

# Endometriozis ve Myoma Uterili Olgularda Tümör Nekrozis Faktor- $\alpha$ Düzeylerinin Tanıda Önemi

## THE IMPORTANCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-A (TNF- $\alpha$ ) IN THE DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS AND UTERIN FIBROIDS

Cemal POSACI\*, Berrin ACAR\*\*, Serkan GÜÇLÜ\*\*\*, Güldal KIRKALI\*\*\*\*, Sabahattin ALTUNYURT\*\*\*\*\*, Ata ÖNVURAL\*\*, Turhan USLU\*\*

- \* Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
\*\* Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
\*\*\* Araş.Gör.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
\*\*\*\* Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD,  
\*\*\*\*\* Uz.Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmada endometriozisin etiopatogenezinde TNF- $\alpha$  sitokininin rol oynayıp oynamadığı araştırılmak istenmiş ve myoma uteri ve özellikle endometriozisin tanısında TNF- $\alpha$ 'nın önemi olup olmadığı incelenmiştir.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

**Materiyel ve Metod:** Laparoskopik olarak endometriozis tanısı almış, myoma uteri nedeniyle total abdominal histerektomi uygulanacak 20'şer olgunun serum TNF- $\alpha$  düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca 20 olgu da kontrol grubu olarak seçildi. Endometriozisli olguların 9'unda aynı zamanda peritoneal sıvı değerlendirilmesi yapıldı. Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından gruplararası farklılıklar olup olmadığına bakıldı.

**Bulgular:** Gruplar arasında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Endometriozisli olgularda serum ve peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon bulunmadığı gibi, bu değerler ile r-AFS skorları arasında da korelasyon görülmedi.

**Sonuç:** Myoma uteri ve özellikle endometriozisin tanısında serum TNF- $\alpha$  düzeylerinin önem taşımadığı kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Endometriozis, Myoma uteri, TNF- $\alpha$

T Klin Jinekoloj Obst 2000, 10:45-48

### Summary

**Objective:** In This study, we want to determine the role of TNF- $\alpha$  in the etiopathogenesis of endometriosis and the importance of TNF- $\alpha$  in the diagnosis of endometriosis and uterin fibroids.

**Institution:** Department of Obstetrics and Gynecology, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine

**Materials and Methods:** Three groups of patients are enrolled this study. First group was consisted of 20 patient who had endometriosis diagnosed by laparoscopy. Second group was consisted of 20 patient who had undergone total abdominal hysterectomy for uterin fibroids. The last group is consist of 20 control subjects who had none of these disease. We compare groups for serum TNF- $\alpha$  levels nine patients are also studied for peritoneal fluid TNF- $\alpha$  levels in the endometriosis group.

**Results:** We did not find any statistical difference between groups for serum TNF- $\alpha$  levels ( $p > 0.05$ ). We did not find any correlation between serum and peritoneal fluid TNF- $\alpha$  levels in endometriosis group. We also found no correlation between TNF- $\alpha$  levels and r-AFS scoring for endometriosis group.

**Conclusion:** As a result we thought that TNF- $\alpha$  did not have any importance in the diagnosis of endometriosis and uterin fibroids.

**Key Words:** Endometriosis, Uterin fibroids, TNF- $\alpha$

T Klin J Gynecol Obst 2000, 10:45-48

**Geliş Tarihi:** 29.01.1999

**Yazışma Adresi:** Dr.Cemal POSACI  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
35330, İnciraltı, İZMİR

Endometriozis, kadınlarda oldukça sık rastlanılan bir hastalıktır. Yaşları 30-40 arasında olan kadınların %9-33'ünde saptandığı bildirilmiştir. Ama asemptomatik olguların olması ve diğer pelvik patolojilerle karışması nedeniyle daha da

fazla görüldüğü düşünülmektedir (1,2). Endometriozisin etiopatogenezisi halen bilinmemekte olup; transplantasyon (retrograd menstrüasyon), coelemlik epitel metaplazisi ve bunların kombinasyonu üzerinde durulmaktadır (3). En çok retrograd menstrüasyonun rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Ancak, kadınların %90'ında retrograd menstrüasyon olduğu halde, endometriozisin küçük bir subgrupta görülmesi, diğer bazı faktörlerin de rol oynayabileceğini de akla getirmektedir. Bu nedenle, immünolojik, genetik, endokrin ve mekanik faktörler üzerinde durulmuştur (4,5).

Endometriozisin daha çok peritoneal kavitede ve pelvik yapılarda görülmesi, bu patolojinin, lokal olarak görülen ama sistemik bir patolojiden kaynaklandığı fikrini akla getirmektedir. Bu hastalıkta, bazı humoral ve özellikle hücrel immünitede değişmelerin olabileceği ve peritoneal defans sisteminin bozulmuş olması ihtimalleri üzerinde durulmaktadır (6-8).

