

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSLİ HASTALARDA AROMATAZ GEN POLİMORFİZMİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet SAV

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT**

ŞANLIURFA-2009

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİOZİSLİ HASTALARDA AROMATAZ
GEN POLİMORFİZMİ**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet SAV

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT

ŞANLIURFA-2009

Mehmet SAV

Kadın Doğum

UZMANLIK

ŞANLIURFA -2 009

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak geçirdiğim eğitim süresinin tamamlanmasına az bir süre kala, uzmanlık tezi olarak hazırladığım çalışmamı sunarken; eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, beni teşvik edip yönlendiren, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime, uzmanlık tezimin konusunun seçimine ve hazırlanmasına yaptıkları katkılarından dolayı hocam sayın Doç. Dr. Fatma Ferda VERİT e, yaptığım çalışmalarım da her zaman destek, ilgi ve anlayış gördüğüm, yetişmemde büyük katkıları olan hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hakan CAMUZCUOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Harun TOY, Yrd.Doç.Dr. Mehmet VURAL'a teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin yürütülmesinde çok değerli zamanını bana ayıran değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Fuat DİLMEÇ' e teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık süresince benimle birlikte aynı kaderi paylaşan değerli arkadaşlarım Dr. Halef AYDIN, Dr. Burak SEZGİN, Dr. Çetin ÖCAL, Dr. Mahir AKKUŞ, Dr. Esmâ ÖZTÜRK DEVECİ, Dr. Eyüp Süer TİMUR ve Dr. Mahmut AKSİN 'e teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bulunduğum konuma gelmemi sağlayan, her zaman yanımda olan ve manevi güç veren eşim Hayriye SAV' a minnetarlığımı sunarım.

Tezin yapılmasında destek olan kuruluşlar: Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Kurumu

Dr. Mehmet SAV
ŞANLIURFA-2009

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV
ŞEKİLLER	V
TABLolar.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ENDOMETRİOZİSİN TANIMI	3
2.2. ETYOLOJİ	4
2.3. PATOLOJİ	9
2.4. PREVELANS	9
2.5. ENDOMETRİOZİSTE EVRELEME.....	10
2.6. SEMPTOMLAR.....	11
2.6.1. Endometriozis ve Pelvik Ağrı	11
2.6.2. Endometriozis ve Infertilite	11
2.7. TANI.....	12
2.8. TEDAVİ	13
2.8.1. Medikal Tedavi.....	13

2.8.2. Cerrahi Tedavi	15
2.9. ÖSTROJEN BİYOSENTEZİ VE METABOLİZMASI.....	16
2.10. MÜLLERYAN KAYNAKLI DOKULARDA AROMATAZ EKSPRESYONU	16
2.11. ENDOMETRİOZİS VE AROMATAZ AKTİVİTESİ.....	17
2.12. ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZİNDE GENETİĞİN ROLÜ	18
2.13. ENDOMETRİOZİSTE CYP19A1 GEN POLİMORFİZMİ	20
3. MATERYAL METOD.....	22
3.1. KAN ÖRNEKLERİ.....	22
3.2. DNA İZOLASYONU.....	22
3.3. PRİMERLER.....	22
3.4. PCR (POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU).....	23
3.5. RFLP ANALİZİ	23
3.6. ELEKTROFOREZ	24
3.7. DEĞERLENDİRME	24
3.8. DİĞER BİLGİLER.....	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
7. KAYNAKLAR.....	34

SİMGELER ve KISALTMALAR

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase chain reaction)

Aromatase P450 : P450arom

Östrodiol : E2

Östron : E1

Testosteron : T

Androstenedione : A

Restriction Fragment Length Polymorphism : RFLP

Gonadotropin Releasin Hormon : GnRH

AromatazP450 : P450arom

ŞEKİLLER

sayfa

Şekil I: *CYP19A1* geni c.115T>C polimorfizmi tetra-primer ARMS-PCR profili. 24

Şekil II: *CYP19A1* geni c.240A>G polimorfizmi tetra-primer ARMS-PCR profili 25

TABLolar

1. *CYP19A1* geni üzerinde seçilen primer dizileri 23
2. Çalışmada kullanılan hastaların demografik özellikleri 27
3. Endometriozisli hastaların evrelere göre dağılımı 27
4. Endometriozisli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda *CYP19A1* gen polimorfizmlerinin dağılımı. 28

ÖZET

Endometriozis, endometrial glandların ve stromanın pelvik peritonda ve diğer uterus dışı alanlarda bulunmasıdır. Endometriozis doğurganlık çağındaki kadınların %5-15'inde görülmektedir. Kadın sağlığı açısından önemi; infertilite, dismenore, disparoni ve abdominal ağrı ile ilişkili olmasıdır.

Endometriozisin kesin patofizyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Etiyolojide, en çok vurgulanan faktör retrograd menstruasyon teorisidir. Ancak endometriozisin gelişimi için menstrual artıkların temizlenmesinde olabilecek immünolojik veya genetik bozukluklar bu hastalığa karşı yatkınlığa yol açabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla yapılan çalışmalar sonucu, androjenlerin östrojen türevlerine çevrilmesinde görev yapan aromataz enzimine ait genetik anomaliler günümüzde endometriozisin patofizyolojisinde ilgi odağını oluşturmuştur. Androstenedion ve testosteronun, östron ve östradiole dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi vücudun birçok dokusunda bulunmuştur. Aromataz enziminin patogenezdeki rolü; adenomyozis, meme kanseri, endometrium kanseri, over kanseri ve uterin myomlar gibi östrojen bağımlı hastalıklarda da gösterilmiştir. Ovaryan ve peritoneal endometriozise farklı patogenetik mekanizmalar neden olabilir.

Çalışmamızda; endometriozisin oluşumu ve ilerlemesinde rol alabilecek genetik faktörlerden *CYP19A1* gen polimorfizmlerini araştırmayı amaçladık. Endometriozisin oluşumunda en çok hormonal ve genetik faktörler suçlanmaktadır. *CYP19A1* geninin kodladığı aromataz enzimi androjenlerin östrojene dönüşümlerini katalize eder. Son zamanlarda özellikle genetik sistemde *CYP19A1* gen polimorfizmleri endometriozis ile ilişkisi popüler olması bizi böyle bir çalışmaya teşvik etmiştir.

Bu çalışmada; tanıları patolojik, laparoskopik veya laparotomi ile tanı konulmuş 52 endometriozisli vaka, hasta grubunu oluşturuldu. Herhangi bir jinekolojik nedenle laparaskopi veya laparotomi ile opere olup endometriozis saptanmayan 52 hasta kontrol grubuna dahil edildi. Gruplar; *CYP19A1* geni 115T>C ve 240A>G polimorfizmleri karşılaştırıldı. Hastalardan alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu sonrası gen polimorfizmlerinin varlığı değerlendirildi.

Sonuç olarak; her iki grup arasında 115T>C ile 240A>G polimorfik noktalarını çalıştık. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında her iki gendeki polimorfizmlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. 115T>C gen noktasında TT (Homozigot Normal) 49 (94.2%) endometriozisli hasta varken, kontrol grubunda 50 (%96.2) hasta homozigot normal bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Aynı şekilde 240A>G polimorfik noktasında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Endometriozis, *CYP19A1*, 115T>C, 240A>G, Aromataz.

