

BÖLÜM 26

ENDOMETRIOSİS PATOFİZYOLOJİSİ

Cenk Mustafa GÜVEN¹

GİRİŞ

Endometrial gland ve stromanın uterin kavitenin dışında bulunması olarak tariflenen endometriosis ilk defa 1860 yılında Dr. Karl von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır (1). Bununla birlikte hastalığın mikroskopik keşfi 1690 yılında, endometriosisin karakteristik peritoneal görünümünü tarif eden Alman hekim Daneil Shoroen'e kadar uzanmaktadır (1). Endometriosisin neredeyse eş anlamlısı olarak kullanılan "Çikolata Kisti" tabiri ise ilk defa yirminci yüzyılın başlarında, endometriosisin babası olarak bilinen John Sampson tarafından kullanılmıştır (2). Sampson ayrıca endometriosis patofizyolojisindeki ilk teoriyi ortaya atmıştır (2). 1927 yılında "Retrograd Menstrüasyon" olarak adlandırılan teori günümüzde hala endometriosisin patofizyolojisinin açıklanmasındaki en önemli teorilerden biridir.

Endometriosis östrojen bağımlı doğasıyla, premenarşal, reproduktif ve postmenopozal dönemdeki kadınları etkileyen yaygın bening kronik inflamatuvar bir süreçtir. Hastalık özellikle overler olacak şekilde pelvik dokuları etkilemekle birlikte (3), ektopik endometriyal dokular vücutta herhangi bir yerde ortaya çıkabilir (4). Pelvik endometriosis overlerin yanı sıra pelvik peritoneal yüzeyleri, subperitoneal yağ dokusunu, rektovajinal septumu, mesane, rectum ve appendiks öncelikli olacak şekilde bağırsakları, derin pelvik sınırları, üreterleri etkileyebilir (4). Extrapelvik olarak ise dalak dışında hemen tüm organlarda görülür (5).

Endometriosisin östrojen bağımlı doğası gereği ektopik endometriyal dokular adet döngüsüyle uyumlu olarak siklik büyüme ve dökülme aşamaları gösterirler (3).

¹ Op. Dr., Özel İzmir Can Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, drcenkmustafa@gmail.com.

Endometriosis üreme çağındaki kadınlarda pelvik ağrının ve infertilitenin en önemli nedenlerinden biri olması sebebiyle çok önemli bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda medikal ve cerrahi tedavisi çok yüksek sağlık maliyeti yükü oluşturmaktadır (6). Endometriosis kaynaklı ağrılı pelvik ağrı, disparoni, dismenore ve infertilite şikâyeti sıklıkla sosyal, akademik ve ekonomik yaşantılarında sorunlara yol açmakta ve bu boyutuyla üreme çağındaki kadınlarda depresyon ve anksiyetenin nedeni olmaktadır (7).

Endometriosisin klasik tanısı, pelvik cerrahi sırasında uterin kavite dışında ektopik endometriyal dokunun görülmesi ile konur (8). Bununla birlikte hastalığı sadece endometriyal dokunun ektopik yerleşmesi olarak tanımlamak, endometriosisin hücrel, genetik ve moleküler kompleks patofizyolojisini açıklamak için yeterli değildir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Ortalama bir hastanın on yılları bulan oldukça uzun bir dönemde hastalıktan mustarip olması sebebiyle klinik olarak endometriosisin insidansı yerine prevalansının tartışmak çok daha anlamlıdır. Hastalık ilk adetle beraber bulgu verip menopoza kadar varlığını devam ettirebilir. Çoğu hastanın semptomsuz ya da semptomların genellikle non-spesifik olmasından ve kesin tanının cerrahi gerektirmesinden dolayı genel popülasyonda endometriosis prevalansını tanımlamak güç olsa da dünya genelinde üreme çağındaki kadınların %10'unda endometriosis olduğu tahmin edilmektedir. (9). Rapor edilen prevalanslar; asemptomatik kadınlarda %1-7, benign nedenli histerektomi uygulananlarda %15, genital yol anomalisi olan adölesanlarda ve kronik pelvik ağrısı olan adölesan ve yetişkinlerde %70 şeklindedir (10,11).