Bu alanda şimdiye kadar en çok üzerinde vurgulanan nokta, peritoneal kavite içinde en büyük immünolojik hücre popülasyonunu oluşturan makrofajlar ve onların sitokinleridir (9-11). Endometriozisde, peritoneal kavite içinde steril bir inflamasyon olduğu ve peritoneal sıvıdaki makrofajların konsantrasyonunda ve aktivitelerinde artma olduğu vurgulanmış ve bu alanda çalışmalar yapılmıştır. Makrofajların sekrete ettiği sitokinlerden biri olan TNF- $\alpha$ 'nın endometriozis oluşmasında rol oynadığını destekleyen *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar olmasına karşın bu görüşü destekleyenlerin de olduğu gözlemlenmiştir (12-14).

Bu hastalığın oluşmasında, periferik kan monositlerinin immünolojik fonksiyonlarının rolü üzerinde çok yeni ve kısıtlı araştırmalar başlamıştır. Periferik kan monositleri TNF- $\alpha$  sentez edebilme yeteneğine sahip olup, peritoneal doku makrofajlarının çoğunun oluşmasını sağlayan ana hücrelerdir. Periton içindeki monositler de TNF- $\alpha$  sekrete ederler (15,16).

Mori ve arkadaşları (17), myoma uteri olgularında, peritoneal sıvıda TNF-a'ya bakarak kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında önemli bir bulgu ile karşılaşmamışlardır.

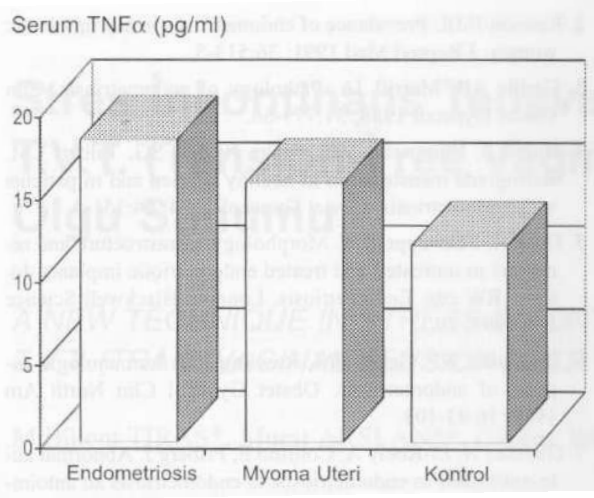
Bu çalışmada da, endometriozis ve myoma uteri olgularında TNF- $\alpha$  sekresyonunda farklılık olup olmadığı gözlemlenmek istenmiştir.

## Materyel ve Metod

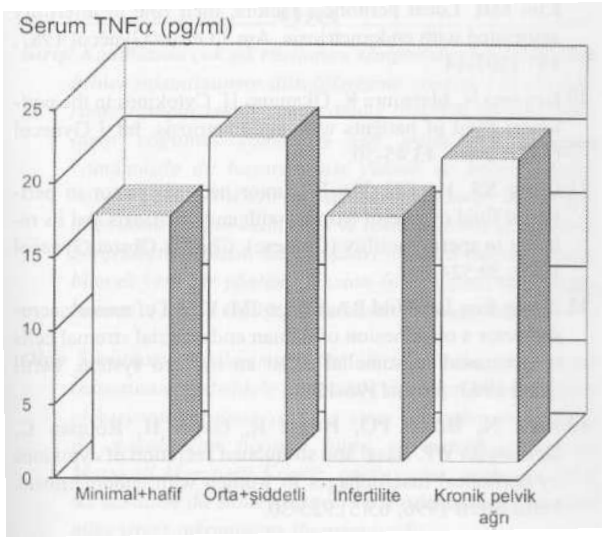
Bu çalışmada laparoskopik olarak endometriozis tanısı almış ve patolojik olarak doğrulanmış ve uterus myomatosis nedeniyle total abdominal histerektomi uygulanmış 20'şer olgu incelendi. Ayrıca, hiç bir jinekolojik yakınması olmayan, laparoskopik olarak tüp ligasyonu yapılan olgular kontrol grubu olarak seçildi. Tüm olgulardan geç folliküler fazda antekübitel venden kan örnekleri alındı. 500\*g'de 10 dakika santrifüj yapıp TNF- $\alpha$  düzeyleri saptanmaya kadar -70°C'de saklandı. Endometriozis olgularının 9'unda laparoskopi sırasında peritoneal sıvı saptanmış olup, hiç yıkama yapılmadan sıvı örnekleri alındı, kanlı olanlar santrifüj edilerek aynı şekilde depolandı. Serum ve peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  düzeylerine enzim immunoassay yöntemi ile bakıldı (Titer Zyme TNF- $\alpha$  Enzyme Immünoassay Kit Perceptive Diagnostic Ink Cat Num 8-6613). Gruplar arasında TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. İstatistikler için "SPSS for Windows 6.0 bilgisayar paket programı" kullanıldı. Varyans analizi, Mann Whitney U testi ve Sperman rank korelasyon testleri uygulandı.

