

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Lukács Luca

**Neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciójának
vizsgálata endometriózisban**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciójának
vizsgálata endometriózisban**

Dr. Lukács Luca

Témavezető: Dr. Lampé Rudolf Ph.D



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések.....	6
2. Bevezetés	8
3. Klinikai háttér	9
3.1. Epidemiológia	9
3.2. Tünetek, lokalizáció	9
3.2.1. Fájdalom.....	11
3.2.2. Infertilitás	14
3.3. Diagnózis.....	15
3.4. Differenciál diagnózis	17
3.5. Terhesség.....	20
3.6. Összefüggés malignus folyamatokkal.....	20
4. Irodalmi áttekintés	21
4.1. Patogenezis.....	21
4.1.1. Retrográd menstruáció	22
4.1.2. Benignus terjedés	22
4.1.3. Mezetélium, cölóma hám, őssejtek, illetve Müller-járatok transzformációja.....	23
4.1.4. Hormonális egyensúly felborulása	24
4.1.4.1. Ösztrogén	24
4.1.4.2. Progeszteron.....	25
4.1.5. Epigenetikai változások.....	25
4.1.6. A mikrobiom lehetséges szerepe.....	26
4.1.7. Külső környezeti hatások	27
4.1.8. Immunológiai aspektusok	27
4.1.8.1. T-sejtek szerepe.....	27

4.1.8.2.	NK-sejtek szerepe	28
4.1.8.3.	A fagocitózis jelentősége	29
4.1.8.4.	Makrofágok szerepe	30
4.1.8.5.	Monociták szerepe.....	31
4.1.8.6.	Neutrofil granulociták szerepe	31
4.1.8.7.	Peritoneális üregben bekövetkező változások.....	33
5.	Célkitűzés	34
5.1.	A fagocita funkció vizsgálata endometriózissal érintett betegekben	34
5.2.	Plazmakísérletek vizsgálata endometriózis által érintett betegeken	34
6.	Betegek és módszerek.....	36
6.1.	Vizsgálatban résztvevő nők.....	36
6.2.	Laboratóriumi vizsgálat lépései	37
6.2.1	Fehérvérsejtek és vérplazma szeparálása a perifériás vérmintákból.....	37
6.1.1.	Plazmával történő inkubáció	39
6.1.2.	Sejtszám beállítása, kitapasztás.....	39
6.1.3.	Zimozan részecskék opsonizálása és fluoreszcens jelölése.....	40
6.1.4.	Fixálás	41
6.1.5.	Monociták indirekt immunfluoreszcens jelölése.....	41
6.1.6.	Neutrofil granulociták és monociták sejtmagjainak fluoreszcens jelölése.....	42
6.1.7.	Kiértékelés.....	42
6.1.8.	Statisztikai analízis	43
7.	Eredmények	44
7.1.	A kutatás első fázisának eredményei	44
7.1.1.	Vizsgált nők klinikai adatai.....	44
7.1.2.	Monociták fagocita funkciója.....	44

7.1.3. Neutrofil granulociták fagocita funkciója	45
7.2. A plazmakísérletek eredményei	46
7.2.1. Vizsgált nők klinikai adatai.....	46
7.2.2. Egészséges nők neutrofil granulocitáinak és monocitáinak fagocita funkciója.....	47
7.2.3. Endometriózisos nők műtét előtt izolált neutrofil granulocitáinak és monocitáinak fagocita funkciója.....	50
7.2.4. Endometriózisos nők műtét után izolált neutrofil granulocitáinak és monocitáinak fagocita funkciója	51
8. Megbeszélés.....	54
9. Összefoglalás.....	59
10. Summary.....	61
11. Irodalomjegyzék.....	62
11.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	62
11.2. Az értékezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája....	71
12. Tárgyszavak.....	73
13. Köszönetnyilvánítás	74
14. Függelék	75

1. Rövidítések

CA-125	cancer antigén-125
CD	cluster of differentiation
CXCL	C-X-C kemokin ligand
DAPI	4',6-diamino-2-fenilindol
DAMP	károsodás asszociált molekuláris mintázatok
DIE	mélyen infiltráló endometriózis
DNMT	DNS metiltranszferáz
DNS	dezoxiribonukleinsav
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
ENA-78	epiteliális neutrofil aktiváló peptid-78
ER	ösztrogén receptor
FI	fagocitózis index
GnRH	gonadotropinfelszabadító hormon
IGF	inzulinszerű növekedési faktor
IL	interleukin
HGF	hepatocita növekedési faktor
HNP	humán neutrofil peptid
HOXA-10	homeobox A10
LMR	limfocita-monocita arány
MHC	fő hisztokompatibilitási rendszer
MPV	átlagos vérlemezke térfogat
MR	mágnesesrezonancia
NGF	idegnövekedési faktor
NK	természetes ölüsejt

NLR	neutrofil-limfocita arány
PAMP	patogén asszociált molekuláris mintázatok
PAX8	paired box protein 8
PCB	poliklórozott bifenilek
PGE2	prostaglandin E2
PR	progeszteron receptor
PRR	mintázatfelismerő receptorok
StAR	szteroidképző kritikus szabályozó fehérje
Th	T-helper sejtek
TNF	tumor nekrosis faktor
TGF	transzformáló növekedési faktor
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor

2. Bevezetés

Az endometriózis egy olyan benignus, krónikus, szisztémás, ösztrogén-dependens, gyulladással járó nőgyógyászati megbetegedés, melyben az eredendően eutópiásan (azaz a méh üregén belül) jelenlévő endometriális mirigy és stroma szövetek ektópiás (azaz, az uterus üregén kívüli) lokalizációban jelennek meg. Az ektópiásan megjelenő szövetek a menstruációs ciklussal szinkron és az eutópiás endometriummal hasonló módon funkcionálnak. A betegség egyik vezető tünete a fájdalom (dysmenorrhea, dyspareunia, dysuria és krónikus kismedencei fájdalom), másik a meddőség, melyek együttesen, de akár külön-külön is az életminőség romlásához vezethetnek az érintett nők körében. Ezek miatt a kórkép nemcsak orvosi, de társadalmi és gazdasági szempontból is jelentőséggel bír. A betegség eredetének, lefolyásának és pontos hátterének a meghatározása a mai napig kihívást jelent az orvostudománynak, ugyanis az évtizedek óta tartó kutatások ellenére a patofiziológiájának részletei, a korai diagnózis lehetősége, a műtéti ellátás egységes indikációja és technikája, a recidíva esélyének hatékony csökkentése és a mellékhatásoktól mentes terápia nemzetközileg érvényesíthető, hiánytalan protokollja még várat magára (Zondervan és mtsai., 2020).

3. Klinikai háttér

3.1 Epidemiológia

Az endometriózis a reprodukzív korú nők legalább 10%-át érinti, azonban a valós prevalencia alábecsült lehet, mivel menopauzában, serdülőkorban, de akár a menarche előtt is megjelenhet és panaszokat okozhat. Az első klinikai tünetek megjelenése legtöbbször 25-45 éves kor közé tehető. Ekkor a krónikus kismencedei fájdalom 30-60%-ban állhat endometriózis a háttérben, míg infertilitás az érintett betegek 30-50%-nál észlelhető (Smolarz és mtsai., 2021). Az endometriózis több módon játszhat szerepet a termékenység romlásában, például torzíthatja az anatómiai struktúrákat (a lokális gyulladás miatt összenövéseket formálhat, ez lezárhatja a petevezetőket stb.), de a megváltozott immunfunkciók miatt az oocyták minőségét, és a hormonális környezet hatására bekövetkező reakcióját is módosíthatja, emellett a terhesség beágyazódásának esélyét is ronthatja (Gruber és Mechsner, 2021).

Az endometriózis Magyarországon körülbelül 200.000, világszerte 190 millió reprodukzív korú nőt érinthet és prevalenciája -részben a korszerű diagnosztikai eszközöknek is köszönhetően- évről évre növekszik (Lamceva és mtsai., 2023, Miklós és mtsai., 2023). A tünetek kezelésében alkalmazott gyógyszerek költsége, a korrekt diagnózisig eltelt hosszú idő, és maga a műtéti ellátás rendkívül nagy gazdasági terhet is ró a társadalomra, ugyanis e tekintetben jelentősebb pénzügyi kiadásról (gyógyszer, diagnosztika, műtét, utókezelés, munkaképesség csökkenés) beszélhetünk endometriózisban, mint akár a Crohn betegségben vagy a szintén gyakori előfordulású migrénben (Smolarz és mtsai., 2021).

3.2 Tünetek, lokalizáció

Az endometriózis gyanújára hívhatja fel a figyelmet az a klasszikus tünetegyüttes, amikor egy reprodukzív korú nő krónikus kismencedei fájdalommal jelentkezik, adott esetben évek óta fennálló, sikertelen gyermekvállalási szándékkal. A diagnózis megállapítását nehezíti, hogy az egyes jellemző tünetek előfordulása igen változatos lehet. A fájdalom mutatkozhat

ciklikusan vagy krónikusan, azaz ciklustól független formában is. Jelleget tekintve általában tompa vagy görcsös, de társulhat hozzá az éles, késszúrás-szerű fájdalom is, dyspareunia vagy dysmenorrhoea formájában. Az esetek 80%-ban az utóbbi tünet az, ami orvoshoz vezeti a páciens. A fájdalom általában menstruáció előtt 1-2 nappal kezdődik és végig kíséri azt, sőt, időnként néhány napig a vérzést követően is fennállhat. Az ektópiásan megjelenő endometrium szigetek megjelenése okozta fájdalmak -lokalizációjuktól függően- a gasztrointesztinális rendszer (pl. belek) érintettsége esetén jelentkezhetnek fájdalmas székletürítés (dyschezia) formájában, de akár véres széklettel, hasmenéssel, puffadással, vagy obstipatioval is járhatnak. A bél érintettségének esetén -anatómiai pozíciójából adódóan- leggyakrabban a rectosigma átmenet érintett endometriózissal. Ezen kívül a betegség érintheti a húgyhólyagot, illetve húgyvezetékét is, dysuria és haematuria tüneteket okozva. Általánosságban igaz, hogy a lokalizációtól függő tünetek a menstruáció idején jelentkeznek vagy rosszabbodnak (Vercellini és mtsai., 2014; Ballard és mtsai., 2008; Bong és mtsai., 2019). Az endometriosis ritkábban megjelenhet hasfali (előzményi császármetszés, laparoszkópos műtét), és perineális (előzményi episiotomia) hegekben is, raritásként a központi idegrendszerben, rekeszkupolában, vagy a tüdőknél. Ezek a menstruációhoz köthető pneumothoraxot, vállcsúcsi vagy mellkasi fájdalmat, köhögést, véres köpetürítést, egyéb hegfájdalmat (előzményi császármetszés, vagy egyéb hasúri műtét) okozhatnak (Andres és mtsai., 2019).

Az endometriózisos léziók által a kismedencében leggyakrabban érintett területek a petefészkek (endometrioma, összenövések), a fossa ovarica, a húgyhólyag csúcsa, a Douglas-üreg és a sacrouterin szalagok területe. Utóbbiak érintettsége előfordulhat felszínesen (szuperficiális endometriózis), azonban sok esetben a léziók több, mint 5 milliméter mélyen (mélyen infiltráló endometriózis - DIE) a hashártya alá is terjedhetnek. Ez utóbbi terjedés következményeként alakulnak ki a rectovaginalis nódusok, melyek lokális hegesedést és fájdalmat okozhatnak. A leggyakoribb felszínes peritoneális lézió az úgynevezett „gun-

powder” endometriózis, mely fekete, sötétbarna vagy kék színű is lehet, de előfordul vörösen fénylő területként, vagy fehér, fibrózishoz kapcsolható megjelenése is lehet. A fent említett tünetek ritkán jelentkeznek izoláltan, hanem általában valamilyen más lokalizációval kombinációban fordulnak elő, tovább nehezítve a diagnosztikát (Jenkins és mtsai., 1986; Stegmann és mtsai., 2008; Andres és mtsai., 2019).

3.2.1 Fájdalom

Fontos kiemelni, hogy az endometriózis által érintett betegek esetében a fájdalom intenzitása nem egyenesen arányos a betegség kiterjedtségével vagy stádiumával, illetve a fájdalomérzet megélése szubjektív (Gruber és Mechsner, 2021). Korai stádium esetében is megjelenhet az életminőséget jelentősen rontó kismencedei fájdalom, illetve előrehaladottabb stádiumokban a kiterjedt endometriotikus léziók ellenére is lehet akár panaszmentes a páciens (Zondervan és mtsai., 2020).

Attól függően, hogy az endometriózisos léziók hol helyezkednek el, megkülönböztethetünk vizcerálisan és szomatikusan jelentkező fájdalmat. A szomatikus fájdalom, a hashártya érintettségekor, a menstruáció alatt egy pontban, elsősorban érintésre megjelenő éles, szúró fájdalommal jár, míg a vizcerális fájdalom a méh, a húgyhólyag, vagy a gasztrointesztinális rendszer involválásakor görcsös, tompa fájdalom képében jelentkezhet (Gruber és Mechsner, 2021). Emellett a vizcerális fájdalom során az inger a vizcerális neuronokon keresztül áthalad az autonóm ganglionokon, így fordulhatnak elő olyan szokatlan, endometriózis okozta reakciók, mint például a hányinger, hányás, hasmenés vagy collapsus (Gruber és Mechsner, 2021). A fájdalom percepció mindezekén túl egy olyan komplex folyamat, amit különböző hormonális és immunológiai folyamatok is befolyásolhatnak. A szervezetben a fájdalomérzet kialakulása a perifériás szenzoros neuron szabad idegrostjai közelében létrejövő biokémiai szignáljaitól indulva a nociceptorok aktiválásán keresztül, a hátsó szarvon áthaladva a központi idegrendszerig, azon belül egészen a thalamusig, majd a

szenzoros érzékelésért felelős cortex régiókig tart. A fájdalom érzékelés zavara és felerősödése ezen útvonalon keresztül bárhol bekövetkezhet (Gruber és Mechsner, 2021).

Az endometriotikus nódusok mikrokörnyezetében a peritoneális folyadékban az egészséges nők peritoneális folyadékához képest megnövekedett számban találhatóak meg egyes proinflammatorikus mediátorok, mint például az interleukin-6 (IL-6), -8 (IL-8), tumor nekrozis faktor- α (TNF α), és prosztaglandin E2 (PGE2). Az ezek által kiváltott válaszreakció a gyulladás okozta nociceptív fájdalmak közé sorolható, mivel ezen gyulladásos mediátorok nem csak a szomatikus, de viscerális idegrostokat is stimulálhatják és a ciklussal szinkron szabadulnak fel a peritoneális környezetben, ezáltal felerősítik a fájdalomérzetet (Gruber és Mechsner, 2021). Azon, mélyen infiltráló endometriózisban szenvedő nőknél, ahol a rectovaginalis septumot, vagy a rectosigma bélszakaszt is érinti a nódus, a menstruációkor jelentkező, lokális gyulladás mediálta növekedés miatt éles fájdalom léphet fel. Létrejöhet a székelési szokásokban bekövetkező változás is, szintén a fenti patomechanizmus alapján létrejövő átmeneti stenosis miatt (székrekedést követő hígabb széklet és a kettő forma váltakozása). Aciklikus dyspareunia a fenti régiók érintettségekor az endometriotikus nódus hiperinnervációja miatt a ciklus során bármikor előfordulhat. A húgyhólyagot érintő endometriózis esetében az autonóm rostok gyulladása miatti nocicepció esetén pollakisuria, azaz a húgyhólyag kiürítését követően is fennálló sűrű vizelési inger jelentkezhet (Gruber és Mechsner, 2021).

Mindezen tünetek, melyek a fájdalom percepciójából adódnak, téves vagy késedelmes diagnózisokhoz vezethetnek, melyek hozzájárulhatnak ahhoz, hogy a betegség diagnózisa több évet is igénybe vesz annak progressziója mellett, így számos, csökkent életminőséget okozó fájdalommal élni kényszerülő pácienszt hagyva megfelelő kezelés nélkül (Zondervan és mtsai., 2020).

Az endometriózis okozta fájdalom és az endometriotikus léziók innervációjának megértésére kiterjedt vizsgálatokat folytattak, melyek alapján három tényezőt fontos kiemelni. A szomatikus fájdalom erősségéhez hozzájárulhatnak azok a tényezők, hogy az endometriózisban szenvedő nőbetegek peritoneum borításán az idegnövekedési faktor (NGF) expressziójának megnövekedését tapasztalhatjuk, ezáltal a peritoneális léziók szomatikus idegrostok általi hiperinnervációja áll fenn. Másrészt az endometriózisban szenvedő betegek idegrendszerében a proinflammatorikus és antiinflammatorikus neurotranszmitterek felszabadulásában az egyensúly felborult a proinflammatorikus neurotranszmitterek javára, ami hozzájárulhat a neurogén gyulladás kialakulásához, mely aciklikus fájdalomhoz vezethet, aminek differenciál diagnosztikáját az endometriózis és környezete által okozott gyulladás miatt kialakult adhézió formálódás is megnehezíti (Arnold és mtsai., 2012; Aredo és mtsai., 2017).

A fájdalom harmadik típusa a hosszú ideig fennálló, ciklikusan jelentkező fájdalom, ami a szervezet számára egy figyelmeztető jel, amelyre a központi idegrendszer szenzitizációja következik be, azaz a fájdalom hosszú időn keresztül történő ismétlődésére a gerincvelő szintjében adott válaszreakció amplitúdója nem, hogy lecsökkenne, de felerősödik. Itt a nociceptív mező kiterjedtebbé válik, a glutamát válasz felerősödik, a neurotranszmitterek felszabadulása ezáltal megváltozik, a fájdalom küszöb csökken és így létrejön a spinális hiperalgészia. Ennek vizsgálatakor látható volt, hogy mindössze két évvel a tünetek megjelenését követően, a központi idegrendszerben mágneses rezonancia (MR) vizsgálattal igazolható morfológiai változások következnek be. Ezen mechanizmusok pedig hozzájárulhatnak a kismedencei izmok állandó kontrakciójának létrehozásához (egyfajta válasz reakcióként), és ennek okán a medencefenék beidegzési zavarainak és egyes kórképek kialakulásának rizikóját növelik (Aredo és mtsai., 2017; Hoffman, 2015; Zheng és mtsai., 2019).