SUMMARY

The Gene Aromatase Polymorphisms of the Patients Endometriosis

Endometriosis, is the location of endometrial glands and stroma on pelvic peritoneum and the location of out of uterus. Endometriosis, can be seen women in fertility age with 5-15%. Its importance for women's health, infertility, dysmenorrhea, dyspareunia and is associated with abdominal pain. Precise pathophysiology of endometriosis is not clearly explained yet. A the most emphasised factor in etiology of endometriosis is retrograde menstruation theory. However, for the development of endometriosis, it has been thought during clearing of menstrual wastes possible immunological or genetic abnormalities cause this disease predisposition. As a results of these researches, aromatase which translate androgens into estrogen, genetic abnormalities of this enzyme has great attention in endometriosis pathophysiology today. The aromatase enzyme provides transformation of androstenedione and testosterone to estrone and estradiol has been found most of tissues of human body. The role of aromatase in the pathogenesis also has been displayed in estrogen dependent diseases, such as adenomyosis, breast cancer, endometrium cancer, ovarian cancer and uterine myomas. Different pathogenetic mechanisms may cause peritoneal and ovarian endometriosis.

In this study; it was aimed to research *CYP19A1* gene polymorphisms which may have a genetic factors role in the formation and progress of endometriosis. Hormonal and genetic factors are the most suspected factors in the formation of endometriosis. The enzyme aromatase that encoded by gene *CYP19A1* gene catalyze the conversion of androgens into estrogen. Recently, especially in genetic systems, *CYP19A1* gene polymorphisms association with endometriosis is very popular, so we have such an incentive to work.

In this study, the patient group created with 52 endometriosis cases that diagnosed by laparoscopy, laparotomy or pathological. 52 patients are included to control group that operated with any gynecologic reason by laparoscopy or laparotomy without endometriosis. Groups were compared to *CYP19A1* polymorphic point 115T>C and 240A> G polymorphisms. By taking peripheral blood samples from patients, the gene presence of gene polymorphisms were evaluated after DNA isolation.

As a result, between both group 115T>C and 240A>G polymorphic points were studied. There was no significant relation between patient and control group by means of both gene polymorphism statistically. While, 49 (94.2%) endometriosis patient with 115T>C polymorphic point were TT (Homozygote Normal), in control group it was determined 50 (%96.2) patient as a homozygote normal. There was no significant relation between two group statistically. There is no significant relation between patient and control group for gene polymorphism of 240A>G statistically.

Key words: Endometriosis; *CYP19A1*, 115T> C; 240A> G, Aromatase.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışında yerleşimi olarak tanımlanır. Endometriozis progresif bir hastalık olup hasta ve klinisyen açısından zor bir problemdir¹.

Reprodüktif dönemdeki kadınların % 5-15'nde endometriozis hastalığı görülür ve bunların % 40'ı infertilite nedeni ile sıkıntı yaşamaktadır. Bu yüzdeler rakamlara dönüştürüldüğünde aslında sayının fazla olduğunu görüyoruz. Endometriozis patogenezi açıklamak için birkaç teori öne sürülmüş ama hiç biri tek başına yeterli olamamıştır. Sampson tarafından ortaya atılan retrograd menstruasyon teorisi, ilk tarifi yapılabildiği 80 yıl geçmesine rağmen, insidansı böylesi yüksek bu hastalığın etyoloji ve fizyopatolojisi hala tam açıklanamamıştır. Çünkü kadınların % 90 ında retrograd menstruasyon görülmesine rağmen hepsinde endometriozis görülememiştir²⁻⁵.

Endometriozis, genetik ve çevre faktörlerinin etkilediği kompleks bir hastalıktır⁶. Endometriozisin genetik faktörlerle ilişkisi ortaya koyan çok sayıda çalışma yapılmıştır⁷. Birinci derece akrabası endometriozis olan kişilerde etkilenme oranı 7 kat artmıştır⁸. Yine ikizlerle yapılan çalışmalarda endometriozisli kişilerin monozigotik ikiz eşlerinde görülme sıklığı dizigotik ikizlerle karşılaştırıldığında artmış olduğu gözlenmiştir⁹.

Endometriozisin gelişimi estrojene bağımlı olarak kabul edilmektedir. Endometrial implantlar estrogen, progesteron ve androjen reseptörü içermektedir ve lokal kanama, inflamasyon ve adhezyon oluşumuna nedeni olan hormonal uyarılara cevap verirler¹⁰.

Estrojenin en aktif formu olan estradiol, iki yolla elde edilir; birincisi testosterondan aromataz enzimi yoluyla, ikincisi ise estrondan 17 β HSD (17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) aktivitesiyle meydana gelir¹¹. *CYP19* gen aromataz enzimi kromozom 15q21 de lokalizedir¹². Ovarian granuloza hücreleri, plasental sinsityotrofoblastlar, yağ dokusu, kemik, deri fibroblastları ve beyin gibi birçok dokuda bulunmasına karşın; normal kadınlardaki endometrial hücrelerde bulunmaz¹³.

Endometriozisteki aromataz enziminin varlığı immunohistokimyasal olarak mRNA'nın(Mesajcı RNA) ekspresyonu ve aktivitesi gösterilmiştir¹⁴. Günümüzde aromataz

hakkındaki çalışmalarda odaklanan konu; aromataz enziminin aşırı ekspresyonunu açıklamaya yöneliktir. Ancak, aromataz enziminin aşırı ekspresyonuna yol açan genetik değişiklikler ve yatkınlıklar bugün için net olarak açıklanamamıştır. Endometriozis patogenezinde son zamanlarda gen polimorfizmleri önemli rol oynadığı konusunda değişik yayınlar mevcuttur. Buradan yola çıkarak esas olarak genetiğin etyolojideki yeri araştırılacaktır. *CYP19* aromataz steroid sentezinde önemli bir rol oynamaktadır ve bu gende oluşan polimorfizm dolaşan estrogen düzeylerini değiştirebilir¹⁵.

Endometriosis ve *CYP19* gen polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır¹⁶⁻²⁰. Ne varki sonuçlar çelişkilidir. Bu çalışmalarının bir kısmında endometriosisli hastalarda *CYP19* geninde polimorfizm olduğu saptanmakla birlikte^{16,17}. Diğer çalışmalarda hastalarda *CYP19* polimorfizmi tespit edilememiş ve endometriosis ile herhangi bir ilişki kurulamamıştır¹⁸⁻²⁰

Çalışmamızda endometriozis ile genetik sistem ilişkisine ve endometriozisin fizyopatogenezi aşamasında *CYP19A1* gen polimorfizmlerinin bağlantısına odaklandık. Bunun için Şanlıurfa bölgesinde yaşayan endometriozisli hastalarda kontrol grubuna göre *CYP19A1* gen polimorfizmlerinin karşılaştırılmasını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİSİN TANIMI

Endometriozis histolojik olarak endometrial glandların uterin kavite dışında ve vücudun herhangi bir yerinde bulunmasıdır. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık olarak % 5-15 'ni etkilerken bu oran infertil hastalarda % 50'ye kadar yükselmektedir. Birçok çalışmanın tersine, insidansı, patogenezi, doğal seyri ve tedavileri hakkında literatürde bir çok çelişkili makale mevcuttur^{21,22,23}.

Jinekolojik cerrahi endikasyonlar sırasında % 1 oranında endometriozise rastlanırken, sterilizasyon yapılan kadınlarda bu oran % 6 ila 43'e kadar çıkmaktadır. Kronik pelvik ağrı ve dismenore sebebiyle tanısız laparoskopi yapılan adolesan grupta ise prevalans %50'ler civarındadır²⁴.

Son zamanlarda endometriozis peritoneal, ovaryan ve derin infiltran endometriozis olarak üç ayrı hastalık olarak kabul etmeyi öneren yazarlar bulunmaktadır. Ayrıca minimal, hafif, orta ve ileri derece, endometriozisin sınıflaması, endometriozise bağlı pelvik ağrı ve endometriotik infertiliteninde farklı yorumlanması tavsiye edilmektedir²⁵.

