

A KISMEDENCEI VEGETATÍV BEIDEGZÉS MEGŐRZÉSÉNEK JELENTŐSÉGE A MÉLYEN INFILTRÁLÓ ENDOMETRIÓZIS SEBÉSZI KEZELÉSÉBEN, TOVÁBBÁ AZ SNCG (γ -SYNUCLEIN) SZEREPE A KÓRKÉP KIALAKULÁSÁBAN

Doktori értekezés

Dr. Csibi Noémi

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Prof. Gerő György med. habil.

Dr. Skaliczki Gábor Ph.D., egyetemi docens

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

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

Dr. Garamvölgyi Zoltán Ph.D.,
osztályvezető

Budapest
2020

1. Bevezetés

1.1. Az endometriózis kóreredete

Az endometriózis kóreredete napjainkban is intenzív vizsgálatok tárgyát képezi. Számos, a betegség magyarázatául szolgáló elmélet született, ezek közül a legszélesebb körben a Sampson-féle retrográd menstruációs elmélet ismert, mely elsősorban a peritonealis endometriózis eredetét magyarázza. A retrográd menstruáción túlmenően, a betegség különböző fenotípusos megjelenési formáinak kialakulását célzó számos további ún. „non-endometriális” elmélet is született az elmúlt évtizedekben. A metaplázia, az indukciós, a Müller-remnantok, mint kóroki tényezők, a metasztázis, az embrionális fejlődés zavarából adódó, az őssejt eredet elméletei mind az endometriózis kialakulásának magyarázatát célozzák.

A pathogenezt célzó vizsgálatok tanulsága szerint a betegség hátterében mind a genetikai hajlam, mind egyes környezeti tényezők és alimentáris faktorok szerepet játszhatnak. A megváltozott kismencedei hormonális egyensúly, következményes hiperösztrogén státusz és progesteron rezisztencia, a peritoneális fehérvérsejt koncentráció emelkedése, a citokinekben, növekedési faktorokban gazdag peritoneális folyadék, a fokozott kismencedei oxidatív stressz, a proangiogenikus molekulák és a remodelling túlsúlya, valamint az immunrendszer megváltozott működése mind hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához.

1.2. A γ -synuclein

A γ -synuclein (SNCG, breast cancer-specifikus protein-1) egy 13 kDa súlyú, 123 aminosavból álló onkogén és chaperon fehérje, a synuclein család tagja. Élettani körülmények között a retinában, a szaglóhamban, a perifériás idegrendszerben, a primer szenzoros neuronokban, szimpatikus és motoros idegsejtekben, szív- és vázizomban, pancreasban, májban és endometriumban fordul elő. Fiziológiai funkciója egyelőre ismeretlen.

Az irodalom tanulsága szerint az SNCG egyes nőgyógyászati, valamint nem nőgyógyászati daganatos betegségek pathogenezisében viszont szerepet játszhat a sejtostódásra, hormondependens jelátvitelre, angiogenezisre és remodellingre gyakorolt hatásai révén. Tekintettel arra, hogy az endometriózis pathomechanizmusában a fenti tényezők mind szerepet játszhatnak, egyes szerzők felvetették az SNCG kóroki szerepét az endometriózis pathogenezisében is. Humán szövettani mintákon az ektópiás endometriumban az eutóphoz

képest emelkedett SNCG expressziót észleltek, endometriózis állatmodellben pedig egy γ -synuclein-inhibitor kezelés alkalmazásával a léziók méretének, valamint vaszkularizációjának csökkenését érték el. Az SNCG és az endometriózis kapcsolatáról ugyanakkor egyelőre korlátozott mennyiségű irodalmi adat áll rendelkezésre.

