

Endometriozisli Hastalarda Peritoneal Mayii Fibronectin ve İmmünglobülin Düzeyleri İle Peritoneal Hücre Araştırması

Comparasion of the peritoneal cell population and peritoneal fluid fibronectin and immunglobulin levels in endometriosis cases

H. Mesut ÖZSOY, M. Okan ÖZKAYA, Aliye SARI, Demir ÖZBAŞAR

S. Demirel Üniv. Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

ÖZET

AMAÇ: Endometriozisli vakalarda peritoneal hücre popülasyonu ile peritoneal sıvı fibronectin ve immünglobulin düzeylerinin karşılaştırılması.

MATERYAL VE METOD: 24.02.1998-10.05.1998 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran toplam 51 hastanın yapılan laparoskopik (diagnostik) prospektif çalışmasında 25 hastada endometriozis tespit edilmiştir. Endometriozisi bulunmayan 26 hasta kontrol grubuna alınmıştır. Endometriozis tespit edilen vakalar A.F.D.'nin sınıflandırılmasına göre sınıflandırılmıştır. IgG ve IgM çalışmasında "The Binding site Produced Insert Fibronectin Turbi Diametric Kit-Birmingham" kiti kullanılmıştır. İstatistiksel çalışmada Mann Whitney U testi, Fisher x2 ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR: Endometriozisli 25 vakanın yapılan AFD'nin sınıflamasına göre stage I %56, stage II %40, stage III %4 olarak bulunmuştur. Endometriozis grubunda fibronectin 5.67 ± 0.70 , IgG 523.5 ± 40.78 , IgM 62.5 ± 10.49 , Makrofaj 0.55 ± 0.09 , lenfosit 0.11 ± 0.04 , PMN 0.22 ± 0.07 olarak bulunmuştur.

SONUÇ: Bu çalışma 25 endometriozisli hasta ile endometriozis saptanmayan 26 hastada yapıldı. Endometriozisli hastalarda fibronectin, total IgG, total IgM düzeyleri ile peritoneal hücre popülasyonunun kontrol grubuna göre farklı olmadığı gözlemlendi.

ANAHTAR KELİMELELER: Endometriozis, Fibronectin.

SUMMARY

MATERIAL AND METHODS: Endometriosis was diagnosed 25 out of 51 patients at diagnostic laparoscopy in Gynecology and Obstetrics Department of Süleyman Demirel University between 24.2.1998-10.5.1998.

Control group was consisting from 26 patients who did not have endometriosis. AFD classification scores were used in endometriosis group. The binding siteproduced insert fibronectin Turbidiametric kit-Birmingham kit was used for evaluating IgG and IgM.

Mann-Whitney U test, Fisher x2 test and Pearson correlation analysis were used for statistical study.

FINDINGS: According to the AFD scores, the percentage of the patients were, stage I 56%, stage II 40%, stage III 4% in endometriosis patients. Mean fibronectin measure were 5.6 ± 0.70 mg/dl, IgG 523.5 ± 40.78 mg/dl, IgM 62.5 ± 10.49 mg/dl, macrophage $0.55 \pm 0.09/\text{mm}^3$, lenfocyte $0.11 \pm 0.04/\text{mm}^3$, PMN $0.22 \pm 0.07/\text{mm}^3$ in 25 endometriosis patients.

RESULT: Present study is consisting from 25 endometriosis and 26 normal patients. There were no statistical difference between 25 endometriosis patients and 26 normal patients according to the endometriosis of fibronectin, total IgG, total IgM and peritoneal cell population.

KEY WORDS: Endometriozis, Fibronectin.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Endometriozis, uterus içini örten endometrium dokusunun normalde bulunması gereken yerin dışında bir

Yazışma Adresi:

S. Demirel Üniv. Tıp Fakültesi, Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, ISPARTA
Tel: (0 246) 232 66 57
Fax: (0 246) 218 01 63

yerde bulunup, fonksiyon göstermesidir. Çoğunlukla pelviste yerleşir. Tanı laparoskopi yada laparotomi gibi invaziv cerrahi yöntemlerle konulabildiği için genel popülasyondaki sıklığını belirlemek oldukça güçtür (1). İnfertil kadınlarda endometrizis sıklığı %15-25'e kadar ulaşmaktadır. Son yıllarda endometriozise daha sık rastlandığı gözlenmektedir. Giderek artan laparoskopi uygulamaları bu artışta rol oynamaktadır. Hormon bağımlı bir hastalık olduğu için menarştan önce, puberte çağında ve menapozal kadınlarda nadir görülmektedir. Etiyolojisine bakıldı-

