



Konu Yazarı

Prof Dr A Sertaç BATIOĞLU

Yazışma adresi

Dr Zekai Tahir Burak
Kadın Sağlığı, Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
ANKARA

ENDOMETRİOZİS VE İNFERİLİTE

Endometriosis, pelvik ağrı ve infertilite ile seyreden, estrogen bağımlı, benign, kronik bir hastalıktır.

Pelvik endometriosisin prevalansı genel populasyonda %6-10'a iken, ağrı, infertilite veya herikisinin varlığında %35-50'ye ulaşmaktadır⁽¹⁻³⁾.

Hastalık genelde reproduktif yaş grubunda tanımlanır. Hastalığın tanımlanmasında Gold Standard, laparoskopi veya laparotomi ile cerrahi değerlendirilmiştir. Hastalığın yayılımını tanımlamak için skorlama geliştirilmiştir. (RAFS 1985) Şiddetli hastalık çoğu olguda yaygın pelvik yapışıklık ve pelvik anatomisinin distorsiyonuyla ağrı ve infertiliteye yol açmaktadır.

Endometriosis 1860 yılında tanımlanmasına karşın⁽⁴⁾, etyoloji ve patogenezi hala belirsizdir.

Endometriosis patogenezi dair teoriler

Retrograd menstruasyon/transplantasyon

Çölojik metaplazi

Hüresel immünite değişikliği

Metastaz

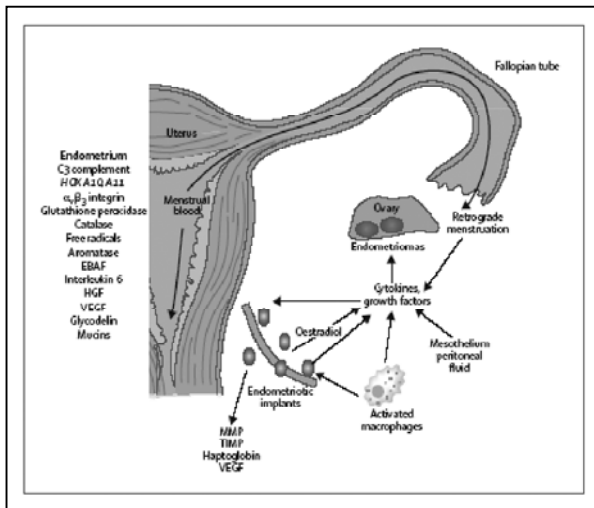
Genetik zemin

Çevresel faktörler

Spesifik Genler ve Çevre Arası Etkileşimi Yöneten Kalıtsal Multifaktöryel Geçiş

Patogenez

En yaygın kabul edilen teori 1920'lerde sunulan, hastalığın endometrial dokunun retrograd menstruasyon ile peritoneal kaviteye yayılımından gelişmesidir^(5,6). Hastalığın pelvisde varlığı, endometrial fragmentlerin periton epiteline tutunması, invazyonu, kan dolaşımının gelişmesi ve implantları temizleyemeyen suboptimal immun cevabın varlığı, implantların yaşaması ve üremesine bağlıdır.



Endometriosis patogenezi retrograd menstruasyon, hüresel ve biokimyasal gelişmeler Bu olaylar genetik, çevre ve immünolojik faktörlerden yapılabilmektedir. Retrograd menstruasyon/transplantasyon teorisi, daha sonraları, endometriosisli kadınlarda normale göre fazla menstrual kan ve endometrial doku fragmentleri⁽⁷⁾, yine daha sık endometrial ve myometrial kasılma dalgaları gözlenmesi ile⁽⁸⁾ destek bulmuştur. Baboonlarda serviks ligasyonu sonucunda Endometriosis gelişmektedir⁽⁹⁾. Dış genital obstruksiyonlu primer amenoreik kadınlarda da gözlenmektedir⁽¹⁰⁾.

Metastaz teorik olarak lezyonların pelvis ve dışına yayılmasıdır⁽¹¹⁾.

