 januártól decemberig. A betegeket az intraoperatív diagnózis alapján három csoportba soroltuk: a kontroll csoportban endometriózis nem igazolódott (15 fő), az endometriózisban szenvedő pácienseket pedig az rAFS érték alapján két, további csoportba: minimális-enyhe (I-II. stádium; 15 fő), valamint középsúlyos-súlyos (III-IV. stádium; 15 fő) endometriózis csoportba [108]. Bár a kontroll csoport elsődleges kritériuma az endometriózis diagnózisának műtéti kizárása volt, myoma jelenléte, valamint folyamatban lévő hormonkezelés (oralis anticoncipiens/dienogest/GnRH-analóg) kizárási kritérium volt vizsgálatunkban.

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyásával végeztük (engedély szám: 143/2008). A betegek bevonása a vizsgálatba írásos beleegyező nyilatkozat aláírását követően történt.

3.2. A minták gyűjtése

A vérminták gyűjtése az altatás megkezdése előtt közvetlenül, a műtőasztalon történt, az altatószerek adagolását megelőzően. Vérmintáinkat 4ml-es Vacutainer K2EDTA csövekbe gyűjtöttük (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). A mintavétel után a csöveket néhányszor finoman oda-vissza forgattuk az alvadékok kialakulásának megelőzése céljából. Ezt követően a mintákat 4°C-on 1811xg-n 10 percig centrifugáltuk, majd az így nyert plazma frakciót 500µl-enként Eppendorf csövekbe (Axygen; Corning Incorporated, New York, NY, USA) adagoltuk és -80°C-on konzerváltuk.

A peritoneális folyadék minták gyűjtésénél különös figyelmet fordítottunk azok vérrel történő kontaminációjának megelőzésére. Ennek céljából a mintagyűjtés a laparoszkópos behatolásokat követően közvetlenül, minden egyéb műtéti beavatkozást megelőzően történt. A betegeket a trokárok behelyezését követően anti-Trendelenburg pozícióba hoztuk, hogy a Douglas üregben minél több peritoneális folyadék gyűlhessen össze, majd a rendelkezésre álló hasúri folyadékot fecskendővel leszívtuk. A nyert mintát szobahőn, 200xg-n 10 percig centrifugáltuk. A centrifugálást követően a felülúszót 500µl-enként szintén Eppendorf

csövekbe osztottuk, és a további vizsgálatok elvégzéséig -80°C -on tároltuk. Mind a plazma, mint a peritoneális folyadék mintákat a klinikánk biobankjában helyeztük el.

3.3. A plazma, valamint peritoneális folyadék SNCG koncentrációinak mérése

Mintáink SNCG koncentrációjának méréséhez ELISA vizsgálatot alkalmaztunk (SEA939Hu, Cloud-Clone Corp., Houston, Texas, USA), a vizsgálatokat a használati útmutatónak megfelelően végeztük. Tekintettel arra, hogy az alkalmazott metodika 31,25 pg/ml és 4000 pg/ml közötti SNCG koncentrációk kimutatását teszi lehetővé, és mintáink γ -synuclein koncentrációi a sáv alacsonyabb tartományában foglaltak helyet, a nyert fotometriás eredményeink interpretációjára a készülék által megadott kalibrációs görbe nem volt alkalmas. Ezért egy, a mérési eredményeinkre adaptált kalibrációs görbét készítettünk, a fényabszorbanációs eredményeinket ez alapján fordítottuk le koncentráció értékekre.

3.4. Statisztika

Statisztikai vizsgálatainkban, Shapiro-Wilk teszt alkalmazása során az SNCG a peritonális folyadékban normál eloszlást, a plazmában azonban nem normal eloszlást mutatott. Az SNCG koncentrációk összehasonlítása céljából Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk. Eredményeinket akkor tekintettük szignifikánsnak, amennyiben a $p < 0.05$ volt.

Statisztikai vizsgálatainkat a Statistica szoftver 8.0-s verziójával végeztük (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA).

3.5. Az idegkímélő műtéteket követő, retrospektív vegetatív funkció vizsgálata

2004. március 31. és 2015. március 31. között a Semmelweis Egyetem akkori I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 50 szegmentális bélreszekciót végeztünk. A műtétek kapcsán idegkímélő műtéti technikát alkalmaztunk. A betegek posztoperatív utánkövetése, az esetleges szövődmények regisztrálása egy személyben, az operáló orvos által történt. A szövődményeket a Clavien-Dindo klasszifikáció szerint regisztráltuk [109], különös tekintettel az ismételt műtéti beavatkozást indokló (Clavien-Dindo IIIb, vagy annál súlyosabb) szövődményekre, így az utóvérzés, az ureter-sérülés, a sebben észlelt haematoma, valamint hernia, továbbá a mechanikus ileus, a rectovaginalis sipoly és az anasztomózis-insufficiencia kialakulására. A fentiekén túl az idegkímélő műtétek célkitűzésének megfelelően regisztráltuk

azokat a szövődményeket is, amelyek háttérben idegsérülés volt feltételezhető, kiemelt figyelmet fordítva a posztoperatív húgyhólyag diszfunkcióra, vizeletretencióra nézve. A posztoperatív vegetatív beidegzést érintő szövődmények felkutatása a kórházi informatikai rendszer segítségével történt. Eredményeinket ezt követően a nemzetközi szakirodalom eredményeivel hasonlítottuk össze.

4. Eredmények

4.1. Beteg- és kontrollcsoport

Mind a 45 vizsgált páciens fertilis korú volt, a műtéteket meddőség, krónikus kismencedei fájdalom, primer amenorrhoea és vérzészavar indikációja miatt végeztük. A statistical power értéke vizsgálatukban 0,98 volt.

A betegek életkora a három csoportban a következőképp alakult: $31\pm 9,5$ év, 33 ± 6 év és 33 ± 4 év a kontroll, minimális-enyhe és közép-súlyos-súlyos csoportban. A három csoport mind az anamnesztikus adatok, mind az életkor és a BMI értékek alapján összehasonlíthatónak bizonyult. A vizsgált páciensek anamnesztikus adatait, valamint az endometriózisban szenvedő betegek panaszait és betegségük kiterjedését a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat. A vizsgált páciensek anamnesztikus és klinikai adatai.

