

Endometriozisde Epidemiyoloji ve Patogenez Hakkında

Cemal Tamer EREL (*), Koray ELTER (**)

GİRİŞ

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın, uterus kavitesini döşeyen endometriyum dışındaki doku ve organlarda bulunmasına ve fonksiyon göstermesine denir. Hakkında birçok bilimsel makale yayınlanmasına rağmen etyolojisi, semptomların patolojisi ve tedavi halen tartışmalıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

Endometriozisin genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Sıklıkla reproduktif çağda görülmesine rağmen, adolesan ve hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda da görülebildiği bildirilmiştir (1). Prevalansının, reproduktif çağdaki kadınlarda % 3-10 olduğu kabul edilmektedir (2,3). İnfertilite şikayeti ile kliniklere gelen kadınların % 40'ında, pelvik ağrı nedeni ile doktora başvuran kadınların % 20'sinde, adneksiyel kitlesi olan kadınların ise % 7'sinde endometriozis saptanmaktadır (2,4). Sekonder dismenoreisi olan adolesanlar arasında % 50'ye varan sıklıkta endometriozis görülebilir (2). Her yıl ABD'de 15-65 yaş grubundaki 1000 kadından 4'ü endometriozis nedeni ile hastanelere yatırılmaktadır(3).

Yaş ile endometriozis arasında pozitif bir ilişki vardır (5). 25-29 yaş grubu kadınlar ile 30-44 yaş grubu kadınlar endometriozisin insidansı açısından kıyaslandığında, 40 yaşında maksimum olacak tarzda, son grupta daha fazla görülmektedir (5).

Endometriozisde etnik farklılıklar açısından az bilgi vardır. Japonlarda, beyazlara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir (5).

Birinci dereceden endometriyozisli akrabası olan kadınlarda 3-10 kat daha sıklıkla endometriozisin görülebileceği iddia edilmektedir (4). Monozigotik ikiz kız kardeşlerde, endometriyozis, dizigotik ikiz kız kardeşlerden daha sık görülmektedir (5). Endometriyozis ikizlerde daha erken yaşta başlamakta ve sıklıkla bilateral olmaktadır.

Endometriozis ile bazı kimyasal maddeler arasında da ilişki vardır. Bunlar arasında non-steroidal hormon agonistleri, bazı boyalardaki fenoller, polikarbonik plastikler, birçok endüstriyel kimyasallar, tarımda kullanılan böcek ilaçları ve metabolitleri, dioksin benzeri maddeler sayılabilir (5). Özellikle dioksin benzeri maddeler, volkanik patlama, orman yangınları gibi doğal olayların yolaçtukları atmosferik değişikliklerin veya bazı sanayi yan ürünlerinin (çöp yakma, birçok metal yapımı, petrol üretimi esnasında, beyaz kağıt yapımında kullanılan bazı maddeler) yiyecekler üzerindeki etkileri sonucunda meydana gelebilir ve insanı etkileyebilir. Günümüzde. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dioksinin kabul edilebilir üst limitinin 10 pg/kg/gün olduğunu rapor etmiştir (5).

Bazı menstrüel anormallikler ile endometriozis arasında ilişki vardır. Dismenore, hipermenore, polimenore ve erken menarş endometriyozis açısından risk faktörü olan menstruasyon anormallikleridir (5,6). Özellikle menstrüel akımın vajenden olmayıp, retrograd akımın olduğu uterus ve vajen anomalileri (transvers vajinal septum, non-komünikan rudimenter uterus, himen imperferatus gibi) endometriyozis riskini artırmaktadır (2-5). Buna karşın anamnezinde gebeliği olanlarda, gebeliğin süresi ile ilişkili olarak endometriyozis riski azalmakta, ancak gebeliğin üzerinden zaman geçtikçe risk tekrar artmaktadır (5).

Yakın zamanda veya halen oral kontraseptif kullanan kadınlarda endometriyozis daha az görülmektedir. Ancak oral kontraseptif kullanımının süresi ile

(*) İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Doç. Dr.
(**) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Uz. Dr.

hastalık arasında bir ilişki yoktur (5). Intrauterin araç kullananlarda ise risk, geçmişte kullanıp sonradan bırakanlara oranla daha azdır (5). Diafram kullanımı ile endometriyozis arasında ise hiçbir ilişki yoktur.