ğında; retrograd menstrüasyon, lenfatik ve vasküler yayılım, çölamik metaplazi, embriyonik hücre artıkları, iyatrojenik, metaplazik transformasyon ve immünojenik faktörler rol oynamaktadır. Lokalizasyon olarak sıklık sırasına göre; overler, ligamentum latum, sakrouterin ligamanlar, periton, Douglas boşluğu, uterus serozası, tuba, rektum ve ligamentum rotundumda yer almaktadır. Endometriotik lezyonlar tipik olarak koyu kahverengi, mavimsi nodüler yapı olarak tanımlanırlar. Ancak bu tipik lezyonların dışında lezyonun derinliğine, aktivitesine bağlı olmak üzere çeşitli görüntüler şeklinde karşımıza çıkabilir. Endometriotik lezyonlar çoğunlukla ovarian sıklüze bağlı olarak aktivite gösterir ve lezyon içine kanama gelişir. Sonuçta overler giderek büyür, çevreye yapışıklık (endometrioma) gelişir. Mikroskopik olarak incelendiğinde endometriotik lezyonlarda, endometrial bezler, stroma, stroma içine kanama ve hemosiderin yüklü hücreler gözlenir (2, 3).

Endometriozisli hastalar çoğunlukla bel, kasık ağrısı, dismenore, disparoni, disfonksiyonel uterin kanama ve infertilite ile karşımıza gelirler. Bazı hastalar minimal endometrioziste çok ağır semptomlar gösterirken, bazı hastalarda ileri hastalığa rağmen belirgin semptom göstermezler (4).

Endometrioziste tedavi esas olarak ağrı ve infertilite sorunlarına yönelik yapılır. Tedavinin planlanmasında hastalığın evresi önemlidir. Minimal ve hafif endometrioziste hiçbir tedavi vermeksizin elde edilen gebelik oranları medikal tedavi sonrası elde edilen gebelik oranları ile hemen hemen aynıdır. İleri evredeki endometriozis tedavisinde endoskopik cerrahinin rolü büyüktür (5).

Fibronectin, kan ve dokuların majör proteinlerinden biridir. En önemli fonksiyonu embriyogenez ve yara iyileşmesi sırasında dokunun yenilenmesini sağlamaktır. Yapı olarak solüble veya insolüble formda bulunmaktadır. Solüble fibronectine amnion mayiinde, seminal sıvıda, eklem sıvısında, beyin omurilik sıvısında ve periton boşluğunda bulunur. Önemli bir rolü maddeleri birbirine bağlamaktır. Kemotaksisle göç eden hücreleri çekerek yada göç eden hücrelere yol gösteren ekstrasellüler matrikste yollarda yer alarak embriyogenese yardımcı olur. Enflamatuvar ve adhezif olaylardaki lokal fibronectin düzeyleri değişiklik gösterir. Fibronectinin normalden düşük bulunması dokulardaki lokal depolama ve tüketim artışıyla açıklanırken, yüksek fibronectin seviyeleri üretimdeki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir. (6).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 24.02.1998-10.05.1998 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum ABD bölümüne başvuran 51 hastada prospektif olarak yapılmıştır. Hastalarda diagnostik laparoskopi uygulanmış ve bunlardan endometriozis saptanan 25 hasta çalışma grubuna alınmıştır. Endometriozis gözlenmeyen vakalar kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan 25 hasta en az iki yıllık primer ve sekonder infertilite öyküsü olan kadınlardır.

