

BÖLÜM 9

ENDOMETRİOZİSTE ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

Ülkü ÖZMEN ¹

Sadun SUCU ²

GİRİŞ

Endometriozis selim bir jinekolojik durum olarak değerlendirilmesine rağmen üreme çağındaki kadınların %10'unu etkilemekte ve kronik pelvik ağrı, dismenore, dispareni gibi birçok semptomu neden olabilmektedir (1). Endometriozisin etiyojisi tam olarak anlaşılacak şekilde birlikte ektopik endometrial doku ile karakterize hormon-bağımlı bir hastalıktır. Endometriotik lezyonlar üreme organlarında skarlaşmaya neden olduklarından hastalığa sahip kadınları yaklaşık %30 kadarında infertilite ile karşılaşmaktadır (2,3). Endometriozisin prevalansını belirlemek gerçekten zordur ancak asemptomatik kadınlarda yaklaşık olarak %1 kadar düşük bir oranda olabileceği, kronik pelvik ağrılı kadınlarda ise %60'a kadar çıkabileceği düşünülmektedir (4,5). Endometriozisin etiyojisi ile ilgili birçok teori mevcuttur ve hala nedenleri araştırılmaktadır.

1. Yaş

Endometriozis hormon-bağımlı bir hastalık olması nedeniyle bir üreme çağı hastalığıdır. Çok nadiren de olsa pre-adolesan dönemde %0,05 sıklıkla görülmektedir. Postmenopozal dönemde semptomatik kadınlarda %2,55 insidansı olduğu bildirilmiştir (4).

2. Yaşam biçimi

2.1 Gebelik oranında azalma: Modern kadınların daha az sayıda ve daha geç yaşlarda çocuk sahibi olmayı tercih etmelerinin endometriozisin insidansını arttırdığı gösterilmiştir (6,7). Gebelik sayısı fazla olanlarda ve oral kontraseptif alanlarda sıklıkla menstruasyonun olmamasına ya da azalmasına bağlı olarak endometriozisin oluşumu ve ilerlemesi azalmaktadır (8).

¹ Prof. Dr., Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., ozmenulk@yahoo.com.tr

² Op. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, medical.academic.sucu@gmail.com

2.2 Vardiyalı Çalışma: Üreme çağındaki kadınlarda östrojenin aylık ovaryen ritmine ilaveten bir sirkadyen ritmi vardır. Gece çalışan kadınlarda menstrasyon ritminin bozulduğu ve endometriozis riskinin arttığı gösterilmiştir (9).

2.3 Diyet: Beslenme şeklinin birçok yolla endometriozisi etkileyebileceği düşünülmektedir; inflamasyon, düz kas kontraktilesi, immün faktörler ve östrojenik etkiler. Süt ürünlerinin, glutenli gıdaların ve bazı besinlerin inflamasyonu ve immüniteyi etkileyebileceği düşünülmektedir. Süt ürünlerinin özellikle düşük yağ içerikli süt ürünlerini daha çok tüketen kadınlarda endometriozise daha az rastlanmıştır. Günde 3 porsiyon ve daha çok süt ve süt ürünü alan kadınlarda endometriozis daha az görülmüştür (10). Magnezyum düz kas hücrelerini gevşetmekte ve retrograd mesturasyonu arttırabilmektedir (10). Kilo kaybının endometriozis üzerinde etkisi olduğu gösterilememiştir. Özellikle gastrointestinal şikâyeti olan endometriozisli kadınlarda glutensiz diyetlerin semptomları azalttığı artık kabul edilen bir uzlaşma olmuştur (11).

2.4 D Vitamini: 25(OH) D vitamin seviyesi yüksek olan kadınlarda yaklaşık %24 oranında daha az endometriozise rastlanmıştır (10). D vitaminin immüniteyi etkilediği gösterilmiştir (12). Endometriozisde görülen T-helper hücrelerinde değişim T-supresör hücre konsantrasyonu ve oranındaki değişimler üzerinde D vitaminin immün düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (13).

2.5 Egzersiz: Egzersiz yapan kadınların endometriozisin semptomlarını özellikle ağrıyı azalttığı gösterilmiştir ancak diyet ve egzersizin hayat kalitesi üzerinde ki etkisi tam olarak gösterilememiştir. Kognitif terapiler ve yoga bu kadınların en tercih ettikleri yöntemlerdir. Dismenoreyi bir miktar azalttığını gösterilmiştir (11).

