

## Endometriyozisin Etiyopatogenezi

Rukset Attar<sup>1</sup>, Mustafa Eroğlu<sup>2</sup>, Murat Bakacak<sup>3</sup>, Gazi Yıldırım<sup>1</sup>  
M. Sühha Bostancı<sup>4</sup>, Özge Kızılkale<sup>1</sup>, Cem Fıçıcıoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.,

<sup>2</sup> Zeynep Kamil Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

<sup>3</sup> Kahramanmaraş Şehir Devlet Hastanesi.,

<sup>4</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

### ÖZET:

**Amaç:** Endometriyozis sık görülen, kişinin hayat kalitesini bozan, dismenore, pelvik ağrı ve infertilite ilgili benign bir jinekolojik bozukluktur. Bu derlememizde endometriyozisin etiyopatogeneziyle ilgili teorileri tartıştık.

**Materyal Metod:** Endometriyozisin etiyopatogeneziyle ilgili MEDLINE/PUBMED veritabanında yer alan İngilizce makaleleri inceledik.

**Bulgular:** Hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili bir çok teori öne sürülmüştür. Bunların başlıcaları Sampson'un retrograd menstruasyon, çöломik metaplazi/indüksiyon, embriyonik kalıntı, immunolojik ve lenfovasküler metastaz teorileri ile genetik ve çevresel faktörlerdir. Son yıllarda kök hücrelerin endometriyozisin gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmiştir.

**Sonuçlar:** Endometriyozisin etiyopatogeneziyle ilgili bir çok araştırma yapılmasına rağmen hala kesin veriler elde edilmemiştir. Muhtemelen her bir faktör ayrı oranlarda hastalığın gelişimine katkıda bulunmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Endometriyoz, etiyoloji.

### ABSTRACT

#### *Etiopathogenesis of endometriosis*

**Aim:** Endometriosis is a benign gynecologic disorder which affects life quality and is associated with dysmenorrhea, pelvic pain and infertility. In this review we discussed the theories about the etiopathogenesis of endometriosis.

**Material and Method(s):** IWe reviewed the English-language articles about the etiopathogenesis of endometriosis in the MEDLINE/PUBMED database

**Results:** Many theories have been put forth about the etiopathogenesis of endometriosis. Mainly; Sampson's retrograde menstruation, coelomic metaplasia /induction, embryonic remnant, immunologic and lenfovascular metastasis theories and genetic and environmental factors. Recently, it was stated that stem cells might play role in the development of endometriosis.

**Conclusion:** Although many studies have been carried out on the etiopathogenesis of endometriosis, conclusive data have not been obtained yet. Probably, all the factors contribute to the development of the disease with different degrees.

**Key Words:** Endometriosis, etiology.

### İletişim Bilgileri

**Sorumlu Yazar :** Doç.Dr. Gazi YILDIRIM

**Yazışma Adresi :** Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. İstanbul, Türkiye

**Tel :** +90 (532) 43011513

**E-mail :** gaziyidirim@gmail.com

Makalenin geliş tarihi:20/04/2013

Makalenin kabul tarihi:27/05/2013

## GİRİŞ

Endometriyozis endometriyal gland ve stromanın uterus kavitesi dışında bir yerde olması olarak tanımlanır. Üreme çağındaki kadınların %6-10'unda, ağrı veya infertilite problemi olan kadınların %35-50'inde gö-

rülür [1-3]. En sık görüldüğü anatomik bölge pelvistir. Pelviste en çok peritoneal endometriyozis şeklinde görülmekle birlikte adenomyozis, ovarian endometriyozisi gastrointestinal sistem veya üriner sistem gibi ekstrasjenital organların endometriyozisi ve retroperitoneal endometriyozis olarak da görülebi-

lır. Ayrıca deri, sinir sistemi, akciğer, adrenal bez, retina gibi uzak organlarda da endometriyozis görülebilmektedir.

Endometriyozis ilk olarak 1860 yılında tanımlanmış olup hastalığın etyopatogenezi ile ilgili bir çok teori öne sürülmüştür [4]. Bunların başlıcaları Sampson'un retrograd menstruasyon, çöломik metaplazi/indüksiyon, embriyonik kalıntı, immunolojik ve lenfovasküler metastaz teorileri ile genetik ve çevresel faktörlerdir; ancak bunların hiçbirini tek başına hastalığın nedenini açıklayamamaktadır. Biz bu derlememizde bu teorilere değineceğiz.

### Çöломik Metaplazi/İndüksiyon Teorisi

Bu teori endometriyozisin viseral ve abdominal peritonu döşeyen hücrelerin çeşitli uyarıların etkisiyle metaplaziye uğraması sonucunda geliştiğini savunur [5]. Bunun için gerekli ajanlar tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte hormonal, infeksiyöz veya çevresel faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir [6]. Torasik, abdominal ve pelvik periton ile Müllerian kanal gelişen embriyonun çöлом duvarından gelişir. Bu nedenle bu teori erkeklerde, prepüberte döneminde, adolesan kızlarda, konjenital Müllerian agenezisi olan kızlarda ve toraks kavitesinde görülen nadir endometriyozis olgularını açıklar [7-15].

