

A thrombocyták szerepe a reprodukcióban

Nagy Bernadett dr.^{1, 2, 3} ■ Sulyok Endre dr.^{1, 4} ■ Várnagy Ákos dr.^{1, 2, 3}
Barabás Andrea dr.^{1, 2} ■ Kovács Kálmán dr.^{1, 2, 3} ■ Bódis József dr.^{1, 2, 3}

¹Pécsi Tudományegyetem, Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

³MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Pécs

A thrombocyták alapvető szerepe a haemostasisban és a thrombosisban jól ismert. Ezen klasszikus funkciókon túl azonban a thrombocyták kontrollált aktivációja szükséges a reprodukcióhoz és egyes immunológiai folyamatokhoz is. Összefoglalónkban áttekintjük a thrombocyták szerepét a reprodukcióban. A legújabb közlemények segítségével bepillantást nyerhetünk a thrombocyták sokrétű élettani szerepébe, és áttekintjük ezen ismeretek klinikai jelentőségét. A témában megjelent releváns nemzetközi irodalmi adatokat, valamint korábbi közleményeinket felhasználva összefoglaltuk az eddigi legfontosabb ismereteket. A thrombocytáaktiváló faktor és a thrombocyták kontrollált aktivációja fontos szerepet játszik a folliculogenesisben, az ovulációban, a placenta kialakulásában, az implantációban és az embriófejlődésben. Az aktivált thrombocyták szerepet játszanak az ovarialis hiperstimulációs szindróma (OHSS) és a praecclampsia patogenezisében. A kis dózisú aspirin meggátolja az OHSS kialakulását az ovulációindukció során, míg a thrombocytadús plazma (PRP) intrauterin infúziója elősegíti az endometrium megvastagodását, és növeli receptivitását. A thrombocyták felszínén sokféle adhéziós molekula és receptor helyezkedik el, majd thrombocytáaktivációkor az intracelluláris granulumokból különböző, biológiailag aktív mediátorok szabadulnak fel. A vérlemezkék számos endokrin funkcióhoz nélkülözhetetlenek, így feltételezzük egy thrombocytákhoz társult szabályozórendszer (PARS) működését a reprodukció során. Számos tanulmány igazolja a thrombocyták szerepét a különböző élettani folyamatokban, így a reprodukcióban is. Bár a szabályozási folyamatok teljes megértéséig még messze járunk, a PARS-sal kapcsolatos kutatások és az *in vitro* fertilizáció során alkalmazott aspirin- és PRP-kezelés eredményei biztatóak. Orv Hetil. 2022; 163(32): 1254–1260.

Kulcsszavak: thrombocytá, reprodukció, meddőség, *in vitro* fertilizáció, aspirin

The role of platelets in reproduction

It is well known that platelets play a major role in hemostasis and thrombosis. Beyond these classic functions, the controlled activation of platelets is required in reproduction and immune response. In this review, we attempt to summarize the most important roles of thrombocytes in reproduction. The most recent studies of thrombocyte research provide remarkable insights into the physiological and clinical importance of this cellular fragment. We have summarized the key findings we have taken from the relevant literature – including our previous publications – and emphasized their significance. The platelet-activating factor and the controlled activation of platelets have important role in folliculogenesis, ovulation, placental development, implantation and embryo development. Activated platelets are involved in the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and preeclampsia. Low-dose aspirin can prevent OHSS during ovulation induction, while intrauterine infusion of platelet-rich plasma (PRP) increases the endometrium thickness and receptivity. Activated platelets rapidly release the contents of preformed intracellular granules and have multiple adhesion molecules and receptors on their surface. Considering the numerous homeostatic endocrine functions of platelets, it is reasonable to suppose a platelet-associated regulatory system (PARS) in reproduction. Several studies prove the importance of thrombocytes in various essential physiological processes including reproduction. Although we are far from the complete understanding of the regulatory processes, the results of PARS research and the therapeutic application of aspirin and PRP during *in vitro* fertilisation are promising.

Keywords: thrombocyte, reproduction, infertility, *in vitro* fertilisation, aspirin

Nagy B, Sulyok E, Várnagy Á, Barabás A, Kovács K, Bódis J. [The role of platelets in reproduction]. Orv Hetil. 2022; 163(32): 1254–1260.

(Beérkezett: 2022. március 13.; elfogadva: 2022. április 28.)

Rövidítések

AMH = anti-Müller-hormon; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; FSH = folliculusstimuláló hormon; GnRH = (gonadotropin-releasing hormone) gonadotropinfelszabadító hormon; hCG = (human chorionic gonadotropin) humán koriongonadotropin; HELLP-szindróma = (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome) vörösvértestek szétesésével, emelkedett májenzimsszinttel és alacsony vérlemezkesszinttel járó szindróma; IGF1 = (insulin-like growth factor 1) inzulinszerű növekedési faktor-1; IVF = *in vitro* fertilizáció; MTA = Magyar Tudományos Akadémia; OHSS = ovarialis hiperstimulációs szindróma; PAF = (platelet-activating factor) trombocyttaaktiváló faktor; PAPP-A = (pregnancy-associated plasma protein A) terhesség-asszociált plazmaprotein-A; PARS = (platelet-associated regulatory system) trombocytákhoz társult szabályozórendszer; PDGF = (platelet-derived growth factor) trombocyttaeredetű növekedési faktor; PDGFA = (platelet-derived growth factor A) trombocyttaeredetű növekedési faktor-A; PMSG = (pregnant mare serum gonadotropin) vemheskanca-szérumgonadotropin; PRP = (platelet-rich plasma) trombocyttaadús plazma; PTE = Pécsi Tudományegyetem; RIF = (recurrent implantation failure) ismétlődő sikertelen implantáció; TXA2 = tromboxán-A2; TXB2 = tromboxán-B2; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor

Az asszisztált reprodukció a meddő párok jelentős részének lehetővé teszi az eredményes terhességet és a gyermekvállalást. Sok esetben – mintegy 15–30%-ban – azonban a meddőség oka ismeretlen marad [1, 2]. Ezért is lényeges, hogy a reprodukció szabályozómechanizmusait minél részletesebben megismerjük, és új terápiás lehetőségeket dolgozzunk ki. A vérlemezkék reprodukcióban játszott szerepéről nagyságrendekkel kevesebb közlemény született, mint a trombocyták haemostasisban és thrombosisban betöltött szerepéről. Ezen klasszikus funkciók felismerését követően vált ismertté a gyulladásos, daganatos és immunfolyamatokban való részvételük, de a trombocytákkal kapcsolatos kutatások még számos lehetőséget rejtenek a reprodukció területén is. Jól ismert, hogy a vérlemezkék granulátumaiban oldódó molekulák, faktorok, mediátorok, kemokinek, citokinek és neurotranszmitterek vannak, valamint felületükön több adhéziós molekula és receptor található. Ezen tulajdonságok alkalmassá teszik a vérlemezkéket arra, hogy ne csak passzív szereplői, hanem aktív mediátorai, akár irányítói legyenek egy komplex szabályozási rendszernek, mely az irodalmi adatok és saját adataink alapján egy vérlemezkékhez kapcsolódó szabályozórendszert alkothatnak (platelet-associated regulatory system – PARS) [3].

A vérlemezkék funkciója a haemostasis fenntartásában régóta ismert és jól meghatározott. Ezen klasszikus funkciókon túl a gyulladásos, daganatos és immunfolyamatokban való részvételüket is számos közlemény vizsgálta. Mindezek mellett a trombocytában tárolt mediátorok, valamint a felszíni receptorok jelenléte arra utal, hogy a vérlemezkék további fontos szerepet töltenek be számos fiziológiai és patofiziológiai szabályozási folya-

matban [4]. A vérlemezkék bizonyítottan szerepet játszanak az artériás thrombosis és a cardiovascularis események kialakulásában [5]. A trombocyták a veleszületett immunrendszer kulcsfontosságú összetevői is. Számos immunmoduláló molekulát és citokint expressezálva, képesek szabályozni az immunrendszert a különböző sejtekkel való kölcsönhatások révén [6]. A vérlemezkék és az immunválasz ellenőrizetlen vagy rosszul irányított aktiválása számos gyulladásos állapot kialakulásában és progressziójában szerepet játszik, mint például a koszorúér-betegség és az autoimmun betegségek. Számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálatban beszámoltak a vérlemezkék és a baktériumok közötti közvetlen kölcsönhatásról, amely vérlemezkék aktivációjához vezet [7, 8]. A daganatsejtek és a trombocyták közötti kölcsönhatás a véráramon belül fontos szerepet tölt be a metastasis korai szakaszában [9].

Különböző endokrin betegségekben is beszámoltak a vérlemezkék szerepéről. A hyperthyreosis fokozott vérlemezke-termeléssel jár [10]. Nemcsak a pajzsmirigy, hanem a mellékpajzsmirigy rendellenességei is összefüggnek bizonyos, haemostasist érintő rendellenességekkel és érrendszeri betegségekkel [11].

Tekintettel arra, hogy a vérlemezkék számos homeostaticus endokrin funkcióhoz nélkülözhetetlenek, ésszerű feltételezni, hogy szerepük túlmutat a haemostasisban való részvételükön. Szerepüket corpuscularis hírvivőként töltik be, ezáltal aktív közvetítői lehetnek a PARS összetett szabályozási rendszerének [3].

Összefoglalónkban a legújabb szakirodalom áttekintésével megvizsgáljuk a trombocyták sokrétű élettani szerepét, különös tekintettel a reprodukcióban betöltött szerepükre. Taglaljuk ezen ismeretek klinikai jelentőségét és a jelenleg elérhető, *in vitro* fertilizáció (IVF) során alkalmazható kezeléseket.

Módszer

Az irodalmi áttekintéshez felhasználtuk a témában megjelent releváns nemzetközi irodalmi adatokat, valamint a legfontosabb korábbi közleményeinket.

Eredmények

Kora terhességi thrombocytopenia

Az anyai szervezet egyik legkorábbi válasza a terhességre az átmeneti trombocytaszám-csökkenés [12]. Egerekben a megtermékenyített petesejt transzferét követően a trombocytaszám-csökkenés korrelált a beültetett embriók számával, és mintegy 7 napig volt kimutatható. A trombocyták fokozott felhasználása az egyik legkorábbi, terhességben kialakuló reakció, mely a lép és a perifériás vér trombocytakonzentrációjának csökkenéséhez vezet [13]. A folyamatban nagy valószínűséggel szerepet játszik a trombocyttaaktiváló faktor (PAF). A PAF a trombocyttaaggregáció foszfolipid aktivátora,

melyet fehérvérsejtek, endothelsejtek és maguk a thrombocyták is termelnek. PAF-antagonista felhasználásával állatkísérletben kivédhető volt a PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) és hCG kiváltotta thrombocytaszám-csökkenés. A PMSG és hCG beadásával kiváltott vérlemezkesszám-csökkenést a kezeletlen kontrollcsoport szintjével azonosra fordította a PAF-antagonista, illetve a PAF-antagonistáknak az ovulációt és a thrombocytopeniát gátló hatása teljesen kivédhető volt egy szintetikus PAF-injekció beadásával [14]. Amikor mindkét petefészket kiirtották, a PMSG és a hCG beadása nem csökkentette a vérlemezkesszámot.

