

**T.C  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI**

**SERUM, ENDOMETRİAL DOKU VE  
PERİTON SIVISINDAKİ SİTOKİN SEVİYELERİNİN  
ENDOMETRİOZİS VE ADENOMYOZİS TANISINDAKİ  
YERİ**

**DR. KADDAFİ ÖZÇELİK**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. METİN ÇAPAR**

**TEZ No:09102004**

**KONYA-2010**

## **TEŐEKKÖR**

Uzmanlık tezimin hazırlanması aŐamasında her tŸrlŸ destek ve yardımlarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Metin apar'a minnet ve Őukranlarımı arz ederim. Tezimin hazırlanması sırasındaki yardımlarından dolayı değerli hocam Prof.Dr.Sadık BŸyŸkbaŐ, D.Dr.İsmail Reislı ve Balcalı Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalıŐanlarına teŐekkŸr ederim.

İhtisas eğitimim sŸresince ve tezimin hazırlanması esnasında bana gŸsterdięi sabır ve destekten dolayı sevgili anneme, aileme, dr arkadaşlarıma ve sevgili eŐime teŐekkŸr ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER	VIII
ABSTARCT-KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ENDOMETRİOZİS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Patoloji	5
2.1.3.1. Makroskopik Görünüş	6
2.1.3.2. Mikroskopik Görünüş	7
2.1.4. Semptom	8
2.1.5. Teşhis	9
2.1.6. Sınıflandırma	11
2.1.7. Tedavi	11
2.1.7.1. Medikal Tedavi	11
2.1.7.2. Cerrahi Tedavi	12
2.1.7.2.1. Ablatif Cerrahi Tedavi	12
2.1.7.2.2. Cerrahi Olarak Endometriozis Lezyonunun Çıkarılması	12
2.2 ADENOMYOZİS	12
2.2.1 Tanım	12
2.2.2 Epidemiyoloji	13
2.2.3 Patoloji	13
2.2.3.1 Makroskopik Görünüş	13
2.2.3.2 Mikroskopik Görünüş	14
2.2.4 Semptom	15
2.2.5 Tanı	15
2.2.5.1 Biyopsi	15
2.2.5.2 Histerosalpingografi	15
2.2.5.3 Histereskopi	15
2.2.5.4 MR	16
2.2.5.5 Transvaginal USG	16
2.2.6 Ayırıcı Tanı	17
2.2.7 Tedavi	17
2.2.7.1 Tıbbi Tedavi	17
2.2.7.2 Cerrahi Tedavi	17
2.3. ENDOMETRİOTİK DOKUNUN PARAKRİN DÜZENLENMESİ	18
2.3.1. Endometrioziste İmmunolojik Faktörler	18
2.3.2. Periton Sıvısı	20
2.3.3. Sitokin	20
2.3.3.1. İnterlökin-6	21
2.3.3.2. İnterlökin-16	21
2.3.3.3. Tümör Nekrozis Faktör	22
2.2.3.4. Lösemi İnhibe Edici Faktör	23

3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.2. Sitokin Düzeyleri Ölçümü	25
3.3. İstatistiksel Analizler	25
4. BULGULAR	26
4.1. İL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması	27
4.2. TNF- $\alpha$ Seviyelerinin Karşılaştırılması	27
4.3. İL-16 Seviyelerinin Karşılaştırılması	28
4.4. LIF Seviyelerinin Karşılaştırılması	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	42

## **TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo no</b>	<b>Sayfa no</b>
<b>Tablo 1. Regülatör Peptidler</b>	<b>18-19</b>
<b>Tablo 2. Endometriozis evresine göre olguların dağılımı</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 3. Demografik özelliklerine göre olguların dağılımı</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 4. Şikayetlerine Göre Olguların Dağılımı</b>	<b>26</b>
<b>Tablo 5. BMI göre olguların dağılımı</b>	<b>26</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no	Sayfa no
Şekil-1 Kırmızı Makül Görünümü	6
Şekil-2 Koyu Pigment Görünümü	6
Şekil-3 Çukulata Kisti	6
Şekil-4 Endometriozisin Histopatolojik Görünümü	7
Şekil-5 Endometriozisin USG Görünümü	10
Şekil-6 Adenomyozisin L/S Görünümü	14
Şekil-7 Adenomyozisin Histopatolojik Görünümü	14
Şekil-8 Adenomyozisin MR Görünümü	16
Şekil-7 Adenomyozisin Transvaginal USG Görünümü	16

## **KISALTMA LİSTESİ**

ASEM: Amerikan Üreme Sağlığı Birliği  
BMI: Body Mass Index  
CSF: Colony Stimulating Factor  
CT: Computer Tomography  
CRH: Corticotropin-releasing Hormone  
CTNF: Ciliary Neurotrophic Factor  
ELİSA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay  
FSH: Follicle-stimulating Hormone  
ICAM-1: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1  
İFN: İnterferon  
İL: İnterlökin  
LİF: Lymphocyte Inhibitor Factor  
LH: Luteinizing Hormone  
kD: Kilo Dalton  
MR: Magnetic resonans  
mRNA: messenger Ribonucleic Acid  
NK Hücresi: Natural Killer Hücresi  
PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A  
R-AFS: Revised-American Ferility Society  
TNF: Tumor Necrosis Factor  
sICAM-1: Çözünebilen Hücre İçi Adezyon Molekülü-1

## ÖZET

### Serum, Endometrial Doku, Periton Sıvısındaki Sitokin Seviyelerinin Endometriozis ve Adenomyozis Tanısındaki Yeri

#### Amaç:

Endometriozisi ve adenomyozisi olan hastaların serum, periton sıvısı ve endometrial doku IL-6, IL-16, TNF-alfa ve LIF seviyelerini değerlendirerek çalışılan bu sitokinlerin endometriozis ve adenomyozis etiopatogenezindeki rolünün tespit edilmesi ve klinik tanısını sağlayacak non-invazif ve pratik testin araştırılması amaçlanmıştır.

#### Gereç ve Yöntem:

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Nisan 2009-Ağustos 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ve laparoskopi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışmada endometriozisi olan 26 olgu ve adenomyozis teşhisi konulan 13 olgu hasta grubuna, benign jinekolojik hastalığı olan 13 olgu ise kontrol grubu olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubundan laparoskopi öncesinde alınan endometrial doku örnekleme ile kan serumu ve laparoskopi sırasında alınan periton sıvısı örnekleri Selçuklu Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında İnterlökin-6, IL-16, TNF-alfa ve LIF seviyeleri ölçüldü.

#### Bulgular:

Hastaların medyan yaşı 34 (*min-maks: 22-68*), medyan BMI 25 (*min-maks: 21-29*) idi. Yapılan istatistiksel testler sonucunda endometriozisi olan hastaların periton sıvısı IL-6,IL-16ve TNF-alfa seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,001,p=0,000,p=0,008$ ). Adenomyozisli hastaların periton sıvısında IL-16 seviyesi yüksek bulundu( $p=0,002$ ).

#### Sonuç:

Endometriozis ve adenomyozis etiopatogenezinde birçok sitokin sorumlu tutulmaktadır. Periton sıvısı IL-6,IL-16,TNF-alfa seviyesi endometrioziste;IL-16 adenomyoziste artmıştır.

**Anahtar Kelimer:** Endometriozis, Sitokin, Periton Sıvısı, Serum, endometrial doku Laparoskopi

## **Abstract**

**The role of Stokin levels in serum, endometrial tissue and peritoneal fluid for diagnosis of endometriosis and adenomyosis.**

### **Objective**

Aim of this study is as a non-invasive test, show the importance of to detect IL-6, IL-16, TNF- $\alpha$ , LIF levels in blood serum, peritoneal fluid and endometrial tissue in the patients with endometriosis and adenomyosis.

### **Materials and Methods**

After having the ethical committee approval, the study was held between April 2009 and August 2009 dates in Selcuk University Meram Medical Faculty Obstetric and Gynecology Department. In this study 26 patients with endometriosis and 13 patients with adenomyosis were in the patients group and 13 without adenomyosis nor endometriosis were in the control group. Endometrial tissue samples taken before laparoscopy and blood serum and peritoneal fluid taken during laparoscopy and IL-6, IL-16, TNF- $\alpha$  and LIF levels has tested in Laboratory of Selcuk University and Meram Medical Faculty.

### **Results**

The median age of patients was 34 (min:22 – max:68) Median value of body mass index was 25 (min:21 – max:29). After the statistical tests has been done the result was showing us that IL-6, IL-16 and TNF- $\alpha$  level values in patients with endometriosis has found higher than normal ( $p=0,001$ ,  $p=0,00$ ,  $p=0,008$ ). IL-16 levels in peritoneal fluid in the patients with adenomyosis has found higher than normals ( $p=0,002$ ).

### **Conclusions**

A lot of cytokines has already known responsible in etiopathogenesis of endometriosis and Adenomyosis. IL-6, IL-16, TNF- $\alpha$  levels in endometriosis and IL-16 levels in adenomyosis has higher values than normal ones.

**Keywords:** Endometriosis, cytokines, peritoneal fluid, serum, endometrial tissue, laparoscopy.

## 1. GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bezler ve stromanın ektopik yerleşimi ile karakterize bir hastalıktır. Bu tarifi 1860 yılında ünlü patolog VON RUKİTANSKY yapmıştır. Endometriozis uzunca bir süredir bilinmesine karşın hastalığın patogenezi doğal seyri ve infertilite ilişkisi üzerine sınırlı objektif bilgi vardır. Endometriozis genellikle doğurganlık çağında görülen bir hastalık olmasına rağmen nadiren de postmenopazal dönemde de rastlanmaktadır. Endometriozis genel ve önemli bir kadın sağlığı problemidir. Endometriozis üreme çağındaki kadınların % 10'unu etkileyen östrojen bağımlı benign, pelvik ağrı ve infertilite ile seyredabilen kronik jinekolojik bir hastalıktır. Pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi çeşitli semptomlara sebep olabilir. Endometrial gland ve stromanın myometrium içerisindeki yerleşimine adenomyozis denir. Adenomyozis ayrıca endometriozis interna olarak da bilinmektedir. Adenomyozisin oluşma mekanizması kliniği ve tedavi prensipleri endometriozisten tamamiyle farklıdır.

Genel kabul gören Sampson'nun retrograd menstruasyon hipotezine göre periton boşluğuna ilerleyen menstrüel kan implante olup endometriozise ilerleyen canlı endometrial hücreleri içermektedir. Sağlam fallop tüpü olan kadınların % 75-95'inde retrograd menstruasyon olmaktadır. Reflu olan endometrial hücrelerin pelviste implante olup endometriozise ilerlemesinin neden sadece bazı kadınlarda olduğu hala açıklık kazanmamıştır. Peritoneal sıvıdaki çözünebilen faktörler ve hücre içeriği endometriozisin implantasyon ve ilerlemesinden sorumlu tutulmuştur. Endometriozis ilişkili inflamatuvar cevap, doku tamiri ve neovaskularizasyon peritoneal sıvıdaki makrofaj ve sitokinlere bağlıdır. Sitokinler; hücre çoğalması, aktivasyonu, motilitesi, adezyonu, kemotaksisi ve morfogenezinde rol alan muhtelif proteinlerdir. İnterlökinler (İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, İL-18) ve TNF-alfa'yı içeren birkaç sitokin endometriozisin patogenezi ile ilişkisi daha önce çalışılmıştır.(1-5) İL-8 ve TNF-alfa'nın endometrial hücrelerin adezyon ve çoğalmasını başlattıkları bilinmektedir. Endometriozisle ilişkili immünolojik değişiklikler lokal ve sistemik olabilir. Sitokinler uyum içinde üretilir ve benzer yada aksi etki gösterebilirler. Sitokinler ile endometriozisin ilişkisini rapor eden birçok çalışma, araştırılan sitokin sayısına, periton sıvısı veya serumda sitokin seviyesinin çalışılmasına veya hasta grubuna bağlı olarak sınırlamalar içermektedir.

