

Endometriosis: Tinjauan Perangai Immunopatobiologi sebagai Modalitas Baru untuk Menegakkan Diagnosis Endometriosis Tanpa Visualisasi Laparoskopi (Kajian Pustaka)

W. HADISAPUTRA

*Divisi Kesehatan Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

Tujuan: Meninjau perangai imunopatobiologi penderita endometriosis sebagai modalitas baru untuk menegakkan diagnosis endometriosis tanpa visualisasi laparoskopi.

Rancangan/rumusan data: Tinjauan pustaka.

Kesimpulan: Endometriosis bisa dilihat sebagai proses inflamasi pelvis dengan perubahan fungsi sel yang berkaitan dengan kekebalan dan jumlah makrofag aktif yang meningkat dalam cairan peritoneum yang mensekresi berbagai produk lokal, seperti faktor pertumbuhan dan sitokin. Meningkatnya sitokin dan faktor-faktor lain dalam cairan peritoneum diikuti dengan meningkatnya faktor-faktor serupa, seperti CRP, SAA, TNF- α , MCP-1, IL-6 dan CCR1, dalam darah tepi pada penderita endometriosis. Monosit CD44+ dan CD14+ meningkat secara bermakna, sementara limfosit T CD3+ dan limfosit B CD20+ menunjukkan pengurangan sedikit tetapi bermakna dalam darah tepi penderita endometriosis. Ini menunjukkan bahwa endometriosis dapat dilihat sebagai penyakit lokal dengan manifestasi, sub-klinis sistemik.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2007; 31-3: 180-4]

Kata kunci: endometriosis, faktor inflamasi, sitokin, sel darah putih

Objective: To explore the appearance of immunopathobiologic in women suffering of endometriosis, as new modality to establish diagnostic of endometriosis without laparoscopies view.

Design/data identification: The literature review.

Conclusion: Endometriosis is a pelvic inflammatory process with altered function of immune-related cells and increased number of activated macrophages in the peritoneal environment that secrete various local products, such as growth factors and cytokines. The elevation of cytokines and other factors in the peritoneal fluid is accompanied by the elevation of similar factors, such as CRP, SAA, TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-8 and CCR1, in the peripheral blood of patients with endometriosis. CD44+ and CD14+ monocytes are significantly increased, while CD3+ T lymphocytes and CD20+ B lymphocytes show modest, but significant decrease in peripheral blood of women with endometriosis. This indicates that endometriosis could be viewed as local disease with systemic subclinical manifestations.

[Indones J Obstet Gynecol 2007; 31-3: 180-4]

Keywords: endometriosis, inflammation cytokines, white blood cells

PENDAHULUAN

Endometriosis merupakan suatu penyakit ginekologi jinak yang mengenai 10% perempuan usia reproduksi, dan didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan endometrium di luar rongga uterus. Implan endometriosis menyebar paling umum pada permukaan viseral dan peritoneum rongga pelvis. Dikaitkan dengan nyeri dan infertilitas, endometriosis merupakan suatu penyakit yang membingungkan dan sebagai masalah bagi wanita usia reproduksi. Meskipun merupakan salah satu dari penyakit ginekologi yang paling sering dijumpai, patofisiologinya sampai saat ini masih kontroversi.¹⁻⁴

Terdapat suatu anggapan bahwa endometriosis adalah suatu proses inflamasi pelvik dengan pe-

rubahan fungsi dari sel-sel yang berkaitan dengan kekebalan dalam lingkungan peritoneum. Beberapa peneliti mendukung konsep ini, yang menunjukkan bahwa cairan peritoneum penderita endometriosis mengandung jumlah makrofag aktif yang meningkat yang mensekresi berbagai produk lokal, seperti faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin. Di samping itu, peneliti lain melaporkan peningkatan sitokin dalam cairan peritoneum, dengan demikian menandakan bahwa sitokin ini mungkin penting bagi perkembangan endometriosis serta kaitannya dengan infertilitas. Lebih jauh lagi, dilaporkan bahwa terdapat peningkatan berbagai sitokin dalam serum penderita endometriosis.⁵⁻⁸