Endometriozis genellikle pelvik kavitede görülür. Pelvik kavite dışında abdominal kavitedeki tüm organlarda tespit edilmiştir. Ayrıca göğüs, deri, beyin, cerrahi insizyon yeri ve genital trakt etkilenen diğer bölgelerdir. Pelvik kavite dışında sıklıkla etkilenen alanlar abdominal duvar, ince barsaklar, appendiks, üriner trakt ve lenf nodlarıdır. Ancak endometriozise dirençli tek organ dalaktır^{26,27}.

Barut yanığı şeklindeki peritondaki serozal lezyonlar endometriozis için karakteristik bulgudur. Değişken derecede fibrozis ile çevrili eski ve yeni lezyonlar siyah, koyu kahverengi, mavimsi veya herhangi bir renkte olabilir. Endometriozis kırmızı implantlar, seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar, skarlaşma, sarı kahverengi peritoneal diskolorasyon ve subovarian adezyonları kapsayan lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir^{26,27,28}.

İnfertilite, dispareni, dismenore ve kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda endometriozis akla gelmelidir. Bu semptomların ortaya çıkması peritoneal çevrede oluşan değişiklikler ve peritoneal sıvı artışı ile alakalıdır. Periton sıvılarının bu kadınlarda çok fazla makrofaj ve monosit içerdiği ve bu hücrelerin birçok sitokin, prostaglandin ve büyüme faktörü salgılanmasından sorumlu olduğu gösterilmiştir²⁸.

Bazı sitokinlerin embriyotoksikite özelliğinden dolayı infertiliteye yol açtığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Gommez-Tones ve arkadaşları tarafından interleukin-6'nın endometriozisli kadınların peritoneal yıkama sıvılarında yüksek olduğu ve primer olarak embriyotoksik olduğu yayınlanmıştır²⁹.

2.2. ETYOLOJİ

Endometriozis medikal literatürde 1800 yılında tanımlanmıştır. Yaygınlığı ve etyopatogenezi hakkındaki bilgilerimiz 20. yüzyılda saptanabilmiştir. İlk olarak klinik ve histolojik inceleme, John Sampson tarafından kaleme alınmıştır. Sampson pelvisteki peritoneal endometriozisin ovaryan endometriozisin ekilmesi sonucu olduğu görüşünü savunarak 1927 yılında "Peritoneal kaviteye endometrial dokunun menstrüel disseminasyonu sonucu peritoneal endometriozis" olarak yayınladı.

Sampson'un sonuçları aşağıdaki incelemelere göre belirlendi.

- 1- Menstrüasyon gören tüm kadınlarda laparoskopi sırasında gerçekte tüplerin fimbrial uçlarında menstrüel debris tespit edilmiştir.
- 2- Akımdaki endometrial fragmanlar, doku kültürlerinde büyüyebilir ve kadınlarda menstrüasyondan sonra peritoneal sıvıdan elde edilebilir.
- 3- Maymun serviksleri transpoze edilerek menstrüasyon peritoneal kavitede oluşunca endometriozis gelişti.
- 4- Menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansı daha yüksek olarak görüldü.

Endometriozis riski, menstrüel siklusu kısa ve akımı uzun olan hastalarda yani ektopik endometrial implantları olanlarda daha yüksekti³⁰⁻³².

Endometriozisin etyopatogenezini açıklamaya yönelik bir çok mekanizma ve teori ortaya atılmıştır; ancak bunlardan daha çok kabul gören yedi tanesi tarif edilecektir: Bu teorilerden hiç biri tek başına endometriozisin etyopatofizyolojisini açıklamaya yetmemektedir.

Retrograd menstruasyon teorisi:

Retrograd menstrüasyon, endometriozisli kadınlarda hastalığı olmayanlara göre daha sık izlenebilir. Laparoskopi sırasında yapılan gözlemlerde menstürel sıvının fallopian tüplerden % 60-80 veya daha fazla oranda geriye doğru aktığı ve endometrial hücrelerin peritoneal dializ sıvılarında varlığı tespit edilmiştir. Konin ve arkadaşlarına göre; endometriozis bir hastalık değil, daha ziyade normal veya nerdeyse evrensel olan bir durumun aşırı cevabıdır^{33,34}.

İmplantasyon teorisi:

Uterustaki endometrial doku menstrual kanla beraber fallop tüplerine transport olur ve ardından pelvik yapılara ve abdominal kaviteye implante olur.

Direkt transplantasyon teorisi:

Bu teori, epizyotomi, sezaryen skarı ve diğer cerrahi skarlar üzerinde yerleşen endometriozis odakları için ortaya atılmıştır.

Lenfatik veya vasküler yayılım teorisi:

Pelvisten uzak organlarda ortaya çıkan endometriozis implantasyonlarını açıklamak amacıyla ortaya atılmıştır. Ekstra pelvik endometriozis implantları, endometrial dokuların vasküler veya lenfatik yolla taşınması nedeniyle olabilir. Ovaryan endometriozis gibi en sık görülen yerdeki bu hastalık uterustan overlere olan lenfatik akım ile açıklanabilir. Sampson ve Halban implantasyon teorisine birtakım değişiklikler önermişlerdir: Endometrial doku aşırı lenfatik akım veya vasküler yolla yayılabilir. Bu görüş Witz tarafından yayınlanmış ve metastaz teorisi olarak bilinir. Bu teorinin klinik ve deneysel anlamda desteği mevcuttur. Pelvik lenfadenektomi yapılmış 153 kadının % 6,5'inde endometrial doku mevcutken endometriozisli

hastalarda bu rakam % 29'a yükselmiştir. Ayrıca uterin venlere intravenöz olarak endometrium enjeksiyonu sonucu pulmoner endometriozis görülmüştür³⁵

Ekstra pelvik endometriozis bazen uterus ve overlerin alınmasından yıllar sonra gelişebilir. Bu şekilde oluşan endometriozis hormona dirençlidir ve sadece yoruma dayalı olarak nasıl geliştiğini açıklayabiliriz. İhtimallerden ilki cerrahi sırasında endometrial implant transplantasyonu yada kalan hastalık aktivasyonu, ikincisi ise diğer dokuların metaplastik transformasyonu veya embriyonik kalan dokuların aktivasyonudur³¹.

Çölemik metaplazi teorisi:

Peritoneal kavite de farklılaşmamış veya endometrial dokuya farklılaşabilecek kapasitesi olan hücrelerin varlığına dayanarak ortaya atılmıştır. Wanoff ve Meyer'in çölemik metaplazi teorisini savunan görüşler:

- 1- Müllerian anomali yokluğunda adolesan kızlarda endometriozis olabilir Menarştan birkaç yıl sonra henüz menstürel siklus oluşmadan önce gelişebilir.
- 2- Prepubertal kızlarda endometriozis rapor edilmiştir.
- 3- Hiç menstrüasyon olmayan kadınlarda da endometriozis görülmüştür.
- 4- Endometriozis mezenkimal ekstremite tomurcuklarından erken embriyogenez sırasında çölemik epitelyuma yakın kısımlardan gelişmiş olabilir.
- 5- Yüksek doz östrojen tedavisi ile endometriozis erkeklerde de oluşabilir^{25,31,35}.

İmmünolojik teori:

Hücrel immünitelerde olan defektler anormal lokalizasyonlu endometrial dokuların saptanmasında başarısız oluyor olabilir³⁶. Otolog endometrial hücrelerin, bir kadın hastada immun sistemine doğal bir hedef oluşturabilmesi için genetik ve immunolojik bir takım faktörler gerekmektedir³⁷.

