



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK TANISI
OLAN HASTALARDA
ENDOSERVİKAL-ENDOMETRİYAL DOKUDA
IL-1B, IL-6, IL-10DÜZEYLERİNİN
BELİRLENMESİ.**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.AYGÜN MAMMAD-ZADA
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

DANIŞMAN
Prof.Dr.Ramazan DANSUK

İkinci Tez Danışmanı
Op.Dr.Nadiye KÖROĞLU

İSTANBUL-2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**PELVİK İNFLAMATUAR HASTALIK TANISI OLAN HASTALARDA
ENDOSERVİKAL-ENDOMETRİYAL DOKUDA IL-1 β , IL-6, IL-10
DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ.**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.AYGÜN MAMMAD-ZADA
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

DANIŞMAN
Prof.Dr.Ramazan DANSUK

Bu araştırma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Birimi Tarafından
Desteklenmiştir.

İstanbul, Aralık 2015

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Tıpta Uzmanlık
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum
Tez Sahibi : Dr.Aygün Mammad-zada
Tez Başlığı : Pelvik İnflamatuvar Hastalık Tanısı Olan Hastalarda
Endoservikal- Endometrial dokuda İL-1 β , IL-6, IL-10 Düzeylerinin
Belirlenmesi.

İmza:

Jüri Bşk. (Danışman) Prof. Dr. Ramazan DANSUK
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Üye
.....
Üye
.....

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza

İsim ve soy isim:Aygün Mammad-zada

Tarih

TEŞEKKÜR

Bezmi-Alem Vakıf Üniversitesi değerli rektörü Sn.Prof. Dr. Rümeyza KAZANCIOĞLU'na,

Bezmi-Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi bölümü dekanı Sn. Prof. Dr. Ali İhsan Taşçı'ya,

Bezmi-Alem Vakıf Üniversitesi Hastanesi'nin genel Koordinatörü Sn.Prof. Dr. Adem Akçakaya'ya,

Eğitimimiz boyunca desteğini esirgemeyen, tüm zamanını bizlere ayıran, her zaman saygıyla anacağım anabilim dal başkanımız hocam Sn.Prof. Dr.Ramazan Dansuk'a,

Ayıllık asistanlığım süresinde bizden dikkatini ve önerilerini esirgemeyen, her zaman bize zaman ayırmağa hazır olan değerli hocam Sn.Doç. Dr.Pakize Banu Kılıçoğlu Dane'ye,

Eğitimimize katkısı olan değerli hocalarım, Sn.Doç.Dr. Osman Şevket ve Sn.Yrd.Doç. Dr.Nilay Karaca'ya,

Tezimde başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen, daima yanımda olan, olumlu eleştiri ve katkılarıyla bana yol gösteren Sn.Op.Dr.Nadiye Köroğlu'na,

Rotasyonlarım sırasındaki katkılarından dolayı Sn. Prof. Dr.Mustafa Erhan Ayşan , Sn. Doç.Dr. Kazım Karaaslan ve Sn.Prof.Dr.Dilek Sema Arıcı'ya,

Bu çalışmanın yapılmasında özellikle katkısı olan Sn.Prof.Dr. Abdurrahim Koçyiğit, Sn.Dr.Hüri Dedeakay, Sn.Yrd.Doç.Ömer Uysal ve Sn.Ögr.Gör.Dr. Mehmet Onur Kaya'ya

*Uzmanlık eğitimime katkısı olan tüm uzman ağabey ve ablalarım,
tüm asistan hekim arkadaşlarıma,*

*Destek, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin tüm çalışanlarına
Sonsuz teşekkür ederim.*

*4 yıllık zor asistanlık dönemimde bana katlanıp desteklerini esirgemeyen aileme
çok teşekkür ederim.*

*Dr. Aygün Mammad-zada
İstanbul ,2015.*

ÖZET

Amaç: Pelvik inflamatuvar hastalıkta endoservikal-endometriyal dokudaki proinflamatuvar sitokinlerin(IL-1 β , IL-6 ve IL-10) tedavi öncesi ve sonrasında düzeylerini karşılaştırdık. Bununla da pelvik inflamatuvar hastalıkta sitokinlerin patogenezdaki ve hastalığın progresyon sürecindeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) kriterlerine göre majör kriterlerden ikisine eşlik eden en az bir minör kriteri olan 10 Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) tanısı almış ve beraberinde ultrasonografide veya tomografide adneksiyel kitle izlenen 10 tuboovaryan apse (TOA) tanısı almış ve 19 kontrol grubu hastası çalışmaya alındı. PIH ve TOA olgularda tedavi öncesi ve 14 günlük antibiyoterapi sonrası endoservikal-endometriyal dokuda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri çalışıldı. Ayrıca, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum lökosit, nötrofil ve C reaktif protein düzeyleri değerlendirildi. Bu belirteçler kontrol grubu ile de karşılaştırıldı.

Bulgular : TOA ve PIH olgularla kontrol grubu olgulari arasında gravida ve parite açısından kıyaslamalarda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. PIH ve TOA olgularında doku örneklerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). TOA olgularında doku örneklerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-1 β düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). TOA olgularında serumda tedavi öncesi ve tedavi sonrası Lökosit , nötrofil ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$). Ancak PIH olgularında serumda Lökosit ve nötrofil düzeyleri ile serumda aynı markerlerin tedavi sonrası düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0,05$), sadece serumda tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). PIH ve TOA olgularinin doku örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve IL-10 ve serumda Lökosit ve nötrofil düzeylerinin tedavi sonrası ile kontrol grubunda aynı markerlerin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç : IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri PIH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinlerin doku düzeylerinin belirlenmesi PIH tanısında ve hastalığın progresyonunun öngörüsünde yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Interlökin-1 β (IL-1 β), Interlökin-6 (IL-6), pelvik inflamatuvar hastalık , proinflamatuvar sitokinler.

ABSTRACT

Objective: We compared the levels of proinflammatory cytokines Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) in the endocervical-endometrial tissue in pelvic inflammatory disease (PID) before treatment and after treatment. Therefore, we aimed to determine the role of the cytokines in the pathogenesis of the pelvic inflammatory disease and in the progression process of the disease

Materials and Methods: 10 patients who had the diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease (PID) having at least one minor criterion accompanying to two of the major criteria according to the criteria of the Center of Disease Control (CDC), 10 patients who had Tubo-Ovarian Abscess in which adnexal masses were observed in the ultrasonography or in the computerized tomography in addition to these criteria and 19 patients of control group were included into the study. Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels were studied in the endocervical-endometrial tissues before the treatment and after the fourteen-day antibiotherapy in the Pelvic Inflammatory Disease (PID) cases and in Tubo-Ovarian Abscess (TOA) cases. Furthermore, serum leukocyte, neutrophil and C-Reactive Protein (CRP) levels were assessed before treatment and after treatment. These markers were compared with control group.

Results: No significant difference was observed between Tubo-Ovarian Abscess (TOA) cases and Pelvic Inflammatory Disease (PID) cases and control group in terms of gravida and parity in the comparison. No statistically significant difference was found between Tubo-Ovarian Abscess (TOA) cases and Pelvic Inflammatory Disease (PID) cases in the tissue specimens in terms of Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels before treatment and after treatment ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between leukocyte, neutrophil and C-Reactive Protein levels in the serum before treatment and after treatment in Tubo-Ovarian Abscess (TOA) cases ($p < 0.05$) However, no significant difference was found in leukocyte and neutrophil levels in serum in Pelvic Inflammatory Disease (PID) cases ($p > 0.05$), statistically significant difference was found only in C-Reactive Protein (CRP) levels before treatment and after treatment ($p < 0.05$). No statistically significant difference was found between the Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels in the tissue specimens with leukocyte and neutrophil levels in serum after treatment and the levels of the same markers in the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-10 (IL-10) levels play an important role in the pathogenesis of Pelvic Inflammatory Disease (PID). The identification of the tissue levels of these cytokines may be used as an auxiliary marker in the prediction of the disease of Pelvic Inflammatory Disease (PID) and in the progression of this disease.

Keywords: Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), Pelvic Inflammatory Disease, Proinflammatory Cytokines

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
ÖZET	11
ABSTRACT	111
İÇİNDEKİLER	1V
KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tanım	3
2.2.Prealans ve Risk Faktörleri	3
2.3.Etkenler	4
2.4.Patogenez	5
2.5.Klinik ve Tanisi	6
2.5.1.Transvajinal sonografi:	7
2.5.2.Endometrial biopsi:	7
2.5.3. Laparoskopi	8
2.6.Tubaovaryan Apse (TOA)	9
2.7.Fitz-Hugh-Curtis (FHC) sendromu	10
2.8.PIH'in uzun dönem riskleri:	11
2.9.Sitokinler:	11
2.9.1.Interlökin-1 (IL-1)	14
2.9.2. İnnterlökin-6 (IL-6)	16
2.9.3. İnnterlökin-10 (IL-10)	17
2.10. Tedavi	17
2.10.1.PIH tedavisinde cerrahi yaklaşımları	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
4.BULGULAR	23

5.TARTIŞMA	30
6.SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36
EKLER	
Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	41
Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu Kontrol grubu için	43
ÖZGEÇMİŞ	45

KISALTMALAR :

CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CRP	: C reaktif Protein
FHC	: Fitz-Hugh-Curtis sendromu
Hb	: Hemoglobin
IFN	: Interferon
IL	: Interlökin
KOK	: Kombine oral kontraseptif
PIH	: Pelvik inflamatuvar hastalık
RIA	: Rahim içi araç
TH	: T helper
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
TOA	: Tubaovaryan apse

ŞEKİLLER LİSTESİ:

Sayfa:

- Şekil 1.** Yeşil : Gonoreyal , Kırmızı: Nongonoreyal İnfeksiyon Yolu.....4
- Şekil 2.** Transvajinal Ultrasonografide Dilate Tubalar-Hydrosalpengs7
- Şekil 3.** ” Bir İpteki Boncuk ” Bulgusu. Oklar ile Gösterilen Tuboovaryan Apse İçindeki Ekojenik Mural Nodullerin (Siyah Ok ile Gösterilen), İnflamasyona Uğramış Fallop Tüpünün Fibrotic ve Düzleşmiş Endosalpengeyal Kıvrımlarını Gösterdiği Düşünülmektedir.....10
- Şekil 4.** TOA, PIH ve Kontrol Grubu Olgularının Yaş Aralığı.....23

TABLolar LİSTESİ:

	Sayfa:
Tablo 1.	PIH'in Risk Faktörleri.....3
Tablo 2.	PIH'a Sebep Olan Diğer Etkenler.....5
Tablo 3.	PIH Tanısında CDC Kriterleri.....6
Tablo 4.	PIH'in Laparoskopi Kriterleri.....8
Tablo 5.	PIH'in Uzun dönem riskleri.....11
Tablo 6.	Sitokinler14
Tablo 7.	PIH Olgularının Hastaneye Yatırılma Endikasyonları.....17
Tablo 8.	TOA , PIH , Kontrol Olgularında Tedavi Önceki ve Tedavi Sonrası Serumda Lökosit, Nötrofil, CRP Düzeylerinin Dağılımı.....25
Tablo 9.	TOA , PIH , Kontrol Olgularında Tedavi Önceki ve Tedavi Sonrası Serumda Hb Düzeyleri.....26
Tablo 10.	TOA ve PIH Olgularında Doku Örneklerinde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası IL-1 β , IL-6, IL-10 Düzeylerinin Dağılımı.....27
Tablo 11.	PIH ve TOA Olgularını Kapsayan Tüm Hastaların Tedavi Öncesi Serumda Lökosit ve Nötrofil ve Endometrial-Endoservikal Dokuda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Kıyasla Anlamlılık Farkları.....29
Tablo 12.	PIH ve TOA Olgularını Kapsayan Tüm Hastaların Tedavi Sonrası Serumda Lökosit ve Nötrofil ve Endometrial-Endoservikal Dokuda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Kıyasla Anlamlılık Farkları.....29

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) endoservikste başlayan cinsel yolla bulaşan ya da tıbbi girişimler sonrası ortaya çıkan polimikrobiyal bir enfeksiyondur. Hastalığın progresyonuyla enfeksiyon uterus, overler, fallop tüpleri ve pelvik peritonuda tutabilir. Akut hastalık durumunda hastanın belirti ve bulguları oldukça değişkenlik gösterir. Spesifik bir belirti ve bulgusu olmadığı için hastalığın tanısını koymak güçleşmektedir. PIH'ta en sık görülen şikayet olan karın ağrısı, jinekolojik, gastrointestinal ve üriner sisteme ait patolojilerde de oldukça sık görülen bir şikayettir(1,2) . Bu nedenle, PIH tanısının gecikmemesi veya atlanmaması için CDC (Centers for Disease Control and Prevention) majör ve minör kriterler belirlemiştir.

