

Endometriyoziste Retrograd Menstrüasyonla Belirlenen Patofizyoloji

THE PATHOPHYSIOLOGY WHICH DEFINED BY RETROGRADE MENSTRUATION IN ENDOMETRIOSIS

Cenk Mustafa GÜVEN*, Ali BALOĞLU**

* Asis.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Doç.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şefi, İZMİR

Özet

Endometriyozis infertilite, dispareni ve kronik pelvik ağrı gibi kadın yaşamını sıkıntıya sokan neticeler oluşturması yönüyle önemli bir hastalıktır. Oluşum sürecindeki patofizyolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılabilmiş olmasından dolayı tedavi yaklaşımları da yeterli sonuç vermemektedir. 1927’de Sampson tarafından ortaya atılan “Retrograd Menstrüasyon” teorisi hala hastalığın oluşumunu açıklayan en geçerli teoridir. Fakat regürjite olan endometriyal hücrelerden nasıl olgun endometriyotik lezyonların teşekkül ettiği henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Bu yazıda biz son yıllarda üzerinde bir çok araştırma yapılmış olan retrograd menstrüasyon ile belirlenen endometriyozis oluşumu sürecinde etkili olan genetik, immunolojik ve hormonal mekanizmaları literatür araştırması ile gözden geçirdik.

Anahtar Kelimeler: Endometriyozis,
Retrograd Menstrüasyon,
Sit P450 Aromataz

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:483-488

Summary

Endometriosis is a important health problem because of its disturbing consequences such as infertility, dyspareunia and chronic pelvic pain. Because its pathophysiologic mechanisms are not properly understood, treatment modalities are not generally effective. Sampson suggested the retrograde menstruation theory in 1927. This theory has been the most reliable scenario for explaining the endometriotic formation. But how the regurgitated endometrial cells turn into mature endometriotic lesions is still unclear.

In this review we tried to explain the underlying mechanisms of the endometriotic progression which defined by retrograde menstruation.

Key Words: Endometriosis,
Retrograde menstruation,
P 450 Aromatase

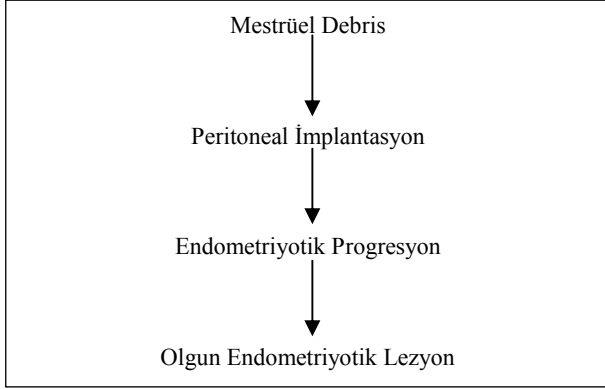
T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:483-488

İlk defa 1860’ta Rokitansky tarafından fonksiyon gören endometriyal gland ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tarif edilmesinden bu yana, endometriyozis, oluşumundaki karmaşık mekanizmalar nedeniyle araştırmacıların hep ilgi odağı olmuştur (1). Sebep olduğu kronik veya dönemsel pelvik ağrı ve infertilite nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Reprodüktif yaştaki kadınların %2-10’unu etkiler (2). Etiolojisini açıklamaya yönelik bir çok teori ortaya atılmasına rağmen günümüzde olayın başlangıç basamağının Sampson’un tarif ettiği “Retrograd Menstrüasyon” olduğu kabul görmektedir (3,4). Retrograd menstrüasyon ile abdominal kaviteye dökülen endometrial gland ve stromal hücrelerin, peritoneal yüzeylere tutunup

ileride olgun endometriyotik lezyon haline gelmeleri ise multifaktöryel olarak belirlenen bir dizi patofizyolojik mekanizmanın etkileşimi ile olmaktadır.

