

Endometriyozis ve İmmünoloji

Endometriosis and Immunology

Ercan Baştu,¹ Mehmet Fırat Mutlu,² Cenk Yaşa,¹ Necip Erkut Attar¹

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İnfertilite Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²HRS Ankara Kadın Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

İletişim adresi:

Dr. Ercan Baştu
Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı, İnfertilite Bilim Dalı,
34093 Çapa, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 532 - 413 41 95

e-posta: ercan.bastu@istanbul.edu.tr

©2013 Turkish Journal of Immunology.
All rights reserved.

doi: 10.5606/tji.2013.195

Geliş tarihi: 07 Aralık 2012
Kabul tarihi: 12 Nisan 2013

Endometriyozis değişik fenotipleri olan bir hastalıktır. Semptomatik olgularda progesterona direnç ve düzensiz sitokin üretimi, hem ektopik hem ötopik endometriyumda görülebilir. En azından bazı hastalarda, bu durumun kronik enflamasyon ve antikor otoproduksiyonu ile ilintisi mevcuttur. İmmünolojik faktörler de endometrial hücrelerin oluşmasında neden olabilir. İmmünolojik değişimler arasında peritoneal makrofajların sayısında ve aktivitesinde artış, antikorların artan dolaşımı, azalan T-hücre reaksiyonu, azalan natürel killer hücre sitotoksitesisi ve sitokin ağında diğer değişimler sayılabilir. Bu derlemede amaç, endometriyozis ve otoimmün hastalıklar arasındaki olası ilişkiyi irdelemek ve endometriyozis etyopatogenezinde enflamasyonun oynadığı potansiyel role ışık tutmaktır.

Anahtar sözcükler: Antikor; endometriyozis; immünoloji; enflamasyon.

Endometriosis is a condition with various phenotypes. Progesterone resistance and irregular cytokine production may present with both ectopic and eutopic endometrium in symptomatic cases. In some cases, at least, this seems to be associated with chronic local inflammation and self-reactive antibodies. Immunologic factors may also lead to production of endometrial cells. Immune alterations include increased number and activation of peritoneal macrophages, increased circulating antibodies, decreased T-cell reactivity, decreased natural killer cell cytotoxicity, and changes in the cytokine network. This review aims to evaluate the possible association between endometriosis and autoimmune diseases and to shed light into the potential role of inflammation in the etiopathology of endometriosis.

Key words: Antibody; endometriosis; immunology; inflammation.

Endometriyozis, endometrial dokunun uterin kavite dışında yerleşmesi ve yayılması olarak tanımlanan ve kesin tanısı cerrahi sonrası konulan bir hastalıktır. Cerrahinin sadece muayenede endometriyozis şüphesi olan veya semptomatik hastalarda yapılması nedeni ile endometriyozisin toplumdaki gerçek prevalansı net olarak bilinmemektedir. Üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık %10-15, infertil nüfusta ise %9-50 oranında görülmektedir. Bu oran kronik pelvik ağrı ve dismenore yakınması olan ergenlerde %50'lere kadar çıkmaktadır.^[1]

Endometriyozisin etyopatogenezini açıklayan endometrial dokunun retrograd transplantasyonu sonrası implantasyonu, çölemik metaplazi, direkt transplantasyon ve vasküler yayılım gibi farklı mekanizmalar tanımlanmıştır. Bu mekanizmaların hiçbirisi tek başına tüm olguların oluşum mekanizmasını açıklama-

ya yeterli değildir. En fazla kabul gören retrograd menstruasyon tüm adet gören kadınların %76-90'ının izlenmesine rağmen^[2,3] endometriyozisin laparoskopi sırasında %6-8 oranında görülmesi^[4,5] hastalığın gelişiminde başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Endometriyozis oluşumunda genetik yatkınlık ve endometriyum dokusundaki intrinsek anormallikler ile birlikte bozulmuş immün yanıtın da önemli rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün sistemde izlenen bozuklukların endometriyozis patogenezindeki rolü günümüze kadar birçok çalışmanın konusu olsa da sürecin nedeni mi sonucu mu olduğu net olarak belirlenememiştir.

Bu derlemedeki amacımız endometriyozis etyopatogenezinde rol oynayan olası immünolojik faktörleri irdeleyen diğer immün kökenli hastalıklar ile beraberliğini gözden geçirmektir.

ENDOMETRİYOZİS VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Endometriyozisde baş ağrısı,^[6] artralji ve miyalji,^[7] alerjiler, egzama, hipotirodizm, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu^[8] ve vajinal mantar enfeksiyonuna yatkınlık^[9] gibi klinik durumların daha sık izlenmesi endometriyozis ile otoimmün hastalıklar arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. 2002 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada endometriyozis hastalarında hipotirodizm, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus (SLE), Sjogren sendromu (SS), multipl sklerosis, alerjiler ve astım, sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla görülür iken, hipertrioidizm ve diyabette anlamlı bir farka rastlanmamıştır.^[8] Az sayıda hasta grubunu içeren kohort bir çalışmada ise SLE ve SS ile endometriyozis arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.^[10]

Endometriyozis ve otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir kısmı, ortak klinik bulguları ele alır iken, bazıları da serolojik benzerlikleri ele almaktadır. Örneğin, Pasoto ve ark.^[7] endometriyozis ve SLE hastalarının semptomlarını karşılaştırdıklarında benzerlik tespit etmişlerdir. Artralji ve miyalji görülme oranı endometriyozis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken, SLE hastalarına benzer oranda bulunmuştur. Serolojik testler ile endometriyozisli hastalarda anti nükleer antikor (ANA) sıklığında artış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[7,11] Bunun yanında endometriyozisde en sık rastlanan otoantikor artışı transferrin ve laminin 1 gibi endometrial antijenlere karşı olmaktadır.^[12,13]

Yapılan çalışmalar retrospektif olmaları ve az sayıda hasta içermeleri nedeni ile endometriyozis ile otoimmün hastalıklar arasında açık bir bağ olup olmadığı yönünde kesin sonuç vermemektedir.