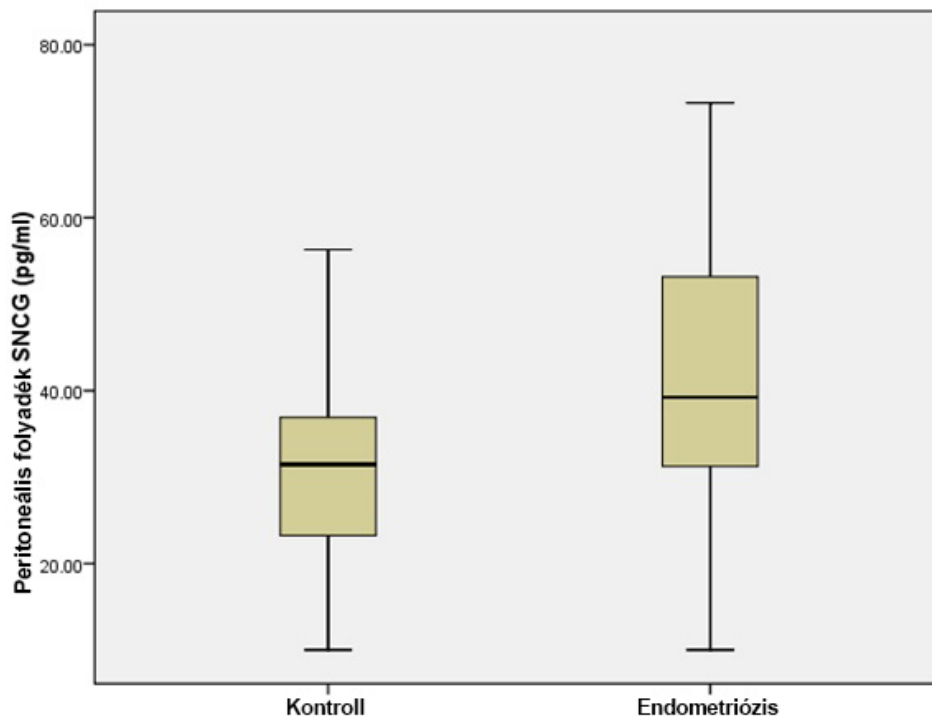
	Kontrol	I–II. stádium	III–IV. stádium	p érték
Élektor (év, medián)	33,5 (25–36)	33 (27–37.5)	32 (30–37)	0,919
BMI (kg/m ² , medián)	22,3(21.6–27)	21,8 (20–24)	22,3 (21–23.9)	0,482
Terhesség n (%)				
0 n (%)	8 (53)	10 (67)	10 (67)	0,68
1 vagy több n (%)	7 (47)	5 (33)	5 (33)	0,68
Korábbi műtét n (%)				
Laparoszkópia n (%)	3 (20)	3 (20)	4 (27)	0,88
Lapatotómia n (%)	3 (20)	2 (13)	2 (13)	0,84
Nőgyógyászati tünet				
Meddőség n (%)	2 (13)	8 (53)	4 (27)	0,055
Vérzészavar n (%)	4 (27)	1 (7)	0 (0)	0,054
Kismedencei fájdalom n (%)	7 (47)	11 (73)	14 (93)	0,018
Az endometriotikus léziók típusa				
Nincs endometriózis n (%)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	} <0,0001
Superficiális n (%)	0 (0)	12 (80)	15 (100)	
Endometrioma n (%)	0 (0)	1 (6,7)	11 (73,3)	
Mélyen infiltráló n (%)	0 (0)	4 (26,7)	12 (80)	

4.2. A peritoneális folyadék SNCG koncentrációja

A peritoneális folyadék minták vizsgálata során az endometriózisban szenvedő betegek SNCG koncentrációja szignifikánsan magasabb volt, mint a kontrolloké (p=0,04) (lsd. 2. ábra). Az endometriózisban szenvedő betegek peritoneális folyadékában az SNCG koncentrációja az egészséges kontrollokhoz képest 1,2-szeres volt.

A két endometriózis csoport között, valamint a különböző fenotípusú endometriózis megjelenési formák SNCG koncentrációi között ugyanakkor nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget.

A γ -synuclein jelenlétét viszont nemcsak endometriózisban szenvedő betegek mintáiban, hanem az összes vizsgált peritoneális folyadék mintában, a páciensek 100%-ában igazolni tudtuk. Az egyes csoportok peritoneális SNCG koncentrációit az 5. táblázatban foglaljuk össze.



2. ábra. A kontroll és az endometriózisban szenvedő betegek peritoneális SNCG koncentrációja

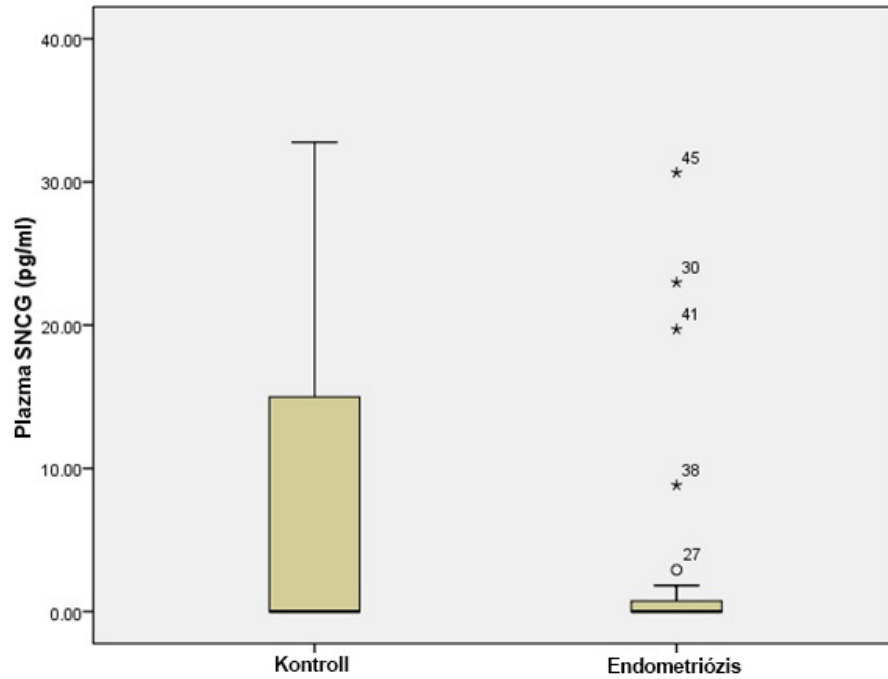
4.3. A plazma SNCG koncentrációja

A kontroll és endometriózis csoportok γ -synuclein koncentrációi között szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk ($p=0.086$) (Izd. 3. ábra).

A plazma minták vizsgálata során a kontroll csoport 40%-ában (6 beteg), az I-II. stádiumú endometriózisban szenvedő betegek 26,7%-ában (4 beteg) és a III-IV. stádiumú

endometriózisos csoport 13,5%-ában (2 beteg) észleltünk SNCG pozitívítást a plazma mintákban.

Az egyes csoportok plazma SNCG koncentrációit szintén az 5. táblázatban foglaljuk össze.



3. ábra. A kontroll és endometriózisosban szenvedő betegek plazma SNCG koncentrációja

5. táblázat. A kontroll és betegcsoportok rAFS (medián \pm SD), valamint peritoneális és plazma SNCG (pg/ml) koncentráció (medián \pm SD) értékei, az endometriózis fenotípusok szerint [p[†] = kontroll és összes endometriózisban szenvedő beteg közötti p érték; p[‡] = I-II. és III-IV. stádiumú endometriózis betegcsoport közötti p érték; p[§] = a superficiális és endometrióma, valamint a mélyen infiltráló endometriózis esetek közötti p érték].

	Kontroll	Összes endometriózis eset	I–II. stádium	III–IV. stádium	superficiális + endometrióma	DIE	p érték
rAFS (medián \pm SD)	0 (0–0)	10 (7–41)	7 (4–8)	41,5 (26–61)	7 (4–10)	36,5 (17– 61)	p [†] =0.0001 8 p [‡] =0.1031 p [§] <0.00001
SNCG a peritoneális folyadékban (pg/ml)	31,5 (26– 36,9)	39 (31–53)	36,9 (30,4– 53)	39 (31,5–53,5)	43,8 (31,7–55,4)	34,3 (31– 45)	p [†] =0.04 p [‡] =0.66 p [§] =0.94
SNCG a plazmában (pg/ml)	10,7 (21,6– 27)	0 (0–0,4)	0 (0–0,7)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–8.8)	p [†] =0.086 p [‡] =0.97 p [§] =0.46

4.4. Posztoperatív vegetatív húgyhólyag funkció idegkímélő, szegmentális bélreszekciót követően

A vizsgált betegek demográfiai és anamnesztikus adatait a 6. táblázat, az endometriózis intraoperatív lokalizációját a 7. táblázat foglalja össze.

Az idegkímélő műtéten átesett betegek posztoperatív korai és hosszú távú vegetatív funkcióinak retrospektív vizsgálata során az 50 operált beteg közül 6 esetben (12%) észleltünk átmeneti húgyhólyag-diszfunkciót.

A vizeletretencióban érintett betegek átmeneti önkátérezésre szorultak, azonban vizeletretenciójuk 7 napon belül megszűnt. Tartós önkátérezése egy operált beteg sem szorult.