1.3. Az endometriózis terápiája

Az endometriózis kezelése egyénre szabottan történik. A terápiás döntés a páciens életkora, aktuális gyermekvállalási szándéka, valamint panaszai alapján születik. Tekintettel arra, hogy a kórisme biztos felállítása kizárólag műtéti úton lehetséges, és az elvégzett képalkotó vizsgálatok diagnosztikus pontossága korlátozott, az első tünet és a betegség igazolása között Nyugat-Európában és az USA-ban átlagosan 8-12 év telik el, a műtét pillanatában gyakran igen kiterjedt és előrehaladott betegséggel szembesülünk. Az általános műtéti kockázatokon túl súlyos endometriózisban ideginfiltráció lehetőségével, valamint a műtét során történő iatrogén idegsérüléssel és következményes autonóm diszfunkcióval is számolnunk kell. A szövődésmérséklet csökkentése és a betegek kedvezőbb posztoperatív életminősége céljából több, idegkímélő műtéti technika került kidolgozásra.

Az idegkímélő beavatkozások célja a plexus hypogastricus superior, a nn. hypogastrici, a nn. splanchnici és a plexus hypogastricus inferior lehetőség szerinti konzerválása, ezáltal a széklet- vizeletürítési és szexuális funkciók lehető legteljesebb körű megőrzése. A vegetatív idegek és plexusok anatómiai elhelyezkedésének és funkciójának ismerete által, a műtét radikalitásának csökkentésével a beavatkozások célja nemcsak a fájdalom, valamint meddőség kezelése, hanem lehetőség szerinti optimális vegetatív funkciók birtokában a páciensek életminőségének megőrzése és javítása.

2. Célkitűzés

1. Az SNCG biológiai hatásairól szóló eddigi ismereteink alapján célunk a γ -synuclein lehetséges szerepének vizsgálata az endometriózis pathogenezisében és progresszójában. Célkitűzésünk az SNCG jelenlétének vizsgálata, valamint koncentrációinak összehasonlítása volt peritoneális folyadékban, valamint plazmában, endometriózisban szenvedő, valamint egészséges kontroll betegcsoportokban.
2. További célunk az idegkímélő technikával Klinikánkon operált első 50 beteg posztoperatív vegetatív húgyhólyag funkciójának retrospektív vizsgálata volt.

3. Módszerek

3.1. Betegek

Vizsgálatunkba 45, laparoszkópos beavatkozásra váró beteget vontunk be 2016 januárjától decemberéig. A vizsgált pácienseket intraoperatív diagnózisuk alapján három csoportra osztottuk: azok a betegek, akik esetén endometriózist nem igazoltunk, képezték a kontroll csoportot, az endometriózisban szenvedőket pedig rAFS stádiumuk alapján további két csoportba soroltuk be (I-II, valamint III-IV.). A beválogatás során kizáró tényezőnek tekintettük az aktuálisan zajló nőgyógyászati hormonkezelést (oralis anticoncipiens, dienogest, GnRH-analóg), valamint a leiomyoma előfordulását.

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

3.2. A peritoneális folyadék, valamint a plazma SNCG koncentrációjának meghatározása

Vizsgálatunkban vérplazma- és peritoneális folyadék mintagyűjtést végeztünk. A vérminták gyűjtése a műtétet megelőzően közvetlenül, az altatószerek adagolását megelőzően történt. A mintákat 10 percig 4°C-on 1811xg-n centrifugáltuk, majd további feldolgozásig -80°C-on tároltuk Biobankunkban. A peritoneális folyadék minták gyűjtése során különös figyelmet fordítottunk a vérrel történő kontamináció megelőzésére. A mintákat 10 percig szobahőn, 200xg-n centrifugáltuk, majd további feldolgozásig szintén Biobankunkban tároltuk -80°C-on. A minták SNCG koncentrációjának mérése ELISA módszerrel (SEA939Hu, Cloud-Clone Corp., Houston, Texas, USA) történt.

3.3. Statisztikai analízis

Shapiro-Wilk tesztet alkalmazva a peritoneális folyadék γ -synuclein koncentráció értékeiben normál, a plazmában nem normál eloszlást észleltünk. Eredményeink statisztikai összehasonlítása céljából Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk, a szignifikancia határáként a

$p < 0.05$ -t állapítottuk meg. Vizsgálataink során a Statistica szoftver 8.0-s verzióját alkalmaztuk.