Coelomic epithelium metaplazisi, çevresel faktörlerin de indüksiyonu ile, primer olarak endometrioma formasyonu [endometrial doku içeren over yüzey epitelinin invazyonu, ile endometrial doku ile dōşeli ovarian kist formasyonu^(11,12) veya rektovajinal endometriosis oluşumu⁽¹³⁾ ile hastalığın patogenezi yer almaktadır.

Endometriosisli kadında endometriumun normalden farklı olduğu ileri sürülmektedir bu da ektopik hastalığın yerleşimini kolaylaştırıcı olmaktadır. Pek çok kadında retrograde menstruasyon olmasına karşın ancak %6-10 sında endometriosis gelişmesi bu görüşü desteklemekte. Hastalığın gelişimine etkiyen durumlar;

Genetik

Şiddetli endometriosisli kadında 1.derece akrabalarındaki risk normale göre 6 kat fazla olduğu, böylece endometriosisin, kalıtımla iletilebilirliği, ilk kez 20 yıl önce rapor edildi⁽¹⁴⁾. Ailevi birikim; klinik gözlem^(14,15), ve topluma dayanan⁽¹⁶⁾ örnekler ile ikiz çalışmalarında⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ gösterildi.

Özellikle hastalığın farklı evreleri mevcut ve tanısı cerrahi konulabiliyorsa, kompleks geçişlerin genetik ayırımı zorluk arzemektedir.

“International Endogene Study Group” kalıtsal iletim araştırmalarını, etkilenmiş kişide anlamlı gen paylaşımının polimorfik mikrosatellit markerlarını genome-wide scanning kullanarak yürütmektedir⁽²⁰⁾.

Çeşitli araştırmacılarca, Linkage analiz ve etkilenmiş kardeşlerin vurgulanması ile, potensiyel biyolojik geçerliliği olan aday genler tebliğ edilmiştir (panel 2)⁽²¹⁻²⁷⁾.

Bunların bazısı, çevresel uyaranlara duyarlılığın nedeni olarak, detoksifikasyon enzimlerindeki anormallikleri vurgulamaktadır.

Bu genler ayrıca malign transformasyonla da ilgilidir (Tümör supresör genler) İnsan dışı primatlarda kuvvetli bir ailevi eğilim rapor⁽²⁸⁾ edilmesi hastalığın genetik predispozisyonunu desteklemektedir.

Tanısal ve genetik screen aracı olarak "Singlenukleotid polimorfizm taramasının", kullanılması ile şimdi insan genomu çözmektedir.

Endometriosisse duyarlılık ve aday genler

Cytochrome P450 1A1

N-acetyl transferase 2

Glutathione-S-transferase M1, T1

Galactose-1-phosphate uridyl transferase

Oestrogen receptor

Progesterone receptor

Androgen receptor

PTEN

p53

Peroxisome proliferator-activated receptor _2 Pro-12-

Ala allele

Çevresel faktörler

İnsan dışı primat modeli endometriozis gelişiminde çevresel faktörler ile onların potansiyel etkisi hakkında önemli veri sağlamıştır. Örneğin, bütün vücuda proton radyasyonu verilen rhesus maymunlarında kontrolden daha yüksek endometriozis gelişmiştir. (53% vs 26%)⁽³⁰⁾. Gene, 4 yıl günde 5-25 ppm dioxin verilen rhesus maymunlarında evrelemede doza bağımlı endometriozis gelişmiştir⁽³⁰⁾. Bir raporda, dünyada en çok dioxin kirliliği ile , hem en yüksek endometriozis insidansı hem de en yüksek şiddetli-endometriozis prevalansının Belçika'da olduğunun yayınlamasıyla, başlangıçta bu deney sonucunun kadınlarda da geçerli olabileceği epidemiyolojik olarak inandırıcı gelmiştir⁽³¹⁾. Fakat daha sonra İtalya ve Belçika'dan iki prospektif çalışma dioxine maruz kalan kadınlarda endometriozis risk artışının önemli olmadığını tespit ettiler^(32,33).

Bugün, estrogen benzeri bileşiklerin suçlanmasına karşın, bir grup kimyasalın endometriozis riskini belirleyen epidemiyolojik çalışma yoktur⁽³⁴⁾.