Endometriyozisli kadınların daha çok alkol tükettikleri bilinmektedir. Endometriyozisli infertil kadınlar, endometriyozisi olmayan infertil kadınlardan daha fazla alkol içmektedirler (5). Benzer tarzda endometriyozisli kadınların daha fazla kafein tükettikleri bildirilmiştir. Ancak bunlar daha çok bu kadınların hayat tarzlarına da bağlı meydana geliyor olabilir. Sigara içenlerde ise endometriyozisin daha az görüldüğü, bunun da sigaranın östrojen metabolizmasını etkilemesinden ileri geldiği öne sürülmektedir (5,6). Ancak diğer taraftan sigaranın içinde dioksinlerin olduğu da unutulmamalıdır. Günde bir paket sigara içimi ile 4.3 pg/kg dioksin alınmaktadır. Bu da DSÖ'nün günlük kabul limitinin altındadır.

PATOGENEZ

Endometriyozisin patogenezi çok karışık olup, günümüzde halen tam olarak anlaşılammıştır. Bir çok teoriler ortaya atılmıştır. Bu teorileri destekleyen kanıtlar olmasına rağmen, teorilerin bazı endometriyozis olgularını açıklamada yetersiz kaldığı da bilinmektedir. Bu bölümde klasik bilgilerimizi kısaca tazeledikten sonra, günümüzde üzerinde durulan ve halen araştırılan bazı detayları gözden geçireceğiz.

Teoriler

1. İmplantasyon teorisi: İlk kez Sampson 1927'de bu teoriyi ortaya atmış ve menstruasyon sırasında endometriyal hücrelerin tubadan peritona geçerek ve implante olarak endometriyozise sebep olduğunu söylemiştir (7). Buna göre 3 olay mutlaka gerçekleşmelidir, a) retrograd menstruasyon olmalı, b) menstruasyon kanında canlı endometriyal hücreler olmalı, c) bu endometriyal hücreler peritona yapışmalı, yerleşmeli ve proliferere olmalıdır.

Bu teori, ekstrapelvik endometriyozisin ise endometriyal hücrelerin lenfatik veya vasküler yayılım sonucunda oluştuğunu öne sürmektedir. Direkt olarak da endometriyal hücreler laparotomi veya epizyotomi yerlerine implante olup endometriyozise sebep olabilirler (8).

2. İn-situ oluşma teorisi: Burada da 3 farklı yoldan endometriyozisin gelişebileceği öne sürülmektedir: a) Söloomik metaplazi, b) Müller kanalı artıklarından gelişme ve c) Wolf kanalı artıklarından gelişme teorileridir (8).

Söloomik metaplazi teorisine göre, peritoneal mezotelyumun metaplazik değişikliklere potansiyeli vardır ve bu değişim sonucunda endometriyozis meydana gelebilir. Müller kanalı artıklarından kaynağını almış hücrelerden ileride bilinmeyen bir sebep ile endometriyozis gelişebilir. Benzer şekilde Wolf kanalı artıklarından da endometriyozis gelişebileceği teorisi vardır.

3. Uyarılma teorisi: Bu teoriye göre ise, peritoneal kaviteye ulaşan dejenere endometriyal hücrelerden salınan bir takım maddelere bağlı olarak, mezenkimal hücrelerde meydana gelen farklılaşma sonucunda endometriyozis oluşabilir (5). Endometriyal hücrelerden salınan maddelere ek olarak gonadal steroidler ve folikül sıvısı içeriğinin de etken olabileceği ileri sürülmüştür.

4. Kombinasyon teorisi: Yukarıdaki teorilerin kombinasyonunu da ileri süren yazarlar olmuştur, peritoneal endometriozisin retrograd implantasyon sonucu, over endometriyozisinin söloomik metaplazi sonucu, rektovaginal endometriyozisin ise Müller kanalı artıklarından gelişmesi gibi.