ENDOMETRİYOZİS HASTALARINDA ANTİKOR OTOREAKSİYONU

Pasoto ve ark.,^[7] endometriyozis hastalarından aldıkları seraların %18'inde antinükleer antikor bulunmuş iken, sağlıklı kontrollerin seralarında %0 antinükleer antikor, SLE hastalarının seralarında ise %93 antinükleer antikor bulmuşlardır. İlginç olan diğer bir nokta ise aynı araştırmacıların, endometriyozis hastalarında, anti çift sarmal deoksiribonükleik asit (anti-dsDNA), Sm (Smith antikor) veya anti U1 ribonükleoprotein (U1RNP) antikor seviyelerinde artışa rastlanmamış olmasıdır.

1990'ların başında, Taylor ve ark.^[11] laparoskopik olarak evrenmiş 71 endometriyozis hastasının serumunu, 109 sağlıklı, gebe olmayan ve yaş olarak uyumlu hastanın serumu ile karşılaştırmışlardır. Nükleer, fosfolipid, düz kas ve sperm antijenlerin antikorlarına yönelik araştırma

sonucunda endometriyozis hastalarının %58'inde en az bir tip antikor bulunmuştur. Ek olarak, antinükleer antikorları, düz kas antikorları, antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülan seviyeleri, endometriyozis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

Endometriyozis hastalarında genel otoantikor reaktivitesindeki artışı inceleyen halen çok az sayıda araştırma bulunsada, antikorların endometrial antijenleri hedeflediği yönde bulgular ortaya konmuştur.^[12,14] Bu araştırmaların sonuçlarına göre, endojen, serum ve periton sıvı immünoglobulin (Ig) G'leri özellikle glandüler epitel hücrelerdeki antijenlere tutunmaktadır. Bu teoriyi destekleyen benzer sonuçlar farklı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.^[15-19]

Anti-endometrial antikorların hedeflediği spesifik antijenler arasında alpha-2 Heremans-Schmid glikoproteinini, transferrin ve laminin-1 sayılabilir.^[12,13] Laminin-1'in embriyonik dokularda da bulunması, bazı araştırmacıların bu antijenin gebe endometriyozis hastalarında gebelik kaybı ile ilişkisi olabileceği sonucuna ulaşmasına neden olsa da,^[20] bu teori halen kesin olarak kanıtlanamamıştır.^[21]

ENDOMETRİYOZİS VE İMMÜN SİSTEM DEĞİŞİMLERİ

Endometrial hücrelerin ektopik gelişimine olanak sağlayan bir durum da periton immün hücrelerin yanlış konumlanmış endometriyumu ortadan kaldırmaması olabilir. Ek olarak, periton kavitedeki enflamasyon yanıtının aktivasyonu, sitokinlerin ve kemokinlerin lokal üretimine yol açarak hem normal apoptotik süreçleri baskılayarak hem de lokal anjiyogeneze yol açarak ektopik endometrial doku gelişimine katkı sağlayabilir.^[22]

Sağlıklı bir bireyin periton sıvısında makrofajlar, mezotel hücreleri, lenfositler, eosinofiller ve mast hücreleri bulunmaktadır. Periton sıvısında %85'ini makrofajların oluşturduğu $0.5-2.0 \times 10^6$ /ml lökosit bulunmaktadır.^[23] Endometriyoziste makrofajların aktive olması ve sonucunda sitokin üretiminin artması hastalığı başlatan temel mekanizma olarak kabul edilmektedir.^[24,25]

Endometriyozisde immün fonsiyonlardaki anormallik hem hücresele immünite hem de antikor bağımlı immünitede olan değişikliklere bağlı olabilmektedir.

Hücresele immünite

Hücresele immünitenin baskılanmış olduğu ilk olarak endometriyozisli rhesus maymunlarında gözlenmiştir.^[25] Azalmış hücresele immünitenin peritonda bulunan mevcut endometriyotik hücrelerin implantasyonuna yardımcı olduğu düşünülmektedir.^[26]