Belirgin bir bağlantının bulunamaması şaşırtıcı değildir, çünkü insanlar, doz, etkilenme zamanı (in utero, çocukluk, peripuberte, erişkin), etkilenme yolu, ve diğer kimyasallarla sinerji⁽³⁴⁾ gibi değişen etki mekanizmaları ile hepsi tek bir genetik zemini zorlayan kimyasalların pekoğuna maruz kalmaktadır.

1990 larda ABD'de CDC tarafından sağlığı

etkileyebilecek kimyasallara maruz kalınımına dair geniş bir çalışma ele alındı⁽³⁵⁾.

Kozmetik, tırnak cilası, plastikler, günlük kullanım malzemelerindeki kimyasalların endometriozisle ilişkisi belirlenemedi.

CDC tarafından yönetilen başkibir araştırmada ise 2 yıl boyunca 2500 kişide 145 kimyasalın biomonitorizasyonu yapılıyor⁽³⁵⁾.

Burada enbüyük güçlük , verileri hastalık riski ile ilişkilendirmektir.

Sağlık üzerine etkisinin ispatlanması uzun bir süreç gerektirmektedir.Yakın dönem incelemeler toksik kimyasallar ve yaşam tarzının üreme sağlığı üzerine rollerini azımsamaktadır^(36,37).

İmmünite

İmmün sistemin endometriozis patogeneğinde rolü olduğu düşünülmektedir, Peritonda uygun bir immün sistem kontrolunun olmaması hastalık nedeni olabilir. Endometriozisli kadınlarda fagositik aktivitede azalmaya rağmen sitokin üretim artışı peritoneal makrofajların aktivasyonu gözlenmektedir^(38,39). Sharpe-Timms'in endometriotik epitelyal hücrelerde "proteomics approach of two-dimensional gel electrophoresis" yöntemi kullanarak bulduğu Endo I , ötopik endometrium epitelinde görülmemektedir⁽⁴⁰⁾.

Bu protein, yapısal olarak haptoglobine benzer. Peritoneal makrofajlara bağlanan protein interlökin 6 üretimini artırır, tutunmayı bloke ederek makrofaj fagositik kapasiteyi azaltır⁽⁴¹⁾. IL 6 endometriotik Endo I üretimini artırır⁽⁴²⁾.

Bu bulgular, biraraya getirilince, bu haptoglobinin endometriozisli kadınlarda immün sistem yetersizliğinde rolü olduğunu desteklemektedir. Ağrı ve infertilitenin tedavisinde potansiyel hedefin, haptoglobinin etkilerinin inhibisyonu olacağı ileri sürülmektedir. Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda 'natural-killer- cell' aktivitesinde yetersizlik belirtileri bulunmaktadır, ektopik dokuya sitotoksik etki azalmaktadır⁽⁴³⁾.

Endometrizisli kadınlarda peritoneal sıvıda yüksek yoğunlukta sitokinler, growth faktörler, anjiogenik faktörler (VEGF) içerir bunlar lezyonların kendisinden, makrofajlar ve diğer immün hücrelerin sekresyonlarından, ovulasyonla follükül rüptüründe follüküler sıvıdan gelişir⁽⁴³⁻⁴⁶⁾.

Endometriotik lezyon gelişince ,birkaç proinflamatuvar moleküller üretir. Sitokinler (IL 1 ve 8, TNF ve interferon) kemotaktik faktör etkisiyle makrofaj ve T lenfositlerin

peritona göçüşünü sağlar. Bu immün hücreler endometriozis beraberindeki enflamatuar cevabı yönetir RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted) monositler ve lenfositler için potent bir kimyasal çekicidir. Peritoneal sıvıdaki yoğunluğu endometrizisde artar ve hastalığın şiddeti ile korelidir.

“monocyte chemoattractant protein 1” konsantrasyonu yine peritoneal sıvıda artmış olup endometriozisli kadınların peritonunda yüksek orandaki aktive makrofajların sorunlusudur.

Bazı araştırmalar peritoneal sıvının lipid peroksidasyon ile endometrial depositlerin gelişiminin aktif destekleyicisi olduğunu vurgulamaktadır^(47,48).

