

INTERLEUKINELE 1, 6, 8 – IMPLICAȚII ÎN ETIOPATOGENIA ENDOMETRIOZEI**INTERLEUKIN 1, 6 AND 8 – IMPLICATIONS IN ETIOPATHOGENY OF ENDOMETRIOSIS**

Conf.univ.dr. *Marius Moga*, dr *Maria Mihalache*,
șef lucr. dr. *Costin Anastasiu*, asist. univ. drd. *Nicușor Bîgiu*
Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov
Autor corespondent: Marius Moga; moga.og@gmail.com

Abstract:

In the peritoneal fluid of patients with endometriosis it can be found increased amounts of activated macrophages that are secreting cytokines and growth factors, involved in implantation and ectopic endometrial tissue invasion.

In this paper we synthesized the roles of interleukins 1, 6 and 8, proteins with complex functions in the maintenance and development of endometriosis lesions.

Interleukin 1 is involved in the disease pathogenesis by activating the inflammatory cascade and by spreading the endometriosis implants mediated by pro-inflammatory stimuli, chemokines, grow factors and angiogenic factors.

Interleukin 6 is an important mediator of the acute phase of inflammation and angiogenesis during folliculogenesis and forming decidua. It is found in increased amounts in the peritoneal fluid of women with endometriosis and correlates with the severity of the disease.

Interleukin-8 is also secreted in increased amounts in the peritoneal fluid of women with endometriosis and its level correlates with the severity of the disease. The important role is played by the receptors CXCR1 and CXCR2. It has been shown that their expression is increased in ectopic endometrial tissue compared to the healthy endometrium.

Key-words: interleukins, endometrium, endometriosis, receptors

Introducere

Endometrioza este o afecțiune ginecologică frecvent întâlnită, la aproximativ 10% dintre femeile de vârstă reproductivă și reprezintă cauză majoră de durere abdominală, dismenoree, dispareunie și infertilitate [19].

Conform celei mai acceptate teorii, endometrioza (cel puțin forma peritoneală) este dată de refluxul tubar al sângelui menstrual în cavitatea peritoneală [23].

Etiologia endometriozei este încă neelucidată complet dar pare a implica un complex de factori genetici, ambientali, hormonal și imunologici [20]. Afecțiunea este asociată cu un proces imuno-inflamator cronic însoțit de infiltrat leucocitar și secreție de citokine care se dezvoltă în cavitatea peritoneală la nivelul țesutului endometrial ectopic.

Studii recente au demonstrat că macrofage activate se găsesc în număr crescut în lichidul peritoneal al femeilor cu endometrioza. Acestea secretă numeroase molecule care contribuie la implantarea celulelor endometriale și la

dezvoltarea afecțiunii. În afara hormonilor ovarieni, creșterea și menținerea țesutului endometrial este întreținută de citokine și factori de creștere: IL1, 6, 8, TNF α , VEGF, HGF.

Chemokinele

Chemokinele, o subclasă a superfamiliei de citokine, sunt polipeptide mici produse de diferite tipuri celulare incluzând: celule ale sistemului imun, celule mezoteliale, stroma endometrială, celule glandulare și trofoblast (Kayisli și colaboratorii 2002).

Chemokinele sunt implicate în numeroase procese printre care: chemotaxie, angieneză, proliferare celulară, diferențiere și apoptoză celulară. Se pare că sunt implicate în procese reproductive precum: ovulație, menstruație, remodelare endometrială și implantare [1]. Moleculele se leagă de receptorii lor membranari pentru a și putea exercita funcțiile și nivelul receptorilor lor modulează o parte din efectele lor.

Interleukina 1 (IL1) chemokină proinfla-

matorie majoră, eliberată majoritar de către macrofage dar și de monocitele din sângele periferic, se pare că joacă un rol esențial în endometrioză prin activarea cascadei inflamatorii și prin propagarea implantelor endometrioze mediate de stimuli proinflamatori, sinteză de chemokine, factori de creștere și factori angiogenici [2].

IL1 are doi receptori cunoscuți: IL1R1 și IL1R2 cât și un receptor antagonist IL1Ra care concurează cu IL1 pentru legarea IL1R1. Activarea celulară prin IL1 constă în legarea sa de suprafața celulară prin IL1R1 care împreună cu proteina accesorie IL1R este capabilă să transducă semnalul activator.