Majör kriterler:

- başka bir kaynağı olmayan alt karın ağrısı veya pelvik ağrıya eşlik eden uterusun hassasiyeti
- adneksiyal hassasiyet
- veya servikal hareketlerde hassasiyetten birinin bulunması.

Minör kriterler:

- ateş >38,3 °C,
- anormal vajinal veya servikal mukopürülan akıntı,
- vajinal akıntının mikroskopik incelemesinde bol lökosit, C reaktif Protein (CRP) yüksekliği, sedimentasyonda yükseklik
- veya *Streptococcus agalactiae*, *E.coli*, *Klebsiella*, *N. gonorrhoea* , *Cl.trachomatis*'in laboratuarda üretilmesi kriterlerinden en az birinin bulunması (3,4) .

Tanı ve tedavide gecikilmesi apse oluşumuna ve uzun dönemde fertilité kaybına ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen kronik pelvik ağrıya yol açmaktadır. Bu sebeple PIH tanısını erken teşhis edilmesi uzun dönemde oluşan bu komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.Enfeksiyon sürecinde, sitokinlerin inflamatuvar ve immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Sitokinlerin inflamatuvar süreçlerde rol aldığı ve PIH'nin progresyonuyla bağlantılı olduğu belirtilmiştir (5-8) . Günümüze kadar yapılan çalışmalarda

çoğunlukla sitokinlerin serumdaki düzeyleri belirlenmiştir, ancak PIH bölgesel olarak başlayan inflamatuvar bir süreç olduğundan sitokinlerin dokuda bakılması PIH tanısını daha erken ve hızlı teşhis etmemizi sağlayabilir ve klinik pratikte tanıda kullanılabilir. Bizim bu çalışmada amacımız PIH'ta proinflamatuvar sitokinlerin inflamasyon sürecinde endoservikal-endometriyal dokudaki düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavi öncesi ve sonrasında bu sitokinlerin düzeylerinin karşılaştırılmasıdır. Bununla da pelvik inflamatuvar hastalıkta bu sitokinlerin patogenezdaki ve hastalığın progresyonundaki rolünü belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanim

Pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) endoservikse yerleşen birçok mikroorganizmanın vajen veya serviksten asendan yol ile uterus, overler, fallop tüpleri ve pelvik peritonunda tutulabildiği, uzun dönemde morbiditesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalık grubuna üst genital traktusta yer alan endometrit, salpenjit, tuboovaryan apse ve pelvipertonit girmektedir. PIH asemptomatik olabileceği gibi hafif ve ciddi klinik semptomlarla da seyredebilir bu hastalık genellikle reproduktif dönemde , nadir de olsa menapoz döneminde görülür (9) .

2.2.Prevalans ve Risk Faktörleri

PIH pelvik ağrının en sık nedenidir, tahmini olarak ABD’de doğurganlık çağı kadınlarında % 8-11 oranında görülüyor (10,11) . PIH ‘ın bir çok risk faktörü mevcuttur,bunların arasında yer alan Rahim içi araç (RİA) hakkında bilmemiz gerekiyor ki RİA uygulandıktan sonraki ilk 20 gün PIH riskinde bir artış olsa da 20 günden sonra risk normale dönmektedir. Diğer kontraseptif ajanlardan olan Kombine oral kontraseptif (KOK)kullananlarda ise PIH riski azalmaktadır. KOK servikal müküsü kalınlaştırarak, organizmaların alt genital bölgeden üst genital bölgeye ulaşmasını engelleyerek koruyucu rol oynamaktadır (12,13) . PIH risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

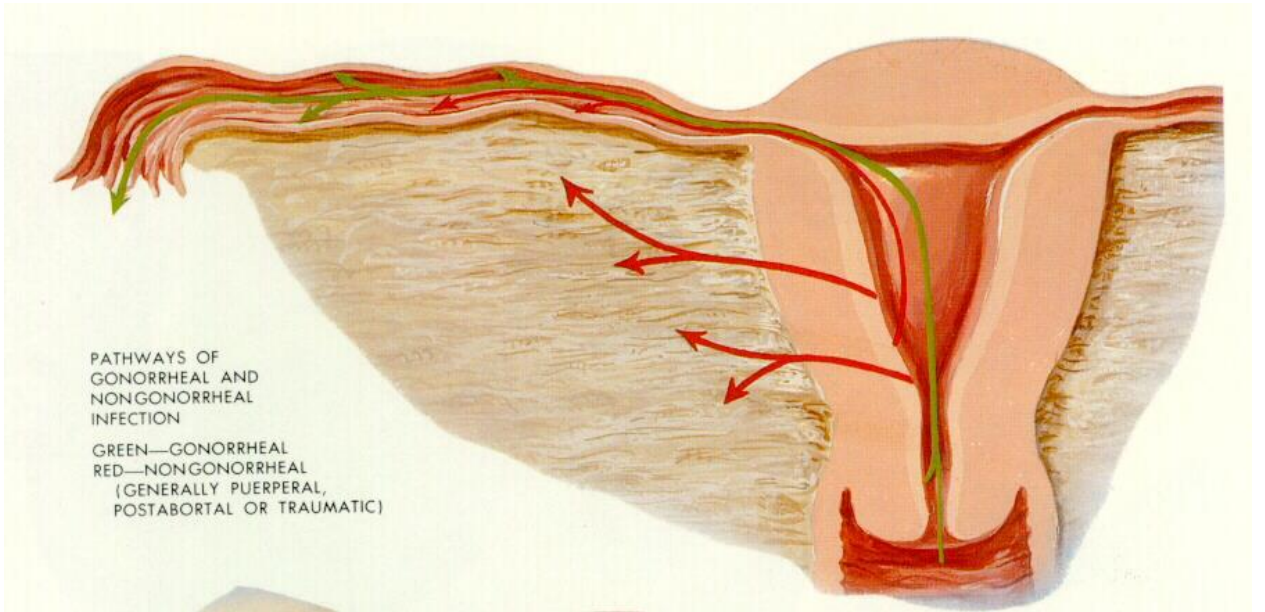
Tablo1 . PIH’in Risk Faktörleri:

Düşük sosyo-ekonomik grup	madde bağımlılığı,
Bekar veya boşanmışlar	Sigara
multipl cinsel partner	vajinal yıkama
Erken yasya cinsel ilişki	urethritis ya gonorrheali cinsel partner
Mens sırasında cinsel ilişki	Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (<i>N. gonorrhoeae, Cl . trachomatis</i>)
erkek eşin birden fazla cinsel eşinin olması,	PIH öyküsü

2.3.Etkenler:

Şekil -1'de gösterildiği gibi PIH asendan yolla gelişen hastalıktır. PIH'e sebep olan etkenler aşağıda gösterildiği gibi gruplandırılmıştır (14) :

1. *Neisseria gonorrhoeae*
2. *Chlamydia trachomatis*,
- 3.Digerleri.



Şekil 1.Yeşil : Gonoreyal , Kırmızı: Nongonoreyal İnfeksiyon Yolu.

Diğer grubuna dahil olan etkenler tablo-2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. PIH’a Sebeb Olan Diğer Etkenler:

<p>Anaerob mikroorganizmalar :</p> <p><i>Bacteroides,</i> <i>Peptostreptococcus spp, Bacteroides</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Escherichia coli,</i></p> <p>Fakültatif anaerob mikroorganizmalar :</p> <p><i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mycoplasma hominis,</i> <i>Ureoplasma urealyticum,</i></p> <p>Aerob mikroorganizmalar:</p> <p><i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Escherichia coli,</i></p>
--

2.4. Patogenez

PIH’ta enfeksiyona neden olan etkenlerin, üst genital traktusa ulaşmasında 3 mekanizma üzerinde durulmaktadır (15) :

Trikomonasların varlığı: Motil trikomonalar vajinadan tubalara asendan olarak ilerleyebilir ve enfeksiyon ajanlarını da beraberlerinde götürebilirler.

Spermler: Çesitli mikroorganizmalar spermlerle birlikte tubalara ulaşabilmektedir. Bunların başlıcaları mikoplazmalar, gonokoklar, toksoplazma ve sitomegaloviruslerdir.

Pasif transport: Pasif transportun gerçek mekanizması iyi bilinmemektedir. Uterus aktivitesinin, bunun yanı sıra nefes alış verişte diyaframın hareketi ile periton boşluğunda oluşan negatif basıncın burada rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Vajinanın asit ortamı ve servikal mukus, mikroorganizmaların üst genital traktusa ulaşmasında en önemli engellerdir. Bakteriyel vaginosis basta olmak üzere gerek aerobik, gerekse anaerobik enfeksiyonlarda mikrobik artıkların, genital sistemin savunma mekanizmalarını bozarak patogenezde önemli rol oynadıkları bilinmektedir (16,17).

Hijyenik kaygıyla sık vajinal duş yapılması da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (18).

2.5.Klinik ve Tanisi

Belirti ve bulgularının oldukça değişkenlik göstermesinden dolayı akut PIH tanısı koymak zor olabilmektedir. Hastalığın spesifik bir belirti ve bulgusu yoktur. PIH olgularında en sık görülen şikayet olan karın ağrısıdır . Bu şikayet, jinekolojik, gastrointestinal ve üriner sisteme ait patolojilerde de oldukça sık görülür. Anormal kanama: intermenstruel kanama, post-koital kanama, menoraji ; dizüri, sık idrar, idrara çıkma hissi, terleme, kusma gibi belirtiler de görülebilir. Bu nedenle, PIH tanısının gecikmemesi veya atlanmaması için CDC majör ve minör kriterler belirlemiştir (4) :

Tablo 3. PIH Tanısında CDC Kriterleri:

majör kriterler	minör kriterler
başka bir kaynağı olmayan alt karın ağrısı veya pelvik ağrı	ateş >38,3 °C,
uterin hassasiyet	anormal vajinal veya servikal müköpürülan akıntı
Adneksiyal hassasiyet	, vajinal akıntının mikroskopik incelemesinde bol lökosit
servikal hareketlerde hassasiyett	Eritrosit sedimentasyon hızında artış
	CRP artışı
	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>N. gonorrhoea</i> , <i>Cl.trachomatis</i> 'in birinin laboratuarda üretilmesi

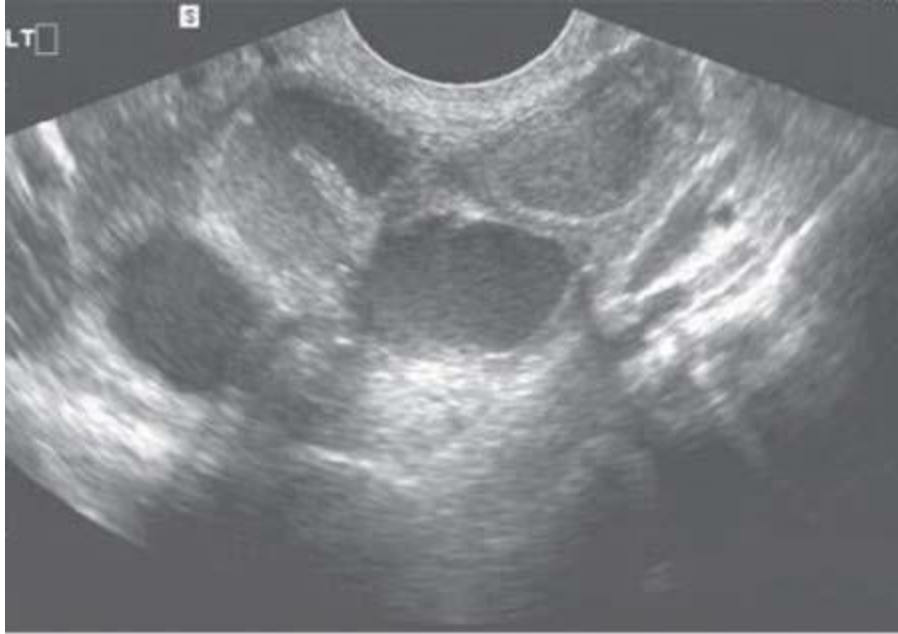
Tanı ve tedavide gecikilmesi abse oluşumuna ve uzun dönemde fertilité kaybına ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen kronik pelvik ağrıya yol açmaktadır. Bu sebeple PIH tanısını erken teşhis edilmesi uzun dönemde oluşan bu komplikasyonların önlenmesinde önemlidir.

Klamidya ve gonore testleri yapılmalı, ama sonucun negatif olması PİH'i ekarte etmez.

Endoservikal ve vaginal enfeksiyon hücrelerinin negatif prediktif değeri yüksek(%95)/pozitif prediktif değeri ise düşük (% 17)dur . Serumda CRP,lokosit yüksekliği tanıyı destekler,ama hafif ve orta düzeyde PİH de genellikle normal izlenir.