Sampson tarafından da tarif edildiği üzere retrograd menstrüasyon sağlıklı kadınların %90’ında görülürken, retrograd menstrüel akım olan kadınların sadece %10’unda endometriyozis gelişmektedir (5). İşte bu aşamada hem genetik defektlerden hem immün yetersizliklerden hem de olumsuz çevre koşullarından oluşan bir dizi faktör devreye girer.

Endometriyozis gelişiminde patofizyoloji kabaca iki basamak üzerinden yürür. Bunlar endometriyal hücrelerin peritoneal yüzeylere tu-



Şekil 1 Endometriyozis gelişimi

tunup canlılıklarını sürdürdüğü **implantasyon** safhası ve implante endometriyal hücrelerden olgun endometriyotik lezyon teşekkülü ile sonuçlanan **progresyon** safhasıdır.

İmplantasyon

Normal endometrial hücrelerin retrograd akım sonrası peritoneal mezenkim hücrelerine tutunma özelliği vardır. Witz ve ark. elektron mikroskobu yardımıyla, endometrial ve mezenkimal hücre kültürlerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada endometrial hücrelerin peritondaki mezenkimal hücrelere 1-4 saat içerisinde güçlü adhezyon gösterdiğini bulmuşlardır (6). Normalde bu adhezyonlar in-vivo olarak peritoneal yıkama etkisi ile 24 saat içerisinde kırılır. İşte bu noktada ilk endometriyotik patofizyolojik mekanizmalar işlemeye başlar. Şöyle ki Spuibrojek ve ark. endometriyozisli kadınların periton sıvısında derin hücre invazyon göstergesi olan tip III prokollajenin aminotermal propeptidini normalden yüksek miktarlarda bulmuşlardır (7). Ayrıca endometriyoziste başka hücrel adhezyon defektlerinin kanıtları da vardır. Hücre-hücre (kaderinler) ve hücre-ekstrasellüler matrix (integrinler) adhezyonunu kontrol eden moleküllere hücre yüzey adhezyon molekülleri denir (8). 2002’de Chen’in yaptığı bir çalışmada peritonda en önemli adhezyon molekülü olan P-kaderinin mRNA seviyeleri endometriyotik lezyonlarda normal endometriyal hücrelere oranla bariz olarak yüksek bulunmuştur (9). Ayrıca adhezyonu sınırlayan E kaderin seviyeleride endometriyotik lezyonlarda azalmıştır. Neticede

peritoneal sıvıda P ve E kaderinler arasındaki denge bozulmuştur (10,11). Endometriyozisteki bozulmuş hücre adhezyonu ile ilgili son yayınlarda öne çıkan diğer ajanlar ise matrix metalloproteinazlardır. Yapılan çalışmaların ortak sonucu ektopik endometriumun normal endometriuma göre daha yüksek oranlarda matrix metalloproteinase-2,9 (MMP-2,9) ve membranöz type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP), sentezlediğidir (12,13).

Endometriyal debrislerin peritoneal yüzeylerden temizlenmesinde sadece mekanik faktörler yer almaz. Erken evre endometriyoziste implantasyona katkı sağlayan bir diğer olay da bu immün yanıtta ki dengesizliklerdir. Endometriyozisli kadınların hem in-vivo hemde in-vitro T hücre aracılı immünitelerinde defekt vardır. Bu hücrelerin otolog endometriyal hücrelere karşı olan sitotoksik etkileri azalmıştır (14,15). Bunun yanında hücrel immünitede yabancı cisim reaksiyonlarının temel hücresi olan “Naturel Killer” hücreler de endometriyozisli kadınlarda yeterince etkin değildir. Meada, endometriyozisli kadınlarda periferik Naturel Killer hücre yüzeyinde “Killer Inhibitory Receptor” denilen ve bu hücrelerin aktivitesini baskılayıcı özellik gösteren moleküllerin arttığını bildirmiştir (16).

Peritoneal yüzeylere ulaşan ve bozulmuş hücre adhezyon özellikleri ve/veya yetersiz immün yanıt nedeniyle peritoneal yüzeylerde canlılığını sürdüren endometrial hücreler endometriyotik gelişiminin ilk ayağını oluştururlar.