**İndüksiyon teorisi**, çöломik metaplazi teorisinin genişletilmiş bir formu olup bu teoride peritoneal kaviteye ulaşmış endometrial doku debrislerinin salgıladıkları faktörlerin etkisiyle ya da endojen, biyokimyasal ya da immunolojik uyarıcıların etkisiyle periton hücrelerinin endometrial hücrelere difransiye olduklarını savunulmaktadır [16-19]. Bu teori dişi tavşanlarda yapılan çalışmalarla desteklenmiştir [19]. Son yıllarda yayınlanan bir çalışmada in vitro olarak over yüzey epitelinin ve endometrial stromal hücrelerin 17b östradiol ile kokültürü sonucunda mezotel hücrelerinde çöломik metaplazi gözlenmiştir [20]. Ancak bu metaplazik değişikliklerin olabilmesi için periton sıvısındaki 17b östradiol konsantrasyonunun normalin yaklaşık 10

katı olması gerekir. Bu kadar yüksek konsantrasyon sadece overin yakınında görülür ki bu da ovarian endometriyozisin gelişimini açıklayabilir [16]. Ancak endometriyozis gelişiminde çöломik metaplazi esas etken olsaydı diğer organlarda görülen metaplaziye benzer şekilde yaşlanmayla birlikte endometriyozisin insidansının artması beklenirdi. Bu nedenle bütün bu çalışmalara rağmen bu teori hala kesinlik kazanmamıştır.

### Embriyonik Kalıntı Teorisi

Embriyonik Müllerian kalıntı veya müllerianozis teorisi Müllerian kanalın migrasyonundan arta kalan embriyonik Müllerian kalıntıların püberte döneminde östrojenin etkisiyle veya östrojenik etkiye sahip maddelerin etkisiyle endometriotik lezyonları oluşturduğunu öne sürer [21]. Bu teori in utero dietiltibestrola maruz kalan kadınlarda endometriyozis riskinin 2 kat arttığını bildiren epidemiyolojik çalışmalar tarafından destek görmektedir [22]. Bu hipotez rektovaginal septum endometriyozisi ve embriyonik Müllerian kanalın göç yolunda veya erkeklerde gelişen endometriyozis olgularını açıklayabilir. Bu teori de henüz ispatlanmamış olup sadece hipotehtir [17].

### İmmunolojik Teori

İmmun sistemdeki bozuklukların endometriyozis patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir [23]. Sağlıklı bir kadında reflü ile peritoneal kaviteye gelen endometriotik hücreler lokal inflamatuvar hücreler tarafından yok edilir. Reflü ile gelen hücre miktarı çok olursa veya hücreyel ya da humoral immun mekanizmalar yetersiz kalırsa ektopik endometrium implante olabilir. Endometriyozisli kadınlarda peritoneal makrofajların aktive olduğu, sitokin üretiminin arttığı ancak fagositik aktivitenin azaldığı gösterilmiştir [23, 24].

Sharpe-Timms ve ark endometrial epitelial hücrelerde haptoglobine benzeyen Endo I adı verilen bir protein olduğunu ve interlökin 6'nın endometriotik odaklarda Endo I üretimini arttırdığını göstermişlerdir [25,26]. Bu proteinin peritoneal makrofajlara bağlanarak

interlökin 6 salgılanmasını arttırdığı ve yapışmayı engelleyerek makrofajların fagositoz kapsitellerini azalttıkları gösterilmiştir [27].

Endometriyozisli kadınlarda periton sıvısında sitokin, büyüme faktörü ve anjiogenetik faktörlerin miktarında da artış görülür [28-31]. Periton sıvısında miktarı artan IL 1, IL 8, TNF  $\alpha$ , IFN  $\gamma$  makrofajları ve T lenfositleri etkileyerek endometriyoziste görülen inflamatuvar reaksiyonları yol açarlar. Monosit ve T lenfositlere kemoatraktan olan RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted) ile makrofajlara kemoatraktan olan monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) nın miktarı da endometriyozisli kadınların periton sıvısında artmıştır. Periton sıvısı lipid peroksidasyona yol açarak endometriyal hücrelerin büyümesini sağladığı gösterilmiştir [4].

Yapılan çalışmalarda peritoneal Naturel Killer hücrelerin aktivitesinin bozulduğu bildirilmiştir [28]. Disfonksiyonel B ve T lenfosit sayısında ve otoantikör oluşumunda artış görülmektedir [32,33]. Endometriyozisli kadınlarda IgG, IgA, and IgM otoantikörlerinin ve endometriuma karşı antikörlerin serum konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir [33]. Endometriyoziste fibromyalji, sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit, Sjögren sendromu, hipotiroidi gibi otoimmün hastalıklara ve endokrin bozukluklar ile atopik hastalıklara yatkınlık olduğu bildirilmiştir [34-36]. Endometriyal antijenlere karşı sitotoksik T hücre yanıtında küntleşme izlenmiştir [4]. Bütün bu bulgular bozulmuş hücresel ya da humoral yanıtın endometriyozisin etyopatogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

### Lenfovasküler Metastaz Teorisi

Bu teori endometriyozis odaklarının endometrial hücrelerin lenfatik veya hematojen yolla yayılması sonucunda oluştuğunu öne sürer [37, 38]. Adenomyozisi olan kadınların uterin damarlarında endometrial hücrelerin görülmüştür [39,38]. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada intravenöz endometrial doku enjeksiyonu sonrasında pulmoner endometriyozis geliştiği tesbit edilmiştir [1]. Bu bulgular bu teoriyi desteklemektedir.

Bu teori beyin, akciğer, lenf düğümleri, ekstremiteler ve abdominal duvar gibi uzak organlarda görülen endometriyozis olgularını açıklayabilmektedir. Ancak hepatik, pulmoner veya torasik endometriyozis gibi uzak organ endometriyozis olguları çok nadir görülürler Bu nedenle endometriyozis gelişiminde esas mekanizmanın bu olması da mümkün değildir [12,13,40].