2.5.1.Transvajinal sonografi:

Belirgin karin ağrısı ve duyarlılığı olan hastalarda ,bimanual muayene süresince üst genital organların değerlendirilmesi sınırlı ola bilir.Bu hastalarda ,vajinal sonografi,tuba-ovaryan apseyi belirlemek ya da ağrıya neden olan diğer patolojileri dışlamak için kullanılabilir, bununla hydrosalpings , tubo-ovaryan apse, duoglasta sıvı gibi görüntüler alınabilir.Sonografi ile doğru tanı konulamıyorsa ,bilgisayarlı tomografi gerekebilir (19) . Şekil 2'de transvajinal ultrasonografide dilate tubular-hydrosalpings gösterilmiştir.



Source: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG: *Williams Gynecology*: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Şekil 2. Transvajinal Ultrasonografide Dilate Tubalar-Hydrosalpings

2.5.2.Endometrial biopsi:

Tanıda yetersiz kalındığında endometrial biopsi ve uterin örnekleme uygulanması önerilir. Endometrium yüzeyinde polimorf nüveli lökositlerin bulunması akut endometrit ile uyumludur. Oysa endometriumda plazma hücreleri ,kronik endometritde de bulunur, endometrial örneklemede gözden kaçabilir. Ancak , uterin miyom ya da endometrial polip

izlenen bayanlarda sıklıkla endometrial biopsi sonucunda endometriumun plazma hücrelerine de sahip olduğu görülür. Bu ,bir çoğunun düşüncesine göre mukopürülen sekresyonlu kadınlarda görülür ve tanı ya da tedaviyi değiştirmek için endometrium biopsisi yararlı bilgi sağlamaz (20) .

2.5.3. Laparoskopi

PIH tanısının konulmasında laparoskopi altın standarttır. Her ne kadar, diagnostik laparoskopi PIH tanısında gold standart ise de invaziv, pahalı ve özel eğitim gerektiren bir yöntemdir. Apandisit, ektopik gebelik, pelvik apse, over kisti komplikasyonlarından kuşku edildiğinde laparoskopi gerek tanı gerekse tedavide önemli rol oynar. Adhezyonların açılması, apse drenajı, kistlerle ilgili operasyonlar ve apendektomi laparoskopi ile sağlanabilir. Tubada serozal hiperemi ve duvar odemi, fallop tüpünün fimbrial ucundan pürülen eksudat yayılması ve kulde-sak'da göllenmesi tanıyı sağlar (21) .

Hadgu ve arkadaşları(1986), bu rutin kullanım nedeniyle preoperatif klinik olarak akut PIH tanısını belirleme kriterleri oluşturmuşlar ve laparoskopi görüntülemesine göre değerlendirmişler (22) . Bu kriterler tablo 4'de belirtilmiştir:

Tablo 4. PIH'in Laparoskopi Kriterleri:

1.Bekar olmak
2.Adnexial kitle
3.yaşın <25 olması
4. ateş >38,3 °C,
5.servikal N. gonorrhoeae
6. vajinal veya servikal mukopürülan akıntı
7. Eritrosit sedimentasyon hızının >15mm.saat olması

Bir hasta 7 kriterin tamamını bulundurursa PIH'da preoperative klinik tanının doğruluğu %97'dir. Bu nedenle ve laparoskopinin daha maliyetli olması nedeniyle ,öykü ve

muayene bulgulari akut PIH çağrıştıran hastalarda klinik tani esas alinarak antimikrobial tedavi başlanmasi daha mantıklıdır.

2.6.Tubaovaryan Apse (TOA)

Pelviste enfeksiyon minimal pelvik adhezyonlardan bilateral adneksiyal kitlelere kadar değişikliklere sebep ola bilir. PIH'in en ciddi komplikasyonu TOA'dır denile bilir. PIH olgularının %15'inde TOA görülür . Taninin konulmasında PIH tani kriterlerine ek olarak adneksiyel kitle bulgusu yardım eder (23) .

Te Linde PIH'I klinik muayeneye göre gradelendirmiřdir (24) :

Grade 1:Komplikasyonsuz salpenjit ya da unilateral vey a bilateral salpingooforit

a.pelvik peritonit yok

b.pelvik peritonit var

Grade 2. Komplikasyonlu salpenjit,salpingooforit,piyosalpengs,veya iltihab

adneksiyal kitlelerle birlikte unilateral vey a bilateral TOA.

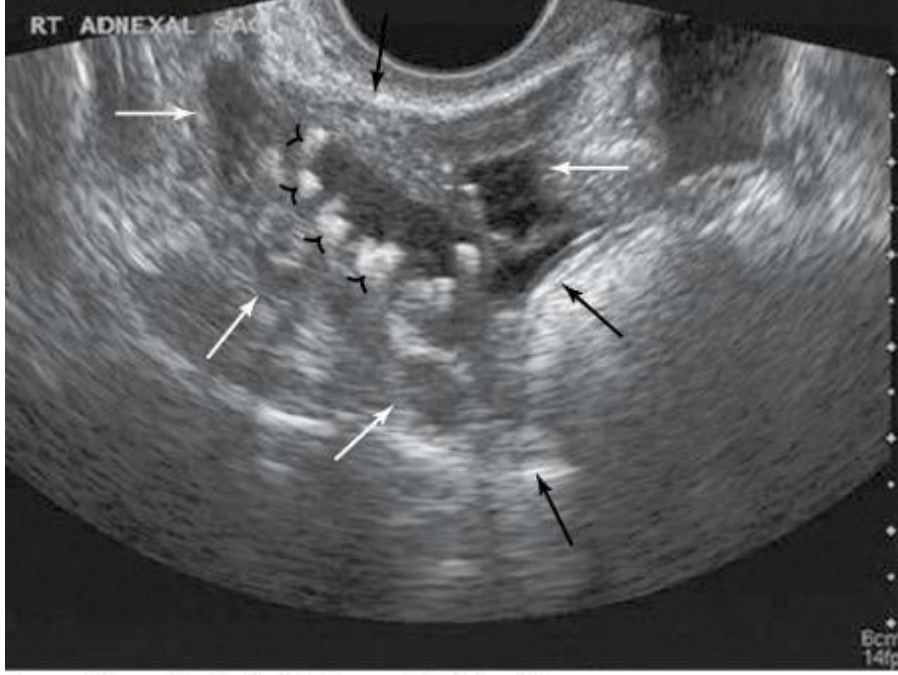
a.pelvik peritonit yok

b.pelvik peritonit var

Grade 3. Geniş (8 cm veya daha büyük çaplı) TOA veya enfeksiyonun ust batına

yayılması veya rüptüre TOA

Fallop tüpünde enfeksiyon ilerler ve tüpün fimbrial ucu kapanırsa piyosalpengs oluşur. Bu süreç içerisinde overde tutula bilir,bazen apse douglasta birike bilir,bazen bunlar rüptüre olup batına yayılarak pelvipertonite sebep ola bilirler (25) . Sekil 2'de transvajinal ultrasonda hydrosalpings görüntüsü izleniyor:



Source: Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG: *Williams Gynecology*: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Şekil 3. ” Bir İpteki Boncuk ” Bulgusu. Oklar ile Gösterilen Tuboovaryan Apse İçindeki Ekojenik Mural Nodullerin (Siyah Ok ile Gösterilen), İnflamasyona Uğramış Fallop Tüpünün Fibrotic ve Düzleşmiş Endosalpengeyal Kıvrımlarını Gösterdiği Düşünülmektedir

Tani konmasında anamnez, fizik muayene, laboratuvar sonuçları, ultrasonografi, kuldosentez ve laparoskopi yardımcıdır. TOA polimikrobialdir, mikst yapı aerob ve anaerob komponentlerden oluşur.

2.7. Fitz-Hugh-Curtis (FHC) sendromu

FHC sendromu, PIH'ın pelvis dışında oluşturabildiği bir tablodur. PIH olgularının %20-25'inde görülür. Pelvisteki enfeksiyonun, periton sıvısıyla ya da lenfatik-hematojen yollarla karaciğer kapsülüne ulaşması (perihepatit), karaciğer kapsülü inflamasyonu ve diafragma ve karaciğer arasında fibröz yapışıklıklar sonucu ortaya çıkar. Tipik bulgusu karın sağ üst kadranda ve sağ omuz ağrısıdır. Sıklıkla akut salpenjit bulgularına eşlik eder, ancak akut PIH bulguları olmaksızın sadece perihepatit ile de kendini gösterebilir. Bu durumda akut karın nedenleriyle karıştırılabilir. FHC sendromunda en sık etken *C. trachomatis*'tir. *N. gonorrhoeae* ikinci sıklıkta görülür. Tani konmasında, klinik bulgular, inflamasyonu gösteren

laboratuvar bulguları ve ultrasonografi, batın tamografi, laparoskopi yardımcıdır. Laparoskopide karaciger kapsülü üzerinde pürülan eksudat görülmesi tanı koydurucudur. Tedavisi PIH tedavisiyle aynıdır (26-28) .

2.8.PIH'in uzun donem riskleri:

Tubal infertilite, hafif PIH'de %10 , orta PIH 'de %25 ve ağır PIH 'de 50% oranında oluşur(29), %10-15 hafif PIH sonrası ve 50% şiddetli PIH sonrası ektopik gebelik riski mevcuttur(30) . Tedavide 48 saatten fazla gecikme infertilite ve ektopik gebelik oranını 3 kat artırıyor (31). Aynı zamanda PIH sonrası olguların 1/3-1/2'inde pelvik ağrı görülür (30) . PIH'in uzun dönem riskleri tablo 5'de gösterilmiştir:

Tablo 5: PIH'in Uzun dönem riskleri:

Kronik pelvik ağrı %45
infertilite %20
Ektopik gebelik riskinde relatif risk artışı %3
rekürrens

2.9.Sitokinler:

Çesitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuvar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler(32). Sitokinler çok geniş bir protein grubu olmakla birlikte bu moleküllerin ortak birçok özellikleri vardır(32-34) .

1) Sitokinler naturel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık ve inflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta lipopolisakkarid gibi mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2) Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan mRNA'lar stabil değildir. Bu nedenle

sitokin salinimi geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

3) Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilir. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha uygundur.

4) Sitokinler birçok farklı hücre tiplerine etki ederler. Bu özelliğe *pleiotropizm* denir.

5) Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

6) Sitokin etkinliği genellikle gerektiğinden fazladır.

7) Sitokinler diğer sitokinlerin sentezini etkiler; şöyle ki, ikinci, üçüncü sitokin, birinci sitokinin biyolojik etkisine ortam hazırlayabilir.

8) Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin fonksiyonlarını etkilerler. İki sitokin birbirini antagonize eder veya additif etki gösterebilir. Ya da bazı durumlarda sinerjik etki gösterebilirler.

9) Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanırlar ve başlatırlar.

Söz konusu hücre sitokini salgılayan hücrenin kendisi olabilir (*Otokrin etki*) veya komşu hücre olabilir (*parakrin etki*) veya diğer gerçek hormonlarda olduğu gibi dolaylı olarak salınan sitokinler tarafından uyarılan uzaktaki bir hücre olabilir (*Endokrin etki*). Sitokin reseptörleri, ligandlarına karşı asiri affinite gösterirler. Biyolojik etki oluşturabilmek için çok küçük miktarlarda sitokin yeterlidir.

10) Birçok sitokin reseptörünün ekspresyonu özel sinyaller tarafından üretilir.

11) Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

12) Bir çok hedef hücre için sitokinler hücre bölünmesini düzenlerler yani büyüme faktörü gibi etki ederler.

Sitokinlerin işlevleri ve sınıflandırılması:

Temel etkilerine göre sitokinler 4 gruba ayrılırlar.

1) Doğal immüniteye aracılık eden sitokinler.

· Tip I interferonlar (IFN)

· Tümör nekrotizan faktör (TNF)

- Interlökin-1 (IL-1)
- Interlökin-6 (IL-6)
- Kemokinler

2) Lenfosit aktivasyonu, büyüme, diferansiasyon regülatörleri olarak T lenfositlerinin özel antijenleri tanimalarına yaniti temin eden sitokinler.

- Interlökin-2 (IL-2) (T-hücresi büyüme faktörü)
- Interlökin-4 (IL-4) (IgE sentez regülatörü)
- Transforming büyüme faktörü-b (TGF-b)

3) Bağisiklik aracılığıyla enflamasyonu düzenleyen sitokinler. Bu grup sitokinler antijenle

uyarılmış CD4+ ve CD8+ T lenfositler tarafından uyarılırlar ve enflamatuar lökositleri aktive ederler. Bu hücrelerin T hücresi regülasyonuna girmesini saglarlar.