Bu oksidanlar endometrial hücre gelişimini uyarmaktadır. lipid peroksidasyonu ile TNF ve IL6 dahil olmak üzere bazı sitokinler; antioksidanlar veya bunların aksiyonlarının blokajı yöntemiyle , tedavi hedefi gösterilmektedir.

“peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) _2” bağlayan Thiazolidinedione’ler endometriozisli fare modelinde monosit göçünü inhibe eder⁽⁴⁹⁾.

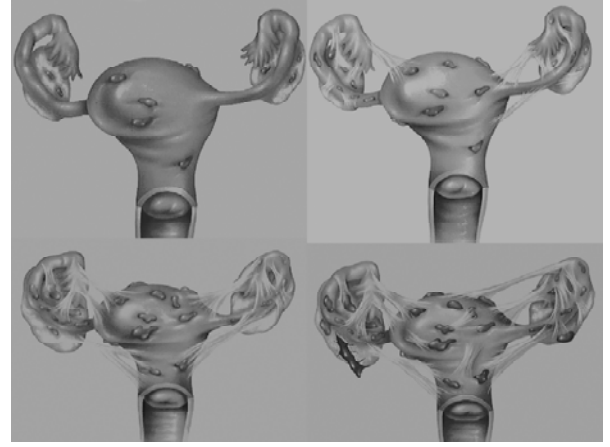
Thiazolidinedioneler ayrıca bu modelde enflamatuar peritoneal hücrelerin birikimini inhibe eder⁽⁵⁰⁾. Bu ilaçlar tip 2 DM tedavisi için kullanılır immünosupresif etkisi vardır.

Farede bulunan inhibisyon kadınlarda da görülürse yeni bir endikasyon oluşacaktır.

Bazı endometriozisli kadınlarda “PPAR_2 Pro-12-Ala “ polymorphismi rapor edilmiştir⁽⁵¹⁾.

Endometriozisin otoimmün etyolojisine dair hipotezler, artmış poliklonal B hücre aktivitesi, B ve T hücre fonksiyon bozukluğu, ailevi geçiş^(27,52), yüksek B ve T hücre sayıları⁽⁵⁴⁾ ve azalmış naturel killer cell aktivitesi (43,52) hakkındaki raporlarla kurulmaktadır. Ayrıca yüksek serum IgG, IgA, ve IgM otoantikör ile endometrium otoantikörleri konsantrasyonları rapor edilmiştir.^(55,56) Atopik hastalıklara eğilim vardır^(57,58). “US Endometriosis Association and the US National Institutes of Health” tarafından yapılan bir taramada yüksek oranda otoimmün ve endokrin (fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, Sjögren’s syndrome, ve hypothyroidism) ve atopik hastalıklar (allergies, asthma, ve eczema) bulunmuştur⁽⁵⁹⁾.

Endometriozis-Evreleme



Endometriozis nedenli infertilite

- 1- Ovaryan ve tubal fonksiyon bozukluğu
Anatomik distorsiyon ve tubal tıkanıklık
Ovulatuar yetmezlik
Folikül gelişim bozukluğu
LUF
Hiperprolaktinemi
Luteal faz defekti
- 2- İmmunolojik defekt
Otoimmünite
Antiendometrial Ab
- 3- Peritoneal sıvı değişiklikleri
Aktive makrofajlar
Sitokinler

Endometriozis ve İnfertilite

Endometriozis üzerine yapılan bazı hayvan çalışmaları ile hastalardan elde edilen veriler gebelik oranlarına olumsuz etkiyi vurgulamaktadır .

Beyaz Yeni Zelanda tavşanı, sağ uterin horn eksize edilerek, pelvik peritoneal yüzeye ,çalışma grubuna 25mm2 endometrial implant , kontrol grubuna adipoz doku suture ediliyor. 25 gün sonra staging işlemi yapıldığında, barsak ve pelvik organlar arasında adezyon, çalışma grubunun tamama yakınında, kontrolün %13’ünde gözleniyor.

14 gün sonra HCG+ IUI yapılinca, kontrol grubunun %75’ine karşın çalışma grubunda %15 gebelik elde ediliyor⁽⁶⁰⁾.