A fájdalom percepciójában bekövetkező változások magyarázatot adhatnak arra, hogy nagyobb kiterjedésű patológiás morfológiai elváltozások hiányában, hogyan alakulhatnak ki mégis az endometriózisos betegekben elviselhetetlen fájdalmak (Gruber and Mechsner, 2021).

3.2.2. Infertilitás

Az endometriózisban szenvedő nők számára a meddőség az a tünet, ami a fájdalom mellett az életminőségüket leginkább meghatározza. A meddőség kialakulásához nagyon komplex faktorok és tényezők járulnak hozzá, melyek érinthetik a hüvelyt, a méhet, a petevezetőket és petefészkeket egyaránt, de negatívan hathatnak az oocyta funkcióra, spermium motilitásra és embrió implantációra is (de Ziegler és mtsai., 2010). Ezen tényezők háttérben szerepet játszó patomechanizmusok nagyrésze még mindig ismeretlen, így jelenleg is a vizsgálatok alapját képezik, eredményeik sokszor ellentmondásosak. A peritoneálisan megjelenő endometriózis számos, a mikrokörnyezetében és a peritoneális folyadékban bekövetkező változást hoz létre. Ebben a kvalitatív és kvantitatív immunológiai szempontból megváltozott, lokális gyulladást kialakító környezetben olyan, az inflammációban, neovaszkularizációban növekedési faktorként szerepet játszó komponens szintje emelkedett, mint például a PGE₂, IL-6, IL-8, TNF- α és a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF). A petevezetékek egészséges funkciójára negatívan ható, fent említett inflammatorikus környezeten kívül, ugyanezen faktorok hozzájárulnak a fibroblasztok és mezotél sejtek megnövekedett proliferációjához, következményes miofibroblaszt formációjához is, és ezáltal az adhézió képződéshez. Az adhézió formálódás pedig mechanikus úton járul hozzá a petevezetők obstrukciójához és a következményes infertilitáshoz (Gruber és Mechsner, 2021).

A petefészkek tekintetében, nem csak az endometriómák térfoglalása okozza a petefészkek rezerv kapacitásának csökkenését azok direkt nyomása miatt (de Ziegler és mtsai., 2010), hanem a megnövekedett proinflammatorikus citokin szintek és a preovulációs szteroid szintézis csökkenése együttesen hozzájárulnak az oocyta minőség romlásához, valamint a

csökkent folliculogenezishez ezáltal a következményes infertilitáshoz. A nagy endometriomák által okozott petefészek cortexének kompressziója és destrukciója révén makrofágokat vonz oda, ezen keresztül további immunmodulációs hatásokhoz járulhatnak hozzá (Gruber és Mechsner, 2021). Az endometriózisban szenvedő nők peritoneális folyadékában megjelenő intenzív makrofág proliferáció és aktiváció, valamint a megnövekedett IL-1, IL-6 szintek, melyek endometriózis asszociálta citokinek, hozzájárulnak a férfi faktor romlásához, ugyanis csökkentik spermium motilitását, illetve tubocilliaris transzportját. TNF- α szint emelkedése endometriotikus peritoneális milióban és a reaktív oxigén gyökök felszabadulása apoptózis folyamatán keresztül, idő és dózis dependens módon a spermiumok DNS károsodásához vezethet, valamint ugyanezen milió gátolja a spermium-oocyta fúziót is (de Ziegler és mtsai., 2010).

3.3 Diagnózis

A fejlett képalkotó technikák és a laikusok körében is terjedő ismeretek ellenére is, a pácienseknek hosszú éveket (akár 8-10 év) kell várniuk a helyes diagnózisra és átlagosan négy orvost már felkerestek mire arra fény derül (Lamceva és mtsai., 2023). A diagnosztika szempontjából korábban „gold standard” eljárásnak számító diagnosztikus laparoszkópos exploráció a legújabb irányelvek alapján nem indokolt a diagnózis felállításához, ugyanis a fájdalomcsillapításban elért eredményei megkérdőjelezhetőek (Bafort és mtsai., 2020).

A diagnózis felállítása elsődlegesen a megfelelő anamnesztikus adatokon, a szakmai szabályok szerint elvégzett fizikális vizsgálaton és képalkotó vizsgálatokon kell, hogy alapuljon. A hüvelyi feltárás során a hátsó hüvelyboltozat megtekintése során behúzódnásokat, illetve sötét (kék, fekete) nódusokat kell keresnünk. A bimanuális vizsgálat során érezhetjük a méh, a petefészkek, a vesico-uterinalis áthajlás (húgyhólyag érintettség esetén), a retrocervicalis terület (uterus torusának infiltrációja), a Douglas üreg, a sacrouterin szalagok, vagina, és rectovaginalis szeptum érintettségét is (Bazot és Daraï, 2017). A képalkotó eljárások

közé tartozik a megfelelő szakember által elvégzett kismedencei transzvaginális ultrahang vizsgálat, amit kiegészíthet másodvonalbeli vizsgálmódszerként, a centrumokban endometriózisra specializálódott radiológus által értékelt MR felvétel.

A kismedencei transzvaginális ultrahang vizsgálatához használt készülékek fejlődése és az endometriózis ultrahang diagnosztikájára specializálódott szülész-nőgyógyászok körének bővülése lehetővé tették, hogy a mélyebb szöveti rétegekben jelenlévő, mélyen infiltráló endometriózis is felismerhetővé váljon, mely érintheti akár a sacralis plexust, vagy infiltrálhatja a rectosigma bélszakaszt, akár a bél teljes vastagságában, a mucosa rétegéig is (Szabó és mtsai., 2021.; Szabó és mtsai., 2023). Az MR felvételek szekvenciái közül a T1 súlyozott zsír elnyomós felvétel a leginkább használható, ugyanis az endometriózis hiperintenzív képletként ábrázolódik a benne felgyülemelő vér miatt, míg a T2 súlyozott felvételeken ugyanez hipointenzív jelként látható. Mind a transzvaginális ultrahang, mind az MR vizsgálat tekintetében külön kell vizsgálni és értékelni a mellső, hátsó, középső és oldalsó kismedencei kompartmenteket is (Glanc és mtsai., 2017; Mason és mtsai., 2020; Bazot és Daraï, 2017).

Számos vérben és vizeletben előforduló markert tanulmányoztak az elmúlt években, hogy a noninvazív diagnózis lehetősége is elérhetővé váljon az endometriózis diagnosztizálásában, ám klinikai szempontból egyik sem vált meghatározóvá. A leggyakrabban vizsgált marker a cancer antigén-125 (CA-125) volt, mely emelkedett lehet endometriózisban, csakúgy, mint epiteliális ovárium carcinomában, petevezeték carcinomában, de egyéb malignomákban is. A CA-125 olyan petefészek, petevezető, peritoneum, pleura, vastagbél, vese, gyomor cölóma hámból származó sejt felszíni glikoprotein antigén, amely a legutóbbi kutatási eredmények alapján a sejt mediálta immunitásban játszik szerepet úgy, hogy a természetes ölősejtek (NK) citotoxicitását csökkenti. Normál, fiziológiás esetben ez a glikoprotein a sejtmembránban helyezkedik el, azonban olyan patológiás esetekben, amikor a sejtmembrán sérülése következik be, ez az antigén felszabadul onnan, és megjelenik a vérben.

Ilyen patogén állapot az endometriózis is, mely károsíthatja a gyulladás által a sejtmembránokat, CA-125 felszabadulást előidézve. Azonban a CA-125 önmagában történő vizsgálata endometriózisban nagyon alacsony specificitást eredményezett, így klinikai értelemben nem lett meghatározó biomarker (Gandhi és mtsai., 2023).

A neutrofil-limfocita arány (NLR), ami tükrözi a veleszületett és szerzett immunrendszer aktivitását és az átlagos vérlemezke térfogat (MPV), ami korrelál a vérlemezke aktivációval, megbízható markerei a szisztémás gyulladásnak és előre jelezhetik az antiinflammatorikus terápia hatékonyságát számos krónikus gyulladásos megbetegedésben. Ezen két marker értékei magasabbak endometriózisban, azonban a limfocita-monocita arány (LMR) csökkent. A fentiek rávilágíthatnak arra a tényre, miszerint endometriózisban az immunrendszerben bekövetkező változások, nem csak a sejtek funkciójában következhetnek be, hanem azok mennyiségében is. Néhány kisebb betegszámot magába foglaló tanulmány alapján feltételezhető, hogy az NLR korrelál a betegség progressziójával és súlyosságával, azonban a fent említett biomarkerek egyike sem lett klinikailag meghatározó alacsonyabb specificitásuk és szenzitivitásuk miatt (Mol és mtsai., 1998; Turgut és mtsai., 2019).

3.4 Differenciál diagnózis

Nehézséget okozhat, hogy az endometriózis tünetei számos más nőgyógyászati megbetegedés tüneteivel megegyezhetnek, ezért a diagnosztikus vizsgálatok során ezekre is gondolni kell. Az *I. táblázat*ban látható a részletes felsorolás a különböző anatómiai lokalizációkban elhelyezkedő lehetséges elváltozásokról, amik a differenciál diagnosztikában felmerülhetnek.

1. táblázat. Különböző anatómiai lokalizációban előforduló elváltozások, melyek az endometriózis differenciál diagnosztikájában felmerülnek (Scioscia és mtsai., 2020)

Anatómiai lokalizáció	Lehetséges kórkép
------------------------------	--------------------------

	Corpus luteum haemorrhagicum
	Cysta haemorrhagicum
Petefészek	Tuboovariális abscessus
	Mucinosus cystadenoma
	Malignus elváltozások
Petevezető	Tuboovariális abscessus
	Cervix carcinoma
Vagina	Vagina carcinoma
	Benignus vaginalis cysta
Peritoneum	
Ligamentum latum	Peritonealis carcinosis
	Peritonealis carcinosis
Douglas-üreg	Előrehaladott cervix carcinoma
	Császármetszés utáni adhéziók
Praevesicalis peritoneum	Peritonealis carcinosis
	Előrehaladott cervix carcinoma
	Peritonealis carcinosis
Ligamentum sacrouterinum	Előrehaladott cervix carcinoma
	Peritonealis carcinosis
Ligamentum rotundum	Előrehaladott cervix carcinoma
Retroperitoneum	
Paracervix/parametrium	Előrehaladott cervix carcinoma

Mesometrium	Intraligamentaris myoma Ovarium carcinoma
Mesorectum	Vastagbél malignus elváltozása Diszlokált appendix Retrorectalis dermoid cysta
Praesacralis tér	Tarlov cysta Ganglioneuroma
Vesicovaginalis spatium	Húgyhólyag malignus elváltozása
Belek	
Rectosigma átmenet	Vastagbél polip Diverticulosis Vastagbél malignus elváltozása
Coecum és appendix	Appendicitis Appendix eredetű malignus elváltozások
Ileum	Malignus elváltozások
Húgyutak	
Húgyhólyag	Húgyhólyag malignus elváltozása Cervix carcinoma Myoma uteri/adenomyoma Hipertrófiás traumás húgyhólyag Intravesicalis ureterocele
Ureter	Ureter kő
Egyéb	

Perineum	Episiotomia, szülési sérülés hege
	Crohn betegség
Mons pubis	Abscessus
	Haematoma
Köldök	Omphalitis
	Köldök granuloma
Hasfali izomzat	Desmoid
	Haematoma

3.5. Terhesség

Várandósság alatt az endometriózis és a tünetek gyakran regressziót mutatnak, ami a léziók decidualizálásához köthető a megváltozott hormonális környezet miatt. Másrészt a terhességben jelentősen megváltozott immunitás is hozzájárulhat a betegség terhesség során megfigyelt csökkent progressziójához. Az endometriózis azonban növelheti a koraszülés, a preeclampsia és a császármetszés esélyét az érintett várandósokban (Moen és Muus, 1991).

3.6. Összefüggés a malignus folyamatokkal

Az ováriumban előforduló endometriomák ugyan csekély, de kimutatható kockázatot jelentenek (1%) rosszindulatú petefészek tumorra, azonban a mélyen infiltráló, illetve a felszínes peritoneális endometriózisok és a petefészek malignus daganatai között nincs a fentihez hasonló rizikó-növekedés (Somigliana és mtsai., 2006). Leggyakrabban (76%-ban) az endometrioid és a világos sejtes szövettani típusok alakulnak ki endometriózis talaján (Lamceva és mtsai., 2023).

4. Irodalmi áttekintés

4.1. Patogenezis

A patogenezis pontos tisztázása nagy kihívás elé állította a nőgyógyászokat, a reprodukcióban jártas szakembereket, az endokrinológusokat és a kutatókat is egyaránt. A Sampson által 1927-ben leírt retrográd menstruáció elmélete az endometriózis patogenezisének egyik alappillére (Sampson, 1927), azonban nem az egyetlen tényező, ami szerepet játszik az endometriózis kialakulásában. Nagyon alapos és átfogó ismeretekkel kell rendelkezünk, hogy ezen komplex betegségnek az etiopatogenezisét megértsük. A közelmúltban számos kutatás zajlott az endometriózis kialakulásának és progrediálásának megértése céljából, így patogenezisében számos más tényező is leírásra került, mint például a kismedencén kívül megjelenő endometriotikus léziók megjelenésére magyarázatul szolgáló limfovaszkuláris (benignus) terjedés, a mezotélium, a cölóma hám, az őssejtek, illetve Müller-járatok transzformációja és genetikai faktorok is. Olyan nőknek, akiknek az édesanyjuknál kórszövettanilag igazolt endometriózist állapítottak meg, dupla esélyük van a betegség kialakulására, valamint, akiknek elsőfokú rokonánál endometriózist diagnosztizáltak, nagyobb esélye van a súlyosabb formákban megjelenő endometriózis kialakulására (Taylor és mtsai., 2021). Az intenzív kutatások által számos más, patogenezisben szerepet játszó tényező is felfedezésre került. Endometriózisban a proliferáció és apoptózis egyensúlya felborul, megváltoznak az endokrin funkciók, epigenetikai változások következnek be, valamint a megváltozott mikrobiom szerepe is a kutatások homlokterébe került. Azonban az a tényező, ami jelenleg az egyik legszélesebb körben képezi a kutatások alapját, az az immunrendszer megváltozott működése az endometriózisban és patogenezisében (Rahmioglu és mtsai., 2014; Ballard és mtsai., 2008).

Összességében az endometriózis egy multifaktoriális, komplex etiopatogenezisű kórkép.

4.1.1. Retrográd menstruáció

Az egyik legelfogadottabb elmélet az endometriózis kialakulására a retrográd menstruáción alapul, melyet Sampson írt le 1927-ben (Sampson, 1927), amikor megfigyelték, hogy a menstruációs vér a petevezetéseken keresztül a kismedencébe jut. Később ez a megfigyelés adta az egyik alapot ahhoz, hogy endometriózisban hogyan kerülnek endometrium sejtek a hasüregbe, amik, ezt követően megtapadásra és tovább növekedésre képesek. A ciklusos növekedés és lokális gyulladás előidézésében és fenntartásában leginkább a VEGF-t és egyéb angiogenetikus faktorokat termelő, aktivált makrofágok játszhatnak szerepet, amelyek így az ektópiásan megjelenő szövetek neoangiogeneziséhez járulhatnak hozzá. Sampson elméletét egy újabb megfigyelés is alátámasztja, ugyanis a menstruáció alatt végzett laparoszkoos műtétek során a nők 90%-nál láthatóvá válik a menstruációs vér a kismedencében. Ezek szerint a retrográd menstruáció a nők jelentős többségénél tapasztalható, azonban az endometriózis, csak a nők 10-15%-át érinti. Emiatt feltételezhető, hogy a korábban ismertek mellett, egyéb tényezők is szükségesek a sejtek megtapadásához és további növekedéséhez (Suardika és Astawa, 2018).

Egyes epidemiológiai jellemzők (amelyek növelik a lehetőségét a retrográd menstruációnak) is az endometriózis rizikófaktorainak tekinthetőek, úgymint a rövidebb menstruációs ciklus, a bővebb menstruációs vérzés, a menstruáció uterusból történő kiürülésének obstrukciója, mivel ezek fennállásakor és az immunrendszer módosult viselkedésekor kialakulhat az endometriózis. Ugyanakkor az elmélet egyik gyenge pontja az, hogy önmagában nem magyarázza a távolabbi szervekben, extraperitoneális endometrióziként megjelenő léziókat (Suardika és Astawa, 2018; Lamceva és mtsai., 2023).

4.1.2. Benignus terjedés

Az endometriózis terjedésének másik elmélete szerint endometrium szövet drenálódhat a méh limfovaszkuláris rendszerébe is a menstruáció alatt, lehetőséget biztosítva a limfovaszkuláris disszeminációra. Ennek alátámasztására szolgálnak azon hisztopatológiai vizsgálatok, melyek endometrium sejteket figyeltek meg a nyirokcsomókban (Lamceva és mtsai., 2023). Feltételezések szerint a limfovaszkuláris terjedéshez, a limfoangiogenetikus növekedési faktorok diszregulációja is szükséges. Ennek főbb promóterei a VEGF-C, VEGF-D faktorok, melyek szintje endometriózisban emelkedett az eutópiásan jelenlévő endometriumban, olyan proinflammatorikus citokinek révén, mint az interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-7 (IL-7), cluster of differentiation-74 (CD74), TNF α , melyek szintje szintén emelkedett az endometriózisos nők eutópiás endometriumban az egészséges nők értékeihez képest. Az immunsejtek diszregulációja és diszfunkciója mellett, a terjedésüket követően a megtapadásukat és további fejlődésüket elősegítő tényezők szerepének megítélése azonban máig nem egységes (Jerman és Hey-Cunningham, 2015).

4.1.3. Mezetélium, cölóma hám, őssejtek, illetve Müller-járatok transzformációja

Lehetséges forrása lehet az ektópiás endometrium szöveteknek a mezotélium sejtekből, őssejtekből, cölóma hámból, illetve a Müller-járatok sejtjeiből endometriummá történő átalakulás is. Különböző endogén stimulusok hatására, mint egyes hormonális és immunológiai faktorok, az említett sejtek endometrium irányú átalakulása figyelhető meg (Burney és Giudice, 2012). Az embrionális Müller-cső maradványokban meg van a potenciál, hogy endometrium sejtekké fejlődjenek, például ösztrogén és mimetikumai (pl.: dietilstilbösztrol) hatására. A cölóma metaplázia elmélete szerint, a vizcerális peritoneumban elhelyezkedő mesenchymalis sejtekből metaplázia útján szintén keletkezhetnek endometrium szigetek (Konrad és mtsai., 2019). A nem uterinális eredetű elméletek közül a legújabb az őssejt-elmélet, miszerint a csontvelőből származó mesenchymalis és endoteliális progenitor sejtekből is kialakulhat endometriózis. Ez utóbbi elméletek magyarázhatják meg azt a tényt, hogy alakulhat ki a

betegség olyan nőkben, ahol a retrográd menstruáció elképzelhetetlen (pl. Rokitansky-Kuster-Hauser szindróma), ugyanis erre is van példa (Burney és Giudice, 2012; Lamceva és mtsai., 2023).