### Genetik

Endometriyozisin kalıtsal olabileceği ilk olarak yaklaşık 30 yıl önce ağır endometriyozisi olan kadınların birinci derece yakınlarında endometriyozis olma riskinin yaklaşık 6 kat kadar artırdığı bildirildikten sonra gündeme gelmiştir [41]. Ailevi yatkınlık klinik ve popülasyona dayalı çalışmalar ile ikizler üzerindeki klinik çalışmalarda gösterilmiştir [41-45]. Kalıtımın maternal ve poligenik olarak aktarıldığı düşünülmektedir [15]. Birinci derece akrabalarındaki prevalansı % 4–9 olarak bildirilmiştir [46,47]. Bağlantı (linkage) analizleri kullanılarak yapılan çalışmalarda biyolojik olarak yatkınlığı artırabilecek bir çok aday gen belirlenmiştir [48-54]. Bunların başlıcaları ; östrojen/progesteron/androjen reseptör polimorfizleri veya sentez defektleri [55-65]. Dioxin reseptör kompleksi elamanlarının ve detoksifikasyonla ilgili genlerinin sitotokinlerin veya immunomodulör proteinleri kodlayan genlerin, heat-shock proteinleri, fibronektin, elastaz and Toll-like reseptör ,matrix metalloproteinaz (MMPs) genlerin polimorfizmleri; galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT), N-asetil transferaz 2, glutatyon-S-transferaz M1,T1 enzim defektleri ile PPAR  $\gamma$ 2 Pro-12-Ala polimorfizmidir [4, 61,66-73]. Endometriyozis artmış over kanseri riski ile ilişkilidir [74]. Malignant transformasyonla ilgili genlerin ekspresyondaki değişikliklerin buna neden olabileceği düşünülmektedir. Martini ve ark. hMLH1 ve PTEN'in ekspresyonunda azalma olmasının endometriyoziste malign transformasyondan sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir [75]. PTEN, APC, p53, polo benzeri kinaz, Emi1 and K-RAS genlerinin endometriyozisle ilişkili overin berrak hücreli karsinomunda rol oynayabileceği bildirilmiştir; an-

çak molekğler patolojisi heterojen olup precursor lezyonların olmasını ve muhtemelen oksidatif stres, n yol açtığı genetic değışiklikleri içermektedir [76].

### Çevresel Faktörler

Gelişmiş ülkelerde endometriyozis sıklığının yüksek olarak görülmesi patogeneizde çevre kirliliğinin üzerinde durulmasına neden olmuştur [15]. Hayvan endometriyozis modelleri endometriyozis gelişimi üzerine çevresel faktörlerin etkisiyle ilgili önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Rhesus maymunlarında tüm vücut proton irradiasyonu yapıldığına endometriyozisun kontrollere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [77]. Yine rhesus maymunlarında dioxine maruziyetin endometriyozise neden olduğu ve endometriyozisin derecesinin maruz kalınan doza bağımlı olduğu gösterilmiştir [78]. Dioxinler kuvvetli kimyasal toksik maddeler olup dioxine maruz kalan bir hayvanın otopsisı sırasında şiddetli endometriyozisin görülmesiyle dikkat çekmişlerdir [15]. Yayınlanan bir çalışmada Dünya’da dioxin kirliliğinin en fazla olduğu Belçika’da endometriyozis insidansının ve ağır endometriyozis prevalansının en yüksek olduğu bildirilmiştir [79]. Ancak daha sonra Belçika’dan ve İtalya’dan yayınlanan iki prospektif çalışmada dioxine maruz kalanlarla kalmayanlar arasında endometriyozis insidansı ve ağır endometriyozis prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [80,81]. Çevredeki östrogen muadili bileşenlerin üzerinde durulmakla birlikte günümüze kadar endometriyozis riski ile kimyasal maddelerinin bir grubu arasında kesin bir bağlantı bulunamamıştır [82]. 1990ların sonlarında yayınlanan bir çalışmada kozmetiklerde, ojelerde, plastiklerde ve günlük yaşamda kullanılan bir çok bileşende bulunan kimyasal maddelerin sağlığı etkileyebilecekleri belirtilmiştir; ancak endometriyozisle ilişkisi bildirilmemiştir [83].

### Sampson’un Retrograt Menstruasyon Teorisi

Bu teorilerin arasında üzerinde en çok durulana Sampson’un retrograt menstruasyon teorisidir. Bu teori menstruasyon sırasında

da dökülen endometrial dokuların fallop tüpleri aracılığıyla periton kavitesine ulaştığı ve burada pelvik organların üzerine yerleştiğini savunur [84]. Birçok veri implantasyon teorisini desteklemektedir. Bunların başlıcaları; (1) menstruasyon sırasında laparoskopi yapıldığında fallop tüpleri sağlam olan kadınların %75-90’ında periton sıvısında kan görülür [85-87]; (2) menstruasyon sırasında periton sıvısından elde edilen canlı endometrial hücreler hücre kültüründe büyüebilmekte ve peritonun mezotelyal kısmına yerleşebilmektedir [86-90]; (3) endometrium deneysel olarak periton kavitesinde implante edilerek endometriyozis geliştirilebilmektedir [91-94]; (4) Müllerian anomaliler ile servikal agenezi/stenoz veya Hymen imperferatus, transvers vagina septum gibi adet kanının akmasını engelleyen durumlarda endometriyozis görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. [4, 14,95]; (5) Endometriosisli kadınlarda kanın ileri doğru akmasını sağlayan subendometrial kontraktilitenin de bozulduğu gösterilmiştir [96]; (6) Endometriosisli kadınlarda retrograt akan kanın miktarının endometriosisi olmayanlara göre daha fazla olduğu tesbit edilmiştir [86].