Endometriosisde ortalama tanı yaşı 25-35 yaşları arasındadır (12). Endometriosis premenarşal kızlarda nadiren görülmekte olup 20 yaş altı kronik pelvik ağrısı olan genç kızlarda %50-70 oranında saptanabilmektedir (13). 17 yaş altı endometriosis vakalarının çoğu servikal ya da vaginal obstrüksiyonlar gibi müllerian anomaliler ile alakalıdır (11,13). Endometriosisle alakalı cerrahi geçiren kadınların sadece %5'i postmenopozal dönemde olup, bu vakaların çoğu yakın zamanlı östrojen replasman tedavisi almış olanlardır (14).

Altında yatan biyo-moleküler mekanizmaları tam açık olmamakla birlikte asemptomatik endometriosis prevalansı siyahilerde Asya kökenli ve Beyaz ırka mensup olanlara oranla daha düşüktür (15). İlginç olarak vücut kitle indeksi

ve endometriosis arasında zıt ilişki vardır (16). Erken menarş, kısa menstrüel sikluslar ve menstrüel kanal obstrüksiyonları artmış endometriosis riski ile birlikte (11,14). Bununla birlikte menstrüel kanın miktarı ve kanama süresi ile endometriosis arasındaki bağıntı çok net değildir (17).

Gebelik sayısı ve emzirme ile endometriosis riskinde azalma şeklinde bir bağıntı mevcuttur (18). Son gebelik zamanı ile endometriosis riski bağıntılıdır (17). En yüksek koruyuculuk daha fazla terme ulaşan çocuk sayısı ile ortaya çıkar (19).

Farklı epidemiyolojik çalışmalar kafein ve alkol tüketimiyle artmış (20), düzenli egzersiz ve sigara kullanımı (21) ile azalmış endometriosis riski ilişkisinden bahsetmektedirler.

Daha eski çalışmalarda poliklorin bifenil ya da dioksin (22) gibi çevresel toksinlere maruz kalma ile endometriosis riski arasında ilişki bildirilmiş olmakla birlikte güncel çalışmalar bu veriyi desteklememektedir (23).

Diğer yandan in-utero dietilstilbestrol (DES) maruziyetinin artmış endometriosis riski ile birlikte olduğu bilinmektedir (24).

Genel bir sınıflama yapılacak olursak; Endometriosis riskinde artma yapan faktörler; nulliparite, uzun süre endojen östrojene maruz kalma , kısa menstrüel siklusu, yoğun adet kanaması, adet kanalı blokajı yapan durumlar, DES maruziyeti, uzun boy, kızıl saç, kırmızı et ve yağdan zengin beslenme ve düşük vücut kitle indeksidir.

Endometriosis riskinde azalma yapan faktörler; Multigravida ve multiparite, uzun süren emzirme, geç menarş, in-utero tütüne maruz kalma, düzenli egzersiz ve Akdeniz tipi beslenme olarak sayılabilir.

Endometriosisin epidemiyolojisindeki bir diğer önemli durum, endometriosis ve kanser ilişkisidir. Endometriosisli kadınlarda artmış overyen kanser riski mevcuttur (25). İlişki hafif düzeyde olmakla birlikte özellikle endometroid ve berrak hücreli ovar kanseri riskinde artış vardır (25).

PATOGENEZ

Endometriosis patogenezinin anlaşılması için, hastalığın oluşumunu açıklayıcı teoriler üzerinden gitmek faydalı olacaktır.

Retrograd Menstruasyon ve Transplantasyon teorisi, endometriosis patogenezinde en çok kabul gören teoridir. Teori ötopik endometriumun direkt yolla bening metastazı olarak kabul edilir. Sampson klasik teorisini 1927 yılın-