Endometriozisin tanısını koymak için altın standart laparoskopidir. Laparoskopi invazif bir yöntem olmakla beraber periferik kan, Douglastan kuldosentez ile peritoneal sıvı aspirasyonu ve endometrial doku örnekleme yapılarak alınan örnekte endometriozis tanısı koyduracak herhangi bir belirteç net olarak telaffuz edilememektedir.

Bizim çalışma bu sınırlamaları aşmak amacıyla planlanmıştır. Endometriozisli olguların endometrial doku, periton sıvısı ve serum örneklerinde değişik özellikteki sitokinler araştırıldı. Endometriozisi olan ve olmayan olguların endometrial doku, periton sıvısı ve serumlarında İL-6, İL-11, İL-16 ve TNF-alfa seviyelerini karşılaştırarak hastalığın tanısını koymadaki yeri ve bu sitokinlerin dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve primer infertilite ile ilişkisi araştırıldı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ENDOMETRİOZİS**

#### **2.1.1. Tanım**

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus kavitesi ve kas tabakası dışında bulunmasıdır. Endometriozisin görüldüğü en sık bölge pelvis olmakla beraber vücutta herhangi bir yerde endometrial adacıklar görülebilir. Endometriozisin histogenezi tanımlamak için birkaç teori ortaya atılmıştır.

I-Retrograd menstruasyon teorisi:

Dr. John Sampson tarafından 1920 yılında ileri sürülmüştür. Menstrüel dokunun fallop tüplerinden ilerleyerek pelvik organlara ekimini ve büyümesini izah eder. Menstrüel kandaki endometriyumun tubalardan peritona kaçışını sağlayacak anatomik bir defekt kadındaki endometriozisin gelişimini artırır. Genital organda menstrüel kanın dışarı atımını sağlayan yolda herhangi bir tıkanıklık olması bu genç kadınlarda endometriozis oluşum insidansını artırır.

II-İmplantasyon Teorisi:

Endometrial dokunun menstrüasyon sırasında fallop tüpünden geçerek batına dökülmesi ve yerleşmesini savunur. Bu nedenle endometriozisin gelişimi periton boşluğuna ulaşan doku miktarına, endometrial hücrelerin peritona yapışmasını sağlayan faktörlere, veya kadının immün sisteminin menstrüel kanı yok edebilmesine bağlıdır.

III-Doğrudan transplantasyon teorisi:

Epizyotomi yerinde, sezaryen ve diğer cerrahi skarlarda endometriozis oluşumunu izah etmektedir. Pelvis dışındaki dokularda endometriozis gelişimi endometrial hücre veya dokuların lenfatik veya kan yoluyla yayılımı ile olabilir.

#### IV-Çöломik Metaplazi Teorisi:

Çöломik kavite (periton) farklılaşmamış hücreler ve endometrial dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler içermektedir. Bu teori endometriumu da içeren pelvik organların tamamının çöломik kaviteyi döşeyen hücrelerden köken aldığını embriyolojik çalışmaların sonucuna dayanarak savunmaktadır.

#### V- İndüksiyon teorisi:

Çöломik metaplazi teorisinin daha genişletilmiş formudur ve peritona yayılan endometrial debrinin farklılaşmamış periton hücrelerini aktive ederek metaplaziye gitmesini sağlayan faktör salgıladığını ileri sürer. Periton hücrelerinin kendiliğinden ya da bir etken yardımı ile metaplazi geliştirdiğini gösteren bir delil yoktur. Diğer çalışmalar göstermiştir ki endometrial dokunun farklı bir yerde implante olduğunu fark etmeyen immün yetmezlikte endometriozis görülmektedir. Doğal öldürücü hücre aktivitesinde otolog endometriuma sitotoksisitenin azaldığını gösteren çalışmalar vardır. Endometriozisli kadınların periton sıvılarında lökosit miktarının ve bu hücrelerden salınan sitokin miktarının artması, endometriozisin başlaması ve ekilmiş ektopik dokuların büyümesine sebep olabilir. İmmün sistem kesinleşmemiş olmakla beraber önemli bir ölçüde endometriozis patogenezinde rol almaktadır .(6)

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Endometriozisin genel popülasyondaki kesin oranı bilinmemektedir. Çünkü tanı koymak için cerrahi işlem gerekmektedir. Endometriozis üreme yaş grubu kadınların %3-10, jinekolojik sebeple opere edilen hastaların % 6.2'sinde, sterilizasyon uygulanan hastaların %6-43'ünde, pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların % 4-80'ninde, infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların % 25-35'inde görülür. Endometriozis, kronik pelvik ağrı ve dismenore nedeniyle laparoskopi olan genç kızların % 50'sinde tespit edilmektedir. Yaş, ırk ve sosyoekonomik durumun endometriozis prevalansına olan etkisi hala tartışmalıdır. Teşhiste ortalama yaş 25-35 arasındadır. Endometriozis nadiren postmenopozal kadınlarda tespit edilir.

Endometriozis steroid hormon bağımlı bir hastalıktır. Menopoz sonrası vakalarda çoğunlukla hormon replasman tedavisine veya tamoksifen alımına bağılı olarak görülür. Sosyoekonomik durum ile hastalık arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Genellikle beyaz, orta sınıf, meslek sahibi, zeki ve mükemmeliyetçi kadınlarda daha çok görüldüğü ileri sürülmektedir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülmesi bu kadınlarda gebeliği ertelediklerinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Japon kadınlarda beyaz kadınlardan, beyaz kadınlarda da zencilere göre daha fazla rastlanmaktadır. Gebelik sayısı arttıkça hastalık insidansı azalmaktadır. Kilo arttıkça östrojenin seviyesi yağ dokuda artar ve östrojen bağımlı bir hastalık olan endometriozis riskini artırır. Doğum kontrol hapları endometriozisin görülme oranını azaltır. Alkolün olumsuz etkileri ve sigaranın içilmemesi önerilmektedir. Endometriozise ailesel yatkınlık olabileceği ihtimali tartışılmaktadır. Bir kadında endometriozis varsa birinci derece kadın akrabasında endometriozis olma ihtimali % 7'dir(6). Endometriozis ve kimyasal maddeler arasında ilişki tespit edilmiştir. Birçok endüstriyel ve kimyasal maddeler, tarım ilaçları ve metabolitleri klorlanınca östrojenik aktivite gösterirler. Prototipi tetrachlorodibenzo-p-dioksindir. Genellikle gıdalarla intikal eder. Dioksinler t- hepler hücrelerini azaltarak hücre sel sitotoksiteyi azaltır ve yüksek oranda endometriozise neden olur.

### **2.1.3. Patoloji**

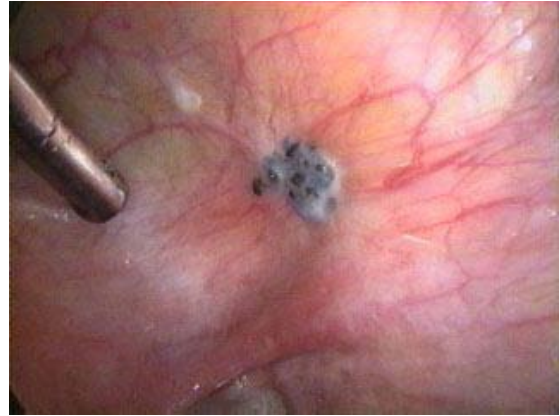
Endometriozis, östrojen bağımlı bir hastalıktır. Endometriozisli odaklarda normalden daha az östrojen ve progesteron reseptörü bulunmuştur. Endometriozis kendine özgü bir dağılım göstermektedir. Genelde multiple lezyonlar halinde bulunur. Nadiren tek lezyon halindedir. Endometriozis en sık over, posterior kuldesak, sakrouterin bağlar, uterus, fallop tüpü, sigmoid kolon, appendiks ve round ligamanda izlenir. Daha az sıklıkla tutulum olabilen diğer bölgeler; vajina, serviks ve rektovajinal septumdur. Bunlar posterior kuldesaka ekilen lezyonların invazyonu sonucu oluşur. İnguinal kanal, abdominal veya perineal skarlarda, üreter, mesane, böbrek, beyin, akciğer, karaciğer, diafram, vertebra ve ekstremitelerde de ender olarak görülebilir.

### 2.1.3.1. Makroskopik Görünüş

Endometriotik implantların değişik görünüşleri vardır. Over ve periton yüzeyindeki lezyonlar genellikle kırmızı makül veya nodül şeklinde, normal endometriyum dokusuna benzer şekilde görülebilir. Bu implantların büyüklüğü birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişebilmektedir. Hemosiderin birikimi sarı, kahverengi, siyah renk değişikliğine sebep olabilir (şekil1-2)(7).

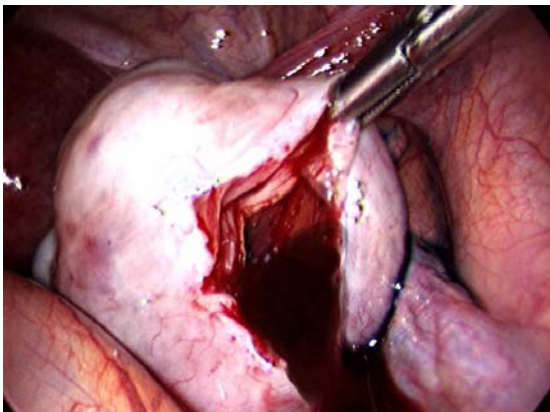


Şekil-1 Kırmızı makül görünümü



Şekil-2 Koyu pigment oluşumu

Pigmentsiz lezyonlar; periton üzerinde beyaz opasiteler, şeffaf bül veya pembe polipoid implant şeklinde görülebilir. Etraf peritonda, dokuların retraksiyonu sonucu skar ve periton cepleri oluşabilir. Endometriozis derin infiltratif hastalık şeklinde de görülebilir. Posterior kuldesak, pelvik yan duvarlar, posterior broad ligaman ve overde tümöre benzeyen kitlesel lezyonlar, invazyon ve yaygın fibrozis sonucu oluşabilir. Retroperitoneal alana derin bir şekilde ilerleyebilir hatta üreteri de içine alabilir. Kuldesaktaki lezyonlar rektovajinal septuma ilerleyebilir. Rektosigmoid kolon ve ince barsak bu alanlara yapışabilir.



Over yüzeyindeki endometriotik odak fibröz bir kapsülle kaplı kan ve sıvı içeren kist halini alabilir. Bu endometriotik kistler (endometrioma) birkaç milimetre ile 10 santimetreye kadar büyüyebilir. Menstrüasyon ile olan kanama kistin koyu kırmızı veya mavimsi hemorajik renk değişikliğine sebep olur. Kan pigmentinin zamanla azalması sonucu kalın, katran kıvamında içerik oluşur ve bu nedenle çukolata kisti de denir (Şekil-3)(7). Bazen, içerik sarı saman rengi veya şeffaf sıvıya dönüşebilir. Bu kistler ile pelvik yan duvar veya fallop tüpü arasında ince veya yoğun fibroid adezyonlar sıklıkla oluşur ve kistin görülmesini engelleyebilir.