3.4. A vegetatív húgyhólyag diszfunkció retrospektív vizsgálata

Az idegkímélő technikával operált betegek posztoperatív vegetatív funkciójának felmérése a 2004. március 31. és 2015. március 31. között Klinikánkon elvégzett 50 szegmentális bélreszekción átesett beteg adatainak retrospektív elemzésével történt. Mind a műtétek, mind az utánkövetés egy személyben, az operáló orvos által történt. Az anamnesztikus és műtéti adatok kiegészítéséhez a kórházi informatikai rendszerben rögzítetteket is felhasználtuk.

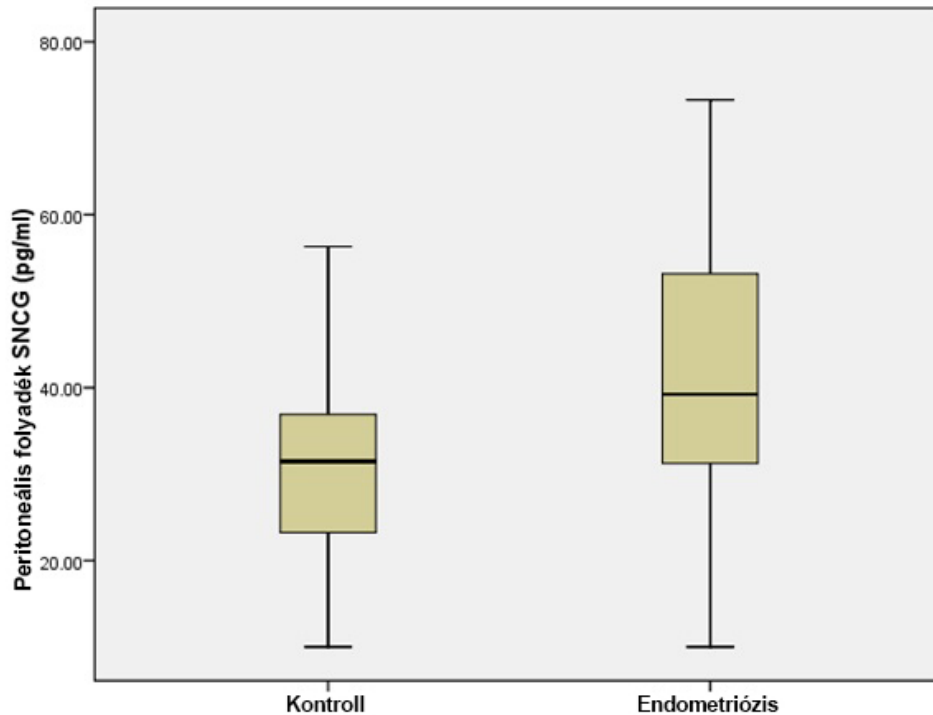
4. Eredmények

A vizsgálatunkban résztvevő betegek mind fertilis korúak voltak, az életkori megoszlás a következőképp alakult: $31 \pm 9,5$ év, 33 ± 6 év és 33 ± 4 év a kontroll, minimális- enyhe és középsúlyos-súlyos csoportban. Fentieknek megfelelően a három csoport az életkor, valamint az anamnesztikus adatok és a BMI tekintetében is összehasonlíthatónak bizonyult. A laparoszkópos beavatkozásokat meddőség, krónikus kismencedei fájdalom, primer amenorrhoea és vérzészavar indikációjával végeztük. A statistical power 0,98 volt. A vizsgált betegek anamnesztikus adatait és panaszait az 1. táblázat szemlélteti.

1. táblázat. A vizsgált páciensek demográfiai és klinikai adatai.