6. táblázat. A SE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2004-2015 között elvégzett első 50 idegkímélő szegmentális bélreszekción átesett betegek demográfiai és anamnesztikus adatai

	Esetszám (n)	%	medián±SD
Életkor (év, medián)	-	-	31,5 (23-43)
Terhesség			
0	40	80	} 0 (0-1)
1	10	20	
Sterilitás n (%)			
igen	30	60	-
nem	20	40	-
Korábbi műtét n (%)			
nem	15	30	
1	25	50	} 0 (0-3)
2 vagy több	10	20	

7. táblázat A SE I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2004-2015 között elvégzett első 50 idegkímélő szegmentális bélreszekción átesett betegek intraoperatív adatai

Lokalizáció	Esetszám (n)	%
Sigma	8	16
Sigma + rectum	19	38
Rectum	25	50
Sigma + ileum	6	12
Sigma + appendix	2	4
Ileum	1	2
Coecum	2	4
Hüvely	6	12

5. Megbeszélés

Az endometriózis pathogenezisének kérdésköre intenzív kutatások tárgyát képezi. A Sampson nevéhez fűződő retrográd menstruációs elmélet szerint átjárható petevezetékek esetén a kismedencébe a menstruáció során életképes endometrium fragmentumok ürülnek, melyek túlélését az immunreguláció veleszületett és/vagy szerzett változásai, az “idegen” környezetben megjelenő endometrium szigetekkel szembeni immuntolerancia teszi lehetővé [3, 20, 26, 44, 47]. A fragmentumok megtapadását a betegek endometriumának fokozott proteolitikus aktivitása, speciális adhézios molekula expressziója, ezek mesothél által expresszált ligandjai, továbbá egyes feltételezések szerint a menstruációs vér direkt mesothél károsító hatása teszi lehetővé [3, 4, 42, 44, 55]. Az endometrium fragmentumok által generált gyulladással válaszreakció kemoattraktáns és vazóaktív faktorok felszabadulását eredményezi, melyek mind az implantációban, mind a neoangiogenezis folyamatában szerepet játszhatnak [9, 20]. Az extracelluláris mátrix átépülése az MMP-k és TIMP-ek expressziójának remodelling irányába történő eltolódása által megteremti az infiltráció lehetőségét, valamint az érújdonképződéshez is elengedhetetlen [3, 42, 48, 49]. Mindezekon túl a gyulladással citokinek és növekedési faktorok emelkedett koncentrációja támogatja a léziók proliferációját és ezáltal a betegség progresszióját [3, 40, 42]. Bár a betegség patogenezisééről napi szinten új ismeretekkel bővül az irodalom, számos további kérdés vár megválaszolásra.

A γ -synuclein fiziológiai funkciója ismeretlen, jelen ismereteink szerint élettani körülmények között a perifériás idegrendszerben, a primer szenzoros neuronokban, szimpatikus és motoros idegsejtekben, a retinában, a szaglópórusban, a szív- és vázizmokban, a pancreasban, a májban és az endometriumban található meg [61, 62]. Fokozott expresszióját figyelték meg egyes neurodegeneratív kórképekben, valamint nőgyógyászati és nem nőgyógyászati malignus folyamatokban [63-69].

Méhtrákok (cc. papillare serosum, adenocarcinoma endometrii szövettani típusok) PCR, Western blot és immunhisztokémiai, valamint agresszív fenotípusú petefészekrákok immunhisztokémiai vizsgálatai emelkedett SNCG szinteket detektáltak, az érintett szövetek hisztológiai vizsgálatai során [75, 76, 110]. A malignus daganatokat illetően egyre több, a γ -synuclein pathogenezisben nyújtott kiemelt szerepét megerősítő vizsgálati eredmény áll rendelkezésre. Korlátozottabb számban, de egyes vizsgálatok az SNCG fokozott expresszióját a cervix karcinóma pathogenezisével is összefüggésbe hozták [65, 69].

A nőgyógyászati tumoros mintákon történt, SNCG szinteket vizsgáló kutatások a fehérje szövettani kimutatásán alapultak. A vizsgálatok alátámasztották, hogy az emelkedett

SNCG expresszió összefüggést mutat egyes daganatok agresszívabb fenotípusával, a kemorezisztencia nagyobb arányával, valamint a rövidebb betegség- és progresszió mentes túléléssel [65, 67, 75-77, 110]. Jelen ismereteink szerint a γ -synuclein peritoneális, valamint plazma koncentrációját nőgyógyászati malignus betegek mintáin eddigiekben még nem vizsgálták.

A γ -synuclein szerepét az endometriózis pathogenezisében először Edwards és mtsai vetették fel. Vizsgálatukban endometriózis állatmodellben egy SNCG inhibitor kezelést alkalmaztak, melynek hatására a léziók vaszkularizációját, valamint méretének csökkenését figyelték meg [72]. Humán vizsgálatok során Singh és mtsai igazolták, hogy ektópiás endometriumban az SNCG expressziója emelkedett az eutóp endometriumhoz képest. Az első humán vizsgálat az SNCG és az endometriózis kapcsolatáról az ő munkacsoportjuk nevéhez fűződik [27]. Az elvégzett vizsgálatok a γ -synuclein expressziót szintén szövettani szinten, immunhisztokémia útján mutatták ki. Az SNCG festődése az endometrium epithél- és endothél sejtjeiben, valamint a myometrium perivaszkuláris régióiban volt a legkifejezettebb [27, 72].

Vizsgálatunkban első ízben igazoltuk, hogy endometriózisban szenvedő betegek peritonális folyadékának SNCG koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint az endometriózisban nem szenvedő, egészséges kontrolloké. A betegekben 1,2-szeres γ -synuclein koncentrációt detektáltunk a peritoneális folyadék mintákban, az egészséges kontrollokban tapasztaltakhoz viszonyítva. Bár a nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegségekhez hasonlóan endometriózisban sem történt eddig a peritoneális, valamint plazma SNCG koncentrációját célzó vizsgálat, eredményeink korrelálnak a korábbi szövettani vizsgálatok eredményeivel, amelyek endometriózis fennállása esetén emelkedett SNCG expressziót igazoltak [27, 72].

A peritoneális SNCG koncentráció szignifikáns emelkedésével ellentétben pácienseink plazmájának vizsgálata során a beteg és a kontroll csoportok között szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk. A peritoneális folyadék vizsgálathoz hasonlóan a plazma SNCG koncentrációjának változását illetően sem áll rendelkezésünkre korábbi, nőgyógyászati malignus daganatokon, illetve endometriózisban szenvedő betegeken történt vizsgálati eredmény.

Vizsgálataink alapján feltételezzük, hogy a peritoneális közegben igazolt emelkedett SNCG koncentráció hozzájárulhat az endometriózis pathogeneziséhez és progressziójához [27, 67, 72]. Korábbi vizsgálatok eredményei szerint a γ -synuclein fokozott expressziójának számos támadásponton hatva lehet befolyása egyes proliferatív betegségekre. Így ismert, hogy az SNCG a BUBR1 szerin/threonin mitózis checkpoint kináz gátlásával hozzájárulhat a

kontrollálatlan sejtosztódáshoz [72]. Más vizsgálatok igazolták, hogy egyes mátrix-metalloproteázok enzimindukciójával, valamint expressziójuk fokozásával a γ -synuclein az extracelluláris mátrix remodellingjét is fokozhatja [27, 72]. Ezen felül Edwards és mtsainak eredményei szerint az SNCG fontos szerepet játszhat a neoangiogenesis folyamatában is [72]. Számos irodalmi adat áll rendelkezésre az SNCG fokozott expressziója és egyes nőgyógyászati, döntően hormondependens kórképek pathogenezisének és progressziójának kapcsolatáról. Ennek háttérében többek között a γ -synuclein ER α expresszióját, a hormondependens jelátvitelt és sejtosztódást fokozó hatása állhat [27, 62, 67, 72, 73]. Az endometriózis pathogeneziséhez, valamint progressziójához az SNCG fokozott expressziójával társuló kontrollálatlan mitotikus aktivitás, az extracelluláris mátrix remodellinget szabályozó és ezáltal inváziót és neoangiogenesiszt lehetővé tevő MMP-kre gyakorolt enzimindukáló és expressziót fokozó hatás, az SNCG neoangiogenesisben játszott szerepe, valamint hormonális jelátvitelt fokozó hatása is hozzájárulhat [27, 67, 72]. A fenti hatások más, endometriózis pathogeneziséét befolyásoló, proinflammatorikus hatású citokinekhez hasonlóan lokálisan érvényesülnek [111]. Szisztémás, a betegek plazmájában is tapasztalható γ -synuclein koncentráció-változást nem észleltünk.