### 2.1.3.2. Mikroskopik Görünüş

Endometriozis histomorfolojik olarak esas endometriyuma benzer. Endometriyotik implantların dört ana komponenti endometriyal bez, endometriyal stroma, fibrozis ve hemorojidir ( Şekil-4)(7). Erken lezyonlar normal endometrial dokuya çok benzerler. Hastalık ilerledikçe implant duvarı tek tabaka hücrelerden oluşur. Kist içinde kan ve kist duvarında hemosiderin yüklü makrofajlar bulunur.



Şekil 4- Endometriozisin histomorfolojik görünümü

Her bir içeriğin bulunma oranı değişkendir ve lezyonun yaşına ve bulunduğu yere bağlıdır. Örnek alınan lezyonlarda endometriyotik dokunun bulunabilmesi yeterli doku örneğinin alınmasına ve örnekten sık kesit alınmasını gerektirir. Ektopik implantlarda bulunan endometriyotik bezlerin düzgün şekil ve büyüklüğü yoktur.

#### 2.1.4. Semptom

Endometriozis hastalığının semptomu ve şiddeti hastalığın yaygınlığına, bulunduğu organa ve menstrüasyon gününe göre değişir. Endometriozisli kadınların en sık şikayeti pelvik ağrıdır, bu menstrüasyondan hemen önce artar ve adet sonunda azalır. Diğer semptomlar ise adet sancısı, disparoni, anormal uterin kanama ve infertilitedir.

Endometriozis, kronik pelvik ağrısı olan hastaların üçte birinde görülür. Ağrı kramp tarzında, künt veya keskin olarak tarif edilir ve menstrüasyon döneminde artar. Ağrı tek yada iki taraflı olabilir ve birçok hasta rektal basınç hissi veya bel ağrısından yakınır. Endometriomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı akut karın ağrısı oluşabilir. Dismenore disparoniye oranla daha siktir. Hastalığın yaygınlığı ile ağrı arasında ilişki vardır. Endometriotik implantın morfolojik görünüşü ile ağrı birbirinden bağımsızdır. Kuldesak, uterosakral ligaman, rektovajinal septum ve vajende invazif endometriotik nodülleri olan hastalarda disparoni siktir. Adetlerde ağrı olması implantta endometrium gibi uyarılma sonucu genişleme ve sekresyon fazına gidiş ve kanama meydana gelir. İmplant etrafındaki doku genişlemeye imkan vermez ve iç basınç artışı, inflamasyon ve yapışıklıkların çekilmesi, ağrı meydana getirir. Şiddetli ağrı, endometriozisin derinlere invazyon yaptığında meydana gelir. Hızlı büyüyen endometriozis veya 10cm.den büyük kistler dikkate alınmalı malignte yönünden araştırılmalıdır. Bu odaklarda %0.1 oranında malign değişim görülmektedir.

Oligomenore, polimenore, adet periodunun ortasında yada menstrüasyondan hemen önce kanama gibi anormal uterin kanamalar endometriozisli kadınların üçte birinde görülür. Anormal kanamalar endometriozis ile ilişkili diğer durumlardan örneğin; oligoanovulasyon, luteinize unrüptüre folikül, luteal faz defekti veya fibroid gibi patolojilerden kaynaklanabilir.

Gastrointestinal sistem veya üriner sistemde ve pelvis dışında bulunan endometriozis, bulunduğu yere göre semptom verir. Mesane tutulumunda sık idrara çıkma ve ani idrara yetişme hissi olur. Mukoza invazyonu varsa hematüri görülür. Üreteral veya nadir görülen böbrek endometriozisi yan ağrısı veya görünür hematüriye neden olur. Gastrointestinal sistem ile alakalı semptomlar ise; ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskeziyedir. Tüm semptomlar adet döneminde artabilir. Ekstrapelvik enometriozis vaka raporları çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyreder. Kutanöz endometroziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.

İnfertil kadınların % 25-50'sinde endometriozis vardır ve endometriozisi olan kadınların % 30-35'i infertildir. Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bilinsede patogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Endometriozis ve endometrioma adezyon oluşturarak pelvik anatomiye ve oositin tuba tarafından tutulumunu bozar. Daha hafif formlarda oluşan infertiliteyi açıklayacak birkaç teori ileri sürülmüştür

#### Suçlanan mediatörler ve infertilitenin oluşum mekanizması

- Anatomik bozukluk ve tubanın tıkanıklığı
- Anovulasyon, luteal faz bozukluğu ve hormonal bozukluklar
- Galaktore veya hiperprolaktinemi
- Periton sıvısındaki sitokinler
- Otoimmünite
- Peritondaki lökositler ve peritonun inflamatuvar cevabı
- Periton sıvısındaki prostoglandinler
- Embriyonun implantasyon defekti ve spontan abortus

#### 2.1.5. Teşhis

Hastalık prepubertal kızlarda ve hormon tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda nadiren tanı alır. Teşhis genellikle 3 veya 4. dekatta konur. Endometriozisin klasik semptomlarından olan pelvik ağrı, dismenore, disparoni, anormal menstrüel kanama ve infertilite şikayeti olan hastalarda düşünülmelidir. Adneksiyel kitle ve infertilitesi olan hastalarda endometriozis düşünülmelidir. Ayrıca endometriozis olan birçok hasta asemptomatik de olabilir. Hastaların fizik muayene bulguları hastalığın lokalizasyon ve evresine bağlı olarak değişebilir.

Pelvik muayenede net bir bulgu gözlenemeyebilir. En sık görülen bulgu ise posterior fornikte palpasyon ile hassasiyettir. Uterosakral nodüller en iyi rektovajinal muayene ile tespit edilir. Muayenede endometriozise bağlı nodüller, endometriomaya bağlı büyümüş overler veya uterusun kuldesaka yapışıklığı tespit edilebilir.

Endometriozisin tanısında altın standart laparoskopi ile lezyonun gözle görülmesidir. Genellikle laparoskopi hem en önemli tanı, hem de en önemli tedavi yöntemidir. Opere edilen bir hastada endometriozisin tüm morfolojik şekilleri gözlenebilir.

Laparaskopide implantları içeren tüm yapılar tespit edilmelidir. Kuldesakı net değerlendirmek için periton sıvısı aspirasyonu gerekebilir. Over ve fossa overikanın değerlendirilmesi için mevcut adezyonlar açılmalıdır. Overin pelvik yan duvara yapışık olması halinde burda endometriozis varlığı düşünülmelidir. Cerrahın lezyonu görerek koyduğu teşhis periton biyopsisinden daha değerlidir. Fakat lezyon hakkında şüphe varsa biyopsi alınmalı ve patolojik incelemesi yapılmalıdır.

Ultrason ile ovaryen endometrioma teşhis edilebilir, fakat peritondaki implantların teşhisinde ultrasonun faydası yoktur. Endometriozis, morfolojik olarak genellikle iki boyutlu olduğu için MR, CT veya ultrason genellikle negatif sonuç verir. Fakat obez veya muayenesi zor olan veya uterusu bağı ağrısı olduğu düşünülen hastalarda teşhis amaçlı bu tetkikler kullanılabilir. İntestinal endometriozis nadir olarak seromüsküler tabakaya ilerleyip mukozayı infiltre ettiğinden baryumlu barsak filmleri, kolonoskopi çok ileri evre vakalar dışında teşhiste faydalı değildir. Rektum ön duvarının kuldesakı kapattığı ileri evre hastalarda MR veya rektal ultrason istenebilir. Barsaktakine benzer olarak mesane serozasından başlayan lezyon nadiren mukozaya ilerler, bu nedenle sistoskopinin fazla yardımı olmaz. Bir veya iki üreterin konstrüksiyonundan şüphelenilen vakalarda görüntüleme yöntemi faydalı olabilir. İleri evre vakalarda böbrek fonksiyon bozukluğu görülebilir.



Şekil-5 Endometriomanın USG görünümü

### 2.1.6. Sınıflandırma

Endometriozis hastalığında birçok sınıflandırma geliştirilmiştir. En sık kullanılan sistem 1979 yılında Amerikan Üreme Sağlığı Birliğinin (ASEM) yayınladığıdır. Bu sistem 1985 ve 1997'de tekrar düzenlenmiştir. Bu sistemde endometriotik implantın büyüklüğü, yeri ve adezyonla ilişkisine göre puan verilir. Yeni ASRM sınıflandırılması infertilite için yapılmıştır ve implantın morfolojik görünüşünde içerir.

Endometriozis minimal, hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılır. Hafif hastalık peritonun 5cm<sup>2</sup>sinden küçük alanda ve over üzerinde minimal implant olmasıdır. Adezyon çok az veya hiç yoktur. Orta formda yüzeysel veya derin invazyon gösteren birçok implant vardır. Ciddi formda ise birçok yüzeysel ve derin implant vardır ve over endometriomalarını içerir (8). İnce veya yoğun adezyonlar genellikle mevcuttur. Fakat ağrı veya infertilite semptomları ile korele herhangi bir evreleme sistemi henüz yoktur.

### 2.1.7. Tedavi

Endometriozis tedavisinde hedef semptomaya yönelik ağrının giderilmesi, fertilitenin sağlanması, fertilitenin korunması ve endometriotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi veya önlenmesidir. Genel olarak endometriozisin medikal, konservatif cerrahi tedavilerine rağmen hastalığın yıllık rekürrensi % 5-10 olup olguların yaklaşık % 50'sinde sorun tekrar karşımıza çıkabilmektedir. Tedavinin hastalığın gerçek aktivitesini ne ölçüde etkilediği tartışmalıdır. Diğer yandan endometriozis implantları ile normal endometrium arasında mikroskopi, reseptörler, endokrin cevap açısından ancak % 50- 60 benzerliğin olduğu ve tedavi ile implantlardaki gelişim suprese olsa bile her zaman atrofinin sağlanamayacağı bilinmektedir.

#### 2.1.7.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavi ile fekundite artmayacağından ve hastalık ortadan kalkmayacağından dolayı endometriozise bağlı infertilitesi olan hastalarda medikal tedavi kontrendikedir. Medikal tedavinin tek geçerli endikasyonu geçici olarak ağrının giderilmesidir. Geleneksel medikal tedaviler yalancı gebelik veya yalancı menopoz durumu sağlayarak geçici amenore oluşturur.

Östrojen azalması semptomların azalmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle overden östrojen üretimini azaltan tedaviler geliştirilmiştir. Danazol, GnRH agonisti bu amaçla kullanılmaktadır (6).

## **2.1.7.2. Cerrahi Tedavi**

### **2.1.7.2.1. Ablatif Cerrahi Tedavi**

Bazı cerrahi tedavi yöntemleri geniş doku diseksiyonu gerektirmeden hızlı şekilde uygulanabilir. Bunlar lazer vaporizasyonu ile termal ablasyon, monopolar ve ya bipolar elektrokoagülasyon, argon ışın koagülasyonu, endokoagülasyon ve harmonik skalpel koagülasyon yöntemleridir. Bu enerji sistemlerinin doku derinliğine etkileri sınırlı olduğu için eksik veya yetersiz tedaviye sebep olabilmesi bu yöntemlerin kullanımı konusunda soru işareti oluşturur. Termal ablasyon tekniklerinin her birinde cerrahideki nihai kararı cerrah vermektedir. Ne kadar doku yakıldığı, patolojinin invazyon derinliği, tama yakın harabiyet verilip verilmediği cerrahın kararıdır.

### **2.1.7.2.2. Cerrahi Olarak Endometriozis Lezyonun Çıkarılması:**

Yüzeysel veya derin endometriozisin çıkarılması ile hastalığın tam tedavi edildiği düşünülür. Endometrioma kistleri en iyi kistektomi ile tedavi edilir, kistin drenajı ve kist duvarının yakılması tekrar endometrioma gelişmesine sebep olabilir.

