

Markörer som kan påvisa endometrios

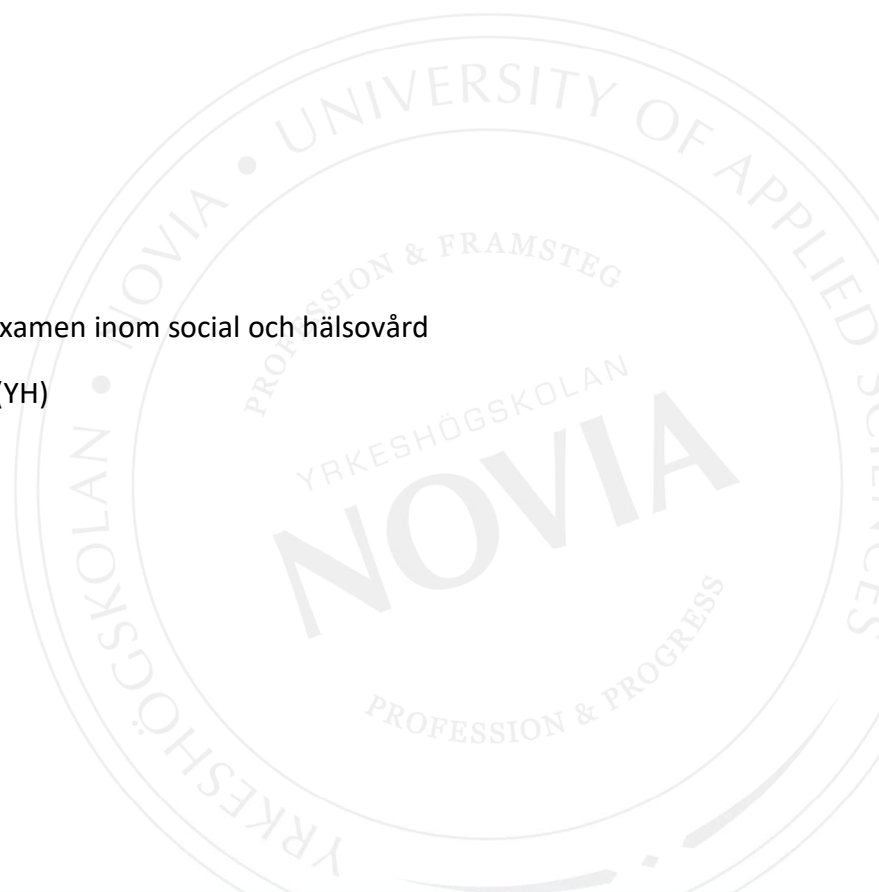
Litteraturöversikt om biomarkörers förekomst vid endometrios

Rebecca Kecklund

Examensarbete för (YH)-examen inom social och hälsovård

Utbildning: Bioanalytiker (YH)

Vasa 2021



EXAMENSARBETE

Författare: Rebecca Kecklund
Utbildning och ort: Bioanalytiker, Vasa
Handledare: Camilla Ribacka

Titel: Markörer som kan påvisa endometrios

Datum: 25.11.2021

Sidantal: 42

Bilagor: -

Abstrakt

Syftet med detta examensarbete var att samla information kring den nyaste forskningen av biomarkörer, för att kunna påvisa endometrios. Endometrios är en benign gynekologisk sjukdom, som drabbar cirka 10% av alla fertila kvinnor. Sjukdomen drabbar kvinnorna både fysiskt och psykiskt. Sjukdomen karaktäriseras av svåra buksmärter. Det kan ta upp till 11 år från att symtomen börjat tills man fått en diagnos, eftersom det idag krävs en operation för att diagnostisera sjukdomen. Därför skulle en biomarkör eller en biomarkörspanel underlätta diagnostiseringen.

Frågeställningarna som examensarbetet besvarar, är ifall det förekommer biomarkörer som tyder på endometrios. Är dessa tillräckligt sensitiva och specifika för diagnostisering av sjukdomen? Arbetet besvarar även vilka fördelar denna typ av diagnostisering skulle ha. Frågeställningarna besvaras genom en litteraturöversikt av vetenskapliga artiklar. Litteratursökningen har gjorts från databaserna: PubMed, ScienceDirect, Elsevier, SpringerLink och Google Scholar. Artiklarna som inkluderats i arbetet är fritt tillgängliga i full text på engelska och är utgivna tidigast 2018. Sökorden som användes var *endometriosis*, *biomarkers of endometriosis* och *biomarkers*.

I resultatet beskrivs högkänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP), vaskulär endotel-tillväxtfaktor (VEGF), monocyt-kemoattraherande protein 1 (MCP-1), mikro-RNA, cancerantigen 125 (CA125), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) och paneler av biomarkörer, som tänkbara markörer vid diagnostisering av endometrios.

Språk: Svenska

Nyckelord: endometriosmarkörer, proteinbiomarkörer, genmarkörer, tumörmarkörer, cytokiner

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Rebecca Kecklund

Koulutus ja paikkakunta: Bioanalyytikko, Vaasa

Ohjaaja: Camilla Ribacka

Nimike: Endometriosisin toteamista helpottavat biomerkkiaineet

Päivämäärä 25.11.2021

Sivumäärä 42

Liitteet -

Tiivistelmä

Opinnäytetyön tarkoituksena oli kerätä tietoa uusimmasta biomarkeritutkimuksesta endometriosisin toteamiseen. Endometriosis on hyvänlaatuinen gynekologinen sairaus, noin 10% kaikista hedelmällisistä naisista sairastaa endometriosisiin. Sairaus vaikuttaa naiseen sekä fyysisesti että henkisesti. Ominaista taudille on voimakas vatsakipu. Oireiden alkamisesta diagnoosiin voi kulua jopa 11 vuotta, sillä tällä hetkellä taudin diagnosointiin tarvitaan leikkaus. Siksi biomarkeri tai biomarkeripaneeli helpottaisi diagnoosia.

Opinnäytetyössä vastataan kysymyksiin, onko olemassa endometriosisiin viittaavia biomarkkereita. Ovatko nämä riittävän herkkiä ja spesifisiä sairauden diagnosoimiseksi? Työ vastaa myös siihen, mitä hyötyä tämän tyyppisestä diagnoosista olisi. Kysymyksiin vastataan tieteellisten artikkelien kirjallisuuskatsauksen kautta. Kirjallisuushaku on tehty tietokannoista: PubMed, ScienceDirect, Elsevier, SpringerLink ja Google Scholar. Työhön sisältyvät artikkelit ovat vapaasti saatavilla kokonaisuina tekstinä englanniksi ja niiden julkaisuvuosi on aikaisintaan 2018. Avainsanoina käytettiin *endometriosis*, *biomarkers of endometriosis* ja *biomarkers*.

Tulokset kuvaavat herkkää C-reaktiivista proteiinia (hs-CRP), endoteelikasvutekijää (VEGF), monosyyttien kemotaktista proteiini 1:ä (MCP-1), mikro-RNA:ta, syöpäantigeeniä 125 (CA125), interleukiini-6:ta (IL-6), interleukiini 1β (IL-1β) ja yhdistelmä eri biomarkkereista mahdollisina merkkiaineina endometriosisin toteamiseen.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: endometriosisbiomarkerit, proteiinibiomarkerit, geenibiomarkerit, kasvainbiomarkerit, sytokiinit

BACHELOR'S THESIS

Author: Rebecca Kecklund

Degree Programme: Bachelor of Health Care, Biomedical Laboratory Scientist, Vaasa

Supervisor: Camilla Ribacka

Title: Markers that can detect Endometriosis

Date 25.11.2021

Number of pages 42

Appendices -

Abstract

The purpose of this thesis was to gather information about the latest research on biomarkers, to detect endometriosis. Endometriosis is a benign gynecological disease, affecting about 10% of all fertile women. It affects women both physically and mentally. The disease is characterized by severe abdominal pain. It can take up to 11 years from the onset of symptoms until a diagnosis is made, as surgery is currently required to diagnose the disease. Therefore, a biomarker or a biomarker panel would facilitate the diagnosis.

The questions that this thesis answers are whether there are biomarkers that indicate endometriosis. Are these sensitive and specific enough to diagnose the disease? This thesis also answers what benefits this type of diagnosis would have. The questions are answered through a literature review of scientific articles. The literature search has been done from the following databases: PubMed, ScienceDirect, Elsevier, SpringerLink and Google Scholar. The articles included in this thesis are freely available in full text, in English and are published no earlier than 2018. The keywords used were *endometriosis*, *biomarkers of endometriosis* and *biomarkers*.

The results describe high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), micro-RNA, cancer antigen 125 (CA125), interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 β (IL-1 β) and panels of biomarkers, as possible markers for the diagnosis of endometriosis.

Language: Swedish

Keywords: Biomarkers of endometriosis, Protein biomarkers, Genetic biomarkers, Tumour biomarkers, Cytokines

Innehållsförteckning

1	Introduktion	1
2	Syfte och frågeställningar	2
3	Teoretisk bakgrund	3
3.1	Livmoderns anatomi	3
3.1.1	Uppbyggnad och funktion	3
3.1.2	Endometriet	5
3.2	Menstruationscykeln	7
3.3	Endometriosis	9
3.3.1	Behandling	10
3.3.2	Diagnostisering	12
3.4	Biomarkörer	14
3.4.1	Proteinmarkörer	15
3.4.2	Genmarkörer	17
3.4.3	Tumörmarkörer	18
3.4.4	Cytokiner	19
3.4.5	Panel av biomarkörer	20
4	Metod	20
4.1	Litteratursökning	20
5	Etiska överväganden	22
6	Resultat	22
6.1	Högekänsligt C-reaktivt protein	23
6.2	Vaskulär endotel tillväxtfaktor	23
6.3	Monocytkemoattraherande protein 1	24
6.4	Mikro-RNA	25
6.5	Cancerantigen 125	26
6.6	Interleukinerna IL-6 och IL-1 β	28
6.7	Biomarkörspanel	30
7	Diskussion	32
	Litteraturförteckning	37

1 Introduktion

Vad är endometrios? Vid endometrios förekommer celler som liknar endometriet (livmoderslemhinnan), utanför livmodern. En grupp av endometrieceller, som växer utanför livmoderhålan, kallas för endometrioshärd. Dessa orsakar inflammation, vilket leder till buksmärter, sammanväxningar och ärrbildning hos patienter med endometrios (Endometriosföreningen, 2021).

Endometrios karaktäriseras av att fungerande endometrium existerar på spontana platser utanför livmodern. De kan finnas i bukhinnan, äggledarna och äggstockarna, men kan även i svåra fall förekomma i hjärnan och lungorna (Holzer m.fl., 2020). Det är ungefär 190 miljoner kvinnor i världen som har endometrios, vilket innebär att 10% av alla kvinnor, i fertil ålder drabbas av sjukdomen (World Health Organization (WHO), 2021).

Sjukdomen är en kronisk sjukdom och förknippas med svår smärta vid menstruation. Många har även smärta vid samlag, en uppblåst buk och illamående. En del kvinnor med endometrios är även infertila (WHO, 2021). Endometrios påverkar alltså även kvinnornas psykiska välmående (Abramiuk m.fl., 2020). Detta har en negativ effekt på deras livskvalitet, vilket i sin tur är ett problem för samhället då endometrios är ett av de vanligaste hälsoproblemen hos kvinnor i fertil ålder (Holzer m.fl., 2020). Idag finns det ingen enkel och effektiv metod för att diagnostisera endometrios (Abramiuk m.fl., 2020).

För att kunna fastslå diagnosen, krävs en operation som kallas laparoskopi (Starodubtseva m.fl., 2019). Detta leder till en fördröjd diagnostisering, vilket i sin tur kan minska behandlingseffekten och därmed ge sämre resultat. Endometrioshärdarna kan även sprida sig till andra delar av kroppen, ifall behandlingen inte påbörjas i tid (Irungu m.fl., 2019). Det här är ett stort globalt problem, eftersom det kan ta upp till 11 år innan kvinnorna får diagnostiserat sina buksmärter, från att problemen börjat (Starodubtseva m.fl., 2019).

Enligt World Health Organization (WHO) (2021), behövs mer forskning kring endometrios, för att kunna ge tidig diagnos. En biomarkör eller en panel av biomarkörer skulle effektivisera diagnostiseringen av endometrios på ett icke-invasivt sätt. Man behöver alltså hitta en biomarkör/panel med tillräckligt hög specificitet och sensitivitet för sjukdomen. Ifall detta lyckas, skulle man lättare kunna diagnostisera patienter med normala ultraljud, men som

lider av infertilitet och/eller bäckensmärta. På detta sätt skulle man även kunna förebygga sjukdomens progression.

Avsikten med detta examensarbete är att ge läsaren information kring den nyaste forskningen av biomarkörer, för att kunna påvisa endometrios. Arbetet ska även kunna ge hopp om eventuella diagnostiska möjligheter i framtiden, för alla de kvinnor som kämpar med odiagnostiserad endometrios. Det allra bästa skulle vara ifall ingen kvinna behöver lida av sina smärtor eller infertilitet i många år, innan hon får den hjälp som behövs.

2 Syfte och frågeställningar

Syftet med detta examensarbete är att genom en litteraturoversikt, samla information från den nyaste forskningen kring användningen av biomarkörer, för att kunna påvisa endometrios. Examensarbetet sammanställer en översikt om vetenskapliga forskningsrapporter, där man har undersökt biomarkörers förekomst i olika kroppsvätskor och deras samband med endometrios.

Arbetet görs för att ta reda på ifall man skulle kunna diagnostisera endometrios i kliniska sammanhang, med hjälp av biomarkörer. Följande frågeställningar kommer att behandlas och besvaras i detta arbete:

- Förekommer det biomarkörer som tyder på endometrios?
- Är biomarkörerna tillräckligt sensitiva och specifika för diagnostisering av endometrios?
- Vilka fördelar skulle denna typ av diagnostisering ha, i jämförelse med dagens metoder?

3 Teoretisk bakgrund

Den teoretiska bakgrunden sätter sitt fokus på biomarkörer. Detta kapitel kommer även ta upp uppkomsten av endometriosis, dess symtom och behandling, för att bättre förstå hur biomarkörerna yttrar sig hos endometriospatienter.

Under de senaste åren har det gjorts mycket forskning kring biomarkörer som skulle kunna diagnostisera endometriosis. Dessa studier har undersökt flera olika biomarkörer för att eventuellt kunna ta fram en panel av markörer. På grund av detta kommer fokuset att ligga på endast några av dessa. För att biomarkören ska inkluderas, bör den ha förekommit i flera olika vetenskapliga artiklar. Det har även studerats många olika alternativ till biomarkörspaneler, därför tar arbetet endast upp paneler som innehåller de enskilda biomarkörerna som inkluderats i denna litteraturöversikt. Biomarkörer som den teoretiska bakgrunden tar upp är proteinmarkörer, genmarkörer, tumörmarkörer, cytokiner och paneler av biomarkörer. Den teoretiska bakgrunden kommer även kortfattat formulera inom vilka områden respektive biomarkör används idag.