Peritoneal inflamasyonda ilk immün yanıt monosit/makrofaj hücrelerinin migrasyonudur (17). Bu göç esas olarak Monosit Kemotaktik Faktör -1 (MCP-1) olarak bilinen molekül tarafından düzenlenir (18). IL-6 ve 8’de makrofaj kemotaksisinde rol alır (19). MCP-1’in kaynağı inflamatuvar hücreler ve mezenkimal hücrelerdir ve inflamatuvar hücrelerden IL-1 α ve TNF- α aracılığı ile sentezlenir (20). Araki ve ark. endometriyozisli kadınların periton sıvısında MCP-1 düzeyini normal kadınlara oranla daha yüksek bulmuşlardır(21). Song ise endometriyozisli kadınlarda in vitro bir modelde endometriyal hücreler ile temas eden peritoneal mezenkimal hücrelerde MCP-1

sentezinin 8 kat daha fazla olduğunu belirtmiştir (22). Saptanan bir diğer durum ise IL-6'nın endometriyotik kadınlarda hem serum hem de periton sıvısında artmış olduğu ve bunun IL-6 gen promoter bölgesinin polimorfizminden kaynaklandığıdır (23). Wanichkul ise çalışmasında özellikle IL-6 sentezinden sorumlu peroxsiome proliferatör-aktive reseptör gama'nın (PPAR) endometriyozisli kadınlarda normal kadınlara oranla daha yüksek olarak saptamıştır (24).

Sonuçta periton sıvısında makrofaj akümülasyonu olur. Bu hücreler immun yanıtı idare eden ve diğer inflamatuvar hücreleri uyaran sitokinler ve inflamatuvar mediatörleri aşırı miktarda salgırlar. Yukarıda bahsi geçen immun defektler yüzünden endometrial invazyonun sınırlanamaması makrofaj hücrelerin daha da aktive olmasına ve daha fazla mediatör salgılamasına yol açar. Etkin mediatörler IL-1,2,5,13,15, TNF- α , gamma interferonlardır. Bu arada B hücre aktivasyonu da olur serumda ve periton sıvısında hem doku spesifik monoklonal (özellikle over ve endometriuma karşı) hem de non spesifik poliklonal antikor akümülasyonu olur (25). Bu karmaşık inflamatuvar yanıtta bir katkı da peritondan gelir. Mueller endometriyotik kadınlarda aşırı inflamatuvar yanıtta sorumlu epitelyal nötrofil aktive edici peptit 78 düzeylerini yüksek olarak saptamıştır (26).

İmplantasyona genel bir yorum yapılacak olursa retrograd akımla peritona ulaşan, mekanik etkiler ve etkin inflamatuvar yanıtla uzaklaştırılmayan endometrial stromal ve glandüler hücreler, peritonda bir inflamatuvar yanıt oluşturmakta sonuçta periton sıvısında aktive ve salgı yeteneği fazla makrofaj hücresi akümülasyonu olmaktadır. Bu hücreler diğer immun yanıt hücre ve mediatörleri uyarak kontrolsüz ve inefektif abartılmış bir immun yanıt oluştururlar. Bu patofizyolojik süreçte çeşitli genetik ve immun mekanizmalar rol almaktadır.

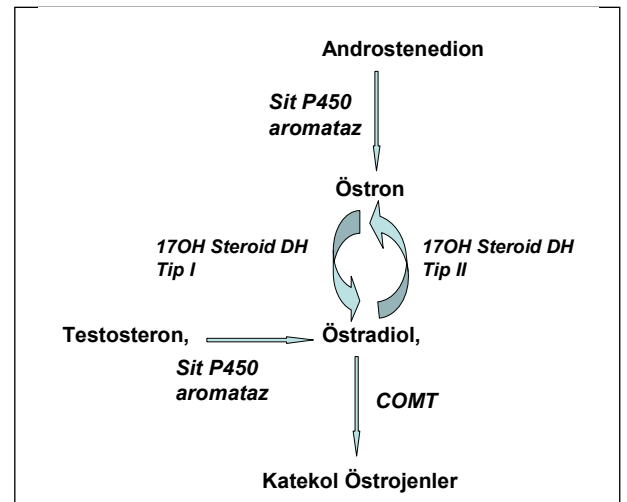
Endometriyotik Progresyon

İmplantasyonla peritona yerleşen ve dengesiz inflamatuvar yanıtta neden olan endometrial gland ve stromal hücrelerden olgun endometriyotik lezyonlara geçiş endometriyotik progresyon aşaması ile olur.