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstürel debrislerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür. Sampson endometriozisli hastaların birinci derece yakınlarının % 6,9'unda kontrol grubunun ise % 1'inde endometriozis bulunduğunu göstermiştir³¹.

Endometrial hücrelerin apopitozisten kurtulmaları endometriotik lezyonların oluşumuna neden olup, mezoteliuma yapışmaları, ekstraselüler matriksi parçalamaları, vaskülarizasyonun artması ve peritoneal kaviteye implante olması gerekmektedir³⁸⁻⁴⁰.

Genetik faktörler:

Muhtemelen endometriozise olan yatkınlık için önemli bir parametredir²⁶. Eğer bir kadının birinci derece akrabasında endometriozis var ise kendisinde de olma olasılığı %7 kadardır.

Genetik yönden endometriozisin gelişimi iki önemli kanıtla açıklanabilir. İlk kanıt hastalık birinci derece akrabalarda topluma göre daha sık görülür, ikinci kanıt monozigot ikizlerde endometriozis gelişime riski daha fazladır^{35,41,42}.

Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmüştür. Multifaktöryel genetik ve çevresel etkenlerin de endometriozis etyolojisinde yer aldığını gösteren başka çalışmalar da vardır. Japonya'da yapılan bir çalışmada 123 endometriozisli hasta ve 165 sağlıklı kadında HLA-A, -B, -C ve -DRB1 antijenleri veya allelerin sıklığı karşılaştırılmıştır. Sonuç itibariyle endometriozisli kadınlarda HLA-A, -B, -C ve DRB1'nin alt gruplarında fazla olması endometriozise eğilimi arttırdığı gösterilmiştir^{31,42-45}.

Dolayısıyla, patogeneizde önem arz edebilecek majör genler üzerine daha ileri seviyede çalışma planlanmalıdır.

Vücuttaki her organda endometriozis oluşabilir. Örneğin akciğerlerde endometriozis oluşabilir ve kendini menstürasyon sırasında hemoptizi, pnömotoraks, hemotoraks veya asemptomatik nodul olarak gösterebilir. Uriner sistemdeki endometriozisin önemi ise üretral obstrüksiyona neden olabilir³¹.

Endometriozis hormon spesifik olunca cerrahi sırasında ovarian doku kalıntısı olabilir ve bu rezidüel endometriozisin hormonal aktivasyonuna neden olabilir.

Tüm mekanizma ve etyolojik teoriler, klinik sorunları olan hastaya, hastadan hastaya olan farklarda yardımcıdır. Mekanik olarak endometrial hücreler yayılabilir, metaplaziden gelişebilir ve hastalığın ilerlemesi bireyin immün yanıtına bağlı olarak etkilenebilir.

Bilindiği gibi endometriozisli hastaların endometrial dokusu peritoneal kavitede proliferate olup implante olma ve büyüme özelliğine sahiptir. Artmış endotelial hücre proliferasyonu endometriozisli hastalarda söz konusudur. Endometriozisli hastalarda anjiogenezis daha çok görülüyor denilebilir³¹. Anlaşıldığı gibi en kuvvetli teori "Retrograd menstürasyon teorisi" olduğu halde endometriozisin patogenezi açıklamaya tek başına yetersiz kalmaktadır.

2.3. PATOLOJİ

Endometriozisin genel görünümü genellikle karekteristiktir. Erken lezyonlar kırmızı, peteşi tarzında olmakla birlikte zamanla kistik, koyu kahverengi, koyu mavi veya siyah görünürler. Endometriotik odağın çevresindeki peritonun kalınlaşması ve skar dokusu oluşumu ile tipik olarak barut yanığı şeklinde izlenirler. Overdeki endometriozis lezyonu, ortamdaki yüksek östrojen düzeyinden dolayı daha büyük boyutlara ulaşabilmektedir. Bu lezyonlara endometrioma veya çikolata kisti denilmektedir. Pigmente lezyonların yanında, non pigmente endometriozis lezyonları da tanımlanmıştır. Bunlar; beyaz opasifikasyon sahaları, alev benzeri görünüm, periton yüzeyinde glandüler kabarıklık, over ile ovarian fossa arasında adezyon, sirküler peritoneal defektler, sarı kahverengi peritoneal alanlar, cam gibi şeffaf görünümdeki peritondan yapılan biyopsilerde bile % 6-13 oranında endometriozise rastlanmıştır⁴⁶⁻⁴⁸. Bu lezyonlar genellikle birden fazladır. Hastalık çoğunlukla overde daha sonra culdesac, sakrouterin ligament, rektovaginal septum, uterus ve broad ligament arka yüzünde görülür. Mesane, ureter , barsak üzerinde görülebildiği gibi akciğer, beyin ve böbrek gibi uzak organlarda da rastlanabilir⁴². Endometrioma, overdeki kistik endometriozistir. Genelde iki taraflı olup, on cm büyüklüğe kadar ulaşabilir. Rüptüre olursa akut batın tablosuna neden olabilir⁴². Histolojik olarak tanı konulması için hem bez hem de stromanın tespiti gerekir. Hastalık ilerledikçe kist oluşumu ve fibrozis gelişir. Endometriotik odaklarda eski veya yeni kanama alanlarına rastlanmaktadır. Endometrium ve implanttan yapılan eş zamanlı biopsilerde, fazların farklı olduğu gözlenmiştir. Siklus boyunca normal endometriumda oluşan östrojen ve progesteron reseptör değişiklikleri, endometriotik implantlarda izlenmemiştir⁴⁹. Adezyonlar; endometriozisin ilerlemesi, enflamasyonun yaygınlık ve şiddetinin sonucudur. Adezyonların varlığı ve yaygınlığı hastalığın ileri evrelerinin önemli parametreleridir⁵⁰⁻⁵⁴.

2.4. PREVELANS

Endometriozisin prevelansı genel popülasyonda son zamanlarda daha çok araştırılmaya başlanmıştır. Cerrahi uygulanan hastalarda, yapılan hastane veya klinik temeli olan çalışmalarda % 50'ye varan oranlarda prevelans bulunmuştur. Bu oranın bu kadar yüksek olmasının nedeni çalışma popülasyonunun cerrahi hastalardan oluşmasındandır. Örneğin

endometriozis jinekolojik cerrahi geçiren 307 kadında % 26,1 oranında bulunurken, 4456 jinekolojik cerrahi geçirmeyen hastada bu oran % 1,5 olarak bulunmuştur⁵⁵.

Endometriozis reproduktif çağdaki kadınların yaklaşık %15'ni etkilemektedir. İnfertilitenin kadına ait nedeni; değişik yayınlarda değişmekle birlikte % 40-50'si endometriozisten kaynaklanmaktadır⁴⁰.

2.5. ENDOMETRİOZİSDE EVRELEME

Endometriozisin yayılımı ve şiddetinin belirlenmesi değişik klinik cevapların karşılaştırılmasında önemlidir. Günümüzde en çok kullanılan evreleme Amerikan Fertilitite Cemiyeti klasifikasyonudur. Bu sistem laparoskopi veya laparotomide izlenen bulgulara dayanır. Bu bulguların değerlendirilmesinde, aşağıdaki kriterler göz önüne alınarak puanlama yapılır: Peritoneal endometriozis, ovarian endometriozis, posterior culdesac obliterasyonu. Bu klasifikasyon sistemine göre endometriozis evreleri ve puanlama aşağıdaki gibidir⁵⁰⁻⁵⁴.

Evre I-minimal: 1-5: Az sayıda yüzeyel implantlar mevcut

Evre II-hafif: 6-15: Daha fazla, hafif daha derin implantlar periton ve over üzerinde yama tarzında bulunurlar.