IL1R2 a fost descris ca un inhibitor natural al IL1 și s-a demonstrat că scade în țesuturile endometriale ectopice la femeile cu endometrioză comparativ cu femeile sănătoase [3] în timp ce IL1R1 crește în aceste țesuturi[4].

În studiul din 2007, Akoum și colaboratorii au demonstrat că există un dezechilibru marcat între IL1R1 și IL1R2 la nivelul țesuturilor ectopice endometriale, prin niveluri crescute de IL1R1 comparativ cu niveluri foarte scăzute de IL1R2. Acest lucru poate avea semnificații interesante, de unde concluzia că în țesuturile ectopice endometriale efectele IL1 sunt mai puțin contrabalansate și răspunsul proinflamator este marcat.

X Zhang și colaboratorii (2007) în studiul lor au determinat nivelul IL-1 α în lichidul peritoneal și în serul pacientelor cu endometrioză. Lichidul peritoneal a fost recoltat în timpul intervențiilor laparoscopice de la 118 paciente cu și fără endometrioză. Nivelul IL-1 α determinat din lichidul peritoneal s-a dovedit a fi mult mai scăzut la pacientele cu endometrioza. Cu cât severitatea endometriozei a fost mai mare cu atât nivelul IL-1 α a fost mai mic în lichidul peritoneal. Nu s-au observat diferențe între nivelul IL-1 α determinată în ser la pacientele cu endometrioză față de cele sănătoase^[1].

Metaloproteinaze matriceale specifice (MMP) sunt cunoscute ca având un rol important în inițierea sângerării menstruale dar s-a demonstrat că intervin și în implantarea și invazia ulterioară a celulelor endometriale ectopice. Ria și colaboratorii (2002) [22], au obținut niveluri crescute de MMP2 și MMP9 în endometrul ectopic la pacientele cu endometrioză

comparativ cu femeile sănătoase. În 2001 Cox și colaboratorii au obținut niveluri crescute de MMP3 în țesuturile endometriale ectopice [6].

Deși eliberarea de IL1 α pare a fi stimulul principal al expresiei MMP1 în timpul menstruației, mecanismul expresiei anormale de MMP1 în țesuturile ectopice endometriale nu este încă foarte bine cunoscut. G. Hudelist și colaboratorii (2005)[12] în studiul lor au analizat relația dintre eliberarea de IL1 α și MMP1 la nivelul țesuturilor endometriale ectopice. Au folosit ca tehnică biopsia de țesuturi prelevate laparoscopic de la 37 de femei cu endometrioză și de la 37 de femei cu alte afecțiuni decât endometrioza pe care le-au studiat prin tehnici de imunohistochimie.

Astfel au putut demonstra că țesutul endometrial ectopic obținut de la pacientele cu endometrioză prezintă niveluri crescute de IL1 α și MMP1 comparativ cu femeile sănătoase și se pare că secreția de MMP1 este mediată citokinic probabil prin IL1 α .

Cât despre IL1 β , în studiul lor Katz și colaboratorii (2002)[14] au demonstrat o creștere marcată a expresiei MIF (factor inhibitor al migrării macrofagelor) în cavitatea peritoneală la pacientele cu endometrioză. În continuarea studiului W.-G. Cao și colaboratorii (2005) au demonstrat că IL1 β up-regulează expresia genei MIF și sinteza de proteine în celulele stromale endometriale, prin activarea NF κ B, ceea ce arată că MIF este unul dintre factorii care mediază efectele IL1 în endometru [10].

O altă citokină implicată în etiopatogenia endometriozei este interleukina 6 (IL6). Este o citokină pleiotropică secretată de monocite, limfocite, fibroblaști, celule endoteliale, keratinocite precum și de endometrul ectopic cât și de cel eutopic. Este un important mediator de fază acută în inflamații și angiogeneză în timpul foliculogenezei și a formării deciduei [12]. Este întâlnită în cantități crescute în lichidul peritoneal al femeilor cu endometrioză și se corelează cu severitatea sa^[10].

Iwabe și colaboratorii (2003) [13] au descoperit concentrații serice de IL6 mai mari la pacientele cu endometrioame care au scăzut după intervenții laparoscopice sau tratament cu agoniști de GnRH[16]. Slater și colab. (2005) [24] au demonstrat că IL6 se găsește în concentrații crescute de până la 2.4 ori în serul pacientelor cu endometrioză [17].