## **2.2 ADENOMYOZİS**

### **2.2.1 Tanım**

Adenomyozis ilk kez 1960'da rokitansky tarafından tanımlanmış olup benign bir uterus hastalığıdır(9). Myometriumda endometrial glandlar ve stromanın bulunuşu ve de uterusun yaygın büyümesi ile karakterizedir. Dördüncü dekatta pik düzeylerine ulaşır. Rapor edilen adenomyozisli hastaların %70-80'i 40-50 yaş, %5-25'i 39 yaş altında iken, %5-10'u 60 yaş üzerindedir. Multiparlarda daha siktir. %80-90'ı doğum yapmış olgulardır. Adenomyozis beyaz kadınlarda zencilere göre 9 kat daha görülmektedir.

## 2.2.2 Epidemiyoloji

Adenomyozis prevalansı tüm uterus spesmenlerinde %5-70 arasında değişir. Adenomyozis insidansı histerektomi spesmenlerinde %8-29 arasında değişmektedir. Ancak daha ayrıntılı histopatolojik incelemelerde insidans %62'lere kadar ulaşabilmektedir.

Adenomyozis etyolojisi bilinmiyor. Çok sayıda mekanizma ileri sürüldüğü halde birkaç tanesi deneysel verilerle desteklenmiştir. Bunlardan bir tanesi travmanın neden olduğu endometrial –myometrial sınırdaki bozulma olmasını takiben, bazal endometriumda reaktif hiperplazinin oluşu ve bunun myometriumu invaze etmesi ve sonuçta adenomyozise yol açmasıdır (10). Aslında endometriumun bazal tabakası ile myometrium arasındaki sınırın hangi nedenlerle bozulduğu bilinmemektedir. Adenomyozis sıklıkla multiparlarda görüldüğü için postpartum endometritin, normal sınırlarının bozulma nedeni olabileceği düşünülebilir. Başka bir teori myometriumdaki müllerian hücre artıklarından daha sonra endometrial glandlar ve stromanın gelişebileceği veya uterin travma veya gebelik sonucu canlı glandlar ve stromanın myometriumu doğru yer değiştirebileceği var sayılabilir (11). Ektopik endometrial glandlar ve stroma siklik hormonal uyarılara cevap verir ancak aynı uterusda farklı adenomyotik odaklarda farklı cevaplar olabilir. Östrojen ve progesterona olan bu cevap myometriumdaki glandların lokalizasyonlarına reseptör sayı ve kalitesine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin hormonal cevap bazal tabakaya yakın olan yerlerde en az iken myometrium derinliklerinde daha fazladır. Öte yandan endometriumda sekretuar patern varsa adenomyotik odaklarda bu bulgu %30 iken yüzey endometriumunda psödodesidual değişiklikler bulunmuş halde adenomyotik bezlerde benzer paternin bulunmuşu %85 tir.

## 2.2.3 Patoloji

### 2.2.3.1 Makroskopik Görünüş

Morfolojik olarak spesmenlerin % 60-80 ninde uterus büyüktür. Palpasyonda uterus yumuşaktır veya nodüler kıvamda olup çok sayıda ufak intramural leiomyomları anımsatır. Rengi menstrüel sıklusa bağlı olarak değişir. Genellikle düzensiz hiperemi ve konjesyon gözlenir. Kesit yüzeyinde myometrium, dışarıya doğru çıkıntılar gösterip, granüler veya trabekler görünüştedir.

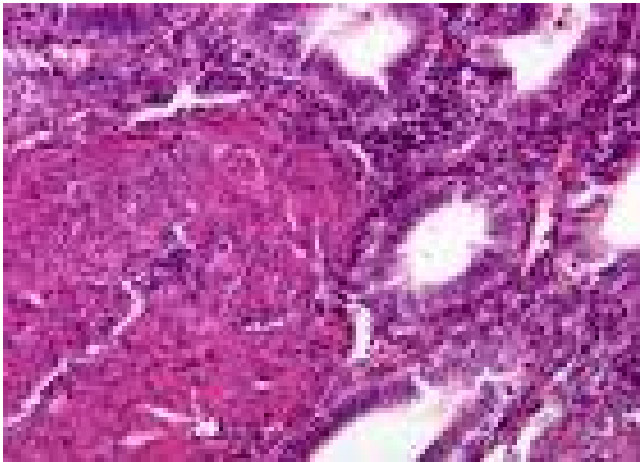
Adenomyozis sıklıkla uterusun posterior duvarındadır ve bu duvar daha kalındır. Ektopik endometrial doku etrafında morfolojik olarak da görülebilen halka dizilişli myometrial lifler vardır. Ancak leiomyomlarda görülenlerden daha az organizedir. Adenomyoma terimi, ektopik endometrium ile birlikte olan hipertrofik myometrial bir nodül için kullanılır.



Şekil-6 Adenomyozisin L/S görünümü

### 2.2.3.2 Mikroskopik Görünüş

Mikroskopik olarak, adenomyozis glandları normal endometriumun bazal tabakasında görülen hücrelere benzer hücreler ihtiva ederler. Ektopik endometrial alanın etrafında düz adele lifleri vardır. Ektopik glandüler lümende, spesmen menstrüasyon esnasında çıkartılsa bile kan veya hemosiderin bulunuşu nadirdir. Adenomyozisin, endolenfatik stromal myosisten ayrımı önemlidir. Burada miyometrium içinde glanduler elemanlar olmaksızın sadece endometriumun stromal komponenti bulunur.



Şekil-7 Adenomyozis Histopatolojik Görünümü

## **2.2.4 Semptom**

Adenomyozisli olgular tümü semptomatik değildir. Tanı sıklıkla histerektomi spesmenlerinin incelenmesi ile konmaktadır. İnvazyon derinliği ve semptomlar arasında da belirli bir korelasyon yoktur. Ancak semptomlar adenomyotik alan artışı ile birlikte artar. Olguların %50 sinde hipermenore % 30'unda dismenore %20'sinde de hipermenore ile beraber dismenore vardır. Hipermenore ve dismenore oluş mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Pelvik muayenede uterusun global olarak büyük ve genellikle hassas ve yumuşak palpe edilir buna Halban işareti denir.

## **2.2.5 Tanı**

Preoperatif tanının esası klinik olarak şüphelenmektir. Premenopozal dönemde multipar bir hastada hipermenore gibi bir bulgu ve dismenore gibi bir semptomun varlığı adenomyozisi düşündürmelidir. Pelvik muayenede simetrik olarak büyümüş ve biraz hassas bir uterus olabilir. Yalnızca klinik kriterler kullanılarak adenomyozis tanısı tam konamayabilir. Preoperatif doğru tanı için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar biyopsi, histerosalpingografi, histeroskopi, MR ve transvajinal USG dir.

### **2.2.5.1 Biyopsi**

Biyopsi USG, laparoskopi ve histeroskopi yardımıyla yapılabilir. Adenomyozis tanısında tru-cut biyopsilerin sensitivitesi % 40-70 arasında değişmektedir.

### **2.2.5.2 Histerosalpingografi**

HSG yapılan olguda bir miktar kontrast madde uterin kavite kenarı boyunca kenara dik 1-4 mm derinlikte çok sayıda iğne gibi ince yapılara dolar. Bir başka bulgu uterin kavite kenar boyunca uterin divertikülleri görülmesidir.

### **2.2.5.3 Histeroskopi**

Ablasyon amacıyla endometrial rezeksiyon yapılırken myometrial parçaların histopatolojik incelemesi adenomyozis teşhisinde faydalı olabilmektedir.

#### 2.2.5.4 MR

Adenomyozis tanısında MR mükemmel bir yumuşak doku kontrastı ortaya koyar ve minimal bir invazif yöntem olup iyonizan radyasyondan da kaçınmayı mümkün kılar. MR in tanı kriterleri çok kesin değildir. Günümüzde endometrium myometriumun arasındaki ilişki bölgesinin 5 mm den kalın oluşu tanı için spesifik kabul edilmektedir ancak normal kişilerinde %40 ında da bu bölgenin 5 mmden daha kalın olduğu ve 12 mm ye kadar ulaşabildiği ve bu durumda muhtemelen uterin kontraksiyonlara bağlı fokal myometrial kalınlaşmaya bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.



Şekil-8 Adenomyozisin MR Görüntüsü

#### 2.2.5.5 Transvajinal USG

Adenomyozisli olgularda USG de büyümüş bir uterus myometrium içinde düzensiz veziküler boşluklar ve akustik olarak büyümüş, genişlemiş posterior duvardır izlenir. Adenomyozis tanısında MR transvajial USG ye göre üstün görülmektedir. MR in spesifitesi daha yüksektir. Ancak her iki tekniğinde sensitivite benzerdir.



Şekil-9 Adenomyozisin transvajinal USG görünümü

## 2.2.6 Ayırıcı Tanı

- 1.Gebelik
- 2.Submuköz leiomyomlar
- 3.Endometrial kanser
- 4.Uterusun idiopatik hipertrofisi
- 5.Pelvik endometriozis

## 2.2.7 Tedavi

### 2.2.7.1 Tıbbi Tedavi

Adenomyoziste ilaç tedavisinin spesifik etkisi hakkında çok az bilgi vardır. Tedavide çok sıklıkla endometrioziste kullanılan ilaçlar kullanılır. Hipermenore ve veya dismenore için kullanılan bu ilaçlar arasında OKS, oral veya intramuskuler progesteronlar, danazol, gestrinone, RU486(mifepristone) ve GnRH analogları sayılabilir. Ayrıca 200mg danazol ihtiva eden rahim içi araçlar kullanılabilir(12). Levonorgestrelli RIA menorajiyi kontrol eder. Bu etkisini atrofik endometrium oluşturarak gösterir. Adenomyozis mevcudiyetinde hemorajiyi kontrol etmede faydalı olabilir. Antiöstrojenik etki, adenomyotik dokudaki büyümeyi azaltabilir.

### 2.2.7.2 Cerrahi Tedavi

MRG, renkli doppler, vajinal usg ve uterin biyopsi tekniklerine rağmen adenomyozisin lokalizasyon tanısı güçtür. Bu nedenle histerektomi adenomyozis tedavisinde enpopüler tedavi olmaya devam etmektedir (12). Uygun cerrahi tedavinin seçimi, hastalığın bulunduğu yer ve hastalığın yaygınlığına, hastanın yaşına gelecekteki gebelik arzusuna, hastanın kesin tedavi arzusu olup olmayışına göre değişir.