Evre III-orta: 16-40: Çok sayıda derin implantlar, küçük endometriomalar ve bazı yapışıklar mevcut. Peritubal ve periovarian adhezyonlar belirgin olabilir.

Evre IV-şiddetli >40: Çok sayıda derin implantlar, büyük endometriomalar, yoğun adezyonlar mevcuttur.

2.6. SEMPTOMLAR

Endometriozisin en sık semptomları, daha çok menstruasyon sırasında şiddetlenen pelvik ağrı, dismenore, disparoni, anormal menstrual kanama ve infertilitedir. Birçok endometriozisli kadın tamamen asemptomatiktir.

2.6.1. Endometriozis ve Pelvik Ağrı

Ağrı mekanizması hakkında halen bazı ayrıntılar bilinmemektedir. İnfiltrat lezyonlar sinir sonlanmalarını uyarır ve irrite eder, böylece prostaglandin üretimini artırır. Bu ağrının bir kısmı adezyonlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca hastalığın şiddeti ile ağrının karakteri ve hastalığın yayılımı arasında zayıf bir korelasyon vardır. Bundan başka endometriozis %50 den fazla kadında asemptomatik olup birçoğu sterilizasyon veya myomektomi operasyonları sırasında fark edilirler^{35,56,57}. Dismenore eğer yıllar boyunca ağrısız geçen menstrual periyotlardan sonra ortaya çıkmışsa (sekonder dismenore) akla olası endometriozis tanısı mutlaka gelmelidir.

Endometriozise eşlik eden ağrı değişik tip, şiddet ve içerikte olabilir; dismenore, disparoni, nonmenstrüel pelvik ağrı ve pelvik hassasiyet gibi^{58,59}.

Kronik pelvik ağrı nedeni ile laparoskopi yapılan 1300 hastanın % 40'nda herhangi bir patoloji bulunmazken geri kalan % 28 hastada endometriozis ve % 25'inde adezyonlar tespit etmişlerdir.

Son zamanlarda kronik pelvik ağrı ile endometriozis insidansı arasında geçerli epidemiyolojik gerçek veri mevcut değildir^{60,61}.

2.6.2. Endometriozis ve İnfertilite

İnfertiliteye hangi mekanizma ile sebep olduğu ile ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur ama hiç biri bu mekanizmayı tam olarak bir açıklık ile getirememiştir. Evre ilerledikçe pelvik peritoneal yapışıklıkların varlığı, tuba, fimbria ve over ilişkisinin bozulmasına neden olur.

Ayrıca endometriomanın over dokusuna olan harabiyeti sonucu infertiliteyi açıklamak mümkündür. Fakat evre I-II gibi erken evrelerde görülen az sayıda, küçük peritoneal endometriozis odakların, hangi mekanizma ile infertiliteye neden olduğunu anlamak zordur⁶².

2.7. TANI

Endometriozisin kesin tanısını koymak için herhangi bir belirti, semptom mevcut değildir. Laboratuvar ve radyolojik yöntemlerinden hiç biri kesin tanı koydurucu özellikte değildir²⁶.

Doğru tanıya ulaşabilmek için bazı basamaklardan geçmelidir. Medikal öyküde ağrının süresi ve lokalizasyonu üzerinde durulmalı. Fizik muayene mutlaka yapılmalıdır²⁶.

Ovaryan endometriozisin tanısında ultrasonografi % 100 sensitivite ve % 90 spesifiteye sahiptir. Ama ekstra ovaryan endometrioziste yararlı değildir³⁵.

Endometriozisin tanısında altın standart; laparoskopi sırasında alınan biopsilerin histolojik incelenmesidir. Endometriozis görülebilecek kadar büyük olmayabilir ve % 25 kadında laparoskopi sırasında tanı konulamayabilir. Laparoskopi işlemi hasta açısından konforlu değildir, cerrahi ve anestezi komplikasyonları mevcut olup pahalı bir işlemdir^{35,37}.

En son olarak hormonal belirteç olan Ca125 'ten kısaca bahsetmek gerekirse; geniş olarak over kanserlerinde monitorizasyon olarak kullanıldığı bilinmektedir. Ca125 yüksekliği ile endometriozis arasındaki ilişki 1980'li yıllardan beri bilinmektedir. Ancak tanısal test olarak Ca125'in sensitivitesi çok düşüktür^{63,64}.

Çölemik epitelden kaynaklanan ve glikoprotein yapısında olan Cal25 adlı marker daha çok pratikte müsinöz olmayan over karsinomalarının tanısında kullanılsa da, endometriozisli hasta grubunda da kullanım alanı bulmuştur. Menstruasyon sırasında endometriozis olsun olmasın, Cal25 seviyesinde bir yükselme gösterilmiştir.

Serum Cal25 konsantrasyonları endometriozisli kadınlarda genellikle 35 ıu/ml üzerindedir. Spesifitesinin %80'lerin üzerinde olduğu bildirilmiştir⁶³. Serum Cal25 konsantrasyonları genel

olarak çok duyarlı bir belirteç olmasada özellikle evre III ve IV hastalık ile korelasyonu daha fazladır.

Tedavi sonrası endometriozisin yeniden ortaya çıkışını tahmin etmede seri Cal25 değerleri kullanılabilir.

2.8. TEDAVİ

Tek başına hiçbir tedavi endometriozisi önlemek için etkili değildir. Tedavide amac endometriozis odaklarının harap edilmesi veya uzaklaştırılması, normal anatominin onarılması, ilerlemesini önlemek veya geciktirmek ve hastanın semptomlarını rahatlatmaktır, hastanın primer şikayeti (infertilite veya ağrı) ve hastanın reproduktif durumuna göre tedavi planı düzenlenmelidir.

2.8.1 Medikal Tedavi

Analjezikler; Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar hafif pelvik ağrısı olan hastalarda kullanılabilir. Bu ilaçlarla hastaların % 72 sinde ağrılarda azalma ve rahatlama olur⁶⁵.

Oral kontraseptifler; Yapılmış çalışmalar oral kontraseptiflerin, ana semptomu ağrı olan endometriozisli hastalarda ilk basamak tedavisi olarak kullanılabileceğini önermektedir²⁶. Vercellini ve arkadaşları orta ve hafif pelvik ağrısı olan endometriozisli hastalarda düşük doz oral kontraseptiflerle GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) analogunu kullanarak karşılaştırmışlar ve sonuç olarak nonmenstrüel ağrısı olanlarda kontraseptif yöntemin etkili olduğunu göstermişlerdir. Otuz, otuzbeş ug etinil östadiol içeren herhangi bir düşük doz kombine oral kontraseptif endometriozis tedavisinde etkin olabilir. Tedavinin amacı 6-12 ay sürmesi beklenen amenorenin indüksiyonudur. Dismenore ve pelvik ağrının semptomatik olarak ortadan kalkması hastaların %60-95'nde bildirilmiştir Oral kontraseptiflerin içindeki östrojen komponentinin, tedavinin özellikle ilk aylarında endometriozis odaklarını indükleyerek büyütebileceği ve pelvik ağrıyı artırabileceği unutulmamalıdır⁶⁶.

Androjenik ajanlar; Danazol, testosteron derivesi olup aynı zamanda glukokortikoid agonistidir. Yalancı gebelik durumunu normal serum androjeninden daha kuvvetli olarak oluşturur ve serum östrojen konsantrasyonunu düşürür⁶⁷. Danazol, endometriozis tedavisinde elde bulunan diğer medikal seçeneklerden daha etkin değildir. Androjenik aktivitesinden dolayı çok fazla yan etki yaratması kullanımını sınırlamıştır. Kilo alımı, yağlı deri, akne, hirsutizm ve göğüslerde küçülme gibi yan etkileri vardır⁶⁸.

