

# Serum ve Periton Sıvısındaki IL-1, 6, 8, 11, TNF- $\alpha$ , PAPP-A, Leptin ve CA-125 Seviyelerinin Endometriozis Tanısındaki Yeri

## Importance of Serum and Peritoneal Liquid IL-1, 6, 8, 11, TNF- $\alpha$ , PAPP-A, Leptin and CA-125 Cytokines Levels in the Diagnosis of Endometriosis

Dr. Ebru ÜNAL,<sup>a</sup>  
Dr. İsmet KÖKER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
ADANA

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.10.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Ebru ÜNAL  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,  
ADANA  
drebruunal@gmail.com

**ÖZET Amaç:** Endometriyozisi olan hastaların periton sıvısı ve serumlarında interlökin (IL)-1, 6, 8, 11, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A), leptin ve Cancer Antigen-125 (CA-125) seviyelerini değerlendirerek hastalığın klinik tanısını sağlayacak noninvasiv ve pratik testin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Haziran 2005- Aralık 2007 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına başvuran ve laparoskopi yapılan olgular çalışmaya alındı. Bu çalışmada endometriyozisi olan 15 olgu hasta grubu, endometriyozisi olmayan olgulardan 22'si ise kontrol grubu olarak belirlendi. Laparoskopi sırasında hasta ve kontrol grubundan alınan periton sıvısı ve kan örneklerinde Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında IL-1, 6, 8, 11, TNF- $\alpha$ , PAPP-A, Leptin ve CA-125 seviyeleri ölçüldü. **Bulgular:** Olguların yaşı ortanca 30 (min-maks: 20-44), ortanca BMI 25 (min-maks: 20-31) idi. Yapılan istatistiksel testler sonucunda endometriyozisi olan olguların serum CA-125 seviyesi anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.03$ ). Hasta grubunun periton sıvısı leptin seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ( $p=0.007$ ). **Sonuç:** Endometriyozisin etiopatogenezinde birçok sitokin sorumlu tutulmaktadır. Serumda CA-125'in artması ve periton sıvısında leptin seviyesinin azalması, ileri evre endometriyozis tanısında periferik kan örnekleme ile birlikte periton sıvı örnekleme sinin yapılmasının taniya yardımcı olacağını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sitokin, endometriozis, periton sıvısı, laparoskopi, biyolojik belirteç

**ABSTRACT Objective:** The aim of our study was to develop a practical non-invasive test for the diagnosis of endometriosis by evaluating the peritoneal liquid and serum levels of Interleukin (IL)-1, 6, 8, 11, Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF- $\alpha$ ), Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A), Leptin and Cancer Antigen-125 (CA-125) among patients with endometriosis. **Material and Methods:** After having the Cukurova University Ethical Committee approval, the study was held in Cukurova University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Department between June 2005 and December 2007. Fifteen patients with endometriosis was our study group and 22 without endometriosis were our control group. During laparoscopy peritoneal liquid and peripheral blood sample were taken and IL-1, 6, 8, 11, TNF- $\alpha$ , PAPP-A, leptin and CA-125 were measured in Cukurova University Balcalı Hospital Biochemistry Laboratory. **Results:** Median age of the patients was 30 (min-max: 20-44) and median BMI of the patients was 25 (min-max: 20-31). Serum CA-125 levels of the patients with endometriosis were higher than the controls ( $p=0.03$ ). Peritoneal liquid leptin levels of patients with endometriosis were lower than the controls ( $p=0.007$ ). **Conclusions:** Variable cytokines are considered in the etiopathogenesis of endometriosis. The elevation of serum CA-125 level and the decrease of leptin level in the peritoneal liquid may be helpful in the diagnosis of high stage endometriosis via blood sampling and peritoneal liquid sampling performed together.

**Key Words:** Cytokines, endometriosis, ascitic fluid, laparoscopy, biological markers

**E**ndometriyozis endometriyal dokunun uterusun kavitenin dışından yer alması ile karakterize üreme çağındaki kadınların %10'unu etkileyen östrojen bağımlı benign jinekolojik bir hastalıktır. Pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi semptomlara sebep olabilir. Genel kabul gören Sampson'un retrograd menstruasyon hipotezine göre periton boşluğuna ilerleyen menstrual kan implante olup endometriyozise ilerleyen canlı endometriyal hücreleri içermektedir.<sup>1</sup> Sağlam fallop tüpü olan kadınların %75-95'inde retrograd menstruasyon olmaktadır. Neden sadece bazı kadınlarda reflü olan endometriyal hücrelerin pelviste implante olup endometriyozise ilerlediği hala açıklık kazanmamıştır.