A fentiekén túl vizsgálatunk az SNCG fiziológias kismencedei jelenlétét is igazolta; a γ -synuclein az egészséges kontrollok peritoneális folyadékában 100%-ában jelen volt. Bruening és mtsainak petefészek mintákon végzett Western blot és immunhisztokémiai vizsgálatai emelkedett γ -synuclein expressziót igazoltak praecancerosus és malignus ovariális folyamatokban, ugyanakkor egészséges petefészekben a fehérje jelenlétét nem észlelték [70]. Ezzel szemben, vizsgálati eredményeink szerint az SNCG egészséges páciensek peritonális folyadékában is jelen volt. Az irodalom szerint a fehérje fiziológias körülmények között a perifériás idegrendszerben, a retinában, a szaglópórában, a szív- és vázizomban, a pancreasban, a májban és az endometriumban expresszálódik [61, 62]. Jelen megfigyelésünk a fehérje élettani előfordulását illető ismereteinket bővítheti. Ugyanakkor eredményeink a korábbi munkacsoportok tapasztalataival korlátozottan hasonlíthatóak össze, tekintettel az alkalmazott metodikák különbözőségére. Ezen felül a peritoneális γ -synuclein pontos forrása sem ismert, ennek tisztázása és így az SNCG biológias funkciójának szélesebb körű értelmezése további vizsgálatok tárgyát kell, hogy képezze.

Vizsgálatunk alapján az SNCG biológias szerepe jelenlegi ismereteinken túlmutat. Az endometriózis során igazolt, lokális γ -synuclein expresszió fokozódás alapján a fehérje kóros szerepe nemcsak neurodegeneratív kórképekben és rosszindulatú daganatos betegekben, hanem

nőgyógyászati benignus kórképekben és legfőképpen endometriózisban jelentőséggel bírhat, mind a pathomechanizmus, mint a progresszió tekintetében. Mindezeket túl a vizsgálatunk során tapasztalt élettani kismencedei SNCG expresszió a fehérje fiziológias szerepének további vizsgálatát is indokoltta teszi.

Az endometriózis kezelésének megközelítését napjainkban döntően a beteg panaszai, illetve aktuális gyermekvállalási szándéka határozza meg. Jelen gyakorlatunkban a műtéti kezelés – diagnosztikus értékén túl – az egyetlen definitív, bár átmeneti terápiás lehetőség endometriózisban [102, 103]. Ugyanakkor a műtéti kezelés számos súlyos, korai, akár reoperációt indokló, valamint késői, életminőség rontó hatással bíró szövődmény kialakulásához vezethet [95].

A késői, vegetatív funkciót befolyásoló műtéti szövődmények megelőzése céljából új, a kismencedei autonóm idegfonatok megőrzését célzó, idegkímélő műtéti technikák kerültek kidolgozásra. Retrospektív vizsgálatunk során a Klinikánkon is alkalmazott technikával operált első 50 eset posztoperatív vizeletürítési funkcióit mértük fel. Vizsgálatunkban az átmeneti, önkatéterezést igénylő vizeletretenció 6 betegnél fordult elő (12%). A betegek önkatéterezésének időtartama nem haladta meg a 7 napot, tartós vizeletretenciót idegkímélő műtéti technikával operált betegeink között nem észleltünk.

Az idegkímélő műtéti technika kidolgozásában úttörő Possover, Kavallaris, Volpi és Ceccaroni által publikált eredmények szerint a nemzetközi gyakorlatban idegkímélő bélreszekciót követően a betegek 0-29%-a szorult önkatéterezésre [84, 88, 112, 113]. Vizeletretenció szükségessége esetén az önkatéterezés szükségessége 18-39,8 nap közötti volt. Összehasonlító vizsgálatunkban azt tapasztaltuk, hogy az önkatéterezés előfordulásának aránya az idegkímélő műtéti technikát alkalmazó munkacsoportok nemzetközi irodalomban publikált eredményeivel összevethető mértékű [95, 98]. Az idegkímélő technikát gyakorló, abban élen járó munkacsoportok, valamint Klinikánk munkacsoportjának korai eredményeit a posztoperatív vizeletretenció vonatkozásában a 8. táblázatban foglaljuk össze.

8. táblázat. Az idegkímélő technikával operált betegek önkatéterezésének gyakorisága

Szerzők	Esetszám	Önkatéterezésre szoruló betegek száma (n) és összesetszámra vonatkoztatott aránya (%)	Önkatéterezés időtartamának átlagértéke (nap)
Volpi és mtsai	24	7 (29,2%)	18
Possover és mtsai	91	0 (0%)	-
Kavallaris és mtsai	16	8 (18,5%)	adat nem áll rendelkezésre
Ceccaroni és mtsai	61	adat nem áll rendelkezésre	39,8
Bokor és mtsai	50	6 (12%)	≤ 7

6. Következtetések

Jelen vizsgálatunk során első ízben igazoltuk, hogy az SNCG koncentrációja endometriózisban szenvedő betegek peritonális folyadékában szignifikánsan magasabb a kontroll csoporthoz képest. Megfigyelésünk az irodalmi adatok tükrében alátámasztja a γ -synuclein szerepét a betegség pathogenezisében és progressziójában, mind a sejtosztódás kontrollvesztése, mind a hormondependens proliferáció, a remodelling folyamatának és az érújdonképződésnek serkentése által. Mivel a szérum SNCG koncentrációiban nem tapasztaltunk különbséget a vizsgált egészséges kontroll, valamint az endometriózisban szenvedő csoportok között, feltételezzük, hogy a γ -synuclein endometriózis pathogenezisben betöltött szerepe – a betegség pathomechanizmusában kiemelt jelentőséggel bíró proinflammatorikus citokinek hatásához hasonlóan – lokálisan érvényesül.

Eredményeink feltárták, hogy az SNCG expressziója a kismedencében fiziológias körülmények között is jelen van. Bár a fehérje expressziójának forrása a peritoneális folyadék vizsgálata során nem egyértelmű, az bővítheti korábbi – γ -synuclein fiziológias előfordulására vonatkozó – ismereteinket. A fehérje élettani funkciójának vizsgálata indokolt, további vizsgálatok tárgyát kell, hogy képezze.

Retrospektív vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az idegkímélő műtéti technika alkalmazásával a posztoperatív, permanens húgyhólyag diszfunkció elkerülhető. A klinikánkon elvégzett első 50 idegkímélő multidiszciplináris laparosztopia tanulsága szerint az átmeneti önkatéterezési szükséglet a nemzetközi irodalmi adatokkal megegyező. Hét napon túli vizeletretenciót nem tapasztaltunk. Eredményeink megerősítik az idegkímélő műtéti technika alkalmazásának előnyeit a posztoperatív morbiditás csökkentése, valamint a betegek életminőségének javítása céljából.