S. Martínez și colaboratorii (2007) au studiat nivelul IL6 în serul pacientelor cu diferite grade de endometrioză comparativ cu cel al femeilor sănătoase. Au studiat un lot de 119 femei care au suferit intervenții laparoscopice dintre care: 38 de femei la care nu s-a descoperit nici o patologie ginecologică, 47 de femei cu endometrioză dintre care 11 cu formă ușoară sau medie și 36 cu formă medie-severă, 13 cu mioame uterine și 21 cu patologie ovariană benignă. Nivelul seric al interleukinei 6 s-a dovedit a fi mult mai mare la femeile cu endometrioză ușoară sau medie comparativ cu cel al femeilor sănătoase sau suferind de alte afecțiuni ginecologice și chiar față de femeile cu formă medie-severă de endometrioză. [18]

În urma concluziilor obținute, autorii propun folosirea IL6 ca marker în stadiile ușoare sau medii de endometrioză. Pe de altă parte se propune folosirea CA 125 ca marker în stadiile medii-severe de endometrioză. CA 125 este o glicoproteină prezentă în țesutul fetal și absentă în țesutul adult dar cu valori crescute în diferite afecțiuni ginecologice benigne sau maligne, în special când sunt prezente procese inflamatorii sau aderențiale așa cum se întâlnesc în endometrioză [10].

Khaleque Newaz Khan și colaboratorii (2005) în lucrarea lor au studiat expresia genei și proteinei HGF (factor de creștere hepatocitar) în celulele endometriale ectopice sub influența IL 6 și TNF α . Celule stromale reactive la Vimentin au fost izolate din endometrul eutopic și ectopic a 18 femei cu endometrioză și a 12 femei fără endometrioză. Expresia HGF a fost studiată prin RT-PCR și imunohistochimie. În urma studiului efectuat s-a observat: producția de HGF în celulele stromale a fost crescută semnificativ după stimularea cu IL6 și TNF α , comparativ cu celulele nestimulate. Producția de HGF la nivelul celulelor stromale ale endometrului eutopic la femeile cu endometrioză este mult crescută față de cele sănătoase. În concluzia studiului: IL6 și TNF α sunt implicate în producția de HGF la nivelul celulelor stromale ale endometrului și par a fi implicate în dezvoltarea endometriozei printr-un mecanism autocrin [16].

Interleukina 8 (IL 8) este o chemokina secretată de o serie de celule precum: monocite, fibroblaști, celule mezoteliale, celule endometriale, celule endometriozeice și induce che-

motaxia neutrofilelor, are activitate angiogenică crescută și are capacitatea de a promova creșterea celulelor endometriale [18]. Are rol de factor de creștere autocrin la nivelul endometrului și există un feedback pozitiv care pare a fi important în progresia leziunilor endometriozeice [18]. Interleukina stimulează atașarea celulelor endometriale la matricea extracelulară ceea ce stimulează în continuare producția ei.

În studiul lor C. Calhaz- Jorge și colab. (2003) au determinat relația dintre concentrația IL8 în lichidul peritoneal și endometrioză. A fost folosit un lot de 92 de femei dintre care 87 cu infertilitate la care s-a recoltat lichid peritoneal per laparoscopic. Determinarea IL8 s-a făcut cu ajutorul unui imunosorbent legat enzimatic. S-a observat că nivelul IL8 în lichidul peritoneal a fost semnificativ crescut la pacientele cu forme moderat-severe de endometrioză față de cele sănătoase și chiar față de cele cu forme ușoare sau medii. De asemenea IL8 a fost detectată în concentrație crescută în faza luteală la pacientele cu endometrioză față de cele sănătoase. Rezultatele studiului relevă importanța IL 8 în patogenia endometriozei [24].

CXCR1 și CXCR2 sunt receptori ai IL8. La nivelul neutrofilelor acești doi receptori mediază diferite răspunsuri funcționale ale IL8. Ambii receptori sunt implicați în mecanismul intracelular de secreție a calciului (Ca²⁺), în eliberarea de enzime din granule și chemotaxia ca răspuns la IL*.