Son zamanlarda bu dört teoriyi de açıklamak için ve bu teorileri destekleyici bir çok araştırma yapılmıştır. Üzerinde durulan birkaç noktayı sırasıyla gözden geçirmeye çalışacağız.

Apoptozis

Proliferasyon ve hücre ölümü dokularda dengeyi sağlayan iki unsurdur. Hücre ölümü enerji gerektirmeyen pasif bir yolla (nekroz) olabileceği gibi, enerji gerektiren bir yolla da olabilir. İşte bu aktif ölüme apoptozis veya programlanmış hücre ölümü denmektedir. Hücreye bazı yeni sinyallerin ulaşması veya varolan sinyallerin inaktivasyonu ile apoptozis oluşmaktadır. Bilinen sinyallere örnek vermek gerekirse uyarıcı olanları Bax, Bcl-x-short, p53 proteinleri, inhibe edici olanları ise Bcl-2, Bcl-x-long ve Bax-alfa proteinleridir (9,10). Apoptozisin başlaması

ile hücrede bazı morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler oluşmakta ve sonunda hücreler, hücrel immünitenin ajanları olan monosit/makrofajlar tarafından fagosite edilmektedirler.

Endometriyumda apoptozis, normal bir endometriyal siklusta, siklusun fazına göre farklılıklar gösterir ve endometriyumun homeostazını sağlar (9,10). Apoptozis ile eksilen hücrelerin yerini, proliferatif fazda bazal tabakadan çoğalan hücreler alır. Endometriozisde, endometriyal hücrelerin uterus dışında nasıl implante olabildikleri ve yaşayabildikleri bilinmemektedir. Apoptozis oranının az olması bunu açıklayabilecek bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Gerçekten de Gebel ve ark.'nın 16 endometriyozisli hastada yaptıkları çalışma sonucunda, fertil kontrol grubuna göre endometriyal dokuda spontan apoptozisin daha az olduğu gösterilmiştir (10).

Ötopik endometriyum ile karşılaştırıldığında, ektopik endometriyumda apoptozisin daha az olduğu da gözlenmiştir. Aynı zamanda evre 3-4 endometriyozisde spontan apoptozis evre 1-2'ye göre daha az bulunmuş ancak anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Dmowski ve arkadaşları da ektopik endometriyumda apoptozisin azlığını göstermişlerdir (11). Bu sonuçlara göre, endometriyozis defektif apoptozis sonucunda meydana geliyor olabilir.

Ektopik endometriyumdaki apoptozis azlığının sebebi apoptozisi regüle eden proteinlerdeki defektlerden kaynaklanabilir. Bunu araştırmak amacıyla Watanabe ve arkadaşları endometriyozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriyum dokularındaki Fas ve Bcl-2 ekspresyon seviyelerini incelemişlerdir (12). Ötopik endometriyumda Bcl-2 seviyesinin proliferatif fazda en fazla olmakla birlikte siklus boyunca değiştiğini, buna karşın ektopik endometriyumda bu sıklık değişikliklerin olmadığını bildirmişlerdir (12).

McLaren ve arkadaşları ise apoptozisi idare eden proteinlerden Bcl-2 ve Bax'a, endometriyozisli kadınların hem endometriyum hem de peritoneal makrofajlarında bakmışlardır (13). Sonuçta endometriyozisli kadınlarda daha yüksek oranda Bcl-2 pozitif makrofaj, endometriyozis olmayan kadınlarda ise daha fazla oranda Bax pozitif peritoneal makrofaj bulunmuşlardır. Endometriyozisli kadınlarda daha fazla Bcl-2 içeren makrofajın olması, bu kadınlarda

hücrelerin apoptozise daha dirençli olduklarını göstermektedir. Bu, ektopik endometriyal dokunun daha uzun yaşaması ve proliferatif olması demektir. Jones ve arkadaşları da ötopik ve ektopik endometriyum arasındaki Bcl-2 seviye farkını gözlemlemişler. ancak adenomyozis hücreleri ile ötopik endometriyum arasında bu farkı gözlemediklerinden bu iki hastalığın farklı etyolojileri olabileceğini öne sürmüşlerdir (14,15).