Bütün bu veriler bu teoriyi desteklemektedir. Ancak retrograt menstruasyon kadınların %75-90’ında görülmesine rağmen endometriyozis bunların çok az bir kısmında görülmektedir [86,97]. Sampson’un teorisi bu düşük oranının nedenini açıklayamamaktadır. Bu nedenle retrograt menstruasyonun tek başına yeterli olmayacağı, bu kadınlarda endometriyozise yatkınlık yapacak başka faktörlerin de olması gerektiği öne sürülmüştür.

Endometriyozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumlarında apoptozla ilgili moleküller, adezyon molekülleri, büyüme ve anjiogenik faktörler, matriks metallo proteinazlar (MMP) ve immun sistemden kaçmayı sağlayan mekanizmaların kalitatif ve kantitatif olarak sağlıklı kadınlarınkinden farklılık gösterdikleri tesbit edilmiştir [98]. Bu değışikliklerin endometriumun fizyolojik özelliklerini bozarak endometriyozis oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Menstruasyon sırasında peritona ulaşan en-



ometrial hücreler çeşitli faktörlerin etkisiyle ölür veya proliferere olurlar. Yapılan çalışmalarda endometriyozisli kadınlarda endometrial hücrelerde apoptozun azaldığı gösterilmiştir [99]. Gebel ve ark sağlıklı kadınlarda menstrual hücrelerin çoğunluğunun apoptoza uğradığını ancak endometriyozisli kadınlarda apoptoza uğrayan hücrelerin miktarının çok az olduğunu göstermişlerdir [100]. Endometriyozisli kadınlarda anti-apoptotik bir gen olan Bcl-2'nin endometrial ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir [101]. Bcl-2'nin ekspresyonu menstrual siklus süresince değişiklik gösterir. En yüksek ekspresyon östrojenlerin etkisiyle proliferatif glanduler epitelde görülür. Meresman ve ark endometriyozisli kadınların proliferative fazdaki ötopik endometriumunda Bcl-2'nin ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir. [101]. Literatürde ektopik ve ötopik endometriumda Bcl-2'nin ekspresyonunu karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir [102-104]. Jones ve ark ektopik endometriumda Bcl-2'nin ekspresyonunun ötopik endometriumdan fazla olduğunu göstermişlerdir [104]. Watanabe ark ise Bcl-2'nin ekspresyonunun herhangi artış tesbit etmemişlerdir [103].

Endometrial hücrelerin apoptozu ovarian steroid hormonların etkisi altındadır. Endometrial implantların varlıklarını sürdürebilmeleri ve büyümeleri için östrojene bağımlı oldukları gösterilmiştir. Bu östrojen overden veya over dışı kaynaklardan gelebilir. Ayrıca endometriotik hücreler adrenal veya over kaynaklı androjenleri alarak aromataz enzimi ile östrojene dönüştürebilirler. Bu nedenle over aktivitesi baskılansa bile endometriotik hücrelerde androjenler östrojene dönüştürülebilir. Endometriotik hücrelerdeki lokal östrojen üretimi endometriotik dokuda östrojen konsantrasyonunun çok yüksek olmasına neden olur. Retrograd mensruasyonla periton kavitesine ulaşan endometriotik hücrelerin yol açtığı inflamatuvar yanıtın lokal olarak aromataz aktivitesininve dolayısıyla endometriotik doku içereinde östrojen sentezini arttırdığı gösterilmiştir. [105]. Endometriyozite başta integrin ve katedrinler olmak üzere adezyon moleküllerinin ekspresyonlarının önemli olduğu gösterilmiştir [106]. İntegrin-

lerin matriksin degradasyonunu ve motilitesini kolaylaştıracak şekilde MMP'lar ile hücre yüzey kompleksleri oluşturdukları ve böylece sellüler invazyonu kolaylaştırdıkları gösterilmiştir [107]. Endometriyoziste MMP aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir [108-110]. MMPaz'lar proliferative fazda sentezlenirler. Östrojen MMPazları stimüle ederken progesterone MMP transkripsiyon ve sekresyonunu azaltırlar [111,112]. Östrojennin endometriumda MMP üretimini arttırdığı ve ektopik endometriumun implante olmasını sağladığı ; progesteronun veya doku MMP inhibitörlerinin (TIMP) ise implantasyonu engellediği gösterilmiştir. [113]. Endometriyozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumlarında MMP ve TIMP ailelerinin bazı üyelerinin ekspresyonunda farklılık olduğu gösterilmiştir [114-115].

Endometrial hücrelerin invazyonu için gerekli olan en önemli faktörlerden biri endometrial implantların vaskülarizasyonudur [117]. Endometriotik odaklarda vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF) ekspresyonu olması neovaskülarizasyonu sağlar. VEGF geni östradiol, hipoksi, IL-1beta, transforme edici büyüme faktörü(TGF)-beta; epidermal büyüme faktörü (EGF) ve PGE2 tarafından artırılır. Endometriotik implantlarda epitel tabakasında VEGF immunboyanması belirlenmiştir [118]. Endometriyozisli kadınların periton sıvısında VEGF konsantrasyonunun arttığı tesbit edilmiştir [119]. Periton sıvısındaki VEGF miktarı ile endometriyozisin derecesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur. VEGF'in aktif makrofajlar ve endometriotik lezyonlar tarafından üretildiği bildirilmiştir [120].