Baku emas untuk mendiagnosis endometriosis adalah laparoskopi. Beratnya penyakit bervariasi,

dikategorikan menurut klasifikasi *American Fertility Society* (AFS) ke dalam empat kelompok yang menunjukkan penyakit minimal hingga berat, stadium I-IV. Biasanya terdapat suatu korelasi antara beratnya penyakit dan keluhan klinis. Lebih jauh lagi, penyakit tersebut dapat ditemukan pada pasien-pasien yang asimtomatik. Upaya besar telah dilakukan untuk mencari metode diagnosis yang non-invasif.^{1,2}

Mengingat semua perubahan dalam sel dan gambaran sitokin pada cairan peritoneum, tidak diragukan bahwa endometriosis melibatkan inflamasi lokal. Meskipun demikian, dapat disimpulkan, berdasarkan pada sitokin dan perubahan sel darah tepi, bahwa endometriosis berkaitan dengan suatu inflamasi sub-klinis? Serta, apakah perubahan-perubahan tersebut cukup bermakna untuk digunakan sebagai alat diagnostik endometriosis secara non-invasif?⁹⁻¹²

Tulisan ini membahas perubahan-perubahan dari protein pada fase inflamasi akut, sitokin pro-inflamasi dan sel-sel imun pada darah tepi, dan kemungkinan penggunaannya sebagai modalitas baru dalam menegakkan diagnosis endometriosis.

C-Reactive Protein (CRP) dan Serum Amyloid A (SAA)

CRP dan SAA adalah fase inflamasi akut, dilukiskan sebagai penanda tidak langsung dari intensitas penyakit yang melibatkan proses inflamasi. Peningkatan CRP pada respon inflamasi akut tampak secara langsung berkaitan dengan besarnya kerusakan jaringan, dan penanda ini telah banyak digunakan dalam penyakit rematik, seperti *rheumatoid arthritis* dan *systemic lupus erythematosus*. SAA diukur melalui suatu reaksi imunoenzimatis, dan dewasa ini penerapan klinisnya berkisar dari amiloidosis sistemik hingga keadaan-keadaan inflamasi lainnya. Protein fase akut dari CRP dan SAA telah diteliti secara luas selama beberapa tahun terakhir. Meskipun demikian, hanya beberapa laporan saja tentang perannya dalam endometriosis.^{1,2} Abrao dan kawan-kawan¹³ melaporkan peningkatan CRP dan SAA dalam serum pasien endometriosis stadium III dan IV yang dibandingkan dengan kontrol sehat. Peningkatan protein-protein ini dengan peningkatan interleukin (IL)-1, IL-6 dan tumor *necrosis factor*, yang juga terdapat dalam endometriosis, mengindikasikan potensi penggunaannya dalam diagnosis penyakit tersebut. Meskipun demikian, CRP dan SAA meningkat dalam proses inflamasi dan sebelum digunakan sebagai alat diagnostik untuk endometriosis, semua proses inflamasi harus disingkirkan.^{14,15}

Diregulasi pada aktivasi, sel T normal mengekspresikan dan mensekresi (RANTES) dan *cognate chemokine receptor 1* (CCR1)

RANTES adalah suatu monosit, makrofag, limfosit T, dan *chemoattractant eosinofil in vivo* dan *in vitro* yang selektif dan sangat kuat, yang ditemukan pada awal dekade 1990-an. Konsentrasi cairan peritoneum dari RANTES meningkat pada wanita dengan endometriosis dan konsentrasi tersebut berkorelasi dengan beratnya penyakit. Sekitar 70% dari aktivitas kemotaktik monosit dalam cairan peritoneum penderita endometriosis dimediasi oleh RANTES. CCR1 adalah reseptor kemokin tujuh transmembran bidang protein G yang bergandengan dengan kognat dengan afinitas tinggi untuk RANTES. CCR1 diekspresikan pada permukaan neutrofil/leukosi mononuklir. Sejauh ini, tidak ada laporan data tentang tingkat RANTES pada serum dari pasien endometriosis.¹⁶⁻²⁰

Tumour Necrosis Factor- α (TNF- α)