Progesteronlar: Gösterdikleri anti-östrojenik etki nedeniyle endometrial dokuda ilk olarak desidualizasyon ve takibinde atrofiye neden olurlar. Medroksiprogesteron asetat, 30 mg/gün dozundan başlayarak pelvik ağrıyı geçirmede oldukça etkindir. Yapılan çalışmaların birinde 150 mg depot ürünü her üç aylık periyotlarla bir yıl boyunca uygulanmıştır. Ağrıyı rahatlama da etkili olmuştur⁶⁶. Megestrol asetat günde 40 mg dozda kullanımı tedavi edilen hastaların % 86 sında semptomatik iyileşme sağlamıştır. Siproterone asetat etinil östrodiol ile kombinasyonu danazol kadar etkilidir. Noretindron asetat, laparoskopik olarak tespit edilmiş endometriozisli hastaların dismenore, non siklik ağrısında % 94 başarı sağlanmıştır. Progestinlerin yan etkileri arasında kilo alma, sıvı retansiyonu ve hipoöstrojenemiye bağlı kırılma kanamalarıdır. Bu tedaviyi alan kadınların yaklaşık % 1'nde olan depresyon ve diğer duygu durum bozuklukları belirgin bir problemdir^{69,70}.

Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) Agonistleri; GnRH agonistleri pitüiter GnRH reseptörlerine bağlanırlar. LH(Luteinizan Hormon) ve FSH (Folikül Stimüle Hormon) sentez ve salınımını stimüle ederler. GnRH agonistleri endojen GnRH'e nazaran daha uzun biyolojik ömre sahiptirler. Böylece pitüiter FSH ve LH reseptörlerinde kayba ve kan gonadotropin düzeylerinde azalmaya yol açar. GnRH agonistlerin kullanımı suni bir menopoza oluşturur. Endometrioziste bu ilaçların kullanma gerekçesi pelvik ağrıyı, dismenoreyi ve diğer semptomları gidermektir. GnRH analogları kesildiğinde endometriozis semptomları genellikle bir ay içerisinde geri döner. GnRH agonist uygulaması kemik yoğunluğunun azalmasına neden olabilir. GnRH analogların fetüs üzerine potansiyel yan etkileri bulunmaktadır ve kontraseptif olarak kesinlikle kullanılmamalıdır. GnRH agonistleri endometriozis tedavisinde üçüncü tercih olarak önerilmektedir; hayat kalitesini arttırdığı ve artmış gebelik oranının elde edildiği kanıtlanmıştır^{71,72}.

Aromataz İnhibitörleri; Aromataz P450 (P450arom) androstenedionu östrona, testesteronu 17 beta östrodiola dönüştürür. Plasental sinsityotrofoblast, ovarian granuloza hücreleri, adipoz doku ve deri fibroblastlarında bulunan bir enzimdir. Müllarian kanal kökenli hücreler de östrojen aktivitesine hedef dokulardır. Aromatizasyon östrojen sentezinde hız kısıtlayan basamaktır. Böylece östrojen sentezinin bloke edilerek hedef alanlara ulaşmasını engellemek mantıklı bir yaklaşımdır. Bazı östrojeni taklit eden çevresel ajanlar veya ilaçların endometriozisin gelişmesinde ait olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur²⁶. Meydana gelebilecek her türlü hatalı genetik okuma bu enzimde bozukluğa yol açar ve endometriozise neden olur. Endometriotik odaklarda aromataz enziminin varlığı östrojen üretimi için belirteçtir. Ancak bu bilgi de tek başına endometriozisin etiopatogenezini açıklamaya yetmemiştir. Aromataz inhibitörlerinin tedavide kullanımını kısıtlayan neden kemik yoğunluğunda oluşan kayıptır. Diğer yan etkileri; over hiperstimulasyon sendromu, hafif baş ağrısı, bulantı, diare, bazen sıcak basmaları, hafif kilo alımı, dispne, tromboembolik olay, serum lipid profilinde değişikliklerdir⁷³.

Özet olarak medikal tedaviye genel bir bakış yaparsak, progestinler, danazol veya GnRH agonistleri ile medikal tedavinin endometriozisle beraber olan ağrıyı tedavi etmede efektif olduğu birçok prospektif, randomize, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmada gösterilmiştir⁶⁸.

Bu tedavilerin laparoskopik olarak endometriozis tanısı alan hastalarda ağrının tedavisinde benzer etkinlik derecelerine sahip oldukları anlaşılmıştır. Kısmi cerrahi rezeksiyon yapılmış ve persiste eden ağrısı olan hastalarda postoperatif medikal tedavi mantıklı bir yaklaşım olabilir. Tedavi süresi en az 3-6 aylık olmalıdır ve bu süre içinde tedaviye cevap vermesi beklenmelidir.

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Endometriozisi olan çoğu kadında reproduktif fonksiyonun muhafazası amaçlanır. Son zamanlarda endometriozisin cerrahi tedavisinde laparotomi yerine daha iyi görüş alanı sağlayan laparoskopi tercih edilmeye başlanmıştır. Laparoskopi yapmanın amacı hem diagnostik hem de terapötiktir⁷⁴.

Endometriozite yerleşim yeri primer tedavi şeklini belirler. Rectovaginal yerleşimli lezyonlarda cerrahi ilk tercih olabilir. Endometriozis ve infertilite ile birlikte olan hastalarda cerrahi tedavi ilk tercih olarak düşünülmemelidir. Cerrahi komplikasyonlar ile birlikte yarar zarar oranları ele alınmalıdır. Dolayısıyla cerrahi tedavi malignite şüphesi olanlar dışında pek yanaşılması gereken bir tedavi yöntemidir⁷⁵.

2.9. Östrojen Biyosentezi ve Metabolizması

Testosteron (T) ve androstenedione'un (A); östrona (E1) ve östrodiol (E2)' dönüşümü aromataz P450 (P450arom) tarafından yapılmaktadır. Aromataz enzimi; overlerde granuloza hücreleri, plasental sinsityotroblastlarda, adipoz dokuda, derinin fibroblast hücrelerinde, kemikte ve beyin gibi insan doku ve hücrelerinde salgılanmaktadır. Reprodüktif dönemde over en önemli östrojen üretim merkezidir ve bu işlemi bir siklus içinde yapar. Menstruel siklusun başında östrojen düzeyleri belirgin değildir.

2.10- Mülleryan Kaynaklı Dokularda Aromataz Ekspresyonu

Östrojenin dokularda hem endokrin hemde parakrin etkisi vardır. Meme adipoz dokularındaki fibroblastların, artmış aromataz enzim aktivitesi sayesinde oluşan yoğun lokal östrojenin komşu meme epitel hücrelerinde malign dönüşüme katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca östrojenin endometriozis ve leiomyomalarda da benzer özellikleri belirlenmiştir. Bulun ve arkadaşlarının bu konuda yaptıkları çalışmalarda normal endometriumda bulunmayan ama endometriozis gibi ektopik endometrial dokuda bulunan aberan doku aromataz enziminin mRNA ekspresyonunun ve aktivitesinin saptanması, bu patolojinin etiyojisine ışık tutmuştur⁷⁶. Böylece uzun yıllardır düşünülüp cevap bulunamayan, ektopik endometrial dokuların postmenopozal hastalarda dahi, nasıl östrojen sağlayarak idame edebildikleri açıklığa kavuşmuştur. Bu dokular dolaşımında ki östrojen seviyesinden bağımsız olarak lokal östrojen havuzu sayesinde yaşamaya devam etmektedirler.