2.6 Toksinler: Tetraklorobenzo-p-dioksin (TCDD) ve polihalojen aromatik hidrokarbon kimyasalları (PHAH) bütün dünyada yaygın olarak bulunan çevre kirliliğine neden olan maddelerdir. TCDD ve dioksin benzeri PHAH, dioksin olarak sınıflandırılırlar; üreme, immün ve endokrin sistemlerine toksik etki gösterirler (14). Hayvan modellerinde dioksin maruziyetinin endometriozise neden olduğu gösterilmiştir (15). Ancak insanlarda tam olarak destekleyecek net bir veri yoktur.

3. Otoimmünite:

Endometriozisin inflamatuvar yapıda bir hastalık olduğu anlaşıldığından beri immün sistemin rolü olduğu düşünülmektedir (16). Ektopik endometrial lezyonların oluşmasındaki mekanizmalardan birinin periton yüzeyindeki implantların temizlenmesinde başarısızlık olduğu ve bununla immün sistemdeki eksikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (17). Gerçekten de otoimmün hastalıklarda

görülen birçok özellik poliklonal B-hücre aktivasyon, T ve B hücre fonksiyon anormallikleri, doku hasarı, birçok organın etkilendiği gibi endometrioziste de bulunmaktadır (18). Ayrıca alerjiler, hipotiroidizm, inflamatuvar barsak hastalıkları, fibromyalji gibi otoimmün hastalıklar ile endometriozis birlikte bulunabilmektedir (19,20). Endometrioziste overe ve endometrial dokuya karşı dolaşımında antbodylerin olması en önemli nedenlerden biri olarak görülmektedir ve aynı sebepten ötürü gebelik kayıplarının fazla olabilir denmektedir (21).

ETYOLOJİDE TEORİLER:

1. Retrograd mensturasyon:

Kadınların yaklaşık %75-90'ında mensturasyon sırasında intraabdominal retrograd kanama olmaktadır (22). Mensturasyon kanında bulunan debris ve hücrelerin pelvik peritonunda endometriozise neden olduğu düşünülmektedir. Hayvan modellerinde bazı anormal kök hücrelerin implantasyon ve anjojenik kapasitede olduğu ve ektopik endometrial doku oluşturabildikleri gösterilmiştir (23).

2. Çölemik Metaplazi:

Retrograd mensturasyon en çok kabul edilen neden olmakla birlikte uterusun olmadığı vakalarda görülen endometriozisi açıklamamaktadır. Bu teoriye göre overin yüzeyinde bulunan mezotelyal hücrelerin transformasyonu sonucunda endometriozis gelişmektedir (24, 3). Erkeklerde, adolesan kızlarda ve torasik kavite gibi uzak dokularda görülen endometriozis bu teoriyi desteklemektedir (25,26).

3. Embriyonik duraklama teorisi:

Embriyogenez sırasında bazı endometrial hücreler pelvik bölgeye yerleşebilirler ve bu hücreler adolesan dönemde hormonal etki ile endometriozise neden olabilir denmektedir (27). Fetal dönemde görülen anormallik erişkin hayatta da devam edip immün sistemde bazı değişikliklere neden olabilir ve derecesine göre endometriozisin şiddeti artabilir (28) .

4. Lenfovasküler metastaz:

Lenfatik ve hematojen yayılma ile endometriyumdan dökülen hücrelerin venöz drenaj ile vücutta herhangi bir yere gidebileceği düşünülmektedir. Bu teori ile endometriozisin torasik kavite gibi uzak yerlerdeki varlığı açıklanabilir (3).

5. Düz kas hücreleri:

Endometrial stromal hücreler endometriotik lezyonlarda en sık görülen hücre tipidir. Düz kas hücreleri ise periton, over ve derine yayılmış lezyonlarda sıklıkla bulunmaktadır. Peritondaki düz kas hücreleri aynı uterustaki düz kas hücreleri

gibi oksitosin, östrojen ve progesteron reseptörü içerirler (29). Endometrioziste görülen ağrının düz kas hücrelerinin kontraksiyonu sonrası peritonun nosiseptörlerinin uyarılması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (30).