da, geriye akan adetle beraber batın içine yayılan endometriyal dokuların peritoneal yüzeylerde tutunması olarak ifade etmiştir (8). İddiasındaki en temel dayanağı adet kanalı obstürksiyonu bulan kadınlarla artmış endometriosis sıklığıdır. Konjenital servikal stenoz vakalarında endometriosis sıklığı %80'leri bulmaktadır (26). Aynı zamanda adet döngüsündeki kadınlardan toplanan peritoneal sıvıdan yapılan kültürlerde endometrial hücreler yaşatılabilmiş (27) ve bu hücreler peritoneal mesotelial yüzeylere penetrasyon özelliği göstermiştir (28). Retrograd menstrüasyon endometriosis gelişiminde transplantasyon ile birlikte aynı sürecin iki aşaması olarak düşünülmüştür İlk aşamada, patent tüpleri olan kadınlarda erken proliferatif fazla birlikte endometriyal hücreler peritoneal sıvıya akmaktadır. İkinci basamakta ise bu hücreler döküldükleri yerde canlılıklarını devam ettirmektedirler (29). Yıllar içerisinde teoriyi destekleyen birçok kanıt ortaya konmuştur. Bunlardan sağ ve sol hemipelvisteki anatomik farklılıklara uyacak şekilde endometriosisin sol pelviste sağ pelvise oranla daha fazla görülmesi retrograd menstrüasyon anlayışını destekler niteliktedir (30). Peritoneal sıvının ters saat yönündeki batın içi döngüsüne uyacak şekilde endometriosisin sağ hemidiyaframı daha fazla tutması retrograd menstrüasyon kanıtı sayılmaktadır (31). Bu verilerin yanında fare ve primatlar da cerrahi olarak oluşturulan peritoneal menstrüasyon sonrası endometriosis gelişimi (32,33).

Teorinin en önemli aşaması olan tubal reflux tubal pasaj sorunu olmayan kadınların %76-90'ında görülmektedir (34). Yine başka bir çalışmada tubal patensi olan kadınların %90'ında tubal tıkanıklığı olan kadınların ise %15'in de adet döneminde yapılan laparoskopilerde peritoneal sıvıdan alınan örneklerde endometriyal hücreler izole edilebilmiştir (35).

Fakat mevcut verilerle endometriosisin sadece transplante olmuş endometriyum olarak açıklaması mümkün değildir. Ötopik endometriyum ile ektopik endometriyum birçok farklı sebepten aynı doku olarak kabul edilemez. Sampson 1920'lerde, ektopik endometriyumun hem yapısal hem de fonksiyonel anlamda bu ayrımının farkında olsa da (8,36) durumun altında yatan inflamatuvar, kimyasal, immünolojik ve genetik mekanizmaların tam anlaşılması uzun zaman almıştır. Sonuç itibarıyla endometriosis gelişimi için retrograd menstrüasyon sonrası transplantasyonun oluşması için ektopik endometriyumun bazı moleküler ve genetik özellikler taşıması gerektiği öne sürülmüştür (29).

Çölemik Metaplazi teorisi, 1960'larda Fergusson ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (37). Teori, periton ve plevrada doğal olarak bulunan çölemik epitelden kaynaklanan mezotelyal hücrelerdeki spontan metaplastik değişimlerin endometriosis'e yol açtığını iddia etmektedir. Metaplazi terimi, pluripotent kök hücrelerin endometriotik hücrelere farklılaşmasını ifade ettiği kadar endometriyal hücrelerin endometriotik hücrelere dönüşümünü de ifade eder. Teorinin dayanağı, embriyonik dönemde, çölemik epitelin, uterin klavite içini döşeyen endometriyumu oluşturan Müllerin Kanal epitelinin ve serozal mesotelin kökeni olmasıdır. Çölemik metaplaziye bağlı diğer bir teori olan İndüksiyon Teorisi, metaplastik değişimlerin spontan değil bir stimulus ile ortaya çıktığını iddia eder. Ayrıca Sampson'da kendi makalesinde peritoneal endometriyal odakların, endometriyal reflüksün içinde bulunan bir stimulus tarafından stimule edilebileceğini yazmıştır (8).

Premenarşal kızlarda ya da hiç adet görmeyen kadınlarda ortaya çıkan endometriosis çölemik metaplazi teorisini destekler niteliktedir (38). Ayrıca doğal yolla ile endometriyal dokunun ulaşmasının mümkün olmadığı yerlerde (toraks, plevra, barından uzaktaki deri vb.) ortaya çıkan endometriosis vakaları teorisinin kanıtı olarak kabul edilir. Ayrıca erkeklerde görülen endometriosis teoriyi destekler.

Yapılan laboratuvar deneylerinde, 3 boyutlu kollajen jel yapı içerisinde öst-radiol ile kültüre edilen ovaryen yüzey epiteli ve stroma hücreleri endometriyal bez ve stroma yapışan transforme olmuştur (39).

