



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİOZİS TANISINDA CA-125, CA 19-9,
İL-6, İL-8 VE hsCRP'NİN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Havva SÜTCÜ

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİS TANISINDA CA-125, CA 19-9, İL-6, İL-8 VE hsCRP’NİN PREDİKTİF DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Havva SÜTCÜ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir ”

Antalya, 2013

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2011.04.0103.034 Proje No ile desteklemiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim sürecinde ve tez çalışmalarımda değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Münire ERMAN AKAR olmak üzere, tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocalarım, Sayın Prof.Dr. Ömür TAŞKIN'a, Sayın Prof.Dr. Mine ÜNER'e, Sayın Prof.Dr. Bilal Trak'a, Sayın Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK'e, Sayın Prof.Dr. İ.İnanç MENDİLCİOĞLU'na, Sayın Doç.Dr. Mehmet ŞİMŞEK'e ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Mehmet SAKINCI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşturulmasında yardımlarından ötürü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli Sayın Prof.Dr. Sebahat ÖZDEM'e, Dr. Gülbahar UZUN'a ve Halk Sağlığı Anabilim Başkanı Sayın Prof.Dr. Levent DÖNMEZ'e de ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğin tüm çalışanlarına ve özellikle her zaman yanımda olan ve iyi ki tanışmışım dediğim TÜP BEBEK ÜNİTESİ AİLESİ'ne sonsuz teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen, aldığım bütün kararlarda yanımda olan CANIM AİLEME sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endometriozis	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Patogenez	2
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Semptomlar	7
2.1.5. Teşhis	9
2.1.6. Sınıflandırma	13
2.1.7. Tedavi	14
2.1.7.1. Medikal tedavi	14
2.1.7.2. Cerrahi tedavi	14
2.2. Endometriotik Dokunun Parakrin Düzenlenmesi	16
2.2.1. Endometrioziste immünolojik faktörler	16
2.2.2. Sitokinler	17
2.2.2.1. İnterlökin-6	18
2.2.2.2. İnterlökin-8	19
2.2.2.3. CA-125	19
2.2.2.4. CA 19-9	20
2.2.2.5. hsCRP	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.2. Parametrelerin Ölçümü	22
3.3. İstatistiksel Analizler	24

4. BULGULAR	25
4.1. CA-125 Seviyelerinin Karşılaştırılması	26
4.2. CA 19-9 Seviyelerinin Karşılaştırılması	28
4.3. İL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması	30
4.4. İL-8 Seviyelerinin Karşılaştırılması	30
4.5. hsCRP Seviyelerinin Karşılaştırılması	31
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	40
7. ÖZET	42
8. ABSTRACT	44
9. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Akut Faz Proteini
AFS	American Fertility Society
ark.	Arkadaşları
AUC	Area Under Curve
CA 125	Cancer Antigen 125
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9
CT-1	Cardiotrophin 1
CTNF	Ciliary Neurotrophic Factor
D	Dalton
FasL	Fas Ligand
hsCRP	High sensitive C-Reactive Protein
ICAM-1	Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
Ig	İmmünglobülin
İFN	İnterferon
İL	İnterlökin
kD	Kilo Dalton
LİF	Lymphocyte Inhibitor Factor
NK Hücresi	Naturel Killer Hücresi
OSM	Oncostatin M
ROC	Receiver Operating Characteristic
TNF	Tumor Nekrosis Factor

TABLULAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti Endometriozis Sınıflandırması	13
3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	22
4.1. Endometriozis evresine ve menstrüel siklus fazına göre dağılım	25
4.2. Şikayetlerine göre olguların dağılımı	25
4.3. Biyomarkerların serum seviyeleri	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Endometriotik lezyon (barut yanığı görüntüsü)	11
2.2. Endometriotik lezyon	11
2.3. Çikolata kisti	12
2.4. Endometriomanın ultrasonografik görünümü	12
4.1. Kan CA-125 seviyesinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	26
4.2. Kan CA-125 seviyesinin endometriozis evresi ile karşılaştırılması	27
4.3. Kan CA 19-9 seviyesinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması	28
4.4. Kan CA 19-9 seviyesinin endometriozis evresi ile karşılaştırılması	29

1. GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanır. Endometriozis yaygın, benign, kronik, östrojen bağımlı bir hastalıktır. Pelvik ağrı ile infertilite eşlik edebilir. Hastalık geniş spektrumlu klinik durumlar gösterir, ilerleme ve tekrar etme eğilimindedir.

Endometriozis, insidansı yüksek bir hastalıktır. Görülme sıklığı kadın popülasyonunda %5-15 iken, infertilite yönünden takip edilen kadınlarda %40'a kadar çıkar.

Genel kabul gören Sampson'un retrograd menstruasyon hipotezine göre, periton boşluğuna ilerleyen menstrüel kan implante olup endometriozise ilerleyen canlı endometrial hücreleri içermektedir (1). Sağlam fallop tüpü olan kadınların %75-95'inde retrograd menstruasyon olmaktadır. Reflü 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 neovaskülarizasyon, peritoneal sıvıdaki makrofaj ve sitokinlere bağlıdır (2). Sitokinler hücre çoğalması, aktivasyonu, motilitesi, adezyonu, kemotaksisi ve morfogenezinde rol alan çeşitli proteinlerdir.

İnterlökinler (İL-1, İL-2, İL-6, İL-8) ve TNF- α 'yı içeren birkaç sitokinin endometriozis patogenezi ile ilişkisi daha önce çalışılmıştır (3-7). İL-8 ve TNF- α 'nın endometrial hücrelerin adezyon ve çoğalmasını başlattıkları bilinmektedir (8,9).

Endometriozisle ilişkili immünolojik değişiklikler lokal ve sistemik olabilir. Sitokinler uyum içinde üretilir ve benzer ya da ters etki gösterebilirler.

Çalışmamızda endometriozisi olan ve olmayan infertil olguların serumlarında CA-125, CA 19-9, İL-6, İL-8 ve hsCRP düzeyleri karşılaştırılarak bu biyomarkerların hastalığın tanısını koymadaki yeri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

2.1.1. Tanım

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanır. İlk kez 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. Bununla beraber hastalık, 1921 yılında kendisi tarafından çikolata kisti olarak tanımlanan bir seri perfore hemorajik ovaryen kist ve over üzerindeki lezyonları endometriozis olarak isimlendiren John Sampson'a ithaf edilmiştir (10). Endometriozisin 'endometrial dokunun peritoneal kaviteye menstrüel yayılımı sonucu oluştuğu'nu ifade eden klasik makalesi 1927 yılında yayınlanmıştır (1).

2.1.2. Patogenez

1- Retrograd Akım Teorisi

Tüm endometriozis vakalarını açıklayabilecek tek bir mekanizma olmamasına karşılık, birçok kanıt Sampson'un canlı endometrial dokunun retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisinin endometriozis patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir (1). Bu kanıtlar şunlardır;

- Adet döneminde laparoskopi yapıldığında, açık fallop tüpü olan kadınların %75-90'ında peritoneal sıvıda kan saptanabilir (11-13).
- Adet döneminde peritoneal sıvıdan elde edilen canlı endometrial hücreler hücre kültüründe üretilebilir (12,14). Ve aynı zamanda peritonun mezotelyal yüzeyine tutunabilir ve penetre olabirler (15,16).
- Obstrüktif tipte mülleryan anomalisi olan kadınlarda, menstrüel kan akımının engellenmediği malformasyonlara göre endometriozisle daha sık karşılaşılır (17).
- Erken menarş, kısa menstrüel siklus ve menorajisi olan kadınlarda endometriozis insidansı artmıştır (18-20).
- Endometriozis, sıklıkla pelvisle bağlantılı olan bölümlerde, en sık overler olmak üzere anterior ve posterior cul-de-sac, uterosakral ligamentler, uterus posteroru ve posterior broad ligamentlerde gözlenir (21-23).

- İnsan dışı primatlarda, cerrahi olarak indüklenmiş peritoneal menstruasyon ya da menstrüel endometriumun retroperitoneal enjeksiyonu sonrası ve kendi menstrüel dokuları peritona enjekte edilen kadınlarda deneysel endometriozis oluşturulabilir (24-27).

Retrograd menstruasyon, endometriozisli kadınlarda hastalığı olmayanlara göre daha sık izlenebilir (12). Menstruasyon döneminde veya erken foliküler fazda kadınların %59-79'unda, peritoneal sıvıda endometrial hücrelerin varlığı rapor edilmiştir (11,12,14). Yapılan çalışmalar klasik ve deneysel verilerle bu hipotezi desteklemektedir (28,29).

Ovaryen endometriozis, uterustan overe lenfatik akım yolu ile veya retrograd menstruasyon ile açıklanabilir (13). Ekstrapelvik endometriozis nadirdir (%1-2). Endometrial hücrelerin hematojen veya lenfatik yolla vücuttaki diğer organlara ulaşması sonucu ortaya çıkabilir. Ekstrapelvik endometriozis, hemen hemen vücudun bütün organlarında oluşabilir (30). Örneğin pulmoner endometriozis, mens sırasında asemptomatik nodül, pnömotoraks, hemotoraks veya hemoptizi bulguları ile karşımıza çıkar (31). Üretra (obstrüksiyon yapması nedeni ile önemlidir), barsak, akciğerler, plevral kavite, deri, lenf bezleri, sinirler ve beyin de endometriozisin tespit edildiği organlar olarak gösterilmektedir (32).

Ekstrapelvik endometriozis, uterus ve overlerin alınmasından yıllar sonra dahi gelişebilir (33). Bu tip endometriozis, hormon rezistansdır ve neden geliştiği konusunda sadece spekülasyon yapılabilir. Bir olasılık da cerrahi sırasında endometrial implant transplantasyonu ya da rezidüel hastalık aktivasyonudur. Bir başka olasılık da diğer dokuların metaplastik transformasyonu veya embriyonik artıkların aktivasyonudur. Endometriozis hormon spesifik bir hastalıktır. Cerrahi sırasında ovaryen doku kalması halinde, rezidüel endometriozis, hormon stimülasyonunun devam etmesi nedeni ile reaktif olabilir.

2- Çölomik Metaplazi Teorisi

Bu teoriye göre endometriozis, çölomik epitelden (periton ve plevrada lokalize) kaynaklanan mezotelyal hücrelerdeki spontan metaplastik değişiklik sonucu oluşur. Sampson, kendi orijinal yazısında, peritoneal endometriozis odağının aynı zamanda 'kist içerisinde mevcut bazı spesifik iritanlar tarafından peritoneal endotelin hem yapısal hem de fonksiyonel özelliklerini içeren tipik endometrial dokuya

metaplazisinin stimüle edilmesi sonucunda' gelişebileceğini belirtmiştir (3). Bazı gözlemler, en azından bazı vakalarda, endometriozisin spontan ya da indüklenmiş çöломik metaplazi sonucunda oluştuğunu savunmaktadır (34).

- Endometriozis, menarş öncesi kız çocuklarında, hiç menstruasyon olmamış kadınlarda ve rölatif olarak az menstrüel siklusları olan adolosan kızlarda gözlenmiş (35-38).
- Anatomik bir defekt olmadığı sürece sağlam endometrial hücreler toraksa giremeyecekleri için implantasyon teorisi, plevral ve pulmoner endometriozis vakalarını (hemen hemen hepsi sağ tarafta gözlenir) açıklayamaz (31). Steroid hormonlar ya da dejenere olmuş endometrial hücrelerden peritoneal sıvıya salınan kimyasal stimulus (torasik kavite ile sağ hemidiafragma aracılığıyla iletişim sağlar) tarafından indüklenmiş plevral (periton ve mülleryan kanal gibi çöломik epitelden kaynaklanan) metaplazi bu durumu açıklayabilecek makul bir mekanizmadır.
- Ekstremiteler (baş parmak, kalça, diz) gibi endometriozisin nadir bulunduğu lokalizasyonları açıklayabilecek tek mekanizma, yanlış entegre olmuş çöломik epitelde (erken embriyogenez süresince mezenkimal ekstremiteler tomurcuklarına yakın) metaplazidir (39-43).
- Yüksek doz östrojenle tedavi edilen erkeklerde, nadir de olsa endometriozis (mesane, abdominal duvar) gözlenmiştir (45,46).
- Over yüzey epiteli ve stromal hücrelerin üç boyutlu kollajen jel ortamda östradiolle kültüre edilmesi sonucunda endometrial bez ve stroma oluşumu gerçekleşir (47).
- Ötopik (uterus içinde) ve ektopik (uterus dışında) endometrium, endometriotik implantların normal endometrial dokunun ototransplantasyonu olduğu şeklindeki görüşle uyuşmayacak şekilde, hem morfolojik hem de fonksiyonel açıdan farklıdır.

3-İndüksiyon Teorisi

İndüksiyon teorisi, temelde çöломik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Henüz belirlenememiş endojen biyokimyasal bir faktörün, diferansiye olmamış peritoneal hücreleri, endometrial dokuya dönüşmeleri yönünde indükleyebileceği

düşünülmektedir. Tavşanlarda gösterilmiştir, ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir (48,49).

Pelvik endometriozisin, canlı endometrial dokunun mens esnasında peritoneal kaviteye regürjitasyonu sonucunda ya da hormonlar veya dejenere olmuş endometrial hücrelerden salınan diğer kimyasal stimuluslar nedeniyle oluştuğu bilinse de, halen geriye cevaplanması gereken birkaç soru kalmaktadır. Retrograd menstruasyon hemen tüm kadınlarda görülmesine karşılık neden sadece bazı kadınlarda gelişir? Hastalığın farklı prezentasyon şekilleri nasıl açıklanır? Neden ağır hastalık bazı kadınlarda gelişirken diğerlerinde gelişmez? Neden hastalığın yaygınlığı ile eşlik eden semptomların ciddiyeti arasında zayıf korelasyon mevcuttur? Endometriozisli kadınların genetik, immün fonksiyonları ve çevresel özellikleri üzerine yapılan çalışmalar, bazı yanıtları vermeye başlamıştır.

4-Genetik ve İmmün Sistem

İnsanlarda ve insan dışı primatlarda aynı aileden olan kişilerde, daha fazla endometriozis görülme eğilimi vardır (50-53). Hastalık sıklıkla monozigotik ve dizigotik çiftlerde gözlenir ve etkilenmiş ikiz olmayan kız kardeşlerde benzer başlangıç yaşı sergiler (53-55). Endometriozis, etkilenmiş kadınların birinci derece akrabaları arasında genel popülasyona oranla 6-7 kat daha sık izlenir (56-59).