4.1.4. A hormonális egyensúly felborulása

Az egészséges endometriumban az ösztrogén és progeszteron szintek szigorúan koordináltak, ciklikusan változnak, mely fontos a normális menstruációs szabályozáshoz, de megtermékenyülés esetén az embrió implantációjához, illetve a terhesség kialakulásához és fenntartásához is. Összeségében e két hormon egyensúlyának felborulása (ösztrogén túlsúly és progeszteron hiány) szintén szerepet játszhat az endometriózis kialakulásában (Lamceva és mtsai., 2023). Endometriózisban az E2 és P4 szignál útvonalak zavara is megfigyelhető, melynek klinikai jelentősége az, hogy a fájdalom szempontjából elsődleges kezelési modalitásnak számító konzervatív, hormonális kezelések is ezen az útvonalon hatnak. Ilyen terápiás lehetőségek különböző indikációkban a progesztogének, kombinált orális fogamzásgátlók, gonadotropinfelszabadító hormon (GnRH) agonisták és antagonisták, aromatáz inhibitorok és a még fejlesztés alatt álló szelektív ösztrogén receptor modulátorok, illetve szelektív progeszteron receptor modulátorok. Hosszútávú használatukat mellékhatásaik (hízás, akne, hőhullámok, hüvelyszárazság, csökkent libidó, álmatlanság) korlátozhatják (Marquardt és mtsai., 2019).

4.1.4.1. Ösztrogén

A női szervezetben kétfajta ösztrogén receptor található meg, az ösztrogén receptor α ($ER\alpha$) és ösztrogén receptor β ($ER\beta$), melyek között endometriózisban az $ER\alpha$: $ER\beta$ arány felborul, azaz az $ER\alpha$ expressziója csökken, míg az $ER\beta$ -nak nő. Ennek az aránynak a felborulása egyes proinflammatorikus citokinek, prosztaglandinok és angiogenetikus faktorok megnövekedett termeléséhez vezet, melyek szintje jellemzően emelkedett endometriózisban. Az $ER\beta$ túlzott expressziója gátolja továbbá a $TNF\alpha$ indukálta apoptózist is, ami így, az

endometriotikus léziók további növekedéséhez és terjedéséhez vezethet. A fent említett eltérések a sejtek akadályozott apoptózisához, az IL-1 β szintjének növekedéséhez járulhatnak hozzá, így erősítve a celluláris adhéziót és proliferációt, valamint az epiteliális-mesenchymalis transzformációt. Mindezek masszív, kiterjedt lokális gyulladással, kismedencei összenövés formálódásához, a léziók növekedéséhez, azaz összességében az endometriózis progressziójához vezethetnek (Kim és mtsai., 2013; Lamceva és mtsai., 2023).

Fontos kiemelni, hogy az endometriotikus léziók lokálisan fokozzák az aromatáz enzim és a szteroidképző kritikus szabályozó fehérje (StAR), valamint csökkentik a 17 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-2 expresszióját, elősegítve az ösztrogén túlsúly fenntartását (Zondervan és mtsai., 2020).

4.1.4.2. Progeszteron

A progeszteron receptorok kifejeződése mind az eutópiás, mind az ektópiás endometriumon, a korábban említett ER α aktiválódásának következtében történik meg, ami negatív feedback mechanizmus révén gátolja az ER α kifejeződését. A progeszteron receptor B (PRB) gyakorlatilag detektálhatatlan lesz, a progeszteron receptor A (PRA) pedig szignifikánsan csökken az egészséges nők endometriumában mérhető értékekhez képest. A progeszteron receptorok csökkent expressziója miatt endometriózisban progeszteron rezisztencia alakulhat ki, melynek következményeképpen zavart szenved az endometrium decidualizációja, így a terhesség normál beágyazódására való felkészülése is, hozzájárulva az esetleges meddőség kialakulásához (Kim és mtsai., 2013).

4.1.5. Epigenetikai változások

Az utóbbi években egyre elfogadottabb, hogy az epigenetikai szempontból bekövetkező változások is szerepet játszanak az endometriózis kialakulásában. Az epigenetikai változások alatt az olyan, öröklődő, génexpresszióban bekövetkező módosulásokat értjük, aminek során a DNS szekvencia nem változik meg. Ilyen folyamat például a DNS metiláció, hiszton

deacetiláció, RNS interferencia, genom imprinting, azonban az endometriózis tekintetében ezek elsősorban a DNS metil-transzferáz (DNMT) működésében bekövetkező változásokat jelentik. Ezen változások a DNS metil-transzferázok (például: DNMT1, DNMT3A, DNMT3B) emelkedett szintjének köszönhetően a DNS hipermetilációjához vezethetnek a sejtekben, melyek megfelelő genetikai fogékonyság mellett, megfelelő környezeti faktorok hatására hozzájárulhatnak az endometriózis kialakulásához. Azonban, például a homeobox-10 (HOXA-10) gén promoter régiójának metilációjában bekövetkező fenti változások, a menstruációs szekréciós fázisában csökkent HOXA-10 expresszióhoz vezethetnek, következményesen az uterus csökkent receptivitásához és endometriózis asszociált infertilitáshoz (Koukoura és mtsai., 2016).

4.1.6. A mikrobiom lehetséges szerepe

Egyes vizsgálatok szerint endometriózisban megváltozik az érintett nők mikrobiom profilja, azaz sokkal több fajta mikroorganizmust foglal magában és azok különböző helyeken észlelhetők a mikrobiomon belül a kórkép által nem érintett nőkhöz képest, létrehozva így a gasztrointesztinális és urogenitális rendszer dysbiosisát. A mikrobiom hatása az immunfunkciókra mára megkérdőjelezhetetlenné vált. Számos tanulmány igazolja például, hogy az endometriózisos nőkben a Proteobacteria, Bacteroidetes és Negativicutes baktérium családba tartozó fajok száma emelkedett a gasztrointesztinális rendszerben (D'Alterio és mtsai., 2021). Mind az orálisan szedhető, gasztrointesztinális rendszerre ható, mind a hüvelytablettaként használható bizonyos probiotikumok három hónapos alkalmazását követően, a dysmenorrhea és krónikus kismencedei fájdalom intenzitása szignifikánsan csökkenhet vizuális analóg skála alapján (Ser és mtsai., 2023). A vizsgálatok még korai szakaszban járnak, azonban a gasztrointesztinális rendszernek, mint a szervezet legnagyobb felületű immunszervének igen valószínű szerepe van az endometriózis kialakulásában és progressziójában, bár ezekről egyértelmű bizonyítékok még nem állnak rendelkezésre.

4.1.7. Külső környezeti hatások

Bármilyen olyan életmódbeli hatás, amely felborítja a fent említett rendszerek egyensúlyát, hozzájárulhat az endometriózis kialakulásához. A rendszeres testmozgás, például protektív hatással lehet az endometriózis kialakulásával/progressziójával szemben, mivel fokozza az endometrium törmelékek távozását menstruációkor, valamint az ösztrogén túlsúlyt is mérsékli. A dohányzás hozzájárul a proinflammatorikus citokinek expressziójához, így akár az endometriózis progressziójához is vezethet. Az alkohol -dózis függően- a hipofízis luteinizáló hormon kibocsátását befolyásolja, így az aromatáz enzim fokozott működésén keresztül hozzájárul a megnövekedett ösztrogén termeléshez (Coiplet és mtsai., 2022; Raja és mtsai., 2021).

4.1.8. Immunológiai vonatkozások

Napjainkban az endometriózis patofiziológiáját érintő kutatásokban a legnagyobb hangsúlyt az immunrendszer változásainak vizsgálata kapja. A veleszületett és a szerzett immunitás egyes elemeinek kóros működése az endometriózissal érintett pácienseknél megfigyelhető. Az azonban, hogy az immunregulációs zavar okozója, vagy következménye az endometriózis kialakulásának, napjainkban is kérdéses.

4.1.8.1. T-sejtek szerepe

A szerzett immunitás sejtjeiről számos irodalmi adat áll rendelkezésünkre, azon belül is a T-limfociták peritoneális folyadékban történő változása emelendő ki a kutatásokból.

Az 1-es és 2-es típusú T-helper (Th1, Th2) limfociták közötti egyensúly felborulása olyan, normálistól eltérő változás, aminek szerepe lehet az endometriózis kialakulásában. A két sejtípus más-más feladatot tölt be az immunológiai válaszokban. A Th1 típusú limfociták inflammatorikus citokineket termelnek, illetve celluláris válaszokat indítanak be, míg a Th2 típusú limfociták a B-limfociták differenciálódására hatnak, így szupprimálják a celluláris válaszokat és támogatják a humorális immunválaszt. Eredeti funkciója a Th2 típusú

limfocitáknak, így az autoimmunitás gátlására irányul. Az endometriózisban megnövekedett interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12) szintek hatására bekövetkező Th1 típusú limfociták szuppresszója miatt a Th1/Th2 arány a Th2 típusú limfociták javára tolódik el a peritoneális folyadékban, hozzájárulva, ahhoz, hogy a potenciálisan káros sejtek eliminálását az immunrendszer figyelmen kívül hagyja. Ilyen sejtek lehetnek például, az ektópiás helyre sodródó endometrium törmelékek is (Izumi és mtsai, 2018; Rižner, 2009). Ezenkívül a citotoxikus és aktivált T-sejtek koncentrációjának fiziológiás esetben megfigyelhető fluktuációja a menstruáció alatt elmarad endometriózisos nőkben, mely szintén az immunoregulátor mechanizmusok defektusát tükrözi, hozzájárulva a sejtek csökkent eliminálási képességhez a menstruáció alatt (Slabe és mtsai, 2013).

A legújabb ismereteink alapján, a betegség kialakulásában szerepet játszó, egyik legfontosabb altípus, aminek szerepe lehet a kórkép patogenezisében, az a regulatórikus T limfocita. Ez a sejt felelős a saját antigének elleni immuntolerancia fenntartásában, és kiemelendő, hogy autoimmun betegségekben figyelték meg funkciójának károsodását. Endometriózisban a T-regulátor limfociták száma a peritoneális folyadékban emelkedett, a perifériás vérben azonban nem változik, ami autoimmun-típusú reakciókhoz, illetve csökkent lokális celluláris immunválaszhoz vezethet. Az endometriózisban előforduló daganatos és autoimmun betegségek megnövekedett arányához a fent részletezett T-regulátor limfocitákat érintő változások járulhatnak hozzá (Izumi és mtsai, 2018; Rižner, 2009).

4.1.8.2. NK- sejtek szerepe

Az NK-sejtek szerepe a proinflammatorikus citokinek termelésében, a tumorsejtek elleni védekezésben és a mikrobiális infekciók eliminálásában van. Endometriózisban az NK-sejtek száma sem a peritoneális folyadékban, sem a perifériás vérmintában nem csökkent az egészséges nőkhöz képest, azonban a két altípusa feladatai közötti egyensúly borul fel. A CD56^{bright}CD16⁻ altípusú NK-sejtek a proinflammatorikus citokinek termeléséért felelősek,

azonban számuk nem változik sem a perifériás vérben, sem a peritoneális térben, ezzel szemben az erősen citotoxikus CD56dimCD16+ NK-sejtek működése gátlás alá kerül az endometriózisban szenvedő nők peritoneális folyadékában és perifériás vérében az olyan megnövekedett citokinek hatására, mint az IL-6, IL-15, transzformáló növekedési faktor béta (TGFβ). A funkciójában csökkent citotoxicitás az ektópiásan megjelenő endometrium szövetek károsodott eliminálásához vezethet (Izumi és mtsai, 2018; Li és mtsai., 2023).

4.1.8.3. A fagocitózis jelentősége

A megfelelő homeosztázis elérése céljából a fagocitózis számos sejtben megtalálható mechanizmus, azonban ezt a funkciót nagy hatékonysággal, csak néhány sejtípus képes elvégezni. Ilyen sejtek, például a neutrofil granulociták, monociták (a belőlük származó makrofágok), dendritikus sejtek, oszteoklasztok. A neutrofil granulociták és monociták mind az opsonizált és a nem opsonizált fagocitózisra képesek. Ez a funkció hivatott eltávolítani a szervezetünkbe került patogéneket és a szervezetünkben jelenlévő idegen és károsodott, saját szöveteket. Fontos kiemelni, hogy ez a folyamat az egyetlen a szervezetben, ami felelős az apoptózison átment saját törmelékek eltávolításáért (Uribe-Querol és Rosales, 2020). Feltételezések szerint ilyen szövetnek tekinthető az ektópiásan megjelent endometrium törmelék is. Ezeket patogén asszociált molekuláris mintázatok (PAMP) és károsodás asszociált molekuláris mintázatok (DAMP) révén ismerik fel specifikus mintázatfelismerő receptorok segítségével (PRR). Miután a receptorok felismerték a bekebelezésre kerülendő PAMP-ot vagy DAMP-ot, aktin filamentumok átrendezésével vakuólum képződik és benne a felismert anyaggal lefűződik a membránról és az úgynevezett fagoszómába kerül. A fagoszóma, illetve a lebontó enzimeket és antimikrobiális anyagokat tartalmazó lizoszóma egyesüléséből jön létre a fagolizoszóma. A fagolizoszóma a bekebelezett anyagot lebontja és főhisztokompatibilitási rendszer-II (MHC-II) molekulákon keresztül az antigéneket, az azok felismerésére képes

sejteknek prezentálja a sejt felszínén. Ez az antigén prezentálás egyfajta kapocs a veleszületett és szerzett immunitás sejtei között (Uribe-Querol és Rosales, 2020).

4.1.8.4. Makrofágok szerepe

A veleszületett immunitás sejteinek vizsgálata leginkább a peritoneális térben lévő makrofágokra fókuszált, azonban sok közülük ellentmondásos eredménnyel zárult. Szerepük az endometriózis kialakulásában leginkább a betegségben megfigyelhető krónikus gyulladás kialakításában és fenntartásában fontos (Abramiuk és mtsai, 2022).

A makrofágok szerepe a patogének és az idegen sejtek felismerése, fagocitózisa és az antigének által aktivált T-sejtek felé történő prezentálása. Számuk az eutópiás endometriumban és a peritoneális folyadékban a menstruáció során ösztrogén és progeszteron dependensen változik, fiziológiás esetben annak érdekében, hogy ilyenkor az uterus üregében jelenlévő vagy a peritoneális térbe sodródó endometrium törmelékeket eliminálni tudják (Vallvé-Juanico és mtsai., 2019).

A makrofágok száma akkumulálódik, azaz növekszik az endometriózisban szenvedő nők peritoneális terében és az eutópiásan elhelyezkedő endometrium-szigetek környezetében is, azonban a számukban bekövetkező ciklikus változás elmarad. A kialakult lokális gyulladás fenntartásához hozzájárul az is, hogy a makrofágok, olyan proinflammatorikus citokineket termelnek, mint a $TNF\alpha$, IL-6, IL-8, IL- 1β , melyek neutrofil granulocitákat vonzanak az endometriózisos léziók közelébe, tovább fokozva az ott jelenlévő gyulladásos miliőt, mely kedvez az endometriózis terjedésének és a fájdalom fokozódásának (Izumi és mtsai, 2018). Emellett olyan proangiogenetikus, a neoangiogenezishez nélkülözhetetlen anyagok, termelése is fokozódik bennük, mint például a VEGF (Na és mtsai., 2006). A komplex proinflammatorikus és endokrin mikrokörnyezetben a vaszkularizáció mellett a nocicepcióhoz elengedhetetlen szabad idegrostok is megjelennek a gyulladásra adott válasz hatására. A lokálisan is megnövekedett ösztradiol szintek stimulálják a makrofágok kolokalizációját az

idegrostok környezetében, melyek idegstimuláló inzulinszerű növekedési faktor 1-et (IGF-1) termelnek. Mindezen folyamatok, a makrofágok együttműködésén keresztül, hozzájárulnak a fentebb részletezett fájdalom érzet percepciójához, a spinális hiperalgéziához és a neurogén gyulladáshoz is (Zondervan és mtsai., 2020; Greaves és mtsai, 2015; Li és mtsai., 2023).

A makrofágok vizsgálata közben explorálódott, hogy a makrofágok az endometriális szövet eliminálására kevésbé képesek M2 vonal felé differenciálódni endometriózisban. Az M2 vonal szerepét olyan malignus folyamatok iniciális kialakulásánál is leírták, mint a vastagbél tumor vagy az oszteosarkóma (Králičková és Vetvicka, 2015).

4.1.8.5. Monociták szerepe

Szintén nincs a vizsgálatok központjában a monociták működésének vizsgálata endometriózisban, jóllehet ezek a perifériás vérben keringő sejtek is képesek fagocitózisra, antigén prezentálásra és egyes citokinek termelésére, mielőtt a szövetekbe kilépve makrofágokká alakulnának (Bacci és mtsai., 2009). A vizsgálatok eredményei alapján elmondható, hogy a peritoneális térben az endometriózis miatt felgyülemelő makrofágok fagocita funkciója csökkent, aminek egyik oka lehet a bekebelezés folyamatához elengedhetetlen CD-36 scavenger és Annexin A2 receptorok csökkent expresszálódása (Abramiuk és mtsai, 2022). Azonban a makrofágok perifériás vérben keringő előalakjairól, a monocitákról, perifériás vérmintákban vizsgált, minőségi és mennyiségi vonatkozásában bekövetkező változásairól nem áll rendelkezésünkre irodalmi adat endometriózisban. Fiziológiai körülmények között a monociták fagocitózis révén, részt vesznek a szervezet védekezésében, emellett képesek antigén prezentálásra és kemotaktikus faktorok termelésére is (Geissmann és mtsai., 2010).

4.1.8.6. Neutrofil granulociták szerepe

Annak ellenére, hogy a természetes immunrendszer sejtjei közül a fagocitózisra is képes neutrofil granulociták számban is funkcióban is kiemelt jelentőségűek az „idegen” sejtek és

szövetek elleni védekezésben, az endometriózis patofiziológiájában betöltött szerepéről kevés információnk van. Számuk mind az endometriotikus léziókban, mind a peritoneális folyadékban jelentősen megnövekedik, és citokin szekréciójukkal valószínűleg az angiogenezist segítik elő (Izumi és mtsai., 2018).