Müllerian kalıntılar teorisi, müllerian kanalın göç yolu üzerinde bıraktığı artık hücrelerden farklılaşma ve proliferasyon yoluyla endometriosis gelişmesi temelinde bir açıklama yapan teoridir (40). "Müllerianosis" ya da "Sekonder Müllerian Sistem" olarak bilinen teoride Müllerian kanalın ve reflü olan menstrüasyonun ulaşmadığı (derin pelvik endometrios) yerlerdeki endometriosis, adenomyosis, endosalpingiosis ve endoservikosis açıklanmaya çalışılmaktadır (41). Embriyolojik çalışmalar, derin cul-de-sac'ta, Müllerian kanal artıklarının varlığını saptamıştır (41). Prostat kanseri tedavisi için uzun süre yüksek doz östrojen tedavisi alan erkeklerde prostat ve utrikülde görülen endometriosis vakaları çölemik metaplazi teorisi ile açıklanabilir (42).

Vasküler ya da lenfatik yayılım teorisi, özellikle ekstrapelvik gelişen endometriosis vakalarını açıklamak için öne sürülmüştür (43). Endometriosis sebebi olabilecek dolaşımdaki kök hücreler, endometriyum kaynaklı olabileceği gibi kemik iliği kökenlide olabilir (44). Bu teori özellikle akciğer ya da beyin gibi diğer teoriler ile açıklanamayacak lokalizasyonda ortaya çıkan endometriosis açıklayabilir (45). Bazı yakın zamanlı çalışmalar, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin ötopik ve ektopik yerleşimli endometriyal hücrelere dönüşebildiğine dair kanıtlar ortaya koymuştur (45). Kemik iliği transplantasyonu yapılmış kadınlarda yürütülen bir çalışma, alıcıların endometriyal biyopsilerinde donör kaynaklı endometriyal hücrelerin varlığı saptanmıştır (46). Yine erkek vericiden kemik iliği transplantasyonu yapılan dişi farelerin endometriyal biyopsilerinde epidermal ve stromal hücrelere dönüşmüş erkek-kökenli hücreler saptanmıştır (47). Dahası bu çalışma daha önce histerektomize edilmiş farelerin ektopik endometriyal implantlarındaki kemik iliği kaynaklı kök hücrelerinin bulunduğunu ortaya koymuştur. Hangi ektopik ya da ötopik endometriyal dokunun kemik iliği kaynaklı kök hücreler ile etkileşime geçeceğini belirleyen mekanizmaları araştıran çalışmalar, CXCR4/CXCL12 aksının anahtar rol oynadığını ortaya çıkarmıştır (48). Stromal hücre -kaynaklı faktör1 (SHKF1) olarak da bilinen CXCL12, hücre migrasyonunu düzenleyen bir sitokindir (48). Endometriotik implantlarda bu sitokin artmış ekspresyonu kök hücrelerin neden ötopik endometriyuma değil de ektopik olana yöneldiklerini açıklayabilir (48). CXCR4 bir kemokin reseptördür ve CXCL12 ile ligandı sadece kök hücre bir araya gelmesinde değil angiogenesisin uyarılması ve doku büyümesinde de görev alır (48). CXCR7 yakın zamanlı keşfedilen inflamasyon ve tumor gelişimi sırasında artış gösteren ve endometriotik lezyonlarda aşırı ekspres edilen bir başka CXCL12 için başka bir reseptördür (49). Ayrıca östrojenler de CXCL12 yoluyla endometriyotik dokuda kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin birikimine neden olurlar (50).

İster regürjite canlı endometriyal hücrelerin implantasyonu ister hormonlar ya da kök hücre stimulusu sonrası çölemik metaplazi kaynaklı olsun endometriosisi gelişiminde aydınlatılmamış nokta çok fazladır.