Sonuçta kısmen bilinen bir mekanizma ile ektopik endometriyum hücrelerinde apoptozis az olmakta, bu hücrelerin daha az bir kısmı fagosite edilmekte, bu hücreler hücrel immüniteye daha dirençli olmakta ve sonunda daha uzun yaşamaktadırlar.

Genetik

Endometriyozisi genetik bir temele dayandırmak için 3 haklı gerekçe vardır: 1) İnsan ve hayvanlarda ailesel eğilimin olması, 2) Endometriyozis semptomlarının başlangıç yaşının ikiz olmayan kız kardeşlerde aynı olması ve 3) Endometriyozisli kadınların kız kardeşlerinde endometriyozis prevalansının genel populasyona göre artmış olması (16). Geçiş yolu bilinmemektedir. Muhtemelen birden fazla gen lokusu işe karışmakta ve çevresel faktörlerin etkisi ile fenotip oluşmaktadır.

Endometriyozisli kadınların birinci dereceden akrabaları arasında % 7 sıklıkla endometriyozis görülebilmektedir (8). Hastalık, birinci dereceden akrabalarında endometriyozis olanlarda daha ağır seyretmektedir. Literatürde bu konudaki çalışmalar olgu bildiri veya kontrol grubu olmayan çalışmalardır. Bu konuda Oxford Endometriozis Grubu'nun yaptığı bir çalışmada, cerrahi olarak endometriyozis tanısı konulmuş 100 aileden 230 kadın incelenmiştir (16). Ondokuz anne-kız, 1 grup kuzen, 56 kız kardeş çifti, 5 endometriyozisli kız kardeş bulunan bir aile, 3 endometriyozisli kız kardeş bulunan 5 aile ve birden fazla jenerasyonda, 3'ten fazla kişinin etkilendiği 18 aile çalışma kapsamına alınmıştır. Ancak, segregasyonu sağlamada herkese cerrahi teşhis yapmak zorunluluğu kalıtım yolunu bulmayı engellemiştir.

Oxford Grubu'nun ABD'de iki merkezle beraber primatlar arasında yaptıkları çalışmada 399 resus maymununda prevalansın % 29 olduğu tespit edil-

miştir ⁽¹⁶⁾. Bu kolonideki 1600'ün üzerindeki maymunun multijenerasyonel segregasyonu incelendiğinde güçlü bir ailesel eğilimin olduğu görülmektedir.

Endometriozisde ağır semptomlarının başlama yaşını belirlemede ailesel eğilimi tespit etmek için 83 ikiz olmayan kız kardeş üzerinde çalışma yapılmıştır ⁽¹⁷⁾. Bu grupta iki model test edilmiştir: ⁽¹⁾ ortak bir etkenin sonucunda endometriyozis geliştiği kabul edilirse, semptomların, kız kardeşlerde belli bir bekleme süresinin sonunda ve aynı yıl içinde görülmesi veya ⁽²⁾ tamamen genetik bir hastalık olduğu kabul edilirse her iki kız kardeşte de semptomların başlangıç yaşının aynı olması beklenir. Çalışmadaki kız kardeşler arasında semptomlar aynı yaşta başlamıştır. Büyük olan kız kardeş ile küçük kız kardeş arasındaki semptomların görülmesi açısından zaman farkı 5 yıl olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak, bu bulgular, endometriyozisin genetik bir etkeni olduğu ve çevresel faktörlerin daha az etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Etkili olan çevresel faktörlerin en önemlisi, çevre kirliliğine yol açan en toksik maddelerden biri olan dioksindir ^(5,18). Dioksin kirliliğinin en fazla olduğu Belçika'da endometriyozis daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir. Buna ek olarak iyonizan radyasyon da doz ve zamanla ilişkili olarak endometriyozise yol açabilmektedir.