Tumour necrosis factors (TNF) merupakan sitokin pleiotropik yang memainkan peran penting dalam proses inflamasi. TNF diyakini terlibat dalam banyak proses reproduktif fisiologis dan patologis serta memiliki efek-efek yang menguntungkan dan membahayakan. Kuantitas TNF yang dihasilkan merupakan faktor utama yang mengontrol perannya dalam proses penyakit tersebut.²¹

TNF- α dihasilkan oleh neutrofil, limfosit yang diaktifkan, makrofag dan sel pembunuh alami (NK), dan meningkatkan perlekatan dari sel-sel stroma yang dikultur pada mesothelium. Iwabe dan kawan-kawan mendemonstrasikan bahwa TNF- α merangsang proliferasi dari sel-sel stroma endometriotik melalui induksi gen IL-8 dan ekspresi protein, serta menyimpulkan bahwa TNF- α mungkin merupakan salah satu faktor esensial bagi patogenesis endometriosis. Telah ditunjukkan bahwa wanita dengan endometriosis, konsentrasi TNF- α cairan peritoneum berkorelasi dengan stadium penyakit. Di samping itu, beberapa peneliti melaporkan peningkatan secara bermakna serum TNF- α pada pasien endometriosis dibandingkan dengan kelompok kontrol, khususnya pada stadium awal penyakit yang menunjukkan adanya keterlibatan dan peran yang dimainkan oleh proses inflamasi akut pada stadium-stadium awal ini. Penelitian yang dilakukan pada Babon menunjukkan bahwa pengobatan dengan terapi anti-TNF- α dapat menghambat berkembangnya proses endometriosis.²²⁻²⁴

Monocyte Chemotactic Protein 1 (MCP-1)

MCP-1 merupakan suatu kemotaktik kuat dan faktor aktivasi khusus untuk monosit. MCP-1 disekresi oleh sejumlah jenis sel, termasuk sel endotelial, fibroblast dan leukosit. Konsentrasi dari MCP-1 cukup tinggi dalam cairan peritoneum penderita endometriosis, dan berkorelasi dengan beratnya penyakit tersebut. Konsentrasi yang meningkat dari MCP-1 mungkin berperan dalam pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan endometriosis ektopik tidak saja dengan merangsang makrofag untuk mensekresi faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin, tetapi juga dengan merangsang proliferasi sel endometriosis secara langsung.²⁵

Akoum dan kawan-kawan²⁰, maupun Pizzo dan kawan-kawan menemukan tingkat serum MCP-1 pada pasien endometriosis lebih tinggi secara bermakna daripada kontrol, khususnya pada stadium awal, yang berkurang dengan beratnya penyakit tersebut. Pizzo membuat hipotesa bahwa peningkatan serum MCP-1 (maupun IL-8) yang terlihat dini dapat disebabkan oleh keterlibatan monosit yang bersirkulasi, yang melepaskan jumlah kemokin yang sangat banyak. Ketika penyakit ini berkembang, sintesa kemokin cairan peritoneum meningkat dan peningkatan ini dapat didukung oleh sel-sel endometriosis dan makrofag. Gmyrek dan kawan-kawan²¹ juga melaporkan peningkatan serum MCP-1 dalam darah tepi dari wanita infertil dengan endometriosis. Mengingat bahwa semua wanita dalam kelompok endometriosis pada penelitian mereka adalah infertil, mereka tidak mampu untuk menentukan apakah ekspresi kemokin MCP-1 yang meningkat berkaitan dengan infertilitas atau sebagai akibat perkembangan endometriosis.