6. Genetik

Endometriozisin olan kadınların birinci derece akrabalarında endometriozisin, kontrol gruplarına göre daha çok görülmesi ailesel bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Endometrioziste genetik değişikliklerin çoğu somatik hücrelerde olur ancak daha nadiren kalıtsal geçiş gösteren germ dizilim defektleride olabilir. Hücresel seviyede sitogenetik, moleküler genetik ve moleküler sitogenetik teknikler uygulandığında endometrioziste aynı somatik genetik değişikliklerin olduğu gözlenmiştir (31). Son zamanlarda yapılan moleküler allotipleme çalışmalarında endometriotik dokularda kromozom 9p, 11q ve 22q bölgelerinde bazı somatik genetik değişiklikler tespit edilmiştir (32). İleri evre endometriotik lezyonlarda klonal genetik değişiklikler, yani tekrarlayan gen kopya sayısı değişiklikleri %83 oranında görülmüştür (31). Benzer sayı değişiklikleri kanser hücrelerinde de gözlenir ancak çok daha yüksek sayılardadır (33). Endometriozisin bütün evrelerinde ve bütün lezyonlarında 1. kromozomda delesyonlar oldukça sık gözlenmiştir. İleri evre endometriotik olguların %50'sinde 1. kromozomun kısa kolunda delesyonlar gözlenmiştir. Kromozom 1p birçok tümörün supresor genlerini ihtiva eder (kolon, meme, karaciğer, melanoma vb.) (34). Kromozom 5p ve 6q'da da kopya sayısı değişiklikleri bulunmuştur. Kromozom 5p kopya sayısı değişiklikleri papiller troid kanserinde, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemide de bulunmuştur. Kromozom 6q'da over kanserine karşı tümör supresor geni bulunmaktadır (35). Kromozom 16'nın uzun kolu da bazı endometriotik lezyonlarda delesyona uğramıştır. Kromozom 16q endometrioima, kistadenoma, borderline over tümörleri ve over kanseri ile ilişkili bulunmuştur (36). Bu sonuçlara göre kromozom 1p, 6q, 22q'daki tek ya da çoklu tümör supresor genler endometriozisin patogenezisinde rol oynayabilir (31). Endometrioziste kromozomal stabilitenin kaybı söz konusudur. Genome-wide associaton çalışmaları (GWASs) birçok kompleks hastalıktaki sık görülen genetik varyantları belirlemek için yapılmaktadır. Şimdiye kadar birçok popülasyonu içeren sekiz tane GWAS çalışması bildirilmiştir (37). Meta analizler yedi tane odağın çalışmalarda ve popülasyonlarda altı tanesi sabit 'genome-wide significant' olarak bulunmuştur: 7p15.2'nin üstünde rs12700667; WNT4'ün yanında rs7521902; VEZT yanında rs10859871; CDKN2B-AS1 yanında rs1537377; ID4 yanında rs7739264 ve GREB1 içinde rs13394619. Bu altı odağa ilaveten evre III/IV ile ilgili iki tane 'borderline genome-wide significant' odak belirtilmiştir: FN1 içinde rs1250248 ve 2p14 üstünde rs4141819. Bu odaklar endometriozisin

şiddetinde ve ilerlemesinde etkili olabilirler. Endometriozisde belirlenmiş odaklar: VEZT, GREB1, ID4, NFE2L3, FN1, ETAA1, CDKN2B-AS1, WNT4, ID4 (37).

7. İmmün yanıtta değişiklikler:

Makrofajlar mononükleer fagosit sistemin bir parçasıdır; patojenleri yok eder ve hemostazı destekleyici özelliği vardır (38). Makrofajların yokluğunda endometriotik doku periton yüzeyine yapışır ancak anjiyojenik destek olmaz ve endometriotik lezyon büyüyemez (39). İnsandaki endometriotik lezyonlarda makrofaj infiltrasyonu vardır. Makrofajlar endometriozis dokusunda bulunan birçok kemokinin de kaynağıdır (39).

8. Hücresel Mekanizmalar:

Endometrioziste hücresel iletişim yolları çok iyi tanımlanmamış olmasına rağmen dörde ayrılabilir: proliferasyon ve apoptozis; adhezyon ve invazyon; anjiogenezis; immün fonksiyonlar.