Doğal öldürücü (Natural killer; NK) hücreler

Doğal öldürücü hücreler, immün sistemde iki farklı yolla işlevlerini göstermektedir. Antikor bağımlı olarak IgG bağlanmış hücreleri ortadan kaldırır iken, antikor bağımsız olarak da üzerindeki zıt etki eden reseptörler ile sitotoksik aktivitenin aktivasyonu veya baskılanmasını sağlarlar. Endometriyozisli hastalarda NK hücrelerinde sitotoksik aktivitenin azalmış olduğu gözlenmektedir.^[27,28] Bu azalma ileri evrelerde daha belirgin olarak izlenmektedir.^[27,29] Bu azalmanın nedeni tam olarak belirlenemese de NK hücrelerinde bulunan öldürücü baskılayan reseptör (killer inhibitory receptor; KIR) ekspresyonunun artışı mekanizmalardan biri olarak gösterilmiştir.^[30] Doğal öldürücü hücrelerinin sitotoksitesinde izlenen azalma sonucu periton boşlukta bulunan endometrial hücreler daha uzun süre ortamda kalmayı başararak tutunma ihtimallerini artırır. Bir çalışma KIR2DL1 adlı KIL reseptör alt grubunun periferik dolaşımında ve periton sıvısında arttığını ve bunun da NK aktivitesindeki azalmanın nedeni olduğu gösterilmiştir.^[31] Doğal öldürücü hücrelerinin aktivitesinin endometriyozis hastalarında belirgin şekilde azalmasına rağmen periton sıvıdaki sayısı ile ilgili literatürde fikir birliği halen bulunmamaktadır.^[27,32,33]

Makrofajlar

Periton içindeki primer immün hücreler makrofajlardır. Temel görevleri retrograd mensturasyon sonrasında kaviteye ulaşan hücresel artıkları ve apoptozu uğramış hücreleri fagosite ederek ortadan kaldırmaktır. Makrofajlar fagositik aktivitelerini gerçekleştirebilmek için matriks metalloproteinazlar (MMP) ve reseptör CD36 ekspresyonu yaparlar. Matriks metalloproteinazlar ve CD36 hücresel artıkların yıkımı^[34] ve temizlenmesinde rol almaktadır.^[35,36] Endometriyozis bulunmayan kadınlara göre endometriyozisli hastaların periton sıvılarında makrofajların sayısı daha fazla olsa da^[37] endometriyozis bulunanlarda makrofajların da MMP-9 aktivitesi ve ekspresyonu belirgin şekilde azalmış olarak izlenmiştir.^[38] Bununla beraber, endometriyozisli hastaların peritonundaki makrofajlarda, süpürücü reseptörü olan CD36 azalmış olarak izlenmektedir.^[39] Bu durum, fagositik aktivitenin azalmasına ve hücresel artıkların temizleme kapasitesinde azalmaya neden olmaktadır.^[40-43] Peroksizom proliferasyon-aktivasyon reseptörü gama (PPAR γ) aktivasyonunun CD36 ekspresyonunu tetiklemesi^[43,44] birçok PPAR γ agonistin, endometriyozisin tedavisindeki araştırma konusu olmasına neden olmuştur.^[45-47] Yapılan çalışmalar PGE2'nin periton sıvıda MMP-9 aktivitesini, MMP-9 ve CD36'nın periton makrofaj ekspresyonunu baskılayan temel faktör olduğunu ortaya koymuştur.^[38,48] Tüm bu çalışmalar endometriyozis hastalarında makrofajların fagositik yeteneklerindeki azalmanın endometriyozisin oluşumunda rol oynadığını göstermektedir.

Yeni bir çalışmada endometriyozis hastalarında proliferatif dönemde endometriyumda CD68+ makrofajları ve CD1a+ olan ve T lenfositleri aktive eden olgunlaşmamış dendritik hücrelerin arttığı izlenmiştir.^[49] Bir başka çalışmada ise menstrüel siklus boyunca endometrial CD83+ olgun dendritik hücrelerin endometriyozisli hastalarda anlamlı derece azaldığını ortaya koymuştur.^[50] Normal koşullarda, olgunlaşmamış dendritik hücreler, antijenler T hücrelerle karşılaşır iken, olgunlaşarak lenf nodlarından geçerler.^[51] Dendritik hücrelerin endometriyoziste tam olgunlaşamaması, bu bahsi geçen sürecin endometriyozis hastalarının ötopik endometriyumunda değişikliğe uğraması nedeni ile olabilir.

Nötrofiller

Sağlıklı kadınlara göre endometriyozisli hastalarda periton nötrofil sayısında anlamlı artış gözlenirse de,^[52] bu immün hücre topluluğunun hastalığın patogenezi üzerindeki etkisi halen tam açıklanamamıştır. Dolaşımda izlenen granülositlerin yaklaşık %90'ı nötrofillerdir ve patojenlere karşı immün sistemin en birincil savunma mekanizmasını oluştururlar. Ancak, bu hücreler dokunun tekrar şekillenmesinde ve anjiyogenezde de önemli rol oynarlar. Bu neden ile, endometriyozisin patogenezi katkı sağlamaları muhtemeldir. Bu teoriyi destekleyen başka bir bulgu da, nötrofillerin enflamatuvar ve immün yanıtlar dışında hematopoesiz ve yara iyileşmesi fonksiyonlarında da etkili olmalarıdır.^[53] Endometriyoziste izlenen nötrofil bozukluğu, laktoferin ve miyeloperoksidaz konsantrasyonlarında azalma ile kendini gösterir.^[54] Öte yandan bu değişiklikler her zaman aktivasyon azalmasına neden olmayabilir. Mesela, epitel nötrofil aktive eden peptid-78, normal nötrofil aktivasyonunda artar ve endometriyozisli hastaların periton sıvılarında bu proteinin bol miktarda bulunduğu gözlemlenmiştir.^[55] Son dönemde, nötrofillerin birçok dokuya taşınması ve aktivasyonunun Th17 hücrelerine enflamasyon yanıtı olarak başladığı düşünülmektedir. Hirata ve ark.nın^[56,57] yaptıkları yakın zamanlı iki farklı çalışmada Th17 hücrelerin endometriyotik dokulara taşınmasının interleükin (IL)-17 üretiminin artmasıyla ilintili olduğu bildirilmiştir. Öte yandan, endometriyozisin patofizyolojisinde nötrofillerin ve Th17 hücrelerin nasıl rol oynadığını ve bu hücrelerin fagositik özelliklerinin tetiklenmesi veya proenflamasyon özelliklerinin baskılanmasının tedavi özelliği olup olmadığı yönünde kapsamlı araştırmalara halen gereksinim vardır.