Endometriozisde genetik açıklamaya temel olabilecek diğer bulgular olarak: 1) Adenomyozisli kadınlarda ailesel birikimin olması ve bunların adenomyotik hücrelerinin 7. kromozomunda delesyon saptanması, 2) Müllerian anomalilerde endometriyozisin sık olması ve bu anomalilerin ailesel birikim göstermesi. Ayrıca, Mayer-Rokitansky-Kustner-Hauser sendromu, galaktoseminin Duarte varyantı (galaktose-1-fosfat üridil transferaz geninde N314D mutasyonuna bağlı) ile ilişkilidir ve bu varyant allel, endometriyozisli kadınlarda da sık görülür, 3) Tümör supresör genlerdeki mutasyonların endometriyotik dokularda gözlenmesi ve tümör supresör gen inaktivasyonunun, endometriyozis gelişmesinde rolü olabilmesi, 4) Monozigotik ikizlerde endometriyozisin görülmesi, 5) Endometriyozisin Japon kadınlarında en sık görülürken, ortodoks yahudilerinde en az görülmesi, 6) Kızıl saçlı kadınlarda, displastik benleri

olanlarda, atopili, ve PKOS'lu kadınlarda endometriyozisin daha sık görülmesi sayılabilir ⁽¹⁶⁾. HLA tiplmesi ile endometriyozis arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Ağır endometriyozis olgularında, çok renkli florösan in-situ hibridizasyon (FISH) tekniği ile yapılan bir çalışmada, kromozomlardaki sayısal değişiklikler araştırılmıştır ⁽¹⁹⁾. Endometriyotik dokularda 7, 8, 11, 12, 16, 17 ve 18. kromozomlara FISH ile bakılarak, mono-, di- ve trisomik hücre sıklığı değerlendirilmiştir. Kromozom 17 ve 16'da monozomi sıklığının, kromozom 11'de ise trizomi sıklığının arttığı gözlenmiştir. Tümör supresör genlerin sıklıkla bu kromozomlarda bulunması, supresör gen inaktivasyonunun ve dolayısıyla kromozomal defektlerin endometriyozis patogenezinde rolü olduğunu göstermektedir.

Endometriyozisin genetik bir hastalık olabileceğine ait yeni bir ipucu da, LH'un beta subunitini kodlayan genin 3. eksonundaki G1502'inin A ile yer değiştirmesi sonucunda meydana gelen mutasyon (serin102 amino asidi yerine glisin gelir) ile oluşan yeri bir varyant LH'un, endometriyozise bağlı infertil kadınlarda daha sık görülmesidir ⁽²⁰⁾.

Yapılmış olan çalışmaların yetersiz olmasından dolayı Oxford Grubu endometriyozise eğilimi belirleyen lokusların belirlenmesi için 14 ayrı ülke ve 52 merkezde çok merkezli bir çalışma ("Oxford Endometriosis Gene Study", OXEGENE) başlatmıştır ⁽¹⁶⁾. Halen bu çalışmaya 435 aile, 703 endometriyozisli kadın dahil edilmiştir ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. Bunun için (genotipleme için) özel bir DNA fragman analizörü ile tarama yapılmaktadır. Endometriyozisli kadınların birinci dereceden akrabalarında hastalığın prevalansının yüksek olduğu bilinmektedir. Endometriyozise duyarlı bir gen lokusunun bulunması konusunda ise çalışmanın ilk basamağında, endometriyozisli kardeş çiftleri arasında bir bağ kurulması amaçlanmıştır. Daha sonra pozisyonel klonlama tekniği ile genlerin belirlenmesine geçilerek, gen ürünlerinin biyokimyasal analizi ile de endometriyozisin patofizyolojisi aydınlatılacaktır.

İmmünoloji

İmmün fonksiyondaki bazı değişikliklerin endomet-

riyozisle beraber görülmesinden dolayı immün patolojilerin de etyolojide rol oynayabileceği fikri her geçen gün kabul görmektedir. Hem humoral ve hem de hücrel immüniteyi ilgilendiren bu bozukluklar, hem sistemik hem de peritoneal düzeyde görülmektedir (8). Ancak, immünitedeki bu değişikliklerin endometriyozisde etken mi olduğu yoksa endometriyozisin mi bu değişikliklere yol açtığı net olarak bilinmemektedir.