- Interferon g (IFN-g) (Mononükleer fagositlerin birincil aktivatörü)
- Lenfotoksin (LT) (Nötrofil aktivatörü)
- Interlökin 10 (IL-10) (Mononükleer fagositlerin negatif regülatörü)
- Interlökin-5 (IL-5) (Eosinofil aktivatörü)
- Interlökin-12 (IL-12) (Naturel Killer (NK) ve T hücre stimülatörü)

4) Immatür lökosit büyüme ve farklılaşmasına aracilik eden mediatörler.

- c-kit-ligand
- Interlökin-3 (Koloni stimüle eden faktör)
- Granulosit-makrofaj koloni simulatör faktör (GMCSF))
- Monosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF)
- Granulosit koloni stimülatör faktör (G-CSF)
- Interlökin-7 (IL-7)
- Interlökin-9 (IL-9)
- Interlökin-11 (IL-11)

Tip 1 T helper(Th1) hücreleri interferon γ (IFN γ) ve Il-2 gibi sitokinleri salgılayarak CD8+ prekürsörlerden T sitotoksik hücreleri differense ediyor. Tip 2 T helper(Th2) hücreleri interferon Il-4,Il-5, Il-13, Il-10 gibi sitokinleri salgılayarak eozinofil aktivasyonu ve differensasyonunu uyararak B-hücrelere yardım ediyor. Th1 ve Th 2 sitokinleri çapraz regülasyon yoluyla salgılanıyorlar. Oysa Th1 ve Th 2 sitokinleri arasında balans hastalıktan

hastalığa değişiyor. PIH'nin progresyonunda her iki Th1 ve Th 2 sitokinlerin rolu vardır. Tablo 6'da sitokinlerin kaynağı ve hedef hücreleri gösterilmiştir:

Tablo 6. Sitokinler:

Sitokin	Hüresel kaynak	Hedef hücre	Hedef hücredeki primer etki
Tümör nekroz faktör	Mononükleer fagosit, T hüresi	Nötrofil endotel hüresi hipotalamus, karaciğer, yağ, timosit	Inflamasyon aktivasyonu (ates, kaseksi olusturmak), nötrofil kemotaksisi, endotel ve lökositte adezyon maleküllerinin artışı, fibroblast büyümesinin stimülasyonu, kostimulasyon
İL-1	Mononükleer fagosit ve diğerleri	Timosit, endotel hüresi	Inflamasyon aktivasyonu, (akut faz reaksiyonu, pirojen etki), Ig G sentezi, kostimulasyon
İL-2	T hüresi	T hüresi, B hücreler, Notral killer (NK) hücreler	Lenfosit cogalma ve büyümesini artırır, naturel killer ve makrofag aktivitesini, antikor sentezini artırır.
İL-4	CD+4 T hücreler, mast hüresi	Mononükleer fagosit, T hüresi, B hüresi	IgE zincir üretimini artırır, adezyon malekul ekspresyonu
İL-6	Mononükleer fagosit, endotel hüresi, T hüresi	Timosit, karaciğer, matur B hücreler	Kostimulasyon, lenfosit artışı, osteoklast aktivasyonu, sedimentasyon artışı
İL-10	T hüresi	Mononükleer fagosit	Immun inhibisyon, IL-1, IL-12, TNF sentezinin inhibisyonu
İL-12	Makrofaj	NK hüresi, T. hüresi	Interferon sentezinin artışı, NK aktivasyonu, makrofag artışı

2.9.1. INTERLÖKİN-1 (IL-1)

Timosit yanıtını yükseltgeyen, poliklonal activator olarak mononükleer fagositlerden türeyen bir polipeptiddir (32,35-37). IL-1'in temel kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. TNF gibi IL-1 de endokrin hormon gibi etki ederek gram (-) bakteriyel sepsisten

sonra dolasimda görülür. IL-1, mononükleer fagositlerden salgılanan 2 temel polipeptidten oluşur. Bunlardan biri IL-1 α diğeri IL-1 β 'dir. Bu ikisi iki farklı genin ürünüdür. Fakat her ikisi de aynı hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve biyolojik etkileri temelde özdestir. IL-1 ailesinin 3.cü üyesine IL-1 reseptör antagonisti denir. IL-1 moleküllerinin çeşitli şekillerdeki fibroblast büyüme faktörü ile de yapısal ilişkisi vardır. Dolasimdaki IL-1 aktivitesinin çoğu IL- β 'dir. Interlökin 1 için iki farklı reseptör belirlenmiştir. Bunların her ikisi de Ig üst familyasının üyeleridir (32-34). IL-1'in biyolojik etkileri TNF ile benzerdir ve serbestleşen sitokin miktarına bağlıdır. Düşük yoğunlukta bölgesel inflamatuvar olaylara aracılık eder. Özel olarak IL-1, mononükleer fagositler ve damar endoteline etkiyle IL-1'in daha sonraki sentezini artırır ve IL-6'nin sentezini tetikler. IL-1 aynı zamanda TNF'nin bir çok inflamatuvar özelliğini de paylaşır. Örneğin IL-1 endotel hücrelerine etkiyle pıhtılaşmayı artırır. Lökositlerin biraraya yapışmasına aracılık eden yüzey moleküllerinin ekspresyonunu artırır. IL-1 direkt olarak nötrofil gibi inflamatuvar lökositleri aktive etmez. Mononükleer ve endotel hücrelerine etki ederek lökositleri aktive eden kemokinlerin sentezine neden olur. IL-1 daha yüksek miktarlarda salgılandığında, kan dolasimine girer ve endokrin etkiler gösterir. Sistemik IL-1 TNF ile birlikte ateşin oluşumuna neden olur. Karaciğer tarafından akut faz proteinlerinin sentezini artırır ve metabolik zayıflamanın başlatılmasına neden olur (33,34). IL-1, hipotalamusa etki ederek CRF'ün salınmasına neden olur. CRF'de adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını artırır. Kortikosteroidlerde IL-1 ve TNF'nin salınımını inhibe eder. Bu özellik TNF ve IL-6'da da mevcuttur. IL-1, kollajen doku üzerine etki ederek osteoklastik aktiviteyi artırır ve böylece kemik turnoverinin artmasına neden olur. Osteoblastlarda ise alkalen fosfataz aktivitesini artırır. Fibroblastların ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu sağlar. IL-1, kemik iliginde hemopoetik hücrelere etki ederek yüksek proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşumunu sağlar, TNF ile birlikte nötrofiliye neden olur. IL-1 etkileri ile TNF etkileri büyük benzerlik gösterir. Yine de bu iki sitokin arasında bir çok önemli farklar vardır:

1) IL-1'in kendisi doku zararı oluşturmaz ve TNF'nin neden olduğu doku zararını potansiyalize eder. Çok yüksek sistemik yoğunluklarda ölümcül değildir.

2) IL-1, TNF'nin inflamatuvar ve prokoagulan özelliklerini taklit etse de Schwartzman reaksiyonunda mediatör olarak TNF'nin yerini alamaz ve tümörlerin hemorojik nekrozuna neden olmaz.

3) Birçok tümör hücresi IL-1 tarafından invitro olarak eritilemez.

4) IL-1'in MHC meloküllerinin ekspresyonunu arttırıcı yeteneği yoktur.

5) IL-1, CSF'lerin kemik iligi hücrelerine etkilerini engellemekten çok güçlendirir.

IL-1, dogal olarak var olan inhibitörler içinde günümüzde bilinen tek sitokindir. Bu inhibitörlerin iyi tanımlanmasının nedeni insan mononükleer fagositleri tarafından üretilmeleridir. Dogal olarak var olan inhibitörler, yapısal olarak IL-1'e benzerler ve IL-1 reseptörlerine ba[lanırlar. Biyolojik olarak inaktiftirler. Bu şekilde IL-1'i kompetitif olarak engelleyici etkileri vardır ve bu nedenle IL-1 reseptör antagonisti (IL-1-ra) olarak adlandırılırlar. Septik sok gibi sitokinlerin asiri ve düzensiz üretildiği durumlarda, sitokin inhibitörleri biyolojik yanıt düzenleyicileri olarak kullanılabilirler. Birçok hücre kültürü çalışması ,mezenisal ve glomerüler epitel hücrelerinin IL-1 ve TNF ürettiğini göstermiştir. Bu sitokinler parakrin ve otokrin etkiyle glomerül hücrelerinde uyarıcı etki yaparak ve mezensial hücreleri uyararak prostaglandin E2 üretimi ve tip IV kollajenaz üretimi sağlarlar. IL-1 ve TNF mezensial hücrelere etkiyle IL-6, IL-8 ve kollajen sentezini başlatırlar. IL-1 böbrek epitel hücrelerine etkiyle hücre kültürlerinde tip IV kollajenin üretimine etki eder. Bu invitro veriler IL-1 ve TNF'nin yaralanma sonrası glomeruler inflamasyonun patogenezindeki olası rollerini işaret etmektedir (32,38).

2.9.2. INTERLÖKİN-6 (IL-6)

Interlökin-6 (IL-6) mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilirler . IL-6'nin en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir (32,34) .

1) IL-6 ,fibrinojen, hemopeksin,sistein proteinaz inhibitör, a1 - antikomotripsin, a2 - makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur (32,39).

2) IL-6, B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Yani B lenfositlerinin ayrılması sıralamasının geç dönemlerinde B lenfositleri için büyüme faktörü olarak rol oynar. Benzer şekilde malign plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6.yi salgılar .Bunlara ilaveten yapılan invitro çalışmalarda, IL-6'nin T hücreleri ve timositlerin kostimulatörü olarak görev yaptığı gösterilmiştir. IL-6 diğer sitokinlerle birlikte

kemik iligi hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir(40,41) .

2.9.3. INTERLÖKİN-10 (IL-10)

CD4+ yardımcı hücrelerinin TH2 alt grubu tarafından üretilir. Ayrıca bazı aktive B hücreleri, bazı TH1 hücreleri, aktive makrofajlar ve bazı non-lenfositik hücre tipleri (keratinositler) tarafından üretilir. IL-10'un iki önemli etkisi vardır. Birincisi; makrofajlar tarafından sitokinlerin (örn: TNF, IL-1, IL-12, kemokin) üretimini engellemek , ikincisi ise makrofajların T hücresi aktivasyonundaki işlevlerini engellemektir. Bu ikinci etkiyi; class II MHC moleküllerinin ve bazı ko-stimulatörlerin ekspresyonunu azatarak yapar. Bu etkilerin sonucunda, T hücresi aracılığı ile gelişen bağışıklık yanıtı inhibe edilir. Makrofajlar üzerine inhibitör etkilerine ek olarak, IL-10'un B lenfositleri üzerine uyarıcı etkileri vardır. İnsanlarda IgG4 üretimi için dönüştürücü faktör olabileceği düşünülmektedir . İlginç olarak, Epstein-Barr virus genomu IL-10'a homologdur ve viral IL-10 invitro olarak T hücresinden türeyen sitokinin aktivitesini paylaşır. Bu durumda virusun kazanılmış insan geni antiviral bağışıklığını inhibe ettiği olasılığı akla gelmektedir (32,34,42) .

2.10. Tedavi

PIH tedavisi *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* ve anaerobik bakterileride kapsayacak şekilde planlanmalıdır . Gonore ve klamidya enfeksiyonlarında hastanın eşi de tedavi edilmelidir (43,44) . Hafif olgular hastaneye yatırılmadan tedavi edilir. PIH olgularının hastaneye yatırılma endikasyonları Tablo 7'te gösterilmiştir (45,46):

Tablo 7. PIH Olgularının Hastaneye Yatırılma Endikasyonları:

Ağızdan tedaviyi uygulayamayacak hastalar (özellikle adolesan grup)
Cerrahi tanıyı ekarte edememe (apandisit gibi)
Oral tedaviyi tolere edememe
Tedaviye yanıt vermeme
Gebelik
İlaç bağımlılığı
Akut klinik tablo
Oral tedaviyi engelleyen bulantı/kusma
Tubo-ovaryan apse varlığı
Peritonit bulguları

PIH'in olumsuz sonuçlarının sık görülmesi nedeniyle gereksiz tedavi olasılığının fazla olması bu hastalık için kabul edilebilir durumdur. Hastaneye yatırılırsa ,yatırılmasada, PIH tedavisine başlanan tüm hastalar tedaviye başlandıktan 48-72 saat sonra ve tedavi bitiminde yeniden değerlendirilmelidir. Parenteral ve oral tedavilerin karşılaştırıldığı araştırmalar, iki

tedavi yönteminin de benzer etkinlikte olduğunu göstermektedir (47).Tedavide CDC'nin önerilerine göre oral tedavi uygulama süresi 14 gündür. Tedaviye başlandıktan sonra 72 saatlik izlemde belirgin iyileşme sağlanamıyorsa, tanıyı doğrulamak için tekrar değerlendirmek ve ayaktan veya hastanede parenteral tedavi gerekiyor. Anaerobik organizmalar etken olarak düşünülüyorsa metronidazole başlanmalıdır. Metronidazol ile PIH'de sıklıkla ilişkili olan bakteriyel vajinoz da tedavi edilmiş olur (48).