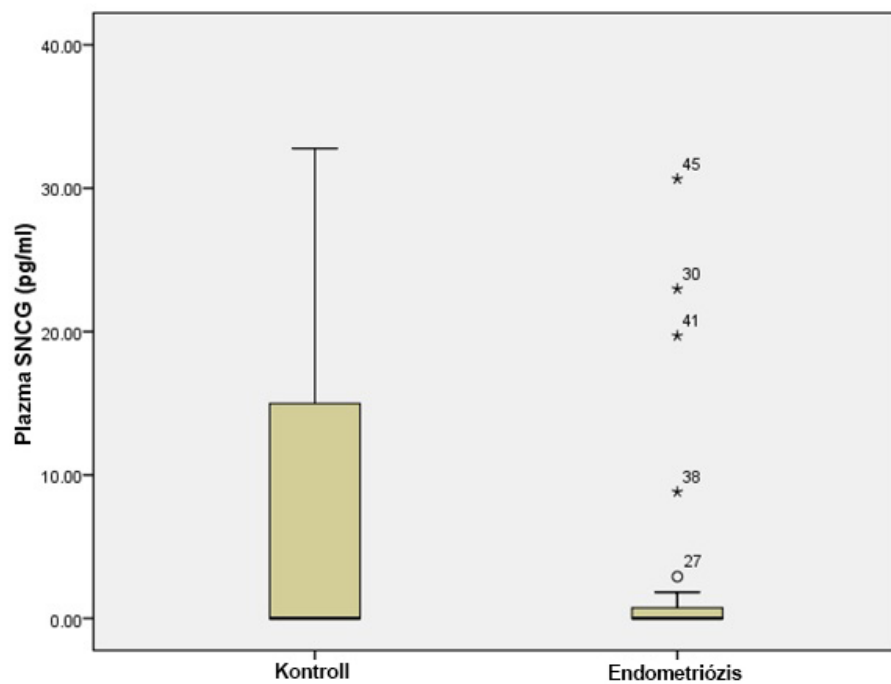
	Kontroll	I–II. stádium	III–IV. stádium	p érték
Élektor (év, medián)	33,5 (25–36)	33 (27-37.5)	32 (30–37)	0,919
BMI (kg/m ² , medián)	22,3 (21.6–27)	21,8 (20–24)	22,3 (21-23.9)	0,482
Terhesség n (%)				
0 n (%)	8 (53)	10(67)	10 (67)	0,68
1 vagy több n (%)	7 (47)	5 (33)	5 (33)	0,68
Korábbi műtét n (%)				
Laparoszkópia n (%)	3 (20)	3 (20)	4 (27)	0,88
Lapatotómia n (%)	3 (20)	2 (13)	2 (13)	0,84
Nőgyógyászati tünet				
Meddőség n (%)	2 (13)	8 (53)	4 (27)	0,055
Vérzészavar n (%)	4 (27)	1 (7)	0 (0)	0,054
Kismencedei fájdalom n (%)	7 (47)	11 (73)	14 (93)	0,018
Az endometriotikus léziók típusa				
Nincs endometriózis n (%)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	} <0,0001
Superficiális n (%)	0 (0)	12 (80)	15 (100)	
Endometrioma n (%)	0 (0)	1 (6.7)	11 (73.3)	
Mélyen infiltráló n (%)	0 (0)	4 (26.7)	12 (80)	

Az endometriózisban érintett betegek peritoneális folyadékában a γ -synuclein szignifikánsan magasabb koncentrációban volt jelen, mint a kontrollban ($p=0,04$), a hasúri folyadék SNCG koncentrációja a kontroll csoporthoz képest 1,2-szeres volt. A peritoneális folyadékban mért γ -synuclein koncentrációkat az 1. ábra szemlélteti.



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

A plazmában végzett ELISA vizsgálatok alapján a kontroll és betegcsoportok γ -synuclein koncentrációja között különbség nem mutatkozott. A kontroll csoportban a plazma minták 40%-a (6 beteg), az I-II. stádiumban szenvedők 26,7%-a (4 beteg), a III-IV. stádiumban 13,5%-ban (2 beteg) volt pozitív SNCG-re nézve. A plazma γ -synuclein koncentrációit a 2. ábra szemlélteti.