Lenfositler

T lenfositler, B lenfositlerin antikor bağımlı yanıtına yardımcı olmanın yanı sıra makrofajları aktive ederek veya direkt sitotoksik etki göstererek etki ederler. İki tip T lenfosit bulunur. T, sitotoksik/supresör hücreler immü-niteden sorumlu iken T helper, humoral immüniteye

katkıda bulunur. Endometriyozis hastalarında periferik dolaşımda lenfosit yayılımı azalmıştır.^[26,58] Bu azalmanın yanı sıra otolog endometrial hücreleri temizlenmesinde katkısı olan lenfositlerin sitotoksik etkisinin de azalarak endometriyozis patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.^[58] Literatürde endometriyozisde periferik dolaşımdaki lenfositler ile ilgili çelişkili yayınlar bulunmaktadır. İki çalışma lenfosit sayısı ve dağılımının endometriyozis hastalarında değişmediğini bildirir iken,^[32,59] bir çalışmada T helper/T sitotoksik lenfosit oranının arttığı gösterilmiştir.^[60] Her ne kadar periferik dolaşımda bulunan lenfositler ile ilgili uzlaşma yoksa da T lenfositlerin sayısı periton sıvısında ve ektopik yerleşimli endometrial dokularda belirgin şekilde artmış olarak izlenmektedir.^[21,61,62] Bununla beraber T helper/T supresör oranı da periton sıvısı ve ektopik endometriyumda artmış olarak izlenmektedir.^[32,61] Endometriyoziste izlenen hücresele immüniteden sorumlu hücrelerde gerek fonksiyon gerekse sayıca izlenen değişikliklere ek olarak hastalığın oluşumunda ektopik endometrial hücrelerin çeşitli mekanizmalarla lökositler tarafından tanınmasının bozulması da rol oynamaktadır. Bu mekanizmalardan biri hücreler arası adezyon molekülü-1 (intercellular adesion molecule-1; ICAM-1) artışı ile gerçekleşmektedir. Normalde ICAM-1 hücre yüzeyinde bulunan ve lökositlerin fonksiyon yapması için gerekli olan lökosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'e bağlanmasına neden olan bir moleküldür. Hücreler arası adezyon molekülü-1 ise ICAM'ın ekstra hücresele kısmının yıkımı sonrasında dolaşımda bulunan bir maddedir. Hücreler arası adezyon molekülü, lökositler üzerindeki LFA-1'e bağlanarak lökositlerin ICAM-1'e bağlanma kapasitesini azaltır. Bu da lökositlerin aktive olmasını önler. Endometriyozisde stromal hücreler normal endometrial hücrelere göre daha fazla soluble (s)ICAM-1 üreterek immün sistemden kaçmaktadır.^[63] Diğer bir mekanizma da Fas-ligand (FasL) ekspresyonu yapan hücrelerin Fas taşıyan immün hücrelere bağlandığında bunların apoptozuna yol açması ile gerçekleşmektedir. Endometriyozisli hastaların peritonundaki ortam, peritonda bulunan endometrial stromal hücrelerin FasL ekspresyonunu arttırmasına ve aktive immün hücrelerin apoptozuna neden olmaktadır. Bu da endometriyotik hücrelerin immün sistemden kaçışına neden olmaktadır.^[64] Yapılan bir çalışmada endometriyozis hastalarının endometrial stromasında sağlıklı bireylere göre daha yüksek oranda FasL ekspresyonuna rastlandığı bildirilmiştir.^[65]

Humoral immünite

Endometriyozisde sadece hücresele immünite değil aynı zamanda humoral immünitede de değişiklikler izlenmektedir. Antikor bağımlı immünitede değişiklikler birbirinden farklı birçok mekanizma ile gerçekleşmektedir. Literatürde endometriyozisde görülen antikor

bağımlı immünolojik anormalliklerin başlıcaları; B lenfosit fonksiyonlarında artış, poliklonal olarak B lenfositlerde aktivasyon, ektopik endometriyumda izlenen IgG ve kompleman birikmesi, endometrial antijenlere karşı gelişen IgG ve IgA, peritoneal sıvıda kompleman artışı, insan koryonik gonadotropin reseptör, karbonik anhidraz enzim, CA-125, serum transferrin, alpha-2-Heremans Schmid glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar, Thomsen-Friedenreich benzeri karbonhidrat antijene karşı oluşan antikorlardır.^[66]

Sitokinler ve büyüme faktörleri

Sitokinler ve büyüme faktörleri protein veya glikoprotein yapıdadırlar. Ekstra hücresele çevreye salınarak otokrin veya parakrin etkiler gösterip kemotaksis, mitoz, anjiyogenez gibi reaksiyonları düzenlemektedirler. Yukarıda anlatılan hücresele immünitedeki bozukluklar endometrial hücrelerin periton kaviteden temizlenmesini bozar iken, sitokinler ve büyüme faktörleri ise endometriyotik hücrelerin implantasyonunu, periton yüzeyine yapışmasını, yayılması ve anjiyogenezini uyararak endometriyozis patogenezinde katkıda bulunurlar.