Aromataz enziminin endometrioziste patogeneze katkısı saptandıktan sonra gözler diğer östrojen bağımlı jinekolojik hastalıklara çevrilmiştir. Nitekim leyyomyomlarda, normal

myometrial dokularda bulunmayan veya çok daha az olan aromataz mRNA ekspresyonu saptanmıştır. Dolayısıyla leyyomyomların patogeneğinde suçlanan ek lokal bir faktör olarak literatürde rapor edilmiştir⁷⁷

İlginç olarak hastaliksız endometriumda ve myometriyumda aromataz salınmamaktadır⁷⁷.

2.11. Endometriozis ve Aromataz Aktivitesi

Aromataz enzimi A'yı E1'e katalize eder; daha sonra granuloza hücrelerinde bulunan bir enzim olan 17beta-hidroksidehidrojenaz tip-1 enzimi (17betaHSD) sayesinde daha potent olan E2'e dönüştürülür. Siklusun ortasında, ovulasyonun hemen öncesinde E2 seviyesi pik yaptıktan sonra artık luteal dönemde düşük düzeylerde seyredecektir

Endometriozisde, aromataz aktivitesi için primer substrat premenopozal dönemde adrenalenden ve overden salgılanan androstenodion, postmenopozal dönemde ise adrenal androstenodiondur. Endometriozisteki aromataz aktivitesinin ana ürünü zayıf östrojenik etkisi olan östrondur. Östronun (E1) östrojenik aktivite için östrodiol (E2) çevrilmesi gerekir. Günümüzde gösterilmiştir ki E1'den E2'e dönüşümü sağlayan 17beta-HSD (17-p-hidroksidehidrojenaz) tip-1 endometriozis dokularında yapılmaktadır. Bunun tam aksine, 17beta-HSD tip-2 ise (ayrı bir gen tarafından kodlanır), ötopik endometrial bezlerde luteal fazda bulunur ve E2'den daha zayıf olan E1'e dönüşümü sağlar. Progesteron, anti östrojenik etkisini göstererek E2'den E1'e dönüşümü hızlandırır. Ancak, hastaliksız bireylerden farklı olarak, 17beta-HSD tip-2, endometriotik dokularda ve bu hastaların eş zamanlı olarak ötopik endometriyumunda luteal fazda yoktur. Sonuç olarak E2'i düşüren bu koruyucu mekanizma endometriotik dokularda eksiktir. Aromataz enziminin aberan ekspresyonu, 17beta-HSD tip-1'in varlığı ve 17beta-HSD tip-2'nin yokluğu, sonuç olarak ötopik endometriuma göre lokal E2 seviyesini artırır. Ayrıca 17beta-HSD tip-2'nin indüklenememesi progesteronun bu enzimi indüklemesinde ki bir yetersizliği olarak da düşünülebilir ve muhtemelen patogeneze katkısı vardır.

Bütün bu gelişmeler karşısında üzerinde durulan diğer bir konu endometrium hiperplazisi ve kanserinde de aromataz mRNA ekspresyonunun farklılık gösterip göstermediğidir. Literatürde, kontrol grubu-endometrial hiperplazili karsinomali hastalarda 3 kollu ve

prospektif olarak endometrial mRNA ekspresyonuna bakılan çalışma sayısı sınırlıdır. Bu çalışmalarda hiperplazi (atipik hiperplazilerde dahil) ve normal dokularda eşit, ancak karsinomali dokularda, hepsinde olmasa bile çoğunda artmış mRNA ekspresyonu saptanmıştır⁷⁸

2.12. Endometriozisin Patogenezinde Genetiğın Rolü

Endometriozis patogenezini yukarıda da detaylıca anlatıldığı üzere net olarak bilinmemekte ancak muhtemelen hem çevresel hemde bazı genetik faktörlerin kombinasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Genetik yatkınlık ve hastalığın gelişiminde önemli olabilecek kalıtsal özelliklerin nesilden nesile aktarılma ihtimali ilk olarak ikizler ve aile bireyleri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kennedy ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise cerrahi olarak endometriozis hastalığı kanıtlanmış 100 aileyi oluşturan toplam 230 hasta incelenmiştir. Yine bir önceki çalışmada özetlendiği üzere endometriozisli bireylerin diğeri kadın akrabalarında benzer risk artışı saptanmıştır^{79,80}.

Moen ve arkadaşlarının çalışması ise; anne ve kızlarında ki endometriozis sıklığının karşılaştırıldığı bir çalışmada 515 hasta incelenmiştir. İnfertilite sebebiyle laparoskopi yapılan ve endometriozis olmadığı kesin olarak saptanan 149 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. Anket yoluyla yapılan bu çalışmada, endometriozisli hastaların annelerinde % 4, kontrollerin annelerinde ise % 0.7, endometriozisli hastaların kız kardeşlerinde % 5, kontrol hastalarının kız kardeşlerinde ise % 0.6 endometriozis hastalığı saptanmıştır. Ayrıca aile hikayesi olan hastalarda saptanan endometriozisin ileri evrede olma ihtimalide yine kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır (% 26'a karşı % 12). Sonuç olarak, endometriozisli hastaların annelerinde ve kız kardeşlerinde yaklaşık 7 katlık bir risk artışı mevcuttur^{79,80}.

Baranova ve ark, 1997 yılında endometriozise eğilime sebep olan ve çevresel faktörler aracılığıyla da hastalığın fenotipe yansıdığını savunan bir görüşte bulunmuştur. Bu çalışmada "glutathione S-transferaz 1 (GST1), klas MU foreign compound conjugating enziminin faz II detoksifikasyon sistemini kodlayan, glutathione S-transferaz Mİ (GSTMI) mutasyonu incelenmiştir. Bu enzim çevresel toksinlerden koruduğu düşünülen bir enzimdir ve amaçlanan genetik mutasyonların endometriozis patogenezinde önemli olabilecek çevresel toksinlere

karşı bir artmış duyarlılığa sebep olup olmadığıdır. Sonuç olarak, endometriozis grubunda %86, kontrol grubunda ise %45.8 oranında mutasyonlu, yani endometriozisli hastalarda çevresel toksinlere karşı artmış bir genetik duyarlılık saptanmıştır⁸¹.

Baranova ve ark'nın 1999 yılında yaptıkları ve aynı sebeplerle düzenledikleri bir başka çalışmada ise yine çevresel faktörlerin temizlenmesinde önemli olan "arilamin N-acetiltransferaz 2 (NAT2), ve glutathione S-transferaz (GST) M1 and T1" enzimlerinin mutasyonları PCR yöntemiyle araştırılmıştır. Bu çalışmada da aynı şekilde detoksifikasyonda önemli görevlere sahip genlerde mutasyon sıklığı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır⁸².

Endometriotik odakların gelişimi ve gerilemesi ortamda ki östrojen miktarıyla çoğu zaman doğru orantılıdır. Hatta, endometriotik odaklar östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri içerirler. Ötopik endometrial dokularda eksik olan ancak endometriozis odaklarında mevcut olan aromataz enzimi ise androjenleri östrojene çevirir ve ortamda östrojenden zengin bir çevre oluşturur. Oluşan östrojenik ortam ise östrojenik reseptörler sayesinde endometriozis odaklarında idameye ve gelişime sebep olur. Adenomyosis ve myomlarda her ne kadar östrojen bağımlı patolojiler olsa da farklı oluşum mekanizmaları ve mutasyonlara sahiptir⁴⁰.