Tüm hastaların laparoskopi öncesi ayrıntılı fizik ve pelvik muayeneleri, rutin biokimyasal testleri, ultrasonografi ve dahili konsültasyonları ekarte edilmiştir. Tüm hastalara genel anestezi altında, erken luteal fazda diagnostik laparoskopi uygulanmıştır. Endometriozis saptanan vakalar Amerikan Fertilite Derneği'nin sınıflandırmasına göre skorlanmıştır. Hastalardan direkt gözlem altında cul de sac ve uterovezikal boşluktan 5-15 cc periton sıvısı aspire edilmiştir. Hematokrit düzeyi %4'ün üzerinde olan ve kanlı olarak değerlendirilen mayiiler çalışma dışı bırakılmıştır. Aspire edilen periton sıvısının bir kısmı kuru tüpte santrifüj edildikten sonra fibronectin, Total IgG ve IgM çalışması için parafinlenerek deepfreeze'de -20°C'de dondurulmuştur. Serum ve diğer vücut sıvılarında ölçüm sağlayan "The Binding Site Product insert Fibronectin Turbidimetric Kit-Birmingham" kiti kullanılmıştır. Peritoneal mayiide Total IgG ve IgM ölçümü turbidimetrik yöntemle UV metot kullanılarak "Boehringer Mannheim Automated Analysis for BM/Hitachi IgG and IgM" kiti ile yapılmıştır.

Cytospin, slide metodu ile hazırlanan preparatlar papanicolau ve Giemsa boyaları ile boyanarak immünyon mikroskopunda incelenmiştir. Bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel yöntem olarak Mann Whitney U Testi, Fisher χ^2 testi ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda diagnostik laparoskopi sonucu endometriozis saptanan 25 vaka çalışma grubuna alınırken, laparoskopide endometriozis görülmeyen 26 vaka kontrol grubunu oluşturdu. Endometriozis saptanan vakalar Amerikan Fertilite Skorlamasına göre 14 vaka stage 1 (%56), 10 vaka stage 2 (%40), 1 vaka stage 3 (%4) tespit edildi (Tablo 1).

Değişkenlerden vakaların yaşı, infertilite süresi, di-
agnostik laparoskopinin uygulandığı siklus günü, pe-
ritoneal mayii fibronectin düzeyi ve peritoneal mayii
total IgG ve IgM düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 2).
Buna göre yaş ortalaması endometrizisli vakalarda
28.36±0.95, kontrol grubunda 26.53±1.22 olup grup-
lar arası fark önemsiz bulundu (t=1.67, p=0.249). İn-
fertilite süreleri açısından incelendiğinde endometri-
ozis grubunda 6.62±0.98 yıl, kontrol grubunda
6±1.16 yıl olarak bulundu. İki grup arasında farkın
önemsiz olduğu gözlemlendi (t=0.474, p=0.638). Diag-
nostik laparoskopinin uygulandığı siklus günü karşı-
laştırıldığında çalışma grubunda 15.68±0.70 gün,
kontrol grubunda 17.80±0.81 gün olup iki grup ara-
sındaki farkın anlamsız olduğu gözlemlendi (t=1.958,
p=0.059).

Tablo 1: Endometriozisli hastaların
stage ve yüzdeleri

Stage	Sayı	%
I	14	56
II	10	40
III	1	4
IV	0	0
TOPLAM	25	100

Tablo 2: Endometriozis ve kontrol grubuna ait bulguların istatistiksel değerlendirilmesi

Değişkenler	Endometriozis Grubu		Kontrol Grubu		p
	n		n		
Yaş	25	28.36±0.95	26	26.53±1.22	p>0.05
İnfertilite Süresi (Yıl)	25	6.62±0.98	26	6±1.16	p>0.05
L/S Siklus Günü	25	15.68±0.70	26	17.80±0.81	p>0.05
Fibronectin (mg/dl)	25	5.67±1.72	25	4.81±0.79	p>0.05
IgG (mg/dl)	18	523.5±40.78	24	463.91±32.24	p>0.05
IgM (mg/dl)	18	62.5±10.49	24	46.41±5.88	p>0.05
Makrofaj	15	0.55±0.09	20	0.49±0.08	p>0.05
Lenfosit	15	0.21±0.04	20	0.21±0.06	p>0.05
PMN	15	0.22±0.07	20	0.29±0.07	p>0.05

Değerler ortalama ± Standart hata olarak verilmiştir.

p>0.05: Gruplar arası fark anlamsız

p<0.05: Gruplar arası fark anlamlı

Endometrizisli hastalarda fibronectin düzeyi kontrol
grubuna göre yükselmiş olmakla birlikte istatistiksel
olarak anlamlı bir fark bulunmadı (t=0.45, p=0.655).
Çalışma ve kontrol gruplarının peritoneal mayii total
IgG ve IgM ölçümleri yapıldığında, endometriozisli
hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark ol-
madığı gözlemlendi (t=1.161, p=0.252).