Interleukin

Sejauh ini, sebagian besar IL-1, IL-6 dan IL-8 telah diteliti dalam patogenesis endometriosis. Sebagian besar dari penelitian ini meneliti tingkat interleukin dalam cairan peritoneum, tetapi beberapa laporan juga memberikan informasi tentang perubahan-perubahan dari interleukin dalam darah.^{1,2}

IL-1 menginduksi sintesa prostaglandin dan merangsang proliferasi fibroblast, deposisi kolagen dan pembentukan fibrinogen, yang dapat menyumbang pada fibrosis dan pembentukan keterlekatan yang berkaitan dengan endometriosis. Di samping itu, IL-1 merangsang proliferasi sel-B dan produksi antibodi. IL-1 juga merangsang sekresi IL-2 melalui sel-T dan sel NK, yang pada gilirannya menginduksi proliferasi sel NK dan pertumbuhan sel-T. Konsentrasi IL-1 yang tinggi telah ditemukan da-

lam cairan peritoneum penderita endometriosis.¹⁴

IL-6 adalah suatu sitokin pleiotropik yang dihasilkan oleh sejumlah jenis sel, termasuk limfosit, monosit, fibroblast, sel-sel endotelial, keratinosit dan sel-sel mesangial. IL-6 disekresi oleh makrofag sebagai respon terhadap sejumlah zat yang ditemukan dalam cairan peritoneum, termasuk IL-1. IL-6 merupakan aktivator dari makrofag dan meningkatkan proliferasi sel endometriosis. Meskipun demikian, Yoshioka dan kawan-kawan melaporkan bahwa IL-6 menghambat proliferasi sel-sel stroma endometriosis dari fase sekresi. Tetapi pengamatan ini hanya ditemukan dalam endometrium eutopik *in vitro* dan tidak dalam jaringan endometriosis. Konsentrasi IL-6 yang meningkat telah terlihat pada kultur jaringan endometriosis ektopik dan cairan peritoneum penderita endometriosis.^{5,6}

IL-8 merupakan suatu sitokin yang meningkatkan pertumbuhan dan pro-inflamasi, angiogenik yang kuat. Merupakan suatu *chemoattractant* untuk neutrofil dan merangsang ekspresi dari beberapa molekul perlekatan sel. Dapat juga mengaktivasi neutrofil dan karena itu dapat menyumbang pada patogenesis dari penyakit-penyakit inflamasi seperti endometriosis. Dilaporkan konsentrasi IL-8 yang meningkat dalam cairan peritoneum penderita endometriosis, di mana suatu jumlah besar diduga berasal dari makrofag peritoneum. Konsentrasi cairan peritoneum dari IL-8 meningkat seiring dengan beratnya penyakit. Sebaliknya, tingkat serum IL-8 menurun seiring dengan beratnya penyakit, tetapi meskipun begitu lebih tinggi pada pasien endometriosis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sementara penyakit ini berkembang, tingkat IL-8 lokal (yang serupa dengan tingkat MCP-1) dapat meningkat karena aktivitas sekresi yang meningkat dari makrofag peritoneum dan karena pelepasan autokrin dari sel-sel endometriosis.²¹

Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)

ICAM-1 adalah suatu molekul yang diikat membran dan berada dalam keluarga supergen immunoglobulin yang terlibat dalam fungsi imunologik. *Soluble* ICAM-1 (sICAM-1) dihasilkan dengan melepaskan ICAM-1 yang terikat membran. Keterlekatan ICAM-1 mediasi sel-ke-sel adalah sangat penting bagi banyak fungsi imunologik, termasuk sitotoksitas mediasi sel terhadap endometrium. Pada pasien endometriosis, tingkat sICAM-1 dalam cairan peritoneum meningkat, dan ini mengganggu aktivitas sel-sel NK. Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa ICAM-1 yang meningkat merusak aktivitas sel NK dan mempercepat berkembangnya penyakit tersebut. Wu dan kawan-kawan melaporkan

kan konsentrasi yang secara bermakna tinggi dari sICAM-1 dalam serum pasien endometriosis, khususnya mereka dengan stadium penyakit lanjut.