7. Összefoglalás

Az endometriózis egy ismeretlen etiológiájú, krónikus, ösztrogén dependens nőgyógyászati betegség, kóreredetének tisztázása céljából napjainkban is intenzív vizsgálatok zajlanak.

A γ -synuclein szerepe a nőgyógyászati és nem nőgyógyászati daganatos betegségek pathogenezisében és progressziójában egyre több bizonyítást nyer az irodalomban. Az SNCG-t kódoló gén demetilációja által a fehérje expressziójának expanszív fokozódásától a sejtosztódásra, a remodellingre, a hormondependens jelátvitelre és a neoangiogenezisre gyakorolt hatásáig, a γ -synucleinnek számos támadásponton lehet befolyása a rosszindulatú daganatos betegségekre. A fenti mechanizmusok az endometriózis kialakulásában és progressziójában is kiemelt jelentőségűek.

Vizsgálatunkban endometriózisban szenvedő betegekben az SNCG expressziójának szignifikáns lokális (1,2x-szeres) emelkedését tapasztaltuk, annak szisztémás megjelenése nélkül. Eredményeink alátámasztják az SNCG szerepét az endometriózis pathogenezisének és progressziójának lokális szabályozásában. Mindezeket túl vizsgálatunkban az SNCG jelenlétét az összes, egészséges kontroll páciens peritoneális folyadékában is igazoltuk, mely a fehérje fiziológias funkciójának új értelmezését is felveti. Fentieknek megfelelően és az irodalom tanulsága szerint az SNCG szerepe az endometriózis kialakulásában és progressziójában, továbbá esetleges SNCG-inhibitor alkalmazása a betegség kezelésében megalapozott lehet. A fehérje biológiai funkciójának tisztázása céljából további vizsgálatok végzése indokolt.

Az endometriózis diagnosztikájában, valamint terápiájában a konzervatív szemlélet térhódítása ellenére kiemelt szerepük van a műtéti beavatkozásoknak. A radikális operatív megoldás ugyanakkor számos, életminőséget rontó szövődmény kialakulását eredményezheti. A jelenleg korszerű, idegkímélő műtéti technika célja a kismedencei vegetatív beidegzés kímélete, ezáltal a vizeletretenció és önkátérezési szükséglet elkerülése.

Retrospektív vizsgálatunk az idegkímélő műtéti technika alkalmazásával operált első, 50 beteg posztoperatív kimenetelét dolgozta fel. Vizsgálatunk elsődleges célja a posztoperatív vegetatív diszfunkció felismerése, illetve utánkövetése volt. Eredményeink szerint átmeneti vizeletretenció a betegek 12%-ában (6 betegnél) jelentkezett, minden eset hét napon belül gyógyult. Tartós vizeletretenció nem fordult elő. Eredményeink alátámasztják, hogy az idegkímélő műtéti technika alkalmazása hozzájárulhat a posztoperatív morbiditás csökkentéséhez, a tartós önkátérezés megelőzéséhez és ezáltal a betegek jobb életminőségéhez.

8. Summary

Endometriosis is a chronic, estrogen-dependent gynecologic disease with unknown etiology. As a result, there is abundant ongoing research aiming to understand endometriosis.

In the literature there are plenty of evidence on the role of γ -synuclein in the pathogenesis and progression of gynecological and non-gynecological malignancies. Demethylation of the gene coding SNCG leads to expansive expression of the protein. γ -synuclein also has an impact on proliferation, remodelling, hormone-dependent signalling and neoangiogenesis. Based on these observations SNCG has an impact on malignant tumors via multiple pathways. The same ruling mechanisms are supposed to have a role on the pathogenesis of endometriosis as well.

In our study we found a statistically significantly (1.2 fold) higher local expression of SNCG in patients with endometriosis compared to disease-free controls, without changes of its levels systemically. Our results confirm the possible role of γ -synuclein in the pathogenesis and progression of endometriosis through local regulating mechanisms. Moreover, we proved the presence of SNCG in the peritoneal fluid in all of our endometriosis-free control patients, which widens the available data on the physiological appearance of the protein. Based on our results and the previous data of the literature SNCG plays a role in the pathogenesis and progression of endometriosis and also might be a target for future treatment of the disease. Additional research should be performed for the better understanding the physiological function of the protein.

Regarding the diagnosis and therapy of endometriosis surgery is still one of the main strategies, even though conservative approach has been considered to be beneficial. Radical surgery might lead to complications that can permanently change the patients' quality of life. The novel approach for radical endometriosis surgery consists nerve-sparing technique in order to prevent urinary retention and the need for self-catheterisation due to damage of the pelvic vegetative nerves.

The goal of our retrospective study was to investigate the postoperative quality of life of the first 50 patients who underwent nerve-sparing laparoscopy. The primary goal of our investigation was to recognise and if needed, follow up any vegetative dysfunction occurring in out patients. Our results showed that 6 of out patients (12%) suffered from temporary urinary retention resolving in less, than 7 days. No permanent need for self-catheterisation was documented. According to our results practising nerve-sparing approach can lower the rate of

postoperative morbidity, the need for permanent self-catheterisation and lead to a better quality of life of our patients.

9. Irodalomjegyzék

1. Rocha AL, Reis FM, Petraglia F. (2012) New trends for the medical treatment of endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 21(7): 905-919.
2. Bellelis P, Podgaec S, Abrao MS. (2011) Environmental factors and endometriosis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 57(4): 448-452.
3. Burney RO, Giudice LC. (2012) Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*, 98(3): 511-519.
4. Witz CA. (2002) Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*, 53 Suppl1: 52-62.
5. Signorile PG, Baldi A. (2010) Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*, 42(6): 778-780.
6. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. (2015) Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci*, 22(9): 1053-1059.
7. Meuleman C, Tomassetti C, Da Vitoria Magro MG, Cleynenbreugel BV, D'Hoore A, D'Hoore T. (2013) Laparoscopic treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol*, 65(2): 125-142.
8. Laschke MW, Menger MD. (2007) In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update*, 13(4): 331-342.
9. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. (2005) Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis*, 8(2): 147-156.
10. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooge TM. (2013) Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 19(5): 570-582.
11. Vercellini P, Trespidi L, Giorgi OD, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. (1996) Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*, 65(2): 299-304.
12. De Lapasse C, Renouvel F, Chis C, Grosdemouge I, Panel P. (2008) Urinary functional and urodynamic preoperative evaluation of patients with deep surgical endometriosis: about 12 cases. *Gynecol Obstet Fertil*, 36(3): 272-277.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012) Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98(3): 591-598.

14. Kokcu A. (2013) Possible effects of endometriosis-related immune events on reproductive function. *Arch Gynecol Obstet*, 287(6): 1225-1233.
15. Higashiura Y, Hirotaka K, Kobayashi H. (2012) Identification of multiple pathways involved in the malignant transformation of endometriosis (Review). *Oncol Lett*, 4(1): 3-9.
16. Bokor A, Koszorús E, Brodszky V, D'Hooge T, WERF Endocost Consortium, Rigó J Jr. (2013) Az endometriosis hatása az életminőségre Magyarországon. *Orv Hetil*, 154(36): 1426-1434.
17. Ledger WL. (2009) Demographics of infertility. *Reprod Biomed Online*, 18 Suppl 2: 11-4.
18. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. (2014) Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 10(5): 261-275.
19. Foster WG, Agarwal SK. (2002) Environmental contaminants and dietary factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 955: 213-229, 230-232, 396-406.
20. Augoulea A, Alexandrou A, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. (2012) Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet*, 286(1): 99-103.
21. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JLH, Dunselman GAJ. (2004) Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18(2): 233-244.
22. Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K, Matalliotakis I Spandidos DA, Goulielmos GN. (2019) Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med*, 17(5): 3267-3281.
23. Montgomery GW, Mortlock S, Giudice LC. (2020) Should Genetics Now Be Considered the Pre-eminent Etiologic Factor in Endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol*, 27(2): 280-286.
24. Matalliotaki C, Matalliotakis M, Rahmioglu N, Mavromatidis G, Matalliotakis I, Koumantakis G Zondervan K, Spandidos DA, Goulielmos GN, Zervou MI. (2019) Role of FN1 and GREB1 gene polymorphisms in endometriosis. *Mol Med Rep*, 20(1):p.111-116.
25. Babaki A, Mehrjardi EZ, Firouzabadi RD, Aflatoonian A, Seifati SM. (2018) Relationship between MspI polymorphism of CYP1A1 gene and the risk of endometriosis in an Iranian population: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 16(10): 637-640.