Endometriozis gelişimine predispozisyon sağlayan genler, dökülen endometrial hücrelerin yaşaması, peritoneal yüzeye yapışması ve invazyonunu, proliferasyonunu, neovaskülarizasyonunu ve inflamatuvar yanıtı kontrol eden direkt moleküler olayları kontrol etmektedir (60). Gerçekten de, endometriozisli kadınların ötopik endometriyumunda hastalığın patogenezi ile bağlantılı bazı gen ürünlerinin anormal ekspresyonu buna kanıttır.

Endometriozisli kadınlardaki, ötopik endometrial hücreler apoptozise dirençlidir. Normal fakat kompleks gen-aracılı programlanmış hücre ölümü fizyolojik prosesi, siklusun geç sekretuar ve menstrüel fazında endometrial dökülme ve hücre döngüsüne katkıda bulunmaktadır (61,62). Ektopik endometriyum, apoptoza daha dirençli gibi görünmektedir (63). Apoptoza direnç kaviteye dökülen hücrelerin yaşamasını uygun hale getirebilir ve aynı zamanda makrofaj aracılı immün yanıtı ektopik endometriyumun direncini açıklamaya yardım edebilir.

Endometriozisli kadınlarda, çok çeşitli immünojenik anormallikler tanımlanmıştır. Etkilenmiş kadınların peritoneal sıvıları, artmış sayıda immün

hücreler içerir. Ancak, bu hücreler peritoneal kaviteden reflü olan endometrial hücreleri uzaklaştırmak yönünde hareket edeceklerine, ektopik endometriyumun tutunma ve proliferasyonunu ve lokal anjiogenezi stimüle eden çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak hastalığın ilerlemesine neden olurlar (64,65). Bu immünolojik anormalliklerin, hastalığın sebebi mi yoksa, sonucu mu olduğu henüz kesin olmamasına karşılık, endometriozis patogenezinde önemli rol oynadıkları hemen hemen kesindir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Semptomların farklı ve nonspesifik olması, çoğu kadının da asemptomatik olması prevalans tahminini zorlaştırmaktadır. Endometriozisin genel popülasyondaki prevalansı bilinmemektedir.

Endometriozis, jinekolojik sebeple opere edilen hastaların %1'inde, sterilizasyon uygulanan hastaların %1-7'sinde, pelvik ağrı nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların %12-32'sinde, infertilite nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların %21-48'inde görülür. Endometriozis, kronik pelvik ağrı ve dismenore nedeni ile laparoskopi olan genç kızların %50'sinde tespit edilmektedir.

Yaş, ırk ve sosyoekonomik durumun, endometriozis prevalansına olan etkisi hâlâ tartışmalıdır. Endometriozis tanısı, ortalama olarak 25-30 yaş arasında konulmaktadır (66). Endometriozis premenarşial kızlarda nadirdir. Ancak kronik pelvik ağrı ve disparoni şikayetleri olan adolesanların ve 20 yaşından küçük genç kadınların %50'sinden fazlasında tespit edilebilir (67-69). 17 yaşından küçük genç kadın vakalarının birçoğu, müller kanalı anomalisi ve servikal veya vajinal tıkanıklıkla ilişkilidir (70). Endometriozis nedeni ile cerrahi gerektiren kadınların %5'inden azı postmenopozaldır ve çoğu östrojen tedavisi almıştır (71,72). Asemptomatik endometriozis prevalansı, siyah kadınlarda beyaz kadınlardan düşük ve Asyalılarda beyaz kadınlardan yüksektir (74).

Erken menarş ve kısa menstrüel sikluslar endometriozis için artmış riskle ilişkilidir(20). Hastalık riski ile mens miktarı ve süresi arasında daha zayıf korelasyon mevcuttur (19,20,73). İnfertil kadınlarda, endometriozis prevalansı vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterir (75). Endometriozis için risk, aynı zamanda term gebeliklerin sayılarıyla ters orantılıdır (76). Gebeliğin koruyucu etkisi zamanla azalır ve son doğum üzerinden geçen süreyle birlikte endometriozis riski de artar (77).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda ağır alkol ve kafein tüketiminin endometriozis riskini arttırdığı, düzenli egzersiz ve sigara kullanımının riski azalttığı gösterilmiştir (20).

2.1.4. Semptomlar

Semptomatik endometriozisli kadınlarda, en sık başvuru şikayetlerinden birisi kronik pelvik ağrıdır. Semptomlar, dismenore, intermenstrüel ağrı ve disparoni içerir. En sık rapor edilen semptom dismenoredir. Başlangıçta mevcutsa, ilerleyici tarzda ise veya ciddi ise kuvvetle endometriozisi akla getirir ancak güvenli bir şekilde endometriozisi öngörmeyi sağlamaz (78). Endometriozise eşlik eden dismenore sıklıkla, menstrüel kanamanın başlamasından önce gerçekleşir ve genellikle mens boyunca ve bazen sonrasında devam eder. Ağrı sıklıkla diffüz, pelviste derin yerleşimli, sıkıcı, sert ve uyuğa yayılabilir tarzda ya da rektal basınç hissi, bulantı ve epizodik diare ile birliktelik gösterir (79). Endometriozisli ve ağrı tarifleyen hastaların yarısıyla, üçte ikisinde intermenstrüel ağrı mevcuttur (80). Endometriomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı da akut karın ağrısı oluşabilir. Endometriozisle ilişkili disparoni, sıklıkla hastalığın ilk başlangıcında mevcuttur. En şiddetli olarak hemen menstruasyon öncesinde, derin penetrasyonla birlikte ve cul-de-sak ve rektovajinal septumu içeren hastalıkla ilişkilidir (81,82).

Endometriozisle ilişkili ağrı 3 primer mekanizma ile açıklanmıştır:

1. İnflamatuvar sitokinlerin peritoneal kavitedeki etkileri
2. Endometriotik implantlardan kaynaklanan fokal kanamanın direkt ya da indirekt etkisi
3. Pelvik tabandaki sinirlerin irritasyonu ya da direkt infiltrasyonu

Hastalığın yayılımı ve ağrının ciddiyeti ile evre ve endometriozis lokalizasyonu arasındaki paradoksal ilişki iyi bir şekilde tanımlanmıştır. Ağır hastalıklı kadınlarda hafif rahatsızlık hissi olabilir ya da hiç rahatsızlık hissi olmayabilir. Minimal veya hafif hastalığı olanlarda dayanılmaz ağrı olabilir (80-82). Derin infiltrate endometriozisli kadınlarda, ağrının ciddiyeti derinlik ve infiltrasyon hacmi ile korelasyon gösterir (81,83,84). Rektovajinal septumu içeren hastalığı olan kadınlarda disparoni daha sıktır (80).

Gastrointestinal sistemde, üriner sistemde ve pelvis dışında bulunan endometriozis, tutulan organları yansıtan siklik semptomlarla birliktelik gösterebilir. Bu semptomlar, adet döneminde artabilir. 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 ilgili semptomlar ise; ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskenezidir.

Ekstrapelvik endometriozis vakaları da, çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyredir. Kutanöz endometrioziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.

Oligomenore, polimenore, midsiklus kanaması ya da menstruasyondan hemen önce kanama gibi anormal uterin kanamalar endometriozisli kadınların üçte birinde görülür.

Endometriozis ile infertilite arasında güçlü bir ilişki vardır. İnfertil kadınların %20-40'ında hastalık mevcuttur. İleri evre endometriozisli kadınlarda, büyük çoğunlukla bozulmuş pelvik anatomi ya da tubal tıkanıklık mantıklı bir açıklama sunabilir, ancak hafif endometriozisli kadınlarda sorumlu olabilecek herhangi bir mekanizma hakkındaki bilgiler netleşmemiştir.

Endometriozisle ilişkili infertilite 3 primer mekanizma ile açıklanmıştır;

- 1) Ovulasyon sonrası ovum yakalanmasını inhibe eden ya da engelleyen bozulmuş adneksiyel anatomi,
- 2) Oosit gelişimi ya da erken embriyogenezin engellenmesi,
- 3) Azalmış endometrial reseptivite.

Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin normal spontan abortus oranı olan %15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (85-87). Spontan abortus oranının cerrahiden sonra düştüğü, tedavi edilmese de azaldığı rapor edilmiştir. Hastalığın evresi ile abortus oranı arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Yapılan birçok çalışmada da, habituel abortus ve spontan abortus oranında, endometriozisli hastalarla normal kadınlar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle endometriozis ve spontan abortus ilişkisini yeterince ortaya koymak güçtür (88-90).

2.1.5. Teşhis

Hastalık prepubertal kızlarda ve hormon tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda, nadiren tanı alır. Teşhis genellikle üçüncü ve ya dördüncü dekatta konur.

Pelvik ağrı, dismenore, disparoni, anormal menstrüel kanama, adneksiyal kitle ve infertilitesi olan hastalarda endometriozisten şüphelenilmelidir. Çoğu endometriozisli hasta da asemptomatiktir.

Hastaların fizik muayene bulguları, hastalığın lokalizasyon ve evresine göre değişebilir. Eksternal genital organların fizik muayenesi tipik olarak normaldir. Bazen, spekulum muayenesinde genellikle posterior fornikte izlenebilen tipik mavi renkli implantlar veya dokunma ile kanayan kırmızı proliferatif lezyonlar bulunabilir. Rektovajinal septumu içeren derin infiltrate endometriozisli kadınlarda hastalık sıklıkla palpe edilebilirken, nadiren görülebilir haldedir ve birçoğunda belirgin bulgu yoktur (91). Uterus sıklıkla retroverttir ve azalmış hareket kabiliyeti vardır veya fikse haldedir. Endometriomaya bağlı büyümüş overler saptanabilir. Uterosakral ligamentlerde fokal duyarlılık ve nodülerite kuvvetle hastalığı çağırıştırır ve çoğunlukla tek fizik muayene bulgusudur (92,93). Fizik muayene, menstruasyon süresince yapıldığı zaman en yüksek tanısal sensitiviteye sahiptir. Fakat, bu dönemde dahi normal fizik muayene, tanıyı ekarte ettirmez (94).

Endometriozisin tanısında altın standart, laparoskopi ile lezyonun gözle görülmesidir. Genellikle laparoskopi, hem en önemli tanı, hem de en önemli tedavi yöntemidir. Dikkatli ve sistematik bir muayene yapıldığı takdirde, farklı görünümde endometriotik lezyonların farkında olunması, endometriozisin laparoskopik olarak tanı konulma sıklığını ikiye katlamıştır (96,97).

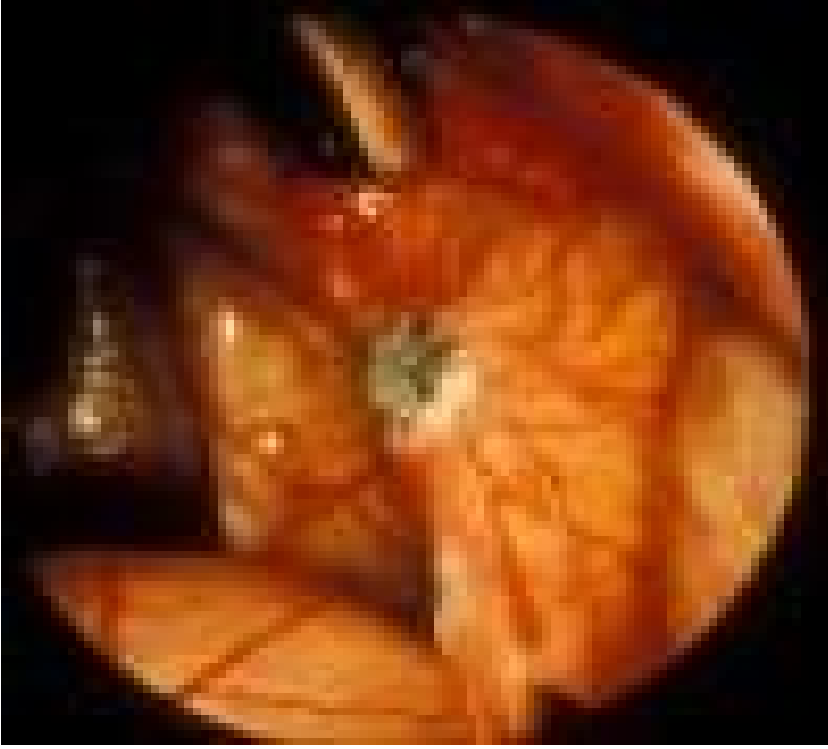
Opere edilen bir hastada, endometriozisin tüm morfolojik şekilleri gözlenebilir. Klasik peritoneal implant lezyonu, değişen miktarda fibrozisle çevrili mavi-siyah 'barut yanığı'dır (sızan kandan kaynaklanan hemosiderin depozitleri), ancak implantların büyük çoğunluğu beyaz ve opak, kırmızı ve alev şeklinde veya veziküler şekilde atipik tarzdadır (Şekil 2.1 ve Şekil 2.2) (98). Daha az sıklıkla, hastalık ovaryen adezyonlarda sarı-kahverengi yamalar şeklinde veya peritoneal defektler şeklinde bulunabilir (96,97,99). Kırmızı lezyonlar, ileri derecede vasküler, proliferatif ve erken dönem hastalığı gösterirler (100). Pigmente lezyonlar daha

yerleşik ya da ileri hastalığı temsil eder. Her ikisi de metabolik olarak aktiftir ve semptomlarla daha sık ilişkilidir. Beyaz lezyonlar daha az vasküler, daha az aktif ve nadiren semptomatiktirler (100,101). Seri laparoskopik çalışmalar zamanla endometriotik lezyonların görünümünde doğal değişim olduğunu ve herhangi bir kişide herhangi bir zamanda birçok lezyonun gözlenebildiğini göstermiştir (102,103). Kesin histolojik kriterler, endometriozisin cerrahi olarak konulan tanısını hastaların sadece yarısında konfirme ederler (104). Asemptomatik infertil kadınlarda, hastalık olsun veya olmasın normal görünümlü peritonda endometriozisin mikroskopik kanıtı sıktır (%6-13) (100,105). Ancak bunun klinik önemi kesin değildir, çünkü birçok kadında görülebilmeye karşılık sadece bazılarında ilerleme gösterir (106).

Endometriomalar genellikle tipik olarak adezyonlarla ilişkilidir ve yoğun kahverengi çikolata benzeri sıvı içeren düzgün koyu kistler şeklinde görülürler (84,107) (Şekil 2.3) (98). Daha büyük endometriomalar, sıklıkla multilokülerdir. Endometriomaların belirlenmesinde, overlerin dikkatli inspeksiyonu oldukça güvenilirdir (108,109). Endometriomalar, sıklıkla yüzeysel peritoneal lezyonlarla birliktelik gösterir (110). Derin infiltrate endometriozis sıklıkla retroperitonealdir ve izoledir (111,112).