Ditunjukkan bahwa dalam stadium awal penyakit tersebut, pelepasan molekul ICAM-1 yang meningkat dari permukaan sel endometriosis dan/atau sel yang berkaitan dengan imum terjadi di bawah pengaruh sitokin proinflamasi yang meningkat dalam cairan peritoneum. Sebaliknya, stadium lanjut dapat mencerminkan proses inflamasi yang kronis di mana gambaran sitokin yang berbeda menangkai pelepasan dan dengan demikian menghambat pelepasan dari molekul-molekul ini. Hipotesa ini akan menjelaskan kurangnya perbedaan yang bermakna antara pasien-pasien stadium III-IV dan kelompok kontrol.^{1,6,13}

Sel-sel imun

Beberapa laporan menunjukkan bahwa endometriosis berkaitan dengan disfungsi dari sel-sel imun, sebagian besar diteliti dalam rongga peritoneum. Pada wanita sehat, leukosit peritoneum membatasi sel-sel endometriosis ektopik, tetapi pada pasien endometriosis, kemampuan leukosit peritoneum untuk membatasi berkurang secara bermakna. Reaksi berantai dihasilkan, di mana respon dari sel-sel imun meningkatkan implantasi, proliferasi, dan perkembangan sel-sel endometriosis menjadi fokus endometriotik, dan ini pada gilirannya membantu rekrutmen makrofag dan merangsang aktivasinya. Untuk membantu menentukan apakah disfungsi sel-sel imun dapat dikaitkan dengan perubahan dalam jumlah populasi leukosit, beberapa peneliti telah membandingkan rasio populasi leukosit dalam cairan peritoneum pada pasien endometriosis dan wanita sehat.^{3,4,20}

Salah satu perubahan yang paling konsisten dalam cairan peritoneum penderita endometriosis adalah peningkatan konsentrasi makrofag yang diaktivasi. Sebagian besar dari makrofag ini berasal dari monosit darah tepi, bermigrasi melalui dinding endotelial. Populasi monosit yang juga mengekspresikan CD14⁺ dan tingkat CD44 atau HLADR yang tinggi maupun beberapa subset dari monosit CD14⁺ ditunjukkan meningkat secara bermakna dalam darah pasien endometriosis dibandingkan dengan kontrol sehat. Mengingat bahwa CD44 adalah juga molekul perlekatan yang dikenal baik dan memainkan peran menentukan dalam aktivasi dan membawa sel-sel ke tempat inflamasi, maka adalah masuk akal bahwa monosit darah CD14⁺CD44⁺ yang meningkat diaktivasi dan direkrut ke tempat inflamasi dalam rongga peritoneum. Dinyatakan bahwa monosit darah yang diaktivasi dari pasien endo-

metriosis juga dapat meningkatkan perkembangan lesi-lesi endometriosis. Sesuai dengan hipotesa ini, ditunjukkan bahwa proliferasi sel endometriosis meningkat *in vitro* melalui monosit tepi dari pasien-pasien endometriosis dan ditekan oleh monosit darah pada kontrol wanita sehat.

Aktivitas sel NK berkurang dalam cairan peritoneum pada penderita endometriosis, penurunan ini secara bermakna berkaitan dengan meningkatnya stadium penyakit. Di samping itu, sitotoksitas sel NK dalam cairan peritoneum penderita endometriosis stadium III-IV secara bermakna lebih rendah dari pada wanita tanpa endometriosis. Pada penelitian Gagne dan kawan-kawan, jumlah sel NK ditemukan tidak berubah dalam darah pasien-pasien endometriosis dibandingkan dengan kontrol.^{22,24}

KESIMPULAN

Dalam tinjauan ini, telah disajikan sebagian besar modulasi dalam darah tepi pasien endometriosis dan kelompok kontrol. Pada waktu yang sama, dibandingkan modulasi-modulasi ini dengan perubahan dari faktor-faktor yang sama dalam cairan peritoneum. Peran dari faktor-faktor ini dalam cairan peritoneum pada patogenesis endometriosis lebih banyak terungkap.

Tingkat konsentrasi CRP dan SAA yang meningkat dalam darah tepi menunjukkan kemungkinan perannya dalam diagnosis endometriosis. Meskipun demikian, karena juga meningkat dalam proses inflamasi, semua proses inflamasi harus disingkirkan dengan metode diagnostik lain. Berbagai laporan menunjukkan bahwa pasien endometriosis memiliki konsentrasi serum TNF- α dan MCP-1 yang meningkat dibandingkan dengan kontrol. Tingkat serum IL-8 menurun seiring dengan beratnya endometriosis.