Maymunlarda ,cerrahi olarak endometriozis indüksiyonuna karşın kontrol grubuna adipoz doku otogrefti uygulanıyor. Kontrol ve minimal endometriozis grubunda,%42 ve %35 PR oluşurken, advanced

endometriozis grubunda oran %12. Ovaryan adezyonların varlığında, PR %0. gözleniyor. Advanced endometriozisle birlikte olan major pelvik adezyonlar; oosit salınımını bozarak, peritoneal kaviteye sperm girişini engelleyerek, tubanın oosit tutulumunu inhibe ederek fekundabiliteyi düşürmektedir⁽⁶¹⁾.

Endometriozisin kadında fekundabiliteyi azalttığına dair hipotez, bilimsel kurallara göre dizayn edilmiş çalışmalarda kanıtlanamamaktadır.

Birçok olası mekanizma infertilite ile endometriozis ilişkisini vurgulamaktadır. (Panel 3) İleri evre endometriozisde (evre III ve IV) adezyonlar overlerden oosit serbestleşmesini ve tubal oosit yakalanmasını inhibe etmektedir. Erken evre endometriozisde de (evre I ve I) fekundabilite azalmıştır, fakat endometriozisin infertilite sebebi olması belirgin değildir. Endometriozisli kadında, özellikle erken evrede peritoneal, tubal ve endometrial fonksiyon bozuklukları fertilitiyi inhibe etmektedir

ART konusundaki bazı çalışmaların endometriozisli kadınlarda gebelik oranları için normale yakın oranlar vermesine rağmen, bir meta analiz endometriozisde gebelik oranını tubal faktöre göre yarıya yakın düşük göstermektedir⁽⁶²⁾.

IVF tedavi sonuçları , ileri evre endometriozisli hastalarda zayıf over rezervi, düşük oosit ve embryo kalitesi, ve düşük implantasyon oranı ileri sürmektedir (12,63).

Endometriozisli kadında yüksek sitokin, growth faktör ve makrofaj konsantrasyonlarıyla peritoneal sıvısının sperm fonksiyonlarına toksik ,embryo gelişimine olumsuz etkili olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

Endometriozisli periton sıvısı tavşan, fare ve hamsterlerde implantasyon oranlarını azaltmaktadır^(68,69).

Bu popülasyonda infertilite nedeni olarak , anormal ötopik endometrium ve implantasyon bozukluğu görüşü artmaktadır. Ayrıca siklusun farklı zamanlarında ötopik ve ektopik endometriumda aberan gen ve gen ürünü üretimi birikimi, infertilite ve hastalığın gelişimi ile ilgili olabilir.

Endometriozisde fekundabiliteyi arttırmak için kullanılan çeşitli tedavi önerileri:

- 1) Endometriotik implantları inaktive etmek için GnRha ve danazol gibi ilaçlarla ovaryan fonksiyonun hormonal supresyonu
- 2) Endometriotik lezyon ve adezyonların cerrahi tedavisi
- 3) Ampirik ovaryan hiperstimülasyon (klomifen veya gonadotropinler ile + intruterin inseminasyon)
- 4) ÜYTE

Birçok klinik çalışmada, endometriotik lezyonların hormonal tedavisinin infertil kadında fekundabilite oranını arttırmadığı rapor edilmektedir.

Bir çalışmada evre I ve II endometriozisli, ilki 6 ay GnRH-a (Buserelin) diğeri ilaçsız iki gruba randomize edildiğinde, ortalama 18 ay takip sonucunda , 1 yıllık gebelik oranı buserelin grubunda % 30, kontrol grubunda %37 bulunmuş⁽⁷¹⁾. İki yıllık gebelik oranı buserelin grubunda %61, kontrol grubunda %60 Fekundabiliteyi hesaplarken 2 yıllık istatistikî gebelik oranları kulanılarak, siklus başına gebelik oranları her iki grupta %4 bulunmuş. Eldeki datalarda erken evre endometriozis ve infertilitede hormon tedavisinin fekundabiliteyi düzeltmediği vurgulanmaktadır⁽⁷²⁾.

Gözlemsel çalışmalara dayanarak ileri evre endometriozisde infertilite erken evreye göre daha belirgindir⁽⁷³⁾. Cerrahi tedavi sonuçları da daha yüz güldürücüdür⁽⁷⁴⁾.