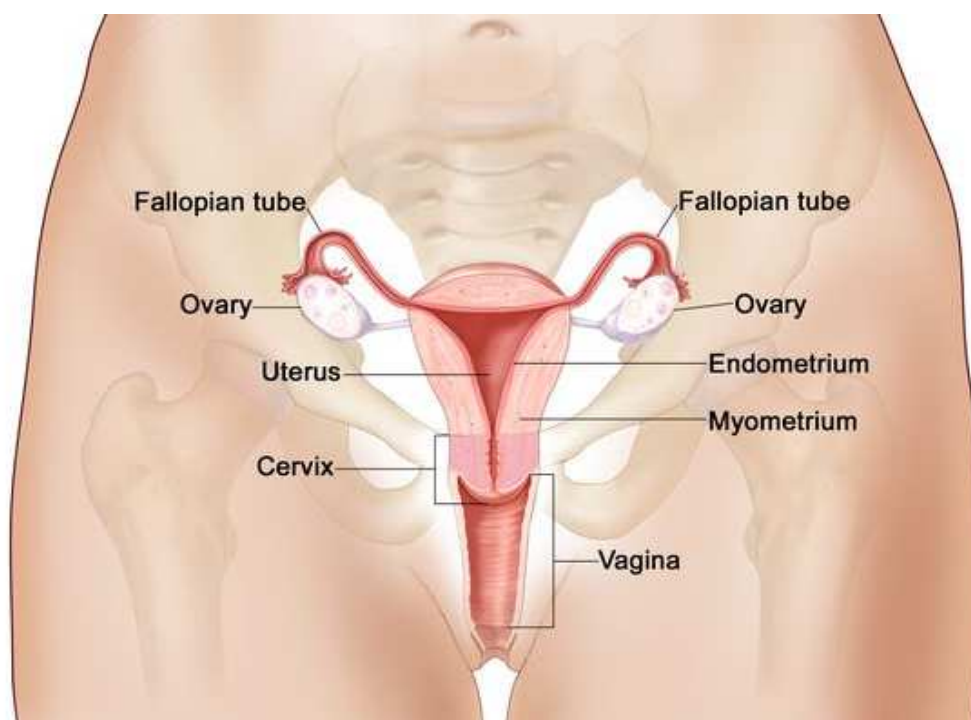
3.1 Livmoderns anatomi

Livmodern (uterus) är ett organ som till storleken är cirka åtta centimeter högt och ungefär fem centimeter brett. Till formatet liknar organet ett päron. Organet ligger ovanför och precis bakom urinblåsan och är anteflekterad (framåtböjd) hos de flesta kvinnor (Nastic & Wagner, 2013). Organets viktigaste funktion är att göra det möjligt för den befruktade äggcellen att implanteras och utvecklas vidare till foster. Livmodern har olika utseenden, beroende på vilken del av menstruationscykeln som pågår i kvinnans kropp.

3.1.1 Uppbyggnad och funktion

Livmodern kan indelas i fyra olika delar, dessa heter *fundus*, *corpus*, *istmus* och *cervix*. *Fundus* är den översta delen av livmodern som tar emot äggledarna. Den centrala och största delen av organet heter *corpus*. *Istmus* är benämningen för ett tunt segment, nära basen av livmodern. *Cervix* eller livmoderhalsen, är organets nedersta del. Det nedersta segmentet av livmoderhalsen buktar ner ungefär en centimeter i vagina (Nastic & Wagner, 2013).

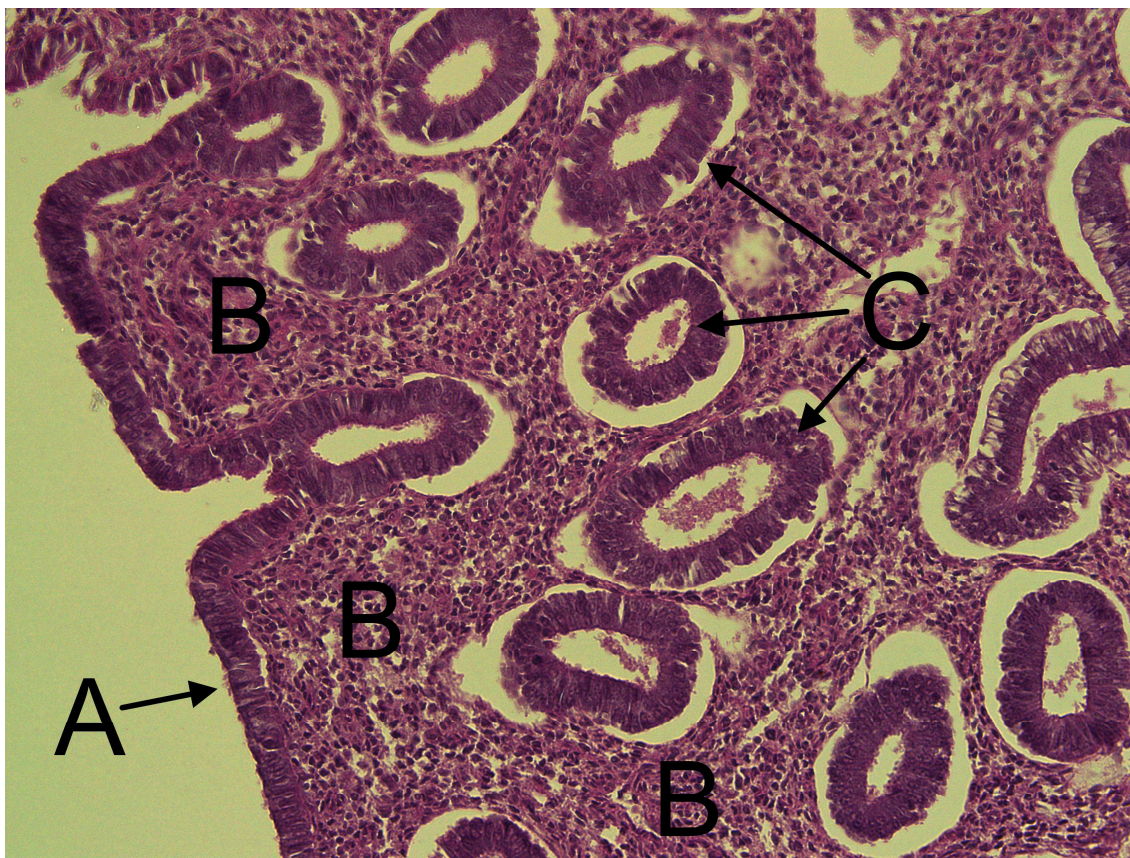
Från bukhinnan utgår tjocka ligament, som fäster livmodern i olika delar av bäckenets ben. Dessa ligament gör att organet hålls på plats i bäckenet. Livmodern gör det möjligt för den befruktade äggcellen att implantera och fortsätta utvecklingen till ett foster. Under denna process ändras delar av livmoderns vägg, för att bilda moderns del av moderkakan. Livmodern består av tjocka lager med glatt muskulatur. Organet har olika utseenden beroende på vilken del av menstruationscykeln, som pågår i kvinnans kropp. Livmoderns vägg består av tre olika lager. Dessa är endometrium, myometrium och perimetrium. Det yttigaste lagret kallas endometrium. Största delen av livmoderns vägg består av myometrium (det mellersta lagret), medan det djupaste lagret av livmoderns vägg kallas perimetrium (Nastic & Wagner, 2013). Det kvinnliga reproduktionssystemets anatomi illustreras nedan (figur 1).



Figur 1. Det kvinnliga reproduktionssystemets anatomi. Figuren illustrerar äggstockarna (*ovaries*), äggledarna (*fallopian tubes*), livmodern (*uterus*), livmoderhalsen (*cervix*) och slidan (*vagina*). Livmoderväggens två av tre lager illustreras. Det yttigaste skiktet av livmoderväggen kallas endometrium och det tjockaste muskulösa skiktet kallas myometrium (National cancer institute, u.å.).

3.1.2 Endometriet

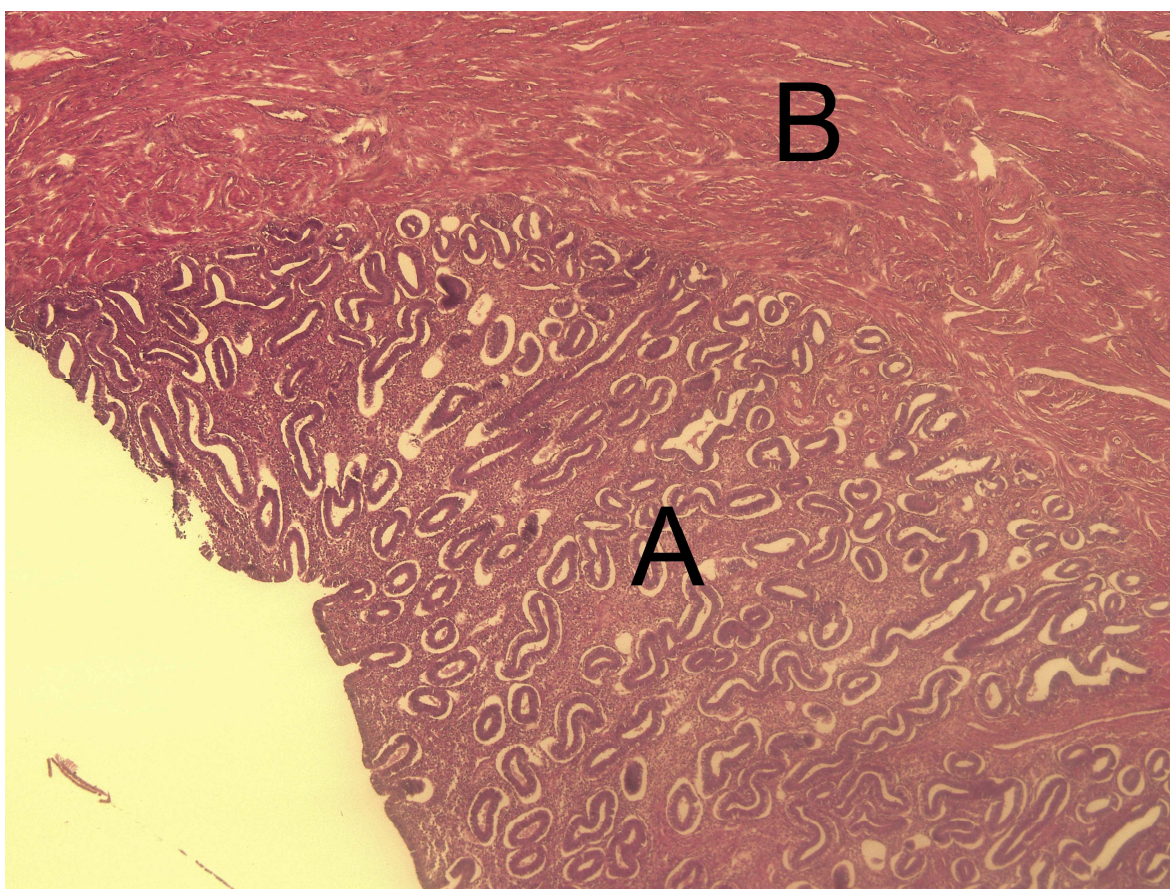
Endometriet består av stroma, körtlar och epitel. Stromat består av fibroblaster och kollagena, samt retikulära och elastiska fibrer. Det består av många kapillärer, eftersom stromat har en rik blodförsörjning. Under en graviditet ändrar stromacellernas utseende, de kallas då för decidualceller. Fibroblasterna i stromat har ett stjärnformat utseende och de har stora, ovala cellkärnor. Endometriets körtlar är enkla tubulära körtlar, med ett litet lumen (hålrum). Epitelet i endometriet är enkelt kubiskt och vilar på ett tunt basalmembran. Mikroskopisk vävnad av livmoderns endometrium presenteras nedan (figur 2). Det förekommer två olika celltyper, sekretoriska celler och cilierade celler, i epitelet (Nastic & Wagner, 2013).



Figur 2. Livmoderns endometrium. A) Enkelt kubiskt epitel. B) Stroma. C) Enkla tubulära körtlar. Förstoring 20x, HE-färgning (Nastic & Wagner, 2013).

Största delen av livmoderns vägg består av myometrium. Myometriet består av ett tjockt lager av glatt muskulatur. De glatta muskelcellerna löper i ett oordnat mönster. Bland muskelbuntarna förekommer små och stora artärer. Myometriet växer kraftigt under en

gravitet, där muskelfibrernas storlek kan öka upp till tio gånger. Figur 3, illustrerar endometriets placering, i förhållandet till myometriets ytligaste del. Perimetriet består av ett tunt lager lucker bindväv. Vävnaden består även av en serosa (tunn hinna som ligger kring inre organ), som täcker livmodern. Myometriet och perimetriet, påverkas inte nämnvärt under kvinnans livstid, men däremot genomgår endometriet förändringar (Nastic & Wagner, 2013).



Figur 3. Livmodervävnad. Figuren visar endometriets placering, i förhållandet till myometriets ytligaste del. A) Endometriet. B) Myometriets ytligaste del. Myometriet består av ett tjockt lager av glatt muskulatur. Förstoring 4x, HE-färgning (Nastic & Wagner, 2013).