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

A peritoneális folyadék analízise során megfigyeltük, hogy a γ -synuclein nemcsak az endometriózisban szenvedők, hanem a kontroll csoport hasúri folyadékában is 100%-ban jelen volt. Az egyes csoportok peritoneális folyadék és plazma SNCG koncentrációit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

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

	Kon troll	Összes endometriózis eset	I-II. stádium	III-IV. stádium	superficiáli s + endometrióma	DI E	p érték
rAFS (medián±SD)	0 (0-0)	10 (7-41)	7 (4-8)	41,5 (26-61)	7 (4-10)	36, 5 (1 7-61)	p [†] =0.0 0018 p [‡] =0.1 031 p [§] <0.0 0001
SNCG a peritoneális folyadékban (pg/ml)	31,5 (26- 36,9)	39 (31-53)	36,9 (30, 4-53)	39 (31,5- 53,5)	43,8 (31,7- 55,4)	34, 3 (3 1-45)	p [†] =0.0 4 6 p [‡] =0.6 p [§] =0.9 4
SNCG a plazmában (pg/ml)	10,7 (21, 6-27)	0 (0-0,4)	0 (0- 0,7)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0 -8.8)	p [†] =0.0 86 7 p [‡] =0.9 p [§] =0.4 6

Az 50 első, idegkímélő szegmentális bélreszekción átesett beteg anamnesztikus adatait a 3. táblázatban, az intraoperatív adatokat a 4. táblázatban foglaljuk össze.

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

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

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

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

Retrospektív analízisünk során az 50 operált betegből 6 esetben (12%) észleltünk átmeneti húgyhólyag-diszfunkciót. Az érintett betegek átmeneti önkatéterezésre szorultak, azonban önkatéterezési szükségletük 7 napon belül minden esetben megszűnt, egy hét után spontán vizeletürítésük sikeres volt. Az idegkímélő műtéti technikával végzett bélreszekciók közül egy beteg esetén sem észleltünk tartós vegetatív húgyhólyag-diszfunkciót.

5. Következtetések

Vizsgálatunkban első ízben igazoltuk, hogy az SNCG expressziója endometriózisban szenvedő betegek peritonális folyadékában szignifikánsan magasabb, mint a kontroll páciensekben ($p=0,04$). A γ -synuclein koncentrációja a hasúri folyadékban endometriózisban érintettek esetén 1,2-szeres volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. Az SNCG plazma koncentrációiban ugyanakkor nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget a kontroll és az endometriózisban szenvedők csoportjai között.

Mind az endometriózist, mint a malignus daganatokat célzó korábbi vizsgálatok az SNCG expresszió lokális, hisztológiai azonosításán alapulnak, peritoneális, valamint plazma koncentrációt célzó mérések eddigiekben sem benignus, sem malignus kórképekben nem történtek. A peritonális folyadékot illető eredményeink ugyanakkor a korábban igazolt, ektópiás endometriumban látott emelkedett lokális γ -synuclein expresszióval egybehangzóak.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a peritoneális közegben tapasztalt emelkedett SNCG expresszió hozzájárulhat az endometriózis pathogeneziséhez és progressziójához. Korábbi irodalmi adatok alapján a γ -synuclein számos támadásponton befolyásolhatja a betegség kialakulását, hiszen fokozott expressziója a BUBR1 szerin/threonin mitózis-checkpoint kinázt gátolja, az MMP2- és -9 enzimeket indukálja és expressziójukat fokozza, továbbá az ER α expresszióját is serkenti. Fentieknek megfelelően az SNCG mitotikus aktivitásra, remodellingre, hormondependens jelátvitelre és neoangiogenezisre gyakorolt stimuláló hatásával mind hozzájárulhat az endometriózis pathogeneziséhez és progressziójához. A pathogeneziséét célzó vizsgálatok eredményei alapján a betegség kialakulását és súlyosbodását szabályozó faktorok – például egyes proinflammatorikus citokinek – közül számos hatása lokálisan érvényesül, mellyel eredményeink is egybehangzóak. Vizsgálataink alapján a γ -synuclein expressziója endometriózisban szenvedők peritonális folyadékában emelkedett, míg a plazmában a kontrollcsoporthoz képest szintje eltérést nem mutat. Fentiek értelmében az SNCG a betegség pathogenezisére gyakorolt hatása lokálisan érvényesül.