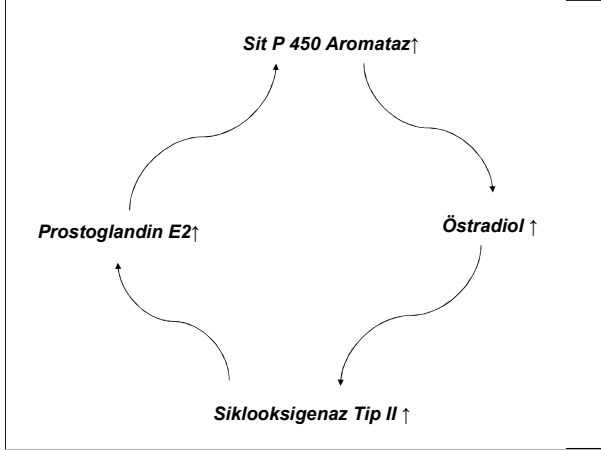
Reproduktif dönemde görülüp, menopozal dönemde regresyon gösteren bir hastalık olması ve anti-östrojen ilaçlar ile klinik iyileşme sağlanması endometriyozisin östrojen bağımlı bir lezyon olduğunun kanıtıdır. Bunun yanında tamoksifen kullanımı da endometriyozis gelişimini uyarmaktadır (27). Ayrıca ektopik endometriyal hücrelerde immunhistokimyasal analizler ve hormonligand bağlanma ölçümleri ile östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri saptanmıştır (28,29). Bununla birlikte endometriyozis gelişimi için esas gerekli olan dolaşımdaki östrojen yüksekliği değil lokal östrojen konsantrasyonlarındaki artmadır (30).

Östrojenler, overin granüloza hücreleri, deri, yağ ve beyin dokusu gibi dokularda testosteron ve androstenediondan sırası ile östrojen ve östron dönüşüm olacak şekilde **Sit P-450 Aromataz** enzim sistemi ile oluşturulurlar (31,32). Daha sonra östron 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip I enzimi ile östradiol'e dönüştürülürken 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip II enzimi ise ters çalışarak dokularda daha aktif olan östradiol'ü östron'a dönüştürür (33). Östradiol inaktivasyonundaki bir diğer yol ise östradiol'ün COMT (Katekol-O-Metiltransferaz) ile inaktif 2-hidroksi ve 4- hidroksi katekollere dönüşümüdür (34).

Endometriyotik hastalarda lokal östradiol konsantrasyonu artışından Şekil 2'de özetlenen fizyolojik mekanizmalardaki bozukluklar sorumludur.



Şekil 2. Doku östrojen metabolizması



Şekil 3. Aromataz, östradiol ve PGE2 etkileşimi

Aromataz enzimi 15. kromozomun kısa kolunda 123 kilobaz ve 9 ekson bölgesinden oluşan CYP 19 geninden kodlanır (35). Normal endometrial dokunun aromataz aktivitesi yoktur, fakat ektopik endometriumda aromataz aktivitesi saptanmıştır (36). Bu dönüşümde, son yıllarda artan çalışmalar ile suçlanan mekanizma CYP 19 gen lokusundaki polimorfizmlerdir. 2003 yılına ait bir çalışmada 4. introndaki CYP 19 VNTR allel mevcudiyeti, endometriyozisli kadınlarda % 4.2 non-endometriyozisli kadınlarda %0.9 olarak tespit edilmiştir (37). Aynı genin farklı bölgelerindeki mutasyon ile de artmış endometriyozis sıklığı ilişkilendirilmiştir (38,39).