Innan puberteten hålls endometriet inaktivt, men under kvinnans reproduktiva ålder, kan vävnaden indelas i två olika funktionella lager. Dessa är *stratum functionale* och *stratum basale*. *Stratum functionale* ligger direkt mot lumen av uterus och är det ytligaste lagret. Under varje menstruationscykel, stöts detta lager bort. *Stratum basale* ligger mot

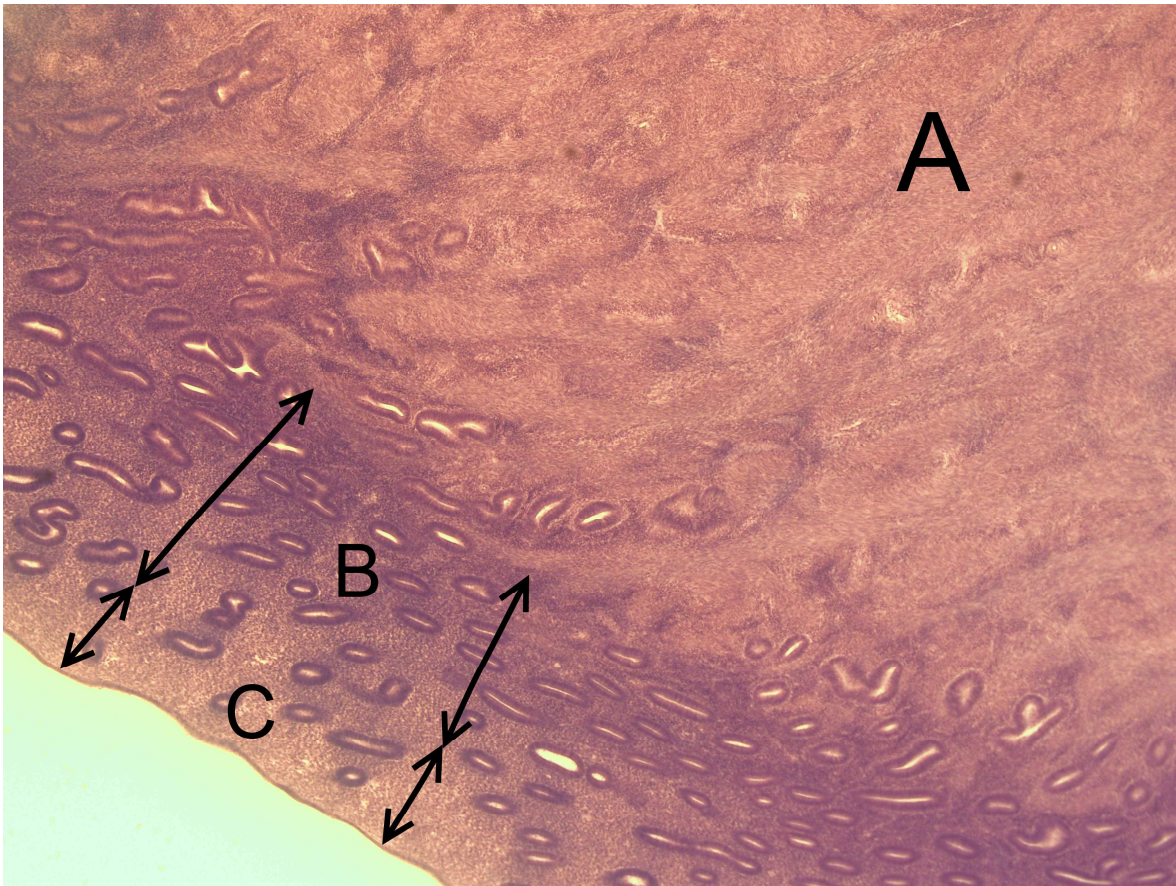
myometriet och är det innersta lagret. Vävnaden återbildar *stratum functionale* före varje ägglossning (Nastic & Wagner, 2013).

3.2 Menstruationscykeln

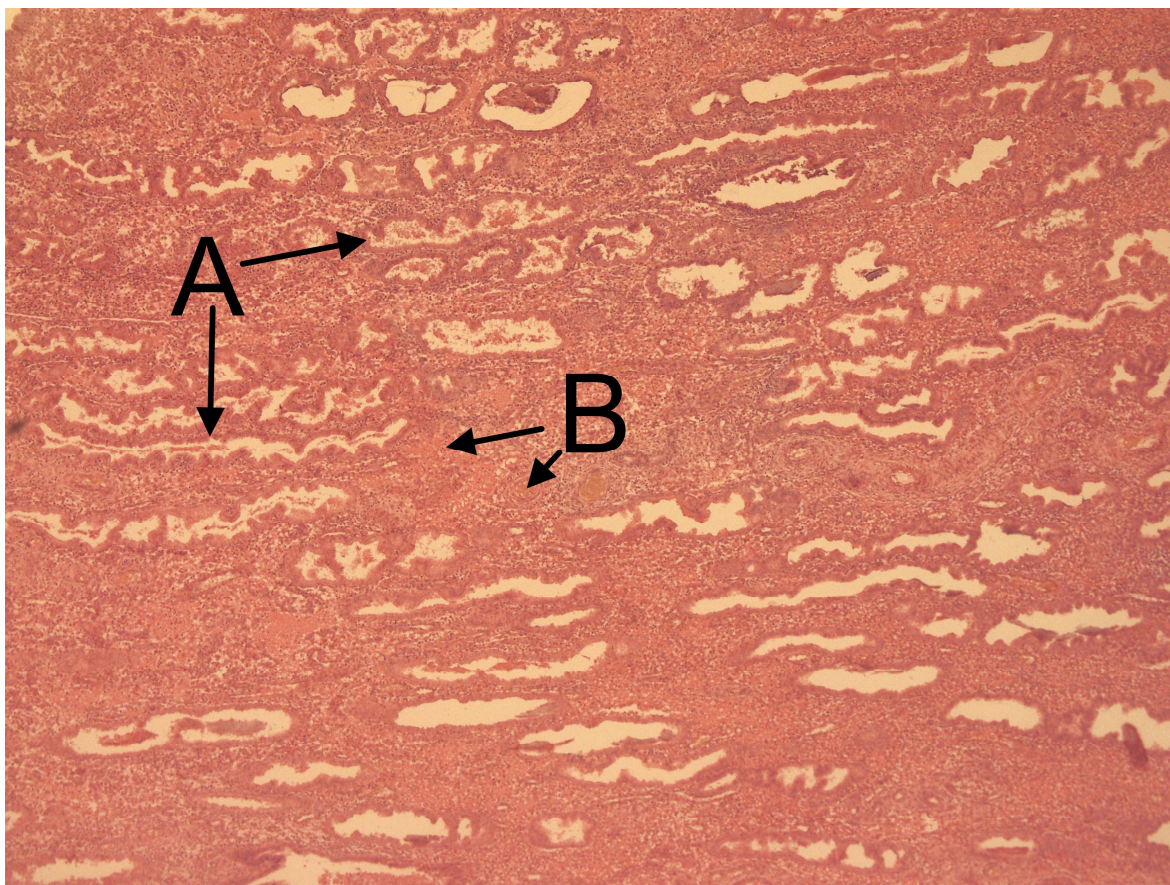
En menstruationscykel är i genomsnitt 28 dagar och kan delas in i tre faser. Dessa är menstruationsfasen, proliferationsfasen och sekretionsfasen.

Under varje menstruationscykel, genomgår endometriet radikala histologiska och fysiologiska förändringar. Menstruationsfasen (dag 1-4) startar ifall oocyten (könsellen) inte implanteras i livmodern. Kroppen signalerar att det är dags för menstruation, genom att gulkroppen bryts ner och slutar därmed producera progesteron. Endometriets blodkärl dras då ihop och leder till celledöd i *stratum functionale*, på grund av syrebrist. Detta gör att blodkärlens väggar går sönder, då läcker döda celler och blod ut till livmoderns lumen. En normal menstruation har en volym på 20-50 milliliter och varar tre till fyra dagar. Efter menstruationen ser endometriet tunt ut, eftersom endast *stratum basale* finns kvar (Nastic & Wagner, 2013).

Nästa fas i menstruationscykeln är proliferationsfasen (dag 5-14). I denna fas växer *stratum functionale* på nytt. Under proliferationsfasen delar sig stromaceller och blir fler till antalet, vilket gör att endometriets tjocklek ökar. Tjockleken på endometriet är nu ungefär tre millimeter. Körtlarna i endometriet får ett vågigt (sågtandat) utseende och deras lumen blir större. *Stratum functionale* saknar artärer ännu i denna fas. Nedan illustreras endometriet under tidig proliferationsfas (figur 4). Sekretionsfasen (dag 15-28) är menstruationscykelns sista fas och startar efter ägglossningen. I denna fas börjar gulkroppen bildas och gör att det produceras progesteron. Endometriet fortsätter växa och blir som högst fem millimeter tjockt. Även körtlarna får ett alltmer slingrigt utseende och deras lumen ökar ännu mera i storleken. Körtlarnas lumen fylls av sekret, i slutet av sekretionsfasen. Även artärerna tränger in i *stratum functionale* (Nastic & Wagner, 2013). Figur 5, illustrerar endometriet under sekretionsfasen.



Figur 4. Endometriet under tidig proliferationsfas. Endometriet är fortfarande ganska tunt. Körtlarna är små och outvecklade. A) Myometriet. B) *Stratum basale*. C) *Stratum functionale*. Förstoring 4x, HE-färgning (Nastic & Wagner, 2013).



Figur 5. Endometriet under sekretionsfasen. A) Körtlarna har blivit större och fått ett sågtandat utseende. B) Stromat har fått många blodkärl. Endometriet har blivit tjockt. Förstoring 4x, HE-färgning (Nastic & Wagner, 2013).

3.3 Endometriosis

Endometriosis är benign gynekologisk sjukdom, som drabbar fertila kvinnor. Vid endometriosis förekommer det endometriell vävnad på andra platser i kroppen, utöver de inne i livmoderhålan. Detta kallas för ektopiskt endometrium. Endometriet växer cykelvis oberoende av dess plats i kroppen.

Under menstruationscykeln växer endometriet och förbereder sig för implantation. Ifall ingen implantation sker, uppstår en menstruationsblödning där livmoderslemhinnan repareras och förnyas. Endometriella reaktioner som gör att endometriet växer i tjocklek, aktiveras av steroidhormonreceptorer och steroidhormoner. Samtliga endometriella vävnader regleras av dessa hormoner, oberoende ifall de förekommer i livmoderhålan eller ektopiskt, alltså utanför livmoderhålan, som det gör hos endometriospatienter (Burns m.fl., 2018).

Sjukdomens progressivitet beror på genetiska, immunologiska, endokrina och miljöpåverkade faktorer (Luckow Invitti m.fl., 2018). Kvinnor med endometriosis har ofta ökad aktivitet av inflammatoriska cytokiner och peritoneala makrofager. Denna förändrade immunövervakning kan leda till utveckling av sjukdomen. Den förändrade immunövervakningen, gör att slemhinnecellerna lättare kan överleva och sprida sig i bukhålan (Burns m.fl., 2018).

Endometriosis är östrogenberoende och har förmåga till perifer metastasering, överdriven spridning, inflammation och cellulär invasion. Cellulär invasion innebär att immunologiska celler samlas till platser i kroppen, där endometriumvävnad förekommer (Holzer m.fl., 2020). Sjukdomen är en inflammatorisk process, där stimulerade immunceller utsöndrar massvis med cytokiner. Cytokinerna attraherar flera immunologiska celler till platsen. Detta gynnar spridningen av de ektopiska endometriecellerna. Cytokiner och immunologiska celler är alltså en stor del av sjukdomens uppkomst och progression (Wang, F., Wang, H., Jin & Zhang, 2018). Sjukdomens anamnes är alltså förknippat med inflammatoriska aktiviteter (Kokot, Piwowar, Jędryka, Sołkiewicz & Kratz, 2021).

3.3.1 Behandling

Sjukdomen framkallar generellt dysmenorré (bäckensmärta), dyspareuni (smärta vid samlag), dysuri (urineringssvårigheter) och dyschezia (förstoppning) (Rokhgireh m.fl., 2020). Infertilitet är en vanlig följd av sjukdomen (Dutta m.fl., 2018). Endometriosis behandlas palliativt, alltså symtomatiskt, eftersom det saknas botemedel (Burns m.fl., 2018).

Behandlingen för endometriosis planeras enligt syfte och symtom. I ett tidigt skede av sjukdomen är det oftast frågan om inflammatorisk smärta. Symtomen kan lindras med NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska medel) (Duodecim Terveyskirjasto, 2021). Oftast räcker inte enbart smärtlindrande medicinering för endometriospatienter, utan de behöver även hormonbehandling. Vid svåra fall av sjukdomen kan kirurgiska ingrepp behövas (Hälsobyn, 2018).

Det går inte att förebygga uppkomsten av endometriosis (Duodecim Terveyskirjasto, 2021). Redan vid misstanke om att kvinnan lider av endometriosis, ska smärtlindringsmedicinering

inledas direkt för att fördröja att smärtan blir kronisk (Hälsobyn, 2018). För att kunna förhindra sjukdomens tillväxt och allvarliga symtom, behövs även hormonbehandling inledas (Duodecim Terveyskirjasto, 2021). Vid hormonbehandling används oftast kombinerade preventivmedel och gulkroppshormon. Kombinerade preventivmedel kan tas i olika former, till exempel piller, plåster eller ringar. Ett exempel på behandling med gulkroppshormon, är användningen av hormonspiral (Hälsobyn, 2018).

När kvinnan använder hormonspiral, krymper endometrioshärdarna samt livmoderns slemhinna. Hormonspiral är även en effektiv behandlingsform vid djup endometrios, som är lokaliserad djupt in i vävnaderna och förekommer hos patienter med svår endometrios. Hormonbehandlingar minskar uppkomsten av nya blodkärl, detta hindrar endometriosen från att sprida sig. Vid användning av hormonbehandling, minskas även inflammationen i bukhålan. Hormonella behandlingar gör även att menstruationsblödningen minskar, vilket gör att färre endometriella vävnader slipper att rinna ut i bukhålan (Hälsobyn, 2018).

Vid svåra fall av endometrios, kan det hända att ovannämnda hormonbehandlingar inte hjälper. Då bör man överväga att inleda kraftig hormonbehandling. Vid kraftig hormonbehandling injiceras ett läkemedel en gång i månaden, som minskar hypofysens hormonfunktion. Detta innebär att det uppstår ett konstgjort klimakterium och därmed minskas östrogenutsöndringen. Biverkningar av långvarig behandling är klimakteriebesvär och benskörhet. För att lindra dessa biverkningar inleds parallell behandling med kombination av gulkroppshormon och östrogen (Hälsobyn, 2018).

Kirurgisk behandling kan bli aktuellt vid svår endometrios. Man behöver överväga operation ifall symtomen inte förbättras med medicinering och om det finns allvarliga urinerings- samt avföringsproblem (Duodecim Terveyskirjasto, 2021). Kirurgiska ingrepp kan ta bort endometrioshärdar, ärrvävnad och vidhäftningar. Dessa operationer kan lindra smärta och öka förmågan att bli gravid. Även om operationen är lyckad, kan det hända att endometrioshärdarna sprids ännu mer än tidigare (WHO, 2021). Operationerna görs under narkos och kallas laparoskopi (titthålsoperation). Det görs ett snitt under naveln, där man fyller bukhålan med koldioxid, för att få en god översyn. Kirurgen för in ett endoskop i bukhålan, de övriga instrumenten förs in i ungefär tre snitt, på magens nedre delar. Genom laparoskopi kan djupa och ytliga endometrioshärdar avlägsnas eller brännas bort. Koldioxiden avlägsnas i slutet av operationen. Återhämtningstiden för denna typ av

operation är cirka en vecka. Vid svår endometrios kan endometrioshärdar förekomma på tarmen och/eller urinblåsan, dessa kan även avlägsnas med hjälp av laparoskopi, men då är återhämtningstiden längre (Hälsobyn, 2018).