Transvajinal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) özellikle over kaynaklı endometriomaların belirlenmesinde faydalı olabilir (Şekil 2.4) (113), ancak pelvik adezyonları veya hastalığın yüzeysel peritoneal odaklarını görüntüleyemez (114,115).

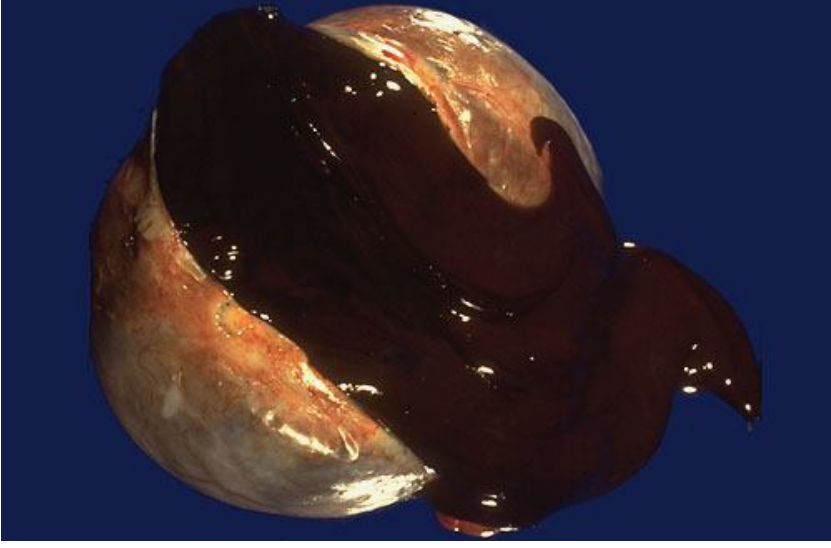
Fizik muayene, cerrahi tanıyla karşılaştırıldığında rölatif olarak daha zayıf sensitivite, spesifite ve pozitif prediktif değere sahiptir (95).



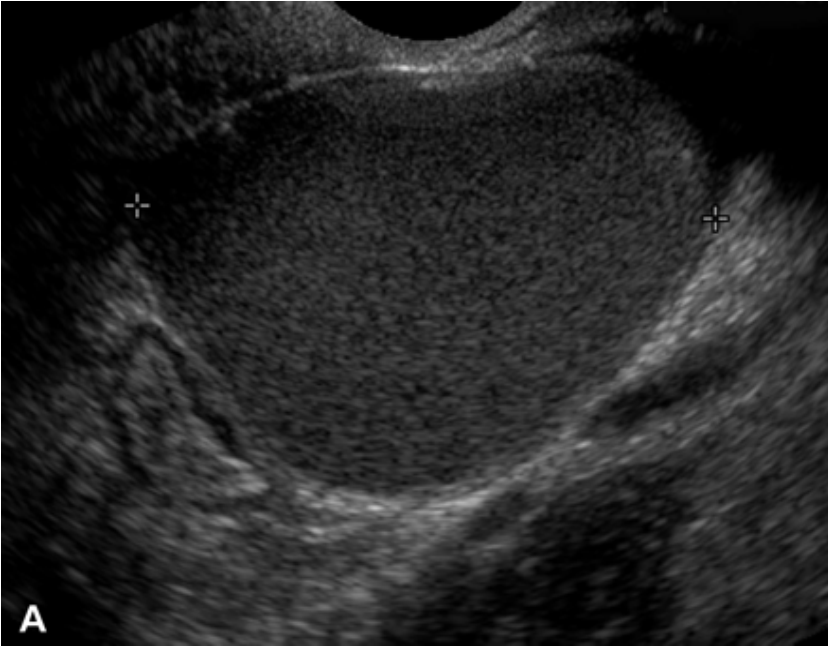
Şekil 2.1. Endometriotik lezyon (barut yanığı görüntüsü) (98).



Şekil 2.2. Endometriotik lezyon (98).



Şekil 2.3. Çikolata kisti (98).



Şekil 2.4. Endometriomanın ultrasonografik görünümü (113).

2.1.6. Sınıflandırma

Endometriozis için geçerli evreleme sistemi Amerikan Fertilite Topluluğu (American Fertility Society=AFS)'nin revizyona uğramış şeklidir. İmplantların görünümü, boyutu, peritoneal ve ovaryen implantların derinliği, adneksiyal adezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile cul-de-sak obliterasyonuna göre puanlama yapılmaktadır (116).

Tablo 2.1. Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti Endometriozis Sınıflandırması (116).

PERİTON	ENDOMETRİOZİS		< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
		Yüzeysel		1	2
	Derin		2	4	6
OVER	Sağ	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	Sol	Yüzeysel	1	2	4
		Derin	4	16	20
DOUGLAS BOŞLUĞU OBLİTERASYONU			Parsiyel		Komplet
			4		40
ADEZYONLAR			<1/3'ü örtülü	1/3-2/3'ü örtülü	>2/3'ü örtülü
OVER	Sağ	İnce	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
TÜP	Sağ	İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16

*Eğer fallop tüpünün ucu tamamen kapalı ise puanı 16 ile değiştiriniz.

Evre I (minimal): 1-5, Evre II (hafif): 6-15, Evre III (orta): 16-40, Evre IV (şiddetli): >40

Bu sistem endometriozis hastalığını yansıtır, fakat ağrı ve infertiliteyi göz önünde bulundurmaz, ayrıca gözlemciden kaynaklanan ve gözlemciler arası belirgin farklılıklar söz konusu olabilir.

2.1.7. Tedavi

Endometriozis tedavisinde amaç, semptomaya yönelik olarak ağrının giderilmesi, fertilitenin sağlanması, korunması ve endometriotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi veya önlenmesidir.

Genel olarak endometriozisin medikal ya da konservatif cerrahi tedavilerine rağmen, hastalığın yıllık rekürrensi %5-10 olup, olguların yaklaşık %50'sinde sorun tekrar karşımıza çıkabilmektedir.

2.1.7.1. Medikal tedavi

Östrojenin, endometriozisin büyümesini stimüle ettiği bilindiğinden östrojen sentezini suprese etmek için hormonal tedavi düzenlenmiştir. Böylece ektopik endometrial implantların atrofisi indüklenirken, stimülasyon ve kanama siklusu önlenir. Geleneksel medikal tedaviler yalancı gebelik veya yalancı menopoz durumu sağlayarak geçici amenore oluşturur. Kullanılan ilaçlar:

- Oral kontraseptifler
- Progestinler
- Progesteron antagonistleri
- Gestrinon
- Danazol
- Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri

2.1.7.2. Cerrahi tedavi

Endometriozisin cerrahi tedavisi, normal anatomik ilişkilerin sağlanması, görünür tüm hastalığın mümkün olan genişlikte çıkarılması ya da yok edilmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesi ya da geciktirilmesini amaçlar. Üreme anatomisini bozan orta ya da ciddi endometriozisi olup fertilitelerini yeniden düzenlemeyi ya da korumayı umut eden kadınlar için, tedavi seçeneği cerrahidir. Medikal tedavi cerrahi kadar başarılı olmaz. Hastalığın ciddiyeti daha az olduğunda, medikal tedavi kadınların büyük bir kısmında ağrıyı etkin bir şekilde kontrol edebilir, ancak fertilitte üzerine hiç etkisi yoktur. Cerrahi en azından ağrının giderilmesinde medikal tedavi kadar etkilidir ve aynı zamanda fertilitteyi de iyileştirebilir.

Yeni yapılan çalışmalar, derin disparoni ve rektovajinal endometrioziste, hem cerrahi hem de medikal tedavi seçeneklerini sunmaktadır. Rektovajinal lezyonları

olmayan hastalarda ise medikal tedavi ilk basamak alternatif tedavi olarak desteklenmektedir. Spontan gebelik istemi olan kadınlarda ise cerrahi tek olası seçenektir (117).

Fertilite tedavisinde, cerrahi laparoskopik ya da laparatomik olarak gerçekleştirilebilmesine karşılık, enstrumantasyon ve teknikteki teknolojik gelişmeler geniş enterolizis veya barsak rezeksiyonuna ihtiyaç duyanlar hariç hepsinde endoskopik yaklaşıma izin verir. Deneyimli cerrahlar bu işlemleri dahi laparoskopik olarak gerçekleştirebilirler (118,119). Laparoskopi daha iyi görüntü, daha az doku travması, daha küçük insizyon ve daha hızlı postoperatif iyileşme avantajlarını sunar. Postoperatif adezyonlar ve komplikasyonlar laparatomiyi takiben oluşanlardan daha azdır (120). En önemlisi laparoskopi ile laparotomi sonrası gözlenenlerle eşit ya da daha iyi sonuçlar elde edilir (121).

Endometriozisteki peritoneal implantlar, unipolar ya da bipolar elektrocerrahi enstrumanlarıyla ortadan kaldırılırlar ya da keskin diseksiyonla eksize edilebilirler (122). Adezyonlar, çoğunlukla hastalığı içerdikleri için, basit lizis yerine eksizyon tercih edilir.

Overdeki endometriomalarda optimal cerrahi yönetimi konusunda çelişkiler mevcuttur. Endometriomalar, kama rezeksiyon, kist kapsülünün soyulması ve internal kist duvarının ablasyonu ile birlikte ya da ablasyon yapılmaksızın drenaj yöntemiyle tedavi edilmektedir (123). İkincil-bakış laparoskopi çalışmalarının sonuçları, kistektomi ya da fenestrasyon ve ablasyondan sonra yalnızca drenaj yapılanlardan daha az derin over yerleşimli rezidü hastalığın olduğunu göstermiştir (124-126). Tekrar operasyon oranları, kistektomi sonrasında, ablasyon yapılmaksızın drenaj sonrasına göre daha düşüktür (127). Drenaj ve ablasyonu savunanlar, işlemin kistektomiye oranla daha fazla fonksiyonel over dokusu koruyabildiğini savunmuşlardır (126,128). Ancak endometriomalı kadınlarda kistektomi sonrası eksojen gonadotropin stimülasyonuna over cevabını değerlendiren çalışmalar, bu kaygıyı gidermişlerdir (129,130). İkincil-bakış gözlemleri, postoperatif adneksiyel adezyonların kama rezeksiyon sonrasında diğer cerrahi tedavilerden daha sık ve yine ilk operasyon esnasında adezyolizis uygulanan kadınlarda daha sık olduğunu göstermiştir (123,131). Endometriomaların, laparoskopik kistektomi sonrası tekrar görülme oranı yaklaşık %7'dir (132).

Gebelik istemeyen, fertilitatesini tamamlamış, medikal ve konservatif cerrahinin yetersiz kaldığı ilerlemiş semptomatik hastalığı olan kadınlarda, radikal cerrahi tedavi (histerektomi ve bilateral salpingooferektomi) ciddi olarak göz önüne alınmalı ve tartışılmalıdır. Ooferektomi uygulanmadığında, ek tedaviye ihtiyaç gösteren tekrarlayıcı hastalık riski yaklaşık 6 kat fazla olmasına rağmen, overde belirgin hastalık olmayan dikkatle seçilmiş kadınlarda tek başına histerektomi düşünülebilir.

Son yıllarda minimal invaziv bir yöntem olan, robotik endometriozis cerrahisi kullanılmaya başlanmıştır. Az sayıda çalışma yayınlanmıştır ve bunlar ciddi endometriozis vakalarında dahi robotik cerrahinin uygulanabileceğini göstermişlerdir (133-136). Faydasını değerlendirebilmek için randomize ve uzun vadeli çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

2.2. Endometriotik Dokunun Parakrin Düzenlenmesi

2.2.1. Endometrioziste immünolojik faktörler

Retrograd menstruasyon, kadınlarda sık görülen bir olay olsa da retrograd menstruasyonu olan, her kadında endometriozis gelişmez. Endometrial dokunun peritona tutunması, yaşamını devam ettirmesi ve çoğalması dönemindeki immünolojik bozukluk karmaşıktır. Endometriozisli kadınlarda, immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir (137). Ototolog endometrial hücrelere karşı, azalmış hücre kaynaklı sitotoksitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir (138-140). Bu çalışmalarda, kullanılan tekniklerin hedef hücre ve metodlarında belirgin değişkenlik mevcuttur (141,142). Ototolog endometrial hücrelerin, bir kadının immün sistemine doğal bir hedef oluşturduğunu söylemek zordur, çünkü diğer otolog dokuların otolog transplantasyonu genelde başarılıdır (139). Endometriozisi olan hastaların olmayanlara göre otolog endometrial hücrelere karşı daha düşük NK hücre aktivitesine ve sitotoksiteye sahip olduğu gösterilmiştir (143). Ayrıca NK hücre aktivitesinde, normal bireylerde dahi geniş varyasyon mevcuttur. Bu da sigara, ilaç kullanımı ve egzersiz gibi değişkenlerle bağlantılıdır. Ektopik dokunun, immün gözetimden kaçışından sorumlu birkaç parakrin mekanizma tanımlanmıştır. Bu mekanizmalardan bir tanesi, hücre içi adezyon

molekülü-1 (ICAM-1) ve adezyon molekülünün çözünen formu (sICAM-1) arasındaki immün hücre yüzey reseptörüne bağlanmadaki yarışır (144). Yakınlarda yapılan çalışmalar, endometriotik stromal hücrelerin ötopik endometriyum hücrelerine göre sICAM-1 molekülünü daha fazla salgıladığını göstermiştir (145). 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.

İmmün sistemin takibinden kaçışta, diğer bir yol ise Fas- Fas ligand (FasL) sistemidir. FasL salgılayan hücre Fas taşıyan hücreye bağlandığında, apoptozis ile ölümüne neden olur. Makrofajdan salınan özgün sitokinlerin endometriozisli kadınların periton sıvılarında arttığı bilinir ve endometriotik hücrelerde FasL salınımını uyarır. Fas aracılı apoptozis immün sistem cevabında eksikliğe neden olur. Ektopik endometriyumun bir özelliği de immün supresif 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 (146).

2.2.2. Sitokinler

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 çözünebilir maddelerdir. İmmün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin, etkinliklerinin artırılması sitokinler aracılığı ile olur. Sitokinler, antijen için spesifik değildir. Sitokinler 10^5 - 10^{10} molar konsantrasyonlarda biyolojik olarak etkindirler. Etkileri, çeşitli faktörlerle düzenlenebilir.