Zeitoun tarafından yapılan başka bir çalışmada ise endometriyotik lezyonlarda sit P450 aromataz enzim ekspresyonunun esas olarak promoter II bölgesi üzerinden olduğu ve normal endometriumda bu bölgenin bazı proteinler tarafından bloke edildiği fakat bu blokajın endometriyotik dokuda bulunmadığı tespit edilmiştir (40).

Aromataz enzim ekspresyonu ve aktivitesi dokulardaki yüksek PGE2 seviyeleri tarafından artırılmaktadır (41,42). Endometriyoziste aşırı inflamatuvar yanıt periton sıvısındaki PGE2 konsantrasyonlarını artırır. Ayrıca östradiol'de siklooksigenaz tip II enzimini aktive ederek lokal olarak PGE2 konsantrasyonlarını artırır(43). Neticede aromataz, östradiol ve PGE2 üçgeninde bir kısır döngü oluşur. E2 lokal olarak siklooksigenaz

enzim kompleksini aktive eder; bu enzim PGE2 sentezinden sorumludur. Artan PGE2 aromatazı bu enzim de E2 oluşumunu uyarır.

Aromataz etkisi ile artan yüksek lokal E2 konsantrasyonunun idame edilmesine yardım eden diğer mekanizma E2'nin E1'e dönüşümündeki defektlerdir. Yapılan çalışmalarda E2'yi E1'e çeviren 17 beta OH steroid Dehidrogenaz tip II nin ektopik endometriumda defektif veya hiç sentezlenmediği saptanmıştır (44).

Artan lokal E2 etkisi dışında inflamatuvar hücreler ve mezenkim hücrelerinden salınan büyüme faktörleri endometriyotik lezyon gelişimini destekler. İnflamatuvar hücreler arasında makrofajlar büyüme faktörü salgılamaktadır. Endometriyozisli kadınların periton sıvısında epidermal kaynaklı büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast kaynaklı büyüme faktörü, granülosit koloni uyarıcı faktör, İnsülin benzeri büyüme faktörü ve gamma interferon seviyeleri artmıştır. Bu faktörler özellikle endometriyotik lezyonun stromal elemanlarının büyümesini uyarırlar (45-47).

Kan akımındaki lokal artış, mevcut endometriyotik lezyonun gelişimini ilerletir. Bu anjiogenez ve neoanjiogenez ile sağlanır. Vascular Epidermal Growth Factor ve Fibroblast Derived Growth Factor en önemli anjiyogenetik faktörlerdir (48,49). İlki uyarılmış makrofajlardan diğeri peritondaki mezenkim hücrelerinden salgılanır. Mevcut damarların gelişiminden ziyade yeni damarların oluşumundan sorumlu olan en önemli uyarı IL-8'dir (50). Bununda kaynağı aktive makrofajlardır. Anjiogenez morfolojik olarak endometriyosiz odaklarının çevresindeki yoğun hipervasküler görünümünden ve klinik olarak ta endometriyotik lezyonların eksizyonu sırasında aşırı kanamadan anlaşılabilir.

Özet olarak, retrograd menstrüasyon ile abdominal boşluğa ulaşan endometrial hücreler ilk etapta bozulmuş hücre adhezyon özellikleri ve daha sonra merkezinde makrofajların bulunduğu etkisiz ve abartılmış bir inflamatuvar yanıt neticesinde peritona implante olmaktadır. Bu süreçte hem inflamtuvar hücrelerden hem de peritonun mezenşimal hücrelerinden inflamatuvar mediatörler

ve büyüme faktörleri sentezlenmekte, sonuçta sitokin ve büyüme faktörlerinden zengin periton sıvısı oluşmaktadır.