Oral rejim A: Seftriakson 250 mg IM tek doz + doksisisiklin 100 mg oral, günde 2 kez ± metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez.

Oral rejim B: Sefoksitin 2 g IM tek doz ve 1 g oral probenesid ile birlikte + doksisisiklin 100 mg oral günde 2 kez ± metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez.

Oral rejim C: Bir diğer parenteral 3. jenerasyon sefalosporin + doksisisiklin 100 mg oral, günde 2 kez ± metronidazol 500 mg oral, günde 2 kez.

Parenteral uygulama:

Rejim A: Sefotetan 2 g IV 12 saatte bir veya sefoksitin 2 g IV 6 saatte bir + doksisisiklin 100 mg oral veya IV her 12 saatte bir.

Rejim B: Klindamisin 900 mg IV 8 saatte bir + gentamisin IV veya IM yükleme dozu (2 mg/kg) daha sonra idame dozu (1.5 mg/kg) 8 saatte bir (8 saatte bir yerine günlük tez doz gentamisin uygulanabilir).

Alternatif parenteral rejim: Ampisilin/sulbaktam 3 g IV 6 saatte bir + doksisisiklin 100 mg oral veya IV 12 saatte bir.

Rejim A, B veya alternatif rejim ile önemli klinik düzelme sağlandıktan sonra en az 24 saat devam edilir ve toplam 14 günlük tedavi doksisisiklin 100 mg oral günde 2 kez veya klindamisin 450 mg oral günde 4 kez olmak üzere tamamlanır.

N. gonorrhoeae enfeksiyonunda tedavi seçenekleri:

Sefksim 400 mg, oral, tek doz

Seftriakson 250 mg, IM, tek doz

Siprofloksasin 2 gr, oral, tek doz

Ofloksasin 400 mg, oral, günde 2 kez, 14 gün süreyle

Klamidya enfeksiyonunda tedavi seçenekleri:

Doksisiklin 100 mg, oral, günde 2 kez, 7 gün süreyle

Tetrasiklin 500 mg, oral, günde 4 kez, 7 gün süreyle

Azitromisin 1gr, oral, tek doz

Ofloksasin 400 mg, oral, günde 2 kez, 14 gün süreyle

Anaerobik enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri:

Metronidazol 500 mg, oral, günde 2 kez, 10 gün süreyle

Ornidazol 250 mg, oral, günde iki kez ikiser tablet, 10 gün süreyle

PIH'in tedavisine yanıt ateşin olmaması , lökosit sayısının normale dönmesi , abdominal hassasiyetin geçmesi , pelvik organ hassasiyetinin azalması şeklinde belirlenir. Tedaviye yanıt genellikle 3 günde ortaya çıkar, tuboovaryan apseli hastalarda daha uzun sürebilir. Tüm hastalara HIV testi yapılmalıdır.N.gonore ve Cl.trachomatis testleride tekrarlanmalıdır.

TOA tedavisinde ilk secenek antimikrobiyal tedavidir. Genelde polimikrobiai olduğundan dolayı tekli antibiotik tedavisi mumkun olmamakta, ikili ve üçlü tedavi uygulanmaktadır. Antibiotik tedavisi başarısız olursa radyolojik girişimlerle: transvaginal ultrason eşliğinde ya da transrektal ultrason eşliğinde pelvik apse aspirasyonu ; perkutan veya transperineal apse drenajı , transgluteal apse drenajı (derin abselerde) yapıla bilir.

2.10.1.PIH tedavisinde cerrahi yaklaşımlar:

İki temel cerrahi yöntem laparoskopi ve laparotomidir. Laparoskopi, laparotomiye göre daha konservatif olması açısından tercih edilir. Rüptüre tubo-ovaryan apse ve ciddi peritonit durumlarında laparoskopide görülebilen enfekte bölge varsa irrigasyon ve drenaj yapılabilir . Günümüzde akut PIH tedavisinde histerektomi ve bilateral salpingooforektomi çok nadir uygulanan laparatomik yöntemlerdir. Eger apse geniş ise (8 cm ve daha fazla çapli),over korumanin mümkün olmadığı durumlarda histerektomi+bilateral salpingooforektomi düşünülmelidir (49,50).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Ocak 2015-aralık 2015 dönemleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran CDC kriterlerine göre majör kriterlerden ikisine eşlik eden en az bir minör kriteri olan 10 PİH tanısı almış ve beraberinde ultrasonografide ve/veya tomografide adneksiyel kitle izlenen 10 TOA tanısı almış hastalar ,19 kontrol grubu hastası çalışmaya dahil edildi . Menametroraji veya postmenapozal kanama nedeniyle endometrial biyopsi planlanan hastalar kontrol grubunu oluşturdu . Çalışmaya jinekolojik malignitesi olan , immunosupresif tedavisi alan, antibiyotik veya kortikosteroid veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç tedavisi alan hastalar dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen PİH, TOA ve kontrol grubu olgularından bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılarak onayları alındı.

PIH tanısı almış hastalar hastanede 24 saat ateşsiz dönemi olana kadar intravenöz antibiyotik tedavisi aldı, hastaneden taburcu olduktan sonra antibiyoterapi 14 güne tamamlandı . Antibiyotik tedavisinin bitiminde endoservikal dokuda sitokin düzeyleri tekrar değerlendirildi . PİH ve TOA tanısı almış hastalardan 4'ünde RIA mevcuttu. PİH olgularının tümü antibiyotik tedavisine cevap verirken, TOA olgularının %20'sine laparotomi ile apse drenajı yapılmıştır.

Sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ,IL-10 düzeyleri endoservikal-endometriyal dokuda ELIZA ile çalışıldı. Hastalardan tedavi öncesi ve sonrası 4 nolu karmen kanül ile endoservikal-endometrial dokudan 0,5 ml örnek alınıp,örnekten tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere toplamda 2 kez sitokin düzeylerine bakıldı .

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun antekubital brakial veninden vacutainer kullanılarak biyokimya tüpüne kan örneği alındı. Biyokimya tüpüne alınan materyal 3000 xg de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum ependorfa alınıp çalışma gününde kullanılmak üzere -80°C ye kaldırıldı. Çalışma gününde ependorflar oda ısısına getirilerek donmuş halde olan serumların erimesi sağlandı. Serum örneklerinde Lokosit, Notrofil , CRP , Hemoglobin parametreleri çalışıldı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundan endometrial doku örnekleri alındı. Doku örnekleri PBS (Phosphate Buffer Saline, pH:7.4) çözeltisi ile homojenize edildi. Tüm doku örneklerinde Bradford metodu ile total protein miktarı spektrofotometre ile ölçüldü .

3.1. Test Protokolü:

- Kit ve numuneler oda ısısına getirildi.
- Kit içerisinden çıkan antikor kaplı mikroplak yıkama solusyonu ile 400 µl de 2 defa yıkandı. Yıkama işlemi için wash buffer belirtilen prosedüre göre hazırlandı.
- Kit içerisinde liyofilize halde gelen standartlar, prosedüre uygun olacak şekilde dilüe edildi.
- Antikor ile kaplanmış olan kuyucuklara standartlar ve numunelerden 100 µL konuldu.
- Daha sonra tüm kuyucuklara Biotin konjugat 50 µL pipetlendi. Mikroplak çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrası kuyucuklar elde edilen bu yıkama tamponuyla 3 kere, 350 µL ile yıkandı.
- Kit prospektüsünde belirtilen oranda hazırlanan Streptavidin HRP tüm kuyucuklara 100 µL pipetlendi. Mikroplak çalkalayıcı üzerinde 1 saat inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrası kuyucuklar elde edilen bu yıkama tamponuyla 3 kere, 350 µL ile yıkandı.
- Tüm kuyucuklara 100 µL TMB substrate pipetlendi. Mikroplak ışık görmeyecek şekilde oda ısısında 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- Reaksiyonun durdurulması için 10 dakika sonunda stop solusyon çözeltisinden 50 µL kuyucuklara eklenerek ELISA okuyucusunda (Thermo Scientific,USA) 450 nm de absorbansları okundu.

Hesaplama:

- Standartların absorbansı belirlenerek x ekseninde absorbans, y ekseninde konsantrasyon olacak şekilde lin-log ve log-log grafikler elde edilip sonuçlar pg/ml şeklinde ifade edildi.

3.2. İstatistiksel Analiz :

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal Walli testi kullanıldı.

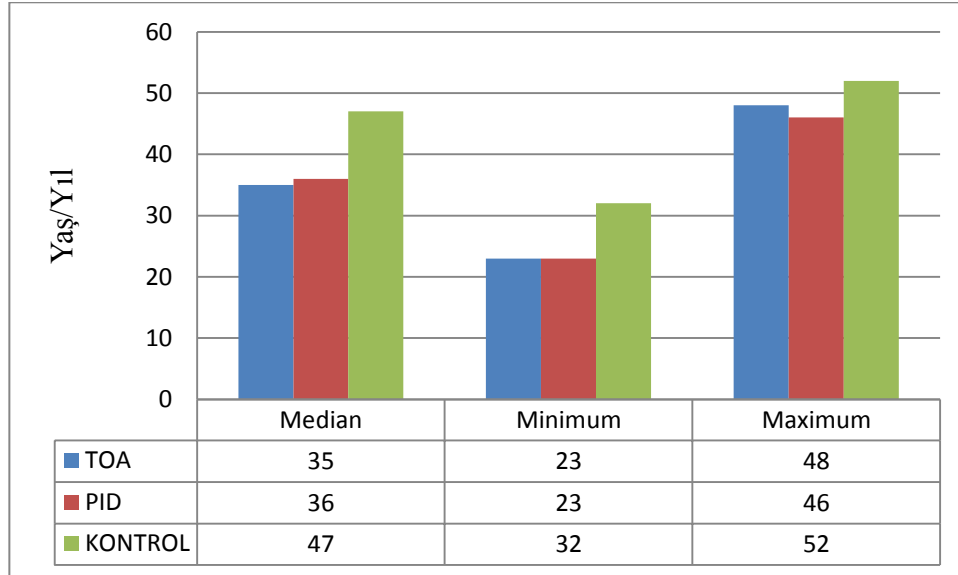
Örnekleme hesabında IL-6 değişkeni ve ek değişkenler için maksimum beklenen fark 35 birim olacak şekilde $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde %80 power elde etmek için her bir grupta 20 vaka olması planlanmıştır. Ancak klinimize yeterli başvuru olmaması,45 yaş üstü bazı hastaların tedavi sürecinde total histerektomi olması nedeniyle kontrol endoservikal – endometrial doku alınamaması ve de bazı hastaların kontrole gelmemesi ya da kontrol doku örneklemesini reddetmesi nedenlerinden dolayı çalışma toplamda 10 pelvik inflamatuvar hastalık tanısı olan hasta,10 tuboovaryen apse tanısı olan hasta ve 19 kontrol grubu hastası olunca sonlandırıldı .

Çalışmamızın Pelvik inflamatuvar hastalıkda (PIH) serumda ve endoservikal akıntıda IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin değerlendirilmesi ismi ile 02/07/2014 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır. Numarası:11/24.

4. BULGULAR

Yapılan Kruskal-Wallis Testine göre TOA olgularinin yaş ortalaması 35 (23-48) , PIH olgularinin yaş ortalaması 36 (23-46) , kontrol grup olgularinin yaş ortalaması 47 (32-52) olarak tespit edilmiştir. TOA ve PIH olgularının yaş aralığı arasında fark izlenmemiştir. TOA, PIH ve kontrol grubu olgularının yaş aralığı şekil 4’de gösterilmiştir.

Şekil 4. TOA, PIH ve Kontrol Grubu Olgularının Yaş Aralığı



TOA ve PIH olgularla kontrol grubu olgulari arasında gravida ve parite açısından kıyaslamalara bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

TOA olgularinin serumda Lökosit düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 15700 /ml (± 6600) , tedavi sonrası 8700/ml (± 2700) tespit edilmiştir. TOA olgularinin serumda Lökosit düzeyi ile tedavi sonrası Lökosit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,005$). PIH olgularinin serumda Lökosit düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 10000 /ml (± 6200) , tedavi sonrası 7300 /ml (± 1500) tespit edilmiştir. PIH olgularinin

serumda Lökosit düzeyi ile tedavi sonrası Lökosit düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,09$).

TOA olgularının serumda Nötrofil düzeylerinin ortalama oranı (%) tedavi öncesi 83% ($\pm 11\%$) , tedavi sonrası 60 % ($\pm 11\%$) tespit edilmiştir. TOA olgularının serumda Nötrofil düzeylerinin ortalama oranı (%) ile tedavi sonrası oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,005$). PIH olgularının serumda Nötrofil düzeylerinin ortalama oranı (%) tedavi öncesi 64 % ($\pm 12\%$), tedavi sonrası 54 % ($\pm 6\%$) tespit edilmiştir. PIH olgularının serumda Nötrofil düzeylerinin ortalama oranı ile tedavi sonrası oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,059$).