İnfertilite ve erken evre endometriozisde cerrahi tedavinin fekundabilite üzerine etkisi

Bu konudaki yaklaşımlar tartışmalıdır. Marcoux ve ark⁽⁷⁵⁾. yayınlarında , evre I ve II de cerrahi tedavinin (elektrosurgical ablasyon ve eksizyon) infertil kadında fekundabiliteyi arttırdığını vurgulamakta. Araştırmacılar evre I ve II, 341 hastayı yalnız diagnostik laparoskopi ve diagnostik laparoskopi + lezyonların cerrahi rezeksiyon ve/veya ablasyonu şeklinde iki gruba randomize ettiklerinde 36 haftalık takip sürecinde fekundabilite L/S grubunda siklus başına %2.4, cerrahi grupta %4.7 görüldü. (p<0.006) Kümülatif gebelik oranı da %18 e karşın %31 bulundu. Bu yayın erken evre endometriozisde cerrahi tedavinin fertilitiyi düzelttiğini ileri sürmektedir. Dahaküçük ölçekli başkibir prospektif kontrollü çalışma bu bulguları destekleyemedi⁽⁷⁶⁾.

Birçok çalışma ampirik ovarian stimülasyonun fekundabiliteyi arttırdığını ileri sürmektedir. Fedele ve ark⁽⁷⁷⁾ evre I ve II endometriozisli 40 hastayı HMG ile ovarian stimülasyon + IUI veya tedavisiz gruba randomize ederek incelediler. Tedavisiz grupta siklus başına gebelik oranı % 4.5 iken hMG+IUI da %15 (p<0.05) olması, infertilite ve erken evre endometriozisde ovarian stimülasyon kullanarak fekundabilitenin attığını vurgulamaktadır. Benzer sonuçlar the National Institute of Child Health and Human Development⁽⁷⁸⁾ tarafından yürütülen bir çalışma ve diğerrandomize çalışmalarda da gözlenmiştir⁽⁷⁹⁾. Bu tedavinin olumsuz yönü multiple gebeliklerin artmasıdır. Bu konuda IVF teorik olarak

daha fazla kontrol sağladığı için daha uygun çözüm olabilecektir.

Bir küçük randomize çalışmada⁽⁸⁰⁾ IVF-ET'nin infertiliteye etkisi üzerine 20 kadında IVF veya beklentisel yaklaşıma randomize edilince, beklentisel grubun hiçbirinde gebelik gelişmezken IVF-ET grubunda 15 kadının 5'i hamile kalıyor. Çalışmanın küçük örnekleme olması yüzünden bu çalışma bir yorum için istatistiki güce ulaşamaz.

ART üzerine çalışmalar endometriozisde normale göre daha yüksek gebelik kayıpları oranları, preterm doğum komplikasyonları, intrauterin gelişme geriliği, ve preeklampsi gibi kötü gebelik seyri göstermektedir⁽¹²⁾.

Bu olumsuz seyrin gebelikte endometrial düzensiz damarlanmayla beraber suboptimal implantasyon işlevi veya immün fonksiyon bozukluğu sonucu olduğu belirgin değildir.

Endometriozis öykülü ART gebeliği olan kadın, potensiyel komplikasyonların bilinciyle bir bakım gerektirir.

SONUÇ

Bilimsel kurallara göre dizayn edilmiş klinik çalışmalarda endometriozis infertilite ilişkisi tartışılmalı ola dursun, klinisyenler endometriozis ve infertiliteyle başvuran hastalara düzenli olarak ampirik tedavi vermeyi sürdürmektedir.