## **2.3. Endometriotik Dokunun Parakrin Düzenlenmesi**

### **2.3.1. Endometrioziste İmmunolojik Faktörler**

Retrograd menstrüasyon, kadınlarda sık görülen bir olay olsa da retrograd menstrüasyonu olan herkadında endometriozis gelişmez. Endometrial dokunun peritona tutunması, yaşamını devam ettirmesi ve çoğalması dönemindeki immünoloji bozukluk karmaşıktır. Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir. Otolog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre kaynaklı sitotoksitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir (13-15). Bu çalışmalarda kullanılan tekniklerin hedef hücre ve metodlarında belirgin değişkenlik mevcuttur. Otolog endometrial hücrelerin, bir kadının immün sistemine doğal bir hedef oluşturduğunu söylemek zordur, çünkü diğer otolog dokuların otolog transplantasyonu genelde başarılıdır. Endometriozisi olan hastaların olmayanlara göre otolog endometrial hücrelere karşı daha düşük NK hücre aktivitesine ve sitotoksiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca NK hücre aktivitesinde, normal bireylerde dahi geniş varyasyon mevcuttur. Bu da sigara ve ilaç kullanımı ve egzersiz gibi değişkenlerle bağlantılıdır. Ektopik dokunun immün gözetimden kaçışından sorumlu birkaç parakrin mekanizma tanımlanmıştır. Bu mekanizmalardan birtanesi hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve adezyon molekülünün çözünen formu (sICAM-1) arasındaki immün hücre yüzey resptörüne bağlanmadaki yarıştı. Yakınlarda yapılan çalışmalar endometriotik stromal hücrelerin ötopik endometriyum hücrelerine göre sICAM-1 molekülünü daha fazla salgıladığını göstermiştir(16). ICAM-1'in immün hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanması NK-ilişkili antijenin tanınması ve sitotoksik olaydan sorumludur. sICAM-1, ICAM-1'in reseptörüne bağlanmasında yarışır bu nedenle ICAM-1 fonksiyonunu inhibe eder. Ektopik endometriumun bir özelliği de immün süpresif faktörleri fazla miktarda salgılama kabiliyetinin olmasıdır ve böylece ektopik dokunun temizlenmesinde azalmaya sebep olur. Otoimmün cevabın klinik ile ilişkisi, serum otoantikör seviyesi ve endometrial seviyedeki hücre hasarı arasındaki korelasyon ve endometriozisi olan kadınların farmakolojik olarak otoantikörlerinin azaltılması sayesinde fertilitelerinin düzelmesi ile desteklenir.

Endometriozis patogeneğinde peptid protein ve growth faktor ekspresyonunun rolü vardır. Endometriozisin immünolojik mekanizmasında lokal çevre rol oynamaktadır. Bunda da birkaç peptid protein ve growth faktörü lokal olarak proliferasyon, invazyon ve neovaskularizasyonu tetikler. Bu faktörler peritoneal kavitede lokal immün sistemi tetikler, lokal anjiyogenezise neden olur ve indirekt olarak immün hücrelerin birkaç türünün aktivasyonuna ve migrasyonuna neden olur (Peritoneal makrofaj ve mast hücreleri gibi)(17).

Regulatör peptitler regülatör moleküllerin sekresyonu üzerinden endokrin, parakrin ve otokrin etki ile endometriozis patogeneğinde rol oynarlar. Endometriumun anjiyojenik proliferasyonuna eşlik eden kronik inflamatuvar durum, lokal immün sistemde değişikliklerle birlikte peritoneal kavitede devam eden anjiyojenik stimülasyonlar sağlar. Bu şekilde ektopik endometriotik odakların oluşumuna etki eder. Endometrioziste periton sıvısında pro ve anti-anjiyojenik growth faktörler arasında dengesizlik görülmüştür.

Tablo-1 Regülatör Peptitler

Factor	Etkilediği fonksiyon	Endometrizisteki Değişiklik
Ucn-1	Apoptozis inhibisyonu, İnflamatuvar ve immün aktivite	artmış ekspresyon artmış plazma düzeyi
Ghrelin	Neoanjiyogenezis, VEGF sekresyonunun indüksiyonu	artmış periton sıvısı düzeyi
Leptin	Hücre proliferasyonu, neoanjiyogenezis, inflamatuvar ve immün aktivite	artmış ekspresyon, artmış periton sıvısı düzeyi
Adiponectin	anti_endometriotik faktör, inflamasyon ve anjiyogenezis inhibisyonu	serum ve periton sıvısında azalma
VEGF	Anjiyogenezis	Artmış ekspresyon,artmış periton sıvı düzeyi

EGF	Hücre proliferasyonu ve anjiyogenezis	Azalmış ekspresyon
Bfgf	Anjiyogenezis ve hücre proliferasyonu	Artmış ekspresyon, artmış serum ve peritoneal sıvı düzeyi
IGF -1	Anjiyogenezis, VEGF sekresyon indüksiyonu, implantların gelişimi ve kurtuluşu	Azalmış ekspresyon ve yüksek serum seviyesi
IGF 2	İnflamatuvar ve immün aktivite	Artmış ekspresyon
TGF <sub>β</sub>	İnflamatuvar ve immün aktivite	Artmış ekspresyon

### 2.3.2. Periton Sıvısı

Periton sıvısı jinekolojik operasyonlar sırasında genellikle vezikouterin boşluk veya kuldesak da izlenir. Periton sıvısı temel olarak plazmanın sızıntısı ve over eksüdasından, küçük bir kısmı da mezoteliyal yüzey salgısı ve tubalardan sızan sıvıdan oluşmaktadır. Periton sıvısının hücre içeriği pelvik organların yüzeyinden ve immün hücrelerden ve bunların ürünlerinden oluşmaktadır. Periton sıvısının miktarı dinamiktir ve adet dönemi ile değişir, ovulasyon sırasında en fazla miktardadır (18). Endometriozisi olan kadınlarda periton sıvısı hacmi; kontrol, tubal hastalık veya açıklanamayan infertil hastalara göre daha fazladır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki endometriozisi olan kadınların periton sıvılarında daha fazla aktif makrofaj ve diğer immün sistem hücreleri ve ayrıca daha fazla büyüme faktörü ve sitokin bulunmaktadır.

### 2.3.3. Sitokin

Sitokinler, uyarılmış lenfosit, monosit, makrofaj ve diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları hücrenin çevresindeki hücrelere (parakrin) veya doğrudan salındıkları hücreler üzerine etkili (otokrin); çoğu 20-30 kD ağırlığında bir grup potent peptid veya glikoprotein yapısında suda çözünebilen maddelerdir.

Tsuda ve arkadaşları sitokinlerin sadece immün hücrelerden değil endometriotik implantlardan da salgılandığını ileri sürmüşlerdir. Endometriotik hücrelerin İL-6 mRNA'sını oluşturup ve İL-6 proteini sentezlediklerini ve TNF-alfa'nın doz bağımlı olarak İL-6 sentezini uyardığını göstermişlerdir. Endometriozisli hastaların makrofaj ve endometriotik stroma hücreleri İL-6 sentezlenmesi açısından karşılaştırıldığında iki tip hücreden de TNF-alfa uyarımı ile benzer düzeyde İL-6 salgılandığı tespit edilmiştir.

### **2.3.3.1 İnterlökin-6**

İL-6'nın endometriozis patogenezindeki rolü detaylı olarak çalışılmıştır. Endometriozisli hastalarda peritoneal makrofajlardaki, endometrial stromal hücrelerdeki ve periferik makrofajlardaki İL-6 cevabı bozulmuştur (19). Endometriozisli hastalarda endometriotik hücrelerden salınan İL-6'nın, interferon-alfa ile birlikte sICAM-1 molekülünün makrofajlardan salınımını uyarırlar.

### **2.3.3.2 İnterlökin 16**

İL- 16 proteini kodlayan gen kromozom 15q261 üzerinde bulunmaktadır. Bu bölge başka kimokin ve sitokin bölgelerinden uzaktadır. İL- 16 ilk olarak CD8+ in ürünü olarak bilinmiştir. Sonradan CD8+ T hücrelerinin proteini bioaktif formunda yapma ve depolayabilmeye özelliği gösterilmiştir. CD8+ hücreleri proteini H2 reseptör yolu ile histamin veya S2 tip reseptör yolu ile serotonin stimülasyonuna cevap olarak salgılar. Ayrıca mitojen ve antijenler de stimülasyon yapar. Histamin ve serotonin stimülasyonunda İL-16, 1-4 saat içinde salgılanır, ama antijen, mitojen veya anti CD3-antikör stimülasyonunda 18-24 saat sonra salgılanır, çünkü bu stimülasyon yeni bir proteinin transkripsiyon, translasyon ve yapımını gerektirir.

İL-16 nın aktivitesi hücre yüzeyi üzerinde CD4 bulunmasına bağlıdır. İL-16 fonksiyonları değişik ve ilginçtir. İL-16 CD4+ T hücreleri için güçlü kemotaktik faktördür, aynı zamanda CD4+ T hücreleri için proliferasyonlarını arttıran büyüme faktörüdür, bu cevap İL-16 mAb ile inhibe edilebilir.

İL-16 birçok klinik durumlarda rol oynayabilir.( Özellikle CD4+ düzeyi artan hastalıklar: astim, sarkoidoz, romatoid artrit ve graves hastalığı).

IL-16 sinir ve solunum yolu epitelyum hücreleri tarafından da salgılanır, IL-16 salımı, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-4, IL-9, IL-13 ve histamin ile artar. Kemotaksise ek olarak IL-16, IL-2 reseptörü (CD25) i artırır. IL-16 'nın T lenfositleri üzerinden (Th2 sitokin yapımı dahil) anti-inflamatuar etkisi var.

### **2.3.3.3. Tümör Nekrozis Faktör**

Tümör nekrozis faktör farklı hücrelerce salgılanabilen inflamatuvar olayda önemli rolü olan bir sitokindir. TNF'nin birçok fizyolojik ve patolojik üreme olayında faydalı ve önemli etkileri olduğuna inanılır. Esas TNF, TNF-alfa'dır. NK hücresi, T hücresi, nötrofil, makrofaj, aktif lenfosit ve birkaç hematopoetik olmayan hücrelerce salgılanır. Lenfositlerce salınan TNF-beta hakkında az şey bilinmektedir. TNF'lerin esas görevi sitokin kaskadını başlatmaktır. TNF-alfa aktif T helper hücrelere yardımcıdır. İnsan endometriyumunda TNF-alfa, endometrial büyüme ve dökülmenin normal fizyolojisinde görev alır. TNF-alfa özellikle sekretuar fazda epitel hücrelerde sentezlenir. TNF-alfa için boyanan stromal hücreler çoğunlukla menstrüel siklusun proliferatif fazındadır. Bu bulgular sitokinlerin hormonlardan etkilendiğini göstermektedir. İnsanlarda ilk trimesterde villusların sinsityotrofoblastik tabakasında TNF-alfa saptanmıştır. Bu bulgu TNF-alfanın diğer endometrial ve trofoblastik faktörlerle beraber trofoblast implantasyonunun tüm aşamalarında (adezyon tutunma ve invazyon) düzenleyici bir rol aldığını düşündürmektedir.

Endometriozisli hastaların periton sıvılarında TNF-alfa konsantrasyonu artmıştır ve bazı çalışmalarda artmış konsantrasyon hastalığın evresi ile paralellik göstermiştir (20). Bu artmış TNF-alfa konsantrasyonunun kaynağı değişkendir. Bazı in vitro çalışmalara göre bu hastalarda peritondaki makrofaj ve periferik kan monositleri artmıştır. Aktif makrofajlar endometriozisin patogeneğinde kritik rol oynamaktadır. Salınan TNF-alfa hastalığın lokal ve sistemik tezahüründe önemli yere sahiptir. Diğer inflamatuvar olaylarda ki öneminden dolayı bu sitokinin endometriozisin patogeneğinde merkezi etkisi olduğu olasıdır. Dahası, periton sıvısındaki seviyesinin ölçümü endometriozisin cerrahi dışı tanı koynmasında temel olabilir (21). Endometriozisin tedavisinde TNF-alfa blokörlerinin kullanımı düşüncesi yenilerde ilgi görmektedir.

#### 2.3.3.4. LIF

Hemapoetik hücre serisi fonksiyonunun regülatörü olarak tanımlanan LIF (Lökosit inhibe edici Faktör) in farelerde ve maymunlarda implantasyon için esas olduğu gösterilmiştir. LIF blastosistin implantasyonu sırasında endometrial glandlarda yüksek konsantrasyonlarda ekspresyon edilir. LIF in vivo olarak temel fonksiyonunun blastosistin büyümesini regüle etmek ve implantasyonunu başlatmak olduğu düşünülmektedir. Ayrıca LIF in sitotrofoblastlarda bir miktar fibronektin sentezini artırarak diğer yandan hCG sentezini azaltarak trofoblastların daha invaziv hale gelmelerini sağladıkları da rapor edilmiştir (22- 24).