Az eddigiekben rendelkezésre álló irodalmi megfigyelések alapján a protein előfordulása élettani körülmények között a perifériás idegrendszerre, szaglóhámra, retinára, szív- és vázizomra, pancreasra, májra és endometriumra korlátozódik. Petefészek mintákon végzett hisztológiai vizsgálatok γ -synuclein expressziót fiziológias körülmények között

nem, azonban mind endometriózisban, mind praecancerosus és malignus folyamatokban is igazoltak. Ezzel ellentétben megfigyelésünk szerint az SNCG a peritoneális folyadékban élettani körülmények között is jelen volt, a kontrollcsoportot képező, endometriózisban szenvedő páciensek 100%-ában. Bár eredményeink a korábbi irodalmi megfigyelésekkel ellentmondóak, azok a meghatározás módszereinek különbségei miatt (immunhisztokémia versus ELISA) korlátozottan hasonlíthatóak csak össze. Mindezekon túl a peritoneális folyadékban tapasztalt emelkedett SNCG koncentrációk pontos forrása sem ismert. A fiziológiás körülmények között igazolt γ -synuclein expresszió ugyanakkor kérdéseket vet fel a fehérje élettani szerepét illetően, biológiai funkciójának tisztázása céljából további vizsgálatok szükségesek.

Az endometriózis diagnózisának és – átmeneti – kuratív kezelésének jelenleg egyetlen módszere a műtéti beavatkozás. A diagnózis felállítása kihívást jelent, a képalkotó vizsgálatok szenzitivitása és specificitása korlátozott, az első tünet és a kórisme megszületése között akár egy évtized is eltelhet. Mindezek következményeként a műtéti beavatkozás kapcsán sok esetben igen előrehaladott folyamattal állunk szemben, amelynek műtéti terápiája a betegek életminőségét hosszú távon kedvezőtlenül befolyásoló szövődményeket is magával vonhat. A korai posztoperatív komplikációkon túl egyre nagyobb jelentőséggel bír a betegek életminőségét rontó, autonóm diszfunkció kérdésének köre. Bár az idegeket is érintő, mélyen infiltráló endometriózis önmagában is okozhat vegetatív diszfunkciót, a radikális műtéti beavatkozások következményeként kialakuló iatrogén idegsérülés az autonóm funkciókat tovább ronthatja. Ennek megelőzése, a kismedencei vegetatív beidegzés konzerválása céljából több munkacsoport dolgozott ki idegkímélő műtéti technikát.

Vizsgálatunkban a Klinikánkon 2004. március 31. és 2015. március 31. között idegkímélő műtéti technikával operált laparoszkópos bélreszekción átesett betegek posztoperatív eredményeit dolgoztuk fel. Eredményeink alapján az 50 bélreszekción átesett beteg közül 6 esetben (12%) fordult elő átmeneti vizeletretenció, amely 7 napon belül rendeződött. Tartós önkátérezésre egy betegünk sem szorult. Eredményeink a nemzetközi irodalomban tapasztaltakkal összevethetőek, és alátámasztják az idegkímélő műtéti technika létjogosultságát a posztoperatív morbiditás csökkentése, valamint életminőség javítása céljából. Az idegkímélő műtéti technikában úttörő munkacsoportok, valamint saját munkacsoportunk vegetatív húgyhólyag funkcióra vonatkozó eredményeit az 5. táblázatban foglaljuk össze.

5. táblázat. Az idegkímélő technikával operált betegek önkatéterezésének gyakorisága

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

6. Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájában megjelent közlemények

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

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

Az értekezés témájától független közlemények

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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