Peritoneal sıvıdaki çözünebilen faktörler ve hücre içeriği endometriyozisin implantasyon ve ilerlemesinden sorumlu tutulmuştur. Endometriyozis ilişkili inflamatuvar yanıt, doku tamiri ve neovaskularizasyon peritoneal sıvıdaki makrofaj ve sitokinlere bağlıdır.<sup>2</sup> Sitokinler, hücre çoğalması, aktivasyonu, motilitesi, adezyonu, kemotaksisi ve morfogenezinde rol alan muhtelif proteinlerdir. Sitokinler ile Endometriyozisin ilişkisini rapor eden birçok çalışma araştırılan sitokin sayısına, periton sıvısı veya serumda sitokin seviyesinin çalışılmasına veya hasta grubuna bağlı olarak sınırlamalar içermektedir.

Endometriyozisin tanısını koymak için altın standart histopatolojik tanıdır. Laparoskopik invaziv bir yöntem olmakla beraber, periferik kan veya Douglas boşluğundan peritonel sıvı aspirasyonu yapılarak alınan örneklerde endometriyozis tanısı koyduracak herhangi bir belirteç net olarak telaffuz edilememektedir.

Yapılan bu çalışma, ile endometriyozisli hastaların teşhisinde periferik kan ve laparoskopik ile alınan periton sıvısı örneklemesi kullanılarak non-invaziv tanı testi geliştirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul onayı alındıktan sonra, Haziran 2005-Aralık 2007 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına pelvik ağrı, primer infertilite nedeni ile başvuran ve benign jinekolojik hastalık ne-

deni ile laparoskopik yapılan 50 olgu çalışmaya alındı. Olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Olguların hiçbirisi hormon tedavisi kullanmıyordu ve son iki ay içinde histerosalpingografi yaptırmamıştı, ayrıca hiçbirinin otoimmün hastalığı, pelvik inflamatuvar hastalığı veya son altı ay içinde gebelik hikayesi yoktu. Laparoskopik sırasında periton sıvısında kan ve pelvik infeksiyon, malign jinekolojik hastalık tespit edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. 13 olgu, alınan örneklerin saklanma koşullarından kaynaklanan teknik aksaklık nedeni ile çalışma dışı bırakıldı.

Olgulara menstrüel siklusun foliküler fazında genel anestezi altında laparoskopik uygulandı. "American Fertility Society" (AFS)nin sınıflandırmasına uyularak pelvisin görsel değerlendirilmesi ile endometriyozis tanısı ve evrelemesi yapıldı. Endometriyozisin mevcudiyeti, yeri, hacmi ve evresi operasyon bulgularına kaydedildi. Tubalar, overler, Douglas boşluğu ve bağırsaklar görsel olarak değerlendirildi.

Anestezi uygulanmadan önce hastanın periferik damarından steril boş tüpe 10 mL kan örneği alınarak ve 400 g hızında 20 dakika santrifüj edildikten sonra serum örneği tahlil zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Laparoskopide cerrahi girişim yapılmadan önce periton sıvısından örnek alındı. Periton sıvı örneğindeki hücreleri ayırmak için 400 g hızında 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant ayrılarak tahlil zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

## SİTOKİN DÜZEYLERİ ÖLÇÜMÜ

Daha önce alınıp dondurulmuş periton sıvısı ve kan serum örnekleri oda ısısında çözülürldükten sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı. Kan serum ve periton sıvısındaki interlekin (IL)-1, IL-6, IL-8 seviyesi Biosource marka ELISA kit (Belçika) kullanılarak, TNF- $\alpha$  seviyesi IBL marka ELISA kit (Minneapolis, ABD) kullanılarak, IL-11 seviyesi RayBio marka ELISA kit kullanılarak, leptin seviyesi ise DRG marka ELISA kit (Almanya) kullanılarak ölçüldü. Kan serum ve periton sıvısı CA-125 seviyesi Roche marka *kemiluminisans* kit (India-