A thrombocytaszabályozás ovarialis szintje

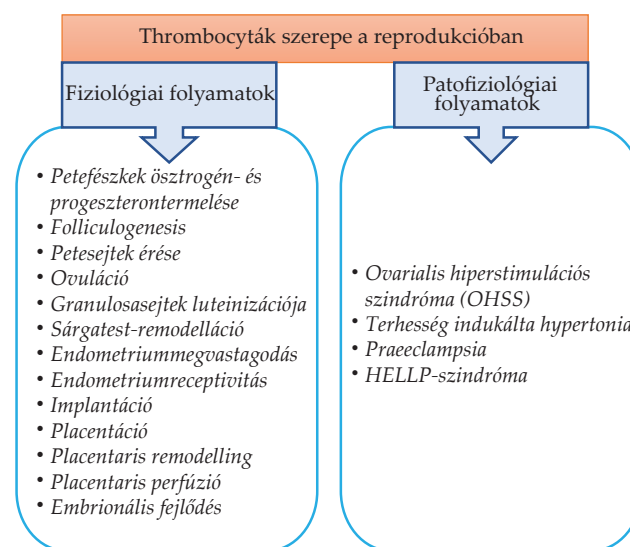
Kutatásaink során bebizonyosodott, hogy a humán granulosa sejtek progeszteron- és ösztrodiolszintézisét a szerotonin és a hisztamin serkenti. Jogosan merül fel a kérdés, hogy miként juthatnak el ezek a neurotranszmitterek a petefészkekbe. A vérlemezkék granulumaiban található szerotonin és hisztamin a véráram útján eléri a petefészkeket, és a thrombocyták az aktiválódásukat követően ezeket a neurotranszmittereket kibocsátják [15, 16]. A vérlemezkéken keresztül érkező szerotonin és a hisztamin közvetlen stimuláló hatást gyakorol a petefészkek szteroidszintézisére, így felmerül egy parakrin-endokrin szabályozás lehetősége [3, 17].

A szerotonin dózisfüggően emeli a progeszteronszekréciót, míg az ösztrodiolszekréció növelése nem bizonyult dózisfüggőnek [15]. A hisztamin a hatását a granulosa sejtekre minden bizonnyal a felszínükön található H1-receptoron keresztül fejti ki. A hisztamin esetén az ösztrodiol emelkedik dózisfüggően, míg a progeszteron emelkedése nem dózisfüggő. A szerotonin és a hisztamin szerepet játszhat a corpus haemorrhagicum kialakulásában a luteinizáció kezdetén [3].

Ezek alapján láthatjuk, hogy az aktivált thrombocyták serkentik az ovarium szteroidszintézisét. Érdekes módon az ösztrogén is képes a PAF-on keresztül thrombocytákat aktiválni, melyek így segíteni fogják a további szteroidszintézist és petesejtérést. Állatkísérletek alapján az ösztrogén csökkenti a PAF-acetilhidroláz-aktivitást, ami a PAF felhalmozódásához vezet a petefészkekben [18, 19]. Ez azt jelenti, hogy a PAF-szintézist a petefészkek szteroidhormonjai közvetíthetik az ovuláció során.

A preovulációs tüszőkben a TXB2 (tromboxán-B2) koncentrációja a tüszőfalban és a tüszőfolyadékban jelentősen megemelkedik. A TXB2 a TXA2 stabil metabolitja, melynek a forrása az endothelsejtekhez kitapadt és aggregálódott thrombocytá. Feltételezhető, hogy a vérlemezkék és a belőlük felszabaduló TXA2 hozzájárulhatnak a periovulációs folyamathoz [3].

Ovulációt követően sárgatest képződik a posztovulációs tüszőben. A sárgatest olyan endokrin szerv, melynek feladata a progeszteron biztosítása. Az ovulációt követően a luteinizálódó granulosa sejtek körüli extravasculáris térben jelentős mennyiségű CD41-pozitív thrombocytát



1. ábra | A thrombocyták szerepe a reprodukcióban
HELLP-szindróma = vörösvértestek szétesésével, emelkedett májenzimszinttel és alacsony vérlemezkesszinttel járó szindróma

mutattak ki. A vizsgálatok alapján a vérlemezkék szabályozzák az endothelsejt-migrációt és a granulosa sejt luteinizációját a sárgatest remodellációs folyamataiban [20].