TOA olgularının serumda CRP düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 19 mg/dl (± 14) , tedavi sonrası 0,8 mg/dl ($\pm 0,8$) tespit edilmiştir. TOA olgularının serumda CRP düzeyi ile tedavi sonrası CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,005$). PIH olgularının serumda CRP düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 1,5 mg/dl (± 10) , tedavi sonrası 0,3 mg/dl ($\pm 0,3$) tespit edilmiştir. PIH olgularının serumda CRP düzeyi ile tedavi sonrası CRP düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,007$).

TOA ve PIH olgularında tedavi önceki ve tedavi sonraki serumda Lokosit, Nötrofil, CRP düzeylerinin dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. TOA , PIH , Kontrol Olgularında Tedavi Önceki ve Tedavi Sonraki Serumda Lokosit, Nötrofil, CRP Düzeylerinin Dağılımı

Belirteçler		TOA	PIH
Lökosit x10 ³ /ml	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	13,6(6,9-28)	10(3,3-26)
	Tedavi sonrası ortalama (min-max)	8,2(5-14)	7,8(4-9,4)
	p	0,005	0,09
Nötrofil %	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	83(63-95)	64(45-84)
	Tedavi sonrası ortalama (min-max)	60(29-75)	54(41-64)
	p	0,005	0,059
CRP mg/dl	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	22(0,2-42)	1,5(0,2-29)
	Tedavi sonrası ortalama (min-max)	0,6(0-3)	0,3(0-1)
	p	0,005	0,007

TOA olgularının serumda Hemogloblin düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 11gr/dl ($\pm 1,3$) , tedavi sonrası 11,3 gr/dl ($\pm 1,3$) tespit edilmiştir. TOA olgularının serumda Hemogloblin düzeyi ile tedavi sonrası Hemogloblin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,9$). PIH olgularının serumda Hemogloblin düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 12,3 gr/dl ($\pm 1,6$) , tedavi sonrası 11,7 gr/dl ($\pm 1,5$) tespit edilmiştir. PIH olgularının serumda Hemogloblin düzeyi ile tedavi sonrası Hemogloblin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,1$). TOA ve PIH olgularında tedavi önceki ve tedavi sonraki serumda Hb düzeyleri Tablo 9’de gösterilmiştir.

Tablo 9. TOA , PIH , Kontrol Olgularında Tedavi Önceki ve Tedavi Sonrası Serumda Hb Düzeyleri

Hb gr/dl		TOA	PIH
	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	11(8,6-13)	12(9-15)
	Tedavi sonrası ortalama (min-max)	11,5(8,5-12,8)	12(9-13,6)
	p	0,9	0,1

TOA olgularının endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-1 β düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 296 pg/ml (\pm 145) , tedavi sonrası 110 pg/ml (\pm 89) saptanmıştır. TOA olgularının doku örneklerinde IL-1 β düzeyinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası IL-1 β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,005). PIH olgularının endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-1 β düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 227 pg/ml (\pm 113) , tedavi sonrası 199 (\pm 190) pg/ml tespit edilmiştir. PIH olgularının doku örneklerinde IL-1 β düzeyinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası IL-1 β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,3) .

TOA olgularının endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-6 düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 115 pg/ml (\pm 54) , tedavi sonrası 46 pg/ml (\pm 28) tespit edilmiştir. TOA olgularının doku örneklerinde IL-6 düzeyinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası IL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,005). PIH olgularının endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-6 düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 96 pg/ml (\pm 40) , tedavi sonrası 40 pg/ml (\pm 25) tespit edilmiştir. PIH olgularının doku örneklerinde IL-6 düzeyinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası IL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,005).

TOA olgularının endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-10 düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 220 pg/ml (\pm 80) , tedavi sonrası 92 pg/ml (\pm 53) tespit edilmiştir. TOA olgularının doku örneklerinde IL-10 düzeyinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası IL-10 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,005). PIH olgularının

endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-10 düzeylerinin ortalaması tedavi öncesi 203 pg/ml (± 74) , tedavi sonrası 99 pg/ml (± 52) tespit edilmiştir. PIH olgularının doku örneklerinde IL- düzeyinin tedavi öncesi ile tedavi sonrası IL-10 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,005$).

TOA ve PIH olgularında doku örneklerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası IL-1 β , IL-6, IL-10 düzeylerinin dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. TOA ve PIH Olgularında Doku Örneklerinde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası IL-1 β , IL-6, IL-10 Düzeylerinin Dağılımı

Belirteçler		TOA	PIH
IL-1 β pg/ml	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	257(33-540)	206(133-531)
	Tedavi sonrası ortalama(min-max)	83(12-307)	106(32-559)
	p	0,005	0,3
IL-6 pg/ml	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	104(32-2-11)	91(44-185)
	Tedavi sonrası ortalama(min-max)	40(8-95)	32(11-87)
	p	0,005	0,005
IL-10 pg/ml	Tedavi öncesi ortalama (min-max)	224(83-369)	184(107-318)
	Tedavi sonrası ortalama(min-max)	89(19-177)	84(22-193)
	p	0,005	0,005

Kontrol grubu olgularının serumda Lökosit düzeylerinin ortalaması 8000 /ml (± 2400) tespit edilmiştir. PIH ve TOA olgularını kapsayan tüm hastaların tedavi öncesi serumda Lökosit düzeyleri ile kontrol grubu olguların serumda Lökosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,003$)

Kontrol grubu olgularinin serumda Nötrofil ortalama oranı %57 (\pm %30) tespit edilmiştir. PIH ve TOA olgularını kapsayan tüm hastaların tedavi öncesi serumda Nötrofil ortalama oranı (%) ile kontrol grubu olguların serumda Nötrofil yüzde oranı (%) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,001$).

Kontrol grubu olgularinin endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-1 β düzeylerinin ortalaması 127 pg/ml (\pm 31) tespit edilmiştir. PIH ve TOA olgularını kapsayan tüm hastaların tedavi öncesi endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-1 β düzeyleri ile kontrol grubu olguların endoservikal-endometrial doku IL-1 β düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0003$).

Kontrol grubu olgularinin endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-6 düzeylerinin ortalaması 42 pg/ml (\pm 14) tespit edilmiştir. PIH ve TOA olgularını kapsayan tüm hastaların tedavi öncesi endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-6 düzeyleri ile kontrol grubu olguların endoservikal-endometrial doku IL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,00005$).

Kontrol grubu olgularinin endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-10 düzeylerinin ortalaması 102 pg/ml (\pm 10) tespit edilmiştir. PIH ve TOA olgularını kapsayan tüm hastaların tedavi öncesi endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-10 düzeyleri ile kontrol grubu olguların endoservikal-endometrial doku IL-10 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,00005$).

PIH ve TOA olgularını kapsayan tüm hastaların tedavi öncesi serumda Lökosit ve Nötrofil ve endometrial-endoservikal dokuda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin kontrol grubuyla kıyasla anlamlılık farkları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. PIH ve TOA Olgularini Kapsayan Tüm Hastaların Tedavi Öncesi Serumda Lökosit ve Nötrofil ve Endometriyal-Endoservikal Dokuda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Kıyasla Anlamlılık Farkları

Grublarda ortalama (min-max)	Lökosit x10*3/ml	Nötrofil %	IL-1 β pg/ml	IL-6 pg/ml	IL-10 pg/ml
Kontrol	7,5(5-13)	57(41-70)	124(73-177)	39(14-65)	98(47-150)
Hasta (TOA+PIH)	12,2(3-28)	71(45-95)	241(33-540)	101(32-211)	215(83-369)
p	0,003	0,001	0,0001	0,00005	0,00005

TOA ve PIH olgularinin tedavi sonrası ve kontrol grubu olgularinin serumda Lökosit ve Nötrofil yüzdesi ve endoservikal-endometrial doku örneklerinde IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. PIH ve TOA Olgularini Kapsayan Tüm Hastaların Tedavi Sonrası Serumda Lökosit ve Nötrofil ve Endometriyal-Endoservikal Dokuda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 Düzeylerinin Kontrol Grubuyla Kıyasla Anlamlılık Farkları

Grublarda ortalama (min-max)	Lökosit x10*3/ml	Nötrofil %	IL-1 β pg/ml	IL-6 pg/ml	IL-10 pg/ml
Kontrol	7,5(5-13)	57(41-70)	124(73-177)	39(14-65)	98(47-150)
Hasta (TOA+PIH)	7,8(4,7-14)	56(29-79)	99(12-559)	37(8-95)	87(19-193)
p	0,7	0,6	0,2	0,7	0,7

5. TARTIŞMA

Pelvik inflamatuvar hastalığı olan hastalarda en sık görülen şikayet olan karın ağrısı diğer jinekolojik, gastrointestinal ve üriner sisteme ait patolojilerde de oldukça sık görülen bir şikayettir. Hastalığa özgü spesifik bulgu ve belirtilerin olmaması nedeniyle çoğu zaman tanıda gecikilmektedir. Altın standart tanı yöntemi laparoskopi olmakla beraber kadın doğum pratiğinde tanısız laparoskopi yaygın olarak kullanılmamaktadır. Schindlbeck ve arkadaşlarının yaptığı 73 PIH ya da TOA olgusunu içeren çalışmada pelvik veya TOA'si saptanan, ayrıca tanılarını dışlanamadığı ve 72 saatlik antibiyoterapiye rağmen klinik şikayetler ve enfeksiyon parametrelerinde değişiklik olmayan hastalarda laparoskopi ile değerlendirme önermişlerdir (51) . Sözü geçen çalışmada 73 hastadan 58'ine laparoskopi veya laparotomi yapılmıştır. Bizim çalışmamızda PIH olgularının tümü antibiyotik tedavisine cevap verirken, TOA olgularının %20'sine laparotomi ile apse drenajı yapılmıştır.

Bunun yanı sıra PIH tanısında CRP, sedimentasyon, lökosit ve nötrofil sayısı gibi özgün olmayan plazma belirteçleri kullanılmaktadır. Bu belirteçler sadece PIH'a özgü değildir. Bu nedenlerden dolayı PIH tanısının daha erken dönemde konulabilmesi için yeni belirteçler aranmaktadır. Biz de bu çalışmada bu özgün olmayan belirteçlerle birlikte, enfeksiyon sürecinde inflamatuvar ve immün yanıtların düzenlenmesinde rolü olan sitokin düzeylerini değerlendirdik.

PIH polimikrobiyal bir enfeksiyondur. Bevan ve arkadaşlarının (2) 147 PIH olgusunu içeren çalışmalarında olguların %14.4'ünde *N. gonorrhoeae* ve % 38.5'inde *Cl. trachomatis* saptamışlardır. Diğer mikrobiyal etkenler anaerobik gram negatif çomaklar, *Gardnerella vaginalis* , *Escherichia coli* ve *Peptostreptococcus* 'lardır (1,2). Yaygın olarak görülen bu etkenlerin dışında başka mikroorganizmalar da PIH'a neden olabilir. Özellikle hastalık belirtilerinin çok belirgin olmadığı hastalarda tanı konulması zor olabilmektedir. Bu nedenden dolayı tanıya yardımcı olması için invazif olmayan plazma belirteçlerinin bulunması önem arz etmektedir.

Peiper ve arkadaşlarının yaptığı 120 akut PIH olgusunu içeren çalışmada hastaların laboratuvar testleri incelenmiştir. PIH'ın kesin teşhisinde endometriyal biyopsi ya da laparoskopi kullanmışlardır (52). Çalışmada artmış plazma lökosit, sedimentasyon, CRP ve

vajinal lökosit sensitivitesini sırasıyla %57, %70, %71 ve %78 olarak bulmuşlardır. Ama bu laboratuvar testlerden hiçbirinin üst genital yolu enfeksiyonu için patognomik olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda TOA olgularının tedavi öncesi serumdaki lökosit , nötrofil ve CRP duzeyleri artmış olarak bulundu . TOA olgularında tedavi öncesi 15700/ml (± 6600) olan ortalama lökosit değerleri tedavi sonrasında 8700/ml 'e (± 2700) gerilemiştir. Tedavi öncesi lökosit düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). TOA olgularında tedavi öncesindeki ortalama nötrofil yüzdesi % 80 (± 11) iken tedavi sonrasında % 56'lara (± 13) gerilemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). TOA olgularında tedavi öncesi ortalama CRP düzeyleri 19 mg/dl (± 14) olarak bulunmuş, tedavi sonrasında 0,8 mg/dl'e (± 0.8) gerilemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

PIH olgularında tedavi öncesi 10000/ml (± 6000) olan ortalama lökosit değerleri tedavi sonrasında 7300/ml 'e (± 1500) gerilemiştir. Tedavi öncesi lökosit düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). PIH olgularında tedavi öncesindeki ortalama nötrofil yüzdesi % 64 (± 12) iken tedavi sonrasında % 54'lara ($\pm 6,7$) gerilemiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). PIH olgularında tedavi öncesi ortalama CRP düzeyleri 7 mg/dl (± 10) olarak bulunmuş, tedavi sonrasında 0,3 mg/dl'e (± 0.3) gerilemiştir. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

TOA, pelvik inflamatuvar hastalığın daha şiddetli bir formu olduğundan PIH grubuna göre bu üç serum belirteci de yükselmiş olarak bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre CRP her iki hastalık için de bir serum belirteci olarak kullanılabilir.