A fiziológiás endometriumban a neutrofil granulocitáknak az endometrium helyreállító mechanizmusaiban és a törmelékek eltakarításában van szerepe (Lamceva és mtsai., 2023). Endometriózisban a neutrofil granulociták száma a peritoneális folyadékban megnövekedett, ami olyan epiteliális sejtek által termelt faktoroknak köszönhető, mint az epiteliális neutrofil aktiváló peptid-78 (ENA-78), humán neutrofil peptid 1-3 (HNP 1-3), amik odavonzzák ezeket a neutrofil granulocitákat. Az, így odavonzott neutrofil granulociták, olyan funkcionális változáson mennek keresztül, hogy további neutrofil granulocitákat vonzó inflammatorikus citokineket (VEGF, IL-8, CXCL-10) termelnek a peritoneális üregben, amik a lokálisan kialakított gyulladás miatt jelentősen hozzájárulnak az endometriózis kezdeti progressziójához (Li és mtsai., 2023, Na és mtsai., 2006). Különböző tanulmányok alapján elmondható, hogy a peritoneális folyadékban akkumulálódó neutrofil granulocitáknak valószínűsíthetően a betegség inicializálásában lehet szerepe, főként az oxidatív stressz létrehozásával és a gyulladásos válaszreakció kialakításával. Az endometriomákban akkumulálódó neutrofil granulocitákról megállapították, hogy jelentősen megnőtt az IL-17A expressziójuk, mely hozzájárul az endometriális stroma szövetek CXCL-1 intenzív szekréciójához, mely „circulus vitiosus” -ként hozzájárul a további neutrofil granulociták vonzásához, ezáltal a gyulladás felerősítéséhez és fenntartásához (Izumi és mtsai, 2018; Li és mtsai., 2023).

4.1.8.7. Peritoneális üregben bekövetkező változások

A hasüregben lévő peritoneum fontos immunbarrier. Egészséges nőknél a peritoneális térben számos immunsejt-típus található meg (B-sejtek, T-sejtek, hízósejtek stb.), de több, mint 50%-ban monociták és makrofágok is. Gyulladásos reakció hatására megváltozik a citokinek

és kemokinek felszabadulása, és a sejtek szabályozott egyensúlyi aránya és működése is felborul (Terri és mtsai., 2021). A peritoneumot érintő gyulladás esetén a vér- és nyirokerek áteresztő képessége megnő, és az ott lévő makrofágok pro- és antiinflammatorikus faktorokat, egyes adhéziós molekulákat fognak termelni. Más immunsejtek is megjelennek a perifériás vérből, többek közt a monociták, neutrofil granulociták, antigén prezentáló sejtek és aktiválódott T-sejtek (Fu Keung Li és mtsai., 1998), aminek célja a gyulladás terhelése elleni védekezés, illetve a fennálló gyulladás szanálása. Ha azonban a gyulladást kiváltó ok nem szűnik, az fenntartja a peritoneális gyulladást, aminek károsodott szöveti funkció, hegesedés, vagy akár szövetkárosodás lesz a következménye. Az endometriózis mikrokörnyezetében, a peritoneális térben megjelenő immunsejtek jellemzőit számos munkacsoport vizsgálja. Meglehetősen részletes adatokat tudunk a szerzett immunrendszer sejtjeinek változásairól, de a veleszületett immunrendszer sejtjeiről is, elsősorban a makrofágok, NK-sejtek, hízósejtek, és a dendritikus sejtek a vizsgálatok tárgyai.

Az endometriózis tehát egy heterogén, komplex, krónikus betegség, aminek bár a pontos patogenezise nem ismert, a szerzett és adaptív immunrendszer károsodása bizonyított, és kiemelt jelentőségű szereppel bír (Symons és mtsai., 2018). Számos tanulmány született az endometriózisban szenvedő nők kóros immunfolyamatainak megismerése céljából, azonban a természetes immunrendszer, perifériás vérben keringő két, fagocitózisra is képes sejtjét még nem vagy nagyon kis számban és ellentmondásos eredményekkel vizsgálták.

5. Célkitűzés

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

5.1 A fagocita funkció vizsgálata endometriózissal érintett betegekben

Vizsgálatainkban azt figyeltük meg, hogy a természetes immunitás fagocitózisra képes sejtjeinek fagocita funkciója változik-e endometriózissal érintett betegeknél, így lehetséges-e az ektópiásan megjelenő endometrium szövetek csökkent eliminációja, illetve vizsgálatuk, hogy az endometriózis eltávolítását követően változik-e a vizsgált funkció.

5.1.1. Hogyan változik a perifériás neutrofil granulociták fagocita funkciója endometriózissal érintett nőknél az egészséges populációhoz képest?

5.1.2. Hogyan változik a perifériás monociták fagocita funkciója endometriózissal érintett nőknél az egészséges populációhoz képest?

5.1.3. Hogyan változik a vizsgált sejtek fagocita funkciója a látható endometriózis teljes, sebészi úton történő eltávolítását követően?

5.1.4. Van-e hatása a műtéti beavatkozásnak a vizsgált sejtek fagocita funkciójára?

5.1.5. Az endometriózisos betegeknél, a vizsgált sejtek kapcsán megfigyelhető fagocita funkció-változás reverzibilis-e?

5.2 Plazmakísérletek vizsgálata endometriózis által érintett betegeken

Arra is kíváncsiak voltunk, hogy az első fázis vizsgálatai reprodukálhatóak-e plazmakísérletek által. Különböző plazmamintákban történő inkubáció változtat-e a sejtek fagocita funkcióján. Javítja-e az egészséges nőkből származó plazma az endometriózisos nőkből származó sejtek fagocita funkcióját, és ronthatja-e endometriózisos nő vérmintájából származó plazma az egészséges nők sejtjeinek funkciót.

5.2.1 Van-e hatása az egészséges nőkből származó sejtek fagocita funkciójára annak, ha azokat a saját vérplazmáikban inkubáljuk?

- 5.2.2 Van-e hatása az egészséges nőkből származó sejtek fagocita funkciójára annak, ha azokat más, egészséges nők vérplazmáiban inkubáljuk?
- 5.2.3 Van-e hatása az egészséges nőkből származó sejtek fagocita funkciójára annak, ha azokat endometriózisos nők vérplazmáiban inkubáljuk?
- 5.2.4 Van-e hatása az egészséges nőkből származó sejtek fagocita funkciójára annak, ha azokat olyan nők vérplazmáiban inkubáljuk, akiknél az endometriózis teljes sebészi eltávolítása megtörtént?
- 5.2.5 Van-e hatása az endometriózisos nőkből származó sejtek fagocita funkciójára annak, ha azokat a saját vérplazmaikban inkubáljuk?
- 5.2.6 Van-e hatása az endometriózisos nőkből származó sejtek fagocita funkciójára annak, ha azokat más, endometriózissal érintett nők vérplazmáiban inkubáljuk?
- 5.2.7 Van-e hatása a sejtek fagocita funkciójára annak, ha az endometriózis műtéti eltávolítása előtt izolált sejteket egészséges nő vérplazmájában inkubáljuk?
- 5.2.8 Van-e hatása a sejtek fagocita funkciójára annak, ha az endometriózis műtéti eltávolítását követően izolált sejteket a saját vérplazmájukban inkubáljuk?
- 5.2.9 Van-e hatása a sejtek fagocita funkciójára annak, ha az endometriózis műtéti eltávolítását követően izolált sejteket a másik, szintén endometriózisos műtéten átesett nő vérplazmájában inkubáljuk?
- 5.2.10 Van-e hatása a sejtek fagocita funkciójára annak, ha az endometriózis műtéti eltávolítását követően izolált sejteket egészséges nő vérplazmájában inkubáljuk?
- 5.2.11 Van-e hatása annak, ha a fenti vizsgálatokat hővel inaktivált plazmamintákkal is elvégezzük?

6. Betegek és módszerek

6.1. Vizsgálatban résztvevő nők:

A vizsgálatok első fázisában a Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyének birtokában (engedélyszám: 4878-2017), a páciensek tájékozott beleegyezését követően 26, tünetek, ultrahang vizsgálati, illetve tapintási lelet alapján feltételezhetően endometriózisban szenvedő nőtől vért vettünk a műtét előtti reggelen (preoperatív minta), és ugyanezen betegek közül 13 páciensztől a műtét utáni hetedik napon (posztoperatív minta). A műtétet követően a kórszövettani lelet minden esetben megerősítette az endometriózis diagnózisát. Vizsgálataink elején arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a vizsgált sejtek fagocita funkciója egyáltalán változik-e endometriózisban, és csak ennek igazolását követően vizsgáltuk a műtét hatását, emiatt különböznek a mintaszámok az egyes vizsgálati csoportokban.

Arra vonatkozóan igen kevés adat áll rendelkezésünkre, hogy maga a műtéti beavatkozás, az anesztézia befolyásolja-e a vizsgált immunsejtek fagocita funkcióját, és az eredmények sem egységesek (El-Maallem és Fletcher, 1981; Khan és mtsai., 1995). Ennek a kérdésnek az eldöntése céljából vizsgáltuk a „műtétes kontroll” csoportot, amibe 14 olyan nőt válogattunk be, akiknél jóindulatú kórkép miatt laparoszkópos műtéti beavatkozást terveztünk (8 myoma enucleatio, 6 jóindulatú petefészekképlet miatti műtét). A műtétes kontroll csoportban lévő 14 nőnél is történt preoperatív mintavétel a műtét előtti reggelen, illetve ugyanezen 14 nőnél a műtét utáni 7. napon is vettünk vérmintát. A kontroll csoportot pedig 23 egészséges nő alkotta.

Az endometriózisban szenvedő nőbetegeknél beválogatási kritérium volt a tervezett laparoszkópos műtéti technika, az utólag szövettani vizsgálattal igazolt endometriózis, a fertilis életkor (18-45 év) és az endometriózis műtéti indikációinak teljesülése. Mivel egyes feltételezések szerint a korai és előrehaladott stádiumú endometriózis patogenezisében jelentős

különbségek lehetnek, csak azon betegek vérmintáit vizsgáltuk, akiknél a műtét alatt korai stádiumot igazoltunk.

Kizárási kritériumok közé tartozott a dohányzás, nagyobb belgyógyászati, vagy bármilyen immunológiai eredetű betegség, a hat hónapon belüli rendszeres hormonális komponensű gyógyszeresedés, a 30 kg/m² feletti testtömeg index és a fél éven belüli vakcináció.

A műtétes kontroll csoportnál a beválogatáshoz szintén szükséges volt, hogy a műtét kivitelezése minimál invazív laparoszkoós úton történjen, a műtét után kórszövettani vizsgálattal igazolt jóindulatú nőgyógyászati kórkép, és a fertilis életkor (18-45 év). A kizárási kritériumok az endometriózisos csoportban alkalmazottakkal megegyeztek.

Egészséges nőknél beválogatási kritériumnak tekintettük a fertilis életkort (18-45 év), és a rendszeres menstruációs ciklust. A kizárási kritériumok a többi csoportnál alkalmazottakkal megegyeztek, kiegészítve bármilyen nőgyógyászati kórkép meglétével.

A különböző műtétek előtti és a kontroll csoportba tartozók esetén a vérvételek a menstruációs ciklus follikuláris fázisában történtek.

Vizsgálataink második fázisában, szintén a Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével (engedélyszám: 4878-2017), a páciensek tájékozott beleegyezését követően, 8 endometriózisos betegről történt vérvétel a műtét előtti reggelen (preoperatív minta) és a hetedik posztoperatív napon (posztoperatív minta). A kontroll csoport 16 egészséges nőről állt.

Az egyes csoportok beválogatási és kizárási kritériumai a vizsgálataink első fázisában alkalmazottakkal megegyeztek.

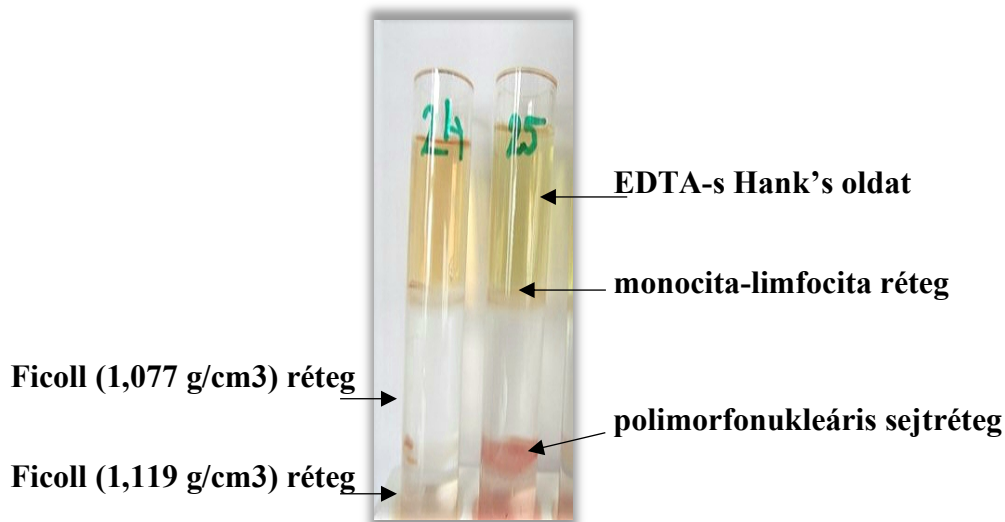
6.2. Laboratóriumi vizsgálat lépései

Az első és második kutatási fázis közötti különbségeket az egyes folyamatoknál említjük.

6.2.1. Vérplazma és fehérvérsejtek szeparálása a perifériás vérmintákból

A vérvétel etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) tartalmú, vákuumelven működő, zárt vérvételi csövekbe történt mindegyik vizsgálati csoportban.

A plazmafrakciókat, melyeket a kutatás második fázisában szeparáltunk mindegyik vizsgálati csoport esetében a vérminták 20°C-on 800 G-n történő 10 perces centrifugálása után nyertük. Ezt követően a vérplazmákat két egyenlő részre osztottuk és az egyik felét 30 perc alatt 56°C-os vízfürdőben inaktiváltuk annak érdekében, hogy a feltételezett immunomoduláns faktorok hőrezisztenciáját megállapítsuk, valamint, hogy a komplementrendszer feltételezett fagocitózist befolyásoló hatását kizárjuk.



1. ábra. Fentről lefelé haladva a centrifugálást követően kapott rétegek: EDTA-s Hank's oldat, monocita-limfocita réteg, Ficoll (1,077 g/cm³) réteg, polimorfonukleáris sejtréteg, Ficoll (1,119 g/cm³) réteg

A plazmafrakciók szeparálását követően, a korábban leírt módszerrel, eltérő sűrűség grádiensű Ficoll oldatok rétegzésének segítségével, centrifugálással történt a vizsgált fehérvérsejtek szeparálása (Bøyum, 1976). A kémcsőben alulra 1,119 g/cm³, majd erre 1,077 g/cm³ sűrűségű Ficoll oldatokat rétegeztük, majd erre rétegeztük az EDTA-s Hank's (pH=7,2-7,3) oldattal duplájára hígított perifériás vérmintákat, és centrifugálás (30 perc, 1000 fordulatszám, T=24°C, 1 fék, 5 gyorsulás) segítségével elkülönítettük az egyes sejtcsoportokat. Az 1. ábrán látható, hogy a centrifugálást követően fentről lefelé haladva a következő rétegek jelentek meg: EDTA-s Hank's oldat, monocita- limfocita réteg, Ficoll (1,077 g/cm³) réteg,

polimorfonukleáris sejtréteg, Ficoll (1,119 g/cm³) réteg, legalul pedig a vörösvértestek rétege. Külön-külön kémcsőbe gyűjtöttük az elkülönült monocita-limfocita sejteket és a neutrofil granulocitákat tartalmazó rétegeket. A sejtek tisztítása céljából további két mosás (EDTA-s Hank's oldat segítségével) és centrifugálás következett (10 majd 5 percig, 1000-es fordulatszám, T=24°C, 5 gyorsulással, 5 fékkel). A sejtek viabilitását ezután tripánkék festékkel ellenőriztük, mely minden esetben 96-98%-nak adódott. Morfológiai meghatározás alapján a neutrofil granulociták aránya a sejtszuszpenzióban 95-98% volt. Az eritrocita kontamináció hiánya miatt a vörösvértestek lízisére nem volt szükség. Bürker kamra és fénymikroszkóp segítségével beállítottuk a sejtszámot, így minden lemezre 3×10^6 sejt került.

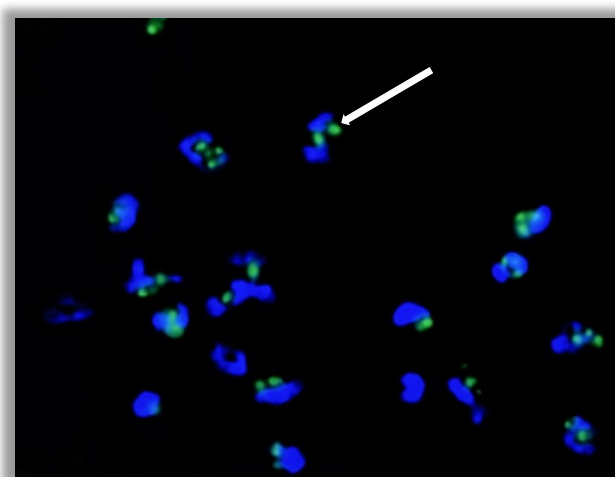
6.2.2. Plazmával történő inkubáció

Ezt a lépést a kutatás második fázisában, a plazmakísérletek során hajtottuk végre. Minden plazmakísérletet inaktivált és nem inaktivált plazmával is elvégeztük. Az endometriózisban szenvedő nők műtét előtt szeparált monocitáit és neutrofil granulocitáit (3×10^6 sejt) egészséges nők plazmájában (1,5 ml) inkubáltuk. Ugyanígy, az endometriózisban szenvedő nők műtét után szeparált monocitáinak és neutrofil granulocitáinak (3×10^6 sejt) inkubációja is egészséges nőkből származó inaktivált és nem inaktivált plazmában (1,5 ml), illetve az egészséges nők monocitáit és neutrofil granulocitáit (3×10^6 sejt) endometriózisos nők műtét előtt és műtét után szeparált plazmájában (1,5 ml) inkubáltuk. Annak érdekében, hogy megfigyeljük milyen hatással van az „idegen” vérplazma a monociták és neutrofil granulociták fagocita funkcióira minden csoport monocitáit és neutrofil granulocitáit (3×10^6 sejt) a saját plazmájával (1,5 ml, autológ) illetve azonos csoportból származó, de másik egyén plazmájával (1,5 ml, heterológ) kezeltük. Az inkubáció 37°C-on 60 percig tartott, majd a sejteket Hank's oldat és centrifugálás segítségével kétszer átmostuk, a plazmától megtisztítottuk, és vizsgáltuk a fagocita funkciót.