26. Gazvani R, Templeton A. (2002) New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 76(2): 117-126.
27. Singh MN, Stringfellow HF, Tylor SE, Ashton KM, Ahmad M, Abdo KR, El-Agnaf OMA, Martin-Hirsch PL, Martin FL. (2008) Elevated expression of CYP1A1 and gamma-SYNUCLEIN in human ectopic (ovarian) endometriosis compared with eutopic endometrium. *Mol Hum Reprod*, 14(11): 655-663.
28. Parazzini F, Vigano P, Candiani M, Fedele L. (2013) Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online*, 26(4): 323-336.
29. Benoit L, Arnould L, Diane B, Causeret S, Machado A, Collin F, Faissee J, Cuisenier J. (2006) Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol*, 32(1): 6-11.
30. Jurkiewicz-Przondziona J, Lemm M, Kwiatkowska-Pamula A, Ziolkowski E, Wójtowicz MK. (2017) Influence of diet on the risk of developing endometriosis. *Ginekol Pol*, 88(2): 96-102.
31. Mier-Cabrera, J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Talentino MC, Casanueva E, Hernández-Guerrero C. (2009) Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol*, 7: 54.
32. Halpern G, Schor E, Kopelman A. (2015) Nutritional aspects related to endometriosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 61(6): 519-523.
33. Marziali M, Venza M, Lazzaro S, Lazzaro A, Micossi C, Stolfi VM. (2012) Gluten-free diet: a new strategy for management of painful endometriosis related symptoms? *Minerva Chir*, 67(6): 499-504.
34. Sasson IE, Taylor HS. (2008) Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 1127: 106-115.
35. Liu DT, Hitchcock A. (1986) Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol*, 93(8): 859-862.
36. Ugur M, Turan C, Mungan T, Kuscu E, Senöz S, Agis HT, Gökmen O. (1995) Endometriosis in association with mullerian anomalies. *Gynecol Obstet Invest*, 40(4): 261-264.
37. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, Sebastian S. (2001) Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 79(1-5): 19-25.

38. Worley MJ, Welch WR, Berkowitz PS, Ng SW. (2013) Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci*, 14(3): 5367-5379.
39. Munksgaard PS, Blaakaer J. (2012) The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*, 124(1): 164-169.
40. Rocha AL, Reis FM, Taylor RN. (2013) Angiogenesis and endometriosis. *Obstet Gynecol Int*, 859619.
41. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. (1999) Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. *Gynecol Obstet Invest*, 47 Suppl 1: 23-33.
42. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. (2003) Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med*, 9(5): 223-228.
43. Garcia-Velasco JA Arici A. (2003) Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med*, 21(2): 165-172.
44. Kralickova M, Vetvicka V. (2015) Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med*, 3(11): 153.
45. Oku H, Kashiwamura SI, Adachi S, Kubota A, Okamura H, Kovama K. (2004) Role of IL-18 in pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*, 19(3): 709-714.
46. Nezhat F, Datta MS, Habson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. (2008) The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril*, 90(5): 1559-1570.
47. Szylo K, Tchorzweski H, Banasik M, Glowacka E, Lewkowicz P, Kamer-Bartosinka AK. (2003) The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis. *Mediators Inflamm*, 12(3): 131-138.
48. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, Chang KK, Mei J, Zhou WJ, Qiu XM, Wang XQ, Zhu R, Li DJ, Li MQ. (2019) Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci*, 15(13): 2783-2797.
49. Jana S, Chatterjee K, Ray AK, DasMahapatra P, Swarnakar S. (2016) Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity by COX-2-PGE2-pAKT Axis Promotes Angiogenesis in Endometriosis. *PLoS One*, 11(10): e0163540.
50. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. (2016) Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*, 106(5): 1011-1017.
51. Gonzalez-Ramos R, Van Langendonck A, Defrere S, Lousse JC, Colette S, Devoto L, Donnez J. (2010) Involvement of the nuclear factor-kappaB pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*, 94(6): 1985-1994.

52. Defrere S, Lousse JC, Gonzalez-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonck A. (2008) Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*, 14(7): 377-385.
53. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, Greco P, Nappi L. (2017) Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*, 7265238.
54. Iwabuchi T, Yoshimoto C, Shigetomi H, Kobayashi H. (2015) Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. *Oxid Med Cell Longev*, 848595.
55. Dunselman GA, Groothuis PG, de Goeij AF, Evers JL. (2001) The Mesothelium, Teflon or Velcro? Mesothelium in endometriosis pathogenesis. *Hum Reprod*, 16(4): 605-607.
56. Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, Horne AW. (2013) The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*, 19(5): 558-569.
57. Saare M, Lamp M, Kaart T, Karro H, Kadastik U, Metspalu A, Peters M, Salumets A. (2010) Polymorphisms in MMP-2 and MMP-9 promoter regions are associated with endometriosis. *Fertil Steril*, 94(4): 1560-1563.
58. Belotti D, Paganoni P, Manenti L, Garofalo A, Marchini S, Taraboletti G, Giavazzi R. (2003) Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res*, 63(17): 5224-5229.
59. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, Dawson G, Mackay IJ, Weeks DE, Bennett ST, Carey A, Ewen-White KR, Duffy DL, O'connor DT, Barlow DH, Martin NG, Kennedy SH. (2005) Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*, 77(3): 365-376.
60. Becker CM, D'Amato RJ. (2007) Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res*, 74(2-3): 121-130.
61. George JM. (2002) The synucleins. *Genome Biol*, 3(1): REVIEWS3002.
62. Ahmad M, Attoub S, Singh MN, Martin FL, El-Agnaf OM. (2007) Gamma-synuclein and the progression of cancer. *FASEB J*, 21(13): 3419-3430.
63. Surguchev A, Surguchov A. (2015) Effect of alpha-synuclein on membrane permeability and synaptic transmission: a clue to neurodegeneration? *J Neurochem*, 132(6): 619-621.