Endometriosvävnader kan vid mycket svår endometrios, fästa ihop med närliggande vävnader. Då krävs en öppen operation för att avlägsna dessa. Ifall ingen behandlingstyp är effektiv, kan det leda till att livmodern och äggstockarna behöver avlägsnas (Hälsobyn, 2018).

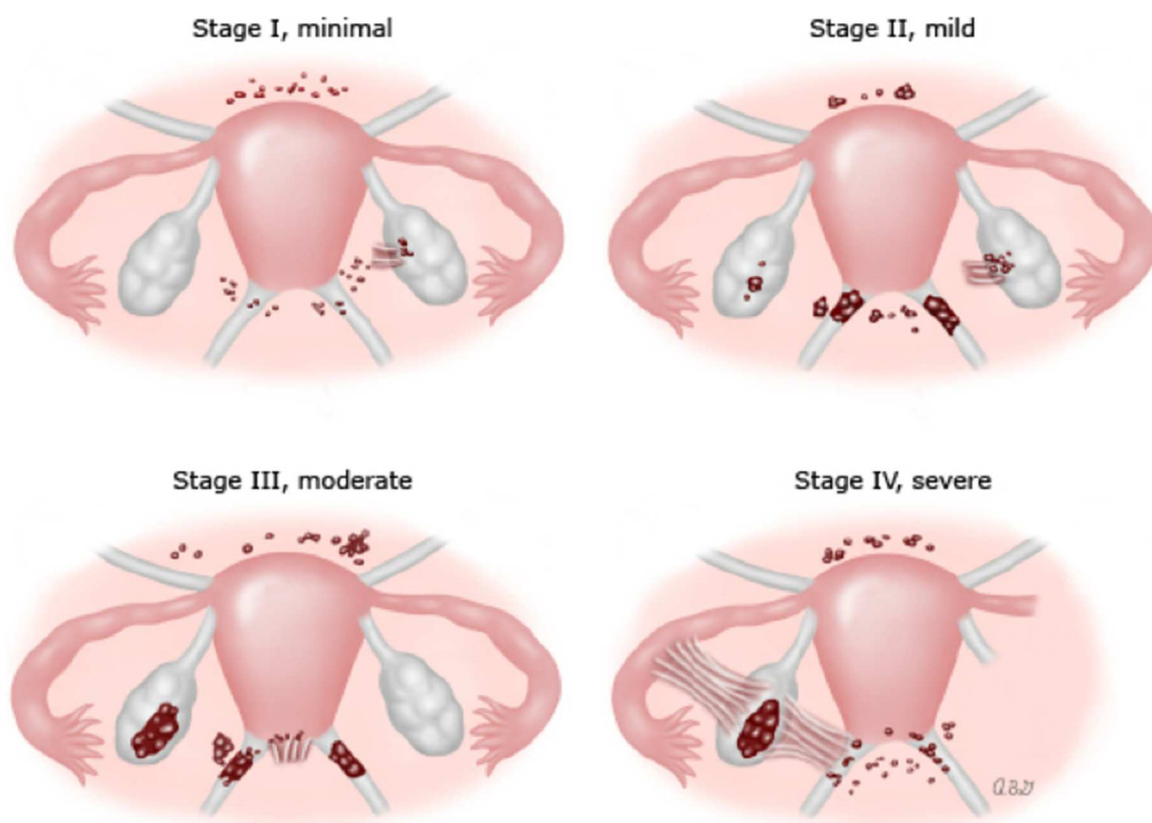
3.3.2 Diagnostisering

Det förekommer olika diagnostiska metoder för endometrios, så som magnetisk resonansavbildning och ultraljud (Dutta m.fl., 2018). Vid vaginala ultraljud upptäcks vanligen endometrisk cystor på äggstockarna (Fassbender m.fl., 2019). Tyvärr räcker oftast inte denna visualiseringsteknik till för att kunna diagnostisera endometrios (Starodubtseva m.fl., 2019), eftersom man inte kan upptäcka peritoneal endometriosis (endometrios i bukhinnan), genom vaginalt ultraljud. Därför krävs oftast en operation, så kallad laparoskopi (Fassbender m.fl., 2019).

Vid operationen visualiseras endometrioshärdar, som sedan behöver en histologisk bekräftelse (Fassbender m.fl., 2019). Laparoskopin görs under narkos, vilket gör att det kan uppstå svåra komplikationer (Irungu m.fl., 2019). Därför undviker man att göra laparoskopi, eftersom det kan uppstå komplikationer. Det här kan göra att det dröjer länge innan man kan få en diagnos. Därför skulle en klinisk tillförlitlig biomarkör eller panel av biomarkörer underlätta diagnostiseringen (Holzer m.fl., 2020).

American Fertility Society (AFS) kom år 1979 fram med ett klassifikationssystem för endometrios. Detta klassifikationssystem kallas för AFS-poängsystem. Med hjälp av poängsättning kan man ranka sjukdomen i olika svårighetsgrader. Poängskalan grundar sig på storleken/spridningen av endometrioshärdar på äggstockarna, äggledarna och/eller i bukhinnan. Grupperingen av svårighetsgraden delas in i fyra olika steg. Steg I (1-5 poäng=minimal), steg II (6-15 poäng=mild), steg III (16-30 poäng=medel), steg IV (31-54 poäng=svår) (Lee, S. Y, Koo & Lee, D. H., 2021).

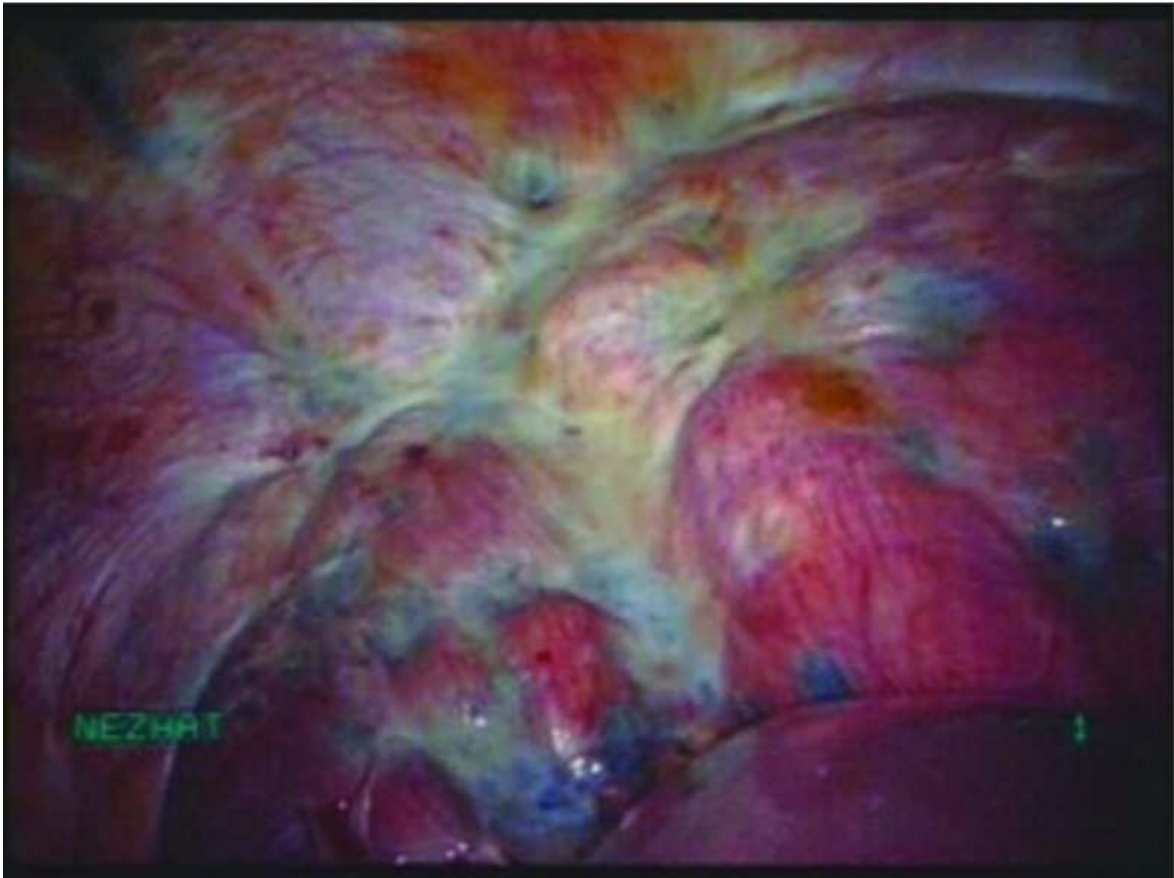
Vid minimal endometriosis är endometrioshärdarna ytliga och har inte spridit sig till specifika områden. Steg II indikerar på att härdarna har blivit djupare. Vid måttlig endometriosis sprids endometriosisvävnader och växer utanför bäckenhålan. Svår endometriosis tyder på att endometrioshärdarna förekommer djupt in i vävnaderna och det kan förekomma stora härdar på äggstockarna (Brisbane Centre for Endometriosis, 2021). Nedan illustreras de fyra olika stegen av endometriosis (figur 6).



Figur 6. Klassifikationsstegen av endometriosis. Steg I: minimal endometriosis. Endometrioshärdarna är ytliga, de har inte spridit sig till specifika områden. Ett tidigt skede av sjukdomen. Steg II: mild endometriosis. Endometrioshärdarna har blivit djupare. Steg III: måttlig endometriosis. I detta stadiet sprids endometriosisvävnader, samt växer utanför bäckenhålan. Steg IV: svår endometriosis. Nu förekommer härdarna djupt in i vävnaden och det kan finnas stora vävnader av ektopiskt endometrium på äggstockarna (Brisbane Centre for Endometriosis, 2021).

I många länder är vårdpersonalen inte medvetna om att livsförändrande och plågående bäckensmärta inte är normalt. Detta leder till normalisering av symtomen och därmed betydande förseningar i diagnostiseringen. Det här innebär att kvinnor som är i behov av

medicinsk symtomatisk behandling, inte alltid får den vård de behöver på grund av begränsad medvetenhet om endometrios. I många länder finns det begränsad kapacitet hos hälsosystemen, detta leder till att man har begränsad tillgång till specialiserad kirurgi. Låg- och medelinkomstländer har oftast begränsade färdigheter inom sjukvårdssystemet och inte tillgång till den utrustning som behövs, för att kunna ge en tidig diagnos (WHO, 2021). Nedan visas en laparoskopisk bild på svår endometrios (figur 7).



Figur 7. Laparoskopisk bild på svår endometrios (Nezhat, m.fl., 2019).

3.4 Biomarkörer

Biomarkörer används ofta som en riktlinje vid diagnostiska sammanhang. De är behändiga och effektiva hjälpmedel för diagnostisering, eftersom de förekommer i blodet. Biomarkörer förekommer även i andra kroppsvätskor, exempelvis urin, likvor och saliv.

En biomarkör är en biologisk markör som kan vara riktgivande vid diagnostisering av olika sjukdomar. De kan även informera om behandlingen fungerar som den ska eller om sjukdomen har framskridit. Biomarkörer används ofta som hjälpmedel vid olika medicinska beslut. Dessa kan alltså utesluta eller stödja olika medicinska möjligheter. Ett exempel på

en biomarkör som använts mycket inom vården på sista tiden är förekomsten av virus-RNA. Med hjälp av COVID-19 PCR-test har man kunnat påvisa närvaron eller frånvaron av virus-RNA. Det används även olika tester för att undersöka förekomsten av prediktiva biomarkörer i till exempel blodet (Green & Hillersdal, 2021).

För att reducera operationer och för att påskynda diagnostiseringen av endometrios, behövs ett enkelt diagnostiskt icke-invasivt verktyg. Det finns många studier som har försökt identifiera blodmarkörer, som tyder på endometrios (Cho & Kyung, 2019). Hittills har ingen biomarkör eller panel av biomarkörer, från endometrium eller perifert blod, verifierats för klinisk tillämpning vid diagnostisering av endometrios (Fassbender m.fl., 2019).

Det förekommer onormala nivåer av angiogena, adhesions- och tillväxtfaktorer vid endometrios (Luckow Invitti m.fl., 2018). Angiogena faktorer ökar nybildningen av blodkärl, medan adhesion är en molekylär vidhäftning. Adhesion gör det lättare för ektopiska endometrioshärdar att fastna på bland annat vävnader och organ. Tillväxtfaktorer är olika proteiner. Dessa proteiner fungerar som signalämnen för differentiering och celledning. Hos människan kan tillväxtfaktorer transporteras till sina målceller genom blodcirkulationen, men de kan även agera lokalt i vävnaderna. Ett exempel på en tillväxtfaktor är vaskulär endotel-tillväxtfaktor (VEGF). VEGF är en tänkbar biomarkör för diagnostisering av endometrios (Luckow Invitti m.fl., 2018).

Även inflammatoriska cytokiner förekommer i avvikande nivåer vid sjukdomen. Detta har man kommit fram till genom att undersöka serum, peritoneal vätska samt endometrium, hos kvinnor med endometrios och därefter jämfört resultaten med friska fertila kvinnor. Exempel på inflammatoriska cytokiner är interleukin-6 (IL-6) och interleukin-1 β (IL-1 β). Inflammatoriska cytokiner är även tänkbara som biomarkörer vid diagnostisering av endometrios (Luckow Invitti m.fl., 2018).

3.4.1 Proteinmarkörer

Proteinmarkörer används mycket inom vården. Mätningen av olika proteinmarkörer kan användas som vägledning vid diagnostiseringar. På detta sätt kan man upptäcka tidiga tecken på olika typer av sjukdomar. Proteinmarkörer används även vid uppföljningen av

många sjukdomar. De markörer som tas upp i detta kapitel är högkänsligt C-reaktivt protein, vaskulär endoteltillväxtfaktor och monocytkeoattraherande protein 1.

Genom användningen av proteinmarkörer har man möjlighet att ge korrekta diagnoser. Provtagningen är icke-invasiv och kräver endast blodprov från ven. Inom vården kan man genom att undersöka förekomsten av proteinmarkörer ta fram personliga medicineringsplaner. Till exempel vid cancer, kan markörerna vägleda till vilken eller vilka behandlingar som skulle vara effektivast. Man kan även ta reda på ifall det förekommer proteiner i blodet som är associerade med känsligheten för immunterapier, kemoterapier och hormonbehandlingar. På detta sätt fås en vägledning om vilken typ av behandling som skulle kunna vara mest effektiv (Peterman, 2017).