Bugün için uygulamalarda olan, tedaviye ait Algoritmeler aşağıda özetle verilmiştir

Erken evre endometriozisin Tedavisi

1. Çiftin infertiliteye yönelik bütün nedenlerini belirle ve tedavi et. Erkek faktörünün katılımını belirle
2. Kadın 32 yaşın altında ise beklentisel yaklaşım ya da idrar LH veya BBT kartı kullanarak zamanlanmış ilişki düşün. 32 yaşın üstünde ise beklentisel yaklaşım ve zamanlı ilişki düşün veya hemen 3. adıma geç
3. IUI ile beraber veya tek başına CC tedavisi
4. IUI ile beraber veya tek gonadotropin tedavisi
5. IVF

İleri Evre Endometriozis Tedavisi

1. Bütün reversible infertilite nedenlerini belirle ve tedavi et
2. Endometrioma varsa cerrahi tedaviyi değerlendir
3. Major elvik adezyonlar varsa daha önce infertilite cerrahisi geçirmemişse, konservatif cerrahi prosedürü değerlendir adezyonları endometriotik implantları

rezeke et ve pelvik anatomiye restore et

4. IUI ile beraber veya tek CC'yi değerlendir
5. IUI ile beraber veya tek gonadotropin tedavisi
6. IVF

KAYNAKLAR

1. Snesky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980;17: 573–576.
2. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984;6:167-191.
3. Cramer DW. Epidemiology of endometriosis in adolescents. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss, 1987:5-8.
4. Von Rokitsansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus and ovarilsarcomen. *Z Ges Aerzte Wein* 1860;37:577–593.
5. Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. *Boston Med Surg J* 1922;186:445–473.
6. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gynecol* 1927;14:442–469.
7. Halme JA, Hammond MG, Hulka JF, Raj S, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:333-337.
8. Salamanca A, Beltran E. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:193-195.
9. De Hooghe TM. Clinical relevance of the baboon as a model for the study of endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:613–625.
10. Nunley WC Jr, Kitchin JD III. Congenital atresia of the uterine cervix with pelvic endometriosis. *Arch Surg* 1980;115:757-758.
11. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:233-244.
12. Brosens I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004;81:1198-1200.
13. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-595.
14. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis, I: genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-331.
15. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:32-34.
16. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod*

- 2002;17:555-559.
17. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:59-62.
 18. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997;68:941-942.
 19. Treloar SA, O'Connor DT, O'Connor VM, Martin NG. Genetic influences on endometriosis in an Australian twin sample. *Fertil Steril* 1997;71:701-710.
 20. Treloar S, Hadfield R, Montgomery G, et al. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:679-685.
 21. Kennedy S, Bennett S, Weeks DE. Affected sib-pair analysis in endometriosis. *Human Reprod Update* 2001;7:411-418.
 22. Kennedy SH. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Sem Reprod Med* 2003;21:111-118.
 23. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000;6:37-44.
 24. Bischoff FZ, Marquez-Do Dom Dang D, Carson SA, Buster JE, Simpson JL. NAT2 and GST M1 DNA polymorphisms: increased GSTM1 (active) genotype in endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77(suppl 1):S17.
 25. Nakago S, Hadfield RM, Zondervan KT, et al. Association between endometriosis and N-acetyl transferase polymorphisms in a UK population. *Mol Hum Reprod* 2001;7:1079-1082.
 26. Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001;22:63-65.
 27. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy S. What makes a good case control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:1415-1423.
 28. Zondervan KT, Weeks DE, Colman R, et al. Familial aggregation of endometriosis in a large pedigree of rhesus macaques. *Hum Reprod* 2004;19:448-455.
 29. Fanton JW, Golden JG. Radiation-induced endometriosis in *Maccaca mulatta*. *Radiat Res* 1991;126:141-146.
 30. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, et al. Endometriosis in rhesus monkeys (*Maccaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21:431-441.
 31. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, et al. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994;9:1001-1010.
 32. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. The risks of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-controlled study of infertile women. *Hum Reprod* 2001;16:2050-2055.
 33. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002;110:629-634.
 34. Myers JP, Guillette LJ Jr, Palanza P, Parmigiani S, Swan SH, von Saal FS. The emerging science of endocrine disruption. Science and Culture Series. International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies. 28th Session, 2003, Erice, Italy.
 35. Stokstad E. Pollution gets personal. *Science* 2004;304:1892-1894.
 36. Sharpe RM, Franks S. Environment, lifestyle and infertility-an inter-generational issue. *Nat Med* 2002;suppl 8:s33-40.
 37. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, von Saal FS. Large effects from small exposures, I: mechanisms for endocrine disrupting chemicals with estrogen activity. *Environ Health Perspect* 2003;222:994-1006.
 38. Leibovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
 39. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of the peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998;4:741-751.
 40. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod* 1998;58:988-994.
 41. Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2553-2561.
 42. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA, Piva M, Horowitz GM. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:810-819.
 43. Oosterlynck DJ, Comillie 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.
 44. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation, and clinical implication. *Front Biosci* 2002;1:e91-115.
 45. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002;123:217-226.
 46. Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis: clinicopathological implications. *Minerva Ginecol* 2004;55:333-345.
 47. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001;955:183-200.
 48. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:861-870.
 49. Hornung D, Waite LL, Ricke AE, Bentzien F, Wallwiener D, Taylor RN. Nuclear receptors PPAR- α and γ have opposing effects on monocyte chemotaxis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3101-3114.