Yüksek duyarlılığa sahip enzyme-linked immüno-sorbent assay (ELİSA)'ın kullanıma başlaması ile endometriyozis hastalarında periton sıvısında sitokinlerin ölçümü olanaklı hale gelmiştir. Bu sitokinlerin başlıcaları; IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, interferon-gama (İFN- γ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), normal T hücrelerinde yapılan ve salınan (regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted; RANTES), monosit kemotaktik protein-1 (monocyte kemotaktik protein; MCP-1), makrofaj koloni uyarıcı faktör (macrophage colony-stimulating factor; MCSF), transforme edici büyüme faktörü (transforming growth factor; TGF)-beta ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor; VEGF)'dür.^[67] Yapılan çalışmalar, endometriyozis hastalarının peritoneal sıvısında sitokin düzeylerinin arttığını göstermektedir.^[67] Sitokinler bir tarafta peritonda lökosit etkilerini düzenler iken diğer taraftan da ektopik endometrial hücreleri etkileyerek endometriyozis patogenezinde katkıda bulunmaktadır.

Endometriyozisde periton sıvısındaki sitokin artışının kaynağı makrofajlar, lenfositler, ektopik endometrial hücreler veya mezotelyumdur.^[68,69] Bunlar içinde sitokin yapımını en fazla yapan kemik iliğinden köken alan dolaşımda monosit olarak bulunan makrofajlardır. Monosit kemotaktik protein-1, RANTES, IL-8 gibi kemotaktik maddeler makrofajların periton sıvısında birikmesinde rol almaktadır.^[67] Makrofajlara oranla daha az olsa da, lenfositler de sitokin salınımına katkıda bulunur. T helper 1 ve T helper olarak iki gruba ayrılan T lenfositlerden T helper 1 hücreleri IL-2, IL-12, İFN- γ yapımını arttırarak hücresele immüniteyi artırır

iken, T helper 2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 yapımı ile hücrel immüniteyi baskılar. Endometriyozis hastalarında Th1 ve Th2 tarafından yapılan sitokinlerin dağılımında değişiklik izlenmekte ve Th2 tarafından yapılan sitokinlerin daha baskın hale geçmesi hücrel immüniteyi baskılayarak endometriyozis patojenizine katkıda bulunmaktadır.^[70]

Son yapılan çalışmalar, endometriyotik implantların da sitokin sentezlediğini göstermiştir.^[71-73] Tsudo ve ark. nın^[73] endometriyotik hücrelerden sentezlenen IL-6'nın makrofajlardan sentezlenen IL-6 miktarı ile aynı olduğunu gösteren çalışmaları, endometriyotik dokuların diğer bir sitokin kaynağı olduğunu doğrulamaktadır.

İnterlökin-1 aktive olmuş makrofajlardan, lenfositlerden ve NK hücrelerinden salınmaktadır. Endometriyozis hastalarının periton sıvısında IL-1 düzeylerindeki artışın yanında endometriyotik hücrelerde ise IL-1 reseptör ekspresyonu artmış şekilde bulunmaktadır.^[27,29,74] İnterlökin-1 VEGF, IL-6, IL-8 gibi anjiyogenetik faktörleri uyularak,^[75,76] endometriyotik hücrelerden sICAM salınımını artırarak ve immün sistem tarafından tanınmasını önleyerek endometriyozis gelişimine katkıda bulunur.^[63,77]

İnterlökin-6 en fazla T lenfositleri tarafından sentezlenir. T lenfositleri dışında endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından da sentezlenebilmektedir. İmmün sistemde B lenfositlerin uyarılması, T lenfositlerin farklılaşması, akut faz proteinlerinin sentezi ve diğer sitokinlerin salınımı gibi birçok olayda rol alır.^[64] İnterlökin-6, endometrial stromal proliferasyonu menstrüel siklusun sekretuar fazında baskılamaktadır, ancak, bu etkisi proliferatif fazda izlenememektedir.^[78] Proliferatif fazda IL-6 seviyelerinin düşük olup da sekretuar fazda yüksek olması östrojenik aktiviteden olumsuz etkilendiğini göstermektedir.^[68] Endometriyozisde endometriyotik hücrelerin stroması IL-6'nın inhibitör etkilerine direnç göstermektedir. İnterlökin-6'nın diğer önemli bir özelliği de periton düzeyleri endometriyozisin ciddiyeti ile ilişki göstermesidir.^[79] Endometriyozisdeki endometrial implantlarda IL-6 reseptör konsantrasyonunun düşük olması, bu implantların yayılımının IL-6 tarafından baskılanamamasına yol açmaktadır.