Aktif T lenfositler tarafından sentezlenip salınan sitokinler 'lenfokin'; aktif monosit ve makrofajlardan sentezlenip salınan sitokinler 'monokin' ve lökositler arasında etkileşim yapan sitokinler interlökin adı altında toplanmışlardır. Son yıllardaki gelişmelerle, interlökinlerin bir kısmının, lökositlerden başka hücreler

tarafından da yapıldığı ve lökosit olmayan hücreleri de etkiledikleri anlaşılmıştır (147-151).

Tsuda ve ark., 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- α '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- α uyarımı ile benzer düzeyde İL-6 salgılandığı tespit edilmiştir (152).

Sitokinler, genel olarak birbiri ile ilişkili aşağıdaki etkinlikleri gösterirler:

Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar, immün cevabı düzenleyerek baskılar veya şiddetlendirirler, inflamasyona katılan hücreleri aktive eder ve bazı hipofiz hormonlarının ve biyolojik maddelerin sentez ve salınmasına neden olurlar. Akut faz cevabı, ateş oluştururlar ve antiviral etkinlik gösterirler (İFN'lar ve TNF- α gibi bazı sitokinler için). Kemik iliğine etki ile hematopoetik düzenlemeye katılırlar, baş ağrısı, myalji, ateş gibi genel infeksiyon bulguları, yüksek konsantrasyona ulaşınca şok bulguları, çoklu organ yetmezliği gibi toksik, hatta öldürücü etkiler oluşturabilirler.

2.2.2.1. İnterlökin-6

İnterlökin 6, ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immünglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kD ağırlığında olup, 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenşimal hücreler tarafından sentez edilir. İnsanda İL-6 ailesi içinde ayrıca İL 11, LİF, OSM, CTNF ve CT-1 yer alır.

İL-6'nın başlıca biyolojik etkileri:

B hücrelerinden Ig yapımının uyarılması, T hücre aktivasyonu ve İL-2 yapımının uyarılması, hematopoetik koloni stimülasyonu, hepatosit aktivasyonu (akut faz proteinlerinin sentezi), ateş, prolaktin, büyüme hormonu ve luteinizan hormonun salınmasında stimülatör etki, glukokortikoid sentezinin uyarılması,

osteoklast aktivasyonu, keratinosit büyümesinin stimülasyonu, infeksiyonlara karşı nonspesifik dirence sebep olurlar.

İL-6'nın endometriozis patogeneziindeki rolü detaylı olarak çalışılmıştır. Endometriozisli hastalarda peritoneal makrofajlardaki, endometrial stromal hücrelerdeki ve periferik makrofajlardaki İL-6 cevabı bozulmuştur. Endometriozisli hastalarda endometriyal hücrelerden salınan İL-6 ile birlikte sICAM-1 molekülünün makrofajlardan salınımını uyarır (153-155).

2.2.2.2. İnterlökin-8

CXC kemokin ailesinden, 8-14 kD ağırlığında bir sitokindir. NCF olarak da bilinir. Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı İL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta, inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür (156). Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmıştır. In vitro olarak nötrofillerde respiratuvar patlama yapar ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını artırır. Potent anjiogenik, proinflamatuvar, büyüme uyarıcı faktördür.

Gebe olmayan normal endometriyumda, İL-8 perivasküler alanda tespit edilmiştir (157). Bu endotel hücreleri üzerinde, doğrudan etkisi olduğu kadar dolaşımdaki, lökositlere de kemotaktik etkisi olduğunu düşündürmüştür. Nötrofil aktivasyonu etkisi, endometriozis gibi inflamatuvar hastalıkların patogeneziini açıklar (158). Yapılan iki çalışmanın raporuna göre, endometriozisli hastaların periton sıvılarında İL-8 konsantrasyonu artmıştır (9,159). İL-8 konsantrasyonu hastalığın evre ve yaygınlığı ile uygunluk göstermemiştir.

2.2.2.3. CA-125

Serum CA-125 200,000 D ağırlığında bir glikoproteindir. Karbonhidrat içeriği %24'tür (160). Fizyolojik fonksiyonu, bilinmemektedir (160). Çöломik epitel derivelerinde (endometriyum, endoserviks, tubalar, periton, plevra, perikardiyum) bulunan ve en sıklıkla müsinöz olmayan epitelyal over karsinomalarında bulunan bir belirteç olan CA-125 düzeyleri, orta ve ciddi endometriozisi olan kadınlarda belirgin olarak yüksek; minimal ve hafif endometriozisi olanlarda ise normal bulunmuştur

(161). Menstruasyon sırasında, endometriozis olsun olmasın kadınlarda CA-125 seviyelerinde bir artış gösterilmiştir (162).

CA-125 düzeylerinin orta ve şiddetli endometrioziste artış sebebi açık değildir.

Endometriozis lezyonlarının, normal endometriuma göre daha fazla miktarda CA-125 kapsadığı ve beraberindeki inflamasyonun CA-125'in düzeyinde artmaya yol açtığı hipotezi ortaya konmuştur. Ayrıca, normalde periton boşluğundan dolaşıma sınırlı miktarda antijen difüzyonuna bariyer olan peritonun, endometriotik implant bölgelerinde hasarlanmış olması, dolaşıma daha fazla CA-125 salınmasına neden olmaktadır (163).

CA-125 özgünlüğünün %80 üzerinde olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu yüksek özgünlük düzeyi, endometriozis olduğu bilinen infertilite ve ağrı şikayeti olan kadınlarda belirlenmiştir.

CA-125'in düşük duyarlılık seviyesi (birçok çalışmada %20-50), bu testin endometriozis tanısı için klinik kullanımında sınırlamalara sahiptir. Teorik olarak duyarlılık, menstrüel dönem boyunca yükselebilir. CA-125 seviyesindeki bu yükselme, endometriozisi olan kadınlarda daha belirgindir. Seri CA-125 ölçümü, tedaviden sonraki dönemde endometriozisin tekrarlama ihtimalini takipte kullanılabilir (164).

2.2.2.4. CA 19-9

CA 19-9, normal insan pankreatik ve biliyer kanal hücreleri ile gastrik, kolonik, endometriyal ve tükürük epitellerinden sentezlenir. Serumda müsin, yüksek molekül ağırlıklı (200-1000 kD) glikoprotein kompleksi olarak bulunur(160). Serum CA 19-9 düzeyleri gastrointestinal adenokanserde, pankreas kanserinde ve akciğer kanserinde artmaktadır (165,166).

Jinekolojide serum CA 19-9 düzeyleri malign ve benign over tümörlerinde ve de endometriyalarda artmaktadır (167,168). Endometriozis tedavisi alanlarda serum CA 19-9 düzeyleri tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında düşük bulunmuştur (169). Serum CA 19-9 düzeylerinin endometriozis tanısındaki önemi ile ilgili sınırlı sayıda rapor bulunmaktadır.

2.2.2.5. hsCRP

Akut hastalığı olan bireylerin serumlarında *Streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarındaki C-polisakkaride bağlanabilen bir madde varlığı ilk kez 1930'da tanımlandı. 1941'de, bunun bir protein olduğu gösterildi ve C-reaktif protein (CRP) adı verildi. İnflamatuvar hastalıkta artacak olan ilk akut faz proteinlerinden ve aynı zamanda en dramatik konsantrasyon artışı gösterenlerden biridir. Beş alt birimden oluşur ve primer olarak karaciğerden sentezlenir (160).

Endometriozis, inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilebilir (170). CRP bir AFP'i ve inflamatuvar reaksiyon markerı olduğu için endometrioziste non-invaziv bir biyomarker olarak işlev görebilir.

hsCRP, CRP'nin klasik testle değil yüksek duyarlılığı olan testle ölçülmesi ile elde edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız Etik Kurul onayı alınarak Bilimsel Araştırma Projeleri'nden alınan destek ile yürütüldü. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Kasım 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında infertilite nedeni ile başvurup laparoskopi yapılan 164 olgu çalışma için seçildi. Olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Tablo 3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.

Alınma Kriterleri	
18-45 yaş arası reproduktif çağıdaki kadınlar	
İnfertilite (primer ya da sekonder) nedeni ile laparoskopi kararı alınan hasta grubu	
Dışlanma Kriterleri	
Kesin ya da şüpheli kanser	İleri derecede pelvik adezyon
Menopoz	Pelvik inflamatuvar hastalık ve sekelleri
Gebelik	Çalışmayı reddetme
Karaciğer hastalığı	

Olgulara genel anestezi altında laparoskopi uygulandı. AFS sınıflandırmasına göre pelvis değerlendirildi, endometriozis tanısı ve evrelemesi yapıldı. Endometriozisin varlığı, yeri ve evresi operasyon bulgularına kaydedildi. Endometriozis saptanan olgular çalışma grubuna saptanmayanlar kontrol grubuna dahil edildi.

Anestezi uygulanmadan önce hastanın periferik damarından 10 ml'lik enjektör ile uygun kan numunesi alınarak biyokimya tüpüne ve EDTA'lı kan tüpüne aktarıldı. 4000 devirde 4 dk santrifüj edilerek plazma ve serum örneği tahlil zamanına kadar -80°C'de saklandı.

3.2. Parametrelerin Ölçümü

Daha önce alınıp dondurulmuş plazma ve serum örnekleri oda ısısında çözdürüldükten sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

İL-6 düzeyleri: Serum örneklerinde Dia Source marka ticari kiti (DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue du Bosquet, 2, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Kite ait intra-assay CV: %4.2 (kontrol değeri: 147 pg/mL), inter-assay CV: %4.4 (kontrol değeri: 114 pg/mL), minimum ölçümü yapılabilen İL-6 düzeyi: 1.0 pg/mL idi.

İL-8 düzeyleri: Serum örneklerinde Dia Source marka ticari kiti (DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue du Bosquet, 2, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium) kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Kite ait intra-assay CV: %3.2 (kontrol değeri: 102 pg/mL), inter-assay CV: %8.6 (kontrol değeri: 150 pg/mL), minimum ölçümü yapılabilen İL-8 düzeyi: 1.0 pg/mL idi.

CA-125 düzeyleri: Serum örneklerinde Elektrokemilüminesans Immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Kite ait intra-assay CV: %0.9 (kontrol değeri: 51.1 U/mL), inter-assay CV: %1.6 (kontrol değeri: 51.1 U/mL), minimum ölçümü yapılabilen Ca 125 düzeyi: 0.6 U/mL idi.

CA 19-9 düzeyleri: Serum örneklerinde Elektrokemilüminesans Immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Roche Modular Analytics E170 Immunoassay analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Kite ait intra-assay CV: %4.4 (kontrol değeri: 19.2 U/mL), inter-assay CV: %4.8 (kontrol değeri: 19.2 U/mL), minimum ölçümü yapılabilen Ca 19-9 düzeyi: 0.6 U/mL idi.

hsCRP düzeyleri: Serum örneklerinde, monoklonal antikor kullanılarak nefelometrik yöntem ile Siemens BNII nefelometre cihazında ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Germany).

Kite ait intra-assay CV: %2.3 (kontrol değeri: 0.595 mg/dL), inter-assay CV: %5.8 (kontrol değeri: 0.595 mg/dL), minimum ölçümü yapılabilen hsCRP düzeyi: 0.01 mg/dL idi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (dismenore, disparoni gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (yaş, sitokin değerleri) ortalama, minimum ve maksimum olarak özetlendi.

Hasta kontrol grupları arasında parametrelerin (İL-6, İL-8, CA-125, CA 19-9, hsCRP) karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi istatistiği kullanıldı. Her bir parametrenin hastalığı (endometriozisi) tanımadaki değerini saptamak için, ROC analizi yapıldı. Her analizde eğrinin altında kalan alan (Area Under Curve = AUC) hesaplandı. Sensitivite ve spesifite toplamının en yüksek olduğu değer en uygun kesim noktası olarak belirlendi ve bu noktadaki sensitivite ve spesifite değerleri yazıldı. Her bir parametrenin hastalığı tanımadaki değerleri, tekli analizlerde (ROC analizi) sunulduktan sonra, Lojistik Regresyon Analizi ile hangi biyomarkerların hastalığı tanımada en anlamlı değişken olduğu analiz edilmiştir. Lojistik regresyon analizi sonuçları, sadece anlamlı olan değişkenler için sunulmuştur. Lojistik regresyona göre tanıya katkısı bulunmayan değişkenler (biyomarkerlar), tablolarda yer almamıştır.

İstatistiksel olarak anlamlılık %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Biyomarkerlar için elde edilen, bazı uç değerler veri tabanından silindi, daha sonra özellikle çoklu analizlerde olgu sayısının azalmasını önlemek için eksik veriler grup ortalamasını değiştirmeyecek şekilde tamamlandı. Bu işlem sırasında İL-6 için beş değer, İL-8 için iki değer, hsCRP için bir değer, CA 19-9 için üç değer ve CA 125 için üç değer replase edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 164 olgu alındı. Endometriozis saptanmayan 86 olgu (%52,4) kontrol grubuna, endometriozis saptanan 78 olgu (%47,6) çalışma grubuna dahil edildi. Çalışma grubu da Evre 1-2 ve Evre 3-4 şeklinde iki alt gruba ayrıldı. 78 olgunun 41'i (%52,6) Evre 1-2, 37'si (%47,4) Evre 3-4'tü. Endometriozis evresine ve menstrüel siklus fazına göre olguların dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Evre 1-2 endometriozisli olguların yaş ortalaması 28,9 (min-maks: 19-38), Evre 3-4 endometriozisli olguların yaş ortalaması 31,2 (min-maks: 19-43), kontrol grubunun yaş ortaması ise 31,4 (min-maks: 18-40) idi. Şikayetlerine göre olguların dağılımı ise Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Endometriozis evresine ve menstrüel siklus fazına göre dağılım.

Siklus fazı	Kontrol grubu		Endometriozis grubu			
			Evre 1-2		Evre 3-4	
	<i>n</i>	(%)	(%)	(%)	<i>n</i>	(%)
Proliferatif	45	52,3	22	53,7	20	54,0
Sekretuar	34	39,6	16	39,0	17	46,0
Bilinmeyen	7	8,1	3	7,3	0	0,0
Toplam	86	100,0	41	100,0	37	100,0

Tablo 4.2. Şikayetlerine göre olguların dağılımı.