## Bulgular

Olguların ortalama yaşları; endometriozis grubunda 29.14±6.23, myom grubunda 38.35±7.31 ve kontrol grubunda ise 27.84±6.07 (Ort±SD) idi. Serum TNF- $\alpha$  düzeyleri, aynı gruplar için sırasıyla; 18.28±6.07, 15.67±2.14, ve 11.89±1.64 (Ort±SEM) pg/ml şeklinde saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlılık göstermiyordu ( $p>0.05$ ) (Şekil 1). Endometriozisli olgulardan 11'i primer infertilite, 9'u da kronik pelvik ağrı nedeniyle başvurmuşlardı. Laparoskopik olarak 20 endometriozis olgusu "Revised American Fertility Society" (r-AFS) skorumuna göre incelendiğinde; 5'inde minimal, 7'sinde hafif, 3'ünde orta, 5'inde şiddetli derecede endometriozis olduğu belirlendi. Olgular, minimal+hafif ve orta+şiddetli olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyleri sırasıyla 16.6±6.63 ve 21.95±11.47 pg/ml olarak saptandı ki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 2). İnfertilite grubunda (ortalama süre=3.5±2.35) olguların 2'inde minimal, 5'inde hafif, 4'ünde şiddetli endometriozis saptandı. Bu grupta bulunan ortalama serum TNF- $\alpha$  düzeyi 16.64±7.37 idi. Kronik pelvik ağrı grubunda ise, ol-



**Şekil 1.** Endometriozis, myoma uteri gruplarında ve kontrol grubunda serum TNF- $\alpha$  düzeyleri.



**Şekil 2.** Endometriozis (minimal+hafif, orta+şiddetli, infertilite, kronik pelvik ağrı) subgruplarında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri.

guların 3'ünde minimal, 2'sinde hafif, 3'ünde orta ve 1'inde şiddetli endometriozis olup, ortalama serum düzeyi  $20.66 \pm 9.83$  olarak belirlendi. Yine istatistiksel farklılık gözlenmedi ( $p > 0.05$ ) (Şekil 2). Endometriozis olgularından 9'unda peritoneal sıvı saptanmış olup, bu sıvıda da TNF- $\alpha$  düzeylerine bakıldı. Peritoneal sıvı saptanan olguların 3'ü mini-

mal, 2'si hafif, 3'ü orta ve 1'i ileri derecede endometriozis olgularıydı. Peritoneal sıvıda ki ortalama TNF- $\alpha$  düzeyi  $37.57 \pm 23.66$  pg/ml idi. Endometriozisli hastalarda serum ve peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon olmadığı gibi ( $p > 0.05$ ), bu değerler ile r-AFS skorları arasında da korelasyon saptanmadı.

## Tartışma

Endometriozisin etiopatogenezisi, uzun yıllardan beri araştırıldığı halde halen bulunamamıştır. İnfertilite ve dismenore gibi semptomlara neden olan bu patolojinin nedenini anlamak için ileri sürülen teoriler yeterli bir açıklama getirememiş olup, bu alanda, menstrüasyon özellikleri, immünolojik, endokrin ve genetik ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Endometriozisin etiopatogenezisini aydınlatmak için, şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğu, peritoneal kavitede bulunan makrofajlar ve onların sentez ettiği sitokinler üzerinedir. Endometriozisde, en çok üzerinde durulan sitokinlerden biri TNF- $\alpha$  olup, bunun üzerinde in vitro ve in vivo yapılan çalışmalar mevcuttur (12-14). Ancak, TNF- $\alpha$ , peritoneal sıvıdaki immün hücrelerin büyük çoğunluğunu oluşturan makrofajların sentez ürünü olarak düşünülmüş ve yakın zamana kadar çalışmalar, peritoneal sıvı makrofajları, TNF- $\alpha$  ve bazı diğer sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Monositler ve makrofajlar immün sistemin farklı hücreleri olup, sitokin sekresyonu yapabilmektedirler. Endometriozisde, şimdiye kadar peritoneal kavitedeki immün sistem değişimleri araştırılmış olup, sirkülasyondaki fonksiyonel değişimlerin araştırılmasına son zamanlarda başlanılmıştır. Braun ve arkadaşları (15), endometriozisli olguların periferik kanında yaptıkları bir invitro çalışmada; monositleri, kültür ortamında lipopolisakkaritle stimüle ederek buldukları sitokin düzeyleri ile sitümülasyonsuz ortamdaki düzeyleri karşılaştırmışlardır. Sitümülasyonsuz ortamda TNF- $\alpha$ , İL-6 ve İL-8 seviyelerinde artma varken, stimülasyonlu ortamda yalnızca TNF- $\alpha$ 'da artış gözlemişlerdir. Sonuçta, periferik monositlerin ektopik endometrium oluşmasında rol oynayabileceği kanaatine varmışlardır.