İnterlökin-8 mezotel hücreleri, makrofaj ve endometrial hücrelerden yapılan güçlü anjiyogenetik özellikleri olan bir sitokindir. İnterlökin-8 endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matriks proteinlerine bağlanmasını, matriks metalloproteinaz aktivitesini, endometrial yayılımını artırarak endometriyozisli hastalarda ektopik endometriyumun büyümesine ve implantasyonuna yardımcı olur.^[80-82] Endometriyozisli hastalarda periton sıvısında yüksek olarak bulunan IL-8 seviyeleri hastalığın şiddeti ile ilişki göstermektedir.^[76,83,84]

İnterlökin-12 makrofajlarca sentezlenmektedir. Endometriyozis patojenezinde etkisini temel olarak NK hücrelerini etkileyerek göstermektedir. İnterlökin-12'nin periton sıvısında enflamasyon varlığını göstermede etkinliği gösterilememiş olsa da p40 alt ünitesi endometriyozisli olguların peritoneal sıvısında artmış olarak izlenmektedir.^[86] İnterlökin-12'nin p40 alt ünitesi NK hücrelerinin aktivitesini kuvvetli şekilde baskılamakta ve NK üzerindeki IL-12 reseptör sayısını azaltmaktadır.^[86]

Monosit kemotaktik protein-1 ve RANTES makrofajların periton boşluğunda sayıca artışına neden olan kemotaktik proteinlerdir. Bu proteinler lökosit, endometrial hücreler ve mezotelden sentezlenmektedir. Her ikisinin yapımı endometriyoziste artmakta ve periton düzeyleri hastalığın evresi ile ilişki göstermektedir.^[87-89]

Tümör nekroz faktör-alfa immün hücreler (nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve NK hücreleri) tarafından üretildiği gibi hemopoetik olmayan hücreler tarafından da üretilir. Ancak TNF-beta (β) sadece lenfositler tarafından üretilmektedir. Tümör nekroz faktör-alfa ve TNF- β 'nın temel görevleri enflamasyon yanıtına yol açacak sitokin kaskadını başlatmaktır. Tümör nekroz faktör-alfa, IL-8 ekspresyonunu başlatarak, endometriyotik stromal hücrelerin yayılımı ile hastalığın başlamasında önemli rol oynamaktadır.^[90] Ek olarak, TNF- α , stromal hücrelerin mezotelyuma yapışmasında rol oynar.^[91] Birçok araştırmacı, endometriyozisli hastalarda serum ve periton sıvı TNF- α seviyelerinde artış gözlemlemiş ve özellikle periton sıvıda artışın hastalığın evresiyle ilintili olduğunu ortaya koymuştur.^[73,92-94]

Vasküler endotelial büyüme faktörü, heparin bağlayan glikoprotein yapıda olan bir büyüme faktörüdür. Monositler, makrofajlar ve düz kas hücrelerinden salınırlar. Vasküler endotelial büyüme faktörünün endotel hücreleri üzerine mitojenik etkileri yanında vasküler geçişkenliği artırıcı ve monositler için kemotaktik etkileri bulunmaktadır.^[95,96] Bunlardan başka anjiyogenetik potansiyeli oldukça güçlüdür. Endometriyozisli hastalarda periton sıvısının anjiyogenetik aktivitesi ve VEGF düzeylerinde artış izlenmektedir.^[97,98] Periton sıvısındaki artmış VEGF düzeyi makrofajlardan kaynaklı^[99] ve en çok endometrial bezlerden salınmaktadır.^[100,101] Östrojen, endometriyumda VEGF gen ekspresyonunu artırmaktadır.^[100] Hipoksi, IL-1, TGF- β , EGF, ve PGE2 VEGF ekspresyonunu artıran diğer faktörlerdir.^[102,103] Endometriyozisde ektopik endometriyotik dokuların çevresinde görülen neovaskülarizasyondan primer olarak VEGF sorumludur, dolayısı ile endometriyozis patojenezinde kritik rolü vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörünün seviyeleri hastalığın evresi ile ilişki göstermektedir.^[78,110] Ek olarak, endometriyotik dokuların vaskülarizasyonunda önemli rol oynadığı da düşünülmektedir.^[104,105] Yakın zamanlı bir çalışmada, kabergolin

adlı maddenin (VEGF-VEGF reseptör-2 birleşmesini engelleyerek neoanjiyogenezi baskılayan bir dopamin agonisti), insan endometriyotik implantları taşıyan farelerde hastalığın evresinde gerilemeye yol açtığı ortaya konmuştur.^[106]

Sonuç olarak, endometriyozisde peritonda artmış immün hücre sayısına rağmen, immün sistem retrograd menstrüasyon sonucu periton kaviteye ulaşmış endometrial hücreleri temizleyememektedir. Aynı zamanda artmış immün hücre kaynaklı birçok medyatör aracılığı ile endometrial hücrelerin implantasyon, invazyon, yayılımı ve anjiyogeneze yardımcı olarak hastalığın patogenezi-ne katkıda bulunmaktadır.