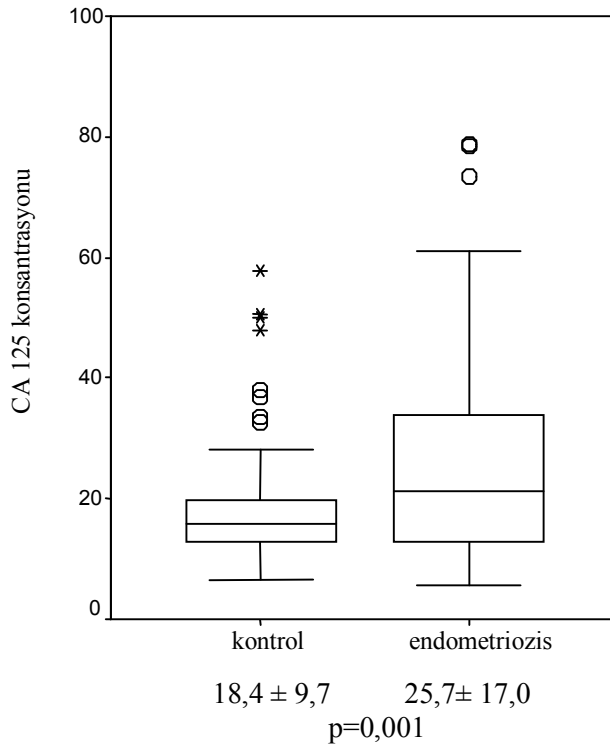
Şikayet	Kontrol grubu		Endometriozis grubu		Toplam		<i>p</i> *
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	
Dismenore	39	45,3	48	61,5	87	53,0	0,027
Disparoni	24	27,9	30	38,5	54	33,0	0,102
Pelvik ağrı	24	27,9	29	37,2	53	32,3	0,135
Primer infertilite	51	59,3	52	66,7	103	62,8	0,208
Sekonder infertilite	35	40,7	26	33,3	61	37,2	0,208

*t-test kullanılmıştır.

Olguların yaş bakımından disparoni, dismenore, pelvik ağrı, primer ve sekonder infertilite ilişkisi değerlendirildi ve dismenore hariç aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Dismenore, çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. ($p=0,027$)

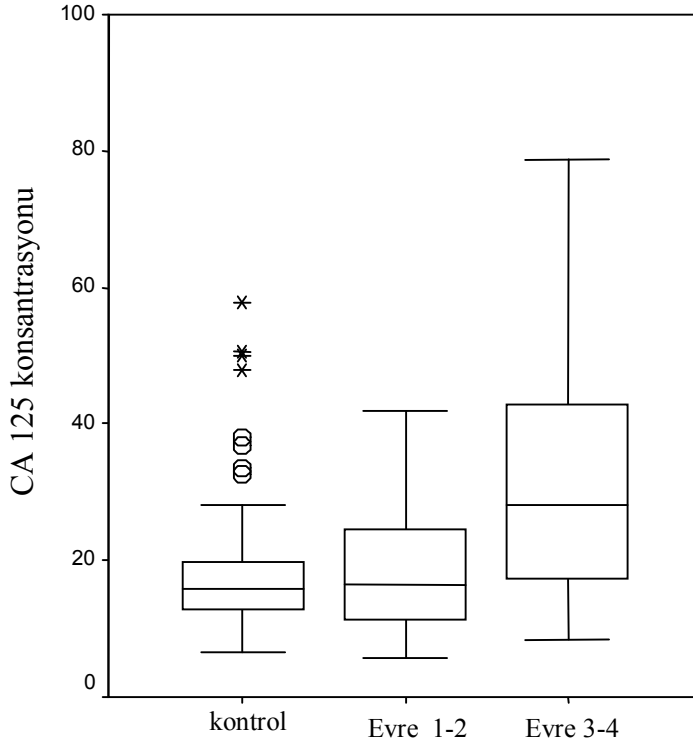
4.1. CA-125 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Yapılan analiz sonucunda CA-125 için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p= 0,001$) tespit edilmiştir. Şekil 4.1'de görüldüğü üzere endometriozis grubunda CA-125 değeri ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 4.1. Kan CA-125 seviyesinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.

Evre 1-2 endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel fark anlamsız ($p=0,808$), Evre 3-4 endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise istatistiksel fark anlamlı ($p<0,001$) olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.2).



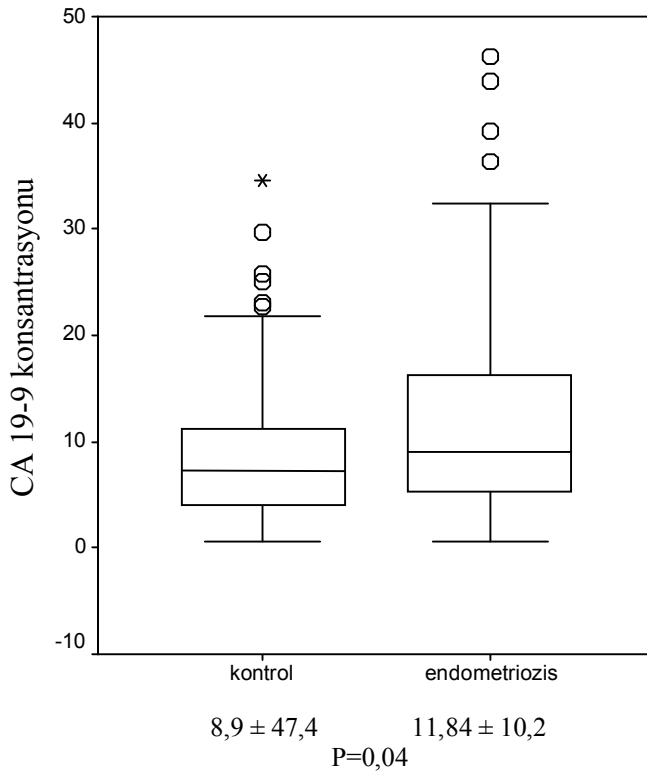
Şekil 4.2. Kan CA-125 seviyesinin endometriozis evresi ile karşılaştırılması.

ROC analizine göre endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum CA-125 değeri için en uygun kesim noktası 19,8 U/ml bulunmuştur. Bu değer üstündeki olgular hasta, altındakiler sağlıklı olarak kabul edildiğinde duyarlılık (sensitivite) ve seçicilik (spesifite) değerleri sırasıyla 0,55 ve 0,76 olarak hesaplanmıştır. CA-125 için hesaplanan AUC değeri 0,623; p değeri ise 0,007'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuçta CA-125'in endometriozislileri tanımda anlamlı katkısı olabilecek bir biyomarker olduğu söylenebilir. Ancak CA-125'in tanıdaki değeri için Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası olarak 19,8 U/ml alınır; sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,41 ve 0,76 olarak saptanmıştır. Hesaplanan AUC 0,509 ve p değeri

0,871'dir ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Buna karşılık Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında, en uygun kesim noktası olarak 21,7 U/ml değeri alınırsa sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,70 ve 0,79'dur. Hesaplanan AUC değeri 0,750; p değeri < 0,001'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Özet olarak, CA-125'in tanıda katkısı olabileceği, ancak bu katkının daha çok Evre 3-4 hastalar için geçerli olduğu söylenebilir.

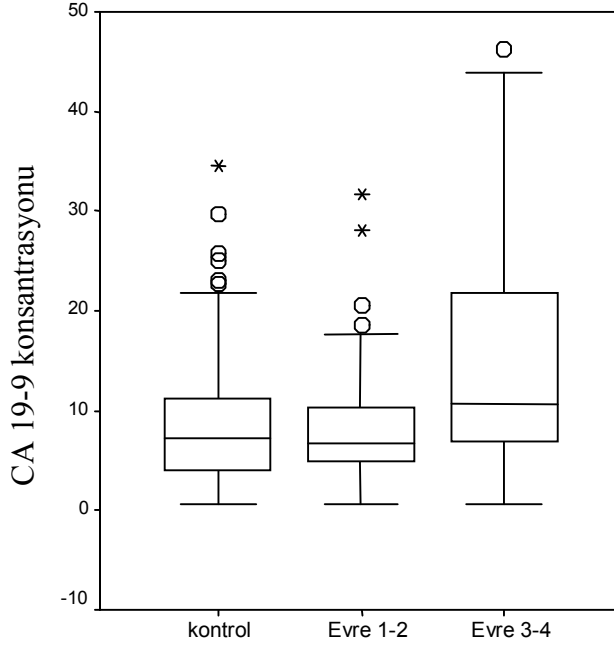
4.2. CA 19-9 Seviyelerinin Karşılaştırılması

CA 19-9 için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0,04) tespit edilmiştir. Şekil 4.3'de görüldüğü üzere endometriozis grubunda CA 19-9 değeri kontrol grubundan yüksektir.



Şekil 4.3. Kan CA 19-9 seviyesinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.

Evre 1-2 endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel fark anlamsız ($p=0,849$), Evre 3-4 endometriozis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel fark anlamlı ($p<0,001$) tespit edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kan CA 19-9 seviyesinin endometriozis evresi ile karşılaştırılması.

ROC analizine göre endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında CA 19-9 için en uygun kesim noktası 9,41 U/ml bulunmuştur. Bu değer için sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,47 ve 0,68 olarak saptanmıştır. Hesaplanan AUC 0,572; p değeri ise 0,112'dir ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 4,77 U/ml alınrsa sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,78 ve 0,31 olarak saptanmıştır. Hesaplanan AUC 0,488; p değeri 0,833'tür ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Buna karşılık Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 9,41 alınrsa sensitivite ve spesifite sırasıyla 0,62 ve 0,68'dir. Hesaplanan AUC 0,665; p değeri 0,04 tür ve istatistiksel olarak anlamlıdır. CA 19-9'un tanıda katkısının özellikle Evre 3-4 hastalar için geçerliği olabileceği söylenebilir.

4.3. İL-6 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum İL-6 seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.3). Evrelere göre yapılan karşılaştırmada da fark tespit edilmemiştir.

ROC analizine göre endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında İL-6 için en uygun kesim noktası 6,215 pg/ml bulunmuştur. Bu değer için üstündeki olgular hasta ve altındaki olgular sağlıklı kabul edildiğinde sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,82 ve 0,48 olarak saptanmıştır. Hesaplanan AUC 0,668; $p < 0,001$ 'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. İL-6'nın tanıdaki değeri için Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 6,215 pg/ml için sensitivite 0,80 ve spesifite 0,48'dir. Hesaplanan AUC 0,646; p değeri 0,008'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 5,8 pg/ml için sensitivite 0,89 ve spesifite 0,44'tür. Hesaplanan AUC 0,692; p değeri 0,001'dir, istatistiksel olarak anlamlıdır. Yani İL-6 hem Evre 1-2, hem de Evre 3-4 için tanıda katkı sağlayabilir.

4.4. İL-8 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum İL-8 seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.3). Evrelere göre yapılan karşılaştırmada da fark tespit edilmemiştir.

ROC analizine göre endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında İL-8 için en uygun kesim noktası 62,115 pg/ml bulunmuştur. Bu değer için sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,0128 ve 1,0 olarak saptanmıştır. Hesaplanan AUC 0,440; p değeri 0,186'dır ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 6,505 pg/ml alınır, sensitivite 0,92 ve spesifite 0,1046'dır. Hesaplanan AUC 0,438; p değeri 0,259'dur ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 15,875 pg/ml alınır, sensitivite ve spesifite sırasıyla 0,62 ve 0,42 olarak saptanmıştır. Hesaplanan AUC 0,443; p değeri 0,314'tür ve istatistiksel olarak anlamsızdır. İL-8'in endometriozis tanısına katkısı olmamaktadır.

4.5. hsCRP Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum hsCRP seviyesi bakımından evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.3).

ROC analizine göre endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında hsCRP için en uygun kesim noktası 0,605 mg/dl bulunmuştur. Bu kesim noktasındaki sensitivite 0,064 ve spesifite 0,96'dır. Hesaplanan AUC 0,437; p değeri 0,163'tür ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 0,065 mg/dl alınırsa bu kesim noktasındaki sensitivite 0,78 ve spesifite 0,27'dir. Hesaplanan AUC 0,501; p değeri 0,981'dir ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Buna karşılık Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında en uygun kesim noktası 0,645 mg/dl için sensitivite 0,08 ve spesifite 0,96'dır. Hesaplanan AUC 0,365; p değeri de 0,018'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. hsCRP'nin tanıda katkısının özellikle Evre 3-4 hastalar için geçerli olabileceği söylenebilir.

Tablo 4.3. Biyomarkerların serum seviyeleri.

Serum	Hasta (ort)	Kontrol (ort)	P değeri
CA -125	25,74 +/- 17	18,4 +/- 9,7	0,001
CA 19-9	11,8 +/- 10,2	8,9 +/- 7,4	0,04
İL-6	12 +/- 9,1	9,3 +/- 10,8	0,086
İL-8	17,1 +/- 10,2	20,5 +/- 13,6	0,072
hsCRP	0,17 +/- 0,2	0,21 +/- 0,27	0,271

Lojistik Regresyon Analizine göre;

Tüm menstrüel fazlardaki olguların tamamı analize dahil edilerek, tüm endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında sadece CA-125'in endometriozis tanısına katkısı olduğu ve bu katkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ancak sadece Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında hiçbir biyomarkerin istatistiksel olarak anlamlı derecede Evre 1-2 endometriozisi tanımada, katkısı olmadığı ($p>0,05$), buna karşılık Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında ise CA-125'e ek olarak İL-6 ve

CA 19-9'un Evre 3-4 endometriozis tanısına istatistiksel olarak anlamlı derecede katkısı olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla özellikle CA-125 olmak üzere endometriozis tanısına katkıda bulunan biyomarkerların (CA-125, İL-6 ve CA 19-9) Evre 3-4 deki endometriozis tanısına katkısının daha belirgin olduğu, Evre 1-2'yi tanıtmadaki katkısının şüpheli olduğu söylenebilir.

Proliferatif fazda, tüm endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında İL-8 ve CA-125'in endometriozis tanısına katkısı olduğu ve bu katkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında ise sadece İL-8 anlamlı iken, Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında ise sadece CA-125 anlamlı bulunmuştur.

Sekretuar fazda, tüm endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında sadece CA-125'in endometriozis tanısına katkısı olduğu ve bu katkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Ancak sadece Evre 1-2 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında hiçbir biyomarkerın istatistiksel olarak anlamlı derecede Evre 1-2 endometriozisi tanımada katkısı olmadığı ($p>0,05$), buna karşılık Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında ise CA-125'e ek olarak İL-6, CA 19-9 ve hsCRP'nin Evre 3-4 endometriozis tanısına istatistiksel olarak anlamlı derecede katkısı olduğu bulunmuştur. Sekretuar fazda özellikle CA-125 olmak üzere endometriozis tanısına katkıda bulunan biyomarkerların (CA-125, İL-6, CA 19-9 ve hsCRP) Evre 3-4 endometriozis tanısına katkısının daha belirgin olduğu, Evre 1-2'yi tanıtmadaki katkısının şüpheli olduğu söylenebilir.