8.1 Proliferasyon ve apoptozis: Endometrial hücre büyümesi seks steroidleri ve onların reseptörlerinin etkileşimi sayesinde kontrol edilmektedir (40). Endometrioziste ise seks steroidleri siklik hücresel büyümeyi kontrol edememektedirler. Siklin, siklin-bağımlı kinazlar hücresel siklik moleküllerdir ve hormon bağımlıdır. Bir transkripsiyon faktörü olan FOXO1A progesterona bağlıdır ve endometrioziste azalır. Bunun dışında ErB-2 (TOB1) de endometriozisli kadınlarda azalmış olarak bulunmuştur. Büyüme faktörlerinin endometriotik dokuda arttığı gösterilmiştir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), Midkine (MK) gibi moleküller endometrioziste artmaktadır (41). Endometriozisli hastalarda rekürrensin sık olması nedeniyle sürekli trombin üretimi -proteaz aktivated reseptör1 (PAR1) vasıtasıyla- olmaktadır (40). PAR1 uyarımı ile monosit kemoatraktant protein-1 (MCP1), tissue nekrosis faktör alpha (TNF α), interleukinler (IL), cyclooxygenase-2 (COX-2), matrix metalloproteinazlar (MMP), hepatosit growth faktör (HGF), ve tissue faktör (TF) artmaktadır (40). COX-2'nin inhibisyonu ile endometrioziste hücre büyümesi azalmaktadır.

Leptin primer olarak yağ hücrelerinden salınan bir proteindir. Endometriozisli hastaların periton sıvısında ve serumlarında leptin seviyesi artmıştır. Leptinin salınımı TNF- α ve IL-1 tarafından uyarılır. Retinoik asit (Vitamin A) endometriozisten korumaktadır. Retinoik asit katabolik enzim (CYP26A1), progesterona cevap veren bir genidir ve endometrioziste fazlasıyla artmıştır (42).

Endometriotik lezyonlarda artan proliferasyona ilaveten apoptotik aktivitede eksiklikler olduğu düşünülmektedir. AHR Nükleer Faktör kappa B(NF- κ B) ile etkileşime girer. NF- κ B hücreyi apoptozisten korur ve endometrioziste fazlasıyla

aktiftir. B-hücre lenfoma/lösemi-2 (Bcl-2) antiapoptotik sinyal proteinidir. Normal endometriyumda Bcl-2 siklik bir düzene sahiptir ve geç proliferatif dönemde ve mestruasyonda azalır ancak endometrioziste bu düzen kaybolmuştur (40).

8.2 Adezyon ve İnvazyon: Endometriozis lezyonlarının olması için hücrelerin uzak lokalizasyonlara yapışması ve yerleşmesi gerekir. endometriotik lezyonlardan alınan hücrelerde kollajen tip IV, laminin, vitronektin ve fibronektin gibi ekstra selüler matriksin (ECM) oluşumlarına karşı artmış bir adezyon kapasitesi olduğu gözlenmiştir (40). İntegrinler ECM proteinlerine yapışmayı hızlandıran hücre-hücre adezyon molekülleridir (43). Endometrioziste E-katerin, β -kateninin aberan bir artışı gözlenmiştir, tümör hücrelerinde de bu integrinlerin aberan oluşumları gözlenmiştir. Ayrıca TGF- β ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) de endometriozisin etyolojisinde rol oynadığı ve migrasyon ile çoğalmada kritik rolleri olduğu yayınlanmıştır (44). P-Katerin, integrin- β 1 ve β 5, β 3, α 1, α 2, α v gibi integrinlerin de endometriozisin oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Osteopontinin (OPN) integrinlere bağlanarak hücrede adezyon ve migrasyonda görev alır (45). OPN seviyeleri hem kanda hem de ektopik endometrial dokuda artmıştır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) da hücre göçünde ve dokunun yeniden yapılanmasında görev alırlar. MMP-1, 2, 3, 7 ve 9 endometrioziste artmıştır ve bu moleküllerin aktivasyonu IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinler tarafından indüklenir (46).

8.3 Anjiogenezis: Endometriozis dokusunun gelişmesi ve devamlılığı için anjiogenezis şarttır. Anjiogenezisin iki temel düzenleyicisi vardır: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve anjiopoetinler (Ang) (47). Endometrioziste VEGF kanda, periton sıvısında, ve endometriyumda anlamlı bir şekilde artmıştır. Birçok sitokin, IL-1 gibi, VEGF'yi uyarır, VEGF'nin inhibisyonu ile endometriotik lezyonların sayısında gerileme olduğu gözlenmiştir. Ang-1 ve Ang-2 endometriozisli hastaların endometriyumunda artmıştır ve damarların yeniden yapılanmasında görev alırlar. Glykodelin endometriyumdan köken alan anjiogenik, immün supresif ve kontraseptif özelliği olan bir proteindir; endometriozisin ilerlemesine ve infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir (48).