A vérlemezkék az extracelluláris mátrixhoz történő adhézió révén aktiválódnak, valószínűleg ugyanazokkal a mechanizmusokkal, amelyek a haemostasisban szerepet játszanak. Az aktiválódó vérlemezkék P-szelektint (glikoprotein) expresszálnak, mely segíti az adhéziót a monocytákhoz, a neutrophil granulocytákhoz és a lymphocytákhoz is. *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az IVF-en átesett betegek luteinizálódó granulosa sejtjeinek progeszterontermelését elősegítette a vérlemezkékkel való közvetlen érintkezés a 4 napos tenyésztés során. A thrombocytáeredetű faktorok fokozzák a granulosa sejtek és az endothelialis sejtek vándorlását, aminek következménye a lutealis sejtek körüli fokozott extracelluláris mátrix-képződés és az érhalózatok növekedése [3].

A vérlemezkék és a petefészkek közötti kölcsönhatás eddig ismert és fontos elemei tehát többek között a szerotonin, a hisztamin és a PAF. Ezenkívül szeretnénk még egy fontos molekuláról, az agyi eredetű neurotrofikus faktorról (BDNF) említést tenni: ez olyan, granulosa sejtekből és vérlemezkékből származó növekedési faktor, mely serkenti a folliculogenezist, a petesejtek érését és a korai embrionális fejlődést [3, 21, 22] (1. ábra).

Ovarialis hiperstimulációs szindróma és aszpirinkezelés

Az ovarialis hiperstimulációs szindróma (OHSS) súlyos, potenciálisan életveszélyes, iatrogén állapot, melyet a túlstimulált petefészkekből kiáramló vasoaktív anyagok hoznak létre. Az asszisztált reprodukciós eljárások elterjedésével és az IVF-ciklusok emelkedésével számolnunk kell az OHSS-ek számának növekedésével is.

A betegség fő ismérve a VEGF által kiváltott megnövekedett kapilláris permeabilitás, amely korrelál az emelkedett thrombocyttaaktivációval. Az aktivált thrombocytta-kból hisztamin, szerotonin, thrombocyttaeredetű növekedési faktor (PDGF), illetve lizofoszfátid sav szabadul fel [23, 24]. Ezek az anyagok további kórelletani folyamatot indíthatnak el, melyek OHSS-hez vezetnek. A pontos mechanizmus nem tisztázott, de számos faktornak van szerepe az OHSS kialakulásában közvetve vagy közvetlenül a VEGF-re hatva. A hCG növeli a VEGF expresszióját humán granulosa sejtekben, és a VEGF szérumkoncentrációját is emeli [25, 26]. A gyorsan emelkedő hCG-koncentráció az oka a terhesség esetén súlyosabb lefolyásnak is. OHSS esetén az emelkedett thrombocytta szám és véralvadási faktor-szint, valamint a szindróma súlyos formája esetén a társuló hiperviszkozitász intravaszkuláris thrombosis kialakulásához vezethet [27]. Az aktivált vérlemezkék hisztamin, szerotonint, vérlemezkéből származó növekedési faktort vagy lizofoszfátid savat szabadítanak fel. Ezek az anyagok tovább segítik az OHSS-hez vezető patofiziológiai kaskádöt. Ennek alapján feltételeztük, hogy az aszpirin alkalmazása megelőzheti a hiperstimulációs szindróma kialakulását [28]. Az ovulációindukció okozta thrombocyttaaktivációnak is szerepe van az OHSS patomechanizmusában. OHSS gyakrabban alakul ki fiatal, vékony testalkatú, polycystás ovarium szindrómás nőkben és azokban, akik korábban már szenvedtek a betegségben.

Az OHSS-sel kapcsolatos vizsgálatunk azon hipotézisünkön alapult, miszerint az ovuláció jelentős thrombocyttaaktivációval járó gyulladási folyamat, és az aszpirin (acetilsalicilsav) adása hatásos profilaxis lehet OHSS veszélye esetén. Korábbi tanulmányok az aszpirinnel kapcsolatban számos pozitív hatást ismertettek asszisztált reprodukciós kezelések során [29]. Ezek alapján sok IVF-központ elsősorban a terhességi ráta emelése céljából alkalmazta az aszpirint. Teóriánk szerint a szuperovulációs kezelés thrombocytta-hiperstimulációhoz és ehhez köthető OHSS-hez vezet, és mivel az aszpirin ezt a folyamatot gátolja, profilaktikus célból való alkalmazása megfontolandó. Ezért Klinikánk Reprodukciós Központjában a szuperovulációs kezelésben részesülő páciensek kezelési protokolljának részévé tettük a profilaktikus aszpirinterápiát. Célunk volt a thrombocyttafunkció gátlásának az OHSS-prevencióban kifejtett eredményességét meghatározni retrospektív és prospektív vizsgálattal.

Ennek igazolására randomizáltan alkalmaztuk az aszpirint az OHSS szempontjából magas és alacsony rizikójú betegeknek az IVF-kezelés során, és meghatároztuk az egyes csoportokban előforduló OHSS gyakoriságát. A magas rizikójú csoportba azok a betegek tartoztak, akiknek az anamnézisében már előfordult OHSS, akik polycystás ovarium szindrómások voltak, illetve a 30 év alattiak.

Vizsgálatunkban az aszpirinnel kezelt betegek között csupán 2 esetben (0,25%) észleltünk súlyos vagy kritikus stádiumú OHSS-t, mindkét beteg a magas rizikójú csoportba tartozott.