64. Liu C, Shi B, Hao C, Wang Q, Lv Q, Xing N, Shou J, Qu L, Gao Y, Qin C, Zhao J, Shou C. (2016) Urine gamma-synuclein as a biomarker for the diagnosis of bladder cancer. *Oncotarget*, 7(28): 43432-43441.
65. Liu H, Liu W, Wu Y, Zhou Y, Xue R, Luo C, Wang L, Zhao W, Jiang JD, Liu J. (2005) Loss of epigenetic control of synuclein-gamma gene as a molecular indicator of metastasis in a wide range of human cancers. *Cancer Res*, 65(17): 7635-7643.
66. Luo JH, Zhou J, Gao Y. (2013) Correlation between periostin and SNCG and esophageal cancer invasion, infiltration and apoptosis. *Asian Pac J Trop Med*, 6(7): 516-519.
67. Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Syriac S, Godoy H, Dupont N, Liu S, Odunsi K. (2012) Synuclein-gamma (SNCG) protein expression is associated with poor outcome in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*, 124(1): 148-152.
68. Peters OM, Millership S, Shelkovernikova TA, Soto I, Keeling L, Hann A, Marsh-Armstrong N, Buchman VL, Ninkina N. (2012) Selective pattern of motor system damage in gamma-synuclein transgenic mice mirrors the respective pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*, 48(1): 124-131.
69. Czekierdowski A, Czekierdowska S, Wielgos M, Smolen A, Kaminski P, Kotarski J. (2006) The role of CpG islands hypomethylation and abnormal expression of neuronal protein synuclein-gamma (SNCG) in ovarian cancer. *Neuro Endocrinol Lett*, 27(3): 381-386.
70. Bruening W, Giasson BI, Klein-Szanto AJ, Lee VM, Trojanowski JQ, Godwin AK. (2000) Synucleins are expressed in the majority of breast and ovarian carcinomas and in preneoplastic lesions of the ovary. *Cancer*, 88(9): 2154-2163.
71. Jiang Y, Liu YE, Goldberg ID, Shi YE. (2004) Gamma synuclein, a novel heat-shock protein-associated chaperone, stimulates ligand-dependent estrogen receptor alpha signaling and mammary tumorigenesis. *Cancer Res*, 64(13): 4539-4546.
72. Edwards AK, Ramesh S, Singh V, Tayade C. (2014) A peptide inhibitor of synuclein-gamma reduces neovascularization of human endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod*, 20(10): 1002-1008.
73. Jiang Y, Lie YE, Lu A, Gupta A, Goldberg ID, Liu J, Shi YE. (2003) Stimulation of estrogen receptor signaling by gamma synuclein. *Cancer Res*, 63(14): 3899-3903.
74. Morgan J, Hoekstra AV, Chapman-Davis E, Hardt JL, Kim JJ, Buttin BM. (2009) Synuclein-gamma (SNCG) may be a novel prognostic biomarker in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*, 114(2): 293-298.

75. Mori K, Akers SN, Bshara W, Buttin B, Frederick P, Helenowski I, Morrison CD, Odunsi K, Schink J, Scholtens D, Wei JJ, Kim JJ. (2013) Gamma synuclein expression in ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 131(1): 272.
76. Rein BJ, Gupta S, Dada R, Safi J, Michener C, Agarwal A. (2011) Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. *J Oncol*, 475983.
77. Zou J, Fan YJ, Meng YQ, Xu H, Fan J. (2012) An exploratory analysis of gamma-synuclein expression in endometrioid endometrial cancer. *BMJ Open*, 2(2): e000611.
78. Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, Koga K, Hirata T, Harada M, Morimoto C, Yano T, Nishii O, Tsutsumi O, Taketani Y. (2004) Possible pathophysiological roles of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 52(5): 306-311.
79. Hayrabyan S, Kyurkchiev S, Kehayov I. (2005) FGF-1 and S100A13 possibly contribute to angiogenesis in endometriosis. *J Reprod Immunol*, 67(1-2): 87-101.
80. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. (2014) Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol*, 30(9): 612-617.
81. Sergent F, Baron M, Le Cornec JB, Scotté M, Mace P, Marpeau L. (2006) Malignant transformation of abdominal wall endometriosis: a new case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 35(2): 186-190.
82. Balat O, Kudelka AP, Edwards CL, Silva E, Kavanagh JJ. (1996) Malignant transformation in endometriosis of the urinary bladder: case report of clear cell adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*, 17(1): 13-16.
83. Vigano P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A, Vercellini P. (2006) Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Update*, 12(1): 77-89.
84. Kavallaris A, Hornemann A, Chalvatzas N, Luedders D, Diedrich K, Bohlmann MK. (2011) Laparoscopic nerve-sparing surgery of deep infiltrating endometriosis: description of the technique and patients' outcome. *Arch Gynecol Obstet*, 284(1): 131-135.
85. Ceccaroni M, Pontrelli G, Scioscia M, Ruffo G, Bruni F, Minelli L. (2010) Nerve-sparing laparoscopic radical excision of deep endometriosis with rectal and parametrial resection. *J Minim Invasive Gynecol*, 17(1): 14-15.
86. Chen L, Zhang WN, Zhang SM, Yang ZH, Zhang P. (2014) Effect of laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy on bladder function, intestinal function recovery

- and quality of sexual life in patients with cervical carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(24): 10971-10975.
87. Seracchioli R, Mabrouk M, Mastonardi M, Raimondo D, Arena A, Forno SD, Mariani GA, Billi AM, Manzoli L, O'Guin WM, Lemos N. (2019) Anatomic Cartography of the Hypogastric Nerves and Surgical Insights for Autonomic Preservation during Radical Pelvic Procedures. *J Minim Invasive Gynecol*, 26(7): 1340-1345.
 88. Volpi E, Ferrero A, Sismondi P. (2004) Laparoscopic identification of pelvic nerves in patients with deep infiltrating endometriosis. *Surg Endosc*, 18(7): 1109-1012.
 89. Lemos N, Souza C, Marques RM, Kamergorodsky G, Schor E, Girao MJ. (2015) Laparoscopic anatomy of the autonomic nerves of the pelvis and the concept of nerve-sparing surgery by direct visualization of autonomic nerve bundles. *Fertil Steril*, 104(5): e11-2.
 90. Ceccaroni M, Clarizia R, Roviglione G, Ruffo G. (2013) Neuro-anatomy of the posterior parametrium and surgical considerations for a nerve-sparing approach in radical pelvic surgery. *Surg Endosc*, 27(11): 4386-4394.
 91. Possover M, Chiantera V, Baekelandt J. (2007) Anatomy of the Sacral Roots and the Pelvic Splanchnic Nerves in Women Using the LANN Technique. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 17(6): 508-510.
 92. Kanao H, Fujiwara K, Ebisawa K, Hada T, Ota Y, Andou M. (2014) Various types of total laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomies and their effects on bladder function. *J Gynecol Oncol*, 25(3): 198-205.
 93. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. (2005) The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg*, 201(6): 913-917.
 94. Uccella S, Gisone B, Serati M, Biasoli S, Marconi N, Angeretti G, Gallotta V, Cardinale S, Rausei S, Dionigi G, Scambia G, Ghezzi F. (2018) Functional outcomes of nerve-sparing laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis: a prospective analysis using validated questionnaires. *Arch Gynecol Obstet*, 298(3): 639-647.
 95. Long Y, Yao DS, Pan XW, Ou TY. (2014) Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 9(4): e94116.
 96. Bokor A, Lukovich P, Csibi N, D'Hooge T, Lebovic D, Brubel R, Rigo J Jr. (2018) Natural Orifice Specimen Extraction during Laparoscopic Bowel Resection for

- Colorectal Endometriosis: Technique and Outcome. *J Minim Invasive Gynecol*, 25(6): 1065-1074.
97. Csibi N, Rigó JJ, Lukovich P, Cseh K, Bokor A. (2016) A kismencedei vegetatív beidegzés neuroanatómiája. *Nőgyógyászati Onkológia*, 21.
 98. Wu J, Ye T, Lv J, He Z, Zhu J. (2019) Laparoscopic Nerve-Sparing Radical Hysterectomy vs Laparoscopic Radical Hysterectomy in Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Efficacy and Bladder Dysfunction. *J Minim Invasive Gynecol*, 26(3): 417-426 e6.
 99. Rabischong B, Botchorishvili R, Bourdel N, Curinier S, Campagne-Loiseau S, Pouly JL, Canis M. (2018) Nerve sparing techniques in deep endometriosis surgery to prevent urinary or digestive functional disorders: Techniques and results: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*, 46(3): 309-313.
 100. Li L, Ma S, Tan X, Zhong S, Wu M. (2019) The Urodynamics and Survival Outcomes of Different Methods of Dissecting the Inferior Hypogastric Plexus in Laparoscopic Nerve-Sparing Radical Hysterectomy of Type C: A Randomized Controlled Study. *Ann Surg Oncol*, 26(5): 1560-1568.
 101. Zanatta A, Rosin MM, Machado RL, Cava L, Possover M. (2014) Laparoscopic dissection and anatomy of sacral nerve roots and pelvic splanchnic nerves. *J Minim Invasive Gynecol*, 21(6): 982-983.
 102. Kennedy S, Berqvist A, Chapron C, D'Hooge T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 20(10): 2698-2704.
 103. Taylor HS. (2019) Endometriosis: a complex systemic disease with multiple manifestations. *Fertil Steril*, 112(2): 235-236.
 104. Selcuk I, Bozdogan G. (2013) Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 14(2): 98-103.
 105. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. (2018) Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 51: 1-15.
 106. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tamma A, Salzer H. (2012) Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*, 27(12): 3412-3416.
 107. Brubel R, Bokor A, Rigo J Jr. (2014) Az endometriosis gyógyszeres kezelésének alapelvei. *Nőgyógyászati Onkológia* 19: 47-49