İlk implantasyon safhasından sonra genetik polimorfizimler ve promoter bölgelerindeki mutasyonlar ile normal endometriumda inaktif olan ve androjenlerden östrojen sentezinden sorumlu olan Aromataz enzimi aktive olmaktadır. Ayrıca 17 beta OH steroid Dehidrogenaz tip II enziminin etki göstermemesi doku estradiol konsantrasyonları artırır. Mevcut büyüme faktörleri ve östradiol implante olan endometriyotik hücrelerin büyüme gelişmesini uyarır. Gerekli olan kan akımı da anjiogenez ve neoanjiogenez mekanizmalarının işlenmesi ile aşılr. Anjiogenez ve neoanjiogenez ile kan akımının artmasına ikincil endometriyozis lezyonu oluşumu tamamlamış olur.

KAYNAKLAR

1. Rock JA, Thompson JD. TELİNDE'S OPERATIVE GYNECOLOGY, 8th edition. Lippincot Willias & Wilkins 1997; 585.
2. Houston D, Noller K, Melton DJ, Selwyn BJ. The epidemiology of pelvic endometriosis. Clin Obstet Gynecol 1988;31:787-800.
3. Sampson JA. Metastasis of embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue in to the venous circulation. Am J Pathol 1927; 3:93-109.
4. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue in to peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14:422-5.
5. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68:585-96.
6. Witz CA, Sook C, Centonze VE, et al. Time series analysis of transmesothelial invasion by endometrial stromal and epithelial cells using three-dimensional confocal microscopy. Fertil Steril 2003 March; 79:770-9.
7. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL. Early endometriosis invades the extracellular matrix. Fertil Steril 1996; 66:486-73.
8. Seifer DB, Samuels P, Kniss DA. The physiologic basis of Gynecology and Obstetrics. Lippincot Willias & Wilkins 2001; 5055.
9. Chen GT, Tai CT, Yeh LS, Yang TC. Identifications the cadherin subtypes in the human peritoneum and endometriotic lesions: potential role for P-cadherin in the development of endometriosis. Mol Report Dev 2002 Jul; 62(3):289-94.
10. Poncelet C, Leblanc M, Walker-Combrouze F, et al. Expression of cadherins and CD44 isoforms in human endometrium and peritoneal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002 Mar; 81(3):195-203.
11. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Expression of E-cadherin, alpha- and beta-catenin mRNAs in ovarian endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 Aug; 67(2):179-83.
12. Chung HW, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, Polan ML. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. Fertil Steril 2002 Oct; 78(4):787-95.
13. Ueda M, Yamashita Y, Takehara M, Terai Y, et al. Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. Gynecol Endocrinol 2002 Oct; 16(5):391-402.
14. Fernandez-Shaw S, Clarke MT, Hicks B, Naish CE, Barlow DH, Starkey PM. Bone marrow-derived cell populations in uterine and ectopic endometrium. Hum Reprod 1995 Sep; 10(9):2285-9.
15. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. Am J Reprod Immunol 1997 Dec; 38(6):400-12.
16. Maeda N, Izumiya C, Oguri H, Kusume T, Yamamoto Y, Fukaya T. Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induces immune tolerance in women with pelvic endometriosis. Fertil Steril 2002 Apr; 77(4):679-83.
17. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997 Jun; 24(2):219-33
18. La Rocca P, Rheinwald J. Coexpression of simple epithelial keratin and vimentin by human mesothelium mesothelioma in vivo and in culture. Cancer Research. 1984;44:2991-5.
19. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction 2002;123:217-26.
20. Arıcı A, Oral E, Atar E, Tazuke SI, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in the peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in the mesothelial cells. Fertil Steril 1997; 67; 1065-72
21. Araki M, Fukumatsu Y, Katabucci H, et al. Follicular development and ovulation in macrophage colony stimulating factor-deficient mice homozygous for the osteopetrosis (op) mutation. Biol Reprod. 1996; 54:478-84
22. Song M, Karabina SA, Kavtaradze N, et al. Presence of endometrial epithelial cells in the peritoneal cavity and mesothelial inflammatory response. Fertil Steril 2003; 79:789-94.
23. Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, et al. Analysis of an Interleukin-6 gene polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. J. Soc Gynecol Invesig 2003 Jan-Feb; 10(1):32-6.
24. Wanichkul T, Han S, Huang RP, Sidel N. Cytokine regulation by proliferator-activated receptor gamma in human endometrial cells. Fertil Steril 2003 Mar; 79(1):763-9
25. Ho HN, Wu MY, Chao KH, Chen CD, Chen SU, Chen HF, Yang YS. Decrease in interferon gamma production and impairment of T-lymphocytproliferation in peritoneal fluid of women with endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1996 Nov; 175(5):1236-41.