Azok között a betegek között azonban, akik nem részesültek aszpirinterápiában, 43 (8,4%) esetben alakult ki OHSS. Ezzel párhuzamosan nem észleltünk OHSS-t a kis rizikójú csoportban. Miután szignifikáns eltérés mutatkozott az OHSS tekintetében az aszpirinkezelt és nem kezelt betegeknek a magas rizikójú csoportban, az aszpirinnek egy eddig nem leírt kedvező hatásáról vonhatunk le következtetést. Továbbá miután ugyancsak észleltünk enyhe fokú OHSS-t a magas rizikójú aszpirinkezelt csoportban, feltételezhető, hogy az aszpirin nemcsak a kórkép prevenciójára megfelelő, hanem csökkenti a tünetek és ezáltal az OHSS stádiumának súlyosságát is.

A terhességi kimenetelt vizsgálva eredményeinkben nem észleltünk szignifikáns eltérést a vizsgált csoportok között, ez megfelel más szerző aszpirinnel kapcsolatos hasonló vizsgálati eredményeinek [30]. Ugyanakkor miután csupán két esetben észleltünk aszpirinkezelés mellett súlyos vagy kritikus OHSS-t, minden esetben ajánljuk a profilaktikus, kis dózisu aszpirin adását azoknak a betegeknek, akik az OHSS szempontjából magas rizikójúak a kórkép prevenciója, illetve a tünetek enyhítése céljából [28].

A PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján elvégzett randomizált tanulmánnyal igazoltuk, hogy a kis dózisu aszpirin adása hatásos a súlyos OHSS megelőzésében, illetve a tünetek enyhítésében.

A thrombocytta endometrialis hatásai

A thrombocytta-kból felszabaduló anyagok elősegítik az endometrium megvastagodását, és fokozzák receptivitását. Elsősorban a thrombocytta-kból felszabaduló thrombocyttaeredetű növekedési faktor-A (PDGFA) tehető felelőssé a humán endometrium receptivitásáért. Az endometrium nem receptív fázisában aktív PDGFA alig detektálható, míg a receptív időszakban az endometrium apicalis felszínén kimutatható immunhisztokémiával. Ezt követően méhúri mosófolyadékából is sikerült kimutatni az aktív PDGFA-t. Szintje a receptív időszakban szignifikánsan magasabb volt, mint a nem receptív időszakban, így az aktív PDGFA az endometriumreceptivitás biomarkereként is alkalmazható [31].

Terhesség létrejöttkor a vérlemezkék kontrollált aktivációja szerepet játszik a placentációban, a beágyazódásban, a megfelelő placentaris vascularis remodellingben és a placentaris perfúzió fenntartásában is [3, 12]. A thrombocytta-kból felszabaduló bioaktív mediátorok, elsősorban az IGF1 (insulin-like growth factor) és a PDGF játszanak szerepet a placentációban, és megvédik a trophoblastsejteket az apoptózistól [32]. Súlyos thrombocyttopenia esetén egerekben jelentős intrauterin növekedési retardációt figyeltek meg a placenta vascularis rendellenessége, az erek éretlensége miatt [33].

A nagy kaliberű erek kialakításához szükség van a trophoblastsejtek anyai spirális artériákba történő endovascularis inváziójára [34]. Az anyai vérlemezkék az en-

dovascularis trophoblastaggregátumok hatására beszorulnak a spirális artériák lumenébe. Ahhoz, hogy a korai placentáció során ilyen vascularis kaliberváltozásokat érjünk el, nincs szükség a vérlemezkék és a trophoblastsejtek közötti közvetlen érintkezésre, ezért feltételezhető, hogy bizonyos vérlemezkékből származó szolúbilis faktorok szabályozzák a placenta vascularis remodelling folyamatait [35].

A praeclampsia és a HELLP- (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) szindróma esetén a thrombocyták hiperaktivációja vezethet a tünetekhez. Ez esetben felbomlik a TXA2 és a prosztaciklin egyensúlya. Míg praeclampsiaiban és a terhesség indukálta hipertóniában kontrollált thrombocytá-hiperaktivációról beszélhetünk, addig HELLP-szindrómában kontrollálatlan a vérlemezke-hiperaktiváció, és a konzumpció okozza a jellegzetes tüneteket, a haemolysist, az emelkedett májenzimértékeket és az alacsony thrombocytaszámot [12]. A thrombocyták hiperaktivációját és ezáltal a PARS elégtelenségét kiváltó faktor lehet például az endothelkárosodás során szabaddá váló subendothelialis kollagén, illetve az egyidejű fertőzés, mely további thrombocytáaktivációt okozva rontja az állapotot. A kis dózisú aspirinnel történő thrombocytáaggregáció-gátlás az első trimesztertől kezdve késleltetheti vagy megelőzheti a praeclampsiaát [36].

Megbeszélés

A fenti eredmények bizonyítják, hogy a thrombocyták a reprodukció számos kulcsfontosságú lépésénél aktív szerepet játszanak. Megismertük a kora terhességben fellépő átmeneti thrombocytaszám-csökkenés jelenségét [13], mely akár a terhesség korai kimutatására is alkalmas lehet.