Endometriyozis hastalarında bozulmuş immün yanıt, endometriyozis patogenezinde rol oynamaktadır. Bu bozukluklar endometriyozis oluşumuna yatkınlığı artırmanın yanı sıra hastalığın şiddetini artırmada da etkin rol oynamaktadır. Buna rağmen immün bozuklukların mı endometriyozise neden olduğu yoksa endometriyoziste gelişen olaylara sekonder olarak mı ortaya çıktığı konusu halen açıklığa kavuşmamıştır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:11-22.
- Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:667-70.
- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151-4.
- Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959-69.
- Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195-9.
- Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache* 2007;47:1069-78.
- Pasoto SG, Abrao MS, Viana VS, Bueno C, Leon EP, Bonfa E. Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:85-93.
- Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
- Lamb K, Nichols TR. Endometriosis: a comparison of associated disease histories. *Am J Prev Med* 1986;2:324-9.
- Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus* 2007;16:736-40.
- Taylor PV, Maloney MD, Campbell JM, Skerrow SM, Nip MM, Parmar R, et al. Autoreactivity in women with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:680-4.
- Mathur S, Chihal HJ, Homm RJ, Garza DE, Rust PF, Williamson HO. Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:860-3.
- Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M, Nakatsuka M, Ikuta K, Suzuki N, et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum Reprod* 2003;18:544-9.
- Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol* 1982;50:259-66.
- Kennedy SH, Starkey PM, Sargent IL, Hicks BR, Barlow DH. Antiendometrial antibodies in endometriosis measured by an enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment with danazol and nafarelin. *Obstet Gynecol* 1990;75:914-8.
- Wild RA, Hirisave V, Podczaski ES, Coulam C, Shivers CA, Satyaswaroop PG. Autoantibodies associated with endometriosis: can their detection predict presence of the disease? *Obstet Gynecol* 1991;77:927-31.
- Odukoya OA, Wheatcroft N, Weetman AP, Cooke ID. The prevalence of endometrial immunoglobulin G antibodies in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995;10:1214-9.
- Pillai S, Zhou GX, Arnaud P, Jiang H, Butler WJ, Zhang H. Antibodies to endometrial transferrin and alpha 2-Heremans Schmidt (HS) glycoprotein in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1996;35:483-94.
- Randall GW, Gantt PA, Poe-Zeigler RL, Bergmann CA, Noel ME, Strawbridge WR, et al. Serum antiendometrial antibodies and diagnosis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:374-82.
- Inagaki J, Kondo A, Lopez LR, Shoenfeld Y, Matsuura E. Pregnancy loss and endometriosis: pathogenic role of anti-laminin-1 autoantibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1051:174-84.
- Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online* 2006;13:58-64.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-44. doi: 10.1038/nature07205.
- Syrop CH, Halme J. Peritoneal fluid environment and infertility. *Fertil Steril* 1987;48:1-9.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
- Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:285-96.
- Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular

- immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-83.
27. 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* 1991;56:45-51.
 28. Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril* 1994;62:1086-8.
 29. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1992;58:290-5.
 30. Wu MY, Yang JH, Chao KH, Hwang JL, Yang YS, Ho HN. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000;74:1187-91.
 31. Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, Oguri H, Kusume T, Fukaya T. Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:297-302.
 32. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:216-22.
 33. Kikuchi Y, Ishikawa N, Hirata J, Imaizumi E, Sasa H, Nagata I. Changes of peripheral blood lymphocyte subsets before and after operation of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:157-61.
 34. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155-64.
 35. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785-91.
 36. Linton MF, Fazio S. Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:489-95.
 37. Critchley HO, Kelly RW, Brenner RM, Baird DT. The endocrinology of menstruation--a role for the immune system. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:701-10.
 38. Wu MH, Shoji Y, Wu MC, Chuang PC, Lin CC, Huang MF, Tsai SJ. Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. *Am J Pathol* 2005;167:1061-9.
 39. de Villiers WJ, Fraser IP, Gordon S. Cytokine and growth factor regulation of macrophage scavenger receptor expression and function. *Immunol Lett* 1994;43:73-9.
 40. Chuang PC, Wu MH, Shoji Y, Tsai SJ. Downregulation of CD36 results in reduced phagocytic ability of peritoneal macrophages of women with endometriosis. *J Pathol* 2009;219:232-41. doi: 10.1002/path.2588.
 41. Dmowski WP, Braun D, Gebel H. Endometriosis: genetic and immunologic aspects. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:99-122.
 42. Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:85-90.
 43. Han J, Hajjar DP, Tauras JM, Feng J, Gotto AM Jr, Nicholson AC. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta2 decrease expression of CD36, the type B scavenger receptor, through mitogen-activated protein kinase phosphorylation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Biol Chem* 2000;275:1241-6.
 44. Huang JT, Welch JS, Ricote M, Binder CJ, Willson TM, Kelly C, et al. Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature* 1999;400:378-82.
 45. Herington JL, Crispens MA, Carvalho-Macedo AC, Camargos AF, Lebovic DI, Bruner-Tran KL, et al. Development and prevention of postsurgical adhesions in a chimeric mouse model of experimental endometriosis. *Fertil Steril* 2011;95:1295-301.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.017.
 46. Lebovic DI, Kir M, Casey CL. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 3:1008-13.
 47. Lebovic DI, Mwenda JM, Chai DC, Santi A, Xu X, D'Hooghe T. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma receptor ligand partially prevents the development of endometrial explants in baboons: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Endocrinology* 2010;151:1846-52. doi: 10.1210/en.2009-1076.
 48. Chuang PC, Lin YJ, Wu MH, Wing LY, Shoji Y, Tsai SJ. Inhibition of CD36-dependent phagocytosis by prostaglandin E2 contributes to the development of endometriosis. *Am J Pathol* 2010;176:850-60. doi: 10.2353/ajpath.2010.090551.
 49. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:325-32. doi: 10.1093/humrep/den393.
 50. Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1695-703. doi: 10.1093/humrep/dep071.
 51. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
 52. Tariverdian N, Siedentopf F, Rucke M, Blois SM, Klapp BF, Kentenich H, et al. Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. *J Reprod Immunol* 2009;80:80-90. doi: 10.1016/j.jri.2008.12.005.
 53. Cassatella MA. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 1999;73:369-509.
 54. Riley CF, Moen MH, Videm V. Inflammatory markers in endometriosis: reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:877-81.
 55. Mueller MD, Mazzucchelli L, Buri C, Lebovic DI, Dreher E, Taylor RN. Epithelial neutrophil-activating peptide 78 concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 1:815-20.
 56. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, Yoshino O, Ito M, Hasegawa A, et al. Interleukin (IL)-17A stimulates IL-8 secretion, cyclooxygenase-2 expression, and cell proliferation of endometriotic stromal cells. *Endocrinology* 2008;149:1260-7.
 57. Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Kodama A, Hirota Y, Koga K, et al. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells. *Endocrinology* 2010;151:5468-76. doi: 10.1210/en.2010-0398.
 58. Steele RW, Dmowski WP, Marmar DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984;6:33-6.
 59. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Tice D. Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med* 1987;32:194-7.