108. Johnson NP, Hummelshoj L. (2013) World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*, 28(6): 1552-1568.
109. Radosa MP, Mayberg-Solomayer G, Radosa J, Vorwergk J, Oettler K, Mothes A, Baum S, Juhasz-Boess I, Petri E, Solomayer EF, Runnebaum IB. (2014) Standardised Registration of Surgical Complications in Laparoscopic-Gynaecological Therapeutic Procedures Using the Clavien-Dindo Classification. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 74(8): 752-758.
110. Strohl A, Mori K, Akers S, Bshara W, Buttin B, Frederick PJ, Helenowski IB, Morrison CD, Odunsi K, Schink JC, Scholtens DM, Wei JJ, Kim JJ. (2016) Synuclein-gamma (SNCG) expression in ovarian cancer is associated with high-risk clinicopathologic disease. *J Ovarian Res*, 9(1): 75.
111. Knific T, Fishman D, Vogler A, Gstöttner M, Wenzl R, Peterson H, Rizner TL. (2019) Multiplex analysis of 40 cytokines do not allow separation between endometriosis patients and controls. *Sci Rep*, 9(1): 16738.
112. Possover M, Rhiem K, and Chiantera V. (2004) The "Laparoscopic Neuro-Navigation" -- LANN: from a functional cartography of the pelvic autonomous neurosystem to a new field of laparoscopic surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 13(5): 362-367.
113. Ceccaroni M, Clarizia R, Bruni F, D'Urso E, Gagliardi ML, Roviglione G, Minelli L, Ruffo G. (2012) Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc*, 26(7): 2029-2045.

10. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények

Csibi N, Brubel R, Dobó N, Mészáros KV, Molvarec A, Lukovich P, Rigó J, Bokor A. Gamma-synuclein levels are elevated in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Med Sci Monit*, 2020: 12;26:e922137-1-e992137-6.

Bokor A, Csibi N, Lukovich P, Brubel R, Joó JG, Rigó J. Az idegkímélő műtéti technika jelentősége a mélyen infiltráló endometriosis sebészetében. *Orv Hetil*, 2015: Nov 29;156(48):1960-5.

Az értekezés témájától független közlemények

Brubel R, Dobó N, Csibi N, Kövesdi A, Máté Sz, Ács N, Lukovich P, Murber Á, Bokor A. A bélendometriosis miatt végzett műtétek hatása a fertilitásra. *Orv. Hetil*, 2019: Okt; 160(41):1633-1638.

Bokor A, Lukovich P, Csibi N, D'Hooge T, Lebovic D, Brubel R, Rigó J. Natural Orifice Specimen Extraction (NOSE) during Laparoscopic Bowel Resection for Colorectal Endometriosis: Technique and Outcome. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018: Sep-Oct; 25(6):1065-1074.

Csibi N. Tájékoztató és beleegyezés a nőgyógyászati endoszkópiában. In: Gerő, Gy; Molnár, GB (szerk.) *Nőgyógyászati laparoszkópia és hiszteroszkópia*. Budapest, Magyarország: Semmelweis Kiadó, 2017: pp.146-152.

Dobó N, Bokor A, Fancsovits P, Brubel R, Csibi N, Rigó J. Petefészekszövet-autotranszplantáció lehetősége daganatos betegségek esetén. *Nőgyógyászati Onkológia*, 2017: 22(2-3): 42-46.

Lukovich P, Csibi N, Brubel R, Tari K, Csuka Sz, Harsányi L, Rigó J Jr, Bokor A. Prospektív vizsgálat a sigmoideoscopia diagnosztikai érzékenységének meghatározására vastagbelet infiltráló endometriosisban. *Orv. Hetil*, 2017: Febr. 158(7):264-269.

Lukovich P, Csibi N, Rigó J Jr, Bokor A. Belet infiltráló endometriosis: a gasztroenterológia és a sebészeti új kihívása? Vastagbélileust okozó endometriosis három esete és irodalmi áttekintés. *Orv Hetil*, 2016: Dec;157(49):1960-1966.

Csibi N, Bokor A, Rigó J Jr. Az adenomyosis kóreredete, diagnosztikája, fogamzóképeségre gyakorolt hatásai és korszerű terápiája. *Nőgyógyászati Onkológia*, 2016: 21(2-3): 57-62.

Csibi N, Rigó J Jr, Lukovich P, Cseh K, Bokor A. A kismencedei vegetatív beidegzés neuroanatómiája. *Nőgyógyászati Onkológia*, 2016: 21(1): 10-14.

Brubel R, Bokor A, Dobó N, Csibi N, Rigó J Jr. *Nőgyógyászati Onkológia*. Az endometriosis és a daganatos megbetegedések, 2016:21(1): 15-17.

Bokor A, Csibi N, Trzosek-Szabó U, Piros L, Nyírádi P, Rigó J Jr. A húgyvezetékét infiltráló endometriosis laparoszkópos ellátása. Két esetismertetés. *Nőgyógyászati Onkológia*, 2016: 21(1): 23-26.

Lukovich P, Csibi N, Bokor A. A transrectalis specimeneltávolítás sebésztechnikai kérdései. *Magy Seb*, 2016: Mar;69(1)20-26.

Várbíró Sz, Sára L, Antal P, Monori-Kiss A, Tőkés AM, Monos E, Benkő R, Csibi N, Szekeres M, Tarszabó R, Novak A, Paragi P, Nádasy GL. Lower-limb veins are thicker and vascular reactivity is decreased in a rat PCOS model: concomitant vitamin D3 treatment partially prevents these changes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014: Sep 15;307(6):H848-57.

Masszi G, Benkő R, Csibi N, Horváth EM, Tőkés AM, Béres NJ, Tarszabó R, Buday A, Répás Cs, Békés G, Patócs A, Nádasy GL, Hamar P, Benyó Z, Várbíró Sz. Endothelial relaxation mechanisms and nitrosative stress is partly restored by Vitamin D3 therapy in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*, 2013: Aug 6;93(4):133-8. pii: S0024-3205(13)00268-3.

Csibi N, Sára L, Nádasy GL, Antal P, Monori-Kiss A, Benkő R, Tőkés AM, Monos E, Várbíró Sz. A vénás rendszer adaptációs mechanizmusai policisztás petefészek szindrómában. Magyar Nőorvosok Lapja, 2013: szeptember; 76. évfolyam, 5. szám.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Rigó János professzor úrnak, amiért támogatta a doktori képzésben való részvételemet, valamint segítette a kutatásunk megvalósulását.

Hálás köszönettel tartozom témavezetőmnek, Bokor Attila docens úrnak a kutatás tervezésétől megvalósulásáig tartó összes segítségéért és támogatásáért.

Köszönettel tartozom Ács professzor úrnak a PhD fokozatszerzésben történő támogatásáért.

Köszönetemet fejezem ki Papp Csaba docens úrnak a publikációmhoz nyújtott tanácsaiért és segítségéért.

Mindezekén túl köszönettel tartozom a Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika munkatársainak, akik vizsgálatunkat a páciensek bevonásával és a műtőben történő mintavétellel segítették.