Peritoneal mayideki hücre popülasyonuna bakıldı-
ğında makrofaj, lenfosit ve polimorfo nükleer lenfo-
sit hücre yüzdeleri arasında anlamlı bir fark olmadı-
ğı görüldü (U=150, p>0.05, U=190 p>0.05, U=123
p>0.05).

TARTIŞMA

Endometriozis kadının reproduktif sağlığını en fazla
etkileyen patolojilerden biridir. Tanımlandığı ilk yıl-
lardan beri endometriozis ve endometriozis nedenli
infertilite gizemini hala korumaktadır. İleri dereceli
endometriozis pelvik ve tubaovarian yapının ana-
tomisinde yaptığı değişiklikler başta olmak üzere çe-
şitli yollarla infertiliteye neden olduğu bugün bilin-
mektedir. Peritoneal çevre ve makrofajları endomet-
riozis ve prodüktif olaylar üzerindeki immunostimü-
lan yada immünosupressif etkilerini tanımlamaya
yönelik çalışmaları gündeme getirmiştir.

Halme ve arkadaşları endometriozis oluşması ve ge-
lişmesinde peritoneal makrofajların fonksiyon ve

matürasyonlarındaki bu değişimin önemli olduğunu ifade etmektedir (7). Olive ve arkadaşları peritoneal makrofaj sayısında ve peritoneal sıvı hacmindeki artışın açıklanamayan infertilite ile ilgili olduğunu ve endometriozisten kaynaklanmadığını belirtmektedir (8). Nagata ve arkadaşları endometriozisli hastalar ile kontrol grubu kadınların serumlarında fibronectin seviyelerini ölçmüş, iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (9).

Kendi grubumuzdaki çalışmamızda *invivo* olarak hastaların direkt periton mayiilerinde fibronectin düzeylerini ölçtük ve endometriozisli grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlemedik.

Meek ve arkadaşları endometriozisli infertil hastalarla fertil kontrol grubunun serum ve periton mayiile-

rinde IgA, IgG, C3 ve C4'ü araştırmış, sonuç olarak endometriozisli infertil hastalarda serum ve peritoneal mayiide IgA, IgG, C3 ve C4'ü kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuştur. Buna karşın Gleicher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometriozisli kadınların serumunda IgG ve IgM'nin arttığını gösterirken, Badawy ve arkadaşlarının endometriozisli hastaların serum IgG, IgA ve IgM düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamıştır (11, 12).

Bizim yaptığımız çalışmada endometriozisli hastalar ile kontrol grubu arasında peritoneal hücre popülasyonu ile peritoneal sıvı IgG ve IgM düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

- 1 Metzger DA, Haney AF: Etiology of endometriosis. (In) Rock JA (Ed) Endometriosis. Obstet Gynecol in North Am, 16: (1) 1-13, 1989.
- 2 Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ ve ark: The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. JAMA 255: 1904, 1986.
- 3 Hasson HM: Incidence of endometriosis in diagnostic laparoscopy. J Reprod Med. 16: 135, 1976.
- 4 Jenkins S, Olive DL, Haney AF: Endometriosis-pathogenic implications of the anatomic distribution. Obstet Gynecol 67: 335, 1986.
- 5 Walter KG, Shew RW: Endometriosis, pelvic pain and psychological functioning. Fertil Steril 63: 796, 1995.
- 6 Tüksoy N: Endometriozisin tanı ve tedavisinde geçerli görüşler. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 5: 192, 1991.
- 7 Halme J, Becker S, Haskill S: Altered maturation and function of peritoneal macrophages: Possible role in pathogenesis of endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1987: 156, 783.
- 8 Olive DL, Weinberg JB, Haney AF: Peritoneal macrophages and infertility: The association between cell number and pelvic pathology. Fertil Steril 44: 772, 1985.
- 9 Nagata Y, Douchi T, et al: Serum fibronectin levels in the patients with endometriosis. Int J Gynecol Pathol 22: 255, 1983.
- 10 Meek SC, Hodge DD, Musich JR: Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. Obstet Gynecol 158: 1365, 1988.
- 11 Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, et al: Lymphocyte subsets in endometriosis. Obstet Gynecol 70: 115, 1987.
- 12 Badawy SZA, Cuenca V, Stitzel A, et al: Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. Obstet Gynecol 63: 271, 1984.