6.2.3. Sejtszám beállítása, kitapasztás

A fagocita funkció vizsgálata a szakirodalomban korábban leírt módszerek szerint történt (Vrsalovic és mtsai., 2007). A sejtek kitapasztása sejttenyésztő kamrára történt, inaktivált humán AB savót tartalmazó Hank's oldat segítségével, mely megakadályozta a sejtek üvegfelületen történő aktiválódását. Mindegyik kamrára végül a 250 µl sejtuszpenzió (amit előzetesen a megfelelő vérplazmákban inkubáltunk) és 50 µl inaktivált Humán AB savó-t tartalmazó Hank's oldat került, melyeket 30 percig szobahőmérsékleten hagytunk. Ezután további 3 mosás következett Hank's oldattal, a ki nem tapadt sejtek lemosása, tisztítás céljából.

6.2.4. Zimozan A részecskék opsonizálása, fluoreszcens jelölése és hozzáadása a kitapadt sejtekhez



2. ábra. A fluoreszcensen jelölt és fagocitált Zimozan A részecskék neutrofil granulocitákban nyíllal jelölve láthatóak

Az opsonizálás és fluoreszcens jelölés a szakirodalomban korábban leírt módszer szerint történt (Hed és mtsai., 1987). A Zimozan A részecskéket (melyek elölt *Saccharomyces cerevisiae*-ből származnak) (1×10^8 /ml), 0,01 mg/ml fluoreszcein-izotiocianátot tartalmazó karbonátpufferben (pH=9,6) 60 percig, 37°C-on inkubáltuk. Ezután tisztítás céljából háromszor átmostuk Hank's oldattal. Az opsonizálást 50% humán AB-szérumot tartalmazó Hank's oldatban végeztük 30 percig, 37°C-on, majd az így fluoreszcensen jelölt és opsonizált Zimozan A részecskéket háromszor szintén átmostuk Hank's oldattal. Végül az előre elkészített fluoreszcensen jelölt és opsonizált Zimozan A részecskéket -20°C-on tároltuk lefagyasztva

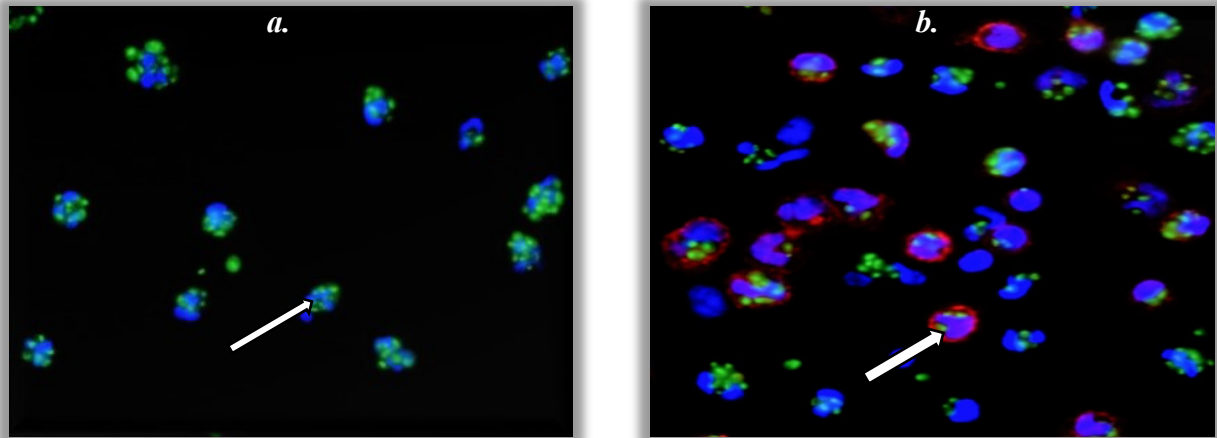
úgy, hogy 3×10^7 részecskét tartalmazott minden milliliter Hank's oldat. Ezek a fluoreszcensen jelölt és opszonizált részecskék az opszonizált fagocitózist reprezentálják az arra képes sejtekben. A vizsgálatok során a részecskéket felolvasztottuk és a szuszpenziót tovább hígítottuk Hank's oldattal 1:1,5 arányban, majd 300 mikrolitert hozzáadtunk minden egyes kamrához, amikben a kitapadt sejtek voltak. Az inkubáció 60 percig tartott 37°C -on, 5% CO_2 -ot tartalmazó, 100% páratartalmú termosztátban. A nem fagocitált részecskék fluoreszcenciáját tripánkék festéssel oltottuk ki. Ez az eljárás lehetővé teszi, hogy fluoreszcens mikroszkóp alatt láthatóvá váljanak zöld színnel a fagocitált Zimosan A részecskék a sejtekben (2. ábra).

6.2.5. Fixálás

A kamrák leválasztása után mind a monocitákat, mind a neutrofil granulocitákat tartalmazó lemezeket 4%-os paraformaldehid oldatban 30 percig fixáltuk.

6.2.6 Monociták indirekt immunfluoreszcens jelölése

A monocitákat tartalmazó lemezekhez egérben termeltetett 200 μl CD14+ monocita specifikus antitestet adtunk, melyet előtte 1:50 arányban hígítottunk Hank's oldattal, majd 60 perc nedves kamrában történő inkubáció után kétszer mostuk Hank's oldattal. A következő lépés volt a fluoreszcensen jelölt (Dylight 594) egér immunglobulin G-ellenes másodlagos antitesttel történő jelölés. Ezt az anyagot 1:200 arányban hígítottuk Hank's oldattal, majd mindegyik kazettára 200 mikrolitert pipettáztunk belőle, és 45 percig inkubáltuk nedves kamrában. További két mosás következett Hank's oldattal. A kettős antitest jelöléssel a fluoreszcens mikroszkóp alatt piros színnel láthatóvá vált a monociták sejthártyája (3.b ábra), mely a monociták azonosítását tette lehetővé (Vrsalovic és mtsai., 2007).



3. ábra. (a) nyíllal jelölve a neutrofil granulocita sejtmagjának jelölése késsel, DAPI fluoreszcens médiummal, (b) nyíllal jelölve a monocita sejthártyájának jelölésére (piros) használt indirekt immunofluoreszcens jelölés

6.2.7. Neutrofil granulociták és monociták sejtmagjainak fluoreszcens jelölése

4',6-diamino-2-fenilindol-t (DAPI) tartalmazó fedőmédiumot adtunk a neutrofil granulocitákat és a monocitákat (3.a és 3.b ábra) tartalmazó tárgylemezek kazettáihoz, úgy, hogy mindegyik kazettára egy-egy cseppet tettünk majd megfelelő méretű fedőlemezt helyeztünk rájuk. Ez az ágens festette meg a sejtmagokat mindkét sejtípusnál, ami fluoreszcens mikroszkóp alatt kék színnel ábrázolódott (Vrsalovic és mtsai., 2007).

6.2.8. Kiértékelés

A minták kiértékelése véletlenszerűen kiválasztott látóterekben történt Axioplan fluoreszcens mikroszkóp (Zeiss, Oberkochen, Németország) segítségével. Minden látóterben 100 sejtet vizsgáltunk, amiknél az egyes sejtek által fagocitált zöld színű Zimozan A részecskéket megszámláltuk. A 100 sejt által fagocitált részecskéket összeadtuk, majd elosztottuk százzal, így megkaptuk a fagocitózis indexeket (FI), amik a bekebelezett Zimozan partikulumok átlagát jelentették egy sejtben. Azokon a lemezeken, melyeken a neutrofil granulociták helyezkedtek el, a sejtek meghatározása morfológiai sajátásaik alapján történt, azokon a lemezeken, amelyeken a monociták voltak kitapasztva, a fent részletezett, pirosan fluoreszkáló sejthártyájuk adott támpontot az azonosításhoz (Vrsalovic és mtsai., 2007).

6.2.9. Statisztikai analízis

Az eredményeket átlagként tüntettük fel (\pm standard deviancia). A minta eloszlását a Shapiro-Wilk-teszttel ellenőriztük, és az normál eloszlásúnak bizonyult. Mindkét kutatási fázisban a résztvevő személyek klinikai adatainak összehasonlítására egy tényezős varianciaanalízist („one-way ANOVA”) tesztet használtunk. Azonos csoport műtét előtt és után (endometriózis, jóindulatú nőgyógyászati betegség miatt műtéten átesett páciens) kapott értékeit kétmintás t-próbával ellenőriztük. Ugyanazon nők (endometriózisos betegek, egészséges) monocitái és granulocitái különböző plazmával (autológ, heterológ, beteg műtét előtti és utáni) történt kezelésének hatására kapott FI értékeinek összehasonlítására ismételt méréses varianciaanalízist használtunk. Az inaktivált és nem inaktivált plazmában történt kezelés összehasonlítására mindegyik plazma kombinációnál a kétmintás t-próbát alkalmaztuk. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

7. Eredmények

7.1. A kutatás első fázisának eredményei

7.1.1. Vizsgált nők klinikai adatai

A 2. táblázat az általunk vizsgált páciensek klinikai adatait mutatja. A vizsgált jellemzők a három csoportban nem különböztek szignifikánsan.

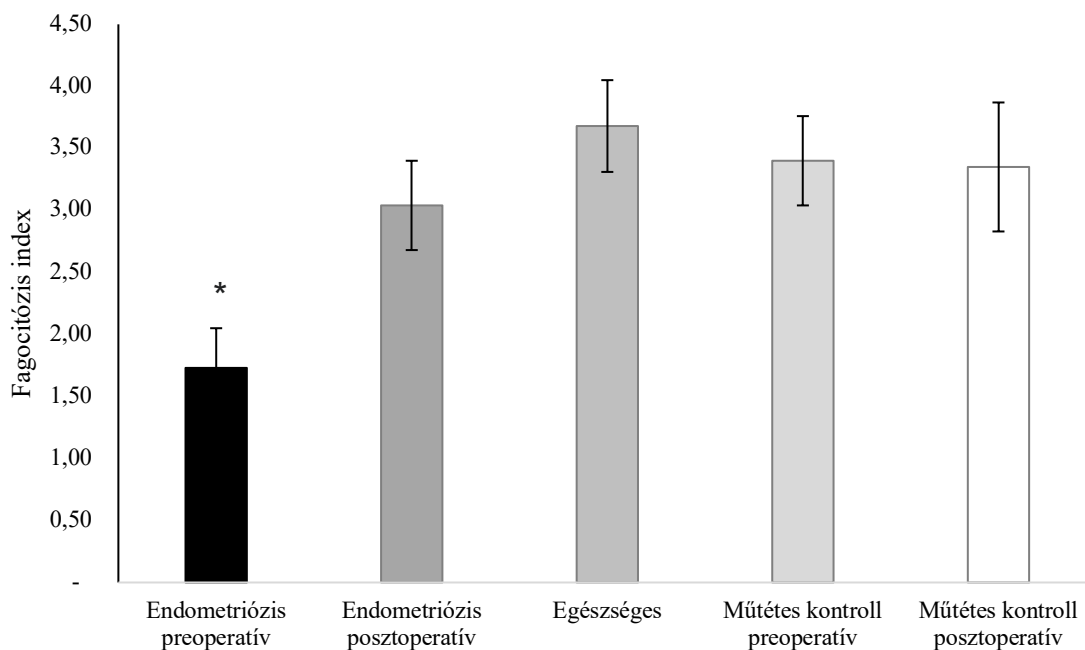
2. táblázat. Vizsgált nők (endometriózisban szenvedő, egészséges és műtétes kontroll csoportba tartozó nők) klinikai adatai. Az értékek átlagokat \pm szórást jelölnek. *Az értékek átlagot és (szélsőértékeket) jelölnek. NS= nem szignifikáns.

	Endometriózis (n=26)	Egészséges (n=23)	Műtétes kontroll (n=14)	P-érték
Kor (év)	33,5 ($\pm 6,5$)	30,13 ($\pm 3,58$)	36,08 ($\pm 9,13$)	NS
Testtömeg index (kg/m²)	21,95 ($\pm 2,81$)	21,16 ($\pm 1,07$)	22,34 ($\pm 3,38$)	NS
Graviditás*	1 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-13)	NS
Paritás*	0 (0-1)	0 (0-2)	1 (0-2)	NS

7.1.2. Monociták fagocita funkciója

A 4. ábrán láthatóak az endometriózisos nők pre- és posztoperatíván, az egészséges nők, illetve a műtétes kontroll csoport pre- és posztoperatíván izolált monocitáinak FI értékei. Az endometriózisos betegek (n=26) műtét előtt gyűjtött perifériás vérmintáiból izolált monocitáinak FI értéke (FI=1,73 \pm 0,32) szignifikánsan (p<0,001) alacsonyabb, mint az egészséges nők (n=23) vérmintáiból származó monociták FI értéke (3,68 \pm 0,37). Az

endometriózisos páciensek preoperatív eredményeihez képest a posztoperatív (n=13) hetedik napon vett mintákból szeparált FI értékek ($3,40 \pm 0,36$) szignifikáns ($p < 0,001$) növekedést mutattak. Az egészséges nők (kontroll csoport) FI értékei ($3,68 \pm 0,37$) és a posztoperatív endometriózisos betegek FI értékei ($3,40 \pm 0,36$) nem különböztek jelentősen egymástól ($p = 0,060$). A műtétes kontroll csoportnál (n=14-14) a műtét előtti (FI= $3,40 \pm 0,36$) és a hetedik posztoperatív napon (FI= $3,35 \pm 0,52$) levett vérmintákból származó monociták FI értékei között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,731$).

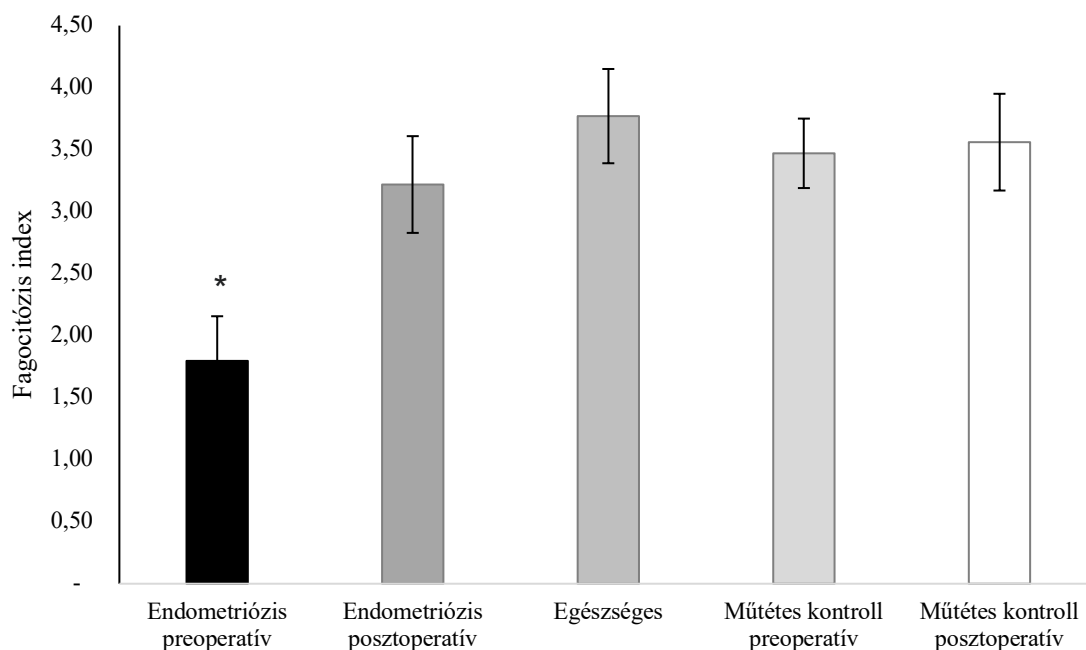


4. ábra. Az endometriózissal érintettek és a műtétes kontroll csoportba tartozók műtét előtti és utáni vérmintáiból, valamint az egészséges nők vérmintáiból szeparált monociták fagocitózis indexeinek eredményei (* $p < 0,001$).

7.1.3. Neutrofil granulociták fagocita funkciója

Az 5. ábrán láthatóak az endometriózisos nők pre- és posztoperatíván, az egészséges nők, illetve a műtétes kontroll csoport pre- és posztoperatíván izolált neutrofil granulocitáinak FI értékei. Az endometriózisos betegek (n=26) műtét előtt levett vérmintáiból szeparált

neutrofil granulociták FI értéke ($1,80 \pm 0,36$) szignifikánsan ($p < 0,001$) alacsonyabb volt, mint az egészséges nők ($n=23$) véréből szeparált sejtek FI értéke ($3,77 \pm 0,38$). Az endometriózis miatt operált nők ($n=13$) hetedik posztoperatív napon vett vérmintáiból izolált neutrofil granulociták FI értékei ($3,43 \pm 0,39$) szignifikáns ($p < 0,001$) növekedést mutattak a saját preoperatív értékeikhez ($1,80 \pm 0,36$) képest. Ezen posztoperatív értékeket ($3,43 \pm 0,39$) összevetve az egészséges kontroll nők véréből izolált granulociták FI értékeivel ($3,77 \pm 0,38$) nem találtunk szignifikáns eltérést. A műtétes kontroll csoport ($n=14-14$) preoperatív (FI= $3,47 \pm 0,28$) és posztoperatív (FI= $3,56 \pm 0,39$), azaz a műtét utáni hetedik napon levett vérmintáiból szeparált neutrofil granulociták FI értékeit összehasonlítva nem találtunk szignifikáns eltérést.



5. ábra. Az endometriózissal érintettek és a műtétes kontroll csoportba tartozók műtét előtti és utáni vérmintáiból, valamint az egészséges nők vérmintáiból szeparált neutrofil granulociták fagocitózis indexeinek eredményei (* $p < 0,001$).