İmmunolojik mekanizmalar; Endometriosis ile birlikte allerji, ekzema, fibromyalji, artralji, hipotroidizm ve kronik yorgunluk sendromu gibi romatizmal hastalık semptomlarının sık birlikteliği, otoimmün süreçlerle endometriosisin muhtemel bağıntısını düşündürmektedir (51). Yapılan bir epidemiyolo-

lojik değerlendirmede endometriosis grubunda genel popülasyona göre SLE, Romatoid artrit, Sjögren sendromu, alerjik astım ve multiple sikleroz gibi otoimmün hastalıklar daha sık saptanmıştır (52). Ayrıca endometriosisli kadınlarda; en sıklıkla, transferrin ve laminin-1 gibi endometriyal antijenlere olacak şekilde artmış otoantikör seviyeleri rapor edilmiştir (53). Bu otoantikörlerin ektopik endometriyumdaki doku yıkımı sonrası gelişen kronik inflamasyon ile alakalı olduğu düşünülmektedir (51). Endometriosis hem selüler hem de humoral immün sistemde değişimler ile giden bir durumdur (51). İmmüno-lojik plandaki bu bozulma hem hastalık oluşturucu hem de mevcut hastalığın daha ağır seyretmesi sonuçlarını doğurabilir. İmmünolojik mekanizmalardaki bu bozulmalar neden her retrograd menstrüasyon ile endometriosis gelişmediğini de açıklayabilir (29). İmmün sistemin “İnnate” spesifik olmayan cevabında makrofajlar kilit rol oynar. Birçok sitokin, büyüme faktörü, enzim ve prostaglandin salgılayıp diğer hücrelerde büyüme proliferasyonu tetikleyen makrofajlar peritoneal sıvının normalde bulunan sakinidirler. Bununla birlikte endometriosisli kadınların ektopik endometriyal implantlarında ve peritoneal sıvılarında sayı ve aktiviteleri belirgin olarak artmıştır (54). Endometriosisite, makrofajlar ektopik endometriyal hücreleri ortadan kaldırmak yerine, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerle, tümör nekrosis faktör, RANTES ve vasküler endotelial growth faktör gibi mediatörlerin salgısını arttırarak ektopik endometriyumun proliferasyonunu etkiler.

Doğal öldürücü (DK) hücreleri, spesifik olmayan immün sistemin önemli üyeleridir. DK hücreleri immünooglobulin G reseptörlerine sahip olup anti-kör-bağımlı selüler sitotoksikite olarak bilinen IgG-bağlı hücrelerin ölümünü gerçekleştirir. DK hücreleri ayrıca, sitotoksik aktive ya da inhibe edici, öldürücü-aktive edici ve öldürücü-inhibe edici reseptörlere sahiptir. Endometriosisite DK hücrelerinin aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalar, özellikle ileri evre hastalarda baskılanmış DK hücresi aktivitesinden bahsetmektedir (55). BU durumla ilgili muhtemel mekanizmalar olarak endometriosisli kadınlarda hem periferel hem de peritoneal hücrelerde aşırı eksprese edilen öldürücü-inhibe edicilerin ve DK sitotoksitesini baskılayan ektopik endometriyumda HLA sınıf I moleküllerinin artışı öne sürülmüştür (56).

Endometriosisli kadınların peritoneal sıvısı ve ektopik endometriyumunda, hem yardımcı hem de sitotoksik T hücrelerinin sayısında artış saptanmıştır (57). Sayılarındaki artışa rağmen T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi, ektopik

endometriyumdaki Fas-FasL yolu aracılığı ile arttırılan apoptosis sebebiyle azalmıştır (58).

Genetik Arka Plan; hem insanlarda hem de diğer primatlarda endometriosisin bazı ailelerde kümelenmesi, hastalık geliştirme eğiliminin genetik bir arka planı olduğuna dair şüphe uyandırmaktadır. Hastalık monozigot ve dizigot ikizlerde benzer sıklık ve genellikle aynı yaşta ortaya çıkma eğilimi gösterir. Önemli bir nokta olarak, birinci derece akrabasında endometriosis tanısı olan kadınlarda hastalık normal popülasyona göre 6-7 kat daha sık görülmektedir (59). Henüz endometriosisle ilgili kesin bir gen ya da gen bölgesi tarif edilmemiş olmakla birlikte, dirençli endometriosis hastası kadınlarda K-ras gen bölgesinde polimorfizm olduğu rapor edilmiştir (60). K-ras birçok kanserde mutasyona uğramış olup, kontrolsüz hücre proliferasyonu, hücre ölümüne ve migrasyon yeteği kazanma nedeni bir hücre sinyalizasyon molekülüdür. K-ras molekülünün onkogenik bir varyantını ekspres eden farelerde spontan endometriosis gelişimi ve aynı zamanda endometriosisli kadınların ötopik endometriyumunda artmış K-ras ekspresyonları bildirilmiştir (61)