Humoral immünitedeki bozukluklar arasında, B hücre aktivitesinde artış ve buna bağlı olarak anormal antikor yapımı sayılabilir (8,21). Yapılan araştırmalarda endometriyum ve over dokulanna, servikal ve vaginal sekresyonlara, fosfolipidlere, histon ve polinükleotidlere karşı otoantikolar saptanmıştır. Ancak, bu antikoların titreleri ile hastalığın evresi arasında bir ilişki kurulamamış ve bu antikolar hayvanlarda oluşturulamamıştır. Bu sebeplerden endometriyozisi otoimmün bir hastalık olarak kabul etmek için yeterli ve temel şartlar yoktur (8,21).

Hücrel immünitedeki bozukluklar arasında ise makrofaj aktivitesinde artış, helper (CD4) hücrelerde artış ve T hücre reaktivitesinde azalma sayılabilir (8,21). Ayrıca, endometriyozisli kadınlarda periferik lenfositlerin endometriyal antijenlere cevabında ve sitotoksik aktivitelelerinde bir azalma gözlenmiştir (8).

Endometriyozisde görülen peritoneal immünolojik bozukluklar arasında ise endometriyal stromal hücrelerin proliferasyonu, peritoneal makrofajların sitotoksitesinde artış, spermilerin zona pellusidaya bağlanmasında azalma, lenfositlerde proliferasyon, peritoneal makrofajların spermleri fagositözünde artış, sitokin seviyesinde artış, antiendometriyal antikoların bulunması, natural killer aktivitesinde azalma, peritoneal makrofajların salgıladığı interlökin-1 reseptör antagonisti sayılabilir (8).

Peritoneal makrofajlar, peritoneal lokal olayları sitokinler, prostaglandinler, büyüme faktörleri, komplemanlar ve hidrolitik enzimler ile düzenlerler. Ancak periton sıvısı içindeki bu maddeler sadece makrofajlar tarafından salgılanmaz, aynı zamanda plazma transudasyonu, over eksudatı, tubal sıvı ve retrograd menstruasyonun da bir sonucu olarak meydana gelir. Bundan dolayı da periton ve onu yansıtan sıvı, endometriyozisin patogenezi aydınlatmada araştırma-

cılar tarafından sıklıkla kullanılmıştır. Birçok çalışmada makrofaj aktivitesindeki artışı gösteren PDGF, TGF- β , MDGF, EGF gibi büyüme faktörlerinin, endometriyozisde arttığı gösterilmiştir (8). Yine büyümeyi uyarıcı kemotaksisi sağlayan ve gen ekspresyonunu uyarıcı biyolojik medyatörlerden olan TNF- α , IL-1, 2, 6, 8, MCP-1, INF- γ gibi sitokinler de endometriyozisli kadınların peritoneal sıvılarında yüksektir (8). Endometriyozisli kadınların periton sıvısındaki natural killer hücrelerin sitotoksik aktivitesi azalmıştır. Peritoneal sıvıdaki kompleman 3 ve 4, endometriyozisli kadınlarda artmıştır. Tüm bu bulgular endometriyozisi açıklamaya yönelik araştırmaların sonucudur.

Son zamanlarda, ilgi özellikle anjiogenik faktörler üzerinde toplanmaktadır. Çünkü implantasyon teorisine göre, endometriyal hücrelerin yapışması, invazyon göstermesi ve sonrada proliferasyonu için kan akımına ihtiyacı vardır. Bu kan akımı bizzat implantın kendisinden veya çevresindeki peritondan sağlanacaktır. Normal anjiogenezi veya patolojik neovaskülarizasyonu sağlayan en önemli bilinen faktör "vascular endothelial growth factor" denen VEGF'dir. Endometriyum VEGF'den çok zengindir (22). Steroidler endometriyumun VEGF ekspresyonunu etkilerler. Ancak daha da önemlisi VEGF hipoksi ile daha da fazla etkilenir ve ortamda artar. Menstruasyon esnasında spiral arterlerdeki vazospazma bağlı meydana gelen hipoksi sonucu, lokal dolaşımda VEGF seviyesi artar. Menstruasyon esnasında spiral arterlerdeki vazospazma bağlı meydana gelen hipoksi sonucu, lokal dolaşımda VEGF seviyesi artar. Endometriyal glandlar hipoksik ortama cevaben stromadan 100 kat daha fazla VEGF salgılar. Siklusun proliferatif fazında periton kavitesinde de VEGF seviyesi yüksektir. Bu hem peritoneal makrofajlardan hem de desküam olmuş endometriyal hücrelerden kaynaklanmaktadır. Böylece endometriyal hücrelerin implantasyonu için çok uygun bir ortam hazırır. Gerçekten de yapılan çalışmalarda özellikle aktif endometriyozisli kadınların periton sıvısında VEGF seviyesi yüksek bulunmuştur (23). Ancak siyah lezyonlu endometriyozisde VEGF, kırmızı aktif lezyonlardan daha düşüktür (24). Endometriyozisli kadınlarda, peritoneal sıvıdaki makrofajlarca üretilen VEGF artmıştır (25). Makrofajlardaki bu VEGF üretiminin over kaynaklı steroidlerle düzenlendiği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada VEGF mRNA'sı-