7.2. A plazmakísérletek eredményei

7.2.1. Vizsgált nők klinikai adatai

A 3. táblázat tartalmazza a plazmakísérlet fázisban vizsgált nők klinikai adatait. A 3. táblázatban látható, hogy az endometriózisban szenvedő nők és az egészséges kontroll csoport kora, testtömeg indexe, graviditása, illetve paritása nem különbözött szignifikánsan.

3. táblázat. A plazmakísérletben vizsgált nők klinikai adatainak összehasonlítása. Az értékek átlagokat \pm szórást jelölnek, *Az értékek átlagot és (szélsőértékeket) jelölnek. NS= nem szignifikáns.

	Endometriózis	Egészséges	P-érték
	(n=8)	(n=16)	
Kor (év)	33,38 (\pm4,57)	32,06 (\pm4,25)	NS
Testtömeg index	21,64 (\pm2,64)	20,78 (\pm2,27)	NS
(kg/m²)			
Graviditás*	1 (0-2)	1 (0-3)	NS
Paritás*	0 (0-1)	1 (0-3)	NS

7.2.2. Egészséges nőkből származó neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciója

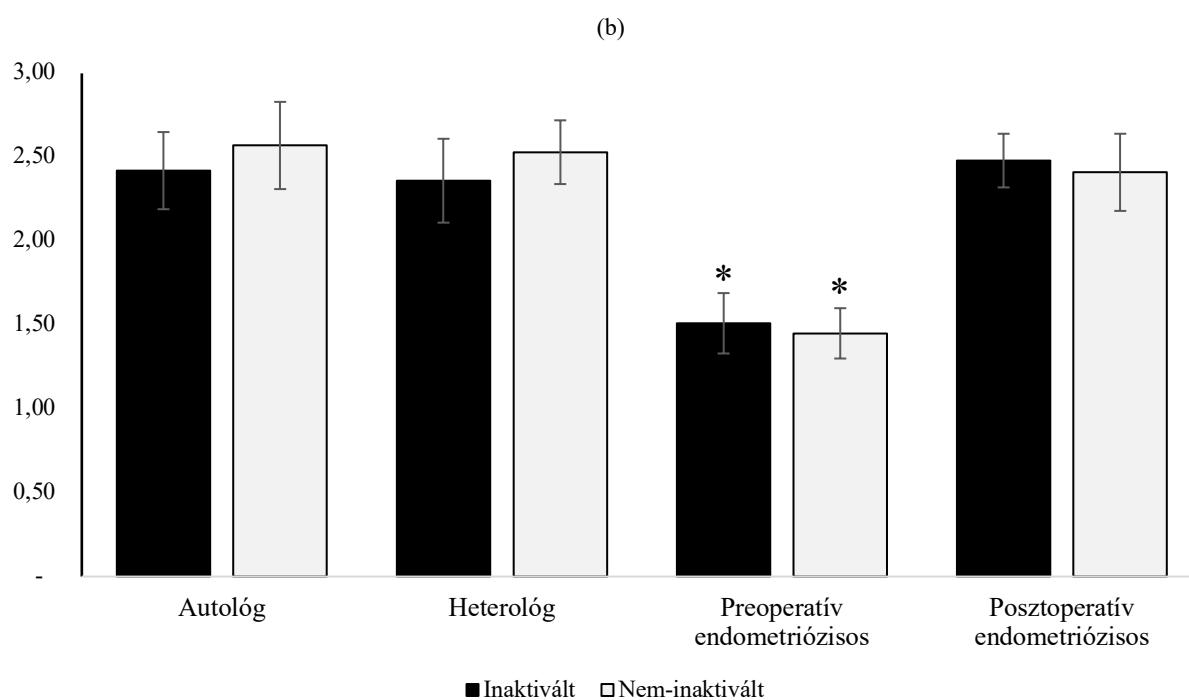
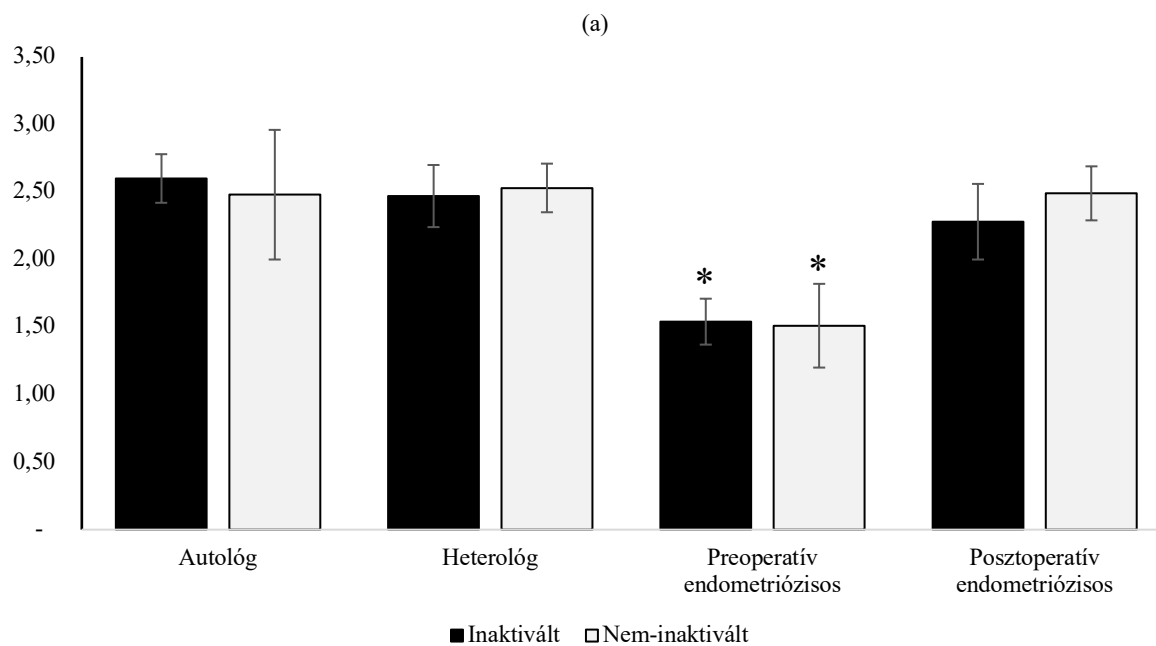
Az egészséges nőkből származó neutrofil granulociták és monociták eredményei a 6.a és 6.b ábrán láthatóak, miután autológ és heterológ, illetve endometriózisos betegből a műtét előtt és után szeparált plazmamintákban inkubáltuk őket.

Amennyiben egészséges nőkből származó neutrofil granulocitákat inkubáltunk endometriózissal érintett nők műtét előtt izolált, inaktivált ($1,51 \pm 0,18$) és nem inaktivált ($1,45 \pm 0,15$) plazmájában, úgy a sejtek fagocitózis indexeiben szignifikáns csökkenés volt látható ($p < 0,001$), összehasonlítva az egészséges nőkből származó, autológ (inaktivált

2,42±0,23; nem inaktivált: 2,57±0,26) és heterológ (inaktivált: 2,36±0,25; nem inaktivált: 2,53±0,19) plazmamintákban történő inkubációt követően mért fagocitózis indexekkel. A vizsgált sejtek FI értékei nem különböztek szignifikánsan, amikor az egészséges nőkből származó neutrofil granulocitákat autológ és heterológ plazmában (inaktivált: p=0,368 és 0,238; nem-inaktivált: p=0,053 és 0,344) inkubáltunk és összehasonlítottuk az endometriózisban szenvedő nők műtéti ellátását követő hetedik napon izolált plazmamintákban történő inkubáció hatásával (inaktivált: 2,48±0,16; nem-inaktivált: 2,41±0,23).

A monociták fagocitózis indexeinek eredményeit áttekintve látható, hogy az endometriózisos betegekből a műtét előtt szeparált plazmamintákkal (inaktivált: 1,54±0,17; nem-inaktivált: 1,51±0,31) történt kezelés jelentősen csökkentette (inaktivált, nem-inaktivált: p<0,001) a fagocitózis indexeket az egészséges nőkből származó monociták esetében az autológ (inaktivált: 2,60±0,18; nem-inaktivált: 2,48±0,48) és heterológ (inaktivált: 2,47±0,23; nem-inaktivált: 2,53±0,18) plazmamintákban történt inkubációt követő eredményekhez képest. Az egészséges nők monocitáinak fagocitózis indexei nem különböztek egymástól szignifikánsan (inaktivált: p=0,05 és 0,482; nem-inaktivált: p=0,929 és 0,581) ha autológ, heterológ, illetve endometriózisos betegekből a műtét utáni hetedik napon izolált (inaktivált: 2,28±0,28; nem-inaktivált: 2,49±0,20) plazmamintákban inkubáltuk a sejteket.

A fentiek esetében az inaktivált és a nem-inaktivált plazmamintákban történő inkubációt követően nem volt szignifikáns különbség a fagocitózis indexekben, hasonlóan az autológ és heterológ plazmamintákban történő inkubációt követően sem találtunk szignifikáns eltérést.



6. ábra. Egészséges nőkből származó neutrofil granulociták (a) és monociták (b) fagocitózis indexei egészséges nőkből származó autológ, heterológ és endometriózisos nőkből pre- és posztoperatíván izolált plazmamintákban történt inkubációt követően (* $p < 0,001$).

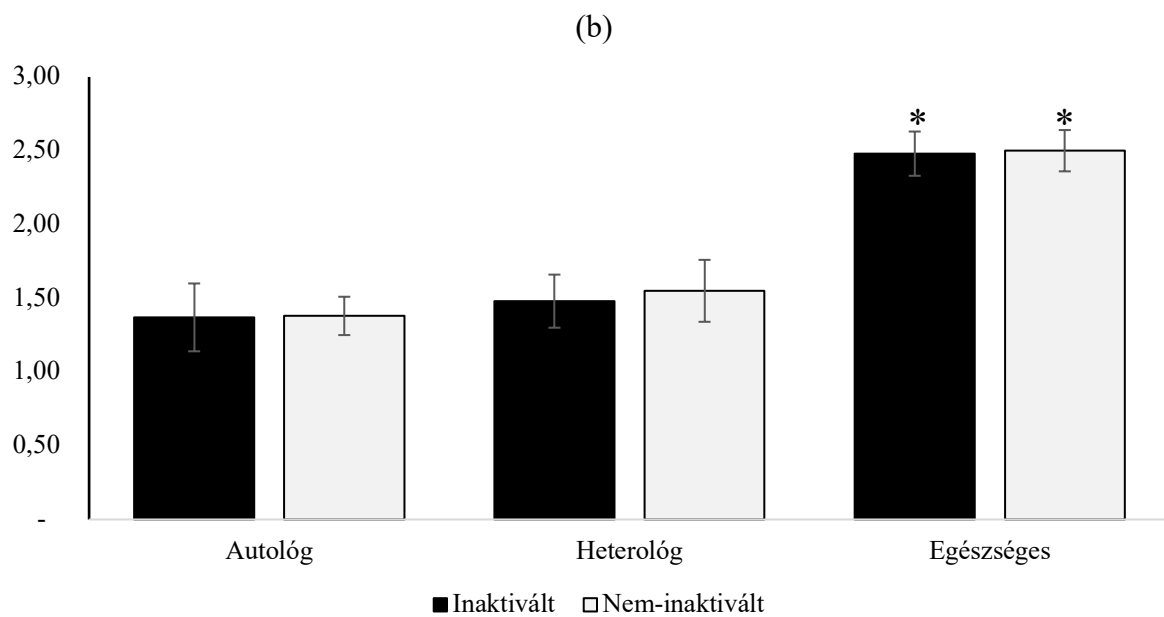
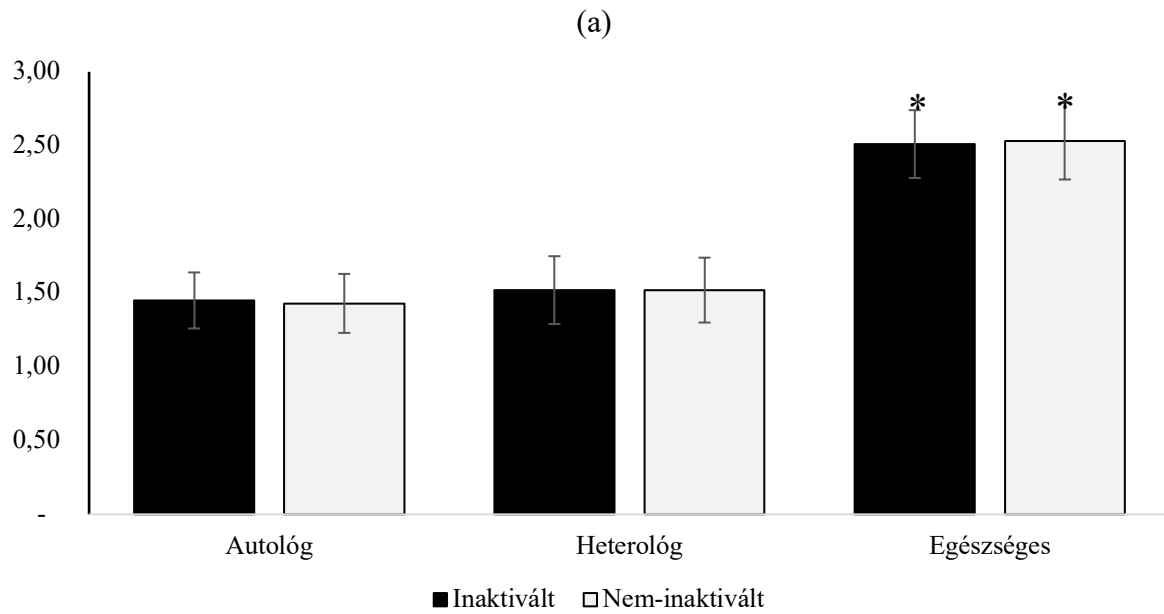
7.2.3. Endometriózisban szenvedő nők műtét előtt izolált neutrofil granulocitáinak és monocitáinak fagocita funkciója

A 7. a és 7. b ábrán látható az endometriózisban szenvedő nőkből a műtét előtt izolált neutrofil granulociták (a) és monociták (b) FI értékei, miután azokat ugyanebből a csoportból származó autológ, heterológ és egészséges nőkből származó plazmamintákban inkubáltuk.

A 7.a ábrán láthatóak, azok az értékek, miután az egészséges hölgyekből izolált plazmamintákban kezeltük (FI: inaktivált: $2,48 \pm 0,15$ és nem-inaktivált: $2,5 \pm 0,14$) az endometriózisos nőbeteg preoperatíván szeparált neutrofil granulocitáit. Látható, hogy szignifikáns növekedést tapasztaltunk ($p < 0,001$) az endometriózisos inaktivált (FI: $1,37 \pm 0,23$) és nem-inaktivált (FI: $1,38 \pm 0,13$) autológ és heterológ (FI: inaktivált: $1,48 \pm 0,18$; nem-inaktivált: $1,55 \pm 0,21$) plazmamintákban történt kezelésekhöz képest, amikor a betegek neutrofil granulocitáit egészségesekből származó plazmamintákban kezeltük.

Az endometriózisos betegekből preoperatíván izolált autológ (FI: inaktivált: $1,45 \pm 0,19$ és nem-inaktivált: $1,43 \pm 0,20$), heterológ (FI: inaktivált: $1,52 \pm 0,23$; nem-inaktivált: $1,52 \pm 0,22$) plazmamintákban történt kezelést követően a monociták fagocitózis indexei szignifikánsan csökkentek ($p < 0,001$), az egészséges nőkből származó, inaktivált (FI: $2,51 \pm 0,23$) és nem inaktivált (FI: $2,53 \pm 0,26$) plazmamintákban történő inkubációhoz képest.

Az inaktivált és nem-inaktivált plazmamintákban történt kezelés egyik csoportban sem eredményezett szignifikáns eltérést. Az inkubáció, amely ugyanazon csoportban autológ és heterológ módon történt, nem okozott szignifikáns eltérést a FI értékekben sem a neutrofil granulocitáknál, sem a monocitáknál.



7. ábra. Endometriózisos nőkből származó neutrofil granulociták (a) és monociták (b) fagocitózis indexei egészséges, illetve endometriózisos nőkből preoperatíván izolált (autológ és heterológ) plazmamintákban történt inkubációt követően (* $p < 0,001$).