26. Mueller MD, Mazzuchelli L, Buri C, et al. Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003 Mar; 79(1):815-20.
27. Bese T, Simsek Y, Bese N, Ilvan S, Arvas M. Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 May-Jun; 13(3):376-80.
28. Tayama T, Motoyama T, Ohono Y, et al. Steroid receptor levels and histology of endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1979; 31:396-400.
29. Lessy BA, Metzger DA, McCarty KS. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptor in endometriosis. Comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1989; 51:409-15.
30. Kitawaki J, Kado N, Ishibara N, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: The pathophysiology as an estrogen dependent disease. *J steroid Biochem Mol Biol* 2002 Dec; 83(1-5):149-55.
31. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and mRNA in human endometriotic and adenomyotic tissue but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997; 57:514-9.
32. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72:1100-6.
33. Kitawaki J, Kusuki I, Ishara H, Koshiba H, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone induction of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Sep; 85(9): 3292-6.
34. Weiser F, Wenzl R, Tempfer C, Worda C, et al. Catechol-O-methyltransferase polymorphism and endometriosis. *J Asist Reprod Genet* 2002 Jul; 19(7):343-8.
35. Meinhardt U, Mullis PE. The essential role of the aromatase/p450 arom. *Semin Reprod Med* 2002 Aug; 20(3):227-84.
36. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Grutas B, et al. Estrogen Production and Metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Mar; 955:75-85.
37. Demetrios A, Arvanitis B, Georgios E, et al. CYP1A1, CYP19 ve GSTM1 polymorphism increase the risk of endometriosis. *Fertil Steril* 2003 Mar; 79:702-9.
38. Kado N, Kitawaki J, Obayashi H, et al. Association of the CYP17 and CYP 19 gene polymorphism with risk of endometriosis in Japanese women. *Hum Reprod* 2002; 17:897-902.
39. Baxter SW, Choong DY, Eccles DM, Campbell IG. Polymorphic variation in CYP19 and the risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22:347-9.
40. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter II activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999 Feb; 13(2):229-53.
41. Bulun SE, Yang S, Fang Z, et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J steroid Biochem Mol Biol* 2001 Dec; (1-5):19-25.
42. Nople LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2):600-6.
43. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002 Jul; 48(1):50-6.
44. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, et al. Deficient 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 beta estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Dec; 83(12): 4474-80.
45. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, et al. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. *Int Immunopharmacol* 2003 Jan; 3(1):81-9.
46. Setnikowa NY, Antsiferova YS, Shokhina Mn. Local epidermal Growth factor production in women with endometriosis. *Russ J Immunol* 2001 Apr; 6(1):55-60.
47. Szamatawicz J, Laudanski P, Tomaszewka I, Szamatawicz M. Chemokine growth-regulated-alpha. A possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2002 Apr; 16(2):137-41.
48. Reynolds LP, Grazul-Bilska AT, Redmer DA. Angiogenesis in the female reproductive organs. Pathological implications. *Int J Exp Pathol* 2002 Aug; 83(4):151-63.
49. Barcz E, Kaminski P, Marianowski L. [VEGF concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis] *Ginekolog Pol* 2001 May; 72(5):442-8.
50. Barcz E, Rozewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Dec; 79(3):229-35.

Geliş Tarihi: 16.05.2003

Yazışma Adresi: Dr.Cenk Mustafa GÜVEN
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
I.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Yeşilyurt, İZMİR
drcenkmustafa@yahoo.com