Vid olika sjukdomar kan en förändring i specifika proteiners form eller halt i kroppen ses i jämförelse med en frisk individ. De förändrade koncentrationerna av proteinerna produceras av närliggande frisk vävnad, som svar på sjukdomar, så som cancer, inflammatoriska-, kardiovaskulära- och endokrina sjukdomar. Sjuka vävnader kan också producera avvikande halter av specifika proteiner. Koncentrationerna av dessa proteiner når blodcirkulationen och kan då mätas med hjälp av blodprover, men man kan även mäta dem från andra typer av kroppsvätskor, så som urin och cerebrospinalvätska (Schrohl m.fl., 2008).

Vid användningen av proteinbiomarkörer i kliniska sammanhang bör man ta i beaktande att flera olika faktorer har en inverkan på proteinkoncentrationerna i blodet. Individernas ålder, kön, etnisk bakgrund, fasen i menstruationscykeln, om kvinnan befinner sig i klimakteriet och eventuella infektioner är exempel på fysiologiska faktorer som kan påverka proteinkoncentrationerna. Även alkoholkonsumtion, träning, fasta, rökning och koffeinhaltiga drycker påverkar nivåerna (Schrohl m.fl., 2008). Det är också viktigt vid utvecklingen av undersökningsmetoder för kliniskt diagnostiska biomarkörer, att definiera den kliniska användningen. Detta på grund av att användningsområdet för proteinmarkörer är så stort. Det är alltså viktigt att fastställa om proteinet som biomarkör ska användas för diagnostisering, screening eller prognos (Peterman, 2017).

Halten av C-reaktivt protein (CRP) ökas upp till 1000 gånger vid vävnader där det förekommer inflammation och de högsta halterna finns i serum. Proteinet upptäcktes 1930 av Tillet och Francis. CRP syntetiseras mestadels av hepatocyter (leverceller), men även av

makrofager, lymfocyter, adipocyter (fettceller), endotelceller och glatta muskelceller. Proteinets halt påverkas hos äldre kvinnor även av hormonersättningsterapi, i form av östrogen. Tidigare har man enbart kopplat markören med kardiovaskulära händelser och infektioner, men nu har man sett bevis på att CRP även spelar en roll för vävnadsresponser vid olika typer av inflammatoriska processer, så som fagocytos, apoptos samt cytokinproduktion. CRP kan öka från 1 µg/ml till 500 µg/ml på endast tre dygn efter till exempel trauma. När inflammationen avtar, minskar CRP extremt under det första dygnet (Sproston & Ashworth, 2018).

C-reaktivt protein är en immunokemisk markör, som tyder på inflammatoriska tillstånd. CRP verkar som en mycket tidig linjemarkör vid vävnadsskada, inflammation och infektion. Den är en bred immunokemisk markör vid detektion av inflammatoriska tillstånd. Det är alltså en parameter för en akut inflammatorisk fas och stiger under inflammationer i kroppen (Kokot m.fl., 2021). Denna markör används ofta i klinisk praxis vid inflammationer eller vid misstanke om inflammation och kan mätas på de flesta laboratorier (Yilmaz m.fl., 2020). Produktionen av CRP stimuleras via proinflammatoriska cytokiner så som IL-6 (Kokot m.fl., 2021).

Vaskulär endotel-tillväxtfaktor (VEGF) gynnar tumörers angiogenes (blodkärlens tillväxt). VEGF har även effekt på cancerstamceller och cancerceller. Tillväxtfaktorn kan alltså gynna spridningen av cancerceller. Markören är även immunosuppressiv, vilket resulterar i att immunförsvaret blir nedsatt (Yang, Yan & Liu, 2018). Monocytkemoattraherande protein 1 (MCP-1) produceras av endotelceller, epitelceller, fibroblaster, monocyter och glatta muskelceller. Dessa celler är viktiga för immunförsvaret. MCP-1 reglerar infiltrationen och migrationen av minnes-T-lymfocyter, naturliga mördarceller (NK) och monocyter (Deshmane, Kremlev, Amini & Sawaya, 2009).

3.4.2 Genmarkörer

Många olika studier har rapporterat att mikro-RNA kan som biomarkör ha en klinisk relevans. Markören skulle kunna användas för att påvisa olika sjukdomars progression, genetiska länkar och patologi (Hanna, Hossain & Kocerha, 2019).

Mikro-RNA är ungefär 21-24 nukleotider långt icke-kodande RNA. Det förekommer i kroppsvätskor så som blod, bundet till proteinkomplex eller i exosomer (Wang m.fl., 2018).

Idag vet man att mikro-RNA är en kraftfull reglerare av olika cellulära processer, eftersom de modifierar genuttryck. Detta gör att forskare vill utforska mikro-RNA:s terapeutiska tillämpningar vid sjukdomar. Mikro-RNA skulle kunna vara ett bra diagnostiskt verktyg, eftersom nivåerna är stabila i serum och de reproduceras konstant hos människan. Forskare har fokuserat på att använda mikro-RNA som plasmamarkörer för att upptäcka hjärtskador samt olika former av cancer (van Rooij, 2011).

Karakteristiskt för mikro-RNA är att de kan reglera flera olika proteiner i en cell eller i en signaleringsväg. De är en typ av regulatorer inne i cellerna, där de gör finjusteringar för att det ska bli en ideal halt av proteiner i cellerna. Specifika mikro-RNA medverkar även i olika funktioner hos cellerna. Om man tar beta-cellen som ett exempel, där deltar specifika mikro-RNA i funktioner så som bildningen av insulin och att insulinet tar sig ut ur cellen (Diabetesportalen, 2019).

Mikro-RNA främjar nedbrytningen av budbärar-RNA. Genom att reglera posttranskriptionella gen-tystnaden. Mikro-RNA kan även tysta transkriptionen, genom att identifiera 3'-UTR hos mål-RNA. Mikro-RNA tystar genuttryck genom att påskynda nedbrytningen av mål-RNA och genom att dämpa translationen (Wang m.fl., 2018).

3.4.3 Tumörmarkörer

Cancerantigen 125 (CA125) är en tumörmarkör som associeras med äggstockscancer. Koncentrationen i blodet mäts oftast vid fynd av cystor på äggstockarna för att utesluta maligna tumörer.

Markören har använts sedan 1980 och har ett referensvärde på under 35 U/ml i blodet efter menopaus. CA125 anses vara 78% specifik för att diagnostisera äggstockscancer, men inte tillräckligt känslig för att upptäcka cancer i ett tidigt skede. Tumörmarkören höjs även vid graviditet, menstruation och inflammatoriska sjukdomar i buken. Problemet med att använda CA125 i kliniska sammanhang är att dess nivåer kan variera under menstruationscykeln. På grund av den låga specificiteten av CA125 har man nu börjat undersöka andra möjliga biomarkörer för att kunna diagnostisera äggstockscancer i ett tidigt skede (Dochez m.fl., 2019).

CA125 är den mest använda biomarkören vid diagnostisering av endometrios (Dutta m.fl., 2018). Markören uppreglas hos kvinnor med endometrios genom att det coelomiska

epitelet stimuleras av endometriosis. Coelomiskt epitel förekommer i hålrum, som till exempel peritoneum (bukhinna), perikard (hjärtasäck) och pleura (lungösa). Man bör även notera att CA125 inte är en specifik markör för endometriosis (Kokot m.fl., 2021), eftersom mätningen av denna markör kan användas för att upptäcka tumörer på äggstockarna (Rokhgireh m.fl., 2020). CA125 ökas även av bland annat adenomyos (Cho & Kyung, 2019).

3.4.4 Cytokiner

Cytokiner är signalmolekyler, som medverkar i kroppens immunförsvar. De attraherar immunceller till platser där det förekommer infektion, inflammation eller trauma.

Cytokiner tillverkas främst av makrofager och hjälpar-T-celler. De produceras av vävnader under patologiska och fysiologiska processer. Proinflammatoriska cytokiner produceras av aktiverade makrofager. De är involverade i regleringen av inflammatoriska reaktioner. Exempel på proinflammatoriska cytokiner är interleukin 6 (IL-6) och interleukin 1 β (IL-1 β). Dessa är inblandade i kroppens process vid smärta (Zhang & An 2007).

IL-6 är en signalmolekyl i vårt immunsystem. Immunceller frisätter IL-6 vid infektioner. Interleukinet medverkar i kroppens process för att bekämpa virus och bakterier. IL-6 är ett cytokin som produceras av aktiverade T-lymfocyter, mononukleära fagocyter, epitelceller och fibroblaster. Cytokinet aktiverar produktionen av akutfasproteiner i levern och det förmedlar en feberreaktion via inverkan på hypotalamus. IL-6 har även en roll för B-lymfocyternas mognad till antikroppsproducerande plasmaceller. Förhöjt IL-6 uppstår generellt vid vävnadsskador och infektioner. Detta innebär att interleukinet stiger i blodcirkulationen, sekret och i vävnadsvätskor (Analysportalen, 2009).

Som svar på infektioner och inflammationer, producerar många olika celltyper cytokinet IL-1 β . IL-1 β har en ledande roll vid kroppens inflammatoriska och immunologiska svar, men även vid kolhydratmetabolismen och vid feber. Överproduktion av IL-1 β ses vid många olika tillstånd och sjukdomar, bland annat sepsis, inflammatorisk tarmsjukdom, reumatoid artrit, myeloisk leukemi samt diabetes (Sahlgrenska Universitetssjukhusets laboratoriehandbok, 2020).

3.4.5 Panel av biomarkörer

Oftast räcker inte endast en biomarkör till för att kunna diagnostisera en sjukdom. Därför används biomarkörspaneler ofta vid diagnostik. En biomarkörspanel kan även förbättra förutsägbar prestanda, i jämförelse med enskilda biomarkörer.

Endometriosis är en mystisk sjukdom som kan uttrycka sig på många olika sätt och därför har det inte varit lätt för forskare att hitta en biomarkör som skulle kunna diagnostisera sjukdomen. En biomarkörspanel skulle däremot kunna öka tillförlitligheten och användbarheten av markörerna för diagnostisering (Fassbender m.fl., 2019).

4 Metod

Detta examensarbete är en systematisk litteraturöversikt, där det använda materialet består av relevanta vetenskapliga artiklar. Forskningsresultat som ingår i arbetet är från studier som har en kvalitativ analys av dess data. För att sammanställa resultaten från olika vetenskapliga publikationer, användes en metaanalys. Med hjälp av metaanalysen tar arbetet reda på vilka biomarkörer som hittills har högst evidens, vid diagnostisering av endometriosis. Arbetet utgår från frågeställningarna och kommer att ge en sammanställning av resultatet.

4.1 Litteratursökning

Databaser som användes för att hitta litteratur var PubMed, ScienceDirect, Elsevier, SpringerLink och Google Scholar. De vetenskapliga artiklarna söktes fram med sökord, som baserades på examensarbetets tema, syfte och frågeställningar. Syftet med detta arbete är att från nya vetenskapliga artiklar, sammanställa en översikt över forskning och dess resultat.

Sökord som användes var *endometriosis*, *biomarkers* och *biomarkers of endometriosis*. Genom att söka med *endometriosis* som sökord på Google Scholar, gav det över 26 000 resultat, inom tidsintervallet 2018-2021. Sökordet *biomarkers* gav en träff på över 390 000 artiklar. Även sökorden *biomarkers of endometriosis* gav över 10 000 resultat. Sökningen fortsatte genom att gå vidare in på de artiklar som inte var prenumerationsartiklar. Ifall deras abstrakt lät tillräckligt relevant för examensarbetet, samlades de in i en sammanställning. De flesta artiklar hade inte fritt tillträde till full text, vilket gjorde att

väldigt många artiklar behövde exkluderas i detta examensarbete. Litteratursökningen upphörde, när sammanställningen innehöll 20 artiklar. Detta innebär att litteraturen endast är en bråkdel av den tillgängliga, vilket i sin tur kan ha lett till att väsentlig forskning har förbigått från arbetet.

Inklusionskriterier:

- Artikeln bör handla om endometrios
- Artikeln bör även ta upp användningen av proteinmarkörer, genmarkörer, tumörmarkörer, cytokiner eller paneler av biomarkörer
- Artikeln bör vara vetenskapligt baserad och ha tillräcklig relevans inom området
- Artikeln bör vara granskad och godkänd av en eller flera relevanta granskare

Exklusionskriterier:

- Artiklar som blivit publicerade tidigare än 2018
- Artiklar som blivit skrivna på något annat språk än engelska
- Artiklar som inte hade gratis tillgång till full text
- Artiklar som var "review" av andra artiklar

När arbetet hade listat 20 artiklar som tagit upp liknande resultat, avgränsades sökorden ytterligare. De sökord som användes innehöll alla "*biomarker*" och "*endometrios*", men det sattes utvalda biomarkörer framför. I databasen Google Scholar gav sökorden *CRP biomarker endometrios*, med avgränsat tidsintervall 2018-2021, ett utfall på över 2 000 träffar. Sökorden *VEGF biomarker endometrios* gav över 11 000 resultat. *MCP-1 biomarker endometrios* gav över 1 000 träffar. När sökorden *microRNA biomarker endometrios* användes gav det över 15 000 resultat. Medan *CA125 biomarker endometrios* gav över 4 000 träffar. *IL-6 biomarker endometrios* gav över 9 000 resultat. Slutligen gav sökorden *IL-1β biomarker endometrios* 4 000 träffar. Även dessa träffar bestod till största delen av prenumerationsartiklar, vilket minimerade antalet fritt tillgängliga artiklar avsevärt. Från dessa litteratursökningar valdes 10 artiklar ut, för att granskas närmare.

Efter att begränsningar hade gjorts valdes artiklar ut genom att titta på rubrikens och abstraktets relevans till frågeställningarna i arbetet. Artiklarna som inkluderades i arbetet handlade om högkänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP), vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF), monocytkemoattraherande protein 1 (MCP-1), mikro-RNA, cancerantigen 125 (CA125), interleukin-6 (IL-6) och interleukin-1 β (IL-1 β). Från artiklarna samlades likheter och olikheter som forskare hade sammanställt i resultatet, dessa ordnades sedan upp enligt markör. I detta arbete sammanställs resultatet från litteratursökningen.

5 Etiska överväganden

Examensarbetet beaktar inte något specifikt geografiskt område, utan arbetet skrivs ur ett globalt perspektiv. Det förekommer heller inga etniska urskiljningar. Texten som förekommer i examensarbetet är vetenskapligt baserad. Arbetet hänvisar till patientfall, där patienten är diagnostiserad med endometrios. Patientfallen som är inkluderade i arbetet är patientfall från medicinska journaler. I dessa journaler, bör patientintegriteten vara säkerställd. All text är skriven självständigt och inget plagiat förekommer. Detta arbete är en litteraturöversikt, därför har trovärdiga källor använts och samtliga av dessa har hänvisats i texten. Artiklarna som examensarbetet utgår från har tolkats ur en vetenskaplig och filosofisk synvinkel.