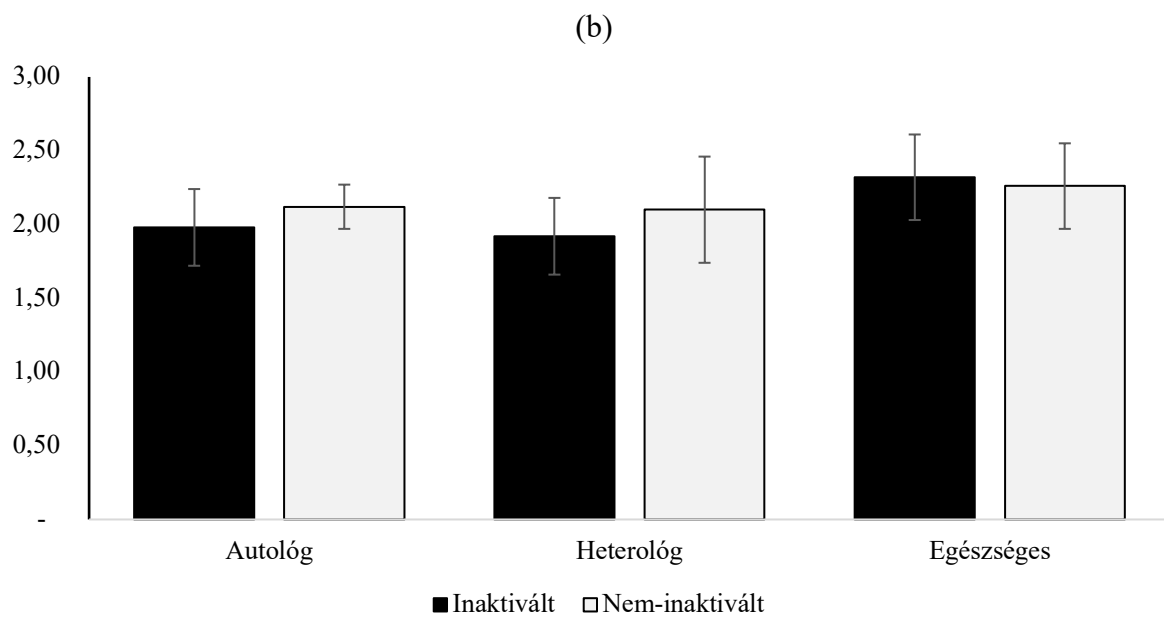
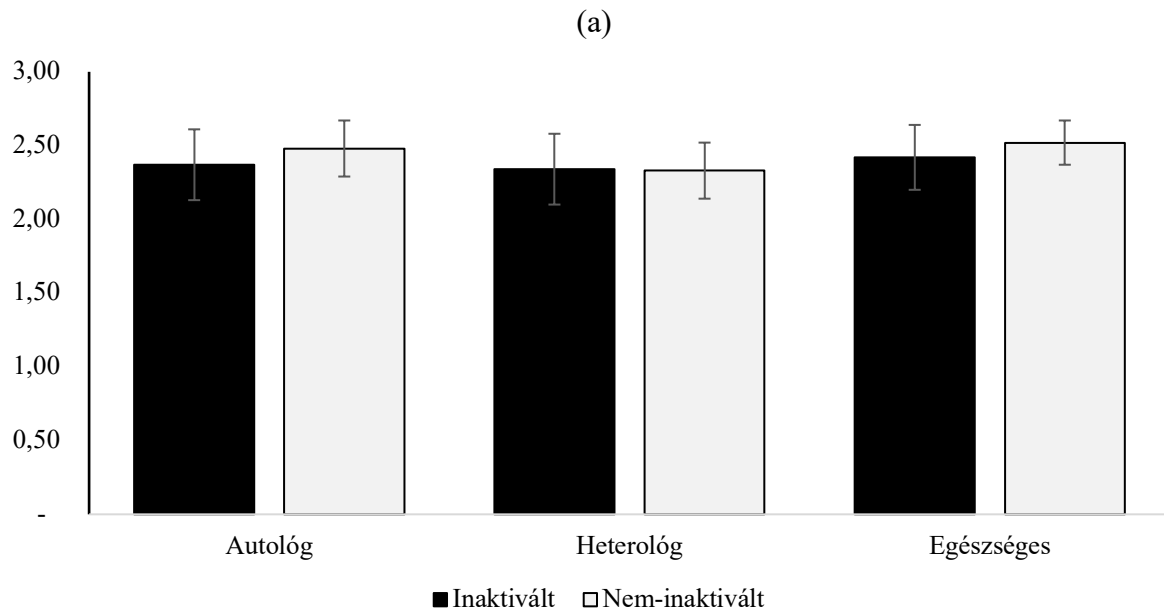
7.2.4. Endometriózisban szenvedő nők műtét után izolált neutrofil granulocitáinak és monocitáinak fagocita funkciója

A 8.a és 8.b ábrán az endometriózis miatti műtetet követően izolált neutrofil granulociták (a) és monociták (b) FI értéke látható, miután azokat ugyanebből a csoportból származó autológ, heterológ, illetve egészséges nőkből származó plazmamintákkal kezeltük.

Az endometriózis miatti műtetet követő hetedik napon izolált neutrofil granulocitákat, ugyanezen populációból származó autológ (FI: inaktívált: $1,98 \pm 0,26$, és nem-inaktívált: $2,12 \pm 0,15$) és heterológ (FI: inaktívált: $1,92 \pm 0,26$; nem-inaktívált: $2,1 \pm 0,36$) plazmamintákban történt kezelést követően a fagocitózis indexben nem volt szignifikáns különbség (FI inaktívált: $p=0,655$ és $0,050$; nem-inaktívált: $p=0,504$ és $0,845$) az egészséges nők plazmamintájában történt kezelés utáni eredményekhez képest (FI: inaktívált: $2,32 \pm 0,29$, nem-inaktívált $2,26 \pm 0,29$).

Hasonlóan, az endometriózisos nőkből műtet után izolált monociták fagocitózis eredményeiben sem volt szignifikáns különbség, (FI: inaktívált: $p=0,517$ és $0,300$; nem-inaktívált: $p=0,869$ és $0,072$) az ugyanezen csoportból származó autológ (FI: inaktívált: $2,37 \pm 0,24$, és nem-inaktívált: $2,48 \pm 0,19$), heterológ (FI: inaktívált: $2,34 \pm 0,24$; nem-inaktívált: $2,33 \pm 0,19$) és egészséges nők (FI: inaktívált: $2,42 \pm 0,22$; nem-inaktívált: $2,52 \pm 0,15$) plazmamintákban történő inkubációt követő eredményeihez képest.

Egyik csoportban sem találtunk szignifikáns különbséget az inaktívált és nem-inaktívált plazmamintákban történő kezelés hatásában, ahogy az autológ és heterológ plazmamintákban történő inkubáció hatásában sem.



8. ábra. Endometriózisos nőkből a műtétet követően izolált neutrofil granulociták (a) és monociták (b) fagocitózis indexeinek eredményei egészséges, illetve endometriózisos nőkből posztoperatíván izolált autológ és heterológ plazmamintákban történt inkubációt követően.

8. Megbeszélés

Az endometriózis prevalenciája a reprodukzív korú nők körében 10% körül mérhető, emellett a krónikus kismedencei fájdalomban és/vagy infertilitásban szenvedő nők felében endometriózis diagnosztizálható. A tünetek által okozott jelentős életminőségbeli romlás és a kórkép népegészségügyi hatása mára megkérdőjelezhetetlenné vált. A sokszor késő diagnózis, a betegség felismerésére és kezelése alkalmazott technika és az életminőség romlása közvetve és közvetlenül is nagy gazdasági és egészségügyi terhet ró társadalmunkra (Zondervan és mtsai., 2020).

Etiopatogenezisében hormonális, genetikai, immunológiai, epigenetikai komplex folyamatok játszanak szerepet, melyek jelenleg is a kutatások homlokterében állnak.

Jelen tudásunk szerint a veleszületett és a szerzett immunitásban, illetve az immunosurveillance-ben bekövetkező változások kulcsszerepet tölthetnek be az endometriózis patogenezisében. Az immunfunkciókban bekövetkező változás hozzájárulhat, ahhoz, hogy a retrográd menstruáció, vagy más módon való terjedés útján, az ektópiásan megjelenő endometrium szövet képes megtapadni, növekedni és az érintett területeket károsítani (Kapoor és mtsai., 2021). Az intenzív kutatások ellenére az a mechanizmus, amely megakadályozza a méh üregén kívül megjelenő endometriális mirigyek és stroma szövetek immunsejtek általi eltávolítását, még igen kismértékben tisztázott.

A peritoneális tér immunsejtjeiben bekövetkező változásokról számos adat áll rendelkezésünkre, különösen a T-limfociták funkcióit tekintve. A krónikus kismedencei fájdalom és steril gyulladás az endometriózis egyik típusos jellegzetessége. A peritoneális folyadékban és az endometriózis által érintett területen akut gyulladásos válasz alakul ki, ami T-helper és T-regulátor sejteket vonz oda és aktivál. Az akut gyulladás ciklikus csökkenését követően a monociták/makrofágok diszfunkcionális szerepe dominál az érintett területen krónikus gyulladás indukálásával és fenntartásával, érújdonképződés facilitálásával,

következményes összenövések és hegesedés megjelenésével, melyek később a klinikai tüneteket okozzák. Ismert, hogy a peritoneális térben a megemelkedett számú és módosult funkciójú regulatorikus T-sejtek elnyomják az effektor T-sejtek aktivitását, ami lehetővé teszi az endometriális és stroma sejtek további invázióját. Mind a peritoneális folyadékban, mind a perifériás vérben, az NK és T-sejtek citotoxicitása károsodott, ami az endometriózissal érintett nők vérében megfigyelt immunmoduláns faktorok hatására következhet be (Lamceva és mtsai., 2023). Megfigyelték, hogy a veleszületett immunitás sejtjei közül a neutrofil granulociták száma, a peritoneális üregben, az endometriózis korai stádiumában megnövekszik, azonban az előrehaladott betegségben számuk intraperitoneálisan csökken (Na és mtsai., 2006). A sejtek számbeli változása mellett azok funkciója is módosul, így az általuk termelt IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 és a TNF α pro- és antiinflammatorikus citokinek mennyisége is megnövekszik az endometriózisos nők szérumában és peritoneális folyadékában is, ami előrehaladott stádiumban még kifejezettebb. Az immunomoduláns faktorok tekintetében egyes növekedési és angiogenezist elősegítő faktorok (TGF- β , IGF-1, HGF és VEGF) plazmakoncentrációja is megemelkedik az egészségesekhez képest. Azt azonban csak néhány tanulmány említi meg, hogy az endometriózis immunsejtek általi eliminálása valószínűsíthetően károsodott, ami az endometriózis fennmaradásához és terjedéséhez járulhat hozzá (Králičková és Vetvicka, 2015). Feltételezhető, hogy a megváltozott számú és funkciójú immunsejtek, és az általuk termelt pro- és antiinflammatorikus citokinek felelősek a minden második endometriózissal érintett nőnél kialakuló meddőségért (Tanbo és Fedorcsak, 2017).

Egyes immunsejtek rendelkeznek a fagocitózis képességével, ami elengedhetetlen a mikrobák, illetve az idegen és károsodott saját szövetek eliminálásához.

Az endometriózisos nők peritoneális folyadékában megjelenő makrofágokban a fagocitózishoz szükséges CD-36 scavenger receptorok expresszációja, valamint ezáltal a mátrix metalloproteázok aktiválása csökkent, aminek oka lehet az endometriózisos nő

szérumban keringő, megnövekedett PGE2 szintje. Emellett megnövekszik a makrofágok száma és az általuk szekretált proinflammatorikus citokinek mennyisége is endometriózisban, azonban a makrofágok differenciálódása az M2 altípus felé történik meg, ami a sejtek proliferációjának kedvez, és nem az ellenkező hatású M1 altípus felé (Abramiuk és mtsai, 2022). Feltételezhető, hogy a monocitáknak és a belőlük differenciálódó makrofágoknak, valamint a fagocitózis szempontjából jelentőséggel bíró neutrofil granulocitáknak szerepük lehet az ektópiás endometrium eliminálásában. Az endometriózisos betegek perifériás vérében lévő immunsejtek működésének vizsgálata kevésbé kutatott terület, így ezzel kapcsolatban viszonylag kis számú szakirodalmi adat áll rendelkezésre.

A kutatásunk első fázisában a perifériás vérben lévő neutrofil granulociták és monociták fagocita funkcióját vizsgáltuk az endometriózisos páciensekben, a műtét előtt és után, az eredményeket egészséges nők és műtétes kontroll csoport hasonló eredményeivel összehasonlítva. A vizsgálataink első fázisban megfigyelt változások adtak alapot azok folytatására, azaz a plazmakísérletek elvégzésére, melynek során az egyes vizsgálati csoportokból származó sejteket, a saját és más csoportok vérplazmájával kezeltük.

Eredményeink alapján elmondható, hogy az endometriózissal érintett nők perifériás vérében lévő neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciója jelentősen csökkent az egészséges nőknél megfigyelhető fagocita funkcióhoz képest. Ez a csökkenés reverzibilis, mivel az endometriózis műtéti eltávolítását követően a vizsgált funkció normalizálódik. Elmondható, hogy a laparoszkopos műtéti beavatkozásnak nincs hatása a sejtek fagocita funkciójára, ezekben az esetekben a vizsgált funkció az egészséges kontroll csoport eredményeivel megegyező. A perifériás neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciójának csökkenését tehát valószínűsíthetően az endometriózis által termelt faktor(ok) okozzák.

Annak a feltételezésünknek az igazolására, hogy ezek, az endometriózis által termelt, fagocita funkciót befolyásoló faktorok a perifériás vérben is megjelennek és kifejtik hatásukat, plazmakísérleteket végeztünk. Ezen vizsgálatok igazolták az endometriózisos betegek, perifériás vérében keringő, immunomoduláns faktor(ok) jelenlétét, mivel mindegyik vizsgált csoport sejtjeinek fagocita funkciója lecsökken, ha endometriózissal érintett nő vérplazmájában inkubáljuk. A funkció reverzibilis károsodására újabb bizonyíték, hogy az endometriózissal érintett betegek sejtjeinek csökkent fagocita funkciója normalizálódik, ha bármelyik másik vizsgálati csoport plazmájában inkubáljuk a sejteket. Az adatok megbízhatósága miatt a vizsgálatokat autológ plazmákkal is elvégeztük, de azok egyik esetben sem változtatták meg a vizsgált funkciót, azaz a kísérleti munka körülményei nem befolyásolták a fagocita funkciót. Hasonló célból, a vizsgálatokat hővel inaktivált plazmamintákkal is elvégeztük, a komplement rendszer immunfunkciót befolyásoló feltételezett hatásának kizárása. Bár eredményeink alapján a komplement rendszernek fagocita funkciót befolyásoló hatása nincsen, mivel nincs különbség az inaktivált és nem inaktivált mintákkal végzett kísérletek eredményeiben, azonban az általunk feltételezett faktorok hőstabilnak bizonyultak.

Eredményeink alátámasztják feltételezésünket, miszerint az ektópiás endometrium és/vagy ezek mikrokönyezete olyan immunosuppresszív faktorokat termelhetnek, melyek csökkentik a perifériás vérben lévő monociták és neutrofil granulociták fagocita funkcióját.

Fontos megjegyezni, hogy a neutrofil granulociták és monociták jelentős szerepet töltenek be a tumorok és infekciók elleni védekezésben, ezért csökkent funkciójuk magyarázat lehet a szakirodalomól is ismert, alsó genitális traktus infekcióinak megnövekedett előfordulására az endometriózissal szenvedő nők esetében, valamint feltételezhetően arra, hogy miért növekedett egyes rosszindulatú daganatok incidenciája (Brilhante és mtsai., 2017; Lin, 2016).

Az endometriózisban szenvedő nők plazmájában lévő immunoszuppresszív faktorok azonosítása további vizsgálataink tárgyát képezhetik. Feltételezhető, hogy a megemelkedett proinflammatorikus citokinek mellett az endometriózisos betegek vérében jelenlévő antiinflammatorikus citokinek (pl.: IL-10) hatással lehetnek a fagocita funkcióra (Kralíčková és Vetvicka, 2015). Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a károsodott immunfunkció miatt a hasüregben megjelenő endometrium sejtek eliminálása zavart szenved, így a leírt jelenség az endometriózis progressziójának egyik része lehet.

Kutatásunk arra is rávilágíthat, hogy nemcsak az immunrendszer zavarai okozhatják az endometriózis kialakulását, hanem az endometriózis is hatással lehet az immunológiai funkciókra. Ez akár a gyógyszeres kezelés tervezésében is új támadáspontot jelenthet, mely történhet majd az „immunsurveillance” felébresztése által vagy akár a szérumban megjelenő és azonosításra kerülő immunoszuppresszív faktorok antagonizálása révén. Csak úgy, mint számos más betegség előrehaladottabb állapotainak kezelésében, ebben a betegségben is lehetőséget nyújthat majd, ezen faktorok ellen irányuló biológiai terápia alkalmazása.

9. Összefoglalás

Az endometriózis egy jóindulatú, krónikus megbetegedés, ami negatívan hat az érintett nők életminőségére, és számos nő esetében felelős az infertilitásért is. A betegség patofiziológiája nem teljesen tisztázott, azonban az károsodott immunválasz kulcsszerepet tölthet be benne. A veleszületett immunrendszer fagocita funkciója szerepet játszhat az ektópiásan megjelenő endometrium eliminálásban. A vizsgálataink célja a neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciójának vizsgálata volt. A kutatások első fázisban egészséges, és más nőgyógyászati kórkép miatt műtéten áteső nőkből származó sejtek fagocita funkcióját vizsgáltuk és hasonlítottuk össze a műtét előtt és után. Munkánk második fázisban pedig plazmakísérleteket végeztünk inaktivált és nem inaktivált plazmamintákkal.

A vizsgálatban összesen 34 preoperatív és 22 posztoperatív vérvétel történt endometriózisban szenvedő nőtől, 32 egészséges nő vérmintája szolgált kontrollcsoportként, valamint jóindulatú nőgyógyászati betegségek miatt 14 műtéten átesett nőnél történt pre- és posztoperatív vérvétel. A vizsgált sejteket izoláltuk, majd különböző plazmamintákban inkubáltuk, ezt követően a fagocitózis indexeiket fluoreszcens mikroszkóp alatt meghatároztuk.

Az endometriózisos betegek esetében neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciója szignifikánsan csökkent az egészséges nők eredményeivel összehasonlítva. Amennyiben a csökkent fagocita funkcióval bíró sejteket egészséges nőkből származó plazmamintákban inkubáltuk, úgy a vizsgált funkció normalizálódott. Emellett, ha egészséges nőkből származó sejteket endometriózisos nő plazmamintáival kezeltük, úgy a fagocita funkció szignifikánsan csökkent. Nem volt különbség a hővel inaktivált és nem inaktivált plazmaminták eredményei között.

Eredményeink alapján az aktív endometriotikus léziók olyan hőstabil, immunmoduláns faktorokat termelhetnek, amelyek a perifériásan megtalálható neutrofil granulociták és monociták fagocita funkcióját csökkentik. Ez a funkció az endometriózis komplett sebészi

eltávolítását követően normalizálódik, és újra eléri az egészséges nőkben mérhető szintet.

10. Summary

Endometriosis is a benign, chronic condition that negatively affects the quality of life of women affected and also responsible for infertility in many women. The pathophysiology of the disease is not fully understood, but an impaired immune response may play a key role in it. Phagocytic function of the innate immune system may play a role in ectopic endometrial elimination. The aim of our studies was to investigate the phagocytic function of neutrophil granulocytes and monocytes. In the first phase of our studies, we examined and compared the phagocytic function of cells from healthy women and women undergoing surgery for other benign gynecological conditions before and after surgery. In the second phase of our work, we performed plasma experiments with inactivated and noninactivated plasma samples.

A total of 34 preoperative and 22 postoperative blood samples were taken from women with endometriosis, 32 healthy women served as controls, and 14 women who had undergone surgery for benign gynecological diseases had pre- and postoperative blood samples taken as a surgical control group. The cells were isolated and incubated in different plasma samples, after which their phagocytosis indices were determined under fluorescence microscopy.