5. TARTIŞMA

Endometrial bez ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanan endometriozis genel kadın popülasyonunun %5-15'ini, infertilite nedeni ile araştırılan kadınların %40'ını etkileyen çok yaygın bir hastalıktır (171). Benign, kronik ve östrojen bağımlıdır. Hastalık geniş spektrumlu klinik durumlar gösterir, ilerleme ve tekrar etme eğilimindedir.

Endometriozisli kadınların ötopik endometriumu, endometriozisi olmayan kadınların normal endometriumu ile karşılaştırılınca bazı temel farklılıklar göstermektedir. Bunlar; yapısal anomaliler, proliferasyon, immün komponentler, adhezyon molekülleri, proteolitik enzimler ve onların inhibitörleri, steroid ve sitokin üretimi ile ilgili anormallikler şeklinde kendini gösterebilmektedir. Endometriozisli kadınlarda, çok çeşitli immünolojik anormallikler tanımlanmıştır. Etkilenmiş kadınların peritoneal sıvıları, artmış sayıda immün hücreler içerir. Ancak, bu hücreler peritoneal kaviteden reflü olan endometrial hücreleri uzaklaştırmak yönünde hareket edeceklerine, ektopik endometriumun tutunma ve proliferasyonunu ve lokal anjiogenezi stimüle eden çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak hastalığın ilerlemesine neden olurlar (64,65). Bu immünolojik anormalliklerin, hastalığın sebebi mi yoksa, sonucu mu olduğu henüz kesin olmamasına karşılık, endometriozis patogenezinde önemli rol oynadıkları hemen hemen kesindir.

Laparoskopik cerrahi, şimdiye kadar, hastalığın varlığını, ciddiyetini ve rekürrensini değerlendirmede kaçınılmaz olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda ise endometriozis tanısında kolay bir yol bulmak için çok çaba sarfedilmiştir ve bununla ilgili çalışmalar da devam etmektedir.

Endometriozis tanısı için non-invaziv bir test arayışı ile endometriozisle ilgili olan birçok biyomarker çalışılmıştır.

Prospektif olarak yapılan çalışmamızda, CA-125, CA 19-9, İL-6, İL-8 ve hsCRP serum düzeyleri endometriozisi olan ve olmayan olgularda karşılaştırılmıştır. Endometriozis saptanmayan 86 olgu (%52,4) kontrol grubuna, endometriozis saptanan 78 olgu (%47,6) çalışma grubuna dahil edilmiştir.

Endometriozisin tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan serum belirteci CA-125'tir. İleri evre endometriozisli olguların kanlarında CA-125 seviyesinin

yüksek olması, bu antijenin dolaşıma endometriotik hücrelerden geçtiğini düşündürmüştür (161,172). CA-125 özgünlüğünün %80 üzerinde olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Bu yüksek özgünlük düzeyi, endometriozis olduğu bilinen infertilite ve ağrı şikayeti olan kadınlarda belirlenmiştir. CA-125'in düşük duyarlılık seviyesi (birçok çalışmada %20-50), bu testin endometriozis tanısı için klinik kullanımında sınırlamalara sahiptir. Teorik olarak duyarlılık, menstrüel dönem boyunca yükselebilir. CA-125 seviyesindeki bu yükselme, endometriozisi olan kadınlarda daha belirgindir. Seri CA-125 ölçümü, tedaviden sonraki dönemde endometriozisin tekrarlama ihtimalini takipte kullanılabilir (164).

Yükselmiş CA-125 değerleri ile endometriozis arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda makale yayınlanmıştır. Abrao ve ark., Somigliana ve ark., Seeber ve ark., Agic ve ark. endometriozisli olgularda CA-125 seviyesini yüksek bulmuşlardır (173-176). Mol ve ark., endometriozis tanısında CA-125'in Evre 3-4'te Evre 1-2'ye göre daha yararlı olabileceğini söylemişlerdir (177). Chen ve ark. (172), Amaral ve ark., Martinez ve ark., Rosa e Silva ve ark. da hastalığın evresi ile CA-125 arasında bir korelasyon saptamışlardır (178-181). Maiorana ve ark. da Mol ve ark. gibi CA-125'in ileri evre hastalığı tanımda daha doğru olacağını belirtmişlerdir (177,182).

Kafali ve ark. ise CA-125 değerinin menstrüel siklus boyunca değiştiğini ve bunun olası bir tanı aracı olarak kullanılabilineceğini belirtmişlerdir (183). Endometriozisi olmayan infertil kadınlarda menstruasyon boyunca CA-125 değerinde hafif bir yükselme olurken, endometriozislilerde bu yükselme daha fazla olmuştur.

Çoğu çalışmada da CA-125 seviyeleri, tedavi süresince değerlendirilmiştir. Chen ve ark. 3 aylık danazol tedavisi sonrası CA-125 seviyelerinde anlamlı bir düşüş saptamışlardır (178). Matalliotakis ve ark. löprolid asetat ve danazol tedavisi sonrasında CA-125 seviyelerine bakmışlar ve azalma saptamışlardır (184).

Pittaway, preoperatif ve postoperatif CA-125 değerlerinin tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilceği, fakat tek başına diagnostik test olarak kullanılması için yeteri kadar sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı sonucuna varmıştır (185).

Çalışmamızda, literatürle uyumlu bulgular saptanmıştır. Serum CA-125 seviyesi endometriozislilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,001$) yüksek tespit edilmiştir. Özellikle Evre 3-4'te Evre 1-2'ye göre serum CA-125 seviyesi daha

yüksek tespit edilmiştir. Mariona ve ark. ile Mol ve ark. gibi ileri evre hastalığı tanımada CA-125 değeri daha anlamlı bulunmuştur. Genel olarak, endometriozislilerde CA-125'in sensitivitesi spesifitesine göre daha düşük saptanmıştır. Serum CA-125 için eşik değer 19,8 U/ml alınırsa, endometriozis tanısında %55 sensitivite ve %76 spesifite sağlanmaktadır. Evre 3-4 endometriozislilerde ise serum CA-125 için eşik değer 21,7 U/ml alınırsa tanıda %70 sensitivite ve %79 spesifite sağlanmaktadır. Sonuçta, CA-125'in endometriozislileri tanımada anlamlı katkı sağlayabilecek bir biyomarker olduğu söylenebilir. Özellikle bu katkı, daha çok Evre 3-4 hastalar için geçerlidir.

CA 19-9 ilk olarak kolorektal kanserlerle ilgili bir antijen olarak saptanmıştır ve metastaz ve malignite potansiyelini belirleyebilir (186). Ayrıca endometriotik doku da CA 19-9 eksprese eder (187).

CA 19-9 ile ilgili ilk çalışma, Panidis ve ark. tarafından yapılmıştır (188). Endometriozisli 8 kadında CA 19-9 seviyelerini yüksek bulmuşlardır, ama kontrol grubu kullanmamışlardır. Danazol tedavisi sonrasında da CA 19-9 seviyelerinde düşme saptamışlardır. Matalliotakis ve ark. da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (169,189). Imai ve ark., endometriomasi olan hastalarda CA 19-9 seviyelerini yüksek saptamışlardır (167). Harada ve ark. Evre 3-4 endometriozisli hastalarda, CA 19-9 seviyelerini yüksek bulmuşlar ve CA 19-9'un özellikle hastalığın daha çok ciddi formlarının tespitinde uygun olduğunu söylemişlerdir (187).

Abrao ve ark. ile Somigliana ve ark. artmış CA 19-9 seviyeleri ile endometriozis arasında bir ilişki saptamamışlardır (173,174).

Çalışmamızda, CA 19-9 için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,04$) tespit edilmiştir. Özellikle Evre 3-4 endometriozisli hastalarda, serum CA 19-9 değeri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hastalığı tanımada, Evre 3-4 endometriozislilerde, serum CA 19-9 için eşik değer 9,41 U/ml alınırsa, sensitivite %62 ve spesifite %68'dir. Bizim çalışmamızda da hastalığın ileri evrelerinde CA 19-9 değeri daha anlamlı bulunmuştur.

İL-6 pleiotropik bir sitokindir. Çeşitli hücre tiplerinde üretilmektedir. Bunlar; monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve keratinositlerdir (190). Ayrıca hem ötopik hem de ektopik endometriumda da üretilir (152,154,191,192,

193). Sitokin, desidua formasyonu ve folikülogenez süresince akut faz reaksiyonu, inflamasyon ve anjiogeneze aracılık etmede önemlidir (194,193).

Martinez ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada minimal ve hafif endometriozisli hastalarda İL-6 seviyelerinin yükseldiğini söylemişlerdir (195). İL-6'nın, minimal ve hafif endometriozis ile özellikle endometrioma ve diğer benign ovaryen tümörlerle ayırımında kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Bedaiway ve ark. İL-6'nın menstrüel fazdan ve evreden bağımsız olarak endometriozislileri saptayabileceğini ve kantitatiften ziyade kalitatif test olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir (196). İL-6 için eşik değerini 2 pg/ml olarak aldıklarında endometriozisi olanları %90 sensitivite ve %67 spesifite ile saptamışlardır. Othman ve ark. ise İL-6 için eşik değerini 1,9 pg/ml almışlar ve endometriozisli hastaları tanımda sensitiviteyi %71, spesifiteyi ise %66 olarak hesaplamışlardır (197).

Darai ve ark. ile Iwabe ve ark. sadece endometriomalı hastalarda İL-6 seviyelerini yüksek bulmuşlardır (198,199). Iwabe ve arkadaşları laparoskopik cerrahi ya da GnRH agonistleri ile tedavi sonrasında değerlerde düşme saptamışlardır (199). Mihalyi ve ark. 2010 yılında yayınladıkları makalede hem Evre 1-2, hem de Evre 3-4'te İL-6 düzeylerinin arttığını söylemişlerdir (200).

Akoum ve ark. ile Tseng ve ark. ötopik ve ektopik endometriumda İL-6 üretildiği için endometriozis varlığını tahminde, serum İL-6 seviyesinin bağımsız bir faktör olarak kullanılmasının sınırlı olabileceğine dikkat çekmişlerdir (154,191).

Literatürde, bu sonuçlarla çelişen çalışmalar da bulunmaktadır (175,201,202). D'Hooghe ve ark. ile Somigliana ve ark. İL-6'nın endometriozis tanısında hiçbir değeri olmadığını söylemişlerdir (6, 174). Scolov ve ark. 2010 yılında yayınladıkları çalışmada endometriozis ve kontrol grubunda İL-6 değerleri açısından fark saptamamışlardır (203).

Çalışmamızda endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum İL-6 seviyesi bakımından evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Tek başına buna göre değerlendirilirse İL-6'nın endometriozis tanısında hiçbir değerinin olmadığı söylenir. Buna karşılık ROC analizi ile hastalığı tanımadaki değerine bakılmıştır ve yüksek sensitivite ile hastalığı tanıyabileceği saptanmıştır.

İL-6 için eşik değeri farklı olarak, Bedaiway ve ark. ile Othman ve ark.'dan daha yüksek, Martinez ve ark.'dan ise daha düşük bulunmuştur. Bu durum kullanılan kitlerin farklılığından kaynaklanabilir. Martinez ve ark. İL-6 için eşik değerini 25,75 pg/ml olarak aldıkları zaman minimal ve hafif endometriozisli hastaları %75 sensitivite ve %83 spesifite ile saptamışlardır (195). Çalışmamızda İL-6 için eşik değer 6,125 pg/ml olarak alınmıştır. Bu bize %80 sensitivite ve %48 spesifite ile Evre 1-2 endometriozisli hastaları tanıma olanağı sağlamıştır. Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında ise, en uygun kesim noktası 5,8 pg/ml için sensitivitemiz %89 ve spesifitemiz %44'tür. Her evrede hastalığı tanımda İL-6'nın katkısı olduğu bulunmuştur.

İL-8 etkili bir anjiogenik ajandır ve endometriozis patogenezinde rol alır. Monosit, makrofaj kaynaklı bir sitokindir, nötrofiller için de kemoatraktandır (204). İnsan endometrium dokusunda üretilir, böylece otokrin büyüme faktörü olarak etki ederek endometrial stromal hücrelerin çoğalmasını uyarır.

İL-8 de çoğu çalışmada kullanılmış bir biyomarkerdir. Gazvani ve ark., Darai ve ark. ile Bediway ve ark. endometriozislilerle kontrol grubu arasında İL-8 seviyesi bakımından fark tespit etmemişlerdir (205,198,196). Çalışmamızın sonuçları, bu sonuçlarla uyumlu bulunmuştur ve serum İL-8 seviyesi bakımından endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Buna karşılık Pizzo ve ark., Gomez-Torres ve ark., Barez ve ark. ile Ohata ve ark., İL-8 seviyelerini endometriozisli hastalarda yüksek bulmuşlardır (206-209). Özellikle Evre 1-2'de Evre 3-4'ten daha yüksek saptamışlardır.

Endometriozis, inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilebilir (170). CRP bir AFP'i ve inflamatuvar reaksiyon markerı olduğu için endometrioziste non-invaziv bir biyomarker olarak işlev görebilir. Literatürde daha çok CRP değerleri karşılaştırılmıştır.

Abrao ve ark., Evre 3-4 endometriozisli kadınlarda CRP değerlerini yüksek saptamışlardır (210). Xavier ve ark. ise, endometriozislilerde ve kontrol grubunda CRP değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (211).

Endometriozislilerde hsCRP'nin kullanımı ile ilgili ilk yayım Xavier ve ark. tarafından yapılmıştır (211). Lermann ve ark. da endometriozislilerde hsCRP ile

CRP'yi karşılaştırmışlardır (212). Her iki çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Endometriozis varlığını saptamada, her iki biyomarkerın da herhangi bir avantajı saptanmamıştır. hsCRP ve CRP değerleri ile hastalığın evresi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Lermann ve ark. endometriozisi olmayan kadınlarda hsCRP değerlerini CRP değerlerine göre anlamlı şekilde düşük saptamışlar ve hsCRP'nin endometriozis yokluğunu göstermede kullanılabileceğini söylemişlerdir (212).