6 Resultat

Litteratursökningen behandlas i detta kapitel. Kapitlet behandlar biomarkörernas relevans som diagnostiska markörer. Sammanställningen går även in på positiva och negativa aspekter hos markörerna och hur väl de skulle fungera för att diagnostisera endometrios.

Genom att analysera avvikande mängder av utvalda proteiner hos friska kvinnor gentemot endometriospatienter, försöker man hitta en eller flera passande biomarkörer. Proteinerna som analyseras är redan kända för att vara delaktiga i cellmigration, inflammatoriska sjukdomar, celladhesion, cellutveckling och implantation (Holzer m.fl., 2020).

6.1 Högekänsligt C-reaktivt protein

Högekänsligt C-reaktivt protein skulle kunna vara en tänkbar biomarkör vid endometrios. Detta på grund av att endometrios är en inflammatorisk sjukdom, men biomarkören anses inte vara specifik för just denna sjukdom (Kokot m.fl., 2021).

Det finns flera olika studier som har undersökt högekänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP) som ett diagnostiskt verktyg för endometrios. Markören är en mycket känslig och klassisk markör som tyder på en pågående inflammation i kroppen. Bland annat Kokot m.fl. (2021) och Yilmaz, Topdagi, Al & Kumtepe (2020) har studerat detta.

I studien av Kokot m.fl. (2021) var hs-CRP-värdet mycket högre hos endometriospatienterna än hos de friska kvinnorna. Även studien av Yilmaz m.fl. (2020) kom de fram till liknande resultat, som visade att kvinnor med avancerad endometrios hade betydligt högre hs-CRP-värden. Endometriosgruppen hade ett medelvärde på 12,18 mg/l och kontrollgruppen, som bestod av friska kvinnor, hade ett medelvärde på 0,96 mg/l (Kokot m.fl., 2021). Enligt Yilmaz m.fl. (2020) är 5 mg/l den övre gränsen för normalt hs-CRP.

De kvinnor som hade högst hs-CRP värde var kvinnor med svår endometrios, alltså mellan steg III (måttlig) och IV (svår). Enligt studien var hs-CRP 89% specifik för endometrios och 51% sensitiv för sjukdomen (Kokot m.fl., 2021). Att en markör är x% specifik, innebär ett procentuellt värde på hur väl mätresultatet indikerar till det korrekta resultatet. När en markör är y% sensitiv, innebär det ett procentuellt värde på tillförlitligheten hos testmetoden.

En fördel med att kunna använda CRP som en del av en biomarkörspanel skulle vara att parametern redan används i kliniska syften som rutinmässigt prov. Det är ett mycket vanligt förekommande test på sjukhus runtom i världen (Kokot m.fl., 2021).

6.2 Vaskulär endoteltillväxtfaktor

Vaskulär endoteltillväxtfaktor (VEGF) spelar en central roll vid angiogenes hos kvinnor med endometrios i bukhinnan. VEGF utsöndras av stromaceller i livmoderslemhinnan och i ektopisk endometriumvävnad (Arablou m.fl., 2021).

Även peritoneala makrofager och neutrofiler utsöndrar VEGF. De ökar utsöndringen av VEGF, som svar på det ökade inflammatoriska tillståndet vid endometrios. VEGF ökar den vaskulära permeabiliteten, cellproliferationen och cellmigrationen (Arablou m.fl., 2021). Bland annat Fassbender m.fl. (2019), Irungu m.fl. (2019), Luckow Invitti m.fl. (2018) och Arablou m.fl. (2021) har undersökt sambandet mellan endometrios och VEGF.

Studien av Irungu m.fl. (2019) visade att VEGF höjdes utmärkande hos kvinnor med endometrios, i jämförelse med friska. Även studien av Arablou m.fl. (2021) visade att VEGF-proteinet yttrade sig markant mer hos endometriospatienter än hos friska kontrollpatienter. Tidigare studier har även rapporterat liknande fynd. Dessa studier visade även att nivån av VEGF inte skiljer sig utmärkande mellan olika stadier av endometrios. I de tidigare studierna har de även rapporterat att genuttrycket av VEGF-receptorer, var högre hos ektopiska endometrioshärdar än hos frisk endometrisk vävnad. De ökade nivåerna av VEGF och dess angiogena effekt tros ha ett samband med den ökade oxidativa stressen som sjukdomen orsakar (Arablou m.fl., 2021).

6.3 Monocytkemoattraherande protein 1

Monocytkemoattraherande protein 1 (MCP-1), är ett kemokin som främjar endometriecellernas invasion, spridning och angiogenes. MCP-1 aktiverar makrofager och mononukleära celler till att utsöndra cytokiner och tillväxtfaktorer (Heidari m.fl., 2021).

Kemokinet hjälper endometriecellerna att överleva utanför livmodern och främjar cellernas spridning. Stigande makrofagaktivering samt rekrytering i bukhinnan hos endometriospatienter, gör att den kroniska inflammationen fortskrider. Detta gör också att cytokinproduktionen ökar (Heidari m.fl., 2021).

MCP-1 hade samma nivå hos både endometriospatienter och friska kvinnor, i en studie av Ek m.fl. (2019). Däremot fann studien av Heidari m.fl. (2021) att kvinnor med endometrios hade utmärkande högre nivå av MCP-1. Studier har visat att användningen av östrogeninnehållande p-piller minskar inflammatoriska faktorer. Ett exempel på detta är MCP-1 (Ek m.fl., 2019). Man vet sedan tidigare att MCP-1 reglerar infiltration och migration av makrofager och monocyter. Dessa celler förekommer i bukhålan, i ett större antal än normalt vid endometrios (Ek m.fl., 2019). Detta instämmer med studien av Heidari m.fl.

(2021). Deras studie visade inte bara att endometriospatienter har utmärkande högre nivåer av MCP-1, men också att nivån korrelerade med sjukdomens svårighetsgrad.

6.4 Mikro-RNA

Mikro-RNA är icke kodande RNA, det kodar alltså inte för proteiner. Dess funktion är att bidra till genregleringen. Det påverkar aktiviteten hos budbärar-RNA (mRNA) genom att binda till dessa. Cirkulerande mikro-RNA förekommer i kroppsvätskor, så som plasma, serum, urin och saliv.

Icke-kodande RNA fungerar troligtvis som en kraftfull medverkare i progressionen av endometrios (Wang m.fl., 2018). Cirkulerande mikro-RNA uttrycks annorlunda hos kvinnor med endometrios, jämfört med friska kvinnor. Detta innebär att det skulle kunna användas för att diagnostisera endometrios (Vanhie m.fl., 2019).

I studien av Rezk m.fl. (2021) minskade mikro-RNA-34-a (miR-34a) avsevärt hos endometriospatienter, jämfört med friska kvinnor. Medan Wang m.fl. (2018) rapporterade i deras studie att mikro-RNA-17 (miR-17) minskar betydligt hos kvinnor med endometrios. Enligt Rezk m.fl. (2021) har reducerade värden av mikro-RNA förekommit hos flertal cancerformer, så som vid kronisk lymfatisk leukemi, äggstockscancer och tjocktarmscancer. Därför är enbart denna markör inte specifik för endometrios.

Wang m.fl. (2018) valde att undersöka miR-17, eftersom tidigare studier har visat att markören sänks hos endometriospatienter. Dessa studier har också visat att miR-17 minskar avsevärt vid progression av sjukdomen. Papari m.fl. (2020) studerade även miR-17 och kom fram till liknande resultat. De kom fram till att cirkulerande miR-17-5p uttrycker sig i lägre nivåer hos endometriospatienter och har en specificitet på 90% samt en sensitivitet på 60% för sjukdomen. Även miR-20a-5p hade liknande specificitet och sensitivitet som miR-17-5p.

Enligt Papari m.fl. (2020) har miRNA begränsad kapacitet som diagnostiskt verktyg vid endometrios. Detta på grund av att det används olika referensmaterial för att kvantifiera miRNA, vilket gör att det förekommer variationer i resultaten. De studerade bland annat mikro-RNA-16-5p (miR-16-5p). Nackdelen med miR-16-5p är att nivåerna förändras av stress och inflammation. Deras slutsats är alltså att miR-16-5p i cirkulerande serum, inte är

en lämplig biomarkör för endometrios. Vanhie m.fl. (2019), prövade tre diagnostiska modeller av miRNA. I deras studie hade de upptäckt att 42 miRNA skiljde sig i koncentrationerna mellan kvinnor med endometrios och kvinnor utan endometrios. Utgående från dessa resultat, gjorde de tre matematiska diagnostiska modeller varav den bästa var hsa-miR-28-5p, miR-30a-5p och hsa-miR-21-5p. Vanhie m.fl. (2019) rapporterade i sitt resultat att panelen (hsa-miR-28-5p, miR-30a-5p och hsa-miR-21-5p) var 89% specifik och 63% sensitiv för att diagnostisera endometrios.

När Papari m.fl. (2020) undersökte en sammanställning av fem mikro-RNA (miR-20a-5p, miR-17-5p, miR-143-3p, miR-199a-3p och let-7b-5p) visade de sig vara specifika och sensitiva. Dessa mikro-RNA var mycket högre hos kontrollgruppen, än hos endometriospatienterna. De använde två mikroRNA (hsa-miR-30e-5p och hsa-miR-148b-3p) som stabila referens mikroRNA, som inte påverkas av menstruationscykeln. Papari m.fl. (2020) rapporterade i resultatet att panelen (miR-20a-5p, miR-17-5p, miR-143-3p, miR-199a-3p och let-7b-5p) visade sig vara 96% sensitiv och 79% specifik för diagnostiseringen av sjukdomen. Detta fynd är mycket specifik och sensitiv för endometrios, det liknar till och med resultat som har rapporterats för laparoskopi.

6.5 Cancerantigen 125

Cancerantigen 125 (CA125) är ett glykoprotein, som oftast är förhöjt vid epitelial ovarialcancer. Det finns även flera andra maligna tumörer som kan ge förhöjda värden. Även benigna sjukdomar kan höja CA125-värdet, ett exempel på detta är endometrios.

Tidigare studier har kommit fram till att förhöjt CA125 förekommer hos endometriospatienter, i bland annat peritonealvätska och serum. Man har även kunnat relatera förhöjt CA125 med kronisk bäckensmärta och endometriska cystor. Förhöjt CA125 hos endometriospatienter kan bero på inflammatoriska reaktioner. Dessa reaktioner förändrar permeabiliteten hos endotelet. Detta leder till att biomarkören kommer ut i cirkulationen. Även menstruation och vidhäftning av ektopiskt endometrium gör att CA125 ökar hos kvinnor med endometrios (Jing m.fl., 2020).

Resultatet från forskningen av Rokhgireh m.fl. (2020) visade att nivåerna av CA125 var betydligt högre hos kvinnor med endometrios, än hos friska kvinnor. Även Cho & Kyung

(2019), Irungu m.fl. (2019), Fassbender m.fl. (2019) och Jing m.fl. (2020) bekräftade detta med sina forskningar.

Enligt Cho & Kyung (2019) är CA125 90,2% specifik och 67,5% sensitiv, för att kunna detektera endometrios. Markörens sensitivitet hos tidiga stadier av sjukdomen är låg. Studier har visat att sensitiviteten för CA125 i stadium I-IV (minimal till svår) hos endometrios är 50% sensitiv och 72% specifik. Medan stadium III-IV (måttlig till svår) hade en sensitivitet på 60% och en specificitet på 80%. Dutta m.fl. (2018) rapporterade att CA125 kunde vara mer användbar för att diagnostisera avancerad endometrios än mild endometrios. Även Jing m.fl. (2020) rapporterade att CA125 är positivt associerat med sjukdomens olika stadium. Att en markör har så hög specificitet och sensitivitet, innebär att mätresultatet indikerar på ett korrekt resultat, men även att tillförlitligheten hos testmetoden är god.

Irungu m.fl. (2019) kom fram till att CA125 är den bästa enskilda biomarkören för att påvisa endometrios. Denna biomarkör studeras mycket av forskare som en markör för endometrios, fastän markören saknar diagnostisk noggrannhet vid ensam användning. Data från Irungu m.fl. (2019) visar mindre sensitivitet (40%) gällande CA125 än vad Cho & Kyung (2019) rapporterade (67,5 %). Cho & Kyung (2019) rapporterade lika hög specificitet som Irungu m.fl. (2019) (90%). Tabell 1 sammanfattar ovannämnda vetenskapliga publikationers resultat, angående biomarkörens specificitet och sensitivitet för endometrios.

Tabell 1. Specificiteten och sensitiviteten av CA125 som diagnostisk markör för endometriosis. Tabellen sammanställer vetenskapliga publikationers resultat, angående specificiteten och sensitiviteten hos CA125 för att kunna diagnostisera endometriosis.

Vetenskaplig publikation	Specificitet	Sensitivitet
Rokhgireh m.fl. (2020)	86,5%	69,5%
Cho & Kyung (2019)	90,2%	67,5%
Irungu m.fl. (2019)	90,0%	40,0%
Fassbender m.fl (2019)	63,4%	75,6%
Jing m.fl. (2020)	85,4%	80,6%

6.6 Interleukinerna IL-6 och IL-1 β

Interleukiner är lösliga faktorer som cirkulerar i blodomloppet. Dessa stimulerar tillväxtprocessen hos leukocyterna. De bidrar även till bland annat ökningen av DNA-syntes, celldifferentiering och cellproliferation, som svar på inflammatorisk samt immunologisk stimulering.

IL-6 är ett proinflammatoriskt cytokin som är en förmedlare av inflammation, men cytokinet hämmar vanligtvis även tillväxten av endometriet. Patienter med svår och måttlig endometriosis, har en nedsatt immunövervakning och kroppen har därmed svårare att känna igen ektopiska endometrie-celler (Kokot m.fl., 2021). IL-6 är även involverad i den reproduktiva fysiologin, så som äggstocksproduktionen av steroider, follikulogenes (mognad av äggstocksfollikeln) samt embryonal implantation (Luckow Invitti m.fl., 2018).

Endometrie-celler utsöndrar IL-6 vid vävnadsskador och/eller infektioner. Detta gör att IL-6 kan ha en betydelsefull funktion för sjukdomens patologi (Luckow Invitti m.fl., 2018). IL-6 och dess samband med endometriosis har bland annat undersökts av Wang m.fl. (2018), Kokot m.fl. (2021) och Luckow Invitti m.fl. (2018). Interleukin (IL) -1 β har en spridningseffekt på endometriska celler. I endometriska cellkulturer stimulerar IL-1 β

produktionen av IL-8 och IL-6, detta gör alltså att proliferationen ökas ytterligare samt att den apoptotiska hastigheten reduceras. Detta innebär att den programmerade celledöden för ektopiska endometrieceller avtar. Höga nivåer av IL-1 β kan göra så att akuta inflammationer blir kroniska (Luckow Invitti m.fl., 2018).