Enfeksiyon sürecinde, sitokinlerin inflamatuvar ve immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rolü vardır (5,6). Proinflamatuvar sitokin düzeylerinin makrofaj veya nötrofil fonksiyonlarını düzenlediği bildirilmiştir (53). IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α gibi prom inflamatuvar sitokinler inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve başlama sürecinde etkindir (6). Ayrıca bazı inflamatuvar hastalıkların oluşumunda katkıda bulunabilir (6).

Shun-An Lee ve arkadaşlarının (54) PİH olgularını içeren çalışmasında tedavi öncesi sitokin düzeylerinin tedavi sonrası değerlerine kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlardır . Ancak sağlıklı kadınlar ve tedavi öncesi PIH olguları arasında

plazma IL-8 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bu sonuçlar doğrultusunda bu sitokinlerin artmış düzeylerinin PIH sürecinin progresyonuna katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Dolayısıyla, plazma proinflamatuvar sitokinlerinin artmış ekspresyonu, PIH'ın artmış inflamatuvar hücre yanıtının bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda TOA olgularında tedavi öncesi 296 pg/ml (± 145) olan ortalama İL-1 β değerleri tedavi sonrasında 110 pg/ml 'e (± 89) gerilemiştir. Tedavi öncesi İL-1 β düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p < 0.05$). PIH olgularında tedavi öncesi 227 pg/ml (± 113) olan ortalama İL-1 β değerleri tedavi sonrasında 199 pg/ml 'e (± 190) gerilemiştir. Tedavi öncesi İL-1 β düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Lee ve arkadaşlarının (54) çalışmalarında belirtmiş olduğu gibi sitokinlerin artmış düzeyleri hastalığın progresyonuna katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da buna paralel bir şekilde artmış doku İL-1 β düzeyleri TOA olgularında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçlar göz önüne alındığında doku İL-1 β düzeyleri TOA olgularında bir belirteç olarak kullanılabilir.

IL-6 bazı viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların kontrolünde gereklidir (53) ve akut faz reaksiyonunun majör belirleyicisidir (55). IL-6-kusurlu farelerde makrofajlar ve nötrofiller enfeksiyonlara yanıt vermemiştir (53). Tortorella ve arkadaşlarının histolojik olarak kronik endometrit tanısı konulan vakaların dahil edildiği çalışmada IL-1 β , IL-6, ve TNF- α düzeylerinin menstrual kanda belirgin olarak yükselmiş bulmuşlardır (56). Ayrıca IL-6/ TNF- α oranının da yükselmiş olması kronik endometritin önemli bir göstergesi olduğunu bildirmişlerdir.

Lee ve arkadaşlarının (54) çalışmada 41 PIH olgusunda tedavi öncesi IL-6 oranındaki artış, lökosit sayısı, nötrofil ve CRP düzeyi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular IL-6'nın enfeksiyona yanıtta nötrofiller için gerekli bir kontrol olduğunu gösteren çalışmalarla (53,55) uyumlu bulunmuştur. İnflamasyonun spesifik olmayan belirteci olan CRP'nin, doku hasarına yanıt olarak karaciğerde üretilen majör bir akut faz proteini olduğu belirtilmiştir (57). IL-6 CRP'nin majör düzenleyicisidir (58). PIH'da IL-6'nın, lökosit, nötrofil veya CRP üretimini düzenleyerek hasara yanıtta önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (53). Bizim çalışmamızda TOA olgularında tedavi öncesi 115 pg/ml (± 54) olan ortalama İL-6 değerleri tedavi sonrasında 46 pg/ml 'e (± 28) gerilemiştir. Tedavi öncesi İL-6 düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark saptanmıştır ($p<0.05$). PIH olgularında tedavi öncesi 96 pg/ml (± 40) olan ortalama İL-6 değerleri tedavi sonrasında 40 pg/ml 'e (± 25) gerilemiştir. Tedavi öncesi İL-6 düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). IL-6'nın enfeksiyona yanıtı düzenleyen bir belirteç olduğu gözönünde bulundurulursa, TOA ve PIH olgularında doku düzeyleri hem tanıda hem de hastalığın progresyonunun öngörüsünde bir belirteç olarak kullanılabilir.

Kuo-Shuen Chen ve arkadaşlarının (59) 40 PIH olgusunu kontrol grubu ($n=50$) ile karşılaştırdığı çalışmada serumda T helper-1 hücrelerin sekrete ettiği IFN- γ , IL-2 ve T helper-2 hücrelerin sekrete ettiği IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 düzeyleri araştırılmıştır. PIH olgularında kontrol grubuyla kıyaslandığında Th-1 hücrelerin sekrete ettiği IFN- γ düzeyinin arttığı, IL-2 düzeyinin azaldığı, ama Th-2 hücrelerin sekrete ettiği IL-5 ve IL-10 düzeylerinin arttığı rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise TOA olgularında tedavi öncesi 220 pg/ml (± 80) olan ortalama İL-10 değerleri tedavi sonrasında 92 pg/ml 'e (± 53) gerilemiştir. Tedavi öncesi İL-10 düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0.05$). PIH olgularında tedavi öncesi 203 pg/ml (± 74) olan ortalama İL-10 değerleri tedavi sonrasında 99 pg/ml 'e (± 52) gerilemiştir. Tedavi öncesi İL-10 düzeyleri ile tedavi sonrasındaki düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). IL-10'nun enfeksiyona yanıtı düzenleyen bir belirteç olduğu gözönünde bulundurulursa, TOA ve PIH olgularında doku düzeyleri hem tanıda hem de hastalığın progresyonunun öngörüsünde bir belirteç olarak kullanılabilir.

PIH'in erken tanısında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde CRP ve interlökinler dışında çok sayıda biyomarker çalışılmıştır. Bunlar içerisinde Pentaxin 3 (PTX3), E-cadherin, myeloperoxidase, stromal cell-derived factor (SDF-1) ve matrix metalloproteinase-9 (MM-9)/MM-2 oranı PIH tanısında potansiyel kullanılacak biyomarkerler olarak düşünülebilir (60).

Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma PIH, TOA ve doku IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Daha önceki çalışmalarda TOA grubu PIH'dan ayrı olarak çalışılmamıştır. Halbuki, TOA PIH'ın daha şiddetli bir formudur ve sitokinlerin inflamatuvar süreçlerde hastalık progresyonu üzerindeki etkileri düşünülürse TOA grubunu PIH'dan ayrı bir grup olarak değerlendirmek gerektiğini düşünmekteyiz. Endoservikal-endometrial doku IL-6 ve IL-10 tedavi öncesi düzeyleri hem TOA hem de PIH grubunda

tedavi sonrası değerlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PIH grubundan farklı olarak, TOA grubunda tedavi öncesi IL-1 β düzeyleri tedavi sonrası değerlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum belirteçleri arasında tedavi öncesi CRP düzeyleri hem PIH, hem de TOA grubunda tedavi sonrası değerlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak yapılan çalışmalarda CRP sensitivitesi %71 olarak bulunmuştur (51,52,54). Ayrıca bizim çalışmamızda her bir grupta 20 vaka olması planlanmıştır. Ancak kliniğimize yeterli başvuru olmaması,45 yaş üstü bazı hastaların tedavi sürecinde total histerektomi olması nedeniyle kontrol endoserviikal – endometrial doku alınamaması ve de bazı hastaların kontrole gelmemesi ya da kontrol doku örneklemesini reddetmesi nedenlerinden dolayı çalışma toplamda 10 pelvik inflamatuvar hastalık tanısı olan hasta,10 tuboovaryen apse tanısı olan hasta ve 19 kontrol grubu hastası olunca sonlandırıldı. Çalışmamızda CRP düzeylerinin hem PIH, hem de TOA grubunda tedavi sonrası değerlere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmasının sebebi yetersiz olgu sayısı da sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak, IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri PIH patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinlerin doku düzeylerinin belirlenmesi PIH tanısında ve hastalığın progresyonunun öngörüsünde yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir.

6. SONUÇ

PIH polimikrobiyal bir hastalıktır , endoservikte başlayarak enfeksiyon uterus, overler, fallop tüpleri ve pelvik peritonuda tutabilir. Tanı ve tedavide gecikilmesi apse oluşumu , uzun dönemde fertilitate kaybı ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen kronik pelvik ağrı gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. Serumda CRP, lökosit yüksekliği tanıyı destekler, ama hafif ve orta düzeyde PIH de genellikle normal izlenir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda çoğunlukla sitokinlerin serumdaki düzeyleri belirlenmiştir, ancak PIH bölgesel olarak başlayan inflamatuvar bir süreç olduğundan sitokinlerin dokuda bakılması PIH tanısını daha erken ve hızlı teşhis etmemizi sağlayabilir ve klinik pratikte tanıda kullanılabilir . Sonuç olarak, IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri PIH patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu sitokinlerin doku düzeylerinin belirlenmesi PIH tanısında ve hastalığın progresyonunun öngörüsünde yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Dayan L. Pelvic inflammatory disease. *Aust Fam Physician* 2006;35:858–62.
2. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Ridgway GL, Siddle NC. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:407–14
3. Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1–94.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Taiwan, 2007.
5. Cavaiillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaiillon N, Kirsch SJ, Warren HS. Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1990;58:2375–82.
6. Billiau A. Interferon-gamma: biology and role in pathogenesis. *Adv Immunol* 1996;62:61–130.
7. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348–57
8. Paludan SR. Interleukin-4 and interferon-gamma: the quintessence of a mutual antagonistic relationship. *Scand J Immunol* 1998;48:459–68.
9. De Kroon CD, de Jong LW. The practice guideline ‘pelvic inflammatory disease’ (first revision) from the Dutch College of General Practitioners; a response from the perspective of gynaecology. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:732–4
10. Washington AE1, Aral SO, Wølner-Hanssen P, Grimes DA, Holmes KK. Assessing risk for pelvic inflammatory disease and its sequelae. *JAMA*. 1991 Nov 13;266(18):2581-6.
11. Paavonen J, Molander P. Pelvic inflammatory disease. *Gynecology*, Third Edition, Ed: RW Shaw, WP Soutter, SL Stanton. Churchill Livingstone, p 891
12. Paavonen J, Molander P. Pelvic inflammatory disease. *Gynecology*, Third Edition, Ed: RW Shaw, WP Soutter, SL Stanton. Churchill Livingstone, p 891.
13. Kelly AM, Ireland M, Aughey D. Pelvic inflammatory disease in adolescents: High incidence and recurrence rates in an urban teen clinic. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17(6):383-8.

14. Bornstein J, Lakovsky Y, Lavi I, et al: The classic approach to diagnosis of vulvovaginitis: a critical analysis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 9:105, 2001 [PMID: 11495550]
15. Keith LG, Berger GS, Edeleman DA, Newton W, Fullan N, Bailey R, Friber J. On the causation of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1088.
16. Mc Cormack WM. Pelvic inflammatory disease. *New Engl J Med* 1994;330: 115-119.
17. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA, Bass DC, Sweet RL, Rice P, Richter HE. Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004;104(4):761-9.
18. Ness RB, Hillier SL, Kip KE, Richter HE, Soper DE, Stamm CA, McGregor JA, Bass DC, Rice P, Sweet RL. Douching: Pelvic inflammatory disease, and incidental gonococcal and chlamydial genital infection in a cohort of high-risk women. *Am J Epidemiol* 2005;161(2):186-95.
19. Sam JW, Jacobs JE, Birnbaum BA: Spectrum of CT findings in acute pyogenic pelvic inflammatory disease. *Radiographics* 22:1327, 2002 [PMID: 12432105]
20. Achilles SL, Amortegui AJ, Wiesenfeld HC: Endometrial plasma cells: do they indicate subclinical pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis* 32:185, 2005 [PMID: 15729157]
21. Molander P, et al. Laparoscopic management of acute pelvic inflammatory disease. *J Amer Assoc Gynecol Laparoscopy* 2000;7:107-110.
22. Hadgu A, Westrom L, Brooks CA, et al: Predicting acute pelvic inflammatory disease: a multivariate analysis. *Am J Obstet Gynecol* 155:954, 1986 [PMID: 3535519]
23. Benigno,B.B.: Pelvic inflammatory Disease Including Gonorrhoea. *Scierra, Gynecology and Obstetrics* . 1985. 1:44:1-10
24. Mattingly , R.F., Thompson, J.D.: *The Linde's Operative Gynecology*. 1985; 13: 287-302
25. Novy , M.J.: Infection as a cause of infertility. *Scierra , Gynecology and obstetrics*. 1985, 5; 57:8-16.
26. Ito H, Uno H, Suzuki H, Inoue K, Choi KY, Kawamura C, Inariba H, Okamura M. Ten cases of Fitz-Hugh-Curtis syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2005;94(1):135-7.
27. Takeshita T, Shima H, Oishi S, Machida N, Kashima R, Ohno S, Uchiyama K. Fitz-Hugh-Curtis syndrome: Hepatic capsular enhancement and diffuse gallbladder wall thickening on contrast-enhanced CT. *Intern Med* 2004;43(7):632-3.
28. Tabak F. Enfeksiyon Hastalıkları, Nobel tıp kitabevleri, 2.baskı, 2003, s.196-197.