Cullinan ve arkadaşları insanlarda LIF in endometrial ekspresyonunun farelerde olduğu gibi implantasyonun modülasyonunda önemli bir rol aldığını öne sürmüşlerdir (25). Bir başka çalışmada ise implantasyon başarısızlığı olan infertil kadınlarda fertil kadınlarla karşılaştırıldığında menstrüel siklus sırasında endometrium tarafından LIF üretiminde ciddi bir defekt olduğu rapor edilmiştir (26). Leede ve arkadaşları ise bu çalışmanın aksine uterin yıkama sıvılarında düşük konsantrasyonda LIF tespit edilen hastaların gebelik şansının daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür.(27 )Sonuç olarak bugüne kadar yapılan çalışmalarla LIF in implantasyonda rol aldığı ancak bu süreçte esas rolü netlik kazanmamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Nisan 2009- Ağustos 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına pelvik ağrı, primer infertilite, dismenore, disparoni nedeniyle başvuran ve benign jinekolojik hastalık nedeniyle laparoskopi yapılan 52 olgu çalışmaya alındı. Olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Olguların hiçbiri hormon tedavisi kullanmıyordu ve son iki ay içinde histerosalpingografi çektirmemişti. Ayrıca hiçbirinin otoimmün hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalığı veya son altı ay içinde gebelik hikayesi yoktu.

Olgulara menstrüel siklusun foliküler fazında genel anestezi altında laparoskopi uygulandı. American Fertility Society'nin sınıflandırmasına uyularak pelvisin görsel değerlendirilmesi ile endometriozis tanısı ve evrelemesi yapıldı. Endometriozisin mevcudiyeti, yeri, hacmi ve evresi operasyon bulgularına kaydedildi. Tubalar, overler, Douglas boşluğu ve barsaklar görsel olarak değerlendirildi. Preop transvaginal USG ile adenomyozis, endometriozis, endometrioma ve benign jinekolojik hastalık tanısından şüphelenilen hastalardan preop 30 dk önce endometrial doku örnekleme yapıldı. İntraoperatif olarak uterustan frozen yapıldı. Frozeni adenomyozis olan hastalar çalışma grubuna alındı. Endometrial doku örnekleme heparinize biokimya tüpüne yaklaşık 3cc olacak şekilde alınıp Flowsitometre ile aynı gün içerisinde değerlendirildi.

Anestezi uygulanmadan önce hastanın periferik damarından steril boş tüpe 6 ml kan örneği alınarak ve 400 g hızında 20 dakika santrifüj edildikten sonra serum örneği tahlil zamanına kadar -80 oC de saklandı.

Laparoskopide cerrahi girişim yapılmadan önce periton sıvısından örnek alındı. Laparoskopi sırasında periton sıvısında kan ve pelvik infeksiyon, malign jinekolojik hastalık tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Periton sıvı örneğindeki hücreleri ayırmak için 400 g hızında 20 dakika santrifüj edildi ve *supernatant* ayrılarak tahlil zamanına kadar -80 oC saklandı

### 3.2. Sitokin Düzeyleri Ölçümü

Daha önce alınıp dondurulmuş periton sıvı ve kan serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Kan serum ve periton sıvısındaki IL-6, IL-16, TNF-alfa, LIF seviyesi Biosource marka ELİSA kit (*Belgium*) kullanılarak, TNF-alfa seviyesi IBL marka ELİSA kit (*Minneapolis, USA*) kullanılarak ölçüldü. Endometrial doku örnekleri alındığı gün Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi immünoloji Laboratuvarında çalışıldı. Endometrial doku IL-6 düzeyi IL-6 FITC, IL-16 düzeyi IL-16 PE, LIF düzeyi LIF-PE, TNF-alfa düzeyi TNF-alfa FITCH kiti ile ölçüldü.

### 3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (Disparoni, Dismenori gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (Yaş, BMI Değerleri gibi) ortanca ve minimum - maksimum olarak gösterildi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Hasta kontrol grupları arasında sürekli değişkenlerin (Yaş, BMI Değerleri gibi) karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi istatistiği veya Mann Whitney U testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalar için Bon Ferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi  $P \leq 0,05$ ' nin altı olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Prospektif olarak 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Olgulardan dördünü operasyon sırasında batınında kan bulunduğundan çalışma kapsamına alınmadı. Ayrıca saklanma ve çözünme sırasındaki teknik sorunlar nedeniyle dört olgunun örnekleri kullanılmadı. 52 olgunun 26 sında (% 50) endometriozis mevcut olup çalışma grubuna dahil edildi. Olgulardan altısında (% 12) evre bir, dördünde (% 8) evre iki, üçünde de (%5) evre üç, onüçünde (%25) evre dört endometriozis vardı. Endometriozis evresine göre olguların dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Endometriozis bulunmayan 26 olgu( (% 50) 13'ü (%25) kontrol grubu,13'ü (%25) adenomyozisli olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Şikayetlerine göre olguların dağılımı ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-** Endometriozis evresine göre olguların dağılımı

Evre	Sayı	%
I	6	12
II	4	8
III	3	5
IV	13	25
Toplam	26	50

**Tablo 4-** Demografik özelliklerine göre olguların dağılımı

Grup	ort.+sd	ortanca(min-max)
Kontrol	34,8+-8,7	34,5 (22-45)
Adenomyozis	49,1+-8,5	47 (40-68)
Endometriozis	32,4+-7,5	30 (23-47)

**Tablo 5-** Şikayetlerine göre olguların dağılımı

Grup	Dismenore	Disparoni	Pelvikağrı	Primer infertilite
Kontrol	4( 32)	9(72 )	4(32)	7(56)
Adenomyozis	6(48)	7(56)	10(80)	0(0)
Endometriozis	10 (40)	18 (73)	24 (95)	15 (60)

Bu semptomların en az bir veya daha fazlası aynı hastada mevcuttu.

**Tablo 6-** BMI göre olguların dağılımı

Grup	ort+-sd	ortanca(min-max)
Kontrol	24.4+-2.1	24.5(21-28)
Adenomyozis	26.5+-1.9	26(23-29)
Endometriozis	25.5+-2.9	24(21-32)

Ayrıca olguların BMI ve yaş bakımından disparoni, pelvik ağrı, dismenore, primer infertilite ilişkisi değerlendirilmiş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

#### **4.2. İL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması**

Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kan serum ,endometrial doku İL-6seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Periton sıvısında IL-6 seviyesi bakımından endometriozis grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilmiştir (P =0.001). Endometriozis grubunda IL-6 seviyesi periton sıvısında diğer gruplara göre yüksek tespit edilmiştir. Olguların tamamında periton sıvısı, endometrial doku ve kan serum İL-6 seviyeleri bakımından disparoni, dismenore, primer infertilite ve pelvik ağrı ile ilişkisi değerlendirilmiş ve yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilememiştir.

#### **4.3. TNF-alfa Seviyelerinin Karşılaştırılması**

Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kan serum, endometrial doku TNF-alfa seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında periton sıvısı TNF-alfa düzeylerinde istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilmiştir. Endometriozis olgularında kontrol grubuna göre TNF-alfa düzeyleri yüksek bulunmuştur(P=0.008). Olguların tamamında periton sıvı, endometrial doku ve kan serum TNF-alfa .seviyeleri bakımından disparoni, dismenore, primer infertilite ve pelvik ağrı ile ilişkisi değerlendirilmiş ve yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilememiştir.

#### **4.4. IL-16 Seviyelerinin karşılaştırılması**

Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kan serum ,endometrial doku IL-16 seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında periton sıvısı IL-16 düzeylerinde istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilmiştir. Endometriozis ve adenomyozis olgularında kontrol grubuna göre IL-16 düzeyleri yüksek bulunmuştur ( $P=0.000$  ve  $p=0,002$ ). Olguların tamamında periton sıvı, endometrial doku ve kan serum IL-16 seviyeleri bakımından disparoni, dismenore, primer infertilite ve pelvik ağrı ile ilişkisi değerlendirilmiş ve yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilememiştir.

#### **4.5.LIF seviyelerinin karşılaştırılması**

Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kan serum ,endometrial doku ve peritoneal sıvı LIF seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. ( $p>0,05$ ) Olguların tamamında periton sıvı, endometrial doku ve kan serum LIF seviyeleri bakımından disparoni, dismenore, primer infertilite ve pelvik ağrı ile ilişkisi değerlendirilmiş ve yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark tespit edilememiştir.

## 5. TARTIŞMA

Prospektif olarak yapılan çalışmada İL-6, L-16, LIF ve TNF-alfa sitokinlerinin kan, periton sıvısı ve endometrial doku düzeyleri bakımından endometriozisi, adenomyozisi olan ve kontrol grubundaki olgular karşılaştırılmıştır. Ayrıca bu sitokinlerin seviyesi ile primer infertilite, dispareni, dismenore ve pelvik ağrı gibi semptomların varlığının ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmada 52 olgunun 26 sı (% 50) endometriozis, 13'ünde adenomyozis (%25) 13'ü de (%25) kontrol grubu olarak kabul edildi. Endometriozisli olgulardan altısı (% 12) evre bir, dördü (% 8) evre iki, üçü (% 5) evre üç ve onüçü (%25) evre dört endometriozis idi.

İL-6 overin steroid üretimi, folikülogenezisin regülasyonu ve implantasyonda rol alır (28). Hem eutopik hemde ektopik endometrium İL-6 üretmektedir. Slater ve ark.(29) yapmış olduğu bir çalışmaya görede endometriozis ve endometrial adenokarsinomlu olgularda endometrial dokuda IL-6 ve growth hormonun artmış olduğu tespit etmiştir. Tseng ve ark.(31)

Endometriozisli hastalarda yaptığı çalışmaya göre, endometriozisli kadınlardan alınan eutopik ve ektopik endometrial stromal hücrelerinde IL-6 seviyelerinin artmış olduğunu izlemiştir. Yapılan diğer endometriozisli hasta grubundaki çalışmalarda da endometrial dokuda IL-6 seviyelerinin arttığı izlenmiştir (32,33,40).

Yapılan bu çalışmada da **endometriozisli** hastalarda **endometrial dokuda** IL-6 seviyeleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır( $P>0.05$ ). Bulunan sonuç literatür bilgileri ile uygunluk göstermemiştir.

Yapılan bu çalışmada da **adenomyozisli** hastalarda **endometrial dokuda** IL-6 seviyeleri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Literatür taramalarında adenomyozisli hastaların endometrial doku IL-6 seviyeleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma adenomyozisli hasta grubunda endometrial dokuda IL-6 seviyelerinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

Harada ve ark.(38) aktif endometriozisli infertil 39 olguda İL-6 ve TNF-alfa seviyesini değerlendirmiş ve olguların **periton sıvılarında** IL-6 ve TNF-alfa seviyesinin yükseldiğini söylemişlerdir. Bu endometriozisli hasta grubunda periton sıvısında IL-6 ve TNF-alfa seviyelerinin yüksek bulunmasını destekleyen başka çalışmada vardır (39). Bedaiwy ve ark.(34) yapmış olduğu çalışmada erken evre endometriozisde, periton sıvısı IL-6 değerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığı tespit edilmiştir .