Son yıllarda hyalüronik asit ve CD44'ün periton mezoteli ile endometrial hücrelerin etkileşiminde rol oynayabilecekleri öne sürülmüştür [121]. Hyalüronik asit ekstrasellüler matriksin major komponenti olup peritoneal mezotel hücrelerin hücre membranları boyunca eksprese olur. CD44 hyalüronik asitin temel reseptörüdür. Endometrial stromal ve epitelial hücreler CD44 eksprese ederler. Peritoneal mezotel hücrelerin hyalüronidazla muamelesi endometrial stromal ve epitelial hü-

relerin mezotele bağlanmasını %40 oranında azaltmaktadır [121]. Bu bulgular hyalüronik asit ve CD44 bağlanmasının endometriumun periton mezoteline bağlanmasında rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak endometriyozisi olan kadınlarda bunların ekspresyonunda farklılık tesbit edilmemiştir.

Endometriyozis östrojen bağımlı bir hastalık olup östrojen eksikliğinde geriler. Biyolojik olarak aktif östrojen overlerde kolesterolden üretilmektedir. Sentezin hızını belirleyen iki aşamadan ilki steroidogenic acute response protein (StAR) tarafından kolesterolün mitokondri içerisine alınmasıdır. İkinci aşama ise androstendionun aromatize edilerek östrojen dönüştürülmesidir. Endometriotik dokularda bulunan bu enzimler yerel olarak kendiliğinden östrojen sentezlenmesini sağlar [122,123].

Endometriyozis hastalarının endometriumunda ve endometriotik odaklarda stromal hücrelerde StAR ve aromataz aktivitesi, protein ve mRNA seviyelerinde artışlar görülmektedir [123-127]. Endometriotik hücrelerde aromataz sentezi 400 kat artabilmektedir [125,126]. Benzer şekilde (Prostoglandin E2) PGE2 sentezinde önemli rol oynayan Cyclooxygenase-2 enzim (COX-2) üretimi endometriyozisli hastalarda hem ötopik hem de ektopik dokularda artış göstermektedir [128-129]. PGE2 endometriyoziste östrojen biyosentezinde steroid sentezinden sorumlu genleri uyarmak yoluyla çok önemli bir rol oynamaktadır [55, 123,126,127]

Endometriyoziste progesteron rezistansı mevcuttur. İnsan progesterone reseptörünün A ve B izoformları vardır. Progesteron etkisini B izoformu üzerinden gösterir. A izoformu B izoformunun fonksiyonlarını baskılar. Endometriyoziste ektopik endometriumda progesterone reseptörünün sadece A izoformunun mevcut olduğu gösterilmiştir [130]. Endometriotik implantlarda görülen progesterone rezistansının muhtemel nedeni endometriotik odaklarda progesterone reseptörünün baskılayıcı A izoformunun olması ve uyarıcı B izoformunun olmamasıdır [130-133].

## Kök Hücreler ve Endometriyozis

Son yıllarda kök hücrelerin endometriyozisin gelişiminde rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır [133]. Erişkin kök hücreler vücudun her yerinde bulunurlar ve kendi kendilerini yenileme özellikleri vardır. Hasarlı dokunun iyileşmesinde rol oynarlar. Her menstrual siklusta endometriumda doku ve damarlarda gelişme görülür [134]. Fertilizasyon ve implantasyon olmazsa endometriumun fonksiyonel tabakası ile bazal tabasının bir kısmı dökülür [135]. Erişkin kök hücrelerin veya progenitor hücrelerin endometriumun fonksiyonel tabakasının siklik rejenerasyonundan sorumlu oldukları düşünülmektedir [135-138].

Erişkin uterusundaki rejenerasyondan sorumlu olan bu kök hücrelerin fetal kök hücreler veya kemik iliğinden kaynaklanan kök hücreler olabileceği bildirilmiştir [139-143]. Endometriumun bazalis tabakasındaki bu kök hücrelerin /progenitor hücrelerin retrograd menstruasyonla periton kavitesine ulaşarak burada endometriotik odakların oluşturabilecekleri öne sürülmüştür [139]. Bir başka teori ise ağır endometriotik lezyonların endometrial kök/progenitor hücrelerden, diğer lezyonların ise olgun hücrelerden geliştikleridir [135]. Ancak günümüze kadar bu hücrelerin endometriyozisin gelişiminde rol oynadığına dair direkt bir bulgu gösterilememiştir. Ancak bir çok modelde ayrıştırılmamış insan endometrial hücrelerin ektopik endometrial doku oluşturdukları bildirilmiştir [139,144]. Endometriotik lezyonların bir kısmında hücreler monoklonaldır. Bunlar endometrial kök hücre/progenitor hücrelerden kaynaklanmış olabilir. [135].

Bir başka hipotez de endometriyozis patogenezinde ektrauterin / progenitor hücrelerin rol oynadığıdır [141]. Du ve Taylor histerektomi yapılmış LacZ transgenic farelerin periton kavitesine ektopik yabancı tip endometrial implantasyon yaparak endometriyozis oluşturmuşlardır. LacZ ekspresyon eden ektrauterin orijinli kök hücreler endometriotik implantlara inkorpore etmişler ve bunların epitelial ve stromal hücre dizileri ile birlikte difransiyasyon olduklarını gözlemlemişlerdir. Kemik

iliği veya başka bir kaynaktan gelen ekstrasuterin kök hücrelerin veya progenitor hücrelerin lenfovasküler yolla uzak alanlara gidebilirler [19].