Áttekintettük a petefészekben lejátszódó periovarikus folyamatokat, valamint a sárgatestben lezajló azon változásokat, amelyekben a thrombocyták is szerepet játszanak. A legújabb kutatások a korai petefészek-elégtelenségben szenvedő páciens saját véréből nyert thrombocytadús plazmával (PRP) történő kezelés hatékonyságáról számolnak be [37, 38]. A PRP-t ultrahangvezérlés mellett vagy laparoszópia során fecskendezték be az ovariumokba. A PRP intraovariális alkalmazásának eredményeként nemcsak javuló hormonértékeket, hanem sikeres terhességeket is leírtak. A magas thrombocytakonzentráció miatt a petefészek-megfiatalító hatás mintegy 12 hónapig tartott. A PRP-kezelés biztonságosan kivitelezhetőnek és hatékonyak bizonyult korai petefészek-elégtelenségben. A magas anyai életkorral együtt járó, csökkent ovarialis rezerv nem kezelhető megbízhatóan gonadotropinstimulációval. A PRP hatásmechanizmusa nem pontosan ismert, de feltételezhető, hogy a thrombocytákból felszabaduló faktorok, elsősorban a növekedési faktorok (például PDGF) elősegítik a petefészekben jelen lévő sejtekből (őssejtekből vagy de-differenciálódott sejtekből) petesejtek érését [39]. Egy másik potenciális, petefészek-funkciót javító mechanizmus lehet a PRP thrombocytáiból felszabaduló szeroto-

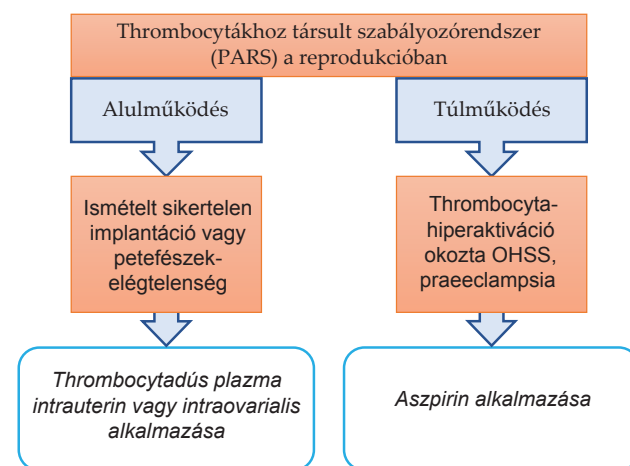
nin, mely a granulosa-sejtek progeszteron- és ösztadiol-szekrécióját stimulálni tudja, illetve serkenti az oocyták érését [38].

Primer ovarialis insufficienciában is sikeresen alkalmazták az autológ PRP-kezelést. Az intraovariális beadást követően emelkedett az AMH (anti-Müller-hormon) szintje, és sikeres terhességekről is beszámoltak [40].

A thrombocyták szerepet játszanak az endometrium megvastagodásában, receptivitásában, illetve terhesség esetén a placenta megfelelő kialakulásában [12, 31]. Nemrégiben több közlemény is született arról, hogy a PRP serkenti az endometriumnövekedést, és javítja az endometriumreceptivitást. Ismétlődő sikertelen implantációt követően (recurrent implantation failure – RIF), 24 órával az embriótranszfer előtt autológ PRP intrauterin alkalmazásával sikeres implantációról és élveszülésről számoltak be [41, 42]. A PRP számos citokint és növekedési faktort tartalmaz, melyek előnyös hatásúak a szövetregenerációra és az endometriumreceptivitásra. Az endometriumszövet növekedésifaktor-receptorokat tartalmaz, melyek közül több szerepet játszik az endometrium remodellációjában. A növekedési faktorok autokrin és parakrin úton segítik az endometriumreceptivitást, az embrióimplantációt és az embrionális fejlődést [41] (2. ábra).

Míg a kontrollált thrombocytáaktiváció számos életteni folyamathoz elengedhetetlen, a thrombocyták hiperaktivációja különböző kórképek (például OHSS, praeclampsia, HELLP-szindróma) kialakulásához vezethet. Klinikai megfigyelések igazolták habituális vetélés, méhen belüli növekedési elmaradás és praeclampsia esetén a kis dózisú thrombocytá-ciklooxigenáz gátló (Aspirin®) hatékonyságát, mely a TXA2-szintézis gátlásával csökkenti a vérlemezkék aggregációját [36]. A kis dózisú aspirin adása hatásos a súlyos OHSS megelőzésében, illetve a tünetek enyhítésében is [28].

A közelmúltban napvilágot látott randomizált tanulmányok bizonyították az aspirin hatékonyságát a kora-



2. ábra A thrombocytá-társult szabályozórendszer (PARS) a reprodukcióban
OHSS = ovarialis hiperstimulációs szindróma

szülés és a preeclampsia megelőzésében [43–45]. Az ASPRE (Combined Multimarker Screening and Randomized Patient Treatment with Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention) tanulmány során a preeclampsiaszűrésre felhasznált algoritmus segítségével azonosították a magas rizikójú terheseket. Az algoritmus az anyai szérumban PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) és a placentaris növekedési faktor értékeit, valamint az anyai artériás középnyomást és az arteria uterinák pulzatilitási értékeit átlagát használta fel a kockázatbecsléshez. A multicentrikus, kettős vak-, placebo-kontrollált tanulmány során 1776, preeclampsia magas kockázatú (>1 : 100) várandós kapott 150 mg aszpirint naponta a 11–14. terhességi héttől egészen a 36. hétig. Az aszpirinkezelés hatékonynak bizonyult a preeclampsia megelőzésében a koraszülöttek esetén. Ezen kórkép előfordulása az aszpirinnel kezelt csoportban mindössze 1,6% volt, míg a placebo-csoportban 4,3% [44]. Az alacsony dózisu aszpirin (81 mg) nulliparáknál, egyes terhesség esetén a 6–13. terhességi héttől a 36. hétig alkalmazva csökkentette a koraszülés és a perinatais mortalitás kockázatát [43]. Amennyiben az aszpirinkezelés alatt bekövetkezik a koraszülés, akkor fennállhat a veszélye a perzisztáló fetalis keringés kialakulásának [46, 47].