**TABLO 1:** Demografik özelliklerine göre olguların dağılımı.

	Çalışma grubu n= 15	Kontrol grubu n= 22	Toplam n= 37
Yaş ortancası (min -maks)	25 (22-46)	29 (20-44)	30 (20-44)
BMI ortancası (min -maks)	23.6 (20-29)	25.7 (20-31)	25 (20-31)

napolis) kullanılarak ölçüldü. Kan serum ve periton mai "Pregnancy Assosiated Plasma Protein (PAPP-A) seviyesi Brahms marka süpersensitivite "immunochemical method TRACE" kit ile (Almanya) belirlendi.

### İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kesikli değişkenler (disparoni, dismenore gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenlerse (yaş, BMI, sitokin değerleri gibi) ortanca ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare test istatistiği kullanıldı. Hasta kontrol grupları arasında sürekli değişkenlerin (yaş, BMI, sitokin değerleri gibi) karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi istatistiği veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Bazı sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımını sağlamaması nedeni ile sürekli değişkenler arasındaki korelasyon Sperman korelasyon katsayısı ile incelendi. Endometriyozis değişkeninin risk faktörlerini belirlemek ve düzeltilmiş Odds Ratio'ları elde etmek için lojistik regresyon kullanıldı. Endometriyozisi göstermek için kan CA-125 ve periton sıvısındaki leptin değerlerinin kesim noktasını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05'in altı olarak alındı.

### BULGULAR

Olguların demografik özellikleri Tablo 1'de görüldüğü gibi yaş ortancası 30 (min-maks: 20-44), BMI ortancası 25 (min-maks: 20-31) idi.

Otuz yedi olgunun 15 (%40.5)'inde endometriyozis mevcut olup çalışma grubuna dahil edildi. Endometriyozis bulunmayan 22 (%59.5) olgu kontrol grubu olarak kabul edildi. Bu 15 olgunun 10 (%66.6)'unda endometriyoma (Evre IV endometriyozis) mevcuttu. Olgulardan 3 (%20)'ünde Evre I, 1 (%6.6)'inde Evre II ve 1 (%6.6)'inde Evre III

**TABLO 2:** Endometriyozis evresine göre olguların dağılımı.

Evre	Sayı	%
I	3	20
II	1	6.6
III	1	6.6
IV	10	66.6
<b>Toplam</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

**TABLO 3:** Şikâyetlerine göre olguların dağılımı.

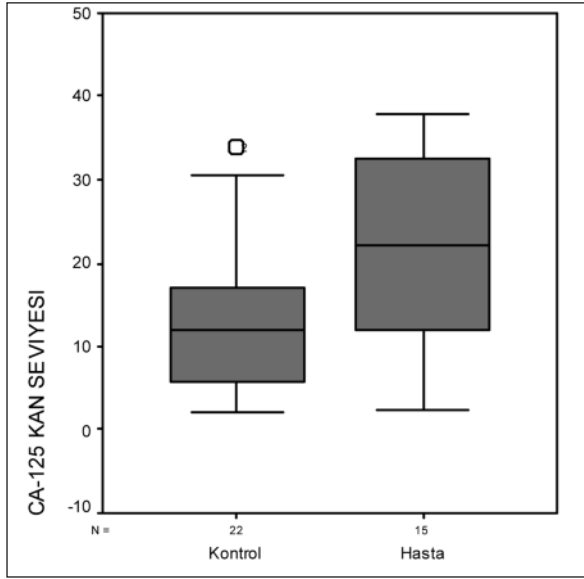
Şikâyet	Çalışma grubu n %	Kontrol grubu n %	Toplam n	%
Dismenore	12 (80)	11 (50)	23	62.2
Disparoni	8 (53.3)	10 (45.5)	18	48.6
Pelvik ağrı	11 (73.3)	11 (50)	22	59.5
Primer infertilite	13 (86.7)	14 (63.6)	27	73

endometriyozis vardı. Endometriyozis evresine göre olguların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Şikâyetlerine göre olguların dağılımı ise Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3'te görüldüğü üzere çalışma grubundaki 15 olgunun 12 (%80)'sinde dismenore, 8 (%53.3)'inde disparoni, 11 (%73.3)'inde pelvik ağrı, 13 (%86.7)'ünde primer infertilite mevcuttu. Kontrol grubundaki 22 olgunun 11 (%50)'inde dismenore, 10 (%45.5)'unda disparoni, 11 (%50)'inde pelvik ağrı, 14 (%63.6)'ünde primer infertilite mevcuttu. Bu semptomların en az bir veya daha fazlası aynı hastada mevcuttu.