## SONUÇ

Östrojen bağımlı bir hastalık olan endometriozisin etyopatogeneziyle ilgili bir çok teori öne sürülmüş olmakla birlikte hiç bir teori tek başına yeterli değildir. Muhtemelen her biri ayrı ayrı oranlarda hastalığın patogeneziye katkıda bulunmaktadır. Endometriozisin farklı tiplerinin farklı nedenlerden kaynaklanabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- [1]. Snesky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 17: 573-76.
- [2]. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 167-91.
- [3]. Cramer DW. Epidemiology of endometriosis in adolescents. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss, 1987: 5-8.
- [4] Linda C. Giudice, Lee C. Kao. *Endometriosis*. *Lancet* 2004; 364: 1789-1799.
- [5] Gruenwald, P. 1942. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 44: 474.
- [6]. Gardner, G.H. et al. 1953. *Endometriosis*. *Obstet. Gynecol.* 1: 637.
- [7]. Schrod, G.R. et al. 1980. *Endometriosis of the male urinary system: a case report*. *J. Urol.* 124: 723.
- [8]. Olikier A.J., Harris A.E.. 1971. *Endometriosis of the bladder in a male patient*. *J. Urol.* 106: 859.
- [9]. Clark A.H. 1948. *Endometriosis in a young girl*. *JAMA* 136: 690.
- [10]. Schiffrin B.S. et al. 1973. *Teenage endometriosis*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116: 980.
- [11]. Hobbs J.E., Bortnick A.R.. 1940. *Endometriosis of the lung: an experimental and clinical study*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 40: 843.
- [12]. Cassina P.C. et al. 1997. *Catamenial hemoptysis: diagnosis with MRI*. *Chest* 111: 1450.
- [13]. Van Schil P.E. et al. 1996. *Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis*. *Ann. Thorac. Surg.* 62: 586.
- [14]. Olive D.L., Henderson D.Y.. 1987. *Endometriosis and mullerian anomalies*. *Obstet. Gynecol.* 69: 415.
- [15]. R. Gazvani, A. Templeton. *New considerations for the pathogenesis of endometriosis*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2002; 76: 117-126.
- [16]. D. Vinatier, G. Orazi, M. Cosson, P. Dufour. *Theories of endometriosis*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 96: 21-34.
- [17]. Burney RO, Giudice LC. *Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis*. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511-9
- [18]. Levander G, Normann P. *The pathogenesis of endometriosis; an experimental study*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1955;34:366-98.
- [19]. Merrill JA. *Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters*. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:780-90.
- [20]. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. *Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model*. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47 Suppl 1:18-20; discussion 20-2
- [21]. Russell W. *Aberrant portions of the mullerian duct found in an ovary. Ovarian cysts of mullerian origin*. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1899;10:8.
- [22]. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ. *In utero exposures and the incidence of endometriosis*. *Fertil Steril* 2004;82:1501-8.
- [23]. Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. *Immunobiology of endometriosis*. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
- [24]. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. En-

dometriotic disease: the role of the peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 741–51.

[25]. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998; 58: 988–94.

[26]. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 810–19.

[27]. Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium peritoneum interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2553–61.

[28]. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Van-deputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45–51.

[29]. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation, and clinical implications. *Front Biosci* 2002; 1: e91–115.

[30]. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123: 217–26.

[31]. Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis: clinicopathological implications. *Minerva Ginecol* 2004; 55: 333–45.

[32]. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy S. What makes a good case control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1415–23.

[33]. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223–40

[34]. Blumenthal RD, Samoszuk M, Taylor AP, Brown G, Alisaukas R, Goldenberg DM. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol* 2000; 156: 1581–88.

[35]. Hornung D, Dohrn K, Sotlar K, et al. Lo-

calization in tissues and secretion of eotaxin by cells from normal endometrium and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2604–08.

[36]. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715–24.

[37]. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. *Wien klin Wochenschr* 1924;37:1205–6.

[38]. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93–110.

[39]. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1127:106-15. doi: 10.1196/annuals.1434.014. Review.

[40]. Reid G.D. et al. 2003. Hepatic endometriosis: a case report and review of the literature. *Authorst. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 43: 87–89.

[41]. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis, I: genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327–31.

[42]. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 32–34.

[43]. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 59–62.

[44]. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68: 941–42.

[45]. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connnor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1997; 71: 701–10.

[46]. dos Reis RM et al (1999) Familial risk among patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 16(9):500–503

[47]. Lamb KT (1986) National data registry for



endometriosis. *Wis Med J* 85(8):27–28

[48]. Kennedy S, Bennett S, Weeks DE. Affected sib-pair analysis in endometriosis. *Human Reprod Update* 2001; 7: 411–18.

[49]. Kennedy SH. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Sem Reprod Med* 2003; 21: 111–18.

[50]. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 37–44.

[51]. Bischoff FZ, Marquez-Do Dom Dang D, Carson SA, Buster JE, Simpson JL. NAT2 and GST M1 DNA polymorphisms: increased GSTM1 (active) genotype in endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77 (suppl 1): S17.

[52]. Nakago S, Hadfield RM, Zondervan KT, et al. Association between endometriosis and N acetyl transferase polymorphisms in a UK population. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 1079–82.

[53]. Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 63–5.

[54]. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy S. What makes a good case control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod* 2002; 17: 1415–23.