Murat Ulukus și colaboratorii (2004) în studiul lor au încercat să determine expresia și localizarea receptorilor CXCR1 și CXCR2 ai IL8 la nivelul țesutului endometrial ectopic și eutopic la femeile cu endometrioză comparativ cu cele sănătoase. S-a observat că la nivelul endometrului sănătos expresia receptorilor CXCR1 și CXCR2 este cam aceeași în fazele proliferativă și secretorie. Expresia CXCR1 la nivel stromal a fost mai mică decât cea la nivel epitelial și nu s-a observat nici o expresie CXCR2 la nivel stromal. La nivelul endometrului eutopic al femeilor cu endometrioză comparativ cu cel al femeilor fără endometrioză s-a observat o creștere a expresiei receptorilor CXCR2 în ambele faze ale ciclului menstrual și o creștere a expresiei CXCR1 în faza proliferativă. Expresia ambilor receptori s-a demonstrat a fi crescută la nivelul țesutului endometrial ectopic comparativ cu endometrul normal

[25]. Aceste teorii relevă implicare IL8 și a receptorilor săi în patogenia endometriozei.

Discuții

Deși endometrioza este considerată o afecțiune ginecologică benignă, câteva aspecte fiziopatologice aseamănă leziunile endometrioze cu comportamentul țesutului malign [28]. Asemănător carcinoamelor, celulele endometriale sunt capabile să invadeze împresurând țesuturile și distrugând matricea extracelulară, ducând la simptome clasice precum dureri pelvine, dispareunie sau infertilitate [8]. Conform unor studii recente țesutul ectopic endometrial diferă de cel eutopic prin rata de proliferare, nivelul de hormoni steroidieni și markeri ai apoptozei.

Mecanismul exact al creșterii și dezvoltării celulare stromale ectopice este încă necunoscut. Câteva studii relevă faptul că endometrioza este asociată cu alterare a funcției imune, observată în special la nivelul cavității peritoneale. Cavitatea peritoneală a femeilor afectate de endometrioza conține o serie de celule ale sistemului imun și produși ai lor: macrofage activate în număr crescut care secretă citokine și factori de creștere în titruri crescute comparativ cu femeile sănătoase.

Pe lângă efectul ambientului peritoneal asupra dezvoltării endometriozei, mulți autori susțin că endometrul eutopic prezintă expresii alterate observate la nivelul implanturilor ectopice, care nu au fost găsite la femeile sănătoase. Studii recente relatează expresia alterată a mai multor proteine: integrine $\alpha\gamma\beta3$, aromataza, HOXA 10, HOXA 11, citokine și factori de creștere care sunt implicate în mod normal în multiple procese reproductive: menstruație, remodelarea endometrului și prepararea endometrului pentru implantarea blastocistului.

Interleukinele 1, 6, 8, 10, leptina, MCP1 și VEGF sunt crescute în lichidul peritoneal al femeilor cu endometrioza și o parte din ele (IL6, MCP1, VEGF) se corelează cu severitatea bolii.

Interleukina 1 joacă un rol esențial în endometrioza prin activarea cascadei inflamatorii și prin propagarea implantelor endometrioze mediate de stimuli proinflamatori, sinteză de chemokine, factori de creștere și factori angiogenici.

Receptorii IL1R1 și IL1R2 ai IL1 se găsesc într-un dezechilibru marcat la nivelul

țesuturilor ectopice endometriale, prin niveluri crescute de IL1R1 comparativ cu niveluri foarte scăzute de IL1R2, de unde reiese că în țesuturile ectopice endometriale efectele IL1 sunt mai puțin contrabalansate și răspunsul proinflamator este marcat.

În ceea ce privește IL1 α pare a fi stimulul principal al expresiei MMP1 (metaloproteinaza matriceala specifică) în timpul menstruației, proteinaza cu rol important în menținerea sângerării menstruale dar și în implantarea și invazia celulelor endometriale ectopice. Astfel s-a putut demonstra că țesutul endometrial ectopic obținut de la pacientele cu endometrioza prezintă niveluri crescute de IL1 α și MMP1 comparativ cu femeile sănătoase și se pare că secreția de MMP1 este mediată citokinic probabil prin IL1 α .

Interleukina 6 este un important mediator de fază acută în inflamații și angieneză în timpul foliculogenezei și a formării deciduei. Este întâlnită în cantități crescute în lichidul peritoneal al femeilor cu endometrioza și se corelează cu severitatea sa.