Yapılan analiz sonucunda CA-125 kan değeri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olabileceği (p=0.03) tespit edildi. Şekil 1'de görüldüğü üzere hasta grubunda CA-125 değeri ortancası kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.



ŞEKİL 1: Kan CA-125 seviyesinin hasta ve kontrol grubundaki karşılaştırılması.

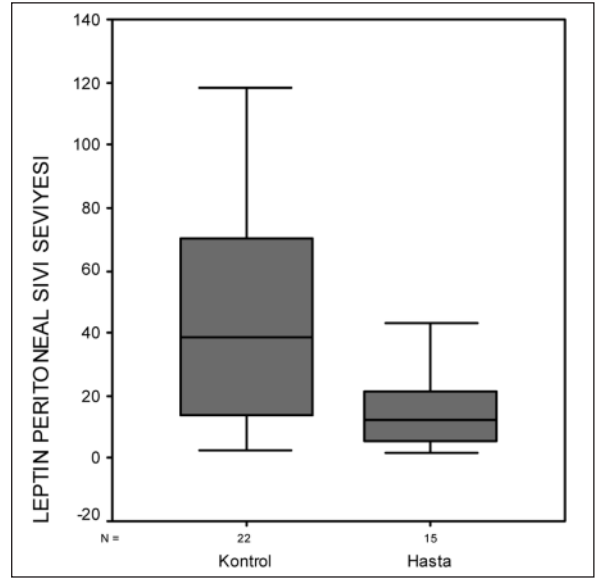
Periton sıvısı CA-125 değerine göre hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kan CA-125 değeri için kesim noktası olarak 12.2 alınırsa, bu değer üstündeki olgular hasta ve altındakiler ise sağlıklı olarak kabul edildiğinde doğruluk yüzdeleri, yani duyarlılık (*sensitivity*) ve seçicilik (*specificity*) değerleri sırasıyla 0.67 ve 0.60 olarak saptanmıştır.

Yapılan analiz sonucunda leptin periton sıvısı değeri bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu ( $p=0.007$ ) tespit edildi. Şekil 2' de görüldüğü üzere hasta grubunda leptin değeri ortancası kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kan leptin seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (Tablo 4).

Periton sıvısı leptin değeri için kesim noktası olarak 18.6 pg/mL alınırsa, bu değer altındaki olgular hasta ve üstündekiler sağlıklı olarak kabul edildiğinde doğruluk yüzdeleri, yani duyarlılık ve seçicilik değerleri sırasıyla 0.73 ve 0.73 olarak saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında kan serum ve periton sıvısı IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-



ŞEKİL 2: Periton sıvısı leptin seviyesi bakımından hasta ve kontrol grubu arasındaki fark.

1, IL-11, PAPP-A seviyesi bakımından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi (Tablo 4).

## TARTIŞMA

Prospektif olarak yapılan çalışmada IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, leptin, PAPP-A, CA-125 ve TNF- $\alpha$  sitokinlerinin kan ve periton sıvısındaki düzeyleri bakımından endometriyozisi olan ve olmayan olgular karşılaştırıldı.

Endometriyozisin tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan serum belirteci CA-125'tir. İleri evre Endometriyozisli olguların kanlarında CA-125 seviyesinin yüksek olması bu antijenin dolaşıma endometriyotik hücrelerden geçtiğini düşündürmüştür.<sup>3,4</sup> Maiorana ve ark. endometriyozisi olan ve R-AFS skoru yüksek olan olgularda CA-125 seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir. Mol ve ark.nın CA-125 ölçümünün endometriyozis tanısındaki yeri konulu meta-analiz sonucuna göre Evre III ve IV endometriyozisli olgularda CA-125 seviyesini belirteç olarak tespit etmişlerdir.<sup>5</sup>

Çalışmamızda kaynak verilerine uygun şekilde hasta grubunda kan CA-125 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0.03$ ) yüksek tespit edildi ve periton sıvısındaki CA-125 seviyesinde fark