Bu çalışmada, endometriozis ve kontrol gruplarında periferik kanda TNF- $\alpha$  sitokinine bakılmasının nedeni, tanıda basit bir yöntem olarak kul-

lanılabilirliğini anlamak ve endometrioziste periferik ve peritoneal TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığını saptamaktır. Myoma uterili olgularda da araştırılmasının nedeni, bu patolojinin de etiopatogenezi bilinmediğinden immünolojik bir nedenin işin içinde olup olmadığını anlamaya yöneliktir.

Bu çalışmada; TNF- $\alpha$  düzeyleri açısından, endometriozis, myom ve kontrol grupları arasında fark bulunamadı. Myomlu grup için saptanan değerler, Mori ve arkadaşlarının (17) peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  değerlerinin Evre I,II endometriozis ve pelvik enfeksiyon hastalığında kontrol grubuna göre daha yüksek buldukları ancak myoma uteri ve over kisti vakalarında ise kontrol grubundan fark saptamadıkları çalışmalarıyla kısmen uyumludur. Braun (15) ve arkadaşlarının daha önce bahsettiğimiz ve endometriozisli olgularda yaptıkları çalışmalarından esinlenerek yapılan bu çalışmada aynı bulgular saptanamadı ama Vercellini ve arkadaşlarının (14) endometriozisli ve endometriozisi olmayan infertil olguların plazma ve peritoneal sıvısında yaptıkları bir çalışmanın sonuçlarında bizim bulgularımızla benzerlik göstermekteydi. Ayrıca, endometriozis grubunda plazma ve peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında korelasyon olmaması da yoruma açık bir durumdur. Bu çalışmanın diğer önemli bulguları; birincisi, endometriozisli grupta primer infertilite ve dismenorezi olan fertil gruplar arasında serum TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında fark olmaması, ikincisi de, hem serum, hem de peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  düzeyleri ile r-AFS skorlaması arasında ilişki görülemediğidir.

Sonuç olarak, endometriozisli olguların periferik kanında TNF- $\alpha$  düzeylerinin arttığını gösterememiş olmamız immünolojik bir olayı desteklememekte ve bu nedenle tanıda bir yöntem olarak kullanamayacağımızı düşündürmektedir. Ancak bu çalışma ile immünolojik bir olay olmadığını da tam olarak ekarte edemeyeceğimizin bilincindeyiz. Bu nedenle daha büyük serilerde periferik kanda TNF- $\alpha$  ile birlikte diğer sitokinlerin bakılmasını gerektiren basit bir yöntem bulmaya yönelik daha kapsamlı çalışmaların gerekli olduğu kanısındayız.

#### KAYNAKLAR

- Peterson E, Behrman S. Laparoscopy of the infertile patient. *Obstet Gynecol* 1970; 36:363-7.
- Rawson JMR. Prevalance of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991; 36:513-5.
- Gerbie AB, Merrill JA. Pathology of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1988; 31:779-86.
- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:151-4.
- Ochs H, Schweppe KW. Morphology, ultrastructure and receptors in untreated and treated endometriotic implants. In: show RW eds. *Endometriosis*, London: Blackwell Science Hd. 1995: 19.
- Dmowski WP, Gebel HM, Rawling RG. Immunologic aspects of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16:93-103.
- Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Abnormal auto-antibodies in endometriosis: is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70:115-22.
- Evers JLH. Pathogenesis and aetiology: Questions, questions, questions. In: Shaw RW ed. *Endometriosis: current understanding and management*. London: Blackwell Science, 1995: 6-7.
- Awadalla SG, Friedman CI, Haq AU, Roh SI, Chin NW, Kim MH. Local peritoneal factors, their role in infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1207-14.
- Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43:45-50.
- Liang XS, Hu LN, Wu P. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of infertile women with endometriosis and its relation to sperm motility (Chinese). *Chin Jx Obstet Gynecol* 1994; 29:524-6.
- Zhang Ren Jie, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993; 59(6):1196-1201.
- Rana N, Braun PO, Hause R, Gebel H, Rotman C, Domowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65(5):925-30.
- Vercellini P, De Benedetti F, Rossi E, Colombo A, Trespidi L, Crosignani PG. Tumor necrosis factor in plasma and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 36(1):39-41.
- Braun DP, Gebel H, Hause R, Rana N, Domowski WP. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65(6):1125-29.
- Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril* 1997; 67(6): 1065-72.
- Mori H, Sawari M, Nalcagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol* 1991; 26:62-7.