IL-6 och IL-1 β är proinflammatoriska cytokiner, vars halter ökar i blodet, vid bäckensmärta för kvinnor med endometrios. Detta gör att cytokinerna kan ha en viktig roll som immunmarkörer i sjukdomens patogenes (Kokot m.fl., 2021). Studien av Kokot m.fl. (2021) rapporterade att endometriospatienterna hade ett medelvärde på 15,55 pg/ml av IL-6 medan kontrollgruppen hade ett medelvärde på 1,47 pg/ml i blodet. Även Luckow Invitti m.fl. (2018) rapporterade att endometriska celler utsöndrade mycket mer IL-6, i jämförelse med vad friska kvinnors endometriella celler utsöndrar. Dessa nivåer tyder på att sjukdomens spridning kan bero på signalering av IL-6. Detta innebär alltså att ökade ektopiska endometrieceller ökar utsöndringen av IL-6.

Tidigare studier har rapporterat att det inte förekommer utmärkande skillnader i blodets nivåer av IL-6 hos kvinnor med endometrios, i jämförelse med kontrollgruppen. Medan de i studien av Kokot m.fl. (2021) hittade betydligt högre koncentrationer av IL-6 hos kvinnor som diagnostiserats med steg IV (svår) än hos steg III (måttlig) av endometrios. Då det förekommer stora skillnader i koncentrationerna hos olika svårighetsgrader av endometrios, kan detta tyda på att IL-6 långsamt ökar redan i tidiga stadier av sjukdomen och sedan når en maximal nivå när sjukdomen är allvarlig. Detta betyder alltså att biomarkören skulle kunna vara en bra markör för progressionen av endometrios (Kokot m.fl., 2021).

Kokot m.fl. (2021) skrev i sin diskussion att en del studier om IL-6 har fått mycket hög specificitet och sensitivitet för sjukdomen, medan andra har fått betydligt lägre. Detta betyder att IL-6 kunde vara en möjlig markör, men det behövs flera studier. Enligt Wang m.fl. (2018) visar studier att mängden cirkulerande IL-6 i blodet, är högre hos överviktiga. Detta innebär att det skulle finnas risk för att överviktiga kvinnor skulle kunna få en feldiagnos. Kokot m.fl. (2021) rapporterade att IL-6 skulle kunna vara en kvalitativ markör för diagnostisering av sjukdomen, eftersom biomarkören anses vara oberoende av menstruationscykelns fas.

Under akuta inflammationer produceras IL-1 β och cytokinen är avgörande vid regleringen av det normala inflammatoriska försvaret (Kokot m.fl., 2021). Även mängden av IL-6 kan vara förknippat med utsöndringen av IL-1 β . Utsöndringen av IL-1 β kan dessutom påvisa en övergång från akut inflammatoriskt svar till kroniskt, i endometriska celler (Luckow Invitti m.fl., 2018). Studien av Luckow Invitti m.fl. (2018) visade att det inte förekom några utmärkande skillnader i uttrycket av IL-1 β , mellan friska och kvinnor med endometrios. Det fanns heller inget betydelsefullt samband mellan IL-6 och IL-1 β . Kokot m.fl. (2021) kom fram till liknande resultat.

Kokot m.fl. (2021) föreslog i deras studie att man skulle använda IL-1 β tillsammans med IL-6, för att få en högre sensitivitet. Eftersom IL-1 β ensam bara har en sensitivitet på 57%. När de kombinerade markörerna höjdes sensitiviteten till 67% och specificiteten till 83%. Detta innebär att de skulle kunna vara möjliga diagnostiska markörer. Kokot m.fl. (2021), nämner även att det kan vara problematiskt att använda IL-1 β och IL-6 som ensamma markörer, eftersom cytokinerna även höjs vid andra typer av inflammatoriska sjukdomar.

6.7 Biomarkörspanel

Det har studerats många olika tänkbara markörer för endometrios, men de flesta resultat från olika studier är motstridiga. Därför har biomarkörspaneler fått rejält med uppmärksamhet (Fassbender m.fl., 2019).

Biomarkörspaneler förväntas ge bättre resultat än enskilda biomarkörer, på grund av att endometrios är en så komplex sjukdom (Fassbender m.fl., 2019). Kokot m.fl. (2021) studerade en panel som innehöll bland annat hs-CRP, IL-6, IL-1 β och CA125. Medan Yilmaz m.fl. (2020) fokuserade på CA125 och hs-CRP. I studien av Wang m.fl. (2018) fokuserade de på miR-17 och IL-6.

I studien av Kokot m.fl. (2021) hade IL-6 och IL-1 β positiva likheter med hs-CRP, vilket betyder att IL-6 och IL-1 β sammanfaller med hs-CRP. Detta innebär alltså att hs-CRP framställs efter stimulering av cytokiner, som IL-1 β och IL-6. I deras studie rapporterade de att hs-CRP värden fortfarande var inom referensområdet av CRP, alltså under 10 mg/l. Detta innebär att hs-CRP skulle kunna vara en parameter i en panel av biomarkörer, som specifikt skulle fungera som en markör för övervakning av sjukdomens framskridning.

Yilmaz m.fl., (2020) undersökte en biomarkörspanel av hs-CRP och CA125. I deras studie visade markörerna på måttlig korrelation när sjukdomsprogressionen framskred. Användningen av dessa markörer som en panel skulle vara lätt tillgänglig, eftersom de redan finns i rutinmässiga provtagningar. Detta innebär att det varken skulle förekomma extra tester eller kostnader. Man bör även notera att det förekommer lätt falska positiva svar av markörerna på grund av att det kan förekomma andra sjukdomar i bakgrunden som höjer dessa. CA125 och hs-CRP kan ge en vägledning till diagnostiseringen av endometrios, hos patienter som har avancerad endometrios, men troligtvis skulle inte denna kombination av markörer kunna vara potentiella screeningsmarkörer.

hs-CRP och CA125 är alltså inte tillräckligt för att i kombination kunna detektera endometrios. Noteringsvärt är att när hs-CRP användes tillsammans med CA125, var proteinet en lättstuderad samt en tillgänglig markör. Dessa biomarkörer skulle tillsammans med flera andra biomarkörer kunna bli ett diagnostiskt verktyg, eftersom halten av dessa kan undersökas av patienter genom rutinmässiga analyser. Fastän hs-CRP och CA125 skulle ge hjälp på vägen vid avancerad endometrios, behövs fortfarande laparoskopiska ingrepp för att diagnostisera sjukdomen i tidiga stadier (Yilmaz m.fl., 2020).

Studien av Wang m.fl. (2018) rapporterade att en tänkbar biomarkörspanel skulle vara en kombination av miR-17 och utvalda cytokiner, som till exempel IL-6 och IL-4. Dessa har alla en roll i sjukdomens patogenes och skulle därför kunna fungera som biomarkörspanel vid diagnostisering av endometrios. Det som kan vara problematiskt är att markörerna kan ha en omvänd korrelation med "body mass index" (BMI). Detta innebär att det behövs flera studier på dessa biomarkörer samt längre uppföljningar, för att se om BMI påverkar resultaten (Wang m.fl., 2018).

Det som är komplicerat vid framtagningen av olika biomarkörer, är att man ännu idag inte har kunnat identifiera patofysiologin för endometrios. En sådan komplex sjukdom som endometrios leder till en brist på användbara biomarkörer (Yilmaz m.fl., 2020).

7 Diskussion

Arbetet har sammanställt delar av den forskning som finns fram tills idag, kring olika biomarkörer som eventuellt kan användas för diagnostisering av endometrios. Litteraturstudiens syfte var att besvara de frågor som ställdes i början av arbetet.

Första frågeställningen som examensarbetet skulle besvara, var ifall det förekommer biomarkörer som tyder på endometrios. Det förekommer en hel del biomarkörer vars koncentrationer i blodet varierar hos kvinnor med endometrios, i jämförelse med friska kvinnor. De markörer som detta arbete sammanställde var högkänsligt C-reaktivt protein (hs-CRP), vaskulär endotel tillväxtfaktor (VEGF), monocyt kemoattraherande protein 1 (MCP-1), mikro-RNA, cancerantigen 125 (CA125), interleukin 6 (IL-6), interleukin 1 β (IL-1 β) och ett fåtal biomarkörspaneler.

Endometrios är en inflammatorisk sjukdom och därför skulle hs-CRP kunna vara en tänkbar markör för sjukdomen. Kokot m.fl. (2021) och Yilmaz m.fl. (2020) rapporterade båda i deras studier att hs-CRP var mycket högre hos kvinnor med avancerad endometrios, än hos friska. Stromaceller i både livmoderslemhinnan och ektopiska endometriumvävnader utsöndrar VEGF, vilket gör att markören skulle kunna vara användbar vid diagnostisering av endometrios. Irungu m.fl. (2019) och Arablou m.fl. (2021) rapporterade att proteinet höjdes utmärkande hos endometriospatienterna, i jämförelse med friska kontroller. MCP-1 främjar överlevnaden och spridningen av endometrieceller utanför livmodern. Detta innebär att proteinet kan vara en tänkbar diagnostisk markör för sjukdomen. Heidari m.fl. (2021) rapporterade att koncentrationen av MCP-1 var betydligt högre i blodet hos endometriospatienter, än hos friska. De rapporterade även att koncentrationerna korrelerade med sjukdomens svårighetsgrad.

Mikro-RNA påverkar troligtvis progressionen av endometrios. Detta innebär att mikro-RNA kunde vara en tänkbar markör. Rezk m.fl. (2021) rapporterade att mikro-RNA-34-a (miR-34a), minskade avsevärt hos kvinnor med endometrios. Papari m.fl. (2020) och Wang m.fl. (2018) rapporterade att även mikro-RNA-17 minskar avsevärt hos endometriospatienter. Vanhie m.fl. (2019) och Papari m.fl. (2020) slog ihop flera olika mikro-RNA för att få mera tillförlitliga resultat. Panelen av Vanhie m.fl. (2019) bestod av hsa-miR-28-5p, hsa-miR-30a-5p och hsa-miR-21-5p. Medan Papari m.fl. (2020) kombinerade miR-20a-5p, miR-17-5p, miR-143-3p, miR-199a-3p och let-7b-5p i en panel.

CA125 höjs i bland annat serum hos endometriospatienter, vilket kan bero på inflammatoriska reaktioner, bäckensmärta och cystor (Jing m.fl., 2019). Rokhgireh m.fl. (2020), Cho & Kyung (2019), Irungu m.fl. (2019), Fassbender m.fl. (2019) och Jing m.fl. (2020), rapporterade alla att CA125 var betydligt högre hos kvinnor med endometrios, än hos friska kvinnor.

IL-6 förmedlar information om inflammation och hämmar tillväxten av endometriet, vilket innebär att cytokinet kan vara en tänkbar biomarkör för endometrios. Kokot m.fl. (2021) och Luckow Invitti m.fl. (2018) rapporterade att endometriska celler utsöndrar mycket mer IL-6, än hos friska kvinnor. Koncentrationerna av IL-6 var betydligt högre hos kvinnor med svår endometrios, än hos kvinnor med måttlig. Detta kan tyda på att IL-6 långsamt ökar i takt med sjukdomens progression.

Biomarkörspaneler förväntas ge bättre resultat än enskilda markörer, på grund av att endometrios är en så komplex sjukdom (Fassbender m.fl., 2019). hs-CRP framställs efter stimulering av cytokiner, som IL-1 β och IL-6. Därför skulle man kunna använda dessa i en biomarkörspanel (Kokot m.fl., 2021). miR-17 och utvalda cytokiner, som till exempel IL-6 och IL-4, har alla en roll i sjukdomens patogenes. Detta innebär att en biomarkörspanel av dessa skulle kunna användas vid diagnostisering av endometrios. Flera studier behövs på panelen, eftersom BMI kan ha omvänd korrelation med markörerna (Wang m.fl., 2018).

Den andra frågeställningen i arbetet var, ifall biomarkörerna är tillräckligt sensitiva och specifika för diagnostisering av endometrios. Kokot m.fl. (2021) rapporterade att hs-CRP är 51% sensitiv och 98% specifik. Detta innebär att CRP inte är tillräckligt sensitiv för att kunna diagnostisera endometrios. Mikro-RNA panelen av Vanhie m.fl. (2019) visade sig vara 63% sensitiv och 89% specifik. Detta betyder att specificiteten är mycket hög för att kunna diagnostisera sjukdomen, men att panelen borde vara mer sensitiv för att man skulle kunna använda den inom klinisk praxis. Panelen av mikro-RNA som Papari m.fl. (2020) studerade, var däremot mycket sensitiv (96%), men även specifik (79%). Resultatet av Papari m.fl. (2020), liknar resultat som rapporterats för laparoskopi.

Ifall man räknar medelvärdet på sensitiviteten och specificiteten för CA125, från tabell 1, har markören en sensitivitet på 67% och en specificitet på 83%. Detta innebär att markören är specifik och måttligt sensitiv, för detektering av endometrios. CA125 är alltså den bästa enskilda biomarkören för detektion av endometrios, enligt vad forskare hittills har

rapporterat. Kokot m.fl. (2021) sammanfattade olika studier, där man i vissa har fått hög sensitivitet (90%) och specificitet (94%), för IL-6, vid diagnostisering av endometrios, medan andra studier visade att IL-6, endast är 11% sensitiv. IL-6 skulle kunna vara en kvalitativ markör för sjukdomen. Tabell 2 sammanställer en översikt om olika biomarkörers sensitivitet och specificitet för att kunna påvisa endometrios.

Tabell 2. En översikt av biomarkörer och deras sensitivitet samt specificitet, för diagnostisering av endometrios.

Biomarkör	Vetenskaplig publikation	Sensitivitet	Specificitet
hs-CRP	Kokot m.fl. (2021)	51%	98%
Mikro-RNA (hsa-miR-28-5p, hsa-miR-30a-5p och hsa-miR-21-5p)	Vanhie m.fl. (2019)	63%	89%
Mikro-RNA (miR-20a-5p, miR-17-5p, miR-143-3p, miR-199a-3p och let-7b-5p)	Papari m.fl. (2020)	96%	79%
CA125	Rokhgireh m.fl. (2020), Cho & Kyung (2019), Irungu m.fl. (2019), Fassbender m.fl (2019) och Jing m.fl. (2020)	Medelvärde: 67%	Medelvärde: 83%

Arbetets teoretiska bakgrund ger en information om endometrios och de olika biomarkörer som examensarbetet tar upp. Detta på grund av att läsaren bättre ska kunna förstå den mycket komplicerade sjukdomens uppkomst och progression, men den ger även en inblick

i hur de utvalda biomarkörerna beter sig hos endometriospatienter. Det som var utmanande var att på ett kort och koncist sätt få ut den information som läsaren behöver om respektive biomarkör, för att kunna förstå varför vissa biomarkörer skulle passa bättre till diagnostik av endometrios, än andra. Alla biomarkörer är komplexa och svåra att förstå och när man vill inkludera många olika markörer i ett arbete, blir det lätt lite för kortfattad information, för att man ska kunna förstå hur alla fungerar. Därför skulle det även vara intressant att komplettera litteraturöversikten med noggrannare information om samtliga biomarkörer. Man skulle även kunna studera mera ingående hur de olika biomarkörerna beter sig hos endometriospatienter. Även flera artiklar skulle kunna studeras och referera de olika markörerna till flera olika författare.