Yaptığımız bu çalışmada **Periton sıvısında** IL-6 seviyesi evre I-II-III **endometriozisli** hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. ( $p>0,005$ ).Yaptığımız çalışmanın bu sonucu, Bedaiwy ve ark.(34) yaptığı erken evre endometriozis çalışmasıyla uygunluk göstermektedir. Yaptığımız çalışmada evre IV endometrioziste periton sıvısı IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,000$ ). Bu sonuç Harada ve ark.(38) yaptığı çalışmayla uygunluk göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada **Periton sıvısında** IL-6 seviyesi **adenomyozisli** hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Adenomyozisli hastaların periton sıvısı IL-6 seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan adenomyozisli hasta grubunda periton sıvısı IL-6 seviyesi çalışması ilk yapılan çalışmadır.

Otmann ve ark.(35) yapmış olduğu endometriozisli hastaların serum IL seviyeleri ile ilgili çalışmaya göre, serum IL-6, MCP-1(Monosit kemoatraktan protein) ve IL-8 düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Mihalyi ve ark.( 46) yaptığı çalışmada tüm evre endometriozisli hastaların **serumlarında** IL-6 ve IL-8 seviyelerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bedaiwy ve ark.(34) yapmış olduğu erken evre endometriozisde serum IL seviyeleri çalışmasında CA-125 , IL-6 ve TNF-alfa serum değerlerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel fark tespit edilememiştir.

Bizim çalışmamızda **kan serum** sıvısında **endometriozisli** (tüm evreler) hasta grubunda kontrol grubuna göre IL-6 seviyesinin karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Bu sonuç literatür bilgileri ile uygunluk göstermemektedir.(35-46)

Yapılan **adenomyozisli** hasta grubunda kontrol grubuna göre **kan serum** IL-6 seviyesinin karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **kan serum** IL-6 seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hastaların kan serum IL-6 seviyesinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

Yaptığımız çalışmada primer infertilite, dispareni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli** (tüm evreler) hasta grubu **serum** IL-6 seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Bu sonuç Ünal ve ark.(47) yaptığı endometriozisli hastalarda serum IL-6 seviyeleri ile semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma ile uygunluk göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli (tüm evreler)** hasta grubu **periton sıvısı IL-6** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Bu sonuc Ünal ve ark.(47) yaptığı endometriozisli hastalarda **periton sıvısı IL-6** seviyeleri ile semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma ile uygunluk göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli (tüm evreler)** hasta grubu **endometrial doku IL-6** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). **Endometriozisli** hastaların **endometrial doku IL-6** seviyesinin semptomlarla ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların endometrial doku IL-6 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **serum IL-6** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). **Adenomyozisli** hastaların **serum IL-6** seviyesinin semptomlarla ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hastaların kan serum IL-6 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm Adenomyozisli hasta grubu) ile **Adenomyozisli** hasta grubu **periton sıvısı IL-6** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). **Adenomyozisli** hastaların **periton sıvısı IL-6** seviyesinin semptomlarla ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamız adenomyozisli hastaların periton sıvısı IL-6 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm Adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **endometrial doku IL-6** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). **Adenomyozisli** hastaların **endometrial doku IL-6** seviyesinin semptomlarla ilişkisi

hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma endometrial doku IL-6 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

TNF-alfa aktif makrofajlardan salınır ve etkili inflamatuvar, sitotoksik ve anjiogenik özelliği vardır. Endometriozisin ilerlemesi ve endometriozise bağlı infertilitede rolü olabilir. TNF-alfa'nın endometriozisli olguların periton sıvısında arttığını belirten çalışmalar vardır(27). Harada ve ark.(39) çalışmalarında endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında artmış IL-6, IL-8, VEGF ve TNF-alfa düzeyleri tespit edilmiştir. Bu sitokinler endometriozisin anjiogenik aktivitesi ile ilişkilidir (39). Fakat bir çalışmada ise TNF-alfa seviyesinin endometriozisli olgularda farklı olmadığı görülmüştür (38). Bedaiwy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erken evre endometriozisde TNF-alfa seviyelerinde serum, periton sıvısı ve endometrial dokudaki değerlerinin kontrol grubuna göre fark tespit edilememiştir (34).

Yapılan bu çalışmada **endometriozis (tüm evreler)** ve kontrol grubu arasında **kan serum TNF-alfa** arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ). Bu sonuç Mihayli ve ark(46) çalışması ile uygunluk göstermektedir.

Yapılan bu çalışmada **endometriozis (tüm evreler)** ve kontrol grubu arasında, **endometrial doku TNF-alfa** düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ). Endometriozisli hastaların **endometrial doku TNF-alfa** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların endometrial dokusundaki TNF-alfa düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada **Endometriozisli (tüm evreler)** hastaların kontrol grubuna göre **peritoneal sıvı TNF-alfa** düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ( $p=0,008$ ). Bu sonuç yapılan birkaç çalışmayla uygunluk göstermektedir (27-39).

Yapılan bu çalışmada **adenomyozisli** hasta grubu ve kontrol grubu arasında **kan serum TNF-alfa** arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **kan serum TNF-alfa** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan adenomyozisli hasta grubunda kan serum TNF-alfa seviyesi çalışması ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmamızda **adenomyozisli** hasta grubu ve kontrol grubu arasında, **endometrial doku TNF-alfa** düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **endometrial doku** TNF-alfa seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamız adenomyozisli hasta grubundaki endometrial doku TNF-alfa düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada **adenomyozisli** hasta grubu ile kontrol grubu **peritoneal sıvı** TNF-alfa düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **peritoneal sıvı** TNF-alfa seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hasta grubundaki endometrial doku TNF-alfa düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli** (tüm evreler) hasta grubu **serum TNF-alfa** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç School ve ark.(48) endometriozisli hastaların serum TNF-alfa seviyesi ile semptomların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmayla uygunluk göstermemektedir. Ünal ve ark.(47) yaptığı endometriozisli hastaların serum TNF-alfa seviyesi ile semptomların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmayla uygunluk göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli** (tüm evreler) hasta grubu **periton sıvısı TNF-alfa** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç School ve ark.(48) endometriozisli hastaların periton sıvısı TNF-alfa seviyesi ile semptomların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmayla uygunluk göstermemektedir. Ünal ve ark.(47) yaptığı endometriozisli hastaların periton sıvısı TNF-alfa seviyesi ile semptomların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmayla uygunluk göstermektedir.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli** (tüm evreler) hasta grubu **endometrial doku TNF-alfa** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Endometriozisli hastaların **endometrial doku TNF-alfa** seviyesi ile semptomların ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların endometrial dokusundaki TNF-alfa seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Primer infertilite, dispareni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **serum TNF-alfa** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **serum TNF-alfa** seviyesi ile semptomların ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hastaların kan serum TNF-alfa seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada primer infertilite, dispareni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **periton sıvısı TNF-alfa** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **periton sıvısı TNF-alfa** seviyesi ile semptomların ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hastaların periton sıvısı TNF-alfa seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, dispareni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **endometrial doku TNF-alfa** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $P>0.05$ ). Adenomyozisli hastaların **endometrial doku TNF-alfa** seviyesi ile semptomların ilişkisi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma adenomyozisli hastaların endometrial doku TNF-alfa seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Linn ve ark.(43) yaptığı çalışmada endometriozisli hastalarının peritoneal sıvı ve kan serum IL-16 seviyeleri endometriozisin gelişmesinde rol oynadığını göstermiştir. Cogha ve ark.(44) endometriozisli hastalarda yapmış olduğu çalışmada peritoneal sıvıda IL-16 seviyesini yüksek bulmuşlardır ve endometriozisin inflamatuvar reaksiyon mekanizması ile ilişkilendirmiştir..

Yapılan **endometriozis** (tüm evreler) ve kontrol grubu arasında **kan serum IL-16** seviyesi çalışmasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Bu sonuç Linn ve ark(43) çalışmasıyla uygunluk göstermemektedir.

Yapılan bu çalışmada **endometriozis**(tüm evreler) ve kontrol grubu arasında, **endometrial doku IL-16** düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Endometriozisli hastaların **endometrial doku IL-16** seviyesinin tespiti

hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların endometrial dokusunda TNF-alfa düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada **Endometriozisli (tüm evreler)** hastaların kontrol grubuna göre **peritoneal sıvı IL-16** düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ( $p=0,000$ ).Elde edilen bu sonuç diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir(43-44)

Yaptığımız bu çalışmada **adenomyozisli** hasta grubu ve kontrol grubu arasında **kan serum IL-16** arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **serum IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.Yaptığımız adenomyozisli hasta grubunda kan serum **IL-16** seviyesi çalışması ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmamızda **adenomyozisli** hasta grubu ve kontrol grubu arasında, **endometrial doku IL-16** düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların endometrial doku **IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamız adenomyozisli hasta grubundaki endometrial doku TNF-alfa düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada **adenomyozisli** hasta grubu ile kontrol grubu peritoneal sıvı **IL-16** düzeyleri arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir (0.002). Adenomyozisli hasta grubu periton sıvısında IL-16 seviyesi yüksek bulundu. Adenomyozisli hastaların **peritoneal sıvı IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hasta grubundaki periton sıvısı IL-16 düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır .Bu sonuç adenomyozis etiopatogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığını gösterebilir.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli (tüm evreler)** hasta grubu **serum IL-16** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Ünal ve ark.(47) yaptığı endometriozisli hastaların **serum IL-16** seviyesi ile semptomların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmayla uygunluk göstermektedir.

Yapılan çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli(tüm evreler)** hasta grubu **periton sıvısı IL-16** seviyesi arasında

ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Ünal ve ark.(47) yaptığı endometriozisli hastaların **periton sıvısı IL-16** seviyesi ile semptomların ilişkisinin değerlendirildiği çalışmayla uygunluk göstermektedir.

Bu çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı(semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli (tüm evreler) hasta grubu endometrial doku IL-16** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0.005$ ).Endometriozisli hastaların **endometrial doku IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların endometrial doku IL-16 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli hasta grubu serum IL-16** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **serum IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hastaların kan serum IL-16 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli hasta grubu periton sıvısı IL-16** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **periton sıvısı IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hastaların periton sıvısı IL-16 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Bizim yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli hasta grubu endometrial doku IL-16** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **endometrial doku IL-16** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamız adenomyozisli hastaların endometrial doku IL-16 seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Hambartsoumian ve ark.(45) yapmış olduğu çalışmada endometriyumun LIF üretiminde disregulasyonu vardır. Habituel abortuslarda LIF disregulasyonu gösterilmiştir.

Yapılan **endometriozisli** (tüm evreler) hasta ve kontrol grubu arasındaki **kan serum LIF** seviyesi karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Endometriozisli hastaların **kan serum LIF** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların kan serum LIF düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yapılan **endometriozisli** (tüm evreler) hasta ve kontrol grubu arasındaki, **endometrial doku LIF** düzeyleri karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ).Yapılan diğer bir çalışmada ise endometriumda LIF üretiminde disregülasyon tespit edilmiştir(45). Endometriozisli hastaların **endometrial doku LIF** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların endometrial dokuda LIF düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yapılan **Endometriozisli** (tüm evreler) hastaların kontrol grubu arasındaki **peritoneal sıvı LIF** düzeyleri karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Endometriozisli hastaların **peritoneal sıvı LIF** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamız endometriozisli (tüm evreler) hastaların peritoneal sıvısındaki LIF düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Yaptığımız **adenomyozisli** hasta grubu ve kontrol grubu arasında **kan serum LIF** seviyesi karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **kan serum LIF** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan adenomyozisli hasta grubunda kan serum LIF seviyesi çalışması ilk çalışmadır.