Çalışmamızda, endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum hsCRP seviyesi bakımdan evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). ROC analizi ile hsCRP'nin hastalığı tanımadaki değerine bakıldığında Evre 3-4 endometriozislilerde en uygun kesim noktası 0,645 mg/dl için spesifite %96'dır. Yani hsCRP'nin Evre 3-4'te özgüllüğü yüksektir.

Seeber ve ark. endometriozis tanısı için kabul edilen serum markerlarının tek başına kullanılmalarından ziyade kombinasyonlarını değerlendirmişlerdir (175). Endometriozisi olan ve olmayanlarda serum İL-6, TNF- α , MIF, MCP-1, İFN- γ , leptin ve CA-125 düzeylerini karşılaştırmışlardır. CA-125, MCP-1 ve leptin kombinasyonunun endometriozis varlığını %89 doğrulukla %51 oranında saptayabileceğini, CA-125, MCP-1, leptin ve MIF kombinasyonunun ise endometriozis varlığını %93 doğrulukla %43 oranında saptayabileceğini söylemişlerdir.

Mihalyi ve ark. da endometriozisi olan ve olmayanlarda serum İL-6, İL-8, TNF- α , hsCRP, CA-125 ve CA 19-9 değerlerini karşılaştırmışlardır (200). Tüm endometriozislilerde ve özellikle Evre 1-2'de kontrol grubuyla karşılaştırıldığında serum İL-6, İL-8 ve CA-125 değerlerinde artış saptamışlardır. Evre 3-4 endometriozisi olanlarda da İL-6, İL-8, CA-125 ve hsCRP değerlerini anlamlı olarak kontrollere göre daha yüksek bulmuşlardır. Çoklu plazma biyomarkerlarının ileri istatistiksel analizlerle sekretuar ve menstrüel faz boyunca Evre 1-2 endometriozisin yüksek sensitivite (%87-92) ve kabul edilebilir spesifite (%60-71) ile tanımlanabileceğinin olası olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda her bir biyomarker tek tek ve kombine edilerek değerlendirilmiştir. Özellikle sekretuar fazda CA-125, CA 19-9, İL-6 ve hsCRP kombinasyonunun Evre 3-4 endometriozis tanısına katkısının, daha belirgin olduğu, Evre 1-2'yi tanımadaki katkısının ise şüpheli olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda ileri evre endometriozis tanısında CA-125 ve CA 19-9 güvenilir, non-invaziv biyomarkerlar olarak tespit edilmiştir. Tedavi ve rekürrens takibinde de kullanılabilirler. Erken evre endometriozis tanısına ise İL-6 katkı sağlayabilir.

Çalışmamızla ilgili olası sınırlayıcı faktörler de bulunmaktadır. Bunlardan biri, kan numunelerinin alınış zamanıdır. Cerrahi öncesi alındığı için stres faktörü biyomarkerların serum değerlerini etkilemiş olabilir. Bir diğer sınırlayıcı faktör de kontrol grubudur. İnfertil hastalar yerine benign jinekolojik nedenlerle laparoskopi yapılan hastalar seçilebilirdi. Çünkü asemptomatik infertil kadınlarda dahi %6-13 oranında mikroskopik endometriozis saptanabilmektedir (100,105).

Çalışmamızda endometriozis tanısı için non-invaziv, cerrahi gerektirmeyen bir tanı yöntemi araştırılmıştır. Daha çok ileri evre endometriosis tanısında faydalı olabilecek biyomarkerlar ve kombinasyonları tespit edilmiştir. Erken evre endometriozis tanısı sağlayabilecek biyomarkerlar için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, endometriozis saptanan 78 olgu ile saptanmayan 86 olgu kan serum örneklerinde İL-6, İL-8, CA-125, CA 19-9 ve hsCRP seviyelerine göre karşılaştırılmıştır.

Olguların yaş bakımından disparoni, dismenore, pelvik ağrı, primer ve sekonder infertilite ilişkisi değerlendirilmiştir ve dismenore hariç istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Endometriozisli olgularda dismenore daha yüksek saptanmıştır.

Serum CA-125 seviyesi, endometriozislilerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde ($p=0,001$) yüksek tespit edilmiştir. Özellikle ileri evre endometriozislilerde CA-125 değeri daha anlamlı bulunmuştur. Evre 3-4 endometriozislilerde serum CA-125 için eşik değer 21,7 U/ml alınırsa tanıda %70 sensitivite ve %79 spesifite sağlanmaktadır. Sonuçta CA-125'in endometriozislileri tanımada anlamlı katkı sağlayabilecek bir biyomarker olduğu söylenebilir. Özellikle bu katkı daha çok Evre 3-4 hastalar için geçerlidir.

Serum CA 19-9 seviyesi için endometriozis ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,04$) tespit edilmiştir. Evre 3-4 endometriozislilerde serum CA 19-9 için eşik değer 9,41 U/ml alınırsa endometriozis tanısında sensitivite %62 ve spesifite %68'dir. Hastalığın ileri evrelerinde CA 19-9 değeri daha anlamlı bulunmuştur.

Serum İL-6 seviyesi bakımından endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,086$). ROC analizi yapıldığında ise serum İL-6 seviyesinin hastalığı tanımadaki sensitivitesi yüksek saptanmıştır. Hem Evre 1-2, hem de Evre 3-4 endometriozisli hastaların ayırımında yüksek sensitivite ile kullanılabilir.

ROC analizi ile hsCRP'nin hastalığı tanımadaki değerine bakıldığında Evre 3-4 endometriozislilerde en uygun kesim noktası 0,645 mg/dl için spesifite %96'dır. Yani hsCRP'nin Evre 3-4'te özgüllüğü yüksektir.

Çalışmamızda sekretuvar fazda özellikle CA-125 olmak üzere endometriozis tanısına katkıda bulunan biyomarkerların (CA-125, İL-6, CA 19-9 ve hsCRP) Evre

3-4 endometriozis tanısına katkısının daha belirgin olduğu, Evre 1-2'yi tanımadaki katkısının şüpheli olduğu söylenebilir.

Çalışmamız endometriozis tanısı için her bir biyomarkerın tek tek ve kombine kullanımını değerlendirmektedir. Özellikle ileri evre endometriozis tanısında CA-125 ve CA 19-9 güvenilir ve non-invaziv biyomarkerlardır ve tedavi ve rekürrens takibinde kullanılabilirler. Sekretuar faz boyunca da CA-125, CA 19-9, İL-6 ve hsCRP kombinasyonu Evre 3-4 endometriozis tanısına izin vermektedir.

Erken evrede endometriozis tanısı sağlayabilecek biyomarkerlar için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

ENDOMETRİOZİS TANISINDA CA-125, CA 19-9, İLERLÖKİN-6, İLERLÖKİN-8 VE hsCRP'NİN PREDİKTİF DEĞERİ

Amaç: Endometriozisi olan hastaların serumlarında CA-125, CA 19-9, İL-6, İL-8 ve hsCRP seviyelerini değerlendirerek hastalığın klinik tanısını sağlayacak güvenilir, non-invaziv ve de pratik bir testin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif vaka-kontrol çalışması, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Kasım 2010-Ocak 2012 tarihleri arasında yapıldı. Etik Kurul'dan onay alındı.

İnfertilite nedeni ile başvurup laparoskopi yapılan 164 olgu çalışma için seçildi. Olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Endometriozis saptanmayan 86 olgu kontrol grubuna, endometriozis saptanan 78 olgu çalışma grubuna dahil edildi. Çalışma grubu da Evre 1-2 ve Evre 3-4 şeklinde iki alt gruba ayrıldı. 78 olgunun 41'i Evre 1-2; 37'si Evre 3-4'tü.

Kan numuneleri laparoskopi öncesi alındı ve analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

İstatistiksel analizler t testi, ROC analizi ve lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Serum CA-125 ve CA 19-9 değerleri endometriozisli özellikle de Evre 3-4 endometriozisli kadınlarda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0,05$). CA-125 için en uygun kesim noktası olarak 21,7 U/ml değeri alındığında, bu Evre 3-4 endometriozis tanısında %70 sensitivite ve %79 spesifite sağladı. CA 19-9 için ise en uygun kesim noktası 9,41 U/ml değeri alındığında, %62 sensitivite ve %68 spesifite ile Evre 3-4 endometriozis tanısı konuldu.

Endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında serum İL-6, İL-8 ve hsCRP değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Fakat İL-6 için eşik değer 6,215 pg/ml alındığında endometriozis tanısı %82 sensitivite ve %48 spesifite ile konuldu.

Lojistik Regresyon Analizine göre, sekretuar fazda Evre 3-4 endometriozislilerle kontrol grubu karşılaştırıldığında CA-125'e ek olarak İL-6, CA 19-9 ve hsCRP'nin Evre 3-4 endometriozis tanısına istatistiksel olarak anlamlı derecede katkısı olduğu bulundu.

Sonuç: Çalışmamız endometriozis tanısı için her bir biyomarkerın tek tek ve kombine kullanımını değerlendirmektedir. Özellikle ileri evre endometriozis tanısında CA-125 ve CA 19-9 güvenilir ve non-invaziv biyomarkerlardır. Sekretuar faz boyunca da CA-125, CA 19-9, İL-6 ve hsCRP kombinasyonu Evre 3-4 endometriozis tanısına izin vermektedir.

Anahtar kelimeler: Endometriozis, serum biyomarkerları, non-invaziv tanı.

8. ABSTRACT

THE VALUE OF CA-125, CA 19-9, INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-8 AND hsCRP IN THE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

Objective: To develop a practical non-invasive test for the diagnosis of endometriosis by evaluating the serum levels of CA-125, CA 19-9, interleukin-6, interleukin-8 and hsCRP among the patients with endometriosis.

Design: Prospective case-control study.

Setting: Akdeniz University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: The study was held between November 2010 and January 2012 and approved by the ethics committee of, Faculty of Medicine, Akdeniz University.

A total of 164 women who underwent laparoscopy for indication of infertility were divided into two groups; control cases (86 cases) with no pathologic findings; and patients with endometriosis (78 cases). Patients with endometriosis were subdivided into stage 1-2 and stage 3-4.

Blood samples were collected before the laparoscopy and stored at -80°C for subsequent analysis of CA-125, CA 19-9, IL-6, IL-8, and hsCRP. Analyses were performed by using the t test, receiver operator characteristic and logistic regression analysis.

Results: Serum levels of CA-125 and CA 19-9 were significantly increased in all women with endometriosis and in those with stage 3-4 endometriosis, compared with controls ($p < 0,05$). A serum CA-125 threshold of 21,7 U/ml afforded a sensitivity of 70% and a specificity of 83% in the diagnosis of stage 3-4 endometriosis. Sensitivity and specificity for CA 19-9 in the diagnosis of stage 3-4 endometriosis, using 9,41 U/ml at the cut-off value, were 62% and 68%, respectively.

There was no statistically significant difference between cases with endometriosis and controls in the serum levels of IL-6, IL-8 and hsCRP ($p > 0,05$). For discrimination of endometriosis patients serum IL-6 provided a sensitivity of 82% and a specificity of 48% at a cut-off value of 6,215 pg/ml.

When combinations of markers were evaluated by using logistic regression analysis, a four-marker panel of CA-125, CA 19-9, IL-6 and hsCRP was found statistically significant in the diagnosis of patients with stage 3-4 endometriosis, during secretory phase.

Conclusions: This study evaluates the use of each biomarker singly and in combination for the diagnosis of endometriosis. CA-125 and CA 19-9 are reliable non-invasive biomarkers for determining the severity of endometriosis. During the secretory phase the combination of CA-125, CA 19-9, IL-6 and hsCRP allows the diagnosis of patients with stage 3-4.

Key words: Endometriosis, serum biomarkers, non-invasive diagnosis.

9. KAYNAKLAR

1. Sampson JA, Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422.
2. Calhaz-Jorge C, Costa AP, Barata M, Santos MC, Melo A, Palma-Carlos ML. Tumour necrosis factor alpha concentrations in the peritoneal fluid of infertile women with minimal or mild endometriosis are lower in patients with red lesions only than in patients without red lesions. *Hum Reprod* 2000; 15(6): 1256-60.
3. 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.
4. 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): 180-5.
5. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(1): 23-33. Review.
6. 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.
7. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123(2): 217-26. Review.
8. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertil Steril* 1999; 72(2): 336-40.
9. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentration are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 929-32.
10. Sampson JA, Perforating hemorrhagic cysts (chocolate cyst) of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type. *Arc Surg* 1921; 3: 225.
11. Halma J, Becker W, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophases in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 85.
12. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 859.
13. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenchoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 667.
14. Kruitwagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP, Jap PHK, Thomas CMG, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991; 55: 297.

15. Palmer JR, Driscoll SG, Rosenberg L, Berkowitz RS, Lurain JR, Soper J, et al. Oral contraceptive use and a risk of gestational trophoblastic tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 635.
16. Geraedts JP, Harper J, Braude P, Sermon K, Veiga A, Gianaroli L, et al. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) , a collaborative activity of clinical genetic departments and IVF centers. *Prenat Diagn* 2001; 21: 1086.
17. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 412.
18. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA* 1986; 355: 1904.
19. Darrow SL, Vena J, Batt RE, Zielezyn MA, Michalek AM, Selman S. Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology* 1993; 4: 135.
20. Cramer DW, Missmer SA. Epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 11.
21. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335.
22. Ishimura T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary ethiological mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 210.
23. Gruppos Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi. Prevalance and anatomical distribution of endometriosis womwn with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian Study. *Hum Reprod* 1994; 9: 1158.
24. TeLinde R, Scott R. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60: 1147.
25. Scott RB, TeLinde RW, Wharton Jr LR. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 1082.
26. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 125.
27. Ridley J, Edwards I. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 783.
28. Haney AF. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: AR Liss 1987; 23-51.
29. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 1-14.
30. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 201-9.
31. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 552.
32. Rock JA, Markham SM. Extra pelvic endometriosis. in: Wilson EA, ed. *Endometriosis* New York: AR Liss 1987; 185-206.