Det var utmanande att hitta flera olika artiklar som hade kommit fram till samma resultat. På grund av att mina inklusions- och exklusionskriterier var begränsade, var det flera artiklar som var mycket intressanta, men som inte kunde inkluderas i arbetet, eftersom de inte uppfyllde kriterierna. Man bör även notera att detta examensarbete kan ha lämnat bort revolutionerande forskningsresultat, eftersom de flesta forskningarna inte hade gratis tillgång till full text och kunde därmed inte inkluderas i arbetet. Väsentliga artiklar kan även ha lämnat bort från denna litteraturöversikt, eftersom sökorden gav så många träffar, att det var omöjligt att gå igenom alla artiklar.

Problematiskt med arbetet var även att det var svårt att veta vilka biomarkörer, som examensarbetet kunde inkludera, eftersom det fanns väldigt många olika biomarkörer som hade studerats, just för diagnostisering av endometrios. Arbetet begränsades också av det snäva tidsintervallet. Artiklarna fick inte vara mer än tre år gamla, detta ledde till att jag inte kunde hänvisa till äldre artiklar. Det snäva tidsintervallet hjälpte dock till att minimera sökträffarna och att enbart få de allra nyaste.

Genom arbetet får man en inblick i en del av de potentiella biomarkörerna, för diagnostik av endometrios. Mycket forskning är fortfarande motstridigt och mer forskning behövs. Arbetet ger en inblick i hur viktigt det skulle vara att hitta en biomarkör eller en panel av markörer för diagnostisering av sjukdomen. Litteraturöversikten har gett mig en större förståelse av endometrios, men även om olika biomarkörer. Arbetet har gett mig repetition om människans anatomi och fysiologi samt om biokemi. Jag har lärt mig mycket om forskning inom biokemi samt immunologi och hur viktigt arbete det är. Studien har även

lärt mig många nya medicinska termer och biokemiska begrepp, som jag inte tidigare kunnat. En fortsättning på detta examensarbete skulle kunna vara att om några år jämföra de biomarkörer som arbetet tog upp med ännu nyare forskning och deras resultat, men även eventuella nya biomarkörer som undersöks.

Jag hoppas att arbetet ska kunna gynna alla de kvinnor som kämpar med odiagnostiserad endometrios. Att de får en möjlighet att se ett hopp av eventuella diagnostiska möjligheter i framtiden, som inte involverar invasiva undersökningsmetoder. För att kunna få en diagnos så snabbt och enkelt som möjligt. Detta är viktigt på grund av att sjukdomens framskridning kan dämpas med korrekt behandling, om den fås så snabbt som möjligt. Det allra viktigaste skulle vara ifall ingen kvinna i framtiden behöver lida av sina smärtor i många år, innan hon får den hjälp som behövs. Jag hoppas att forskningen av biomarkörer för diagnostisering av endometrios framskrider och att man i framtiden kan använda dessa i klinisk praxis.

Litteraturförteckning

Abramiuk, M., Grywalska, E., Korona-Głowniak, I., Niedźwiedzka-Rystwej, P., Polak, G., Kotarski, J., & Roliński, J. (2020). CD200 and CD200R expression on peripheral blood lymphocytes and serum CD200 concentration as a new marker of endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(9), 3035. Doi: 10.3390/jcm9093035

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7564549/>

Analysportalen. (2009). *IL-6*. Hämtad 2021-10-12 från <http://analysportalen-labmedicin.skane.se/viewArticle.asp?artID=116>

Arablou, T., Aryaeian, N., Khodaverdi, S., Kolaheidouz-Mohammadi, R., Moradi, Z., Rashidi, N., & Delbandi, A. A. (2021). The effects of resveratrol on the expression of VEGF, TGF- β , and MMP-9 in endometrial stromal cells of women with endometriosis. *Scientific reports*, 11(1), 1-12. Doi: 10.1038/s41598-021-85512-y

Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-85512-y>

Brisbane Centre for Endometriosis. (2021). *Patient information*. Hämtad 2021-10-18 från <https://brisbanecentreforendometriosis.com.au/patient-information/>

Burns, K. A., Thomas, S. Y., Hamilton, K. J., Young, S. L., Cook, D. N., & Korach, K. S. (2018). Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor α and IL-6 cross-talk. *Endocrinology*, 159(1), 103-118. Doi: 10.1210/en.2017-00562

Available at: <https://academic.oup.com/endo/article/159/1/103/4117218?login=true>

Cho, H. Y., & Kyung, M. S. (2019). CYFRA 21-1 and placental growth factor as screening markers for endometriosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 1087–1092. Doi: 10.12659/MSM.912787

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6377587/>

Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 29(6), 313–326. Doi: 10.1089/jir.2008.0027

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2755091/>

Diabetesportalen. (2019). *MicroRNA kopplat till diabetes*. Hämtad 2021-10-13 från <https://www.diabetesportalen.lu.se/artikel/microna-kopplat-till-diabetes>

Dochez, V., Caillon, H., Vaucel, E., Dimet, J., Winer, N., & Ducarme, G. (2019). Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of ovarian research*, 12(1), 1-9. Doi: 10.1186/s13048-019-0503-7
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13048-019-0503-7>

Duodecim Terveyskirjasto. (2021). *Endometrioosi*. Hämtad 2021-10-23 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00119/endometrioosi?q=Endometrioosi#s4>

Dutta, M., Singh, B., Joshi, M., Das, D., Subramani, E., Maan, M., Jana, S.K., Sharma, U., Das, S., Dasgupta, S., Ray, C. D., Chakravarty, B. & Chaudhury, K. (2018). Metabolomics reveals perturbations in endometrium and serum of minimal and mild endometriosis. *Scientific reports*, 8(1), 1-9. Doi: 10.1038/s41598-018-23954-7
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5915433/>

Ek, M., Roth, B., Engström, G., & Ohlsson, B. (2019). AXIN1 in plasma or serum is a potential new biomarker for endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 189. Doi: 10.3390/ijms20010189
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337238/>

Endometriosföreningen. (2021). *Vad är endometrios*. Hämtad 2021-10-20 från <https://endometriosforeningen.com/endometrios/vad-ar-endometrios/>

Fassbender, A., Van Bree, R., Laenen, A., Peterse, D. P., Vanhie, A., Waelkens, E., & D'Hooghe, T. M. (2019). Technical verification and assessment of independent validation of biomarker models for endometriosis. *BioMed research international*, 2019. Doi: 10.1155/2019/3673060
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683797/>

Green, S., & Hillersdal, L. (2021). Aging biomarkers and the measurement of health and risk. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 43(1), 1-23. Doi: 10.1007/s40656-021-00367-w
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40656-021-00367-w>

Hanna, J., Hossain, G. S., & Kocerha, J. (2019). The potential for microRNA therapeutics and clinical research. *Frontiers in genetics, 10*, 478. Doi: 10.3389/fgene.2019.00478
Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00478/full>

Heidari, S., Khodaverdi, S., Kolahehdouz-Mohammadi, R., Tajik, N., & Delbandi, A. A. (2021). Expression Levels of MCP-1, HGF, and IGF-1 in Endometriotic Patients Compared with Non-endometriotic Controls. Doi: 10.21203/rs.3.rs-605993/v1
Available at: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-605993/v1/eea5647b-50aa-4cf5-a616-a1e3d2aa7034.pdf?c=1631884538>

Holzer, I., Weber, A. M., Marshall, A., Freis, A., Jauckus, J., Strowitzki, T., & Germeyer, A. (2020). GRN, NOTCH3, FN1, and PINK1 expression in eutopic endometrium—potential biomarkers in the detection of endometriosis—a pilot study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 37*(11), 2723-2732. Doi: 10.1007/s10815-020-01905-4
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10815-020-01905-4>

Hälsobyn. (2018). *Behandling av endometrios*. Hämtad 2021-10-18 från <https://www.terveyskyla.fi/naistalo/sv/gynekologiskh%C3%A4lsa/endometrios/behandling-av-endometrios>

Irungu, S., Mavrelou, D., Worthington, J., Blyuss, O., Saridogan, E., & Timms, J. F. (2019). Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clinical proteomics, 16*(1), 1-16. Doi: 10.1186/s12014-019-9235-3
Available at: <https://clinicalproteomicsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12014-019-9235-3>

Jing, X., Li, C., Sun, J., Peng, J., Dou, Y., Xu, X., Ma, C., Dong, Z., Liu, Y., Zhang, H., Shao, O., Zhang, H., Wang, L., Zhang, Y., & Qu, X. (2020). Systemic inflammatory response markers associated with infertility and endometrioma or uterine leiomyoma in endometriosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management, 16*, 403.
Doi: 10.2147/TCRM.S232849
Available at: <https://www.dovepress.com/systemic-inflammatory-response-markers-associated-with-infertility-and-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>

Kokot, I., Piowar, A., Jędryka, M., Sołkiewicz, K., & Kratz, E. M. (2021). Diagnostic significance of selected serum inflammatory markers in women with advanced endometriosis. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2295.

Doi: 10.3390/ijms22052295

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7956504/>

Lee, S. Y., Koo, Y. J., & Lee, D. H. (2021). Classification of endometriosis. *Yeungnam University journal of medicine*, 38(1), 10–18. Doi: 10.12701/yujm.2020.00444

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787892/>

Luckow Invitti, A., Schor, E., Martins Parreira, R., Kopelman, A., Kamergorodsky, G., Gonçalves, G. A., & Batista Castelo Girão, M. J. (2018). Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. *Molecular medicine reports*, 18(2), 1287-1296. Doi: 10.3892/mmr.2018.9137

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6072141/>

Nastic, D., & Wagner, J. (2013). *Histologi: en översikt*. Lund: Studentlitteratur.

National cancer institute. (u.å.). *Uterus*. Hämtad 2021-20-10 från <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/uterus>

Nezhat, C., Lindheim, S. R., Backhus, L., Vu, M., Vang, N., Nezhat, A., & Nezhat, C. (2019). Thoracic endometriosis syndrome: a review of diagnosis and management. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 23(3). Doi: 10.4293/JSL.2019.00029

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684338/>

Papari, E., Noruzinia, M., Kashani, L., & Foster, W. G. (2020). Identification of candidate microRNA markers of endometriosis with the use of next-generation sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction. *Fertility and Sterility*, 113(6), 1232-1241.

Doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.026

Available at: <https://www.fertstert.org/action/showPdf?pii=S0015-0282%2820%2930027->

Peterman, S. (2017). Protein biomarker discovery. *MLO: medical laboratory observer*, 49(6), 32-34. Available at: <https://www.mlo-online.com/molecular/precision-medicine/article/13009083/protein-biomarker-discovery>

Rezk, N. A., Lashin, M. B., & Sabbah, N. A. (2021). MiRNA 34-a regulate SIRT-1 and Foxo-1 expression in endometriosis. *Non-coding RNA Research*, 6(1), 35-41.

Doi: 10.1016/j.ncrna.2021.02.002

Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468054021000032>

Rokhgireh, S., Mehdizadeh Kashi, A., Chaichian, S., Delbandi, A. A., Allahqoli, L., Ahmadi-Pishkuhi, M., Khodaverdi, S., & Alkatout, I. (2020). The diagnostic accuracy of combined enolase/Cr, CA125, and CA19-9 in the detection of endometriosis. *BioMed Research International*, 2020. Doi: 10.1155/2020/5208279

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545435/>

Sahlgrenska Universitetssjukhusets laboratoriehandbok. (2020). *IL-1b*. Hämtad 2021-10-18 från <https://sahlgrenska-klinik-analyser.vgregion.se/13536.html>

Schrohl, A. S., Wuürtz, S., Kohn, E., Banks, R. E., Nielsen, H. J., Sweep, F. C., & Bruünner, N. (2008). Banking of biological fluids for studies of disease-associated protein biomarkers. *Molecular & Cellular Proteomics*, 7(10), 2061-2066. Doi: 10.1074/mcp.R800010-MCP200

Available at: [https://www.mcponline.org/article/S1535-9476\(20\)31287-1/fulltext](https://www.mcponline.org/article/S1535-9476(20)31287-1/fulltext)

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. Doi:

10.3389/fimmu.2018.00754

Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00754/full>

Starodubtseva, N., Chagovets, V., Borisova, A., Salimova, D., Aleksandrova, N., Chingin, K., Chen, H., & Frankevich, V. (2019). Identification of potential endometriosis biomarkers in peritoneal fluid and blood plasma via shotgun lipidomics. *Clinical Mass Spectrometry*, 13, 21-26. Doi: 10.1016/j.clinms.2019.05.007

Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2376999818300461>

Vanhie, A., O, D., Peterse, D., Beckers, A., Cuéllar, A., Fassbender, A., Meuleman, C., Mestdagh, P., & D'Hooghe, T. (2019). Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Human Reproduction*, 34(9), 1650-1660. Doi: 10.1093/humrep/dez116
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736379/>

van Rooij, E. (2011). The art of microRNA research. *Circulation research*, 108(2), 219-234.
Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227496
Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.110.227496>

World Health Organization. (2021). *Endometriosis*. Hämtad 2021-10-20 från <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

Wang, F., Wang, H., Jin, D., & Zhang, Y. (2018). Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine*, 97(24). Doi: 10.1097/MD.00000000000010853
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023682/>

Yang, J., Yan, J., & Liu, B. (2018). Targeting VEGF/VEGFR to modulate antitumor immunity. *Frontiers in immunology*, 9, 978. Doi: 10.3389/fimmu.2018.00978
Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00978/full>

Yilmaz, E. P. T., Topdagi, Y. E., Al, R. A., & Kumtepe, Y. (2020). The relationship between C-reactive protein, carbohydrate antigen 125, and hematological parameters to endometriotic nodule localization in pelvis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(6), 577-581. Doi: 10.1097/JCMA.0000000000000307
Available at:

https://journals.lww.com/jcma/fulltext/2020/06000/the_relationship_between_c_reactive_protein,.16.aspx

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27-37. Doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785020/>