**TABLO 4:** Sitokinlerin kan serum ve periton sıvısındaki seviyeleri.

Serum	Hasta		Kontrol		p
	Medyan (ortanca)	Min - Maks	Medyan (ortanca)	Min - Maks	
CA-125	22	2.3-37.9	12	2-34	0.03
IL-1	0.2	0-3.2	0.1	0-7	0.593
IL-6	1	0-169	0	0-129	0.249
IL-8	39.7	0.6-689.5	22.9	0-288	0.249
İL-11	0.5	0-112	1	0-534	0.572
TNF- $\alpha$	2.1	0-10.5	1.8	0-8.1	0.143
Leptin	12.6	1.2-74.7	37.6	1.1-120	0.056
PAPP-A	7.1	1-81.3	3	2.4-12	0.915
<b>Peritoneal sıvı</b>					
CA-125	576	23-3997	880	23-4210	0.636
IL-1	0.8	0-64.4	1	0-18.7	0.8
IL-6	23	0-500	31.9	0-500	0.703
IL-8	39	0-1000	131	0-1000	0.304
İL-11	1.1	0-4.3	0.6	0-244.6	0.795
TNF- $\alpha$	14.1	0.3-690	4.1	0-453.4	0.304
Leptin	12.4	1.9-43.2	38.4	2.9-118	0.007
PAPP-A	24	3.9-76	23.5	0-46	0.614

bulunamadı. Bu nedenle periton sıvısındaki CA-125 seviyesinin endometriyozis teşhisinde belirleyici etkisi olmayacağı düşünüldü.

IL-6 overin steroid üretimi, folikülogenezisin regülasyonu ve implantasyonda rol alır.<sup>6</sup> Hem ötopik hem de ektopik endometriyum IL-6 üretmektedir.<sup>7</sup> Harada ve ark. endometriomalı infertil 39 olguda IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyesini değerlendirmiş ve aktif endometriyozisli olguların periton sıvılarında IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyesinin yükseldiğini söylemişlerdir.<sup>8</sup> Akoum ve ark. ötopik ve ektopik endometriyumda IL-6 üretildiği için serum IL-6 seviyesinin endometriyozis varlığından bağımsız bir faktör olarak kullanılmasının sınırlı olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>9</sup> Çalışmamızda, serum ve periton sıvısı IL-6 seviyesi bakımından kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

TNF- $\alpha$ 'nın endometriyozisli olguların periton sıvısında arttığını belirten çalışmalar vardır.<sup>10,11</sup> Bedaiwy ve ark. göre periton sıvısındaki TNF- $\alpha$  seviyesi endometriyozisli olgularda artmıştır.<sup>12</sup> Fakat Posacı ve ark.nın yaptığı çalışmada TNF-a seviyesinin endometriyozisli olgularda farklı olmadığı görülmüştür.<sup>13</sup> Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu

arasında periton sıvı ve serum TNF- $\alpha$  seviyesi açısından istatistiksel fark tespit edilemedi. Bu, TNF- $\alpha$  için çalışılan tahlil yönteminin farklı olmasına, çalışmaya alınan popülasyona, endometriyozis hastalığının farklı özellikler göstermesine bağlı olabilir.

IL-1 kronik inflamasyonda paradoksik olarak antiinflamatuvar etki gösteren proinflamatuvar bir sitokindir. Akoum ve ark. endometriyozisli olguların periton sıvılarında IL-1 seviyesinin arttığını söylemişlerdir.<sup>14</sup> Mori ve ark. akut pelvik inflamasyonu olan veya evre I-II endometriyozisi olan hastalarda kontrol grubuna göre periton sıvısındaki IL-1 beta seviyesinin arttığını bildirmişlerdir.<sup>15</sup> Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında periton sıvısı ve serum IL-1 seviyesi açısından istatistiksel fark tespit edilemedi.

Endometriyozisli olguların periton sıvısındaki IL-11 konsantrasyonunun seviyesini ilk çalışan Gazvani ve ark. periton sıvısı IL-11 seviyesinin Endometriyozis varlığı ve evresi ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir.<sup>16</sup> Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında periton sıvısı ve serum IL-11 seviyesi açısından istatistiksel fark tespit edilemedi.



Periton sıvısındaki PAPP-A'nın esas kaynağı bilinmemektedir. Fakat hem over hem de endometriyum periton sıvısındaki PAPP-A oluşumuna katkısı olabilir. PAPP-A üretimindeki siklik değişiklikten steroid hormonu sorumludur. Progesteronun PAPP-A üretimini düzenlediği gösterilmiştir. Arici ve ark. 60 endometriyozisli olgu ve 38 olguluk kontrol grubunda periton PAPP-A seviyesini karşılaştırmış ve endometriyozisli olguların periton sıvılarında PAPP-A seviyesinin yüksek olduğunu ve bunun endometriyotik implantlardan PAPP-A salınımına bağlı olduğunu söylemişlerdir. Fakat ortalama değerinin yüksek olmasına rağmen her endometriyozisli hastada PAPP-A'yı yüksek tespit etmemişler ve bu nedenle bu sitokinin tarama amaçlı kullanılamayacağını öne sürmüşlerdir.<sup>17</sup> Çalışmamızda, periton sıvısı ve serum PAPP-A seviyesi bakımından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark tespit edilemedi.

Leptin adipozit bir hormondur ve yakın zamanda Tip 1 sitokin olarak tanımlanmıştır. Anjiyogenik özelliği vardır ve üreme sistemi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Leptin intrinsek anjiyogenik ve mitojenik etki ile inflamatuvar sitokinleri ve matriks metalloproteinazları uyarır. Matriks metalloproteinazların endometriyal hücrelerinin mezotel içine invazyonunun başlamasında önemli rolü vardır. Estradiol ve progesteron, serum leptin seviyesini etkilemektedir. Doğal ve gonadotropin ile indüklenmiş sikluslarda luteal ve geç folliküler dönemde serum leptin seviyesinde artış tespit edilmiştir.<sup>18</sup> Matarese ve ark. 13 endometriyozisli olgunun periton sıvısında leptin seviyesini yüksek bulmuşlardır.<sup>19</sup> De Placido ve ark. Evre I ve II endometriyozisli olguların periton sıvısı leptin seviyesini III. ve IV. evre olgulara göre yüksek bulmuştur.<sup>20</sup> Fakat Arici ve ark. 20 Endometriyozisli olgunun periton sıvılarındaki leptin seviyesi bakımından anlamlı bir fark tespit edememiştir.<sup>21</sup> Mahutte ve ark. yüzeysel ve hafif endometriyozisi olan olguların periton sıvılarında leptin seviyesini daha yüksek tespit etmişler, buna karşılık ileri evre endometriyozisi olan olguların periton sıvısı leptin seviyesinin hastalığın yaygınlığı ile paralel olarak belirgin şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Bulgularına dayanarak leptinin Evre I ve II endo-

metriyozisin patogenezinde etkili bir rol aldığını söylemişlerdir.<sup>22</sup> Çalışmamızda hasta grubunun %66.6'sı Evre IV endometriyozisli olgudan oluşmaktaydı. Bu, bizim referans hastane olmamız ve çalışmaya alınan popülasyonun infertilite kliniğine başvuran olgulardan oluşmasından kaynaklanmış olabilir. Bu nedenle hasta grubundaki periton sıvısı leptin seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p= 0.007$ ). Bu, kaynak verilerine uygundur. Serum leptin seviyesi bakımından gruplar arasında fark tespit edilmedi. Bu, periton sıvı leptin seviyesinin az olması ile ilgili olabilir.

IL-8 etkili bir anjiyogenik ajandır ve endometriyozis patogenezinde rol alır. Aktif over siklusu olan her kadının periton sıvısında bir miktar IL-8 tespit edilebilir. IL-8 konsantrasyonu endometriyozisli hastaların periton sıvısında normal bireylere göre yüksek bulunur.<sup>10,23</sup> Gazvani ve ark. değişik jinekolojik nedenlerle laparoskopi yapılan 50 hastanın kan ve periton sıvı örneklerini toplamıştır. Endometriyozisli olguların periton sıvısındaki IL-8 düzeyini endometriyozisi olmayanlara göre daha yüksek bulmuşlar ve erken evre endometriyozisi olan bireylerde bu yüksekliğin ileri evre endometriyozisli olgulardan daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumun IL-8'in patogeneзде neovaskülarizasyonu uyararak önemli etki gösterdiğini söylemişlerdir.<sup>24</sup> Çalışmamızda gruplar arasında serum ve periton sıvısı IL-8 seviyesi bakımından fark tespit edilmedi. Bu, bizim hasta grubumuzun %66.6'sının ileri evre endometriyozisli olgulardan oluşmasından ve IL-8'in öne sürüldüğü gibi erken evrede daha belirgin artmasından, ileri evrede oluşan skar dokusunun artık IL-8 üretmemesinden kaynaklanabilir.

Bu çalışmada, endometriyozisi olan ve olmayan olgular karşılaştırılmış olup, serum ve periton sıvısındaki sitokin seviyelerinin bazılarında fark olduğu tespit edilmiştir. Bazı sitokinlerde serumda CA-125'in artması ve periton sıvısında leptin seviyesinin azalması, ileri evre endometriyozis tanısında periferik kan örnekleme ve daha az invaziv yöntem olan kuldosentez ile periton sıvı örnekleme sinin birlikte yapıldığı çalışmaların Endometriyozis tanısının konmasına yardımcı olacağını

düşündürmektedir. Tek bir belirtecin tespitinden ziyade birden çok sitokinin aynı anda belirteç olarak kullanılması, endometriyoziste tanıyı ve hasta takibinin yapılmasını kolaylaştıracaktır ve özgünlüğü arttıracaktır. Etken sitokinlerin belirlenmesinin immünoterapi ile endometriyozis tedavisini

sağlayacak çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

### Teşekkür

*Makalenin yazımı sırasında istatistik analizine yardımlarından dolayı Dr. İlker Ünal'a teşekkür ederiz.*

## KAYNAKLAR

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis is due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
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;15:1256-60.
3. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986;45:630-4.
4. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:321-4.
5. Dawood MY, Khan-Dawood FS, Ramos J. Plasma and peritoneal fluid levels of CA 125 in women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1526-31.
6. Jacobs AL, Sehgal PB, Julian J, Carson DD. Secretion and hormonal regulation of interleukin-6 production by mouse uterine stromal and polarized epithelial cells cultured in vitro. *Endocrinology* 1992;131:1037-46.
7. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:219-33.
8. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:593-7.
9. Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N, Maheux R. Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. *Hum Reprod* 1996;11:2269-75.
10. 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.
11. Overton C, Fernandez-Shaw S, Hicks B, Barlow D, Starkey P. Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain. *Hum Reprod* 1996;11:380-6.
12. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31.
13. Posacı C, Acar B, Güçlü S, Kırkalı G, Altunyurt S, Önvural A, et al. [The Importance of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) In The Diagnosis of Endometriosis and Uterin Fibroids] *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2000;10:45-8.
14. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A, Maheux R, Leboeuf M. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril* 2008;89:1618-24.
15. Mori H, Sawairi M, Nakagawa 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.
16. Gazvani MR, Bates M, Vince G, Christmas S, Lewis-Jones DI, Kingsland C. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-11 in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:1182-6.
17. Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Fragouli Y, Mahutte NG. Increased pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concentrations in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:70-4.
18. Messinis IE, Milingos S, Zikopoulos K, Kollios G, Seferiadis K, Lolis D. Leptin concentrations in the follicular phase of spontaneous cycles and cycles superovulated with follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998;13:1152-6.
19. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2483-7.
20. De Placido G, Alviggi C, Carravetta C, Pisaturo ML, Sanna V, Wilding M, et al. The peritoneal fluid concentration of leptin is increased in women with peritoneal but not ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2001;16:1251-4.
21. Matalliotakis IM, Koumantaki YG, Neonaki MA, Goumenou AG, Koumantakis GE, Kyriakou DS, et al. Increase in serum leptin concentrations among women with endometriosis during danazol and leuprolide depot treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:58-62.
22. Mahutte NG, Matalliotakis IM, Goumenou AG, Vassiliadis S, Koumantakis GE, Arici A. Inverse correlation between peritoneal fluid leptin concentrations and the extent of endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18:1205-9.
23. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;63:929-32.
24. Gazvani MR, Christmas S, Quenby S, Kirwan J, Johnson PM, Kingsland CR. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod* 1998;13:1957-61.