A fentebb összefoglalt adatok, valamint az erre vonatkozó szakirodalom és saját eredményeink alapján is elmondható, hogy a vérlemezkék alapvető szerepet játszanak a különböző szabályozási folyamatokban. A vérlemezkék granulátumaiban oldható molekulák, faktorok, mediátorok, kemokinek, citokinek és neurotranszmitterek, felületükön pedig több adhéziós molekula és receptor található. Ezen tulajdonságaik, illetve az alapján, hogy a vérlemezkék számos endokrin funkcióhoz nélkülözhetetlenek, joggal feltételezhető, hogy létezhet egy PARS [3]. Belső vagy külső triggererek és/vagy ingerek kiegészíthetik és összekapcsolhatják a célszövetek vagy sejtek felé irányuló szabályozási utakat. A jel (PAF vagy más szövet-, illetve sejtspecifikus faktor) (például agyalapimirigy-hormonok, baktériumok, külső tényezők stb. által) stimulált szervekből vagy sejtekből származik, és aktiválja a vérlemezkéket. Klinikai és kísérleti bizonyítékok alapján bizonyítottuk, hogy a vérlemezkék modulálják a hypothalamo–hypophysis–petefészek rendszert [3]. A hypothalamicus GnRH felszabadítja az FSH-t a hypophysis elülső részéből, amely indukálja és stimulálja a folliculusok és a petesejtek érését, valamint a szteroidhormonok szekrécióját a petefészekben. Ezzel egy időben a tüszőkben lévő granulosa-sejtek fokozzák a PAF-elválasztást. Ezen folyamatok eredményeként a PAF által aktivált vérlemezkék felhalmozódnak a folliculust körülvevő tüszőkben, és az általuk kibocsátott faktorok, mediátorok, kemokinek, citokinek, neurotranszmitterek segítségével lokálisan hozzájárulnak a petesejtek éréséhez és a szteroidhormonok egyre növekvő termeléséhez. A vérlemezkék aktivációja azok aggregációját, „sludge”-képződését, továbbá az említett, biológiailag igen erős

faktorok felszabadulását jelenti, amelyek lokálisan felerősíthetik és elmélyíthetik a szövetspecifikus sejtreakciókat. Ha ez a folyamat bármilyen okból károsodott vagy gátolt, akkor a célzottan stimulált szerv alulműködést mutat. Ha a PARS túlszabályozott, thrombocytá-hiperaktiváció és szervi túlműködés léphet fel, ami súlyos kórképekhez vezet.

Ez alapján feltételezhető, hogy a vérlemezkék nemcsak mellékszereplői, hanem vezetői vagy aktív közvetítők is lehetnek ezen bonyolult szabályozási rendszernek, melynek pontos mechanizmusa továbbra is feltáratlan.

Anyagi támogatás: Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, MTA-PTE Humán Reprodukciós Kutatócsoport.

Szerzői munkamegosztás: N. B., V. Á., B. A.: Irodalomkutatás, a kézirat szövegének elkészítése. B. J., K. K., S. E.: A kézirat véleményezése, kiegészítése. Az ábrák elkészítése: N. B. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Penzias A, Bendikson K, Falcone T, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril.* 2020; 113: 305–322.
- [2] Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review. *JAMA* 2021; 326: 65–76.
- [3] Bódis J, Papp S, Vermes I, et al. Platelet-associated regulatory system (PARS) with particular reference to female reproduction. *J Ovarian Res.* 2014; 7: 55.
- [4] Leslie M. Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science* 2010; 328: 562–564.
- [5] Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 51–61.
- [6] Semple JW, Italiano JE Jr, Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11: 264–274.
- [7] Nguyen T, Ghebrehiwet B, Peerschke EI. Staphylococcus aureus protein A recognizes platelet gC1qR/p33: a novel mechanism for staphylococcal interactions with platelets. *Infect Immun.* 2000; 68: 2061–2068.
- [8] Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Platelet mediated complement activation. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 632: 81–91.
- [9] Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 123–134.
- [10] Stiegler G, Stohlawetz P, Brugger S, et al. Elevated numbers of reticulated platelets in hyperthyroidism: direct evidence for an increase of thrombopoiesis. *Br J Haematol.* 1998; 101: 656–658.
- [11] Erem C, Kocak M, Hacıhasanoglu A, et al. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-dimer levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 619–624.
- [12] Bódis J, Török A, Tinneberg HR. Hypothesis of preeclampsia requires inclusion of the role of platelets. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 243–244.
- [13] O'Neill C. Thrombocytopenia is an initial maternal response to fertilization in mice. *J Reprod Fertil.* 1985; 73: 559–566.