60. Gleicher N, Dmowski WP, Siegel I, Liu TL, Friberg J, Radwanska E, et al. Lymphocyte subsets in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;63:463-6.
61. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994;159:7-14.
62. Witz CA, Montoya IA, Dey TD, Schenken RS. Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1994;32:173-9.
63. Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod* 1998;4:1150-6.
64. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999;5:642-50.
65. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Arici A. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 2002;66:1-5.
66. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;50:48-59.
67. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:1-10.
68. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN-beta 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 beta. *J Immunol* 1989;142:3134-9.
69. Betjes MG, Tuk CW, Struijk DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, et al. Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1993;168:1202-10.
70. Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997;67:1059-64.
71. Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N, Maheux R. Secretion of interleukin-6 by human endometriotic cells and regulation by proinflammatory cytokines and sex steroids. *Hum Reprod* 1996;11:2269-75.
72. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1118-22.
73. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000;73:205-11.
74. Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med* 2003;21:135-44.
75. Lebovic DL, Bentzien F, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1beta. *Mol Hum Reprod* 2000;6:269-75.
76. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996;2:40-5.
77. Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:173-82.
78. Yoshioka H, Harada T, Iwabe T, Nagano Y, Taniguchi F, Tanikawa M, et al. Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1088-94.
79. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1431-7.
80. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertil Steril* 1999;72:336-40.
81. Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E, Olive DL. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1201-5.
82. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:101-9.
83. Gazvani MR, Christmas S, Quenby S, Kirwan J, Johnson PM, Kingsland CR. Peritoneal fluid concentrations of interleukin-8 in women with endometriosis: relationship to stage of disease. *Hum Reprod* 1998;13:1957-61.
84. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:924-30.
85. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, Bahtiyar OM, Olive DL, Arici A. The peritoneal fluid levels of interleukin-12 in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:152-6.
86. Mazzeo D, Viganò P, Di Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina-Bordignon P. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:911-6.
87. Jolicoeur C, Boutouil M, Drouin R, Paradis I, Lemay A, Akoum A. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 in the endometrium of women with endometriosis. *Am J Pathol* 1998;152:125-33.
88. Akoum A, Jolicoeur C, Boucher A. Estradiol amplifies interleukin-1-induced monocyte chemotactic protein-1 expression by ectopic endometrial cells of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:896-904.
89. Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne JL, Schriock ED, Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1621-8.
90. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003;80:300-4.
91. Debrock S, De Strooper B, Vander Perre S, Hill JA, D'Hooghe TM. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 do not promote adhesion of human endometrial epithelial cells to mesothelial cells in a quantitative in vitro model. *Hum Reprod* 2006;21:605-9.
92. Cho SH, Oh YJ, Nam A, Kim HY, Park JH, Kim JH, et al. Evaluation of serum and urinary angiogenic factors in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:497-504.
93. Matalliotakis I, Neonaki M, Zolindaki A, Hassan E, Georgoulas V, Koumantakis E. Changes in immunologic variables (TNF-a, sCD8 and sCD4) during danazol treatment

- in patients with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1997;42:211-4.
94. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, et al. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:227-31.
 95. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocr Rev* 1992;13:18-32.
 96. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989;84:1470-8.
 97. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:220-3.
 98. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:778-82.
 99. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Müller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996;98:482-9.
 100. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. 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* 1996;81:3112-8.
 101. Li XF, Gregory J, Ahmed A. Immunolocalisation of vascular endothelial growth factor in human endometrium. *Growth Factors* 1994;11:277-82.
 102. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation* 1994;90:649-52.
 103. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett* 1995;372:83-7.
 104. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res* 2007;74:121-30.
 105. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:89-100.
 106. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2889-99.