Epigenetik Mekanizmalar; endometriosis patofizyolojisinde progesteron rezistansına yol açan, DNA metilasyonu, histon metilasyon/asetilasyonu ayrıca micro RNA değişimleri gibi epigenetik farklılaşmalar rol oynamaktadır. Endometriosisli kadınların ötopik endometriyumunda, progesteronun hedefi olup implantasyonda görev alan bir gene olan Homeobox A10 (HOXA 10) hipermetile olup sessizleşmiş durumdadır (32). Ayrıca endometriosisli kadınlarda HOXA10 ovulasyonu takiben normal pikini yapmaz (62). Endometriosisdeki progesteron direnciyle alakalı azalmış PR ekspresyonunu açıklayacak şekilde endometriosisli kadınların PR-B promoter sahası ayrıca hipermetiledir (63). Çalışmalarda PR-B yokluğunun, endometriosis implantasyonu ve proliferasyonunu açıklayacak şekilde endometriyal stromal hücrelerde ölümüne hali oluşturduğunu bildirmektedir (64).

Ayrıca Wu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, ektopik endometriyumda DNA metilasyonunu katalizleyen DNA metiltransferaz enziminin aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir (65).

Bunlardan başka, normal endometriyal stromal hücrelerde yoğun olarak metile ve endometriyotik stromal hücrelerde non-metile olan sitozine-fosfat-guanin adacığ ile ilişkili endometriyal dokuda oldukça yüksek SF-1 seviyeleri (normal endometriyumun 12.000 katı kadar) saptanmıştır (66).

Aşırı ekspresyona neden olan, ER- β geni tetikleyici bölgesindeki CpG adaklıklarının hipometilasyonu ile alakalı olacak şekilde endometriotik dokuda normal endometriyuma göre 100 kat artmış ER- β seviyeleri mevcuttur. ER- β ayrıca endometriotik stromal hücrelerde, progesteron direncine yol açacak PR ekspresyonlarındaki down-regülasyonuna neden olacak şekilde PR promoter bölgesine bağlanır (67).

MicroRNA (miRNA) ekspresyonundaki değişimler, epigenetik düzen bozulması ile alakalı bir diğer mekanizmadır. miRNA lar küçük, mRNA'lara bağlanıp onların protein ekspresyonlarına mani olan, kodlama yapmayan RNA molekülleridir. Endometriosis'te bir grup miRNA anormal bir şekilde ekspresse edilir. Bu miRNA'lar, mikrofajlarda sitokin üretimini indükleyerek inflamasyonu arttırırlar (68). Bir antiapoptotic proteini kodlayan geni hedeflediği düşünülen miRNA-9 endometriosisli kadınların ötopik endometriyumunda aşırı ekspresse edilir. Benzer şekilde miRNA 135, bozulmuş endometriyal reseptiviteye neden olacak şekilde, endometriosisli kadınların odaklarında ve endometriyumunda farklı şekilde ekspresse edilir (69). miRNA-196a ayrıca PR-B seviyesini belirgin olarak düşürecek şekilde, endometriosisli kadınların ötopik endometriyumunda aşırı şekilde ekspresse edilir (70).

SONUÇ

Endometriosis birçok farklı sistem, organ ve metabolik yolağın işe karıştığı multifaktöryel mekanizmalar ile gelişmektedir.

KAYNAKLAR

1. Knapp VJ, How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease, *Fertil Steril* 72(1):10, 1999.
2. Sampson JA, Perforating hemorrhagic cysts (chocolate cyst) of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of the endometrial type, *Arch Surg* 3:245, 1921.
3. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268–279.
4. Macer ML, Taylor HS, Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility, *Obstet Gynecol Clin North Am* 39(4):535, 2012.
5. Davis AC, Goldberg JM. Extrapelvic endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):98–101.
6. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al., Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries, *Fertil Steril* 96(2):366, 2011.
7. Chen LC, Hsu JW, Huang KL, Bai YM, Su TP, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J Affect Disord*. 2016;190:282–285.

8. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-469.
9. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:1-15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30017581.
10. Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, Nelson JK, Castelli-Haley J. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. *Adv Ther.* 2018 Mar;35(3):408-423. doi: 10.1007/s12325-018-0667-3. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29450864; PMCID: PMC5859693.
11. Giudice LC, Clinical practice. Endometriosis, *N Engl J Med* 362(25):2389, 2010.
12. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM, Association of endometriosis with body size and figure, *Fertil Steril* 84:1366, 2005.
13. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM, Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review, *Hum Reprod Update* 19(5):570, 2013.
14. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V, Postmenopausal endometriosis, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 11:195, 1980.
15. Tan DA, Almaria MJG, Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture, *Climacteric* 21(3):249, 2018.
16. Berube S, Marcoux S, Maheux R, Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis, *Epidemiology* 9:504, 1998.
17. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Selman S, Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis, *Epidemiology* 4:135, 1993.
18. Gruppos Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi, Risk factors for pelvic endometriosis in women with pelvic pain or infertility, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 83:195, 1999.
19. Muen MH, Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 6:1404, 1991.
20. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al., Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 51:1, 2018.
21. Zhou Y, Jorgensen EM, Gan Y, Taylor HS, Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers, *Biol Reprod* 84(6):1242, 2011.
22. Rier S, Foster WG, Environmental dioxins and endometriosis, *Semin Reprod Med* 21:145, 2003.
23. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Dioxin-like PCBs and endometriosis, *Syst Biol Reprod Med* 56(2):132, 2010.
24. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Michels KB, Hunter DJ, In utero exposures and the incidence of endometriosis, *Fertil Steril* 82:1501, 2004.
25. Giudice LC, Swiersz LM, Burney RO, Endometriosis. In: Jameson JL, De Groot LJ, eds. *Endocrinology*, 6th ed, Elsevier, New York, 2010, p. 2356.
26. Olive DL, Henderson DY, Endometriosis and müllerian anomalies, *Obstet Gynecol* 69:412, 1987.
27. Kruitwagen RFP, 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.
28. Witz CA, Monotoya-Rodriguez IA, Schenken RS, Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion, *Fertil Steril* 71:56, 1999.
29. Güven, C. M., and Baloğlu, A. "Endometriyoziste Retrograd Menstrüasyonla Belirlenen Patofizyoloji" *J Clin Obstet Gynecol* 13.6 (2003): 483-488.

30. Vercellini P, Aimi G., De Giorgi O., Maddalena S., Carinelli S., Crosignani P.G. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998;105:1018–1021. doi: 10.1111/j.1471-0528.1998.tb10267.x.
31. Vercellini P, Abbiati A., Viganò P., Somigliana E.D., Daguati R., Meroni F., Crosignani P.G. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: Evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum. Reprod.* 2007;22:2359–2367.
32. Lee B, Du H, Taylor HS, Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium, *Biol Reprod* 80(1):79, 2009.
33. Taylor HS, Alderman Iii M, D’Hooghe TM, Fazleabas AT, Duleba AJ, Effect of simvastatin on baboon endometriosis, *Biol Reprod* 97(1):32, 2017.
34. Burney R.O., Giudice L.C. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012;98:511–519.
35. Kruitwagen R.F., Poels L.G., Willemsen W.N., de Ronde I.J., Jap P.H., Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil. Steril.* 1991;55:297–303.
36. Sampson J.A. Perforating hemorrhage (chocolate) cysts of the ovary: Their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (“adenomyoma” of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.) *Arch. Surg.* 1921;3:245–323. doi:
37. Ferguson BR, Bennington JL, Haber SL, Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium, *Obstet Gynecol* 33(5):617, 1969.
38. Suginami H, A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances, *Am J Obstet Gynecol* 165:214, 1991.
39. 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* 47(Suppl 1):18, 1999.
40. Batt R.E., Smith R.A., Buck G.L., Martin D.C., Chapron C., Koninckx P.R., Yeh J. Müllerianosis. *Histol. Histopathol.* 2007;22:1161–1166.
41. Signorile P.G., Baldi F., Bussani R., D’Armiento M., De Falco M., Baldi A. Ectopic endometrium in human fetuses is a common event and sustains the theory of müllerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009;28:49. doi: 10.1186/1756-9966-28-49.
42. Rei C., Williams T., Feloney M. Endometriosis in a Man as a Rare Source of Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2018;2018:2083121.
43. Honore GM, Extrapelvic endometriosis, *Clin Obstet Gynecol* 42:699, 1999.
44. Sasson IE, Taylor HS, Stem cells and the pathogenesis of endometriosis, *Ann N Y Acad Sci* 1127:106, 2008.
45. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE, Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells, *Biol Reprod* 70(6):1738, 2004.
46. Taylor HS, Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients, *JAMA* 292(1):81, 2004.
47. Du H, Taylor HS, Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis, *Stem Cells* 25(8):2082, 2007.
48. Moridi I, Mamillapalli R, Cosar E, Ersoy GS, Taylor HS, Bone marrow stem cell chemotactic activity is induced by elevated CXCL12 in endometriosis, *Reprod Sci* 24(4):526, 2017.
49. Pluchino N, Mamillapalli R, Moridi I, Tal R, Taylor HS, G-protein-coupled receptor CXCR7 is overexpressed in human and murine endometriosis, *Reprod Sci* 25(8):1168, 2018.
50. Wang X, Mamillapalli R, Mutlu L, Du H, Taylor HS, Chemoattraction of bone marrow-derived stem cells towards human endometrial stromal cells is mediated by estradiol regulated CXCL12 and CXCR4 expression, *Stem Cell Res* 15(1):14, 2015.
51. 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* 17:2715, 2002.

52. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiro E, Burgos J, Exposito A, Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome, *Lupus* 16:736, 2007.
53. Mathur S, Chihal HJ, Homm RJ, Garza DE, Rust PF, Williamson HO, Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis, *Fertil Steril* 50:860, 1988.
54. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB, Peritoneal fluid cell populations in infertility patients, *Fertil Steril* 35:696, 1981.
55. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR, Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium, *Fertil Steril* 56:45, 1991.
56. Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ, Taylor HS, Osteen KG, Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva Ginecol* 65(2):199,
57. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ, Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis, *Fertil Steril* 50:216, 1988.
58. Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ, Taylor HS, Osteen KG, Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva Ginecol* 65(2):199, 2013.
59. Coxhead D, Thomas EJ, Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study, *J Obstet Gynaecol* 13:42, 1993.
60. Grechukhina O, Petracco R, Popkhadze S, Massasa E, Paranjape T, Chan E, et al., Apolymorphism in let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol Med* 4(3):206, 2012.
61. Yoo JY, Kim TH, Fazleabas AT, Palomino WA, Ahn SH, Tayade C, et al., KRAS Activation and over-expression of SIRT1/BCL6 contributes to the pathogenesis of endometriosis and progesterone resistance. *Sci Rep* 7(1):6765, 2017.
62. Painter JN, Anderson CA, Nyholt DR, Macgregor S, Lin J, Lee SH, et al., Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. *Nat Genet* 43(1):51, 2011.
63. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW, Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis, *Epigenetics* 1(2):106, 2006.
64. Wu Y, Shi X, Guo S, The knockdown of progesterone receptor isoform B (PR-B) promotes proliferation in immortalized endometrial stromal cells, *Fertil Steril* 90:1320, 2008.
65. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW, Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis, *Fertil Steril* 87:24, 2007.
66. Xue Q, Lin Z, Yin P, Milad MP, Cheng YH, Confino E, Reierstad S, Bulun SE, Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis, *J Clin Endocrinol Metab* 92:3261, 2007.
67. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, Milad MP, Confino E, Reierstad S, Innes J, Bulun SE, Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis, *Biol Reprod* 77:681, 2007.
68. Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, Majidi Zolbin M, Moustafa S, Taylor HS, Systemic inflammation induced by microRNAs: endometriosis-derived alterations in circulating microRNA 635-5p and Let-7b-5p regulate macrophage cytokine production, *J Clin Endocrinol Metab* 103(1):64, 2018.
69. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, Milad MP, Confino E, Reierstad S, Innes J, Bulun SE, Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis, *Biol Reprod* 77:681, 2007.
70. Petracco R, Grechukhina O, Popkhadze S, Massasa E, Zhou Y, Taylor HS, MicroRNA 135 regulates HOXA10 expression in endometriosis, *J Clin Endocrinol Metab* 96(12):E1925, 2011.