29. Jacobson L, Weström L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 1969 Dec 1;105(7):1088–1098.
30. Berstein, R., Kennedy, W.R., Waldron, J. Acute pelvic inflammatory disease: A clinical follow-up. *International Journal of Fertility* . 1987. , 32:229
31. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, et al. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1503–1509
32. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
33. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In : Stites DP, Terr AI, ed. *Basic and Clinical Immunology* 1994:105- 123.
34. Abbas AK, Lichtman AH, Poper JS. Cytokines. *Cellular and Molecular Immunology* Philadelphia : WB Saunders Company. 1994 : 240-261.
35. Dinarello CA. Interleukin-1 in infectious diseases *Immunological Reviews* 1992,127:119-146
36. Fanslow WC, Sims JE, Sassenfeld H. Regulation of alloreactivity in vivo by soluble form of the interleukin -1 receptor: *Science* 1990, 248: 739-742.
37. Dinarello CA. Interleukin -1 and the pathogenesis of the acute phase response : *N Engl J Med* 1984, 311: 1413-1418.
38. Pereina O B. Implication of cytokine measurements during in vitro and clinical haemodialysis : *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10 (suppl) : 18-26.
39. Kishimoto T. The biology of interleukin - 6 : *Blood* 1989, 74 : 1-10.
40. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M. Involvement of IL -1 in mesangial proliferative glomerulonephritis : *J Immunol* 1989, 143 : 3949-3955.
41. Stahl RAK. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury: *Nephrol Dial Transplant* 1995 ,10: 307- 319.
42. Moore KW, O. Gosna A, Malefyt RW, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin 10 : *Ann Review of Immunology* : 1993 , 111 : 165-190.
43. Hemsell DL, Ledger WJ, Martens M, et al. Concerns regarding the Centers for Disease Control's published guidelines for pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 2001;32:103-107
44. Ross JD. What is endometritis and does it require treatment? *Sex Transm Infect* 2004;80(4):252-3.

45. Jamieson DJ, Duerr A, Macasaet MA, et al. Risk factors for a complicated clinical course among women hospitalized with pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8(2):88-93.
46. Adams AL, Southwick KL, Jui J, Loveless MO, Kohn MA. Electronic reporting of pelvic inflammatory disease from an emergency department. *Sex Transm Dis* 2004;31(6):327-30.
47. Patel DR. Management of pelvic inflammatory disease in adolescents. *Indian J Pediatr* 2004;71(9):845-7.
48. Center for Disease Control and Prevention. 2010 Sexually Transmitted Disease Treatment Guide-lines, <http://www.cdc.gov/STD/treatment/2010>.
49. De Wilde R, Hesselting M. Tube-preserving diagnostic operative laparoscopy in pyosalpinx. *Gynecological Endoscopy* 1995;4:105-108.
50. Molander P, Cacciatore B, Sjöberg J, Paavonen J. Laparoscopic management of acute pelvic inflammatory disease. *J Am Ass Gynecologic Laparoscopy* 2000;7:107-110.
51. Schindlbeck C, Dziura D, Mylonas I. Diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID): intra-operative findings and comparison of vaginal and intra-abdominal cultures. *Archives of Gynecology and Obstetrics* © Springer-Verlag Heidelberg 2014 10.1007/s00404-014-3150-7.
52. Peipert JF, Boardman L, Hogan JW, Sung J, Mayer KH. Laboratory evaluation of acute upper genital tract infection. *Obstet Gynecol* 1996;87:730–6
53. Romani L, Mencacci A, Cenci E, Spaccapelo R, Toniatti C, Puccetti P, et al. Impaired neutrophil response and CD4q T helper cell 1 development in interleukin 6-deficient mice infected with *Candida albicans*. *J Exp Med* 1996;183:1345–55.
54. Lee SA, Hsiu-Ting T, Hsiu-Chung O, Chih-Ping H, Yi-Torng T, Yi-Chen C, Ming-Tsang W, Ming-Chin C, Po-Hui W, Shun-Fa Y. Plasma interleukin-1b, -6, -8 and tumor necrosis factor-a as highly informative markers of pelvic inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7):997–1003 _ 2008 by Walter de Gruyter • Berlin • New York. Doi 10.1515/cclm.2008.196.
55. Le JM, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588–602.
56. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabba C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor a in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertility and Sterility*® Vol. 101, No. 1, January 2014 0015-

0282/\$36.00 Copyright ©2014 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

57. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973–9.
58. Wong LY, Leung RY, Ong KL, Cheung BM. Plasma levels of fibrinogen and C-reactive protein are related to interleukin-6 gene -572C>G polymorphism in subjects with and without hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:875–82
59. Kuo-Shuen C, Po-Hui W, Shun-Fa Y, Ding-Bang L, Yi-Jiun L, Dong-Yih K, Long-Yau L, Ming-Tsang W, Chiao-Wen L, Sheuan L, Ming-Chih C, Hsiu-Ting T, Yih-Shou H. Significant elevation of a Th2 cytokine, interleukin-10, in pelvic inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(11):1609–1616 _ 2008 by Walter de Gruyter • Berlin • New York. DOI 10.1515/CCLM.2008.318.
60. Shun-Fa Y, Tzu-Fan W, Hsiu-Ting T, Long-Yau L. New markers in pelvic inflammatory disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* (Impact Factor: 2.82). 02/2014; 431. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.004 Source: PubMed

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Araştırmanın Adı: Pelvik inflamatuvar hastalık(PIH) tanısı olan hastalarda endometrial-endoservikal dokuda ve serumda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin belirlenmesi

Araştırmanın Konusu: Rahim ve yumurtalık iltihabı (pelvik inflamatuvar hastalık) ve yumurtalık ve tüp apsesi (tuboovaryen abse) tanısı almış hastaları iltihabı olmayanlarla karşılaştırarak rahim duvarı dokusunda ve serumda bazı yangı maddelerinin (sitokinlerin) düzeylerini belirlemeyi planladık. Bulgu ve belirtilerinin net olmaması nedeniyle rahim ve yumurtalık iltihabı tanısı koymak zordur. Tanı ve tedavide gecikilmesi abse oluşumuna ve uzun dönemde kısırlığa ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen uzun dönemli karın ağrısına yol açmaktadır. Bu sebeple erken tanı konması uzun dönemde oluşan bu bozuklukların önlenmesinde önemlidir.

Araştırmanın Amacı: Rahim ve yumurtalık iltihabında sitokinlerin rahim duvarı dokusunda ve serumda düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavi öncesi ve sonrasında bu düzeylerinin karşılaştırılması.

Araştırmanın Süresi: 1 yıl

Araştırmadaki Gönüllü Sayısı: Planlanan 39 gönüllü

Araştırmada İzlenecek Yöntem: : Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere toplamda 2 kez sitokin düzeylerine bakılacaktır. Hastalardan tedavi başlamadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra rahim duvarı dokusundan örnek alınacaktır. Hastalardan ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında biyokimya tüpüne venöz kan örneği alınarak serum sitokin düzeyleri çalışılacaktır.

Araştırma süresince karşılaşılabilecek riskler: Bu çalışmada hastalar herhangi bir riske maruz bırakılmamaktadır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilir Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

PROF.DR.RAMAZAN DANSUK 0532 6161883

AS.DR. AYGÜN MAMMADZADA 05075272823

“Pelvik inflamatuvar hastalık tanısı olan hastalarda endometrial-endoservikal dokuda ve serumda IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin belirlenmesi” isimli çalışmanın araştırma amacıyla yapıldığı konusunda bilgilendirildim.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Bu formu imzalamakla izleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik kurul, Bakanlık ve diğer sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma erişimlerine, bilgilerimin gizli tutulması şartıyla izin veriyorum.

Kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağını, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğimin gizli kalacağı konusunda bilgilendirildim.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formu imzalamakla benim veya varisi olduğum kişinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm içermediğini, araştırmacıyı ihmalinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülükten kurtarmayacağı konusunda bilgilendirildim.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU-KONTROL GRUBU İÇİN

Araştırmanın Adı: Pelvik inflamatuvar hastalık(PID) tanısı olan hastalarda endoservikal dokuda ve serumda IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin belirlenmesi

Araştırmanın Konusu: Rahim ve yumurtalık iltihabı (pelvik inflamatuvar hastalık) ve yumurtalık ve tüp apsesi (tuboovaryen abse) tanısı almış hastaları iltihabı olmayanlarla karşılaştırarak rahim duvarı dokusunda ve serumda bazı yangı maddelerinin (sitokinlerin) düzeylerini belirlemeyi planladık. Bulgu ve belirtilerinin net olmaması nedeniyle rahim ve yumurtalık iltihabı tanısı koymak zordur. Tanı ve tedavide gecikilmesi abse oluşumuna ve uzun dönemde kısırlığa ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen uzun dönemli karın ağrısına yol açmaktadır. Bu sebeple erken tanı konması uzun dönemde oluşan bu bozuklukların önlenmesinde önemlidir.

Araştırmanın Amacı: Rahim ve yumurtalık iltihabında sitokinlerin rahim duvarı dokusunda ve serumda düzeylerinin değerlendirilmesi ve tedavi öncesi ve sonrasında bu düzeylerinin karşılaştırılması. Düzensiz kanama veya menopoz sonrası kanama nedeniyle rahim duvarı biyopsisi planlanan hastalar kontrol grubunu oluşturacaktır. Sizden alınacak örnekler Rahim ve yumurtalık iltihabı hastalarının örnek sonuçları ile karşılaştırılacaktır.

Araştırmanın Süresi: 1 yıl

Araştırmadaki Gönüllü Sayısı: Planlanan 39 gönüllü

Araştırmada İzlenecek Yöntem: : Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere toplamda 2 kez sitokin düzeylerine bakılacaktır. Hastalardan tedavi başlamadan önce ve tedavi tamamlandıktan sonra rahim duvarı dokusundan örnek alınacaktır. Hastalardan ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında biyokimya tüpüne venöz kan örneği alınarak serum sitokin düzeyleri çalışılacaktır.

Araştırma süresince karşılaşılabilecek riskler: Bu çalışmada hastalar herhangi bir riske maruz bırakılmamaktadır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:
PROF.DR.RAMAZAN DANSUK 0532 6161883 AS.DR. AYGÜN MAMMAZADA
05075272823

“Pelvik inflamatuvar hastalık tanısı olan hastalarda endoservikal dokuda ve serumda IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve IL-10 düzeylerinin belirlenmesi” isimli çalışmanın araştırma amacıyla yapıldığı konusunda bilgilendirildim.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Bu formu imzalamakla izleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik kurul, Bakanlık ve diğer sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlarıma erişimlerine, bilgilerimin gizli tutulması şartıyla izin veriyorum.

Kimliğimi ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanmayacağını, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde dahi kimliğimin gizli kalacağı konusunda bilgilendirildim.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formu imzalamakla benim veya varisi olduğum kişinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm içermediğini, araştırmacıyı ihmalinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğün kurtarmayacağı konusunda bilgilendirildim.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

 <p>T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	ÖZGEÇMİŞ FORMU	Doküman Adı: KADB-F.22-R.00
		Yayın Tarihi: 18.04.2013
		Sayfa No: 45/1
		Onaylayan: Daire Başkanı

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Aygun Mammad-zada
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 26.06.1986 Gürcistan
A.3.	Yabancı dil bilgisi: zayıf ingilizçe,orta rusça
A.4.	Görev yeri: Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): draygunbaku@gmail.com 05075272823

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Azerbaycan Tıpp Üniversitesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2010
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Kadın Hastalıkları ve Doğum uzre asistan doktor

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Azerbaycan Goycay Merkezi Hastanesi
-------------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz:
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza: