



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUMANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİYOZİSİN TANISINDA KEMOKİNLERİN
(CXCL8, CCL2, CCL5) TEST OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİ**

**Dr. ÜMMÜHAN ÇOŞKUN EROL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS
2015**



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

ENDOMETRİYOZİSİN TANISINDA KEMOKİNLERİN
(CXCL8, CCL2, CCL5) TEST OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİ

Dr. ÜMMÜHAN ÇOŞKUN EROL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Özlem Bozoklu AKKAR
TEZ DANIŞMANI

SİVAS
2015



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararıyla kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. Ali Çetin

(Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)



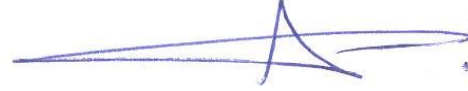
Üye: Yrd. Doç. Dr. Özlem Bozoklu Akkar

(Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)



Üye: Yrd. Doç. Dr. Bülent Çakmak

(Gazi Osman Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD)



Bu tez, 06.05.2015 tarih ve 2015-1 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında tamamladığım eğitim süreci ve tez çalışmalarımda yardım ve katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özlem Bozoklu Akkar olmak üzere deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Çetin, Prof. Dr. Meral Çetin, Prof. Dr. Ali Yanık, Doç. Dr. Ayşe Gonca Yenicesu, Yrd. Doç. Dr. Çağlar Yıldız ve Yrd. Doç. Dr. Savaş Karakuş'a, teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığımın ilk yarısını tamamladığım Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının başta Sayın hocaları olmak üzere tüm çalışanlarına minnettarlarımı sunarım. Tezimin jüri üyelerinden Gazi Osman Paşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Bülent Çakmak'a teşekkürlerinden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin oluşturulmasında emeği geçen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Enver Sancaktar, Dr. Duygu Acıbuca başta olmak üzere tüm Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına ve Biyoistatistik Anabilim Dalı üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamalarında her türlü yardımını esirgemeyen ve sabırla benim huysuzluğuma katlanıp, bu dönemi kolaylıkla atlattırma yardımcı olan, eşim Opr. Dr. Şerafettin Erol'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığımız tüm asistan ve intörn arkadaşlarıma, klinik hemşirelerine, personellerine ve hepsi birer sessiz öğretici olan hastalarımın teşekkür ederim.

Kadın doğum hekimi anne ve babanın evlatları olan ve çalışma şartlarımızın zorluklarından en fazla etkilenen bireylere -sevgili çocuklarıma- teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem ve yetişmemde emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili anneme, rahmetli babama ve kardeşlerime sonsuz sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Endometriyozisin tanısında kemokinlerin (CXCL8, CCL2, CCL5) test olarak kullanılabilirliği, Ümmühan Çoşkun Erol, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sivas, 2015.

Bu çalışmada endometriyozisin tanısında kemokinlerin (CXCL8, CCL2, CCL5) test olarak kullanılabilirliği araştırıldı.

Etik kurul onayı alındıktan sonra Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine 01.12.2014-01.06.2015 tarihleri arasında başvuran, laparoskopi yada laparotomi ile endometriyozis tanısı konan 44 hasta endometriyozisli hasta grubunu, benign jinekolojik nedenlerle ameliyat edilen 44 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Endometriyozis ve kontrol grubu bireylerinden serum örnekleri alındı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında Elisa yöntemi ile serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri ölçüldü.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında endometriyozis grubunda serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinde yükseklik tespit edildi.

Endometriyozisli olguların taranması açısından CCL2 biyobelirteci en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (özgüllük: 0,90, duyarlılık: 0,64). CCL5 biyobelirteci ise CXCL8 biyobelirtecine göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (CCL5 için özgüllük: 0,82, duyarlılık:0,56. CXCL8 için özgüllük:0,66, duyarlılık: 0,57).

Endometriyozisli hastaların yönetiminde yeni çalışmaların da desteklemesi halinde CCL2 başta olmak üzere CCL5 ve CXCL8'in klinik değerlendirmelerde yer alma potansiyeli bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: endometriyozis, kemokin, belirteç, tanı.

SUMMARY

The availability of chemokines as testing for the diagnosis of endometriosis, Ümmühan Çoşkun Erol, Medicine Specialization Dissertation Thesis, Sivas 2015.

In this study, the availability of diagnosis of endometriosis by measuring the serum levels of chemokines (CXCL8, CCL2, and CCL5) were investigated.

After the approval by human ethics committee, 44 cases admitted to obstetric and gynecology clinic of Cumhuriyet University Medical Faculty between 01.12.2014 and 01.06.2015, underwent laparoscopy or laparotomy, and diagnosed as endometriosis, and 44 cases underwent surgery for benign gynecological reasons and had no endometriosis were accepted as control group. The serum samples of endometriosis and control groups were obtained. The serum levels of CXCL8, CCL2, and CCL5 were measured by Elisa technique in the Biochemistry Laboratory of Cumhuriyet University Medical Faculty.

When compared with the control group the serum CXCL8, CCL2, CCL5 levels were significantly higher in the endometriosis group.

In terms of screening patients with endometriosis, the biomarker CCL2 has the highest potential of sensitivity and specificity (sensitivity:0,90, specificity:0,64). Compared to CXCL8, the biomarker CCL5 has a higher sensitivity and specificity level. (sensitivity:0,82 specificity:0,56 for CCL5, sensitivity:0,66, specificity:0,57 for CXCL8.)

With the support of new studies on management of patients with endometriosis, notably CCL2, CCL5 and CXCL8 have a high potential to be included in clinical assessments.

Keywords: endometriosis, chemokine, marker, diagnosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Endometriyozis.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 Semptomlar:	9
2.1.5 Fizik muayene:	11
2.1.6 Teşhis	11
2.1.7 Sınıflandırma:.....	14
2.1.8. Tedavi:.....	16
2.2. Kemokinler:.....	17
2.2.1 CXCL8 (IL-8):	18
2.2.2 CCL2(MCP-1):	19
2.2.3 CCL5:	19
3. MATERYAL VE METOD.....	20
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
5. BULGULAR	23
6. TARTIŞMA.....	37
7. SONUÇ.....	50
KAYNAKLAR DİZİNİ	50

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) Endometriozis Sınıflaması.	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 2. Yaş, VKİ ve pariteye göre endometriyozis ve kontrol gruplarındaki olguların dağılımı.	24
Tablo 3. Sigara kullanımına göre endometriyozis ve kontrol gruplarındaki olguların dağılımı	24
Tablo 4. Serum CXCL, CCL2, CCL5 seviyeleri ile eğri altında kalan alanın karşılaştırılması	31
Tablo 5. Endometriyozis ile kontrol gruplarında serum CA125, CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması.	33
Tablo 6. Endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması.	34
Tablo 7. Endometriyoma boyutu ile serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.	34
Tablo 8. Endometriyozis ve kontrol gruplarında farklı menstüel siklus dönemlerindeki serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması.....	36

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Serum CXCL8 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	25
Grafik 2. CXCL8'in ROC eğrisi	26
Grafik 3. Serum CCL2 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	27
Grafik 4. CCL2'nin ROC eğrisi	28
Grafik 5. Serum CCL5 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	29
Grafik 6. CCL5'in ROC eğrisi	30
Grafik 7. Serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması	31
Grafik 8. Serum CA-125 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması	32

KISALTMALAR DİZİNİ

RANTES :Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted

ELİSA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IL : İnterlökin

MCP-1 :Monosit Kemotaktik Protein-1

AhR : Aril Hidrokarbon Reseptörü

USG : Ultrasonografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormon

TNF : Tümör Nekrozing Factor

INF : Interferon

VKİ : Vücut kitle indeksi

CA-125 :Karsinoembriyonik Antijen,125

CV : Coefficient of variation

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

ROC :Receiver Operating Characteric

SD : Standard Deviation

EAA : Eğri Altındaki Alan

CI : Confidence Interval

mRNA : Messenger Ribonukleik Asit

İg : İmmunoglobulin

ark. : Arkadaş

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyozis, endometriyal bezlerin ve stromanın uterin kavite dışında bulunması ile karakterize benign bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların % 10-15'ini etkiler. İnfertil kadınlarda % 9-50 oranında görülürken, kronik pelvik ağrı ve dismenoreesi olan adölesanlarda % 50'lere çıkmaktadır(1).

Endometriyozisin tanısı cerrahi işlem sırasında endometriyozisin görülmesidir. Kesin tanısı ise histopatolojik olarak endometriyozisin tanımlanmasıdır(2). Cerrahisi yalnızca endometriyozisten şüphelenilen ve klinik semptomları olan hastalarda yapıldığı için toplumdaki yaygınlığı net olarak bilinmemektedir(3). Endometriyozisin etiyopatogenezinde endometriyal dokunun retrograd transplantasyonu, direkt transplantasyon, çölemik metaplazi, vasküler yayılım gibi farklı teoriler tanımlanmıştır. Bu teorilerin hiçbirisi tek başına endometriyozis olgularının oluşum mekanizmasını açıklamak için yeterli olmamıştır. En fazla kabul gören retrograd menstruasyon teorisi, tüm adet gören kadınların %76-90'ında izlenmesine rağmen, laparoskopi sırasında endometriyozisin %6-8 oranında görülmesi hastalığın gelişiminde başka faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir(4-6). Endometriyozis oluşumunda genetik yatkınlık ve endometriyum dokusundaki intrinsek anormallikler ile birlikte bozulmuş immün yanıtın da önemli rolü olduğu düşünülmektedir ve günümüze kadar birçok çalışmanın konusu olmuştur. İmmün sistemde izlenen bu bozuklukların, sürecin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak belirlenememiştir. Endometriyozisin patogenezinin bilinmemesine rağmen kemokinlerin endometriyozis gelişiminde ve endometriyozisle ilişkili infertilitede rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır (7).

Tıp alanındaki gelişmeler, kısa sürede tanı koyan ve non invaziv olan yöntemler konusunda oldukça ilerleme göstermiş olmasına rağmen, günümüzde endometriyozisin tanısında altın standart, laparoskopidir (2).

Ancak, laparoskopi anestezi altında yapılan, hasta için cerrahi komplikasyon riskleri olan, pahalı ve hospitalizasyon gerektiren bir yöntemdir. Bu yüzden hastalığın semptomlarının ortaya çıkmasından, laparoskopik olarak tanısının konulmasına kadar geçen süre uzamakta, buna bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi azalmakta ve hastalık ilerlemektedir (9) İmmün sistemde etkin proteinler olan

kemokinlerin, menstruasyon, bakteriyel enfeksiyon, embriyo implantasyonu ve erken dönemde gebeliğin devamında önemli rolleri vardır. CXCL8 (İnterlökin-8), CCL2 (monosit kemotaktik proteini-1) ve CCL5 (Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted) (RANTES)'in endometriyozisi olan kadınların peritoneal sıvılarında düzeylerinin yükseldiği rapor edilmiştir (10-12).

Yüksek duyarlılığa sahip enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA)'ın kullanıma başlaması ile endometriyozis hastalarında periton sıvısında sitokinlerin ölçümü olanaklı hale gelmiştir. Yapılan çalışmalar, endometriyozis hastalarının peritoneal sıvısında sitokin düzeylerinin arttığını göstermektedir (13). Sitokinler birtarafta peritonda lökosit etkilerini düzenler iken, diğertaraftan da ektopik endometrial hücreleri etkileyerek endometriyozis patogenezinde katkıda bulunmaktadır (13-15).

Çalışmamızda endometriyozisi olan ve olmayan olguların serumlarında CXCL8 (İL-8), CCL2 (MCP-1), CCL5 (RANTES) düzeyleri karşılaştırarak endometriyozis tanısında noninvaziv bir yöntem bulunmasını katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriyozis

2.1.1 Tanım

Endometriyozis, uterin kavite dışında ektopik lokalizasyonlarda fonksiyonel endometriyal bez ve stromanın varlığıyla karakterize bir hastalıktır(16).Üreme çağındaki kadınların %3-10'unu etkiler ve yaygın kronik pelvik ağrı, dismenore ve infertilite ile ilişkilidir(17).İlk olarak, 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır(18).Sampson'un 1927'deki çığır açıcı makalesinden beri gösterilen kapsamlı araştırma çabalarına rağmen endometriyozisin patojenezi halen tartışılmaktadır(19).

2.1.2 Epidemiyoloji

Endometriyozisin toplumdaki gerçek prevalansı bilinmemektedir(20).Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unda endometriyozis bulunduğu düşünülmektedir(21).

Semptomların farklı ve nonspesifik olması, çoğu kadında belirtilerin olmaması,cerrahinin sadece muayenede endometriyozis şüphesi olanlar ve semptomatik olanlarda yapılması prevalansının tespit edilmesini zorlaştırmaktadır(20).Endometriyozisin kesin tanısının cerrahisirasında biyopsi ile alınan dokununhistopatolojik olarak incelenmesi ile konulması nedeniyle, hastalığın prevalans hesaplamaları da cerrahi tedavi endikasyonlarına göre değişmektedir. Endometriyozis, jinekolojik sebeplerle opere edilen hastaların %1'inde, tubal sterilizasyon yapılan hastaların %1-7'sinde, pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların %12-32'sinde, infertilite nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların %9-50'sinde, kronik pelvik ağrı yada dismenore nedeni ile laparoskopi yapılan hastaların %50'sinde tespit edilmektedir (20,22,23).

Endometriyozis premenarşial kızlarda nadirdir, endometriyozis nedeni ile cerrahi gerektiren kadınların %5'inden azı postmenopozaldır ve çoğu östrojen tedavisi almıştır (24,25).

Endometriyotik odakların varlığı ve büyümesi östrojen hormonuna bağımlıdır(26). Dolayısıyla, endometriyozis doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen bir hastalık olup, menarş öncesinde veya menapoz sonrasında nadir olarak izlenir(27,28). Endometriyozis için en sık bildirilen risk faktörleri, üreme ve menstrüel faktörlerle ilişkilidir. Erken menarş, kısa menstrüel siklus, uzamış kanama süresi, yoğun menstrüel kanama ve azalmış parite gibi artmış östrojen maruziyeti durumlarında endometriyozis riskinin arttığı düşünülmektedir(20). Emzirmenin de endometriyozis riskini azalttığı düşünülmektedir(29).

Endometriyozis için risk, aynı zamanda term gebeliklerin sayısı ile ters orantılıdır(30).

Gebeliğin koruyucu etkisi zamanla azalır ve son doğum üzerinden geçen süreyle birlikte endometriyozis riski de artar (29). Endometriyozis uzun-ince vücut tipi ve düşük vücut kitle indeksine sahip kadınlarda daha sıktır(31,32).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda ağır alkol ve kafein tüketiminin endometriyozis riskini arttırdığı, düzenli egzersiz ve sigara kullanımının riski azalttığı gösterilmiştir(33). Endometriyozise ailesel yatkınlık olabileceği ihtimali tartışılmaktadır. Bir kadında endometriyozis varsa birinci derece akrabasında endometriyozis olma ihtimali %7'dir(34).

2.1.3 Patogenez

Endometriyozisin patogenezini açıklamak için birçok teorileri sürülmüştür. Bu teorilerin hiçbiri tam olarak dışlanmamışsa da günümüzde endometriyozis oluşumundaki ilk aşamanın, en azından peritoneal implantların bulunduğu hastalarda retrograd menstruasyon olduğu kabul edilmektedir (35).

Bu nedenle peritoneal lezyonların oluşumundaki genel kabul; menstruasyon sırasında falloptüplerinden karın içine geri akan endometriyal dokunun canlı kalması, tutunması, çoğalması, invazyonu ve vaskülarizasyonunu içeren “retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi” fikridir (19).

Peritoneal hastalığın tersine overde görülen endometriyozis ve derin endometriyozis gibi özgün tiplerin patogenezini halen çelişkilidir(36).

Bir başka teori olan metaplazi teorisi de dikkat çekicidir. Çünkü Rokitansky-Kuster-Hauser Sendromu gibi mensturasyonu olmadığı halde endometriyozisin görüldüğü olguları açıklar (37,38). Endometriyozisin patogenezi açıklamaya yönelik teorilerin hiçbirisi tek başına endometriyozisin tüm vakalarını açıklayamamaktadır. Son dönemlerde yapılan bir çalışmada 3 tip endometriyotik lezyonun –peritoneal, ovarian ve rektovajinal- her birinin farklı patogeneziyle ayrı kabul edilmesi gerektiği sonucuna varıldı (39).

I. Retrograd Menstruasyon ve İmplantasyon Teorisi

Birçok kanıt Sampson'un retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisinin endometriyozis patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir (40).

Ancak tek başına hiçbir teori endometriyozis vakalarını açıklamakta yeterli değildir. İmplantasyon teorisiyle ilgili kanıtlar şunlardır:

- Menstruasyon sırasında laparoskopi yapıldığında, fallop tüpleri açık olan kadınların %75- 90'ında periton boşluğunda kan gözlenebilmektedir (41).
- Menstruasyon sırasında peritoneal sıvıdan elde edilen canlı endometrial hücreler, hücre kültüründe yetiştirilebilmekte ve peritonun mezotelyal yüzeyine tutunup penetre olabilmektedir (42).
- Menstrüel akışı engelleyen mülleryan anomalileri olan kadınlarda endometriyozis yaygınlığı, akışı engellemeyen anomalileri olan kadınlara kıyasla daha fazladır (43).
- İnsan olmayan primatlarda menstrüel endometriyumun retroperitoneal enjeksiyonu ile veya kadınlarda, kendi menstrüel dokularının peritonea enjekte edilmesi ile deneysel olarak endometriyozis oluşturulabilmektedir (44, 45).

II. Çölemik Metaplazi Teorisi

Meyer, 1909 yılında çölemik (peritoneal) kavitenin farklılaşmamış hücreler içerdiğini veya hücrelerin endometrial dokuya dönüşme yeteneğine sahip olduğunu savunmuştur (46).

Bu durum“çölemik metaplazi teorisi” olarak adlandırılmaktadır ve meme gelişimi başlayan menarş öncesi kızlarda görülen endometriyozisi açıklamaya yardımcı olabilir(47-49).

Endometriyozisin çölemik metaplazi sonucu gerçekleştiğini düşündüren durumlar şunlardır:

- Endometriyozis, menarş öncesi dönemdeki kız çocuklarında, hiç menstruasyon görmemiş kadınlarda ve göreceli olarak az sayıda menstrüel siklusu olan adölesanlarda tanımlanmıştır (50).

- Anatomik bir bozukluk yokluğunda, sağlam endometriyal hücrelerin toraksa erişimleri mümkün olmadığından, retrograd menstruasyon ve implantasyonteorisi pulmoner ve plevral endometriyozisi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Periton ve mülleryan kanallar gibi çölemik epitelden köken alan plevranın metaplazisinin, dejenere endometriyal hücreler tarafından peritoneal sıvıya salınan kimyasal uyarılar veya steroid hormonlar tarafından indükleniyor olması daha mantıklı bir açıklamadır (51).

- Yanlış entegre olmuş çölemik epitelde (erken embriyogenez esnasında mezenşimal ekstremite tomurcukları ile yakın komşuluk halindedir.) oluşan metaplazi, ekstremiteler (baş parmak, uyluk, diz) gibi alışılmamış bölgelerdeki endometriyozisi açıklayabilmektedir (52).

- Yüksek doz östrojen ile tedavi edilen bazı erkeklerde mesane, karın duvarı gibi yerlerde nadir endometriyozis olguları tanımlanmıştır(53).

- Kollajen ağ içerisinde östradiol ile kültüre edilen over yüzey epiteli ve stromal hücreler, endometriyal bez ve stroma oluşturmaktadır (54).

III. Vasküler Yayılım Teorisi

Halban, 1924 yılında endometriyozisin lenfatik ve vasküler kanallar boyunca metastazolabileceğini önesürmüştür(55).

Bu teori, endometriyozisin akciğer, beyin ve deri gibi pelvisten uzakorganlarda bulunmasını açıklamaya yardımcıdır. Otopsi çalışmalarına göre

pelvik endometriyozis olgularının % 29'unda pelvik lenf nodlarının endometriyozis içerdiği tespit edilmiştir (56).

IV. Genetik ve İmmünoloji

Endometriyozisde genetik yatkınlık teorisi, hastalığın tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı olarak birlikte görülme gerçeği ile desteklenmektedir (57). Ağır endometriyozisde ailesel yatkınlığa, net bir Mendel kalıtımından ziyade multifaktöriyel poligenik özelliklerin neden olduğu düşünülmektedir(57).

Endometriyozisde baş ağrısı, artralji, miyalji,alerji,egzema, hipotiroidizm, fibromiyalji, kronik yorgunluksendromu ve vajinal mantar enfeksiyonuna yatkınlık gibi klinik durumların daha sık izlenmesi, endometriyozis ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. 2002 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada endometriyozis hastalarında hipotiroidizm, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, multipl sklerosis, alerjiler ve astım, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla görülür iken, hipertrioidizmve diyabette anlamlı bir farka rastlanmamıştır (58).

Sağlıklı bir bireyin periton sıvısında makrofajlar, mezotel hücreleri, lenfositler, eosinofiller ve mast hücreleri bulunmaktadır. Endometriyoziste makrofajların aktive olması ve sonucunda sitokin üretiminin artması hastalığı başlatan temel mekanizma olarak kabul edilmektedir(59).

Endometriyozisde immün fonsiyonlardaki anormallik hem hücresel immünite hem de antikor bağımlıimmünitede olan değişikliklere bağlı olabilmektedir(60).Hücresel immünitenin baskılanmış olduğu ilk olarak endometriyozisli rhesus maymunlarında gözlenmiştir(61).

Azalmış hücresel immünitenin peritonda bulunan mevcut endometriyotik hücrelerin implantasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir(62).

Literatürde, endometriyoziste bozulmuş humoral immünolojik anormalliklerin başlıcaları; B lenfosit fonksiyonlarında artış, poliklonal olarak B lenfositlerde aktivasyon, ektopik endometriyumda izlenen IgG ve kompleman

birikmesi, endometriyal antijenlere karşı gelişen IgG ve IgA, peritoneal sıvıda kompleman artışı, insan koryonik gonadotropin reseptör, karbonik anhidraz enzim, CA-125, serum transferin ve α -2-Heremans Schmid glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar, Thomsen-Friedenreich benzeri karbonhidrat antijene karşı oluşan antikorlardır(63).

Ektopik endometriyum, apoptozadaha dirençli gibi görünmektedir (64).

Ektopik endometriyoziste periton sıvısında immün hücre sayısı artmış olmasına rağmen ektopik endometriyal dokuyu ortadan kaldıramamaktadır. Yine ortamda meydana gelen çok sayıda mediyator bu endometriyotik hücrelerin yayılım, invazyon ve damarlanmasına katkıda bulunmaktadır. İmmün sistemdeki bozuklukların endometriyozisin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu günümüzde hala net olarak ortaya konamamıştır.

V. Hormonlar ve Çevresel Faktörler

Endometriyozis genellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür(65).

Menopozdan sonra bulgular geriler ve hormon replasman tedavisi alan bazı postmenapozal kadınlarda şikayetler tekrar ortaya çıkabilmektedir. Tüm bunlar endometriyozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (26).

Östron, periferik dokularda ve ektopik endometriyal dokularda, 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştürülür. 17β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise östradiolü östrona dönüştürür. Östradiolü östrona dönüştüren bu enzim ektopik endometriyal dokularda bulunmadığından östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir (66,67).

Endometriyozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometriyal dokuda progesterona karşı azalmış endometriyal duyarlılık gösterilmiştir(68).

Birçok kanıt göstermektedir ki;dioksin (2,3,7,8 –tetraklorodibenzo-p-dioksin) ve dioksinbenzeri ürünler endometriyozis gelişimine neden olabilmektedir(69).

Dioksin ailesinden ürünler;endüstride birçok tüketim malzemesinde bulunur ve istenmeyen yan ürünler olarak karşımıza çıkarlar. Dioksin ve birçok dioksin benzeri bileşikler, ortak etkimekanizmalarını, aril-hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanarak gösteren bir molekül ailesini oluşturmaktadır (69).

Ligandın bağlanmasından sonra, ligand-reseptör kompleksinükleusa giderek,farklılaştırma ve inflamasyon ile ilgili genlerde transkripsiyonel aktivasyona neden olur(70).

Dioksin maruziyeti ve endometriyozis ile ilişkili ilk raporlar maymunlardagösterilmiştir(71).

Aynı çalışmada,dioksin benzeri ürünün artan dozlardakullanımının, doza bağımlı endometriyozis gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (72).

Yüksek oranda yeşil sebze tüketilmesi ve taze meyvetüketim ile endometriyozis riskinde belirli azalma tespit edilmiştir. Buna karşılık, biftek ve diğer kırmızı et ürünleri ve jambon tüketimiyle artmış riskbulunmuştur(73).

Japon kadınlarda yapılan bir çalışmada, besinsel izoflavinlerinendometriyozis riskini azalttığı görülmüştür (74).

2.1.4 Semptomlar

Endometriyozisli hastalarda pelvik ağrı, subfertilite, anormal uterin kanama, hematüri, rektal kanama gibi semptomlara rastlanabilir. Bu semptomların içinde en sık olanı ağrıdır. Ağrı, dismenore, intermenstrüel ağrı, disparoni şeklinde olabilir (75-77).Hastaların bir kısmında endometriyozis asemptomatik olabilir(78). Endometriyozise eşlik eden dismenore sıklıkla, menstrüel kanamanın başlamasından önce gerçekleşir ve genellikle menstruasyon boyunca ve bazen sonrasında devam eder. Ağrı sıklıkla yaygın,pelviste derin yerleşimli, sert ve uyluğa yayılabilir tarzda ya da rektal basınç hissi, bulantı ve epizodik diyare ile birliktelik gösterir(79).

Endometriyozisli ve ağrıtarifleyen hastaların yarısından fazlasında intermenstrüel ağrı mevcuttur (80).

Endometriyomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı da akut karın ağrısı oluşabilir. Pevik ağrı derin infiltratif endometriyozis implantları olan kadınlarda daha sık ve ciddi boyuttadır(81).

İnfiltrasyonun yerleşim yeri ve derinliği; dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni, diyare, kabızlık, ağrılı defekasyon ve barsak krampı gibi semptomların ciddiyeti ve tipi ile koreledir(82).

Özellikle, menstruasyon sürecinde olan ağrılı defekasyon ve ciddi disparoni, endometriyozisin posterior derin infiltrasyonlarına bağlı olabilir. Kul-de-sak, uterosakral ligament, rektovajinal septum ve vajende invaziv endometriyotik nodülleri olan hastalarda disparoni sıklıdır (83).

Endometriyoziste ağrının oluşum mekanizmasının olası nedenleri:

Endometriyotik implantlardaki bölgesel kanamanın doğrudan ve dolaylı etkileri (84).

- Periton boşluğundaki inflamatuvar sitokinlerin etkisi (85).
- Pelvik tabandaki sinirlerin irritasyonu ya da doğrudan infiltrasyonu (86).

Endometriyozis hastaların üçte birinde anormal uterin kanamaya rastlanır ve oligoanovulasyon, luteinize rüptüre olmamış folikül, luteal faz defekti ve fibroid gibi patolojilerden kaynaklanabilir(81-84).

Endometriyozis ciddi bir infertilite nedenidir ve infertil kadınların %20-40'ında endometriyozis bulunur(87).Adneksiyal anatomisinin bozulması nedeniyle fertilize olmuş ovumun yakalanamayışı infertilite nedeni olabileceği gibi endometriyoziste yüksek düzeyde salınan sitokin, kemokin, prostoglandin gibi mediyatörlerin oluşturduğu kronik inflamasyon;folikül gelişimi, fertilizasyon ve implantasyon bozukluklarına yol açabileceği düşünülmektedir (87,88).

Endometriyozis pelvis dışı organları da tutabilir. Tutulan organ ve sisteme göre sıklık hematüri, yan ağrısı, rektal kanama, ishal, konstipasyon, hemoptizi,dispne,ciltte yerleşmişse menstruasyon sırasında oluşan şişlik, hassasiyet, kanama olabilir(89).

2.1.5 Fizik muayene

Endometriyoziste fizik muayene bulguları normal olabilir(90). Hastaların fizik muayene bulguları hastalığın lokalizasyon ve evresine bağlı olarak değişebilir (83).

Menstruasyon sırasında yapılacak muayene teşhis açısından daha yararlı olabilmektedir (91-94).Dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı, mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları,lezyonların yerleşim yerleri ile ilişki göstermektedir.

Normal pelvik muayene bulgularının olması endometriyozisi kesinlikle ekarte ettirmez(90,94).Vajen üst duvarının posterior 1/3'ünde izlenen mavimsi lezyonlar derin yerleşimli infiltratif endometriyozis için patognomonikolmasına rağmen sıklıkla saptanmaz (92).Bazı olgularda vajen tamamen normal gözlenirken, bazılarında ise vajende kırmızı, fragil vetemas sonrası kolaylıkla kanayabilen alanlar spekulum muayenesinde izlenebilmektedir (90). Uterus sıklıkla retroverttir ve azalmış hareket kabiliyeti vardır veya fiske haldedir. Endometriyomaya bağlı büyümüş overler saptanabilir(91). Uterosakralligamentlerde fokal duyarlılık ve nodülarite endometriyozisi düşündürür veçoğunlukla tek fizik muayene bulgusudur (95,96).Bazen sadece serviksin lateral deviasyonu ve sakrouterin ligamentlerin asimetrikşekilde sertleşmesi izlenir. Önemli olan nokta, bahsedilen bu lezyonların palpasyonla hassasolmaları ve ağrıya yol açmalarıdır (97).

2.1.6 Teşhis

Endometriyozis tanısında bugüne kadar birçok serum belirteçleri araştırılmıştır. Bunlar içinde en iyi bilineni çölemik epitel kökenli dokulardan üretilen CA-125'dir. CA-125 endometriyum,endoserviks, tubal epitel kaynaklı olabildiği gibi periton,plevra, perikarddan da salgılanabilen, fizyolojik fonksiyonu bilinmeyen antijenik bir glikoproteindir(98).

İleri evre endometriyozisi olan kadınlarda sıklıkla yüksek bulunan CA-125, aynı zamanda over kanseri, erken gebelik,akut pelvik inflamatuvar hastalık,menstrüel kanama gibi durumlarda da yükselebilir.Genelde menstruasyon sırasında en yüksek

17 U/ml düzeylerinde iken, foliküler fazın ortasında ve ovulasyondönemlerinde en düşük düzeyleri izlenmektedir (99,100).

CA-125 düzeyleri, orta ve ciddi endometriyozisi olan kadınlarda belirgin olarak yüksek; minimal ve hafif endometriyozisi olanlarda ise normal bulunmuştur(101).

Serum CA-125 düzeyleri, özellikle de transvajinal ultrasonografi ile birlikte kullanıldığında, ovaryen endometriyomaları diğer benign kistlerden ayırt etmede faydalı olabilmektedir (102,103).

Serum CA-125 düzeyleri tedavinin etkinliğini öngörmede genel olarak güvenilir olmasa da (104,105), cerrahi tedavi sonrasında serum CA-125 düzeylerinde devam eden bir yükseklik nispeten kötü prognoz göstergesidir (106).

Görüntüleme yöntemlerinin tanıda kullanılması küçük ve infiltratif endometriyozis odakları için yetersizdir(107).

Endometriyoma tanısı için kullanıldığında ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile büyük oranda teşhis edilebilir, ancak periton yüzeyindeki implantları saptamada ve endometriyotik adezyonların tanısında ultrasonografi yeterli olmamaktadır(107).

Karakteristik görünümüleri bulunduğu zaman, transvajinal ultrasonografi endometriyomaları saptamada %90 ya da daha yüksek duyarlılığa ve neredeyse %100 özgüllüğe sahiptir (107,108).

Derin infiltratif hastalığın mesane, sakrouterin ligamanlar ya da rektovajinal septum tutulumundan şüphelenildiği durumlarda, transvajinal ya da transrektal ultrasonografi özellikle faydalıdır (109,110).

Endometriyomalar USG’de tipik olarak parlak bir ekojenik kapsül ile çevrili, diffüz ve yoğun internal ekolar içeren kistik yapılar olarak görünmektedirler. Bazılarında internal septasyonlar ya da kalınlaşmış nodüler duvarlar mevcuttur (111).

Peritoneal implantların saptanmasında MRG transvajinal ultrasonografiden daha üstündür, ancak yine de, MRG cerrahide saptanan peritoneal lezyonların sadece %30-40’lık bir bölümünü gösterebilmektedir(112).

Yağ bazlı MRG tekniği ile 4 mmden büyük endometriyomaların tanısı konulabilmektedir. Histopatolojik olarak gösterilmiş endometriyotik lezyonların tanısında MRG'nin duyarlılığı % 61-71 iken özgüllüğü % 60-98 olarak bildirilmiştir (112).

Endometriyozisin tanısı cerrahi işlem sırasında endometriyozisin görülmesidir. Kesin tanısı ise histopatolojik olarak endometriyozisin tanımlanmasıdır (113). Endometriyotik lezyonların farklı görünümeleri olabileceği konusundaki farkındalığın artması, dikkatli ve sistematik bir inceleme yapıldığında, laparoskopi sırasında tanı alan endometriyozis olgularının iki katına çıkmasını sağlamıştır(114,115).

Klasik peritoneal implant tipik olarak overlerde, kul-de-sakin periton yüzeylerinde, sakrouterin ligamentlerde ve ovaryen fossada görülen, çeşitli miktarlarda fibrozis ile çevrelenmiş mavi siyah renkli “barut yanığı” (hemosiderin depozitleri içerir) lezyonudur (116).

Bununla beraber, implantların çoğu beyaz ya da opak, kırmızı ve alev benzeri ya da veziküler lezyonlar gibi atipik görünümündedir ve daha nadir olarak hastalık ovaryen yapışıklıklarda, sarı-kahverengi yamalar şeklinde peritoneal defektlerde ya da apendiks tutulumu ile birlikte bulunabilmektedir (117).

Kırmızı lezyonlar proliferatiftir, damarlanmaları fazladır ve hastalığın erken dönemini yansıtmaktadır(118).

Pigmente lezyonlar yerleşmiş ya da ileri evre hastalığı temsil etmektedir. Her ikisi de metabolik olarak aktiftir ve semptomlarla daha sıkı ilişkilidir. Beyaz lezyonların damarlanması daha azdır, daha az aktiftir ve daha nadir olarak belirti vermektedir(119). Seri laparoskopilerin incelendiği çalışmalar, endometriyotik lezyonların görünümünün zamanla doğal bir ilerleme gösterdiğini düşündürmüş ve bir olguda herhangi bir zamanda çeşitli lezyonların görülebileceğini göstermiştir(120,121).

Endometriyomalar genellikle tipik olarak yapışıklıklarla ilişkili, koyu kahverengi, çikolata benzeri bir sıvı içeren, düzgün, koyurenkli kistler olarak görünmektedir ve daha büyük endometriyomalar sıklıkla multiloküledir(122).

Overlerin görsel olarak dikkatli bir şekilde incelenmesi, endometriyomaların saptanmasında oldukça güvenilirdir (123).

Endometriyoziste cerrahi uygulama yapılmaksızın tanısall değerlendirilmesinin mümkün olduğu durumlar şunlardır(113).

Görüntüleme yöntemleriyle endometriyomanın tespit edilmesi

Endometriyal lezyonun muayenede görülebilmesi (ciltte, insizyon skarında,servikste, vajende görülen endometriyozis).

2.1.7 Sınıflandırma

Endometriyozis hastalığında birden çok sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalarda anatomik lokalizasyon ve hastalığın şiddeti temel alınmış olup en sık kullanılan sistem 1979'da yayınlanan ve 1996'da düzenlenen Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin sınıflandırmasıdır(124).

Bu sınıflandırma aşağıdaki gibidir.

Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) Endometriozis Sınıflaması.

PERITON	ENDOMETRIOZİS		< 1 cm	1 - 3 cm	> 3 cm
	Yüzeyel		1	2	4
OVER	Derin		2	4	6
	SAG	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	SOL	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	POSTERIOR CUL DE SAC OBLİTERASYONU		PARSIYEL		
OVER			KOMPLET		
			4		
	ADEZYON		< 1/3'ü kaplı	1/3 - 2/3'ü kaplı	> 2/3'ü kaplı
	SAG	Ince	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
	SAG	Ince	1	2	4
TUBA (*)	SOL	Dens	4	8	16
	SAG	Ince	1	2	4
	SOL	Dens	4	8	16
	SOL	Dens	4	8	16

(*) Fallop tüpünün fimbrial ucu tamamen örtülü ise 16 puan verilmelidir.

Tablo 1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) Endometriozis Sınıflaması.

Toplam skora göre endometriozis evresi;

Evre 1 (Minimal): 1-5 puan

Evre 2 (Hafif): 6-15 puan

Evre 3 (Orta): 16-40 puan

Evre 4 (Şiddetli): > 40 puan

Klinik pratikte kullanılan evreleme sistemi:

Minimal endometriyozis:Önemsiz yapışıklıklar, periton yüzeylerindeki izoleyüzeyel implantlarla karakterize hastalık.

Hafif endometriyozis:Periton ve overlerin yüzeyinde toplam 5 cm'den daha küçük dağınık yüzeyel implantların olduğu hastalık.

Orta şiddette endometriyozis: Bir veya iki overde multipl implantlar veya fallop tüpleri ve/veya overlerle ilişkili yapışıklıkların olabildiği hem yüzeyel hem derin, invaziv, birden fazla odakta görülen hastalık.

Şiddetli endometriyozis:Büyük endometriyoma,belirgin tubal veya ovaryen yapışıklıklar,tubal tıkanıklık,douglas obliterasyonu, belirgin uterosakral tutulum,barsak ve üriner sistemde lezyonları (124).

Endometriyozis tanısının cerrahi olarak konulması sebebiyle,septomları olmayan yada nonspesifik semptomları bulunan olgularda hastalığın başlangıcından tanı konulana kadarki süre uzamaktadır(20).

Bu süreçte olguların hayat kaliteleri azalmakta, hastalık ilerlemekte, nedeni bilinmeyen ağrı ve infertilite gibi medikal problemler ve bunların finansal yükleri ile karşılaşmaktadır. Bu sebeplerden dolayı 10. Dünya Endometriyozis kongresinde de belirtildiği gibi non-invaziv, basit uygulanabilir bir test endometriyozis tanısında esas önceliklerdendir (125).

Bu amaçla periferik kanda birçok serum belirteci araştırılmış, fakat hiçbirinin tanı testi olarak kullanımı için yeterli duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmadığı görülmüştür (126).

2.1.8. Tedavi

Endometriyozis tedavisinde amaç, semptoma yönelik olarak ağrının giderilmesi,fertilitenin sağlanması, korunması ve endometriyotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi veya önlenmesidir (127).

Ciddi ağrı yakınması olmayan, minimal ve orta derecede endometriyozisi olan olgularda gözlem,cerrahi yada medikal tedavi uygulanan olgular kadar başarılı olmaktadır.Medikal tedavi nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla yada hormonal yöntemlerle yapılabilir. (128-130).

Telfenamik asit ve naproksen sodyum dismenoreyi azaltmada etkili bulunmuştur (131).

Östrojenin endometriyotik odakları büyüttüğü bilindiğinden hormonal tedavide oral kontraseptifler gibi yalancı gebelik, danazol gibi kronik anovulasyon, gonadotropin releasing hormon(GnRH) agonistleri gibi yalancı menapoz olmasını sağlamak, hormonal tedavinin esaslarını oluşturmaktadır(132).

Endometriyozis tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar; oral kontraseptifler, progestinler, progesteron antagonistleri, gestrinon, danazol, GnRH agonistlerinden oluşmaktadır (129).

Ağrıya yönelik uterosakral ve presakral nörektomi yapılabilir. Hafif derece endometriyozisi olan olgularda tedavi tartışılrsa da 2 cm'den büyük endometriyomasi olan veya ileri evre endometriyozisi olan olgularda cerrahi tedavi yapılmaktadır (132). Cerrahide amaç olabildiğince endometriyal lezyonları çıkarmak, yapışıklıkları açmak, anatomik yapıyı restore etmek, pelvik ağrıyı gidermek için ağrı iletimini engellemektir. Bu amaçla endometriyal implantlar eksize edilebileceği gibi koagüle yada vaporeze de edilebilirler (133).

Eksizyon daha çok büyük lezyonlarda tercih edilir ve ayrıca patolojik incelemeye izin verir. Buyüzden esas tedavi kistin cidarıyla çıkarılmasıdır. Endometriyoma için drenaj veya aspirasyon uygulanırsa nüks oranı yüksektir (134). Medikal yada konservatif cerrahi başarısız olan olgularda çocuk sayısını tamamlamışsa histerektomi ve ooferektomi uygulanabilir.

2.2. Kemokinler

Vücudumuzun immün sisteminde etkin proteinler olan kemokinler menstruasyon, bakteriyel enfeksiyon, embriyo implantasyonu, erken dönem gebeliğin idamesi gibi pek çok durumda rol oynar (135). Kemokinler, aralarında lökositler, hematopoetik hücreler, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve tümör hücrelerin de bulunduğu çeşitli hücre tipleri tarafından bazı proinflatuvar sitokinlere cevaben üretilir (136).

Ancak bu proinflatuvar stokinler endometriyal stromal ve epitelyal hücreler ile ektopik endometriyal dokular tarafından da üretilebilir (137). Bazı çalışmalar çok sayıda kemkiokinin endometriyozisi olan kadınların periton sıvılarında seviyelerinin arttığı gösterildi (138). TNF-alfa, IL-1, IL-8 ve INF-gama gibi enflatuvar sitokinler ve kemokinler endometriyoziste peritoneal makrofajları stimüle eder ve bu uyarılmış makrofajlar pelvik ağrı ve dismenoreye sebep olan prostaglandin E2'yi üretir. Endometriyozisteki bu enflatuvar reaksiyonlar endometriyotik kadınlarda kronik pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi çeşitli klinik semptomlara neden olur (139). Çeşitli kemokin ve diğer sitokinleri üreten peritoneal makrofajlar endometriyozisi olan veya olmayan kadınların pelvik kaviterlerinde yerleşik ana hücreler olup genelde enflatuvar olaylarda ortaya

çıkarlar ve retrograd endometrial dokuları ortadan kaldırır. Çoğu araştırmacı endometriyoziste peritoneal makrofajların sayılarında ve faaliyetlerinde artış göstermiştir (140,141).

Endometriyozis tanısında iyi bir belirtecin ihtiyacı son yıllarda artmaktadır ve bu alanda çalışmalar yoğunlaştırıldı. Son 20 yıldır bazı çalışmalarda kemokinler endometriyozisle ilişkilendirildi. Bu çalışmaların çoğunda endometriyozisi olan ve olmayan hastaların peritoneal sıvılarında, serumlarında ve endometrial biyopsilerinde bir veya daha fazla kemokin ölçüldü (142).

Kemokinler lökositlerin salgıladığı kemotaktik stokinlerin büyük bir ailesidir. 70-90 aminoasit uzunluğundadır ve sistein kalıntılarının pozisyonuna dayanarak 4 alt aileye ayrılır. Bunlar; CC kemokinler (β -kemokinler), CXC kemokinler (alfa-kemokinler), XC kemokinler (gama-kemokinler) ve CX3C kemokinler (delta-kemokinler) olarak sınıflandırılır (143). Standart adlandırmada tüm kemokinler ligand olarak karakterize olmak için bir "L" son eki alır ve tüm reseptörler aynı amaçla bir "R" son eki alır (144).

2.2.1 CXCL8 (IL-8)

Günümüzde endometriyozisle ilişkisi en çok araştırılan kemokindir. Alfa kemokin ailesinden olup daha çok interlökin-8 (İL-8) olarak bilinir. Mezotelyal hücreler, makrofajlar, endotelyal hücreler ve başka hücrelerin de ürettiği güçlü bir anjiyogenik, proinflamatuvar ve büyümeyi uyarıcı sitokin olup immün yanıtta inflamasyon alanına nötrofil kemotaksisi yapan en önemli mediyatördür (145).

Endometriyal stromal hücrelerin ekstrasellüler matriks proteinlerine adezyonunu, matriks metalloproteinaz aktivitesini ve endometriyal stromal hücre proliferasyonunu doza bağlı olarak stimüle eder ki bunların her biri ektopik endometriumun implantasyonunu ve büyümesini teşvik etmede yardımcı olabileceği rapor edilmektedir (146). Çalışmalarda endometriyozisi olan ve olmayan kadınların peritoneal sıvısındaki CXCL8 seviyesi ölçülerek hastalığın evresiyle ilişkilendirilmektedir (147).

Kontrollere kıyasla endometriyozisi olan kadınların peritoneal sıvısındaki CXCL8 konsantrasyonunun daha yüksek bulunduğu ve konsantrasyon seviyesiyle hastalığın gözlemlenen evresi arasında önemli ölçüde bir ilişki gözlemlendiği bildirilmektedir (147).

2.2.2 CCL2(MCP-1)

Endometriyozisle ilişkili olduğu düşünülen ikinci kemokindir. Beta kemokin ailesindendir ve MCP-1 (monosit kemotaktik protein-1) olarak da adlandırılır. Makrofajları peritoneal kavitede toplar. Lökosit maturasyonu ve göçünde rol oynayarak ve bu immün hücreleri inflamasyon alanına yönlendirerek immün cevabı koordine eder. Lökositler, mezotelyal ve endometriyal hücreler tarafından üretilir. Üretimi ektopik endometriyum hücrelerinde artmıştır (148). Hem fizyolojik hem patolojik süreçlerde rol oynar. Endometriyozisi olan kadınların periton sıvılarında CCL2 seviyesinin arttığı gösterilmektedir (149).

2.2.3 CCL5

Endometriyozis ve kemokinler arasındaki ilişki ilk kez beta kemokin ailesinden RANTES (Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted) olarak da bilinen CCL5'in pelvik sıvıdaki konsantrasyonunun kontrollere kıyasla endometriyozisi olan kadınlarda önemli ölçüde yükseldiğinin gösterilmesiyle kuruldu(150). Birkaç sene sonra bir başka çalışmada endometriyozis implantlarından ve normal endometriyumdan gelen stromal hücrelerin aktif olarak CCL5 sentez ettiğini gösterildi(151). Sonraki yıllarda başka çalışmalar, olgulara CCL5 seviyeleri ve üretimiyle endometriyozisin patogeneğinde, özellikle makrofajların toplanması arasında ilişki olduğunu göstermektedir (152). Endometriyal implantların CCL5 üretme kabiliyetleri sayesinde aktive olmuş makrofajlar ve T hücreleri, endometriyozisi olan olguların periton boşluğunda ve endometriyotik alanlarda toplanarak, patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir(151).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 01.12.2014-01.06.2015 tarihleri arasında başvuran laparoskopi yada laparotomi ile endometriyozis tespit edilen reproduktif yaş (19-45 yaş) grubunda çalışmaya katılmayı kabul eden olgular seçildi. Araştırmaya endometriyozis olgusunun bir katı kadar endometriyozisi olmayan olgular kontrol grubu olarak dahil edildi. Olgulardan bilgilendirilmiş onam formları alındı. Kontrol grubu; reproduktif yaş grubunda (19-45 yaş) tuballigasyon, kronik pelvik ağrı, infertilite, benign adneksiyel kitle ve myoma uteri gibi benign jinekolojik hastalıklarnedeniyle laparoskopi veya laparotomi yapılan ve endometriyozis tespit edilmemiş olan, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol grupları için dışlanma kriterleri; 19 yaşından küçük olan, 45 yaşından büyük olan, akut enfeksiyonu, gebeliği, genital veya ekstragenital malign hastalığı olan ve hormonal (oral kontraseptif, rahim içi araç, gonadotropin salgılayıcı hormon agonist) veya antienflamatuvar ilaç kullanan olgular çalışma ve kontrol gruplarıdahil edilmedi.

Çalışma öncesi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul no: 2014-12/03).

Demografik ve klinik veri olarak olguların; yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, sigara kullanımı, düzenli fiziksel egzersiz yapıp yapmadığı, hastaneye başvuru nedeni, muayene bulguları (uterosakral nodülerite, diğer), ultrasonografi bulguları, son adet tarihi, kan örneği alındığı sırada menstrüel siklusun hangi fazında olduğu (proliferatif, sekretuar, menstrual) değerlendirildi. Operasyon ve hastalık ile ilgili olarak: operasyonun türü (laparoskopi, laparotomi), operasyonun nedeni, endometriyozisin yeri (peritoneal, overyan, uterosakral, diğer), endometriyozisin evresi ile ilgili bilgiler kaydedildi. Kliniğimizde endometriyozis ve adneksiyel kitle nedeniyle değerlendirilen tüm olgularda rutin olarak bakılan CA-125 değerlerine olguların dosya bilgilerinden ulaşıldı.

Endometriyozis ve kontrol grubundaki olguların periferik damarından 10 ml'lik enjektörle uygun kan numunesi alınarak biyokimya tüpüne aktarıldı. 4000

devirde 10 dk santrifüj edilerek serum örneği tahlil zamanına kadar -80°C’de saklandı. Daha önce alınıp dondurulmuş serum örnekleri oda ısısında çözündürüldükten sonra Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Serum CXCL8, CCL2, CCL5 düzeyleri Chemwell tam otomatize ELİSA cihazında YH Biosearch Laboratory marka ticari kiti kullanılarak ELİSA yöntemiyle ölçüldü.

CXCL8, CCL2, CCL5 kemokinlerinin her birine ait intra-assay Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation) (CV)<%10, inter-assay CV<%12 olarak değerlendirildi.



4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov testi) iki ortalama arasındaki önemlilik testi, varyans analizi, Tukey testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Mann-Whitney Utesti kullanıldı. Ayrıca korelasyon analizi ve ROC(Receiver Operating Characteristic) analizleri uygulanarak eğrinin altında kalan alan (Area Under Curve) hesaplanarak %95 güven aralıkları (Confidence Interval) (CI) bulunarak özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplandı.

Örneklem dağılımında ortalama ± 2 SD sınırları içerisinde dağılıştaki değerleri %95,44'ü yer aldığı için grafikler ± 2 SD değeri alınarak çizildi. İstatistiksel olarak anlamlılık % 95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

Çalışmamıza 88 olgu alındı. Endometriyozis saptanmayan 44 olgu kontrol grubuna, endometriyozis saptanan 44 olgu çalışma grubuna dahil edildi. Endometriyozis ve kontrol grubundaki tüm olgular menstrüel siklusa göre proliferatif, sekretuar ve menstruasyon dönemi olarak 3 gruba; endometriyozisli olgular evrelerine göre evre I,II,III,IV olarak 4 gruba ayrıldı. Endometriyozis grubunda endometriyomasi olan 34 olgu endometriyoma boyutlarına göre gruplandırıldı.

Çalışmamızda değerlendirilen endometriyozisli bireylerin minimum yaşı 19, maksimum yaşı 45 olup yaş ortalama değerleri $34 \pm 7,80$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki bireylerin yaşları minimum 17, maksimum 45 olup yaş ortalama değerleri $36,55 \pm 9,26$ olarak bulundu.

Yapılan istatistiksel analizde yaş yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdir ($p=0,322$; $p>0,05$).

Çalışmamızda değerlendirilen endometriyozisli bireyler VKİ'ne göre değerlendirildiğinde endometriyozisli bireylerde minimum VKİ 18, maksimum VKİ 37 olup VKİ değerleri $25,41 \pm 4,45$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki bireylerin VKİ değerleri minimum:17, maksimum:37 olup VKİ değerleri $26,8 \pm 5,04$ olarak bulundu.

Yapılan istatistiksel analizde VKİ yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdir ($p=0,175$; $p>0,005$).

Çalışmamızda değerlendirilen endometriyozisli bireyler pariteye göre değerlendirildiğinde endometriyozisli bireylerde minimum parite 0, maksimum parite 6 olup parite ortalaması $1,27 \pm 1,61$ olarak bulundu. Kontrol grubundaki bireylerin pariteleri minimum 0, maksimum 5 olup pariteleri $1,43 \pm 1,46$ olarak bulundu.

Yapılan istatistiksel analizde parite yönünden gruplar arasındaki farklılık önemsizdir ($p=0,461$; $p>0,05$).

Çalışmamızda değerlendirilen endometriyozisli 44 bireyin 9'u (%20,5), kontrol grubundaki 44 bireyin 4'ü (%9,1) sigara kullanmakta olup, sigara kullanımı

yönünden yapılan istatistiksel analizde gruplar arasındaki farklılık önemsizdir ($p>0.05$).

Hastaların endometriyozis ve kontrol grubundaki yaş, VKİ ve pariteyegöre dağılımı aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 1. Yaş, VKİ ve pariteye göre endometriyozis ve kontrol grubu olguların dağılımı.

Hasta grubu	S	Minimum	Maximum	Ortalama	Std. Deviation
endometriyozis	44	19	46	34,73	7,80
Yas	44	18	37	25,41	4,45
VKİ	44	0	6	1,27	1,61
Parite	44				
Geçerli S	44				
Kontrol	44	17	45	36,55	9,26
Yas	44	17	37	26,80	5,04
VKİ	44	0	5	1,43	1,46
Parite	44				
Geçerli S	44				

Sigara kullanımına göre endometriyozis ve kontrol grubu olgularının dağılımı aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 2. Sigara kullanımına göre endometriyozis ve kontrol gruplarındaki olgularının dağılımı

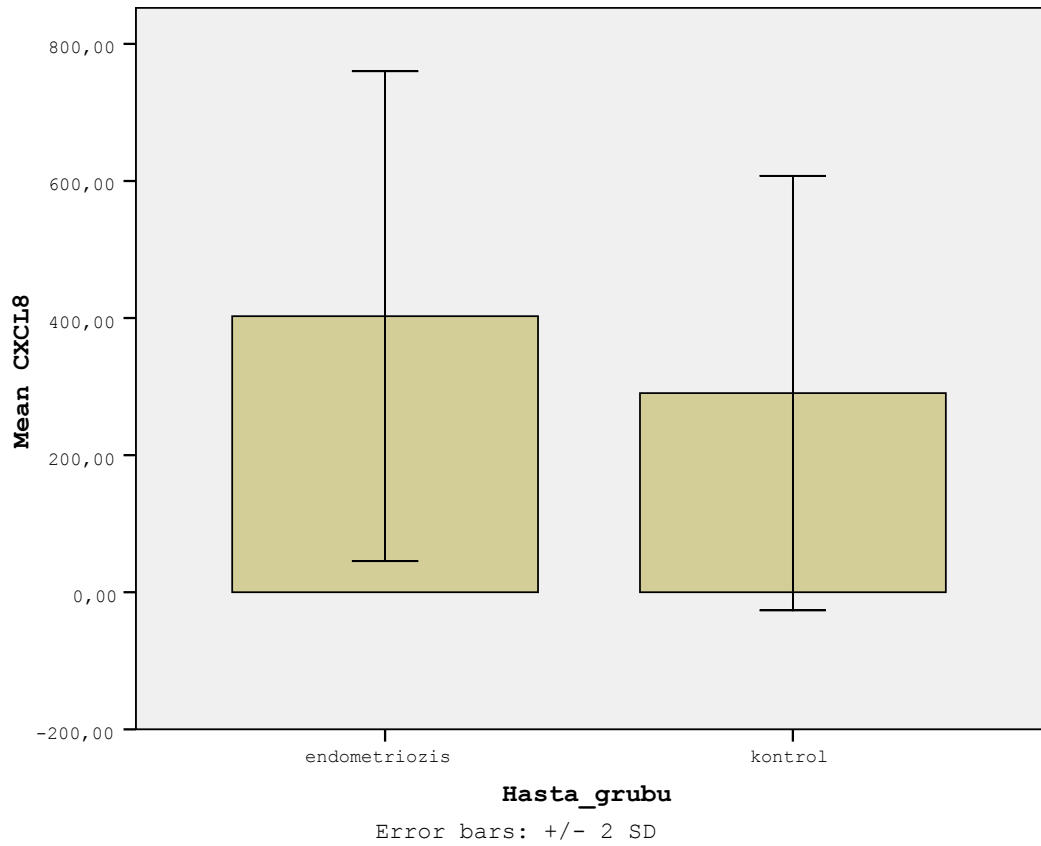
			Sigara_kullanimi		Toplam
			Hayır	Evet	
Hasta_grubu	Endometriyozis	S	35	9	44
		%	79,5	20,5	100,0
	Kontrol	S	40	4	44
		%	90,9	9,1	100,0
Toplam		S	75	13	88
		%	85,2	14,8	100,0

P=0,133

p>0,05 önemsiz

Serum CXCL8 Seviyelerinin Karşılaştırılması

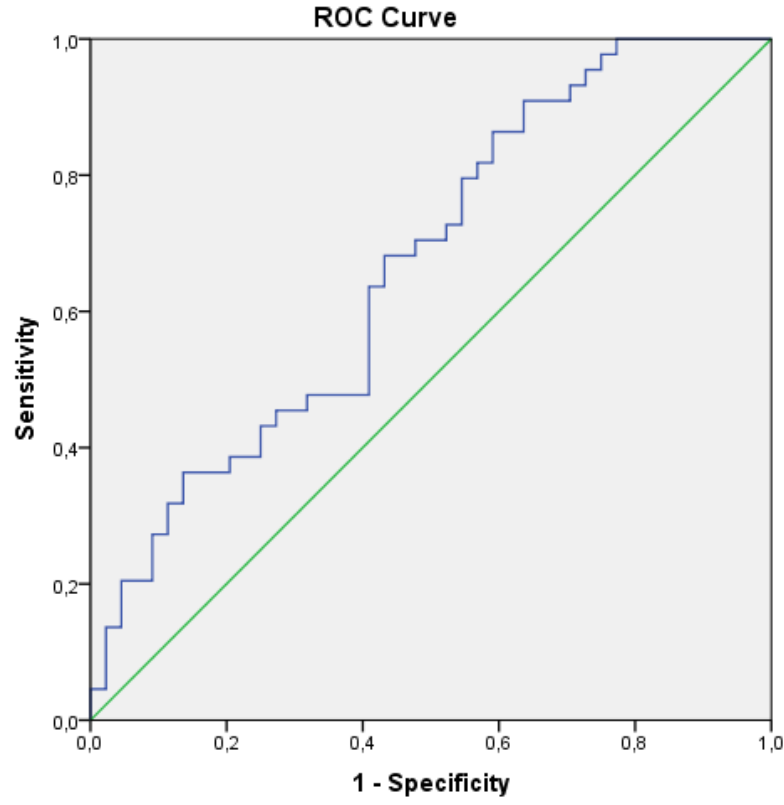
Endometriyozis ve kontrol grubundaki bireylerin serum CXCL8 değerlerikarşılaştırıldığında her iki gruptaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi endometriyozis grubunda CXCL8 değerleri kontrol grubundan yüksektir.



Grafik 1. SerumCXCL8 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

CXCL8 için ROC analizi yapıldığında eğri altında kalan alanın (EAA) büyüklüğü 0,667 olarak bulundu. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Bu değere ilişkin % 95 güvenlik aralığı (Confidence Interval (CI)) 0,55-0,78 bulundu. Buna göre endometriyozisli olgularda CXCL8 için kesim noktası 312,95 ng/L olarak bulunup bu değere ilişkin özgüllük 0,66 ve duyarlılık 0,57'dir.

ROC eğrisi CXCL8 için aşağıdaki gibidir.

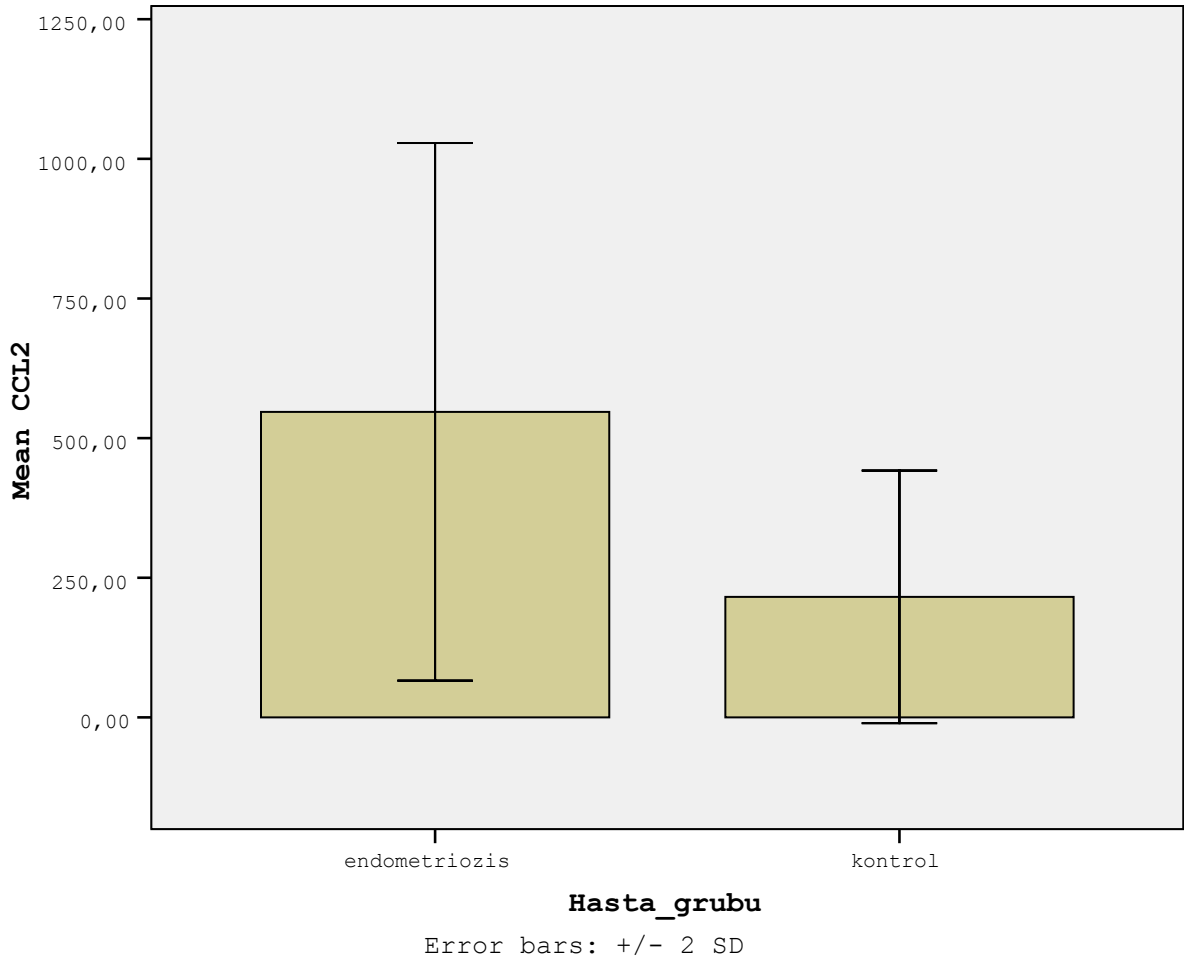


Grafik 2.CXCL8'in ROC eğrisi

Çalışmamızda ROC analizine göre serum CXCL8 seviyelerinin, endometriyozisli hastaların tanısında test olarak kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır.

Serum CCL2 Seviyelerinin Karşılaştırılması

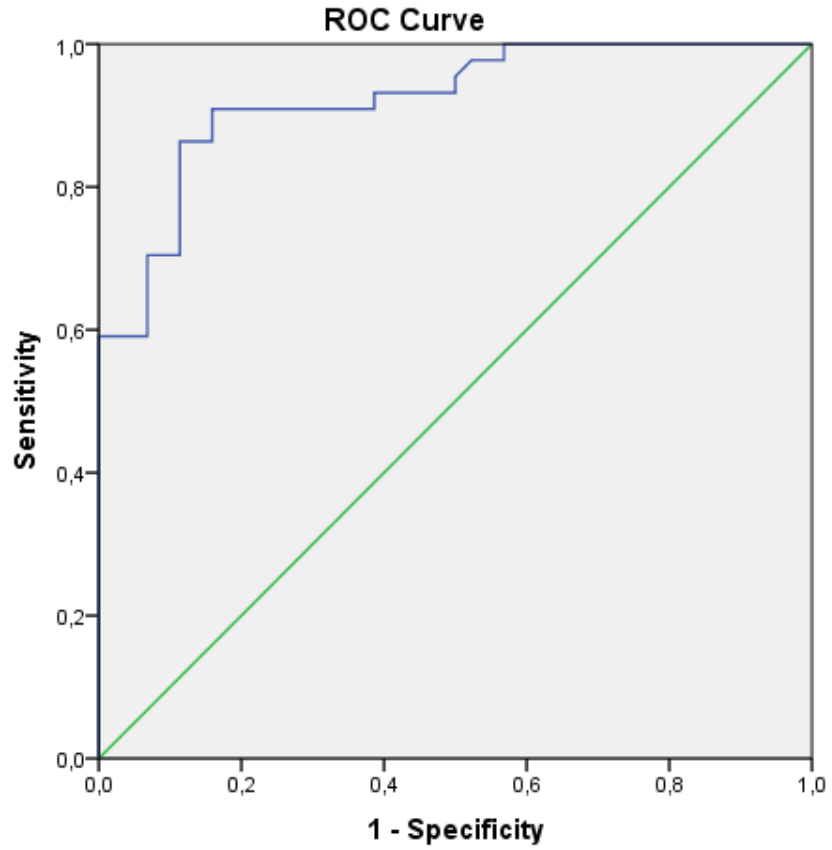
Endometriyozis ve kontrol grubundaki bireylerin serum CCL2 değerleri karşılaştırıldığında her iki gruptaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p < 0.05$). Aşağıdaki grafikte görüldüğü gibi endometriyozis grubunda CCL2 değerleri kontrol grubundan yüksektir.



Grafik 3. Serum CCL2 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

CCL2 için ROC analizi yapıldığında EAA'nın büyüklüğü 0,922 olarak bulundu. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Alana ilişkin % 95CI 0,55-0,78 bulundu. Buna göre endometriyozisli olgularda CCL2 için kesim noktası 271,95 ng/L olup buna göre özgüllük 0,90 ve duyarlılık 0,64'tür.

ROC eğrisi CCL2 için aşağıdaki gibidir.



Diagonal segments are produced by ties.

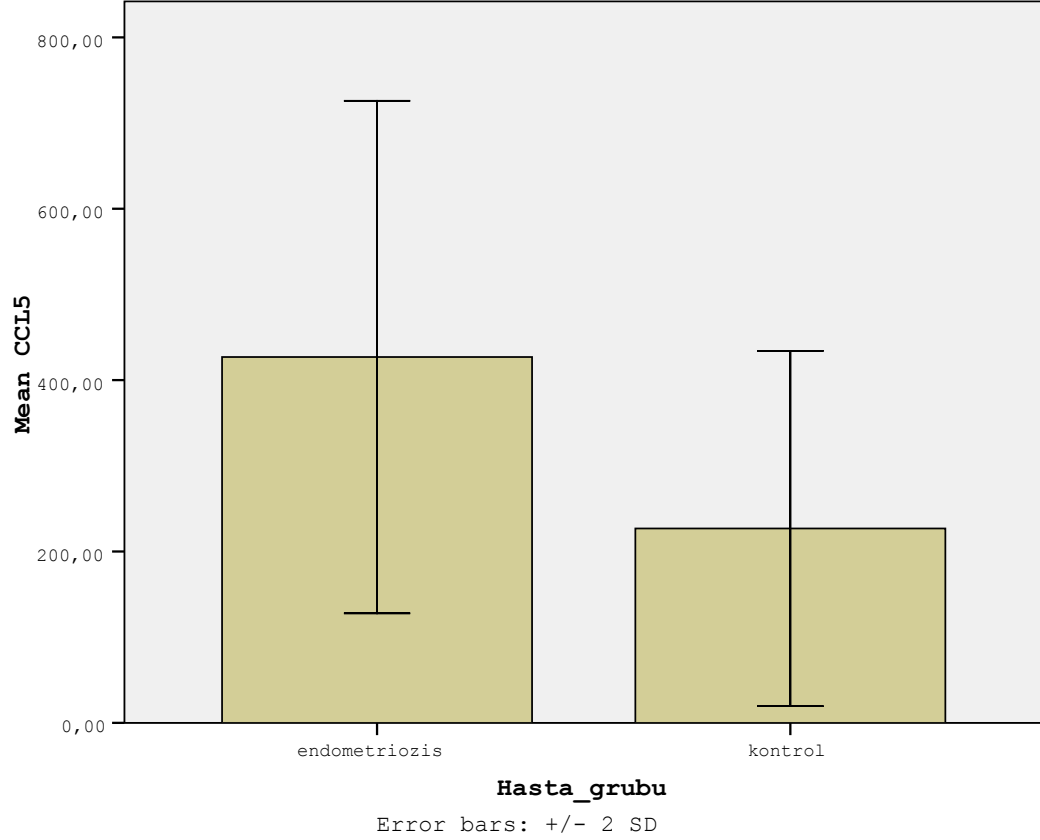
Grafik 4. CCL2'nin ROC eğrisi

Çalışmamızda ROC analizine göre serum CCL2 seviyelerinin, endometriyozisli hastaların tanısında test olarak kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır.

CCL5 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriyozis ve kontrol grubundaki bireylerin serum CCL5 değerleri karşılaştırıldığında her iki gruptaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

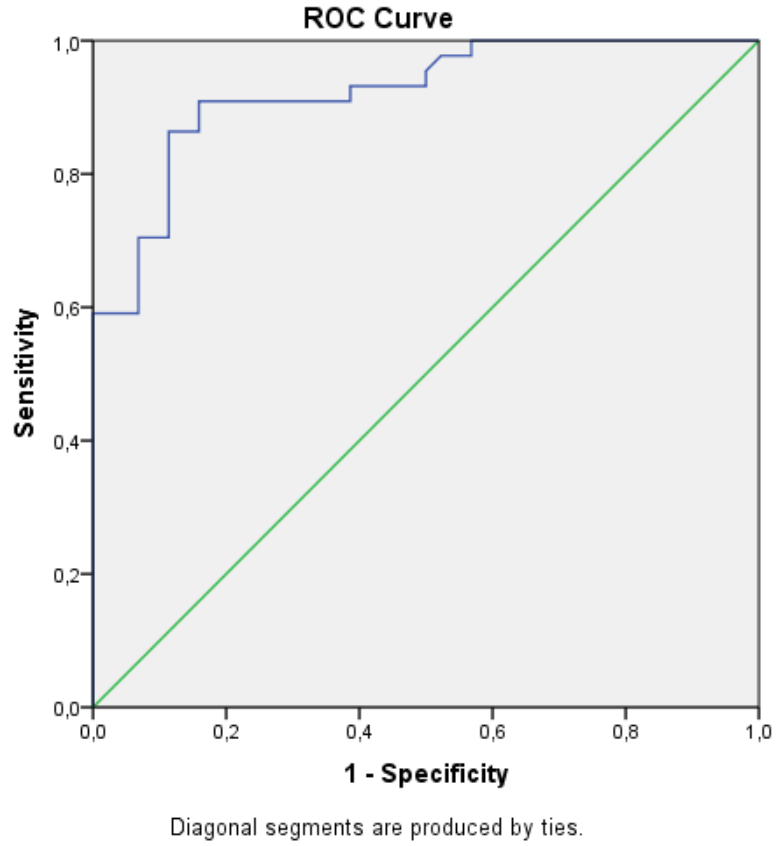
bulundu($p<0.05$).Aşağıdaki görüldüğü gibi endometriyozis grubunda CCL5 değerleri kontrol grubundan yüksektir.



Grafik 5. Serum CCL5 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

CCL5 için ROC analizi yapıldığında EAA'nın büyüklüğü 0,862 olarak bulundu. Bu değer istatistiksel olarak önemlidir ($p<0,05$). Bu değere ilişkin % 95 CI 0,79-0,93 olarak bulundu. Buna göre endometriyozisli olgularda CCL5 için kesim noktası 291,89 ng/L olup, bu değere ilişkin özgüllük 0,82 ve duyarlılık 0,56'dır.

ROC eğrisi CCL5 için aşağıdaki gibidir.

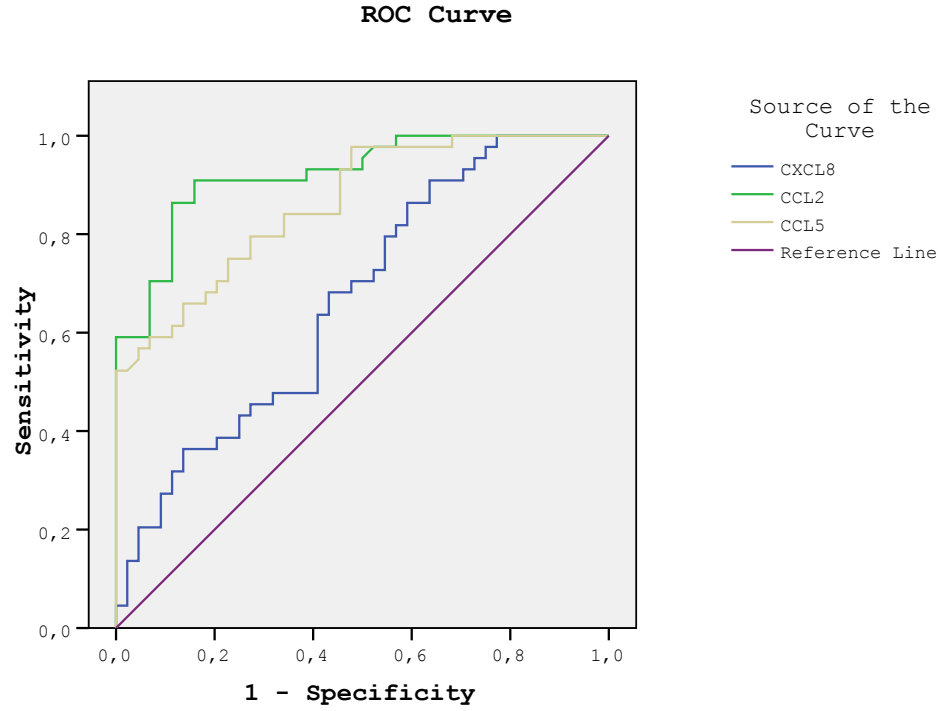


Grafik 6. CCL5'in ROC eğrisi

Çalışmamızda ROC analizine göre serum CCL5 seviyelerinin, endometriyozisli hastaların tanısında test olarak kullanılabilme potansiyeli bulunmaktadır.

Çalışmamızda serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin ROC eğrilerini birbirleri ile karşılaştırdık.

CXCL8, CCL2 ve CCL5'in ROC eğrilerinin karşılaştırılması aşağıdaki gibidir.



Grafik 7. Serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması

Serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin ROC eğrileri karşılaştırıldığında eğri altında kalan alan en fazla CCL2’de, en az CXCL8’de bulundu. Buna göre Serum CXCL8, CCL2, CCL5 değerleri birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak en yüksek anlamlılık CCL2’de bulunmaktadır.

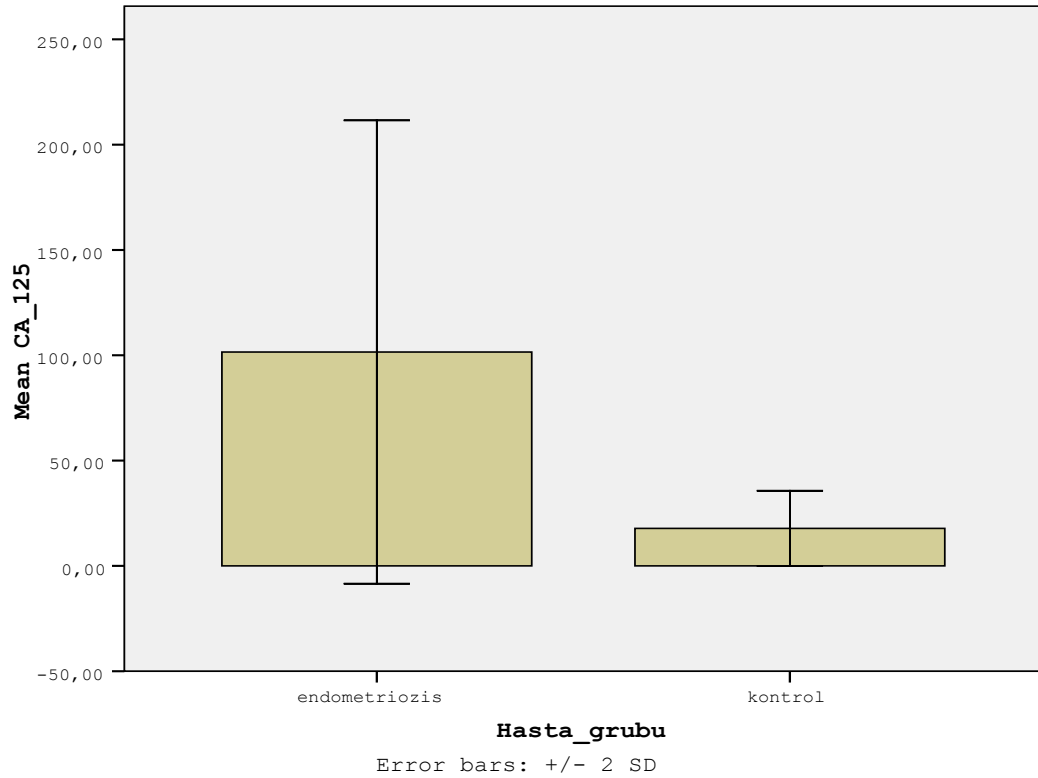
Serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri ile eğri altında kalan alanın gösterildiği tablo aşağıdaki gibidir.

Tablo 3. Serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri ile eğri altında kalan alanın karşılaştırılması.

Test Result Variable(s)	Eğri altındaki alan	Standart hata	P	95% Güvenlik Aralığı	
CXCL8	,667	,057	,007	,555	,780
CCL2	,922	,028	,001	,868	,976
CCL5	,862	,037	,001	,789	,935

CA-125 Seviyelerinin Karşılaştırılması

Endometriyozis ve kontrol gruplarının serum CA-125 seviyelerini karşılaştırılmak için yaptığımız analizde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).



Grafik 8. Serum CA-125 seviyesinin endometriyozis ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.

Grafik 8’ de görüldüğü gibi endometriyozis grubunda CA-125 değeri kontrol grubundan yüksektir.

Endometriyozis grubu ve kontrol grubunda serum CA-125, CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri karşılaştırıldığında dört belirteçte de $p < 0,05$ olduğu için sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Anlamlılık değeri CXCL8’e göre CA-125, CCL2, CCL5’te daha yüksek bulundu.

Tablo 4. Endometriyozis ile kontrol gruplarında serum CA125, CXCL8, CCL2,CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması.

Hasta grubu	N	Ortalama	Standat sapma	Sonuç
CA_125 endometriyozis	44	101,54	54,99	P=0,001*
Kontrol	44	17,82	8,93	
CXCL8 endometriyozis	44	402,7818	178,69053	P=0,002*
Kontrol	44	290,5409	158,46867	
CCL2 endometriyozis	44	547,0432	240,60767	P=0,001*
Kontrol	44	215,7841	113,02294	
CCL5 endometriyozis	44	426,9061	149,53731	P=0,001*
Kontrol	44	226,8364	103,63017	

Çalışmamızda endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CXCL8,CCL2, CCL5 seviyeleri karşılaştırıldı.

Endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CXCL8 değerleri karşılaştırıldığında, CXCL8 seviyesi sadece evre IV'te diğer evrelerin tamamından yüksek olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CCL2 değerleri karşılaştırıldığında sadece evre IV'teki yükseklik evre I ve II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CCL5 değerleri karşılaştırıldığında sadece evre I ile IV arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olup, diğer evreler arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0,05$).

Endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 5. Endometriyozisli olguların farklı evrelerindeki serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması.

	S	Mean	Std. Deviation	Sonuç
CXCL8	1	7	263,4429	P=0,001*
	2	6	251,3667	
	3	10	362,2900	
	4	21	511,7714	
	Toplam	44	402,7818	
CCL2	1	7	367,9857	P=0,001*
	2	6	312,0167	
	3	10	514,6700	
	4	21	689,2952	
	Toplam	44	547,0432	
CCL5	1	7	333,0643	P=0,010*
	2	6	369,0283	
	3	10	368,7020	
	4	21	502,4395	
	Toplam	44	426,9061	

Çalışmamızda endometriyomasi bulunan endometriyozisli olguların, endometriyoma boyutları ile serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 değerleri arasındaki ilişki kat sayıları araştırıldı. Endometriyoma boyutları ile serum CCL2 seviyesi arasında aynı yönlü bir ilişki bulundu ($r=0,439$). Bu ilişki kat sayısı istatistiksel olarak önemliydi ($p<0,05$). Buna göre endometriyoma boyutları arttığında serum CCL2 değerleri de artmaktadır ($p<0,05$). Endometriyomanın boyutları ile serum CXCL8 ve CCL5 seviyeleri arasında aynı yönlü ilişki katsayıları bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak önemsiz olduğu görüldü ($p>0,05$).

Endometriyoma ile serum CXCL8, CCL2 CCL5 değerleri arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6. Endometriyoma boyutu ile serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Hasta grubu		CXCL8	CCL2	CCL5
Endometriyozis	Endometriyoma boyutları	R	,323	,280
		P	,062	,108
		N	34	34

Çalışmamızda endometriyozis ve kontrol grubu arasında menstrüel siklus dönemleri ile serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyeleri karşılaştırıldı. Sonuç olarak, menstrüel dönem ile tüm olguların değerleri karşılaştırıldığında farklılığın istatistiksel olarak önemsiz olduğu anlaşıldı ($p>0.05$).

Endometriyozisli hastalar kendi grubu içinde menstrüel siklus dönemleri ile serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri açısından karşılaştırıldığında değerler menstrüel siklus dönemleri ile ilişkisiz olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Endometriyozisli hastalarda ve kontrol gruplarında farklı menstrüel siklus dönemlerindeki serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 7. Endometriyozis ve kontrol gruplarında farklı menstüel siklus dönemlerindeki serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyelerinin karşılaştırılması.

Hasta grubu			S	Mean	Std. Deviation	sonuç
Endometriyozis	CXCL8	Proliferatif	28	396,0464	169,28	P=0,675
		Sekretuar	14	429,5214	209,45	
		Menstrual	2	309,9000	21,07	
		Toplam	44	402,7818	178,69	
	CCL2	Proliferatif	28	567,2679	231,73	P=0,278
		Sekretuar	14	541,0000	261,69	
		Menstrual	2	306,2000	145,52	
		Toplam	44	547,0432	240,60	
	CCL5	Proliferatif	28	417,5482	153,59	P=0,765
		Sekretuar	14	450,4257	154,73	
		Menstrual	2	393,2800	29,48	
		Toplam	44	426,9061	149,53	
Kontrol	CXCL8	Proliferatif	31	262,8742	149,95	P=0,229
		Sekretuar	9	331,1667	131,08	
		Menstrual	4	413,5500	237,10	
		Toplam	44	290,5409	158,46	
	CCL2	Proliferatif	31	235,9419	111,19	P=0,233
		Sekretuar	9	164,4111	93,01	
		Menstrual	4	175,1500	148,55	
		Toplam	44	215,7841	113,02	
	CCL5	Proliferatif	31	226,5890	103,07	P=0,214
		Sekretuar	9	193,5956	106,83	
		Menstrual	4	303,5450	78,07	
		Toplam	44	226,8364	103,63	

6. TARTIŞMA

Endometriyozis, endometrial bez ve stromanın uterus dışında bulunduğu yaygın, kronik, benign ve östrojene bağımlı jinekolojik bir hastalıktır. Ektopik endometrial implantlar genellikle pelvis yerleşimli olup vücudun herhangi bir yerinde de oluşabilir. Hastaların çoğunda pelvik ağrı, dismenore, dispareni ya da infertilite görülürken; bazı hastalar asemptomatik olabilir ve laparoskopi veya laparotomi sırasında tesadüfen bulunur (113).

Endometrial implantlar vücutta östrojenin yüksek olduğu durumlarda büyürler. Bu yüzden endometriyozis üreme çağındaki kadınlarda görülürken, postmenapozal dönemde östrojen kullanmamış kadınlarda ve menarş döneminde nadir görülür (154). Endometriyozisin belirtilerinin nonspesifik olması ve bazı kadınlarda belirtilerinin olmaması nedeniyle toplumdaki yaygınlığı bilinmemektedir (155). Multiparite, uzamış laktasyon, geç menarş durumlarında endometriyozis riski azalırken; nulliparite, erken menarş, geç menapoz, kısa menstrüel siklus, uzamış menstruasyon ve Mülleryan Anomalili kadınlarda risk artmaktadır (156).

Endometriyozis uzun, ince ve VKİ düşük kadınlarda daha sık görülür (157).

Endometriyozisin nasıl oluştuğunu açıklamak için tanımlanan teorilerden en çok kabul göreni, retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisidir. Tüm adet gören kadınların %76-90'ında retrograd menstruasyon izlenmesine rağmen, laparoskopi sırasında endometriyozisin %6-8 oranında görülmesi hastalığın gelişiminde başka faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (4-6).

Endometriyozisin bulunmadığı kadınlarda da retrograd menstruasyonun olması, ayrıca menstrüel kanın ulaşmadığı vücudun uzak bölgelerinde de endometriyotik implantların olabilmesi nedeniyle başka teoriler de geliştirilmiştir. Bunlardan çölemik metaplazi teorisine göre periton çölemik epitelden köken alır ve hücreleri endometrial hücrelere dönüşebilir. Vasküler yayılım teorisi ise bazı otopsi örneklerinde kan ve lenf damarlarında endometrial doku örneklerine rastlanması bilgisine dayanır (158).

Endometriyozisin etiyopatogenezine dair son yıllarda en fazla yapılan çalışmalar endometriyozis ve immünite üzerinedir. İmmün teoriye göre ektopik endometrial dokularda ve peritoneal kavitede lökosit ve makrofajların

konsantrasyonu artmış olup bu hücreler endometriyozisli kadınların periton boşluğuna çeşitli kemokinler ve büyüme faktörleri salgılamaktadır. Bu maddeler endometriyal implantların büyümesine, lökosit kemotaksisine, peritoneal inflamasyona ve dolayısıyla endometriyozise yol açıyor olabilir (159-161).

Endometriyozisli hastalarda normal popülasyona göre hipotroidi, kronik yorgunluk sendromu, astım gibi otoimmün hastalıklara daha fazla rastlanması endometriyozisin etiyopatogenezinde immünitinin rolünü sağlamlaştıran bulgulardandır (162).

Endometriyozisde genetik yatkınlık teorisi, hastalığın tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı olarak birlikte görülme gerçeği ile desteklenmektedir. Hastalığın multifaktöriyel çok genli temelini olma ihtimali üzerinde durulmaktadır. Ancak endometriyozis konusunda genetik bulgular henüz net değildir (163).

Endometriyozis sıklık sırasına göre en çok overler, kul de sak, broad ligament, uterosakral ligament, uterus, tubalar, sigmoid kolon, apendikte görülürken, daha az olarak vajina, serviks, rektovajinal septum, çekum, ileum, skar dokuları, mesane ve üreterde görülür. Nadir olarak santral sinir sistemi gibi daha uzak bölgelerde de görülebilir (164-167).

Endometriyal lezyonların cerrahi sırasında görünümü çok çeşitlidir. Klasik ‘barut yanığı’ şeklinde tarif edilen mavi-siyah renkte; sarı, kahverengi yamalar ya da beyaz, opak, kırmızı alev rengi, veziküllü şekillerde görülebilir (168). Endometriyozis nedeniyle cerrahi yapılan hastaların yarısından çoğunda en sık semptom; dismenore ve kronik pelvik ağrıdır ve infertilite endometriyozisli hastaların bazılarında ciddi bir sorundur. Semptomlarının nonspesifik olması nedeniyle hastalık inflamatuvar barsak hastalığı, irritabl barsak sendromu, sistit gibi hastalıklarla karışabilir Ancak bazı kadınlar asemptomatiktir ve başka sebeplerle yapılan görüntüleme yöntemleri yada cerrahi müdahale sırasında tesadüfen fark edilebilir (169,170).

Endometriyozisli hastalarda pelvik ağrı karakteristik olarak kronik olup lokal yada yaygın olabilir. Semptomların yaygınlığı ve yeri ile endometriyozisin evresi arasında ilişki bulunmamaktadır. Bu durum semptomların, implantların

büyükliğünden ziyade lokal peritoneal inflamasyona bağlı olduğu hipotezi ile açıklanabilir (171-173).

Endometriyozisli hastalarda fizik muayene bulguları implantların yeri ve büyüklüğüne göre değişir. Çoğunlukla pozitif muayene bulgularına rastlanmamaktadır. Pelvik muayene sırasında posterior fornikte ve uterosakral ligamentlerde duyarlılık, nodülarite, bazen sadece serviksin lateral deviasyonu ve sakrouterin ligamentlerin asimetrik şekilde sertleşmesi fizik muayene bulgularıdır (95,96,171). Endometriyal lezyonlar nadiren pelvik muayene sırasında vajen ve serviks mukozasında görülebilir.

Endometriyozisin tanısında klinik olarak kullanışlı bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Endometriyozisli kadınlarda serum CA-125 seviyeleri genellikle yüksek olup evre arttıkça CA-125 değerleri de artmaktadır. Serum CA-125 değerleri endometriyozisin ayırıcı tanısında duyarlı değildir. Ancak evre III ve IV olan hastalarda CA-125 değerleri ile ilişki kurulabilir. Bununla beraber preop dönemde yüksek CA-125 değerleri yoğun pelvik yapışıklıklar ve barsak yapışıklıkları gibi komplikasyonların riskleri açısından dikkate alınabilir (174,175).

CA-125 değerleri over kanseri, pelvik inflamatuvar hastalıklar gibi başka jinekolojik hastalıklarda da yüksek olabilir.

Endometriyozisin tanısında ilk kullanılması gereken görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Peritoneal ve overyan yapışıklık ve implantları teşhis etmede yetersiz kaldığı için görüntüleme yöntemlerinin endometriyozisin tanısındaki yeri sınırlıdır. Ancak adneksiyal bir kist olan endometriyoma ultrasonografi ile teşhis edilebilir (176).

Ultrasonda yada pelvik muayenede derin infiltratif endometriyozis bulguları varsa üreter, mesane, barsak tutulumu ihtimalinden dolayı MRG yapılmalıdır (177).

Endometriyozisin tanısını netleştirmek için diagnostik laparoskopi yapılır. Laparoskopi sırasında endometriyozisin cerrahi eksizyonu ve ablasyonu da yapılabilir (178).

Endometriyozis tanısı histopatolojik inceleme ile konulan bir hastalık olmakla birlikte laparoskopi sırasında endometriyotik lezyonların görülerek değerlendirilmesi tanı için yeterlidir.

Endometriyozis hastalığında birden çok sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalarda anatomik lokalizasyon ve hastalığın şiddeti temel alınmış olup en sık kullanılan sistem 1979'da yayınlanan ve 1996'da düzenlenen Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin sınıflandırmasıdır (124). Klinik pratikte kullanılan evreleme sistemi:

-Minimal endometriyozis: Önemsiz yapışıklıklar, periton yüzeylerindeki izole yüzeyel implantlarla karakterize hastalık.

-Hafif endometriyozis: Periton ve overlerin yüzeyinde toplam 5 cm'den daha küçük dağınık yüzeyel implantların olduğu hastalık.

-Orta şiddette endometriyozis: Bir veya iki overde multipl implantlar veya fallop tüpleri ve/veya overlerle ilişkili yapışıklıkların olabildiği hem yüzeyel hem derin, invaziv, birden fazla odakta görülen hastalık.

-Şiddetli endometriyozis: Büyük endometriyoma, belirgin tubal veya ovaryen yapışıklıklar, tubal tıkanıklık, douglas obliterasyonu, belirgin uterosakral tutulum, barsak ve üriner sistemde lezyonları(124).

Endometriyoziste tedavi seçenekleri; bekleme tedavisi, medikal tedavi, cerrahi eksizyon veya destrüksiyonu içerir. Östrojene bağlı bir hastalık olması nedeniyle medikal tedavide amaç östrojen sentezini baskılamaktır. Bunun için kullanılan ilaçlar oral kontraseptifler, progestinler, danazol ve GnRH agonistleridir. Endometriyozisin cerrahi tedavisinde endometriyal implantlar eksize edilebileceği gibi koagüle ya da vaporeze de edilebilirler (179).

Endometriyozisli hastaların peritoneal sıvısında, endometriyal dokularında ve kanında bazı kemokinlerin hastalığın bulunmadığı sağlıklı bireylere göre yüksek bulunduğu son yıllarda birçok çalışmanın konusu olmuştur. Endometriyozisin patolojisinde immün bozukluğun rolü olduğuna inanılmaktadır. Bu konuda endometriyozisle ilişkisi en çok araştırılan kemokin alfa kemokin ailesinin bir üyesi olan CXCL8'dir. CXCL8 hemen hemen tüm çalışmalarda endometriyozisli

hastaların kanında yüksek bulundu. Endometriyozisin potansiyel bir belirteci olan, CXCL8'den sonra en çok araştırılan kemokin, beta kemokin ailesinin bir üyesi olan CCL2'dir. Endometriyozisli hastalar ve kemokinlerin incelendiği çalışmalarda genel olarak endometriyozisli hastalarda CCL2 seviyeleri yüksek bulundu. Kemokinler ve endometriyozis arasındaki bağlantı ilk kez bir beta kemokin olan CCL5'in endometriyozisli hastaların periton sıvısında kontrollerine oranla yüksek bulunması ile kuruldu. Diğer iki kemokinde olduğu gibi CCL5 seviyeleri endometriyozisli hastaların periton sıvısı serum ve endometriyal dokularında yüksek bulundu.

Endometriyozisin klinik tanısı 1927'de John Sampson'un hastalığı ilk tanımladığı tarihten bu yana doktorlar için sorun olarak kalmıştır (19).

Bu alanda hastalığın tüm evrelerinin, özellikle erken evrelerinin tanısında kullanılacak olan belirteç, riskli hastaları erken tanıyabilmeli, tedaviye yanıt alınıp alınmadığını gösterebilmeli, tedaviden sonra kontrol, takip ve ilerlemesinin tespitinde kullanılabilir nitelikte olmalıdır (180). Günümüzde bu amaca hizmet eden ve en sık kullanılan belirteç CA- 125 antijeninin serum seviyesi olup, bu belirteç hastalığın erken tanısı, evrelerini belirleyebilme ve hastalığın tüm klinik prezentasyonlarını tanıyabilme açısından yeterli özgüllüğe sahip değildir (181).

Endometriyozisin patogenezinde yeri olduğuna dair kuvvetli deliller bulunan kemokinlerin endometriyozisin tanısında belirteç olarak kullanılabileceği tezi ilk kez Khorram ve ark.ları tarafından geliştirildi (182). Takip eden yıllarda pek çok araştırmacı, hastalığın patogenezinde kemokinlerin olası rollerini saptamak amacıyla endometriyozisi olan olgularda farklı tip kemokinleri kontrol gruplarıyla kıyasladılar(183).

'Endometriyozisin tanısında kemokinlerin (CXCL8, CCL2, CCL5) test olarak kullanılabilirliği' konulu çalışmamızda cerrahi olarak endometriyozis tanısı alan hastalarda ve kontrol gruplarında CXCL8, CCL2 ve CCL5 kemokinlerinin serum seviyelerini karşılaştırdık.

Çalışmamızda endometriyozisli hastalarda VKİ, parite ve sigara kullanma alışkanlığı yönünden anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde endometriyozis uzun-ince vücut tipi ve düşük vücut kitle indeksine sahip kadınlarda daha sık rastlandığı ve

parite yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadığına dair yayınlar mevcuttur (31,32). Literatüre göre sigara kullanan kadınlarda endometriyozis riski azalmıştır (32).

Çalışmamızda bireylerin normal vücut kitle indeksi aralığında bulunması ve sigara kullanımı ile endometriyozis arasında anlamlı ilişkinin olmaması literatürle uyuşmamakta olup bu durum olgu sayımızın daha az olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda endometriyozisli hasta grubunda CXCL8 seviyeleri yüksek bulundu. Endometriyozis ve kemokinler konusunda yapılan çalışmaları değerlendirmek gayesiyle literatüre bakıldığında mevcut çalışmaların yaridan fazlasında CXCL8'in değerlendirildiğini gördük. Yine literatürde karşılaştığımız çalışmaların hemen hemen tamamında CXCL8'in endometriyozisli hastaların periton sıvısında kontrol grubuna göre yüksek bulunduğunu gözlemledik. (184-188). Ohata ve ark.larının 2008 yılında yaptıkları çalışmada endometriyomasi bulunan hastalarla kontrol grubunda over kisti olan bireylerin serumlarında CXCL8 seviyeleri karşılaştırıldı. Mevcut yayınların çoğuna paralel olarak benign overyan kisti olan hastalara kıyasla endometriyomasi olan hastaların serumlarında CXCL8 seviyesini önemli ölçüde yüksek buldular. Aynı çalışmaların değerlendirmesinde, endometriyoma tanısında ölçülen serum CA125 seviyesine göre serum CXCL8'in eşik değerinin (25 pg/mL) duyarlılığı daha yüksek bulundu (%71,4). Endometriyozisin tanısı için CXCL8'in değerli bir belirteç olabileceğini, ancak test olarak kullanılabilmesi için daha çok inceleme gerektiği sonucuna vardılar (189).

Carmona ve ark.nın endometriyomasi olan hastaların endometriyozisi olmayan kontrol grubundaki hastalar ile kıyaslandığı çalışmasında serum CXCL8 seviyelerinde %78,2'lik bir duyarlılık saptayarak Ohara ve ark.ları ile benzer sonuçlara ulaşırken, derin infiltratif endometriyozisli hastalarda aynı ilişkiyi gözlemleyemedi (190). Bu durum endometriyozis tiplerinin herbirinin etiopatogenezinin de farklı olabileceğini düşündürebilir.

McKinnon ve ark.ları tedavi edilen endometriyozisli hastaların endometriyal stromal hücrelerinde IL-6 ve CXCL8 sekresyonun azaldığını saptadılar ve tiazolidinedion grubu ilaçların potansiyel anti-inflamatuvar etkilerini keşfettiler. Bu durum gelecekte endometriyozisin tedavisine bir alternatif olabilir ve ayrıca endometriyozis patojenezinde bu kemokinin olası rolünü de sağlamlaştırabilir (191).

Endometriyozisli hastalarda CXCL8 değerlerinin yüksek bulunduğunu düşündüren çok sayıda çalışmanın yanısıra literatürde bu düşünceyi desteklemeyen çalışmalara da rastlandı. Literatürdeki bazı çalışmalarda, endometriyozisi olan ve olmayan olguların serum CXCL8 seviyeleri karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu (187,192-197).

Az sayıda çalışma endometriyozisi olan ve olmayan kadınların endometrial doku örneklerindeki CXCL8 kemokinin veya reseptörleri olan CXCR1 ve CXCR2'nin ekspresyonunu lt. Bu konuda yapılan tüm çalışmalarda, kontrol gruplarına kıyasla endometriyozisi olan hastaların endometrial hücrelerinde daha yüksek CXCL8 ekspresyonu bulundu (198,199). Ulukus ve ark.ları CXCL8 ligandının yerine CXCL8'in reseptörleri olan CXCR1 ve CXCR2'yi araştırdı ve endometriyozis hastalarında her iki reseptörde daha yüksek ekspresyon oranları bulurken, Li ve ark.ları sadece CXCR1'in ekspresyonunu daha yüksek buldu (198, 200, 201).

Literatürde endometriyozisli hastaların serum, peritoneal sıvı ve endometrial doku örneklerinde CXCL8 seviyelerinin genel olarak yüksek olduğu görüldü. .çalışmamızda endometriyozisli hastaların serumlarında CXCL8 değerleri sağlıklı kadınlardan daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatürle uyumludur.

Çalışmamızda endometriyozisli hastaların serum CCL2 seviyeleri yüksek bulundu.

Literatürde endometriyozisle ilgili yayınlarda en fazla araştırılan ikinci kemokin olarak CCL2'ye rastlandı. Akoum ve ark.larının yaptığı çalışmada endometriyozisi olan kadınların peritoneal sıvılarında hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak CCL2 seviyelerinde artış olduğu gösterildi (202). Arıcı ve ark.larında endometriyozisin evresi ile endometriyozisli hastaların peritoneal sıvısında CCL2 seviyelerini karşılaştırarak aynı bulguları doğruladı (203). Daha sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildi (204,205). Ulukus ve ark.larının yaptığı bir çalışmada CCL2 endometriyozisi olan hastalarda topik endometrial dokuları ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun endometrial dokularında immünohistokimyasal olarak analiz edildi. Tüm olguların menstrüel siklusun proliferatif fazı döneminde iken yapılan bu çalışmada endometriyozisli kadınların

ötopik endometriyal dokularında, endometriyozisin olmadığı kontrol grubunun endometriyal dokularına kıyasla daha yüksek CCL2 ekspresyonu olduğu gösterildi. Bu kemokinin immünreaktivitesi, kontrol grubu olgularının normal endometriyal epitel hücreleri ile karşılaştırıldığında endometriyozisli olguların ötopik endometriyal epitelyal hücrelerinde önemli ölçüde yüksek bulundu (205).

Agic ve ark.larının endometriyozisli hastaların serumunda CCL2 kemokini, CCR1, mRNA ve CA125 sonuçlarının birlikte değerlendirildiği çalışmada bu metodun %92,2 duyarlılık, %81,6 özgüllük, %83,3 negatif prediktif değer, %92,3 pozitif prediktif değerinin olduğunu gösterdi(206).Bu kombinasyon diğer tanı araçlarıyla beraber cerrahi tanıdan önce hastalığın varlığını veya yokluğunu kestirmek için kullanılabilir.

Literatürde endometriyozis ve CCL2 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğunda endometriyozisli hastaların periton sıvısında kontrol gruplarına göre artmış CCL2 seviyeleri bulunurken endometriyozisli hastalar ile kontrol grupları arasında CCL2 konsantrasyonlarının sağlıklı kadınlardaki değerlerden daha yüksek olmadığını iddia eden çalışmalara da rastlandı (207).

Az sayıda çalışma endometriyozisli hastalarda cinsiyet steroid hormonlarını hastalığın olmadığı kontrol grubuyla kıyaslayarak kemokin ekspresyonu üzerindeki etkisini analiz etti. Luk ve ark.ları endometriyozisi olmayan hastalara kıyasla endometriyozisi olan hastalarda hem progesteron hem de östrojenin CCL2'nin endometriyal endotelyal hücrelerindeki üretimi üzerinde uyarıcı bir etkisi olduğunu bulmuştur (208).Fizyolojik menstrüel döngü sırasında en yüksek CCL2 seviyesi endometriyumda östrojen seviyeleri düştüğünde tespit edilirken, en düşük CCL2 seviyeleri östrojen seviyeleri arttığında tespit edilmiştir ve bu da 17 β -östradiolün down regülasyon mekanizmasını gösterir (209).Son dönemlerde yapılan bir çalışma endometriyozisi olan hastaların peritoneal sıvısındaki monositlerden CCL2 salınımı östrojen ile baskılanmazken kontrol grubunun periton sıvısındaki monositlerde tam tersini gözlemlemiştir (210). Bu da bir şekilde endometriyozisli hastalarda CCL2 salınımında östrojenin fizyolojik down regülasyon mekanizmasını engellediğini düşündürür.

Çakmak ve ark.larının son dönemlerde yaptığı hayvan çalışmasında endometriyotik hücrelerde statinlerin anti-inflamatuvar etkileri değerlendirildi. Fare modelinde simvastatin, endometriyotik implantlardaki CCL2 ekspresyonunu doza bağlı azalttı. Hem simvastatin hem de mevastatin kültür edilmiş endometriyotik hücrelerdeki CCL2 üretiminin inhibisyonunu ortaya çıkardı ki bu da gelecekte endometriyozisin potansiyel klinik tedavisinin olasılığını güçlendirdi (211).

Literatürde endometriyal doku örneklerinde CCL2 ekspresyonunu değerlendiren çalışmaların çoğunda endometriyozisli hastaların endometriyal doku örneklerinde, kontrol grubundaki bireylerin endometriyal doku örneklerine göre daha yüksek CCL2 ekspresyonu bulundu (212-217). Ancak Kyama ve ark.ları ile Ulukus ve ark.larının yürüttüğü iki çalışmada endometriyozisli bireylerin endometriyal doku örneklerinde kontrol gruplarına göre CCL2 ekspresyonu yönünden farklılık tespit edilmedi (218,208).

Li ve ark.larının çalışma sonuçları incelendiğinde endometriyozis hastalarının endometrial örneklerinde kontrollere kıyasla belirgin bir şekilde daha yüksek CCL2 ekspresyonu bulurken, aynı hasta grubunda CCR2 (CCL2 reseptörü) ekspresyonunda belirgin bir fark bulmadılar (217).

Literatürde endometriyozisli hastaların serum, peritoneal sıvı ve endometriyal doku örneklerinde CCL2 seviyelerinin genel olarak yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda endometriyozisli hastaların serumunda CCL2 değerleri sağlıklı kadınlardan daha yüksek olup sonuç literatürün genelinde de yüksek olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.

Çalışmamızda endometriyozisli hasta grubunda serum CCL5 seviyeleri yüksek bulundu. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalardan biri Khorram ve ark.larına ait olan çalışmadır (182). Bu çalışmada CCL5'in endometriyozisli hastaların pelvik sıvıdaki konsantrasyonun kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek olduğu ve bu seviyelerin hastalığın evresiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterildi. Bir başka çalışmada endometriyotik implantlar ile normal endometriyumdaki stromal hücrelerin aktif olarak CCL5 sentez ettiği gösterildi (218). Endometriyotik implantlardaki stromal hücrelerin bu güçlü kemokini üretmelerinin sonucu olarak; makrofajların ve T hücrelerinin endometriyozisi olan hastaların peritoneal

kavitesinde ve endometriyozis implantının içinde toplanmasına katkıda bulunduğu, böylece endometriyozisin patofizyolojisinde önemli bir rolü oynadığı sonucuna varıldı (151,153,211).Sonraki yıllarda bazı başka çalışmalar hastalarda CCL5 seviyeleriyle veya ekspresyonu ile endometriyozisin patojenezi, özellikle makrofajların toplanması arasında bir ilişkinin olduğunu gösterdiler (219,220,221).

Serum örneklerinde CCL5 değerlerinin çalışılması ile ilgili yayınlardan olan Agic ve ark.larının çalışmasında endometriyozisi olan grup ile kontrol grupları karşılaştırıldığında; endometriyozisi olan hastalarda belirgin bir şekilde daha yüksek CCR1 (CCL5 reseptörü) seviyeleri bulunurken Vodolazkaia ve kontrol gruplarına kıyasla endometriyozisi olan hastalarda artmış CCL5 (ligandı) seviyeleri bulundu (222-224) Sadece Kalu ve ark.larının bir çalışmasında serum CCL5 değerlerinde endometriyozisi olan hasta grubu ve kontrol grubu arasında bir fark bulunmadı(195).

Literatürde endometriyozisli hastaların dokularında CCL5'i değerlendiren iki çalışmanın sonuçlarının aynı bulgulara sahip olmadığı görüldü: Fang ve ark.ları kontrol grubundaki bireylere kıyasla endometriyozisli hastaların endometrial doku örneklerinde belirgin olarak daha yüksek ekspresyon bulunurken, Kyama ve ark.ları iki grup arasında farklılık tespit etmedi (207,225).

Özet olarak literatürde endometriyozisli hastaların serum, peritoneal sıvı ve endometrial doku örneklerinde CCL5 seviyelerinin genel olarak yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda endometriyozisli hastaların serumunda CCL5 değerleri sağlıklı kadınlardan daha yüksek olup sonuç literatürün genelinde de yüksek olduğu bilgisiyle örtüşmektedir.

Çalışmamızda endometriyozisli hastalarda evre IV endometriyozisli olgularda serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyeleri diğer evrelerden daha yüksek bulundu.

Endometriyozis ve CXCL8 arasındaki ilişkiyi ilk inceleyen Ryan ve ark.ları,endometriyozisi olan ve olmayan kadınların peritoneal sıvısındaki CXCL8 seviyesini ölçüp hastalığın aynı zamanda evresiyle de CXCL8 seviyelerini ilişkilendirdiler. Endometriyozisi olan kadınların peritoneal sıvısındaki CXCL8 konsantrasyonu sağlıklı kadınlarınkinden daha yüksek olup hastalığın evresi arttıkça CXCL8'in seviyeleri de artmaktadır (226).

Akoum ve ark.ları endometriyozisli hastalarda hastalığın evresi arttıkça periton sıvısı ve serumda CCL2 ve konsantrasyonunu yüksek buldular (202).Başka bir çalışmada Arıcı ve ark.ları CCL2 konsantrasyonunu endometriyozisli hastaların evreleri ile karşılaştırarak aynı sonuçlara ulaştı (203). Sonraki yıllarda da benzer sonuçların elde edildiği çalışmalar yapıldı (204).

Literatürde ağırlıklı olarak endometriyozisli hastaların evresi arttıkça CXCL8 ve CCL2'nin konsantrasyonlarının da yüksek olduğu genel sonucunun aksine yayınlara da ulaşıldı. Bunlardan biri olan Pizzo ve ark. larının yaptığı çalışmada endometriyozisli hastaların tüm evrelerinde CXCL8 ve CCL2 seviyeleri yüksek bulunurken, bu kemokinlerin seviyeleri evre I, II ve III'te evre IV'ten daha yüksek bulundu.

Khorram ve ark.ları kemokinler ve endometriyozis arasındaki bağlantıyı açıkladığı çalışmasında hastaları evrelerine göre de gruplandırdı ve evre arttıkça CCL5 seviyelerinin de yükseldiğini gösterdi (227).Daha sonraki yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edildi (228,229).

Literatürde serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri endometriyozisli hastalarda çoğunlukla ileri evrelerde yüksek bulunmaktadır.Çalışmamızda da serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri evre IV'te diğer evrelerden genel olarak yüksek bulundu Literatürde serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyelerinin evre arttıkça konsantrasyonunun artmadığı sonucuna varılan makalelerle çalışmamızın farklı olması, çalışmamızdaki endometriyozisli olguların çoğunluğunun ileri evre endometriyozisli hastalar olmalarından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda endometriyoma boyutları arttığında serum CCL2 seviyelerinin anlamlı olarak arttığı görülürken; serum CXCL8 ve CCL5 seviyeleri ile endometriyoma boyutları arasında ilişki olmadığı görüldü.

Serum CXCL8 seviyesinin, endometriyoma ve derin infiltratif endometriyozisli hastalarda karşılaştırıldığı bir çalışmada CXCL8 seviyelerinin endometriyomalı hastalarda daha yüksek bulunduğu, kistin boyutlarının 7-11 cm aralığında olduğu endometriyomalı grupta, endometriyal kistlerin büyüklüğü ile serum CXCL8 seviyeleri arasında ilişki bulunmadığı gösterildi (230).Literatürdefarklı endometriyoma boyutlarındaki serum CCL2 veCCL5

seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalardan ziyade, evre III ve IV olguların serum CCL2 ve CCL5 seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalara rastlandı. Literatürdeki çalışmaların çoğunda evre arttıkça CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri de artmaktadır (202,203,228,229).

Çalışmamızda endometriyoma boyutları arttığında yalnızca serum CCL2 seviyelerinde artış gördük. Bu durum endometriyoma boyutları ile serum CXCL8, CCL2 ve CCL5 seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için daha ileri araştırmaların gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda endometriyozisli hastaların menstrüel siklus dönemleri ile CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri arasında farklılık gözlenmedi.

Endometriyozisli hastalar ve kemokinler ile ilgili literatürde yaptığımız araştırmada endometriyozis grubundaki olguların genellikle aynı menstrüel siklus dönemlerinde olan bireylerden seçildiğini gördük. Ancak menstrüel siklusun dönemleri ile kemokinlerin seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmalara da rastladık.

Calhaz ve ark.ları endometriyozisli hastalar ve sağlıklı kontrol bireylerinde CXCL8 seviyelerini karşılaştırdılar ve anlamlı farklılık bulamadılar. Aynı çalışmada endometriyozisli hastaların menstrüel dönemlerinden luteal fazda peritoneal sıvıda CXCL8 seviyeleri daha yüksek bulundu. Yine aynı çalışmada ovulasyon döneminde periton sıvısını oluşturan foliküler sıvıda da CXCL8 seviyelerinin yüksek bulunduğu anlatılmaktadır (231).

Gazvani ve ark.larının farklı menstrüel siklus dönemlerindeki serum CXCL8 seviyelerinde fark bulamadığı çalışmasındaki olgu sayısı sadece 25 kişiydi ve bunların %70'ini (18 hasta) menstrüel siklusun foliküler fazındaki hastalar oluşturmaktaydı. Ulukus ve ark.ları menstrüel siklusun proliferatif fazında CXCL8 ve CCL2 seviyelerini normal bireylere göre daha yüksek buldu (216).

Margari ve arkadaşları farklı menstrüel siklus dönemlerindeki CCL5'in endometriyozisli hastaların periton sıvısındaki değerlerini karşılaştırdı, anlamlı bir farklılık bulamadı (232).

Literatürde menstrüel siklus dönemleri ile CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri arasındaki ilişkinin karşılaştırıldığı çalışmalar incelendiğinde; dönemler arasındaki

farklılığın önemsiz olduğu çalışmalara rastladığımız gibi,menstrüel, foliküler ya da luteal fazda daha yüksek bulunduğuna dair yayınlarla da karşılaştık. Çalışmamızdaendometriyozisli hastalarda menstrüel siklus dönemleri ile serum CXCL8, CCL2,CCL5 seviyeleri arasında farklılık bulamadık.Bu konuda benzer evreli ve aynı menstrüel fazda olguların seçildiği daha geniş kapsamlı çalışmalarla daha sağlıklı neticeler çıkabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda endometriyozisli hastalar kontrol grupları ile yaş, VKİ, parite, sigara kullanımı, CA-125, CXCL8, CCL2, CCL5 serum seviyeleri yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca endometriyozisli hastalardaserum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri, hastalığın farklı evrelerinde, hastaların farklı menstrüel siklus dönemlerinde ve farklı endometriyoma boyutlarında karşılaştırıldı.

Literatüre göre endometriyozise genellikle doğurganlık çağındaki yaş gruplarında ve düşük VKİ'ne sahip kadınlarda daha sık rastlanmakta, parite ile endometriyozis arasında ilişki bulunmamakta, sigara kullanan kadınlarda endometriyozis daha az görülmektedir. Yine literatüre göre endometriyozisli hastalarda serum CA-125, CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri kontrol gruplarına göre genellikle daha yüksek olarak bulunmaktadır. Çalışmaların çoğunluğunda endometriyozisli hastalarda evre arttıkça serum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri de genellikle yükselmektedir. Literatürde endometriyozisli olgular menstrüel siklus fazlarına göre seçilirken genellikle aynı fazdaki hastalardan çalışma gruplarının oluşturulduğunu gördük. Menstrüel siklusun fazları arasında karşılaştırma yapılan çalışmalarda anlamlı bir farklılık olmadığı gibi bazı çalışmalarda foliküler fazda, bazı çalışmalarda da luteal yada menstrüel fazda daha yüksekserum CXCL8, CCL2, CCL5 seviyeleri ölçüldüğü sonuçlarına ulaşıldı.

7. SONUÇ

Endometriyozisli hastalarda serum CXCL8, CCL2, CCL5 biyobelirteçlerinin tarama testi olarak kullanımı açısından yapılan istatistiksel analiz sonucunda aşağıdaki bulgulara ulaşıldı.

Endometriyozisli olguların taranması açısından serum CCL2 biyobelirteçi en yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlamıştır (özgüllük 0,90 ve duyarlılık 0,64).

CCL5 biyobelirteci CXCL8 biyobelirteğine göre daha yüksek özgüllük ve duyarlılık sağlamıştır (CCL5 için özgüllük 0,82 ve duyarlılık 0,56, CXCL8 için özgüllük 0,66 ve duyarlılık 0,57).

Endometriyozisli hastaların yönetiminde CCL2 ve CCL5 başta olmak üzere araştırma kapsamındaki tüm biyobelirteçler yeni araştırmaların da desteklemesi durumunda klinik uygulamaya girme potansiyeline sahiptir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:11-22.
2. Robert SS. Endometriosis: pathogenesisi, clinical features, and diagnosis <http://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesisi-clinical-features-and-diagnosis?> Erişim tarihi:06.10.2015
3. Charles JL, Karen RS. Clinical features, diagnosis, and course of placenta previa, <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-course-of-placenta-previa>. Erişim tarihi: 20.05.2015
4. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:667-70.
5. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959-69.
6. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195-9.
7. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996;2:371-84.
8. Robert SS. Endometriosis: pathogenesisi, clinical features, and diagnosis <http://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesisi-clinical-features-and-diagnosis?> Erişim tarihi:06.10.2015
9. Aurora P, Gerald G. Abdominal Access techniques used in laparoscopic surgery, <http://www.uptodate.com/contents/abdominal-access-techniques-used-in-laparoscopic-surgery?>. Erişim tarihi: 06.10.2015
10. Arici A., Seli E., Senturk L.M., Gutierrez L.S., Oral E., Taylor H.S: Interleukin-8 in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1783-1787 (1998)
11. Hornung. D., Ryan I.P., Cao V.A., Vigne J.L., Schriock E.D., Taylor R.N: Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1621-1628 (1997).

12. Akoum A, Lemay A, McColl S, Turcot-Lemay L, Maheux R. Elevated concentration and biologic activity of monocyte chemotactic protein-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996a; 66:17 – 23.
13. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1-10.
14. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN-beta 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17beta. *J Immunol* 1989;142:3134-9.
15. Betjes MG, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, et al. Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1993;168:1202-10.
16. Shaw RW. Endometriosis. In: Shaw RW, Soutter WP, Stanton SL (eds). *Gynaecology*, 2nd edn. London: Churchill Livingstone, 1997; 457–474.
17. Berkkanoglu M, Arici A: Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 50, 48-59 (2003)
18. Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometriosis, Chapter 10. *Williams Gynecology*, The McGraw-Hills Company 2008; 225-243.
19. Sampson J. Peritoneal endometriosis is due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–69.
20. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:983.
21. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
22. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27:156.
23. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160:784.
24. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11: 195.

25. Djursing H, Petersen K, Weberg E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60: 529.
26. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: A key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999; 72:961-69.
27. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784-96.
28. Elorriaga MA, Rodríguez F, Matorras R, Prieto B, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. Postmenopausal endometriosis: a not exceptional condition. *Obst Ginecol Españ* 2000;9: 45-48.
29. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6: 1404.
30. 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.
31. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-74.
32. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum.
33. Cramer DW, Missmer SA. Epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955: 11.
34. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. *Clinical Gynecology*. 1th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier Inc., 2006: 159-179.
35. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003;9:223-28.
36. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:665-78.
37. Rosenfeld DL, Lecher BD. Endometriosis in a patient with Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:105.

38. Ohtake H, Katabuchi H, Matsuura K, Okamura H. A novel in vitro experimental model for ovarian endometriosis. The three-dimensional culture of human ovarian surface epithelial cells in collagen gels. *Fertil Steril* 1999;71:50–5.
39. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585–96.
40. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422.
41. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea, and tubal pathology, *Br J Obstet Gynaecol* 93:859, 1986.
42. Witz CA, Monotoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion, *Fertil Steril* 71:56, 1999.
43. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies, *Obstet Gynecol* 69:412, 1987.
44. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*), *Am J Obstet Gynecol* 173:125, 1995.
45. Ridley J, Edwards I. Experimental endometriosis in the human, *Am J Obstet Gynecol* 76:783, 1958.
46. Meyer R. Über entzündliche neterope epithelwucherungen im weiblichen Genetalgebiet und über eine bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnte benigne Wucherung des Darmepithel. *Virch Arch Pathol Anat* 1909;195:487.
47. Laufer MR. Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000; 74: S15.
48. Marsh E, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated reproductive anomaly. *Fertil Steril* 2005; 83:758-60.
49. Batt RE, Mitwally MF. Endometriosis from thelarche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:337.

50. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG, Teen-age endometriosis, *Am J Obstet Gynecol* 116:973, 1973.
51. Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD, Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis, *Obstet Gynecol* 58:552, 1981.
52. Gruenwald P, Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls, *Am J Obstet Gynecol* 44:470, 1942.
53. Martin JD, Jr, Hauck AE, Endometriosis in the male, *Am Surg* 51:426, 1985.
54. 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* 47 (Suppl 1):18, 1999.
55. Halban J. Hysteroadenosis metastica. *Wien Klin Wochenschr* 1924; 37:1205-28.
56. Rock JA, Jones III HW. Endometriosis, *Te Linde's Operative Gynecology* 9th edition, 2005; 25: 553-590.
57. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37.
58. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
59. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
60. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:285-96.
61. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *AmJ Reprod Immunol* 2003;49:285-96.
62. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-83.
63. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:48-59.
64. Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis, *Semin*
65. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*, 1993; 328:1759-69.

66. Çolgar U. Reproductive Endocrinology and Infertility, 1. Edition. 10. Endometriyozis, 2006; 109-129.
67. Zeitoun K, Takayama K; et al. Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(12): 4474-80.
68. Bruner-Tran KL, Carvalho-Macedo AC, Duleba AJ, Crispens MA, Osteen KG. Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes. Fertility and Sterility Vol 93. No. 8: 2010; 2519-2524.
69. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. Crit Rev Toxicol. 1994;24:87-149.
70. Wen LP, Koeiman N, Whitlock JP Jr. Dioxin-inducible, Ah receptor-dependent transcription in vitro. Proc Natl AcadSci U S A. 1990;87:8545-9. ; Whitlock JP Jr. Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1990;30:251-77.
71. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Fundam Appl Toxicol. 1993;21:433-41.
72. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. Toxicol Sci. 2001;59:147-59.
73. Bennett FC, Ingram DM. Diet and female sex hormone concentrations: an intervention study for the type of fat consumed. Am J Clin Nutr. 1990;52:808-12.
74. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. Epidemiology. 2007;18:402-08.
75. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil Steril 2008; 89:538.
76. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29:400.
77. Engemise S, Gordon C, Konje JC. Endometriosis. BMJ 2010; 340:c2168.

78. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:965.
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. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:429.
82. Ballard K, Lane H, Hudelist G, et al. Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2010; 94:20.
83. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:719.
84. Riley JL, 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD, A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle, *Pain* 81:225, 1999.
85. Tran LV, Tokushige N, Berbic M, Markham R, Fraser IS, Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis, *Hum Reprod* 24:835, 2009.
86. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, PenyMO, Noel JC, Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules, *Hum Reprod* 15:1744, 2000.
87. Marcoux S, Maheux R, Berube S, Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis, *New Engl J Med* 337:217, 1997. 48.
88. Jansen RP, Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program, *Fertil Steril* 46:141, 1986.
89. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent women with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199-202.
90. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20:507-13.

91. Fedele L, Bianchi S, Carmignani L, Berlanda N, Fontana E, Frontino G. Evaluation of a new questionnaire for the presurgical diagnosis of bladder endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:2698-701.
92. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for the diagnosis and establishing the location of deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:115-19.
93. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:2266-70.
94. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:444-48.
95. 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.
96. Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *J Reprod Med* 1992; 37: 620.
97. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299.
98. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, Tretz-Klinik Kimyada Temel İlkeler, 2005 PalmeYayıncılık, 5. Baskıdan çeviri.
99. Pittaway DE, Fayeze JA, Serum CA-125 antigen levels increase during menses, *Am J Obstet Gynecol* 156:75, 1987.
100. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM, The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis, *Fertil Steril* 70:1101, 1998.
101. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Schaetzel E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 630-4.
102. Cheng YM, Wang ST, Chou CY, Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis, *Obstet Gynecol* 99:375, 2002.
103. Pittaway DE, Fayeze JA, Douglas JW, Serum CA-125 in the evaluation of benign adnexal cysts, *Am J Obstet Gynecol* 157:1426, 1987.

104. Chen FP, Soong YK, Lee N, Lo SK, The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:665, 1998.
105. Pittaway DE, The use of serial CA-125 concentrations to monitor endometriosis in infertile women, *Am J Obstet Gynecol* 163:1032, 1990.
106. 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* 64:321, 1995.
107. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis, *Hum Reprod* 20:2698, 2005.
108. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R, Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis, *Hum Reprod* 22:3092, 2007.
109. Bazot M, Malzy P, Cortez A, Roseau G, Amouyal P, Darai E, Accuracy of transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography in the diagnosis of deep infiltrating endometriosis, *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:994, 2007.
110. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E, Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis, *Fertil Steril* 92:1825.
111. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB, The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma, *Fertil Steril* 60:776, 1993.
112. Stratton PC, Winkel C, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79(5): 1078-85.
113. Robert SS, Robert LB, Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis, *Sep* 2015, 1:32.
114. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA, Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis, *Fertil Steril* 51:63, 1989.

115. Jansen RPS, Russell P, Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition, *Am J Obstet Gynecol* 155:1154, 1986.
116. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, Stratton P, Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women, *Fertil Steril* 89:1632, 2008.
117. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P, Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature, *Fertil Steril* 86:298, 2006.
118. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berlière M, Casanas-Roux F, Donnez J, Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women, *Fertil Steril* 53:984, 1990.
119. Moen MH, Halvorsen TB, Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions, *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:337, 1992.
120. Edwine DB, Age-related evolution in color appearance of endometriosis, *Fertil Steril* 48:1062, 1987.
121. 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* 60:461, 2001.
122. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli SG, Candiani GB, Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis, *Fertil Steril* 56:1198, 1991.
123. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL, Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis, *J Reprod Med* 37:771, 1992.
124. Canis MDJ. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: *Fertil Steril* 1997; 67(5): 817-21.
125. Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci* 2009;16:335–46.
126. D'Hooghe TM, Mihalyi AM, Simsa P, Kyama CK, Peeraer K, De Loecker P, Meeuwis L, Segal L, Meuleman C. Why we need a noninvasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis with a high sensitivity. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:136–138.

127. Marc RL, Diagnosis and treatment of endometriosis in adolescents. Literature review current through: Sep 2015.
128. Kistner, RW. Treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones. *Fertil Steril* 1959; 10:539.
129. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560.
130. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98:771.
131. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005; 105:921.
132. Wright J, Lotfallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:1830.
133. Cook AS, Rock JA. The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55:663.
134. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72: 322.
135. Masakazu N, Kaei N, Hisashi N, Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis, *Frontiers in Bioscience* S3, 1196-1204, June 11.
136. Taub D.D., Oppenheim J.J: Chemokines, inflammation and the immune system. *Ther Immunol*, 1, 229-246(1994) PMID:20695826.
137. Taub, D.D., Oppenheim, 1994; Bergqvist et al., 2000.
138. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke E, Olive DL. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with Endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril* 1997; 67:1065-72.
139. Masakazu N, Kaei N, Hisashi N, Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis, June 1, 2011, 1196, 1204.
140. 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*, 33, 490-495 2007.

141. Tavmergen Goker E.N., Tavmergen E., Zheng W., Arici A: Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein 1 in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 91, 687-93 (2009).
142. Borrelli G.M., Abrao, Mechsner S. Can chemokines be used as biomarkers for endometriosis? A systematic review, October 6, 2013.
143. Miller M.D., Krangel M.S: Biology and biochemistry of the chemokines: a family of chemotactic and inflammatory cytokines. *Crit Rev Immunol*, 12, 17-46.
144. Vinader, V., Afarinkia, K., 2012. A beginner's guide to chemokines. *Future Med. Chem.* 4 (7), 845–852.
145. Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin-8 (Monocyte derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophil. *Biol Chemistry* 1990; 265: 187-9.
146. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertil Steril* 1999.
147. Arici, A., Tazuke, S.I., Attar, E., Kliman, H.J., Olive, D.L., 1996. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2
148. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Kiedrich K, Hornung D. Combination of CCR1, mRNA, MCP-1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Peprod Sci* 2008.
149. Akoum A, Jolicoeur C, Boucher A. Estradiol amplifies interleukin-1 induced monocyte chemotactic protein-1 by ectopic endometrial cells of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 896–904.
150. Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., et al., 2005. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 20,2698–2704.
151. Hornung, D., Ryan, I.P., Chao, V.A., Vigne, J.L., Schriock, E.D., Taylor, R.N., 1997. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82,1621–1628.
152. Lebovic, D.I., Chao, V.A., Martini, J.F., Taylor, R.N., 2001. IL-1 beta induction of RANTES (regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted)

- chemokine gene expression in endometriotic stromal cells depends on a nuclear factor-kappa B site in the proximal promoter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (10), 4759–4764.
153. Hornung, D., Bentzien, F., Wallwiener, D., Kiesel, L., Taylor, R.N., 2001. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol. Hum. Reprod.* 7 (2), 163–168.
 154. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005; 84:1366.
 155. Mcshane PM, Heyl PS, Epstein MF. Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta previa. *Obstet Gynecol*, 1985; 65: 176-182
 156. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, et al. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:534.e1.
 157. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005; 84:1366.
 158. Schenken RS. Pathogenesis. In: *Endometriosis: Contemporary Concepts in Clinical Management*, Schenken RS (Ed), JB Lippincott Company, Philadelphia 1989. p.1.
 159. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159:7.
 160. Witz CA. Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. *Fertil Steril* 2000; 73:212.
 161. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:1.
 162. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17:2715.
 163. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37.
 164. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* 2006; 86:298.
 165. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67:335.

166. Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:23.
167. Redwine DB. Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. *Fertil Steril* 2002; 77:288.
168. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:241.
169. Seaman HE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study--Part 2. *BJOG* 2008; 115:1392.
170. Husby GK, Haugen RS, Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:649.
171. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299.
172. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001; 16:2668.
173. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:767.
174. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375.
175. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101.
176. Bennett GL, Slywotzky CM, Cantera M, Hecht EM. Unusual manifestations and complications of endometriosis--spectrum of imaging findings: pictorial review. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:WS34.
177. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, et al. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010; 25:665.

178. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29:400.
179. Cook AS, Rock JA. The role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55:663.
180. Palmer SS, Barnhart KT. Biomarkers in reproductive medicine: the promise, and can it be fulfilled? *Fertil Steril* 2013;99:954–962.
181. Abrão MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12:2523–2527.
182. Khorram O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1545–1549.
183. Borrelli GM, Carvalho KI, Kallas EG, Mechsner S, Baracat EC, Abrão MS. Chemokines in the pathogenesis of endometriosis and infertility.
184. Yan 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;63:929–932.
185. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996;2:40 – 45; Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED.
186. Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;63:929–932.
187. 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 – 1961.
188. Malhotra N, Karmakar D, Tripathi V, Luthra K, Kumar S. Correlation of ..Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, angiogenic cytokines-leptin and IL-8 in stage, type and presentation of endometriosis. *Gynvolecol Endocrinol* 2012;28:224–227.

189. Ohata Y, Harada T, Miyakoda H, Taniguchi F, Iwabe T, Terakawa N. Serum interleukin-8 levels are elevated in patients with ovarian endometrioma. *Fertil Steril* 2008;90:994–999.
190. Carmona, F., Chapron, C., Martinez-Zamora, M.A., Santulli, P., Rabanal, A., Martinez-Florensa, M., Lozano, F., Balasch, J., 2012. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6. *J. Reprod. Immunol.* 95 (1–2), 80–86.
191. McKinnon, B., Bersinger, N.A., Mueller, M.D., 2012. Peroxisome proliferator-activating receptor gamma-independent attenuation of interleukin 6 and interleukin 8 secretion from primary endometrial stromal cells by thiazolidinediones. *Fertil. Steril.* 97 (3), 657–664.
192. Fasciani A, D'Ambrogio G, Bocci G, Luisi S, Artini PG, Genazzani AR. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian cystic pathology. *Fertil Steril* 2001;75:1218–1221.
193. Barcz E, Rożewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79:229 – 235.
194. Daraï E, Detchev R, Hugol D, Quang NT. Serum and cyst fluid levels of interleukin (IL) -6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha in women with endometriomas and benign and malignant cystic ovarian tumours. *Hum Reprod* 2003;18:1681–1685.
195. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, Patel P, Croucher C, Sherrieff E, Bansal A. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:490–495.
196. Othman Eel-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 – 246.
197. Socolov R, Butureanu S, Angioni S, Sindilar A, Boiculese L, Cozma L, Socolov D. The value of serological markers in the diagnosis and prognosis of endometriosis: a prospective case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;154:215–217.
198. Li MQ, Li HP, Meng YH, Wang XQ, Zhu XY, Mei J, Li DJ. Chemokine CCL2 enhances survival and invasiveness of endometrial stromal cells in an autocrine

- manner by activating Akt and MAPK/Erk1/2 signal pathway. *Fertil Steril* 2012a;97:919–929.
199. Rocha AL, Carrarelli P, Novembri R, de Pascalis F, Luisi S, Reis FM, Petraglia F. Activin A stimulates interleukin 8 and vascular endothelial growth factor release from cultured human endometrial stromal cells: possible implications for the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci* 2012;19:832–838.
 200. Ulukus M, Ulukus EC, Seval Y, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:794–801.
 201. Li MQ, Luo XZ, Meng YH, Mei J, Zhu XY, Jin LP, Li DJ. CXCL8 Enhances proliferation and growth and reduces apoptosis in endometrial stromal cells in an autocrine manner via a CXCR1-triggered PTEN/AKT signal pathway. *Hum Reprod*
 202. Akoum, A., Lemay, A., McColl, S., Turcot-Lemay, L., Maheux, R., 1996. Elevated concentration and biologic activity of monocyte chemotactic protein-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 66 (1), 17–23.
 203. Arici, A., Oral, E., Attar, E., Tazuke, S.I., Olive, D.L., 1997. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil. Steril.* 67 (6), 1065–1072.
 204. Zeyneloglu, H.B., Senturk, L.M., Seli, E., Oral, E., Olive, D.L., Arici, A., 1998. The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. *Hum. Reprod.* 13 (5), 1194–1199.
 205. Ulukus, M., Ulukus, E.C., Tavmergen, G.E.N., Tavmergen, E., Zheng, W., Arici, A., 2009. Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein 1 in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 91 (3), 687–693.
 206. Agic, A., Djalali, S., Wolfler, M.M., Halis, G., Diedrich, K., Hornung, D., 2008. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod. Sci.* 15 (9), 906–911.
 207. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, Meuleman C, Mwenda JM, Mathieu C, D’Hooghe TM. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:301 – 310
 208. Uk J, Seval Y, Ulukus M, Ulukus EC, Arici A, Kayisli UA. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial endothelial cells by sex

- steroids: a potential mechanism for leukocyte recruitment in endometriosis. *Reprod Sci* 2010;17:278 – 287.
209. Jones, R.L., Kelly, R.W., Critchley, O.D., 1997. Chemokine and cyclooxygenase-2 expression in human endometrium coincides with leukocyte accumulation. *Hum. Reprod.* 12 (6), 1300–1306.
 210. Lee, D.H., Kim, S.C., Joo, J.K., Kim, H.G., Na, Y.J., Kwak, J.Y., Lee, K.S., 2012. Effects of 17 β -estradiol on the release of monocyte chemotactic protein-1 and MAPK activity in monocytes stimulated with peritoneal fluid from endometriosis patients. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 38 (3), 516–525.
 211. Cakmak, H., Basar, M., Seval-Celik, Y., Osteen, K.G., Duleba, A.J., Taylor, H.S., Lockwood, C.J., Arici, A., 2012. Statins inhibit monocyte chemotactic protein 1 expression in endometriosis. *Reprod. Sci.* 19 (6), 572–579
 212. Akoum A, Lemay A, Brunet C, Hebert J. Secretion of monocyte chemotactic protein-1 by cytokine-stimulated endometrial cells of women with endometriosis. *Le groupe d'investigation en gynécologie. Fertil Steril* 1995; 63:322 – 328.
 213. Olicoeur C, Boutouil M, Drouin R, Paradis I, Lemay A, Akoum A. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Pathol* 1998;152:125–133.
 214. Kharfi A, Akoum A. Correlation between decreased type-II interleukin-1 receptor and increased monocyte chemotactic protein-1 expression in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:193 – 199.
 215. Kharfi A, Akoum A. Correlation between decreased type-II interleukin-1 receptor and increased monocyte chemotactic protein-1 expression in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:193 – 199.
 216. Ulukus M, Ulukus EC, Tavmergen Goker EN, Tavmergen E, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein 1 in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91:687–693.
 217. Li MQ, Li HP, Meng YH, Wang XQ, Zhu XY, Mei J, Li DJ. Chemokine CCL2 enhances survival and invasiveness of endometrial stromal cells in an autocrine manner by activating Akt and MAPK/Erk1/2 signal pathway. *Fertil Steril* 2012a;97:919–929.

218. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, Meuleman C, Mwenda JM, Mathieu C, D'Hooghe TM. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:301 – 310.
219. Lebovic, D.I., Chao, V.A., Taylor, R.N., 2004. Peritoneal macrophages induce RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) chemokine gene transcription in endometrial stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89 (3), 1397–1401.
220. Pritts, E.A., Zhao, D., Sohn, S.H., Chao, V.A., Waite, L.L., Taylor, R.N., 2003. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand inhibition of RANTES production by human endometriotic stromal cells is mediated through an upstream promoter element. *Fertil. Steril.* 80 (2), 415–420.
221. Wang, Y., Yu, J., Luo, X., Wang, X., Li, M., Wang, L., Li, D., 2010b. Abnormal regulation of chemokine TECK and its receptor CCR9 in the endometriotic milieu is involved in pathogenesis of endometriosis by way of enhancing invasiveness of endometrial stromal cells. *Cell. Mol. Immunol.* 7 (1), 51–60.
222. Agic A, Xu H, Rehbein M, Wolfler MM, Ebert AD, Hornung D. CCR1 mRNA expression in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:982–984.
223. Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Diedrich K, Hornung D. Combination of CCR1 mRNA, MCP-1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci* 2008;15:906–911.
224. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, Fassbender A, Bokor A, Schols D, Huskens D et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 2012;27:2698 – 2711.
225. Fang CL, Han SP, Fu SL, Wang W, Kong N, Wang XL. Ectopic, autologous eutopic and normal endometrial stromal cells have altered expression and chemotactic activity of RANTES. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:55 – 60.
226. Ryan, I.P., Tseng, J.F., Schriock, E.D., Khorram, O., Landers, D.V., Taylor, R.N., 1995. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 63 (4), 929–932.

227. Khorrami O., Taylor, R.N., Ryan, I.P., Schall, T.J., Landers, D.V., 1993. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis, *Am.J.Obstet. Gynecol.* 169(6),1545-1549.
228. Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod* 2001;7:163–168.
229. Fang CL, Han SP, Fu SL, Wang W, Kong N, Wang XL. Ectopic, autologous and normal endometrial stromal cells have altered expression and chemotactic activity of RANTES. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:55–60.
230. Francisco C., Charles C, María-Á., *Journal of Reproductive Immunology* 95 (2012) 88-86.)
231. Calhaz-Jorge C, Costa AP, Santos MC, Palma-Carlos ML. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in patients with endometriosis depend on the severity of the disorder and are higher in the luteal phase. *Hum Reprod* 2003;18:593 – 597.
232. Margari KM, Zafiroopoulos A, Hatzidaki E, Giannakopoulou C, Arici A, Matalliotakis I. Peritoneal fluid concentrations of b-chemokines in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:103–107.