In patients with endometriosis, neutrophil granulocyte and monocyte phagocytic function was significantly reduced compared to healthy women. When the cells with reduced phagocytic function were incubated in plasma samples from healthy women, the function tested normalized. In addition, when cells from healthy women were treated with plasma samples from endometriotic women, phagocytic function was significantly reduced. There was no difference between the results of heat-incubated and nonincubated plasma samples.

Our results suggest that active endometriotic lesions may produce thermostable, immunomodulatory factors that reduce the phagocytic function of neutrophilic granulocytes and monocytes found peripherally. This function normalizes after complete surgical removal of endometriosis and returns to levels measured in healthy women.

11. Irodalomjegyzék

11.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Abramiuk, M., Grywalska, E., Małkowska, P., Sierawska, O., Hryniewicz, R. és Niedźwiedzka-Rystwej, P. (2022). The Role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells*, 11(13), 2028.
2. Andres, M. P., Arcoverde, F. V. L., Souza, C. C., Fernandes, L. M., Abrão, M. S., & Kho, R. M. (2020). Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 27(2), 373–389.
3. Aredo, J. V., Heyrana, K. J., Karp, B. I., Shah, J. P., & Stratton, P. (2017). Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. *Seminars in Reproductive Medicine*, 35(01), 088–097.
4. Arnold, J., De Arellano, M. L. B., Rüster, C., Vercellino, G. F., Chiàntera, V., Schneider, A., & Mechsner, S. (2012). Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(1), 132–141.
5. Bacci, M., Capobianco, A., Monno, A., Cottone, L., Di Puppo, F., Camisa, B., Mariani, M., Brignole, C., Ponzoni, M., Ferrari, S., Panina-Bordignon, P., Manfredi, A.A. és Rovere-Querini, P. (2009). Macrophages Are Alternatively Activated in Patients with Endometriosis and Required for Growth and Vascularization of Lesions in a Mouse Model of Disease. *The American Journal of Pathology*, 175(2), 547–556.
6. Bafort, C., Beebejaun, Y., Tomassetti, C., Bosteels, J., & Duffy, J. M. (2020). Laparoscopic surgery for endometriosis. *The Cochrane Library*, 2020(10).
7. Ballard, K., Seaman, H., De Vries, C., és Wright, J. T. (2008). Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-Part

1. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115(11), 1382–1391.
8. Bazot, M., és Darai, É. (2017). Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and Sterility*, 108(6), 886–894.
9. Brillhante, A.V.M., Augusto, K.L., Portela, M.C., Sucupira, L.C.G., Oliveira, L.A.F., Pouchaim, A.J.M.V., Nóbrega, L.R.M., de Magalhães, T.F. és Sobreira, L.R.P. (2017). Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 18(1), 11–16.
10. Bong, J. W., Yu, C. S., Lee, J. L., Kim, C. W., Yoon, Y. S., Park, I. J., Lim, S. B., & Kim, J. C. (2019). Intestinal endometriosis: Diagnostic ambiguities and surgical outcomes. *World journal of clinical cases*, 7(4), 441–451.
11. Bøyum, A. (1976). Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages. *Scandinavian Journal of Immunology*, s.5, 9–15.
12. Burney, R.O. és Giudice, L.C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98(3), 511–519.
13. Coiplet, E., Courbiere, B., Agostini, A., Boubli, L., Bretelle, F. and Netter, A. (2022). Endometriosis és environmental factors: A critical review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51(7), 102418.
14. D’Alterio, M.N., Giuliani, C., Scicchitano, F., Laganà, A.S., Oltolina, N.M., Sorrentino, F., Nappi, L., Orrù, G. és Angioni, S. (2021). Possible role of microbiome in the pathogenesis of endometriosis. *Minerva Obstetrics and Gynecology*, 73(2), 193–214.
15. El-Maallem, H. és Fletcher, J. (1981). Effects of surgery on neutrophil granulocyte function. *Infection and Immunity*, 32(1), 38–41.

16. Fu Keung Li, Davenport, A., Robson, R.L., Loetscher, P., Rothlein, R., Williams, J. és Topley, N. (1998). Leukocyte migration across human peritoneal mesothelial cells is dependent on directed chemokine secretion and ICAM-1 expression. *Kidney International*, 54(6), 2170–2183.
17. Szabó, G., Madár, I., Hudelist, G., Arányi, Z., Turtóczki, K., Rigó, J., Ács, N., Lipták, L., Fancsovits, V., és Bokor, A. (2023). Visualization of sacral nerve roots and sacral plexus on gynecological transvaginal ultrasound: feasibility study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 62(2), 290–299.
18. Gandhi, T., Zubair, M., és Bhatt, H. (2023). *Cancer Antigen 125*. StatPearls - NCBI Bookshelf.
19. Geissmann, F., Manz, M.G., Jung, S., Sieweke, M.H., Merad, M. és Ley, K. (2010). Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. *Science*, 327(5966), 656–661.
20. Glanc, P., Benacerraf, B. R., Bourne, T., Brown, D. L., Coleman, B. G., Crum, C. P., Dodge, J., Levine, D., Pavlik, E. J., Timmerman, D., Ueland, F. R., Wolfman, W., & Goldstein, S. R. (2017). First International Consensus Report on Adnexal masses: Management recommendations. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 36(5), 849–863.
21. Greaves, E., Temp, J., Esnal-Zufiurre, A., Mechsner, S., Horne, A.W. és Saunders, P.T.K. (2015). Estradiol Is a Critical Mediator of Macrophage-Nerve Cross Talk in Peritoneal Endometriosis. *The American Journal of Pathology*, 185(8), 2286–2297.
22. Gruber, T. M., és Mechsner, S. (2021). Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells*, 10(6), 1381.
23. Izumi, G., Koga, K., Takamura, M., Makabe, T., Satake, E., Takeuchi, A., Taguchi, A., Urata, Y., Fujii, T. és Osuga, Y. (2018). Involvement of immune cells in the

- pathogenesis of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 44(2), 191–198.
24. Hed, J., Hallden, G., Johansson, S.G. és Larsson, P. (1987). The use of fluorescence quenching in flow cytofluorometry to measure the attachment and ingestion phases in phagocytosis in peripheral blood without prior cell separation. *Journal of Immunological Methods*, 101(1), 119–125.
 25. Hoffman, D. (2015). Central and Peripheral Pain Generators in Women with Chronic Pelvic Pain: Patient Centered Assessment and Treatment. *Current Rheumatology Reviews*, 11(2), 146–166.
 26. Jerman, L.F. és Hey-Cunningham, A.J. (2015). The Role of the Lymphatic System in Endometriosis: A Comprehensive Review of the Literature1. *Biology of Reproduction*, 92(3)
 27. Kapoor, R., Stratopoulou, C.A. és Dolmans, M.-M. (2021). Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11700.
 28. Khan, F.A., Kamal, R.S., Mithani, C.H. és Khurshid, M. (1995). Effect of general anaesthesia and surgery on neutrophil function. *Anaesthesia*, 50(9), 769–775.
 29. Kim, J.J., Kurita, T. és Bulun, S.E. (2013). Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocrine Reviews*, 34(1), 130–162.
 30. Konrad, L., Dietze, R., Kudipudi, P.K., Horné, F. és Meinhold-Heerlein, I. (2019). Endometriosis in MRKH cases as a proof for the coelomic metaplasia hypothesis? *Reproduction (Cambridge, England)*, 158(2), R41–R47.
 31. Koukoura, O., Sifakis, S. és Spandidos, D.A. (2016). DNA methylation in endometriosis (Review). *Molecular Medicine Reports*, 13(4), 2939–2948.

32. Králíčková, M. és Vetvicka, V. (2015). Immunological aspects of endometriosis: a review. *Annals of Translational Medicine*, 3(11), 153.
33. Lamceva, J., Uljanovs, R., és Štrumfa, I. (2023). The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4254.
34. Li, W., Lin, A., Qi, L., Lv, X., Yan, S., Xue, J. és Mu, N. (2023). Immunotherapy: A promising novel endometriosis therapy. *Frontiers in Immunology*, 14.
35. Lin, W.-C., Chang, C.Y.-Y., Hsu, Y.-A., Chiang, J.-H. és Wan, L. (2016). Increased Risk of Endometriosis in Patients With Lower Genital Tract Infection. *Medicine*, 95(10), e2773.
36. Marquardt, R.M., Kim, T.H., Shin, J.-H. és Jeong, J.-W. (2019). Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3822.
37. Mason, B., Chatterjee, D., Menias, C. O., Thaker, P. H., Siegel, C., & Yano, M. (2020). Encyclopedia of endometriosis: a pictorial rad-path review. *Abdominal Radiology*, 45(6), 1587–1607.
38. Miklós, D., Dobó, N., Csibi, N., Brubel, R., Szabó, G., Ács, N., & Bokor, A. (2023). Mélyen infiltráló colorectalis endometriosis laparoszkópos kezelésével szerzett tízéves tapasztalataink. *Orvosi Hetilap*, 164(9), 348–354.
39. Moen, M.H. és Muus, K.M. (1991). Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Human Reproduction*, 6(5), 699–702.
40. Mol, B. W. J., Bayram, N., Lijmer, J. G., Wiegerinck, M., Bongers, M. Y., Van Der Veen, F., és Bossuyt, P. M. (1998). The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 70(6), 1101–1108.

41. Na, Y.-J., Yang, S.-H., Baek, D.-W., Lee, D.-H., Kim, K.-H., Choi, Y.-M., Oh, S.-T., Hong, Y.-S., Kwak, J.-Y. és Lee, K.-S. (2006). Effects of peritoneal fluid from endometriosis patients on the release of vascular endothelial growth factor by neutrophils and monocytes. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 21(7), 1846–1855.
42. Rahmioglu, N., Nyholt, D.R., Morris, A.P., Missmer, S.A., Montgomery, G.W. és Zondervan, K.T. (2014). Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Human Reproduction Update*, 20(5), 702–716.
43. Raja, M.H.R., Farooqui, N., Zuberi, N., Ashraf, M., Azhar, A., Baig, R., Badar, B. és Rehman, R. (2021). Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(9), 102157.
44. Rižner, T.L. (2009). Estrogen metabolism and action in endometriosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 307(1-2), 8–18.
45. Sampson, J.A. (1927). Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *The American journal of pathology*, 3(2), 93-110.43.
46. Scioscia, M., Virgilio, B.A., Laganà, A.S., Bernardini, T., Fattizzi, N., Neri, M. és Guerriero, S. (2020). Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound: A Rising Challenge. *Diagnostics*, 10(10), 848.
47. Jenkins, S., Olive, D. L., és Haney, A. F. (1986). Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstetrics and gynecology*, 67(3), 335–338.
48. Ser, H.-L., Au Yong, S.-J., Shafiee, M.N., Mokhtar, N.M. és Ali, R.A.R. (2023). Current Updates on the Role of Microbiome in Endometriosis: A Narrative Review. *Microorganisms*, 11(2), 360.

49. Slabe, N., Meden-Vrtovec, H., Verdenik, I., Kosir-Pogacnik, R. és Ihan, A. (2013). Cytotoxic T-Cells in Peripheral Blood in Women with Endometriosis. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 73(10), 1042–1048.
50. Smolarz, B., Szyłło, K., és Romanowicz, H. (2021). Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10554.
51. Somigliana, E., Vigano', P., Parazzini, F., Stoppelli, S., Giambattista, E. és Vercellini, P. (2006). Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecologic Oncology*, 101(2), 331–341.
52. Stegmann, B., Sinaïi, N., Liu, S., Segars, J. H., Merino, M. J., Nieman, L. K., & Stratton, P. (2008). Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertility and Sterility*, 89(6), 1632–1636.
53. Suardika, A. és Astawa Pemayun, T.G. (2018). New insights on the pathogenesis of endometriosis and novel non-surgical therapies. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 19(3), 158–164.
54. Symons, L.K., Miller, J.E., Kay, V.R., Marks, R.M., Liblik, K., Koti, M. és Tayade, C. (2018). The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in Molecular Medicine*, 24(9), 748–762.
55. Szabó, G., Madár, I., Bokor, A., és Rigó, J., Jr (2021). Transvaginal Strain Elastasonography May Help in the Differential Diagnosis of Endometriosis?. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(1), 100.

56. Tanbo, T. és Fedorcsak, P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667.
57. Taylor, H.S., Kotlyar, A.M. és Flores, V.A. (2021). Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*, 397(10276), 839–852.
58. Terri, M., Trionfetti, F., Montaldo, C., Cordani, M., Tripodi, M., Lopez-Cabrera, M. és Strippoli, R. (2021). Mechanisms of Peritoneal Fibrosis: Focus on Immune Cells–Peritoneal Stroma Interactions. *Frontiers in Immunology*, 12.
59. Turgut, A., Hoccoğlu, M., Özdamar, Ö., Usta, A., Günay, T., és Akdeniz, E. (2019). Could hematologic parameters be useful biomarkers for the diagnosis of endometriosis? *Bratislavské Lekárske Listy*, 120(12), 912–918.
60. Uribe-Querol, E. és Rosales, C. (2020). Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Frontiers in Immunology*, 11(1066).
61. Vallvé-Juanico, J., Houshdaran, S. és Giudice, L.C. (2019). The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human Reproduction Update*, 25(5), 565–592.
62. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., és Fedele, L. (2013). Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261–275.
63. Vrsalovic, M., Vrsalovic, M.M., Presecki, A.V. és Lukac, J. (2007). Modulating Role of Alcohol and Acetaldehyde on Neutrophil and Monocyte Functions In Vitro. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 50(4), 462–465.
64. Zheng, P., Zhang, W., Leng, J. és Lang, J. (2019). Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *Journal of Pain Research*, 12, 1447–1456.

65. De Ziegler, D., Borghese, B., és Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*, 376(9742), 730–738.
66. Zondervan, K. T., Becker, C. M., és Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 382(13), 1244-1256.

11.2 Az értékezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/5/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

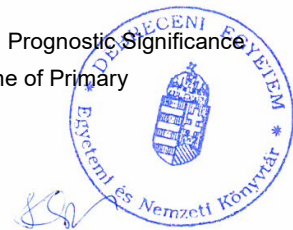
Jelölt: Lukács Luca
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Lukács, L.**, Kovács, A. R., Pál, L., Szűcs, S., Lampé, R.: Evaluating the Phagocytic Index of Peripheral Leukocytes in Endometriosis by Plasma Experiments.
Medicina (Kaunas). 58 (7), 1-12, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58070925>
IF: 2.6
2. **Lukács, L.**, Kovács, A. R., Pál, L., Szűcs, S., Kövér, Á., Lampé, R.: Phagocyte function of peripheral neutrophil granulocytes and monocytes in endometriosis before and after surgery.
J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. 50 (4), 1-5, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101796>
IF: 2.156

További közlemények

3. Bélteki, B., Boldogh, B. Z., Lipták, M. G., **Lukács, L.**, Lampé, R., Török, P.: A meddőség és a méh strukturális rendellenességeinek lehetséges kapcsolata.
86, 254-259, 2023.
4. **Lukács, L.**, Lampé, O., Orosz, M., Krasznai, Z. T., Lampé, R.: A paraaorticus lymphadenectomia szerepe az endometriumkarcinóma ellátásában.
Magy Noorv Lapja. 86, 278-282, 2023.
5. Kovács, A. R., Sulina, A., Kovács, K. S., **Lukács, L.**, Török, P., Lampé, R.: Prognostic Significance of Preoperative NLR, MLR, and PLR Values in Predicting the Outcome of Primary Cytoreductive Surgery in Serous Epithelial Ovarian Cancer.
Diagnostics. 13 (13), 1-13, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13132268>
IF: 3.6 (2022)





6. Kovács, A. R., **Lukács, L.**, Pál, L., Szűcs, S., Kovács, K. S., Lampé, R.: Recovery of the Decreased Phagocytic Function of Peripheral Monocytes and Neutrophil Granulocytes following Cytoreductive Surgery in Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 59 (9), 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59091602>
IF: 2.6 (2022)
7. Patra, S., Dave, A., Manchanda, R., **Lukács, L.**, Török, P.: The role of salpingoscopy and falloposcopy in current clinical practice: A review. *Ital. J. Gynaecol. Obstet. [Epub ahead of print]*, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.36129/jog.2023.140>
8. Kovács, A. R., Pál, L., Szűcs, S., **Lukács, L.**, Póka, R., Lampé, R.: Monocyták és neutrophil granulocyták fagocitafunkciója ovariumcarcinomában. *Orv. hetil.* 159 (33), 1353-1359, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31142>
IF: 0.564
9. Kovács, A. R., Pál, L., Szűcs, S., **Lukács, L.**, Kövér, Á., Krasznai, Z. T., Lampé, R.: Petefészekrákos betegek perifériás monocitáinak és neutrofil granulocitáinak fagocitafunkciója. *Nőgyógy. Onkol.* 23, 54-58, 2018.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,52

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,756**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.01.10.



12.Tárgyszavak

Magyarul

Endometriózis, fagocita funkció, neutrofil granulocita, monocita, plazmakísérlet, patogenezis

English

Endometriosis, phagocyte function, neutrophil granulocyte, monocyte, plasma experiment, pathogenesis

13. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Lampé Rudolfnak, aki PhD munkám kezdete óta lelkesen támogatott, tudományos gondolkodásmódomat formálta, munkámat segítette és példát mutatott, mind szakmailag és emberileg egyaránt.

Hálás vagyok Dr. Krasznai Zoárd és Dr. Bacskó György Tanár Uraknak, akik intézetvezetőségük alatt megteremtették a lehetőséget, hogy a végezhessem a kutatásaimat.

Köszönettel tartozom Dr. Pál Lászlónak, aki a Népegészség- és Járványtani Intézetben segítséget nyújtott számomra kísérletek kivitelezésében, kérdéseimet megválaszolta.

Továbbá hálás köszönet a laborban való segítségért Dr. Kovács Anna Rebeka PhD hallgatótársamnak, Dr. Szűcs Sándornak, illetve Kovács Mariann asszisztens nőnek.

Külön köszönettel tartozom Dr. Orosz Mónikának, aki nem csak a klinikai és tudományos munkámban nyújtott hatalmas segítséget, hanem baráti támogatására minden nehéz időszakban számíthattam.

Köszönöm a Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika és a Népegészségügyi- és Járványtani Intézet további munkatársainak, hogy baráti támogató környezetet teremtettek és ezzel nagyban segítették a munkámat.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni férjemnek és családomnak, hogy nem csak a PhD tanulmányaim alatt, de az eddigi összes megpróbáltatás során mellettem voltak és a legnagyobb segítséget nyújtották számomra, bíztak bennem és erőt adtak mikor szükségem volt rá.

14. Fűggelék