- [14] Li XM, Sagawa N, Ihara Y, et al. The involvement of platelet-activating factor in thrombocytopenia and follicular rupture during gonadotropin-induced superovulation in immature rats. *Endocrinology* 1991; 129: 3132–3138.
- [15] Bódis J, Török A, Tinneberg HR, et al. Influence of serotonin on progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells. *Fertil Steril*. 1992; 57: 1008–1011.
- [16] Bódis J, Sulyok E, Várnagy Á, et al. Investigations of follicular fluid biomarkers in patients undergoing *in vitro* fertilization. [A tüszőfolyadék biomarkereinek vizsgálata *in vitro* fertilizációs kezelésben részesült betegekben.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 523–529. [Hungarian]
- [17] Bódis J, Koppán M, Kornya L, et al. Influence of melatonin on basal and gonadotropin-stimulated progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells and in the superfused granulosa cell system. *Gynecol Obstet Invest*. 2001; 52: 198–202.
- [18] Maki N, Hoffman DR, Johnston JM. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in maternal, fetal, and newborn rabbit plasma during pregnancy and lactation. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1988; 85: 728–732.
- [19] Pritchard PH. The degradation of platelet-activating factor by high-density lipoprotein in rat plasma. Effect of ethynyl-estradiol administration. *Biochem J*. 1987; 246: 791–794.
- [20] Furukawa K, Fujiwara H, Sato Y, et al. Platelets are novel regulators of neovascularization and luteinization during human corpus luteum formation. *Endocrinology* 2007; 148: 3056–3064.
- [21] Chaldakov GN, Tonchev AB, Manni L, et al. Comment on: Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 431–438.
- [22] Hashimoto K. Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog Neurobiol*. 2013; 100: 15–29.
- [23] Chen SU, Chou CH, Lee H, et al. Lysophosphatidic acid upregulates expression of interleukin-8 and -6 in granulosa-lutein cells through its receptors and nuclear factor- κ B dependent pathways: implications for angiogenesis of corpus luteum and ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 935–943.
- [24] Siess W. Athero- and thrombogenic actions of lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582: 204–215.
- [25] Elchalal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome—views and ideas. *Hum Reprod*. 1997; 12: 1129–1137.
- [26] Neulen J, Yan Z, Raczek S, et al. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells: importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 1967–1971.
- [27] Vasiljević M, Prorocić M, Tasić L, et al. The significance of the ovarian arteriolar vasodilatation in pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. [Značaj vazodilatacije arteriola jajnika u patogenezi ovarijumskog hiperstimulacionog sindroma.] *Srp Arh Celok Lek*. 2006; 134: 344–347. [Serbian]
- [28] Várnagy A, Bódis J, Mánfai Z, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2010; 93: 2281–2284.
- [29] Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing *in vitro* fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril*. 1999; 71: 825–829.
- [30] Khairy M, Banerjee K, El-Toukhy T, et al. Aspirin in women undergoing *in vitro* fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007; 88: 822–831.
- [31] Paule S, Nebl T, Webb AI, et al. Proprotein convertase 5/6 cleaves platelet-derived growth factor A in the human endometrium in preparation for embryo implantation. *Mol Hum Reprod*. 2015; 21: 262–270.
- [32] Smith S, Francis R, Guilbert L, et al. Growth factor rescue of cytokine mediated trophoblast apoptosis. *Placenta* 2002; 23: 322–330.
- [33] Shivdasani RA, Rosenblatt MF, Zucker-Franklin D, et al. Transcription factor NF-E2 is required for platelet formation independent of the actions of thrombopoietin/MGDF in megakaryocyte development. *Cell* 1995; 81: 695–704.
- [34] Sato Y, Fujiwara H, Zeng BX, et al. Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation: platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries. *Blood* 2005; 106: 428–435.
- [35] Sato Y, Fujiwara H, Konishi I. Role of platelets in placentation. *Med Mol Morphol*. 2010; 43: 129–133.
- [36] James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2008; 63: 49–57.
- [37] Petryk N, Petryk M. Ovarian rejuvenation through platelet-rich autologous plasma (PRP). A chance to have a baby without donor eggs, improving the life quality of women suffering from early menopause without synthetic hormonal treatment. *Reprod Sci*. 2020; 27: 1975–1982.
- [38] Bódis J. Role of platelets in female reproduction. *Hum Reprod*. 2022; 37: 384–385.
- [39] Sills ES, Wood SH. Autologous activated platelet-rich plasma injection into adult human ovary tissue: molecular mechanism, analysis, and discussion of reproductive response. *Biosci Rep*. 2019; 39: BSR20190805.
- [40] Cakiroglu Y, Saltik A, Yuceturk A, et al. Effects of intraovarian injection of autologous platelet rich plasma on ovarian reserve and IVF outcome parameters in women with primary ovarian insufficiency. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 10211–10222.
- [41] Farimani M, Poorolajal J, Rabiee S, et al. Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: a case report. *Int J Reprod Biomed*. 2017; 15: 803–806.
- [42] Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on implantation and pregnancy in repeated implantation failure: a pilot study. *Int J Reprod Biomed*. 2016; 14: 625–628.
- [43] Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 395: 285–293. Erratum: *Lancet* 2020; 395(10228): e53.
- [44] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017; 377: 613–622.
- [45] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 50: 492–495.
- [46] Csaba IF, Sulyok E, Ertl T. Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome. *J Pediatr*. 1978; 92: 484.
- [47] Csaba IF, Sulyok E, Ertl T. Pathomechanism of neonatal respiratory distress syndrome following cesarean section. [A császármetszést követő újszülöttkori respiratorikus distress szindróma pathomechanizmusáról.] *Orv Hetil*. 1978; 119: 2623–2628. [Hungarian]

(Nagy Bernadett dr.,
Pécs, Édesanyák útja 17., 7624
e-mail: bernadett.nagy@aok.pte.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)