9. İmmün Yanıttaki Farklılaşma

Endometriotik lezyonların oluşabilmesi için en azından immün sistemin bir kısmının baskılanmış olması gerekir. Makrofajlar ektopik endometriyal hücre adezyonu, implantasyonu ve büyümesinde önemli rol oynarlar ve periton sıvısında en çok bulunan lökositlerdir. Makrofajlardan salgılanan TGF- β 'un adezyona yol açtığı düşünülmektedir. IL-1 de makrofajdan elde edilen bir sitokindir ve COX-2 ve IL-8 ekspresyonunun arttırır. Ayrıca makrofajlar VEGF'nin de en önemli kay-

nağdır. Prostaglandin-E2 de makrofajlardan salınır. 4 önemli görevi vardır: östrojen sentezini uyarır, VEGF'yi uyararak angiogenezis arttırır, apoptozisi inhibe eder ve hücre büyümesini arttırır. Makrofaj migrasyon inhibitor faktörde (MIF) bir sitokindir ve önemli bir immün modülatör ve potent bir anjiogenik faktördür ve dokunun yeniden modellenmesinde etkilidir (49).

Naturel Öldürücü (NK) hücreler immün düzenlemede önemli bir yere sahiptir ve endometrioziste seviyeleri düşük bulunmuştur (50). Endometrioziste anormal bir T-hücre fonksiyonu vardır. T-helper (Th) hücreler, Th17, IL-17 gibi hücre ve sitokinler endometrioziste artmıştır bunlar proliferasyona neden olurlar. Alerji reaksiyonların en önemli etkenlerinden olan mast hücreleri de endometrioziste artmıştır. Endometriozisteki immün değişime neden olan en önemli komponent Major Histokombilite kompleksidir (MHC). Bunlar hücre yüzeyi proteinleridir ve immün yanıt veren hücreler arası iletişimi sağlarlar.

Mikro RNA Mikro RNA(miRNAs) doğal posttranskriptin düzenleyici moleküllerdir ve endometriotik lezyonların oluşmasında rol oynarlar. Endometriozisle alakalı 22 tane miRNAs tanımlanmıştır (51). Endometriyal dokuda bulunan östrojen ve progesteron birçok miRNAs molekülünü düzenler. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında endometriozis proliferatif fazda miRNA135a'nın ve proliferatif ve sekretuar fazda miRNA135b'nin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Endometriotik lezyon gelişimi ECM proteinlerinin aberan ekspresyonu ile ilişkilidir. Endotelde bulunan miR-126 VEGF ve EGF vasıtasıyla angiogenezi ve gelişmiş damarlanmayı arttırır (52,53).

SONUÇ

Sonuç olarak endometriozisin etyolojisi tartışmalı bir konudur birçok faktörün genetik, çevresel, immünolojik, anjiogenik ve endokrin gibi rol oynadığı düşünülmektedir. Endometriozis selim bir hastalık olmasına rağmen hücresel proliferasyon, sellüler invazyon, ve neoangiogenezis ile karakterizedir.

KAYNAKLAR

1. Meuleman C, Tomassetti C, Gaspar Da Vitoria Magro M, et al. Laparoscopic treatment of endometriosis. *MinervaGinecol.* 2013, 65:125–142
2. Giudice LC, Kao LC: Endometriosis. *Lancet.* 2004, 364:1789–1799
3. Aznaurova YB, Zhumataev MB, Roberts TK, et al. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2014, 12:50
4. Abbas S, Ihle P, Koster I, et al. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012, 160:79–83
5. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013, 19(5):570–582