nin erken proliferatif evreye göre, midproliferatif evrede 1, 6, geç proliferatif evrede 2 ve sekretuar evrede ise 3, 6 kat arttığı tespit edilmiştir (26). Bununla birlikte izole endometriyal hücrelerin ortamına, E₂, medroksiprogesteron asetat (MPA) veya E₂+MPA bulunduğu VEGF mRNA ekspresyonunun sırası ile 3,1,2,8 ve 4.7 kat arttığı bildirilmiştir. VEGF'in E₂'e olan cevabı en hızlıdır (Bir saat içinde maksimum konsantrasyonunun % 85'i sağlanmıştır) (26). Östrojene hassas ve endometriozisde artışı gösterilen bu anjiogenik faktörün etyopatogenezde önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Lokal VEGF üretiminin GnRHa'na olan cevabının araştırıldığı yeni bir çalışmada ileri evre endometriyozis olgularında daha yüksek VEGF seviyeleri gözlenmiş, 4 aylık GnRHa tedavisinden sonra ise anlamlı düşüşlerin olduğu bildirilmiştir (27). Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki endometriyozisin gelişmesinde parakrin aktiviteler önemli bir rol oynamaktadır.

Matriks Metalloproteinazlar (MMP)

Endometriyozis malin bir hastalık olmamasına rağmen, dokulara invazyon yapmaktadır. Hücre invazyonunda MMP'lar önemli rol oynamaktadır. Bunlar ekstraselüler matriksin yeniden formasyonunda (remodeling) rol alan bir grup enzimdir. Bu proteinazlar endometriyal remodeling'de önemlidir. Bunlar multigenik ürünler olup, ortak bir dizileri vardır ve çinko içerirler. Kollajenazlar, jelatinazlar, stromelinler, MMP-12 gibi tam 12 çeşit MMP vardır (21). Bunların ekspresyonu çeşitli onkogenler, sitokinler, tümör promotörleri, büyüme faktörleri ve biyolojik aktif ajanlar ile idare edilirken, aktiviteleri bazı doku inhibitörleri ile de baskılanmaktadır. Ayrıca bunlar seks steroidlerinden de etkilenmektedir. Menstrual endometriyumda tüm MMP çeşitleri için mRNA tespit edilmiştir (21).

MMP-7, ötopik endometriyumda sadece proliferatif fazda saptanırken, endometriyozis olgularında sekretuar fazda da tespit edilmiştir (21). Bu bulgu MMP-7'nin, endometriyozisli olgularda progesteron supresyonuna uğramadığını ve hastalığın ilerlemesinde rol oynayabileceğini göstermektedir. MMP-3 de endometriyal dokularda gösterilmiş ve danazol tedavisi ile ekspresyonu azalmıştır (21). Ötopik endometri-

yumda sekretuar fazda bulunmayan MMP-1 ise sadece kırmızı periton ve overin endometriyal odaklarında ve tüm fazlarda bulunduğu saptanmıştır (21). Siyah ve rektovajinal lezyonlarda yoktur. MMP-1 ekspresyonu, matriksin yıkımı ve komşu dokularda progesteron reseptörlerini yok olması ile birliktelik gösterir (21). Bu sebepten dolayı endometriyal dokuların implantasyonunda rol alabileceği bildirilmiştir. MMP'lar endometriozisin patogenezine, bunları idare eden diğer faktörler ile birlikte incelendiğinde ışık tutabilecek bir araştırma sahasıdır.