Prin mai multe studii s-a demonstrat că nivelul seric al IL6 este mult mai mare la femeile cu endometrioza ușoară sau medie comparativ cu cel al femeilor sănătoase sau suferind de alte afecțiuni ginecologice și chiar față de femeile cu formă medie-severă de endometrioza. În urma concluziilor obținute s-a propus folosirea IL6 ca marker în stadiile ușoare sau medii de endometrioza.

IL 8 este o chemokină proinflamatorie și este secretată de diferite tipuri celulare precum macrofage, celule mezoteliale peritoneale, trofoblast și celule endometriale. Participă atât la procese fiziologice cât și patologice reproductive. Este secretată în cantitate crescută în lichidul peritoneal al femeilor cu endometrioza și nivelul său se corelează cu severitatea bolii.

S-a observat că nivelul IL8 în lichidul peritoneal a fost semnificativ crescut la pacientele cu forme moderat-severe de endometrioza față de cele sănătoase și chiar față de cele cu forme ușoare sau medii. De asemenea IL8 a fost detectată în concentrație crescută în faza luteală la pacientele cu endometrioza față de cele sănătoase.

În ceea ce privește receptorii CXCR1 și CXCR2 ai IL8, se pare că expresia CXCR2 la nivelul endometrului eutopic al femeilor cu

endometrioză este crescută în ambele faze ale ciclului menstrual iar expresia CXCR1 este crescută doar în faza proliferativă. Expresia ambilor receptori s-a demonstrat a fi crescută la nivelul țesutului endometrial ectopic comparativ cu endometrul normal.

Concluzie

Lucrarea de față sintetizează rolul unora dintre cele mai implicate citokine în etiopatogenia endometriozei: IL1, 6, 8, proteine cu funcții complexe în implantarea și dezvoltarea țesutului endometrial ectopic. Propunem folosirea interleukinelor ca markeri în stadiile ușoare și medii de endometrioză.

Bibliografie

- [1] Arici A., Oral E., Bukulez O. et al.: The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil. Steril.* 1996; 65: 603–607.
- [2] Akoum A., Akoum M. Al., Lemay A., Maheux R., Leboeuf M.: Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain; *Fertil Steril* 2008; 89(6): 1618-24
- [3] Akoum A., Jolicœur C., Kharfi A., Aubé M.: Decreased Expression of the Decoy Interleukin-1 Receptor Type II in Human Endometriosis. *Am J Pathol.* 2001; 158:481-489.
- [4] Akoum A., Lawson C., Herrmann C.-Lavoie I., Maheux R.: Imbalance in the expression of the activating type I and the inhibitory type II interleukin 1 receptors in endometriosis; *Human Reproduction* 2007; 22(5):1464–1473, doi:10.1093/humrep/dem021
- [5] Bellehumeur C., Blanchet J., Fontaine J.Y., Bourcier N., Akoum A.: Interleukin 1 regulates its own receptors in human endometrial cells via distinct mechanisms; *Hum. Reprod* 2009; 24(9): 2193-204.
- [6] Bersinger N.A., Roten S. von, Wunder D.M., Raio L., Dreher E., Mueller M.D.: PAPP-A and osteoprotegerin, together with interleukin-8 and RANTES, are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis; *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(1): 103-8
- [7] Bilotas M., Meresman G., Buquet R., Sueldo C., Baranao R.I. : Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls; *Reprod Immunol* 2010; Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Vuelta de Obligado 2490, C1428ADN Buenos Aires, Argentina.
- [8] Calhaz-Jorge C., Costa A.P., Santos M.C., Palma-Carlos M.L.: Peritoneal Fluid concentrations of interleukin-8 in patients with endometriosis depend on the severity of the disorder and are higher in the luteal phase; *Human Reproduction* 2003; 18(3): 593±597, DOI: 10.1093/humrep/deg122
- [9] Calhaz-Jorge C., Costa A.P., Santos M.C., Palma-Carlos M.L.- Peritoneal Fluid concentrations of interleukin-8 in patients with endometriosis depend on the severity of the disorder and are higher in the luteal phase; *Human Reproduction* 2003; 18(3): 593±597, DOI: 10.1093/humrep/deg122
- [10] Cao W.-G., Morin M., Metz C., Maheux R., Akoum A - Stimulation of Macrophage Migration Inhibitory Factor Expression in Endometrial Stromal Cells by Interleukin 1, beta Involving the Nuclear Transcription Factor NFkB1; *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 2005; 73: 565–570 DOI 10.1095/biolreprod.104.038331
- [11] Chae S.J., Lee G.H., Choi Y.M., Hong M.A., Kim J.M., Lee K.S., Ku S.Y., Moon S.Y.: Intercellular Adhesion Molecule-1 and Interleukin-6 Gene Polymorphisms in Patients with Advanced-Stage Endometriosis; *Gynecol Obstet Invest*, 2010; 70(1): 34-39 (Abstract)
- [12] Hudelist G., Lass H., Keckstein J., Walter I., Wieser F., Wenzl R., Mueller R., Czerwenka K., Kubista E., Singer C.F.: Interleukin 1a and tissue-lytic matrix metalloproteinase-1 are elevated in ectopic endometrium of patients with endometriosis; *Human Reproduction* 2005; 20(6.6): 1695–1701, doi:10.1093/humrep/deh794
- [13] Iwabe T., Harada T., Tsudo T., et al.: Tumor necrosis factor- α promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:824–9.
- [14] Kats R., Collette T., Metz C.N., Akoum A. Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:69–76.
- [15] Kayisli U.A., Mahutte N.G., Arici A.: Uterine chemokines in reproductive

- physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol* 2002; 47:213–221
- [16] Khan K. N., Masuzaki H., Fujishita A., Kitajima M., Hiraki K., Sekine I., Matsuyama T., Ishimaru T. : Interleukin-6 and tumour necrosis factor – mediated expression of hepatocyte growth factor by stromal cells and its involvement in the growth of endometriosis; *Human Reproduction* 2005; 20(10): 2715–2723, 2005 doi:10.1093/humrep/dei156
- [17] Lawson C., Bourcier N., Al-Akoum M., Maheux R., Naud F., Akoum A.: Abnormal interleukin 1 receptor types I and II gene expression in eutopic and ectopic endometrial tissues of women with endometriosis; *Reprod Immunol* 2008; 77(1): 75-84.
- [18] Martínez S., Garrido N., Coperias J.L., Pardo F., Desco J., García-Velasco J.A., Simón C., Pellicer A.- Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal–mild endometriosis; *Human Reproduction* 2007; 22(3): 836–842, 2007 doi: 10.1093/humrep/del419
- [19] Moga M – Ginecologie, Ed. Universității Transilvania, Brașov, 2004; pg 69-80
- [20] Moga M. - Obstetrica-Ginecologie, Ed. Universității Transilvania din Brașov, 2010 pg 291-297
- [21] Ponce C., Torres M., Galleguillos C., Sovino H., Boric M.A., Fuentes A., Johnson M.C.: Nuclear factor kappaB pathway and interleukin-6 are affected in eutopic endometrium of women with endometriosis; *Reproduction* 2009; 137(4): 727-37. (Abstract)
- [22] Ria R., Loverro G., Vacca A. et al : Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 agree with progression of ovarian endometriomas. *Eur J Clin Invest* 2002;32:199–206
- [23] Sampson J.A.: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 14:422, 1927
- [24] Slater M., Cooper M., Murphy C.R. - Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma; a Department of Anatomy and Histology, School of Medical Sciences, Anderson Stuart Building F13, The University of Sydney, NSW, Australia Department of Endoscopic Surgery, King George V Hospital, Sydney, NSW, Australia doi:10.1016/j.acthis.2006.01.004
- [25] Somigliana E., Vigano P., Tirelli A.S., Felicetta I., Torresani E., Vignali M., Blasio A.M.Di - Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions; *Human Reproduction* 2004; 19 (8):1871–1876, 2004 DOI: 10.1093/humrep/deh312
- [26] Ulukus M., Ulukus E.C., 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* 2009; 91(3): 687-93.
- [27] Ulukus M., Ulukus E.C., Seval Y., Zheng W., Arici A. - Expression of interleukin-8 receptors in endometriosis; *Human Reproduction* 2005; 20(3): 794–801, doi:10.1093/humrep/deh675
- [28] Zhang X., Wen J., Deng L., Lin J.: Decreased levels of peritoneal interleukin-1 receptor antagonist in patients with endometriosis and disease-related dysmenorrhea; *Fertil Steril* 2007; 88(3): 594-9.