7. McArthur JW, Ulfelder H: The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv.* 1965, 20:709–733
8. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril.* 2010, 94:78–84
9. Davis L, Kennedy SS, Moore J, et al. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007, :CD001019
10. Chung FF, Yao CC, Wan GH: The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan. *J Occup Health.* 2005, 47:149–156
11. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort. *Study Am J Epidemiol.* 2013;177:420–430
12. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 2019 Apr 23;8:F1000 Faculty Rev-529
13. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1137–1142
14. Dmowski W, Gebel H, Braun D. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1994;159:7–14
15. DeVito MJ, Birnbaum LS, Farland WH, et al. Comparisons of estimated human body burdens of dioxin-like chemicals and TCDD body burdens in experimentally exposed animals. *Environ Health Perspect.* 1995,103:820–831
16. Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996, 138:131–139
17. Eisenberg VH, Zolti M, Soriano D. Is there an association between autoimmunity and endometriosis?. *Autoimmun Rev.* 2012, 11:806–814
18. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009, 360:268–279
19. Matarese G, De Placido G, Nikas Y. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease?. *Trends Mol Med.* 2003, 9:223–228
20. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002, 17:2715–2724
21. Jess T, Frisch M, Jorgensen KT, et al. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nation wide Danish cohort study. *Gut.* 2012. 61:1279–1283
22. Inagaki J, Kondo A, Lopez LR, et al. Pregnancy loss and endometriosis: pathogenic role of anti-laminin-1 autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 2005, 1051:174–184
23. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984, 64:151–154
24. Figueira PG, Abrao MS, Krikun G, et al. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 011, 1221:10–17
25. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol.* 1942, 44:474
26. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980. 124:722–723
27. Drosdzol A, Skrzypulec V. Endometriosis in pediatric and adolescent gynecology. *Ginekol Pol.* 2008, 79:133–136
28. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008, 1127:106–115
29. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012, 39:535–549
30. Mechsner S, Bartley J, Lodenkemper C, et al. Oxytocin receptor expression in smooth muscle cells of peritoneal endometriotic lesions and ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril.* 2005, 83(Suppl 1):1220–1231
31. Odagiri K, Konno R, Fujiwara H, et al. Smooth muscle metaplasia and innervation in interstitium of endometriotic lesions related to pain. *Fertil Steril.* 2009, 92:1525–1531
32. Bouquet De Jolinière J, Ayoubi JM, Gianaroli L, et al. Endometriosis: a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Front Surg.* 2014, 27:1:16

33. Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res.* 1996, 56: 3534–9
34. Tapper J, Sarantaus L, Vahteristo P, et al. Genetic changes in inherited and sporadic ovarian carcinomas by comparative genomic hybridization: extensive similarity except for a difference at chromosome 2q24-q32. *Cancer Res.* 1998, 58:2715–9
35. Weith A, Brodeur GM, Bruns GA, et al. Report of the second international workshop on human chromosome 1 mapping 1995. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;72:114–44
36. Cliby W, Ritland S, Hartmann L, et al. Human epithelial ovarian cancer allelotype. *Cancer Res.* 1993 15;53 :2393–8
37. Darai E, Walker-Combrouze F, Mlika-Cabanne N, et al. Expression of p53 protein in borderline epithelial ovarian tumors: a clinicopathologic study of 39 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998;19:144–9
38. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update.* 2014 ;20:702–16
39. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011, 11:723–737
40. Bacci M, Capobianco A, Monno A, et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am J Pathol.* 2009, 175:547–556
41. Jiang QY, Wu RJ. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review. *Gynecol Endocrinol.* 2012, 28:562–567
42. Chung HW, Wen Y, Choi EA, et al. Pleiotrophin (PTN) and midkine (MK) mRNA expression in eutopic and ectopic endometrium in advanced stage endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2002, 8:350–355
43. Deng L, Shipley GL, Loose-Mitchell DS, et al. Coordinate regulation of the production and signaling of retinoic acid by estrogen in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88:2157–2163
44. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 79:643–649
45. Matsuzaki S, Darcha C. Involvement of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PLoS One.* 2013, 8:e76808
46. D'Amico F, Skarmoutsou E, Quaderno G, et al. Expression and localisation of osteopontin and prominin-1 (CD133) in patients with endometriosis. *Int J Mol Med.* 2013, 31:1011–1016
47. Braundmeier AG, Nowak RA. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer. *Am J Reprod Immunol.* 2006, 56:201–214
48. Hazzard TM, Molskness TA, Chaffin CL, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin regulation by gonadotrophin and steroids in macaque granulosa cells during the peri-ovulatory interval. *Mol Hum Reprod.* 1999, 5:1115–1121
49. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R, et al. Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer. *Eur J Endocrinol.* 2009, 160:121–133
50. Herrmann Lavoie C, Fraser D, Therriault MJ, et al. Interleukin-1 stimulates macrophage migration inhibitory factor secretion in ectopic endometrial cells of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2007, 58:505–513
51. Ho HN, Chao KH, Chen HF, et al. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Hum Reprod.* 1995, 10:2671–2675
52. Ohlsson Teague EM, Van der Hoek KH, Van der Hoek MB, et al. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. *Mol Endocrinol.* 2009, 23:265–275
53. Fish JE, Santoro MM, Morton SU, et al. miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell.* 2008, 15:272–284
54. Greene AD, Lang SA, Kendzierski JA, et al. Endometriosis: where are we and where are we going?. *Reproduction.* 2016 Sep;152(3):R63–78.