Sonuç olarak, son yıllarda endometriyozis etyopatolojisinde, genetik, apoptozis, VEGF ve MMP'lar ile yapılan çalışmalar ağırlık kazanmıştır ve sonuçları ümit vermektedir. Gelecekte yapılacak çalışmaların da ağırlık noktalarını bu konuların oluşturacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. D'Hooghe TM, Hill JA: Endometriosis in Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (eds): Novak's Gynecology. 12th Ed., Williams&Baltimore 887, 1996.
2. London S: Endometriosis in Cowan BD, Seifer DB (eds): Clinical Reproductive Medicine, Lippincott-Raven, New York, 175, 1997.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG: Endometriosis in Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds): Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 5th Ed., Williams&Wilkins, Baltimore, 853, 1994.
4. Corson SL: Endometriosis: The Enigmatic Disease. EMIS, Durant, OK, Canada, 16, 1992.
5. Abdalla H, Rizk B: Epidemiology and pathogenesis in Abdalla H, Rizk B (eds): Endometriosis. Health Press, Oxford, 7, 1998.
6. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Ramon O, Teran GG, Escudero FR: Epidemiology of endometriosis in infertile women. Fertil Steril 63:34-8, 1995.
7. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 14:422-8, 1927.
8. Oral E, Arıcı A: Pathogenesis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 24:219-33, 1997.
9. Spencer SJ, Cataldo NA, Jaffe RB: Apoptosis in the human female reproductive tract. Obstet Gynecol Surv 51:314-23, 1996.
10. Gebel HM, Braun DP, Tambur A, Frame D, Rana N, Dmowski WP: Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. Fertil Steril 69:1042-7, 1998.
11. Dmowski WP, Gebel H, Braun DP: Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytotoxicity of endometrial cells in endometriosis. Hum Reprod Update 4:696-701, 1998.
12. Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, Inoue T, Katsuragawa H, Kaneko Y, Mori T: Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. Am J Obstet Gynecol 176:360-8, 1997.
13. McLaren J, Prentice A, Jones CDS, Sharkey AM, Smith SK: Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis. Hum Reprod 12:146-52, 1997.
14. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN: Apoptosis and Bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod 13:3496-502, 1998.
15. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF: Phenotypic and functional studies of leukocytes in human endometrium and endometriosis. Hum Reprod Update 4:702-9, 1998.

16. Kennedy S: The genetics of endometriosis. *J Reprod Med* 43:263-8, 1998.
17. Kennedy SH, Hadfield R, Mardon HJ: Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. *Hum Reprod* 11:101-3, 1996.
18. Mayani A, Barel S, Soback S: Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 12:373-5, 1997.
19. Shin JC, Ross HL, Elias S, Nguyen DD, Leef D, Simpson JL, Bischoff FZ: Detection of chromosomal aneuploidy in endometriosis by multi-color fluorescence in-situ hybridization (FISH). *Hum Genet* 100:401-6, 1997.
20. Liao WX, Roy AC, Chan C, Arulkumaran S, Ratnam SS: A new molecular variant of luteinizing hormone associated with female infertility. *Fertil Steril* 69:102-6, 1998.
21. Giudice LC, Tazuke SI, Swiersz L: Status of current research on endometriosis. *J Reprod Med* 43:252-62, 1998.
22. Smith SK: Beyond attachment: the further development of the endometrial implant. 14th Annual Meeting of the ESHRE, Göteborg, 21-24 Haziran 1998.
23. McLaren J, Prentice A, Jones DS, Smith SK: Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 11:220-3, 1996.
24. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Roux F, Nisolle M: Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 13:1686-90, 1998.
25. McLaren J, Prentice A, Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, Smith SK: Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 15:482-9, 1996.
26. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN: Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3112-8, 1996.
27. Kupker W, Schultze-Mosgau A, Diedrich K: Paracrine changes in the peritoneal environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 4:719-23, 1998.