Yapılan **adenomyozisli** hasta grubu ve kontrol grubu **endometrial doku LIF** düzeyleri karşılaştırılması çalışmasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir ( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **endometrial doku LIF** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan adenomyozisli hasta grubunda **endometrial doku LIF** seviyesi çalışması ilk çalışmadır.

Yapılan **adenomyozisli** hasta grubu ile kontrol grubu **peritoneal sıvı LIF** düzeyleri karşılaştırılması çalışmasında arasında istatistiksel fark tespit edilmemiştir( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **peritoneal sıvı LIF** seviyesinin tespiti hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma adenomyozisli hasta grubundaki peritoneal sıvı LIF düzeyi ile ilgili ilk çalışmadır.

Bizim çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı(semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli**(tüm evreler) hasta grubu **serum LIF** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0.005$ ). Endometriozisli hastaların **serum LIF** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların semptomları ile serum LIF seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

Yaptığımız bu çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı(semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli**(tüm evreler) hasta grubu **periton sıvısı LIF** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Endometriozisli hastaların **periton sıvısı LIF** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır . Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların semptomları ile periton sıvısı LIF seviyesi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmada Primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı(semptomları olan ve olmayan tüm endometriozisli hasta grubu) ile **endometriozisli**(tüm evreler) hasta grubu **endometrial doku LIF** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Endometriozisli hastaların **endometrial doku LIF** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışma endometriozisli (tüm evreler) hastaların , endometrial doku LIF seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı(semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **serum LIF** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **serum LIF** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamız serum LIF seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yaptığımız çalışmada primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (semptomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **periton sıvısı LIF** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır ( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **periton sıvısı LIF** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma adenomyozisli hastaların periton sıvısı LIF seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

Yapılan bu çalışmamızda primer infertilite, disparoni, dismenore ve pelvik ağrı (septomları olan ve olmayan tüm adenomyozisli hasta grubu) ile **adenomyozisli** hasta grubu **endometrial doku LIF** seviyesi arasında ilişki bulunmamıştır( $p>0.005$ ). Adenomyozisli hastaların **endometrial doku LIF** seviyesi hakkında literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bu çalışmamızda adenomyozisli hastaların endometrial doku LIF seviyesi ile bu semptomlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada endometriozis, adenomyozis tanısı konmuş 39 olgu ve benign jinekolojik hastalık nedeniyle opere edilmiş 13 olgu kan serum, endometrial doku ve periton sıvısı İL-6, İL-16, LIF ,TNF-alfa düzeylerine göre karşılaştırılmış ve bu sitokinlerin tüm olgulardaki primer infertilite, dismenore, disparoni ve pelvik ağrı ile ilgisi araştırılmıştır. Bunun sonucunda;

**1-** Serum , periton sıvısı ve endometrial doku LIF seviyesi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Primer infertilite, dismenore, disparoni ve pelvik ağrı durumunda kan serum, endometrial doku ve periton sıvısı LIF ölçümlerinde gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilememiştir.

**2-** Serum ve endometrial doku İL-6 seviyesi açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Peritoneal sıvı IL-6 seviyesi açısından endometriozis (evre IV) grubunda kontrol grubuna göre IL-6 seviyesi yüksek bulunmuştur. Kan serum, endometrial doku ve peritoneal sıvısı İL-6 seviyesinin adenomyozisli, endometriozisli ve kontrol grubu arasında primer infertilite, dismenore, disparoni ve pelvik ağrı ile istatistiksel bir fark tespit edilememiştir.

**3-** Serum ve endometrial doku seviyesi açısından gruplar arasında fark izlenmedi. Periton sıvısı TNF-alfa düzeyi endometriozis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (P=0.008). Primer infertilite, dismenore, disparoni ve pelvik ağrı ile kan serum , periton sıvısı ve endometrial doku TNF-alfa düzeyi arasında endometriozisli ,adenomyozisli ve kontrol hastalarında istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir.

**4-** Serum ve endometrial doku İL-16 seviyesi açısından gruplar arasında fark tespit edilememiştir. Peritoneal sıvı IL-16 seviyeleri açısından endometriozis(P=0.00)ve adenomyozis(P=0.002) gruplarında kontrol grubuna göre IL-16 seviyesi yüksek bulunmuştur. Endometriozisli, adenomyozisli ve kontrol grubu hastaların kan serum , periton sıvısı ve endometrial doku IL-16 seviyesinin primer infertilite, dismenore, disparoni ve pelvik ağrı ile istatistiksel bir fark tespit edilememiştir.

Bu çalışmada endometriozis, adenomyozisli ve kontrol grubu karşılaştırılmış olup serum, endometrial doku ve periton sıvısındaki sitokin seviyelerinin bazılarında fark olduğu tespit edilmiştir .IL-6, IL-16, TNF-alfa , endometriozis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Adenomyoziste IL-16 seviyesinin kontrol grubuna göre yüksek olması etiopatogenezinde IL lerin olduğunu göstermiştir. Tek bir belirtecin tespitinden ziyade birden çok sitokinin aynı anda belirteç olarak kullanılması endometrioziste tanıyı ve hasta takibinin yapılmasını kolaylaştıracaktır ve özgünlüğü arttıracaktır. Etken sitokinlerin belirlenmesinin immünoterapi ile endometriozis tedavisini sağlayacak çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

## **7. KAYNAKLAR**

- 1- Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. Fertil Steril. 1998;69(5):924-30.**
- 2- Maas JW, Calhaz-Jorge C, ter Riet G, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA. Tumor necrosis factor-alpha but not interleukin-1 beta or interleukin-8 concentrations correlate with angiogenic activity of peritoneal fluid from patients with minimal to mild endometriosis Fertil Steril. 2001;75(1):180-**
- 3- Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. Gynecol Obstet Invest 1999; 47 Suppl 1:23-33. Review.**
- 4- D'Hooghe TM, Xiao L, Hill JA. Cytokine profiles in autologous peritoneal fluid and peripheral blood of women with deep and superficial endometriosis. Arch Gynecol Obstet 2001; 265(1):40-4.**
- 5- Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction. 2002; 123(2):217-26. Review.**
- 6- Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. *Clinical Gynecology*. 1th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier Inc., 2006: 159-179.**
- 7- www.endometriosis.org , 2007.**
- 8- Gibbs, Ronald S.; Karlan, Beth Y.; Haney, Arthur F.; Nygaard, Ingrid E. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 9th Ed., Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 230-245.**
- 9- Azziz R. Adenomyosis : Current Perspectives. Obstet and Gynecol Clin North Am 1989; 16: 221-35**
- 10- Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: Symptoms , histology ,and pregnancy termination. Obstet. gynecology 2000;95:688-91**
- 11- Siegler AM, Camilien L. Adenomyosis. J. Reprod Med 1994 ; 39:841-53**
- 12- Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis Human Reproduction Update 1998;4:323-36**
- 13- Steele RW, Dmonwski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of endometriosis. Am J Reprod Immunol 1984; 6:33-6.**
- 14- Osterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. Fertil Steril 1991; 56:45-51.**
- 15- Vignani P, Vercillini P, Di Blassio AM, Colombo A, Candiani GB, Vignali M. Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. Fertil Steril 1991;56:894-9.**

- 16- Vigano P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod* 1998; 4:1150-6.
- 18- Maathuis JB, Van Lolk PF, Michie EA. Changes in volume, total protein and ovarian steroid concentrations of peritoneal fluid throughout the human menstrual cycle. *J Endocrinol* 1978; 76:123-33.
- 19- Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-6 secretion in vitro is upregulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1118.
- 20- Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988; 50:573-9.
- 21- Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17:426-31
- 22-Nachtigall MJ ,Kliman HJ , Feinberg RF ,Olive DL , Engin O , Arıcı A LIF on trophoblast differentiation. A. Potential role in human implantation. *J Clin Endocrinol metab.*1996;81:801-6
- 23-Laied SM , Tuckerman EM .the production of LIF by human endometrioma: presence in uterine flushing and production by cells in culture. *Hum. Reprod.* 1997; 12:569-74
- 24-Bischof P , Heangeli L , Campana A. Effect of LIF on human cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway. *Am. J reprod. Immunol* 1995;34:225-30
- 25-Cullinan EB, et al.LIF receptor expression in human endometrium suggest a potential autocrine – paracrine function in regulation embryo implantation. USA, *Proc. Natl Acad Sci* 1996; 93:3115-20
- 26-Hambartsumian E. Endometrial LIF as a possible cause of unexplained infertility and multiple failures of interpretation. *AM J Reprod Immunol* 1998;39:137-43
- 27-Ledee-Bataille et al. Concentration of LIF in uterine flushing fluid is highly predictive embryonal implantation 2002;17(1):213-8
- 28-Jacobs AL, Sehgal PB, Julian J, Carson DD. Secretion and hormonal regulation of interleukin-6 production by mouse uterine stromal and polarized epithelial cells cultured in vitro. *Endocrinology* 1992;

- 29-Slater M , Cooper M , Murphy CR. Human growth hormone and IL-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *ACTA Histochem.*2006 ; 108(1):13-8
- 30-Wieser F et al. Analysis of interleukin 6 gene polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J Soc Gynecol. Investig.* 2003 Jan 10(1) :32 – 6
- 31-Tsen JF et al IL-6 secretion in vitro is upregulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. Tsen JF et al. *J Clin Endocrinol Metab* , 1996 Mar 81(3):1118-22
- 32-Imazumi E et al. Interleukin-6 production in endometriosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* , 1993 45(5):415-22
- 33-Tsuda T et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000 73(2) :205-11
- 34- Bedaiwy MA , Falcone T. Laboratory testing for endometriosis *Clin Chim Acta* , 2004 340(1-2):41-56
- 35-Othman EE et al. Serum cytokines as biomarker for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 18
- 36-Bedaiwy MA , et al Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers : a prospective controlled trial. *Human reproduction* Vol 17 , No: 2 , 426-431
- 37-Cork BA , et al Expression of interleukin-11 receptor by the human endometrium in vivo and effect of IL-11 , IL-6 and LIF on the production of MMP and cytokines by human endometrial cells in vitro. *Molecular human reproduction* Vol 8 , No:9 ,841-848 2002
- 38- Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, Terakawa N. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(3):593-7.
- 39- Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Richmond M, Kudesia G, Li TC, Ledger WL. IL-1, IL-6 and TNF-alpha concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum Reprod* 2002;17(1):69-75.
- 40- Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31.
- 41- Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N, Maheux R. Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. *Hum Reprod* 1996;11(10):2269-75.

- 42- Bediway MA , et al Prediction of endometriosis wit serum and proteneal fluid markers : a prospective controlled trial. Human reproduction Vol 17 , No: 2 , 426-431
- 43-Lin J , et al. Determination of IL-16 levels in peritoneal fluid an serum of women in endometriosis. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2005 34(3):260-2
- 44-Koga K. Et al. Elevated IL-16 level in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reacitons associated wit endometriosis. Fertil steril 2005 83(4):878-82
- 45- Hambartsoumian E. Endometrial LIF as a possible cause of unexplained infertility an multiple failures of interpretation.AM J Reprod Immunol 1998;39:137-43
- 46-Mihalyi A, D'Hooghe T et al.Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers.Human reproduction
- 47-Ünal et al. Serum and Pritoneal Liquid Cytokines Levels of Patients for the Diagnosis of endometriosis. 2008
- 48- Scholl B, Bersinger NA, Kuhn A, Mueller MD.Gynecol Endocrinol. 2009 Nov;25(11):701-6.