50. Hornung D, Chao VA, Wallwiener D, Taylor RN. Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation. *Gynecol Obstet Invest* 2003;55:20-24.
51. Dogan S, Machicao F, Wallwiener D, Haering H-U, Diedrich K, Hornung D. Association of peroxisome proliferators-activated receptor α 2 Pro-12-Ala polymorphism with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81:1411-1412.
52. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001;76:223-240.
53. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Tice D. Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med* 1987;32:194-197.
54. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987;70:115-122.
55. Wild RA, Shivers CA. Antiendometrial antibodies in patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;8:84-86.
56. Grossinkinsky CM, Halme J. Endometriosis: the host response. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:701-713.
57. Blumenthal RD, Samoszuk M, Taylor AP, Brown G, Alisauskas R, Goldenberg DM. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol* 2000;156:1581-1588.
58. Hornung D, Dohrn K, Sotlar K, et al. Localization in tissues and secretion of eotaxin by cells from normal endometrium and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2604-2608.
59. 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;17:2715-2724.
60. Schenken RS, Asch RH. Surgical induction of endometriosis in the rabbit: effects on fertility and concentrations of peritoneal fluid prostaglandins. *Fertil Steril*. 1980 Dec;34(6):581-587.
61. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: measurement of peritoneal fluid prostaglandins. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Oct 15;150(4):349-353.
62. Barnhart KT, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2002;77:1148-1155.
63. Olivennes F. Results of IVF in women with endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32:S45-47.
64. Aeby TC, T Huang, RT Nakayama. The effect of peritoneal fluid from patients with endometriosis on human sperm function in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1779-1783
65. Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1986;44:678-683.
66. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. *Fertil Steril* 1996;66:787-792.
67. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:265-270.
68. Illera MJ, Yuan L, Stewart CL, Lessey BD. Effect of peritoneal fluid from women and endometriosis on implantation in the mouse model. *Fertil Steril* 2000;74:41-48.
69. Hahn DW, Carraher RP, Foldesdy RG, McGuire JL. Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1109-1113.
70. Hughes, E.G., D.M. Federokow & J.A. Collins. 1993. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil. Steril.* 59:963-970.
71. Fedele, L., F. Parazzini & E. Radici. 1992. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166:1345-1350.
72. Barbieri, R.L. 1996. Medical treatment of infertility associated with minimal to mild endometriosis. *Int. J. Fertil.* 41:276-278.
73. Thornton, J.G., S. Morley, J. Lilleyman et al. 1997. The relationship between laparoscopic disease, pelvic pain, and infertility: an unbiased assessment. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 74:57-62.
74. Adamson, G.D. & D.J. Pasta. 1994. Surgical treatment of endometriosis associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171:1404-1405.
75. Marcoux, S., R. Maheux & S. Berube. 1997. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis: laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 337:217-222.
76. Parazzini, F. 1999. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum. Reprod.* 14:1332-1334.
77. Fedele, L., S. Bianchi, M. Marchini et al. 1992. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil. Steril.* 58:28-31.
78. Guzick, D.S., S.A. Carson, C. Coutifaris et al. 1999. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N. Engl. J. Med.* 340:177-183.
79. Tummon, I.S., L.J. Asher, J.S. Martin & T. Tulandi. 1997. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil. Steril.* 68:8-12.
80. Soliman, S., S. Daya & J. Collins. 1993. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment of infertility. *Fertil. Steril.* 59:1239-1245.