33. Metzger DA, Lessey BA, Soper JT, McCarty KS Jr, Haney AF. Hormone-resistant endometriosis following total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. correlation with histology and steroid receptor content. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 946.
34. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 214.
35. Clark AH. Endometriosis in a young girl. *JAMA* 1948; 136: 690.
36. Whitehouse HB. Endometrioma invading the bladder removed from a patient who never menstruated. *Proc R Soc Med* 1952; 19: 15.
37. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 137.
38. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 16: 973.
39. Das Gupta S, Pal SK, Saha PK, Dawn CS. Endometriosis in the thumb. *J Indian Med Assoc* 1985; 83: 122.
40. Gitellis S, Petasnick JP, Turner DA, Ghiselli RW, Miller AW, 3rd. Endometriosis simulating a soft tissue tumor of the thigh: CT and MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9: 573.
41. Patel VC, Samuels H, Abeles E, Hirjibehedin PF. Endometriosis at the knee. A case report. *Clin Orthop* 1982; 171: 140.
42. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44: 470.
43. Fujii S. Secondary mullerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 219.
44. Olikier AJ, Harris AE. Endometriosis of a bladder in a male patient. *J Urol* 1971; 106: 858.
45. Schrodt GR, O AM, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol* 1980; 124: 722.
46. Martin JD JR, Hauck AE. Endometriosis in the male. *Am Surg* 1985; 51: 426.
47. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47(1): 18.
48. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1955; 34: 366-98.
49. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 780-9.
50. Kennedy S, Mardon H and Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 32-4.
51. Stefansson H, Einarsdottir A, Geirsson RT, Jonsdottir K, Sverrisdottir G, Gudnadottir VG, et al. Endometriosis is not associated with or linked to the GALT gene. *Fertil Steril* 2001; 76: 1019.

52. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 555.
53. Hadfield RM, Mardon JH, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68: 941.
54. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(1): 59-62.
55. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in Australian twin sample. *Fertil Steril* 1999; 71: 701.
56. Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study. *J Obstet Gynecol* 1993; 13: 42.
57. Kennedy S, Hadfield R, Westbrook C, Weeks DE, Barlow D, Golding S. Magnetic resonance imaging to assess familial risk in relatives of women with endometriosis. *Lancet* 1998; 352: 1440.
58. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 560.
59. Simpson JL, Elias J, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327.
60. Meresman GF, Auge L, Baranao RI, Lombardi E, Tesone M and Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 1141-7.
61. Gebel HM, Braun DP, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski WP. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1042-7.
62. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16: 1802-8.
63. Garcia-Velasco JA, Arıcı A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 165.
64. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1.
65. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 159.
66. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Hornstein MD. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril* 2002; 78: 767.
67. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1989; 24: 251.
68. Goldstein DP, deCholnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1989; 24: 251.
69. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9: 125.
70. Huffman JW. Endometriosis in young teen-age girls. *Pediatr Ann* 1981; 10: 501.

71. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11: 195.
72. Djursing H, Petersen K, Weberg E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 529.
73. Matorras R, Rodriquez F, Pijoan JI, Ramon O, Gutierrez de Teran G, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995; 63: 34.
74. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter III AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 983.
75. Berube S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R, and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034.
76. Gruppo Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi. Risk factors for pelvic endometriosis in women with pelvic pain or infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 195.
77. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6: 1404.
78. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98(6): 558.
79. Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J Adolesc Health* 1993; 14: 362.
80. Dell'Endometriosi GpIS. Relationship between stage, site and morphological characteristic of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2668.
81. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65: 299.
82. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 767.
83. Popora MG, Koninckx PR, Piazze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 429.
84. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759.
85. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 509-12.
86. Olive DL, Fraklin RR, Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. *J Reprod Med* 1982; 27: 333-6.
87. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983; 39: 656-60.
88. Metzger DA, Olive Di, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986; 45: 18-22.

89. FitzSimmons J, Stahl R, Gocial B, Shapiro SS. Spontaneous abortion and endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 47: 696-8.
90. Pittaway DE, Vernon C, Favez JA. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 711-5.
91. Fauconnier A, Chapron C, Dubisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 719.
92. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Soto E, Perez C, Ramon O, Rodriguez-Escudero f. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women ? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 620.
93. Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *J Reprod Med* 1992; 37: 620.
94. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril* 1996; 65: 280.
95. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 65: 280.
96. Martin DC, Hubert GD, Vande Zwag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51: 63.
97. Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Zwaag RV, Poston WM. Subtle appearances of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 49: 427.
98. www.endometriosis.org
99. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1154.
100. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 53: 84.
101. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 337.
102. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 1062.
103. Wiegerinck MA, Van Dop PA, Brosens I. The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification. *Fertil Steril* 2001; 60: 461.
104. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1407.
105. Murpy AA, Green WR, Bobbie D, dela Cruz ZC, Rock JA. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986; 46: 522.

106. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11: 387.
107. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli SG, Candiani GB. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 1198.
108. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriosis. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 1992; 37.
109. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L. Laparoscopic ovarian puncture for correct staging of endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53: 994.
110. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999; 72: 310.
111. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585.
112. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1014.
113. www.jultrasoundmed.org
114. Arrive L, Hricak H, Martin MC. Pelvic endometriosis: MR imaging. *Radiology* 1989; 171: 687.
115. Togashi K, Nishumura K, Kimura I, Tsuda Y, Yamashita K, Shibata T, et al. Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991; 180: 73.
116. The American Society for Reproductive Medicine, Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 819.
117. Vercellini P, Somigliana E, Cansoni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012; 27: 3450-9.
118. Sharpe DR, Redwine DB. Laparoscopic segmental resection of the sigmoid and rectosigmoid colon for endometriosis. *Surg Laparosc Endosc* 1992; 2: 120.
119. Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, Marcello PW, Brady KM, Falcone T. Laparoscopic resection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involvement. *J Am Coll Surg* 2002; 195: 754.
120. Bruhat MA, Mage G, Chapron C, Pouly JL, Canis M, Wattiez A. Present day endoscopic surgery in gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 4.
121. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488.
122. Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 223.

123. Fayez JA, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 660.
124. Canis M, Mage G, Wattiez A, Chapron C, Pouly JL, Bassil S. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 1992; 58: 617.
125. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cyst: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994; 62: 63.
126. Hemmings R, Bissonette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70: 527.
127. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72: 322.
128. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001; 76: 662.
129. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001; 16: 2583.
130. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72: 316.
131. Gurgan T, Urman B, Yarali H. Adhesion formation and reformation after laparoscopic removal of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 389.
132. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, Bianchi S. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 519.
133. Nezhat C, Lewis M, Kotikela S, et al. Robotic versus Standard laparoscopy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 94(7): 2758-60.
134. Chammas MF, Kim FJ, Barbarino A. Asymptomatic rectal and bladder endometriosis: a case for robotic-assisted surgery. *Can J Urol* 2008; 15(3): 4097-100.
135. Liu C, Perisic D, Samadi D, Nezhat F. Robotic-assisted laparoscopic partial bladder resection for the treatment of infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15(6): 745-8.
136. Averbach M, Popoutchi P, Marques OW, JR, Abdalla RZ, Podgacc S, Abrao MS. Robotic rectosigmoidectomy-pioneer case report in Brazil. Current scene in colorectal robotic surgery. *Arq Gastroenterol* 2010; 47(1): 116-8.
137. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 377-83.
138. Steele RW, Dmonwski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6: 33-6.

139. 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.
140. Vigano 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.
141. Hill JA. Immunology and endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 262-4.
142. Hill JA. 'Killer cells' and endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 928-9.
143. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 194-207.
144. Witkowska AM, Borawska MH. Soluble intercellular adhesion molecule-1: an overview. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 91-8.
145. 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.
146. Carbone E, Terrazzano G, Ruggiero G, Zanzi D, Ottaiano A, Manzo C, et al. Recognition of autologous human dendritic cells by human NK cells. *Eur J Immunol* 1999; 29: 4022-9.
147. Kılıçturgay K. Sitokinler. In: Kılıçturgay K (Ed.) *İmmünoloji* 2003. Nobel&Güneş. İstanbul 2003; 113-51.
148. Nicod Lp. Ctkones-1; Overview. *Thorax* 1993; 48: 660-7.
149. Abbas AK, Lichtman AH. Ctokines. In: Abbas AK, Lichtman AH (Eds.) *Cellular and Molecular Immunology*, 5th Ed. Saunders 2003; 243-74.
150. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. Cytokines. In: Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA. (Eds.) *Kuby Immunology*, 4th Ed. W.H. Freeman and Company 2000; 303-27.
151. Kunkel SL, Strieter RM. Ctokines and Chemokines in Lung Inflammation and Injury. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR and Senior RM eds. *Fisherman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3th Ed. New York, McGraw-Hill International Edition 1998; 1: 315-24.
152. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, Taniguchi F, Terakawa N. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000; 73: 205-11.
153. Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by uterine leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61: 294-9.
154. 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.
155. Braun DP, Gebel H, House R, Rana N, Dmowski NP. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1125-9.

156. Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin-8 (Monocyt derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophil. *Biol Chemistry* 1990; 265: 187-9.
157. Critchley HO, Kelly RW, Kooy J. Perivascular location of a chemokine interleukin-8 in human endometrium: preliminary report. *Hum Reprod* 1994; 9: 1406-9.
158. Peveri P, Walz A, Dewald B, Baggiolini M. A novel neutrophil-activating factor produced by human mononuclear phagocytes. *Jexp Med* 1988; 167: 1547-59.
159. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
160. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, Tretz-Klinik Kimyada Temel İlkeler, 2005 Palme Yayıncılık, 5. Baskıdan çeviri.
161. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Schaeztl E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 630-4.
162. Masahashi T, Matsuzawa K, Ohsawa M, Narita O, Asai T, Ishihara M. Serum CA-125 levels in patients with endometriosis: changes in CA-125 levels during menstruation. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 328-31.
163. Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, Venrura R, Montanino G. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61: 438-42.
164. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 219-33.
165. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-72.
166. Ohshio G, Yamaki K, Imamura T, Suwa H, Chang CY, Imamura M, et al. Distribution of the carbohydrate antigens, DU-PAN-2 and CA 19-9, in tumors of the lung. *Tumori* 1995; 81: 67-73.
167. Imai A, Horibe S, Takagi H, Tamaya T. Drastic elevation of serum CA-125, CA 72-4 and CA 19-9 levels during menses in a patient with probable endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 78: 79-81.
168. Takemori M, Sigumura K. Ovarian chocolate cyst with markedly serum CA 19-9 level: a case report. *Eur Obstet Gynecol Biol* 1991; 42: 241-4.
169. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19: 498-500.
170. Vigano P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol* 2004; 18: 177-200.
171. Eskenazi B and Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-8.
172. Pittaway D. Serum markers of endometrium and endometriosis. In: Diamond M, Osteen P, eds. *Endometrium and endometriosis*. Malden, MA: Blackwell Science 1997; 112-7.

173. Abrao MS, Podgaec S, Pinotti JA, de Oliveria RM. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 19-22.
174. Somigliana E, Vignani P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, Di Blasio Am. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod* 2004; 19: 1871-6.
175. Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, Barnhart KT. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril* 2008; 89: 1073-81.
176. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Diedrich K, Hornung D. Combination of CCRI mRNA, MCPI and CA 125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci* 2008; 15: 906-11.
177. Mol B, Bayram N, Lijmer J, Wiegerinck M, Bongers M, Veen Fvd, Bossuyt P. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 7: 1101-8.
178. Chen F, Soong Y, Lee N, Kai S. The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhoea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 665-70.
179. Amaral VF, Ferriani RA, Sa MF, Nogueira AA, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva AC, Moura MD. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA -125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J* 2006; 124: 223-7.
180. Martinez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, Garcia-Velasco JA, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 836-42.
181. Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, Ferriani RA. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 96: 206-7.
182. Mairona A, Cicerone C, Niceta M, Alio L. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis. *Int J Biol Markers* 2007; 22: 200-2.
183. Kafali H, Artuc H, Demir N. Use of CA 125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116: 85-8.
184. Matalliotakis IM, Arici A, Goumenou AG, Katassos T, Karkavitsas N, Koumantakis EE. Comparison of the effects of leuprorelin acetate and danazol treatments on serum CA-125 levels in women with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 2004; 49: 75-8.
185. Pittaway D. Serum markers of endometrium and endometriosis. In: Diamond M, Osteen P, eds. *Endometrium and endometriosis*. Malden, MA: Blackwell Science 1997; 112-7.
186. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R and Fioretti P. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 147-54.

187. Harada T, Kubota T and Aso T. Usefulness CA 19-9 versus CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 733-9.
188. Panidis D, Vlassis G, Matalliotakis J, Skiadopoulou S, Kalegeropoulos A. Serum levels of the oncofetal antigens CA-125, Ca 19-9 and CA 15-3 in patients with endometriosis. *J Endocrinol Invest* 1988; 11: 801-4.
189. Matalliotakis IM, Neonaki M, Panidis DK, Goumenou AG, and Koumantakis EE. Three –year follow-up of CA-125, CA 19-9, CA 15-3, SIL-2R, IL-6, IL-1alfa, TNF- α , sCD8 and sCD4 levels in a woman with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 93: 127-9.
190. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol* 1990; 8: 253-78.
191. Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N and Maheux R. Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. *Hum Reprod* 1996; 11: 2269-75.
192. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M and Carlstrom K. Interleukin 1beta, interkeukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril* 2001; 5: 489-95.
193. Witz CA, Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR and Agarwal A. Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. *Fertil Steril* 2000; 73: 212-4.
194. Biffl WL, Moore EE, Moore FA and Peterson VM. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator inflammation? *Ann Surg* 1996; 224: 647-64.
195. Martinez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, Garcia-Velasco JA, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 836-42.
196. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR and Agarwal A. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 426-31.
197. Othman EE-D, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137: 240-6.
198. Darai E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cystic ovarian tumors. *Hum Reprod* 2003; 18: 1681-5.
199. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003; 80: 300-4.
200. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, Smet de F, et al. Non-invasive diagnosis of based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod* 2010; 25: 654-64.
201. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, Patel P, Croucher C, Sherriff E, Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 490-5.

202. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Moon SY. Serum soluble CD163 and interleukin-6 levels in women with ovarian endometriomas. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 47-52.
203. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma Laurette, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 10(0.008): 1-3.
204. Baggiolini m, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett* 1992; 307: 97-101.
205. Gazvani M, Christmas S, Quenby S, Kirwan K, Johnson P, Kingsland C. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod* 1998; 13: 1957-61.
206. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 82-7.
207. Gomez-Torres MJ, Acien P, Campos A, Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *Hum Reprod* 2002; 17: 777-81.
208. Barez E, Skopinska Rozewska E, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79: 229-35.
209. Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Tanikawa M, Terakawa N. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril* 2008; 90: 994-9.
210. Abrao MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveria RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 2523-7.
211. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, Barros H. Serum levels of VEGF and TNF- α and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 227-31.
212. Lermann J, Mueller A, Körber F, Oppelt K, Beckmann MW, Dittrich R, Renner SP. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93: 2125-9.