Ekspresi CCR1 mRNA dalam leukosit darah tepi yang secara bermakna lebih tinggi pada penderita endometriosis dibandingkan dengan kontrol menunjukkan bahwa pengukuran CCR1 mRNA dapat berfungsi sebagai uji diagnostik yang bermanfaat untuk endometriosis.

Terlihat juga monosit CD44⁺ dan CD14⁺ meningkat secara bermakna dibandingkan dengan kontrol. Di lain pihak, suatu penurunan ringan tetapi bermakna dalam jumlah sel CD3⁺, suatu subset dari limfosit T yang diaktivasi, ditemukan dalam pasien endometriosis dibandingkan dengan kontrol.

Model prediktif ini dapat berfungsi sebagai alat diagnostik untuk mengidentifikasi wanita dengan kemungkinan besar menderita endometriosis. Spesi-

fisitasnya sebesar 95% dan sensitivitas 61%. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menunjukkan apakah suatu gabungan dari beberapa petanda serum dapat bermanfaat untuk uji diagnostik endometriosis.

RUJUKAN

1. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrick K, Hornung D. Is Endometriosis associated with systemic subclinical inflammation: *Gynecol and Obstet Invest* 2006; 62: 139-47
2. Oepomo TD. Peran Interleukin 6 serta Interleukin 8 dalam zaliir peritoneal penderita infertilitas disertai endometriosis dalam proses opoptosis sel granulosa ovarii yang patologis: *Maj Obstet Ginekol Indones* 2005; 29: 16-26
3. Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L, Munch-back R, Rinas AC, Coble DA. Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 42: 704-8
4. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid in patients with endometriosis and its modulation in human mesothelial cells. *Fertil Steril* 1997; 67: 1065-72
5. Punnonen J, Teisala K, Ranta H. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1522-6
6. McLaren J, Dealtry G, Prentice A. Decreased levels of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1307-10
7. Iwabe T, Harada T, Tsudo T. 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
8. Koga K, Osuga Y, Tsutsumi O. Increased concentrations of soluble tumour necrosis factor receptors I and II in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 929-33
9. Pizzo A, Salmeri FM, Ardita FV, Sofo V, Tripepi M, Marsico S. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 82-7
10. Wu MH, Yang BC, Hsu CC, Lee YC, Huang KE. The expression of soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1139-42
11. Kharfi A, Akoum A. Soluble interleukin-1 receptor type II blocks monocyte chemotactic protein-1 secretion by U937 cells in response to peripheral blood serum of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 836-42
12. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351-2
13. Abrao 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: 2523-7
14. Schall TJ, Bacon K, Toy KJ, Goeddel DV. Selective attraction of monocytes and T lymphocytes of the memory phenotype by cytokine RANTES. *Nature* 1990; 347: 669-71
15. 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: 1545-9
16. 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: 163-8
17. Wieser F, Dogan S, Klingel K, Diedrich K, Taylor RN, Hornung D. Expression and regulation of CCR1 in peritoneal macrophages from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83: 1878-81
18. Eisermann J, Cast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988; 50: 573-9
19. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004; 81: 775-9
20. Akoum A, Lemay A, McColl SR, Paradis I, Maheux R, LeGroup d'Investigation en Gynecologic. Increased monocyte chemotactic protein-1 level and activity in the peripheral blood of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1620-5
21. Gmyrek GB, Sozanski R, Jerzak M, Chorbak A, Wickiewicz D, Skupnik A, Sieradzka U, Fortuna W, Gabrys M, Chelmonska-Soyta A. Evaluation of monocyte chemotactic protein-1 levels in peripheral blood of infertile women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 199-205
22. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994; 61: 1-11
23. Yoshioka H, Harada T, Iwabe T, Nagano Y, Taniguchi F, Tanikawa M, Terekawa N. Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1088-94
24. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod* 1998; 4: 741-51
25. Gagne D, Rivard M, Page M, Lepine M, Platon C, Shazand K, Hugo P, Gosselin D. Development of a non-surgical diagnostic tool for endometriosis based on the detection of endometrial leukocyte subsets and serum CA-125 levels. *Fertil Steril* 2003; 3280: 876-85