[55].E. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, Gurates B, Attar R, Yae-gashi N, Hales DB, Bulun SE. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):623-31.

[56]. Georgiou I et al (1999) Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil Steril* 72(1):164–166

[57]. Hsieh YY et al (2001) Androgen receptor trinucleotide polymorphism in endometriosis. *Fertil Steril* 76(2):412–413

[58]. Kitawaki J et al (2001) Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum Reprod* 16(1):51–55

[59]. Chang CC et al (2002) The proline form of p53 codon 72 polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 77(1):43–45

[60]. Kado N et al (2002) Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. *Hum Reprod* 17(4):897–902

[61]. Wieser F et al (2003) Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J Soc Gynecol Investig* 10(1):32–36

[62]. Fujimoto J et al (1999) Expression of oestrogen receptor-alpha and -beta in ovarian endometriomata. *Mol Hum Reprod* 5(8):742–747

[63]. Luisi S et al (2006) Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil Steril* 85(3): 764–766

[64]. Kim SH et al (2005) Estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 84(3):774–777

[65]. Renner SP et al (2006) Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. *Reproduction* 131(1):153–161

[66]. Wu CH et al (2012) Polymorphisms of dioxin receptor complex components and detoxification-related genes jointly confer susceptibility to advanced-stage endometriosis in the Taiwanese Han population. *Am J Reprod Immunol* 67(2):160–168

[67]. Attar R, Agachan B, Kucukhuseyin O, Top-tas B, Attar E, Isbir T. Association of interleukin 1beta gene (+3953) polymorphism and severity of endometriosis in Turkish women. *Mol Biol Rep.* 2010 Jan;37(1):369-74

[68]. Kajihara H et al (2011) New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal. *Gynecol Endocrinol* 27(2):73–79

[69]. Latha M et al (2011) Molecular pathogenesis of endometriosis; Toll-like receptor-4 A896G (D299G) polymorphism: a novel explanation. *Genet Test Mol Biomark* 15(3):181–184

- [70]. Han YJ et al (2009) Haplotype analysis of the matrix metalloproteinase- 9 gene associated with advanced-stage endometriosis. *Fertil Steril* 91(6):2324–2330
- [71]. Borghese B et al (2008) Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum Reprod* 23(5):1207–1213
- [72]. Cramer DW et al (1996) Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol Hum Reprod* 2(3):149–152
- [73]. Baranova H et al (1999) Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod* 5(7):636–641
- [74]. Munksgaard PS, Blaakaer J (2012) The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* 124(1):164–169
- [75]. Martini M et al (2002) Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 102(4):398–406
- [76]. Kobayashi H et al (2009) Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncol Rep* 22(2):233–240
- [77]. Fanton JW, Golden JG. Radiation-induced endometriosis in *Maccaca mulatta*. *Radiat Res* 1991; 126: 141–46.
- [78]. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (*Maccaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 431–41.
- [79]. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, et al. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994; 9:1001–02.
- [80]. Pauwels A, Schepens PJ, D’Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. The risks of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-controlled study of infertile women. *Hum Reprod* 2001; 16: 2050–55.
- [81]. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 629–34.
- [82]. Myers JP, Guillette LJ Jr, Palanza P, Parmigiani S, Swan SH, von Saal FS. The emerging science of endocrine disruption. *Science and Culture Series. International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies. 28th Session, 2003, Erice, Italy.*
- [83]. Stokstad E. Pollution gets personal. *Science* 2004; 304: 1892–94.
- [84]. Sampson JA, Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity, *Am J Obstet Gynecol* 14:422, 1927.
- [85]. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM, Retrograt menstruation in healthy women and in patients with endo-metriosi, *Obstet Gynecol* 64:151, 1984.
- [86]. Liu DTY, Hitchcock A, Endometriosis: its association with retrograt menstruation, dysmenorrhea, and tubal pathology, *Br J Obstet Gynaecol* 93:859, 1986.
- [87]. Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H, Retrograt menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis, *Obstet Gynecol* 57:667, 1981.
- [88]. Kruitwagen RFPM, Poels LG, Willemsen WNP, Jap PHK, Thomas CMG, Rolland R, Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase, *Fertil Steril* 55:297, 1991.
- [89]. Witz CA, Monotoya-Rodriguez IA, Schenken RS, Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endo-metriosi lesion, *Fertil Steril* 71:56, 1999.
- [90]. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL, Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick embryo chorioallantoic membrane, *Hum Reprod* 16:627, 2001.
- [91]. TeLinde R, Scott R, Experimental endomet-

riosis, *Am J Obstet Gynecol* 60:1147, 1950.

[92]. Scott RB, TeLinde RW, Wharton Jr LR, Furtner studies on experimental endometriosis, *Am J Obstet Gynecol* 66:1082, 1953.

[93]. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR, Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*), *Am J Obstet Gynecol* 173:125, 1995

[94]. Ridley JH & Edwards IK. Experimental endometriosis in the human. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1958; 76: 783–790.

[95]. D'Hooghe TM 1997. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertility Sterility* 68: 625.

[96]. Salamanca A, Beltran E. 1995. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertility Sterility*. 64: 195.

[97]. Kruitwagen R F. Menstruation as a pelvic aggressor. *Baillière's Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7: 687–700.

[98]. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):177-200. Review

[99]. Garcia-Velasco J A, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004; 21: 165–78.

[100]. Gebel HM, Braun DP, Tambur A et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1998; 69: 1042–1047.

[101]. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA et al. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2000; 74: 760–766.

[102]. Goumenou A, Panayiotides I, Matalliotakis I et al. Bcl-2 and Bax expression in human endometriotic and adenomyotic tissues. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 99: 256–260.

[103]. Watanabe H, Kanzaki H, Narakuwa S et al.

Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 176: 360–368.

[104]. Jones RK, Searle RF & Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction* 1998; 13: 3496–3502.

[105]. Bulen S E, Young S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 75–85.

[106]. Beliard A, Donnez J, Nisolle M & Foidart JM. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997; 67: 266–272.

[107]. Brooks PC, Sromblad S, Sanders LC et al. Localization of matrix metalloproteinase MMP-2 to the surface of invasive cells by interaction with integrin alpha v beta 3. *Cell* 1996; 85: 683–693.

[108]. Collette T, Maheux R, Mailloux J et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21:3059–3067.

[109]. Cox KE, Piva M, Sharpe-Timms KL. Differential regulation of matrix metalloproteinase-3 gene expression in endometriotic lesions compared with endometrium. *Biol Reprod* 2001; 65:1297–1303.

[110]. Uzan C, Cortez A, Dufournet C et al. Eutopic endometrium and peritoneal, ovarian and bowel endometriotic tissues express a different profile of matrix metalloproteinases -2, -3 and -11, and of tissue inhibitor metalloproteinases-1 and -2. *Virchows Arch* 2004; 445:603–609.

[111]. Salamonsen LA, Butt AR, Hammond FR et al. Production of endometrial matrix metalloproteinases, but not their tissue inhibitors, is modulated by progesterone withdrawal in an in vitro model for menstruation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1409–1415.

[112]. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F & Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of



*endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. Steroids* 1999; 64: 648–653.

[113]. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH et al. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 2851–2857.

[114]. Chung HW, Lee JY, Moon HS et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 787–795.

[115]. Sharpe-Timms KL. Basic research in endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1997; 24: 269–290.

[116]. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Annales of New York Academy of Sciences* 2001; 943: 131–147.

[117]. Healy DL, Rogers PA, Hii L & Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Human Reproduction Update* 1998; 4: 736–740.

[118]. Donnez J, Smoes P, Gillerot S et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human Reproduction* 1998; 13: 1686–1690.

[119]. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS & Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Human Reproduction* 1996; 11: 220–223.

[120]. Tan XJ, Lang JH, Liu DY et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 148–153.

[121]. Dechaud H, Craig A, Monotoya-Rodriguez IA et al. Mesothelial cell-associated hyaluronic acid promotes adhesion of endometrial cells to mesothelium. *Fertility and Sterility* 2001; 76: 1012–1018.

[122]. Bulun, S.E., et al., Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 2001. 79: p. 19-25.

[123]. Tsai, S.J., et al., Regulation of steroidoge-

*nic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001. 86: p. 5765-5773.

[124]. Gurates, B., et al., WT1 and DAX-1 inhibit aromatase P450 expression in human endometrial and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87: p. 4369-4377.

[125]. Noble L.S., et al., Aromatase expression in endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1996. 81: p. 174-179.

[126]. Noble L.S., et al., Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997. 82: p. 600-606.

[127]. Sun H.S., et al., Transactivation of steroidogenic acute regulatory protein in human endometriotic stromal cells is mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *Endocrinology*, 2003. 144: p. 3934-3942.

[128]. Wu, M., et al., Distinct Regulation of Cyclooxygenase-2 by Interleukin-1 $\beta$  in Normal and Endometriotic Stromal Cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89.

[129]. Ota, H., et al., Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Human Reproduction*, 2001. 16: p. 561-566.

[130]. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2897–902.

[131]. Lessey BA, Metzger DA, Haney AF, McCarty KS Jr. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1989; 49: 229–35.

[132]. Berqvist A, Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison of different cycle phases and ages. *Hum Reprod* 1999; 8: 2211–17.

[133]. Maruyama, T., H. Masuda, M. Ono, et al. 2010. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology.



*Reproduction* 140: 11– 22.

[134]. Patel, A.N., E. Park, M. Kuzman, et al. 2008. Multipotent menstrual blood stromal stem cells: isolation, characterization, and differentiation. *Cell Transplant.* 17: 303– 311.

[135]. Gargett, C.E., Masuda H. 2010. Adult stem cells in the endometrium. *Mol. Hum. Reprod.* 16: 818–834.

[136]. Chan,, R.W., Schwab K.E., Gargett C.E. 2004. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol. Reprod.* 70: 1738–1750.

[137].Gargett, C.E. 2004. Stem cells in gynaecology. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 44: 380–386.

[138].16. Schwab K.E., Chan R.W., Gargett C.E.. 2005. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 84(Suppl. 2): 1124–1130.

[139]. Sasson I.E.,Taylor H.S.. 2008. Stemcells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1127: 106–115.

[140]. Taylor, H.S. 2004. Endometrial cells deri-

ved from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 292: 81–85.

[141]. Du, H, Taylor H.S.. 2007. Contribution of bone marrowderived stemcells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 25: 2082–2086.

[142]. Mints, M., M. Jansson, B. Sadeghi, et al. 2008. Endometrial endothelial cells are derived from donor stemcells in a bone marrow transplant recipient. *Hum. Reprod.* 23: 139–143.

[143]. Ikoma,T., S.Kyo, Y.Maida, et al. 2009. Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 201: e601–e608

[144]. Masuda, H., T.Maruyama, E. Hiratsu, et al. 2007. Noninvasive and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/gamma c(null) immunodeficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 1925– 1930.