Endometriozis patogeneğinde suçlanan bir diğer gen polimorfizmi ise *CYP19* adlı gen bölgesine ait mutasyonlardır. Bu enzim 17 α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz aktivitelerine aracılık eder ve androjen metabolizmasında kilit rol oynar. A1 alleli kısıtlama (restriction) alanı içermemektedir ancak A2 içermektedir. Serum androjen seviyelerinin ve östrojen seviyelerinin, A1 allelini taşıyan insanlarda arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular A1 allelinin P450c17 α transkripsiyonunu artıracak şekilde daha fazla promoter aktivitesi olduğunu göstermektedir. Buda artmış prekürsör androjen üretimine ve takiben östrojen dönüşümünün artmasına sebep olmaktadır^{83,84}.

Endometriozisde ki ana östrojen tipi olan östron, zayıf östrojenik etkiye sahiptir ve tam olarak etkin olabilmesi için östrodiole çevrilmelidir. Bu işlem 17- β hidroksi dehidrogenaz Tip1 enzimi tarafından yapılır. Endometriotik odaklarda primer östrojen substratı adrenal ve over kaynaklı androstenedion ve testosterondur.

2.13 Endometrioziste *CYP19A1* gen polimorfizmi

Hem çevresel hem de genetik faktörler endometriozis hastalığının varoluşunda suçlanmaktadır. Endometriozisin gelişiminde ve seyrinde sorumluluğu olan kesin ve şüphesiz genetik değişim bugün için bulunamamıştır. Ancak gerek androjen gerekse östrojen metabolizmasında kilit rollere sahip sitokrom P450 *CYP19A1* ve aromataz sitokrom P450'i kodlayan *CYP19* ve *CYP17* genlerinde ki polimorfizmler ve bunların sonucu oluşan muhtemel enzimatik değişiklikler patogeneizde önemlidir.

CYP19 geni kromozom 15q21.2'de yerleşmiştir ve 10 ekson içerip aromataz sitokrom P450'i kodlar. Multiple untranslate ekson T, doku spesifik gende ekspresyonu kontrol eder.

Endometriotik dokularda hem yağ hücresi tip promoter 1.4 ve gonadal tip II promoterleri aromataz ekspresyonu için kullanılmaktadır. 'Simple tandem repeat' olan ve bir tetranükleotidden ibaret olan (TTTA) polimorfizmi, *CYP19*'un intron 4'de yerleşmiştir. Ekson 4'ün yaklaşık 80 nükleotid aşağısındadır (downstream) ve meme kanseri riskiyle ilişkisi de daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir. Diğer bir polimorfizm olan 3 bp insersiyosu (I) delesyon (D) polimorfizmi, *CYP19* geninin, TTTA repeat bölgesinin 50 bp üstündedir (upstream). Ancak bu polimorfizmin meme kanseri ile ilişkisi gösterilememiştir.

Östrojen bağımlılığı açısından endometrial ve meme kanserleri arasında belirgin farklar vardır. Her ne kadar meme tümörleri yapılmış aromataz inhibitörleri ile tedavilere endometrium kanserine göre daha iyi yanıt verse de hormon replasman tedavisi, hem meme kanseri hem de endometrium kanseri için risk faktörüdür. *CYP19* geninde yüksek oranda intronik TTTA tekrarı meme kanserlerinde kontrol grubuna göre daha çok rastlanmıştır. Ancak meme kanserinde ki bazı çalışmalarda tam tersi sonuçlarda çıkmıştır. *CYP19* geni hem normal hem transforme meme hücrelerinde transkripte edilmektedir ancak ekspresyonu net olarak endometrium için tümör spesifiktir. Endometrial kanser için yapılmış sınırlı sayıda ki gözlemlerde, *CYP19*'un A6 ve/veya A7 allelini taşıyanların ve A2'i taşımayanların endometrial kanser riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bu da meme kanserindeki bulgularla örtüşmektedir. İstatistiki olarak anlamlı olmasa da, A6 ve A7 taşıyıcılarında daha yüksek östrodiol ve testosteron saptanmıştır. Bu da *CYP19* gen polimorfizminin getirdiği fazladan endometrial kanser riskini açıklayabilir. Dahası, *CYP19* mRNA'sı hem endometriozis dokusunda hemde endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda saptanmıştır ancak endometriozisi olmayan yani hastalıksız kadınların endometriumunda

rastlanmamıştır. Bu da bize hastalıklı kadınların ötopik endometriumunda önceden belirlenmiş bir genetik defekt olduğunu düşünmeye itmektedir.

3. MATERYAL METOD

3.1. Kan Örnekleri

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalınca endometriozis tanısı konmuş hasta bireylerden ve aynı yaş grubunda olan sağlam kişilerden 2'şer ml EDTA'lı tam kan alındı. Kanlar DNA izolasyonuna kadar -20°C'de stoklandı.

3.2. DNA İzolasyonu

DNA, EDTA'lı kandan tuzla çöktürme (salting out) tekniğine göre izole edildi. Öncelikle 200 µl'lik kan eritrosit hücre tamponuna eklenerek 5-6 defa alt üst edilerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi. Hemoliz işleminden sonra 13.000Xg'de 40 saniye süre santrifuj edildi. Eritrosit hücrelerinin tamamının parçalanması ve hemoglobin artıklarının uzaklaştırılması için aynı işlem üç defa tekrar edildi. Sonunda elde edilen lökosit hücrelerinden oluşan çökeltiye %1 SDS (sodyum dodesil sülfat) ve 100µg/ml Proteinaz K içeren 300 µl Lökosit parçalayıcı tampon eklenerek karışım sağlandı. Tam parçalanma için karışım 55°C'lik sıcaklıkta 30 dakika inkübe edildi. Hemen ardından final olarak 1.3 M NaCl olacak şekilde tuz eklendi ve kısa bir inkübasyondan sonra 6 dakika süre ile santrifuj edildi ve üst faz alındı. Üst fazdaki DNA'nın saflaştırılması için kloroform ile muamele edildi. Presipitasyon işlemi için saf alkol, yıkama için de %70'lik alkol kullanıldı. En sonunda DNA 100 µl deiyonize su ile çözülerek, DNA konsantrasyonu 20ng/µl olacak şekilde konsantrasyonu ayarlandı ve PCR'a kadar -20°C'ye kaldırıldı.

3.3. Primerler

CYP19A1 (Cytochrome p450, family 19, subfamily A, polypeptide 1) geni üzerinde bulunan 115T>C (exon 3; dbSNP rs2236722) ve 240A>G (Exon 4; dbSNP rs700518) polimorfik noktalarının genotip ve allel bölgelerini belirlemek üzere 6 adet primer kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 1: *CYP19A1* geni üzerinde seçilen primer dizileri

Primerler	Primer dizileri	PCR ürünün uzunluğu
115T>C	5'-ATCTGTACTGTACAGCACC-3' (dış) 5'-CTCCAAGTCCTCATTGCT-3' (dış) 5'-ATGTGCCCTCATAATTCCG-3' (iç) 5'-GGCCTTTTTCTCTTGGTGT-3' (iç)	426 bç 264 ve 199 bç
240A>G	5'-AGTAACACAGAACAGTTGCA-3' 5'-TCCAGACTCGCATGAATTCTCCGTA-3'	188bp

3.4. PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu)

CYP19A1 geni üzerinde seçilen 115T>C polimorfizminin durumunu belirlemek üzere DNA, tetra-primer ARMS PCR metodu ile ve diğer iki polimorfik alan için DNA PCR'la amplifiye edildikten sonra RFLP metodu ile analiz edildi.

115T>C polimorfik alanın analizi için DNA; 1xPCR tamponu, 1.5 mM MgCl₂, 0.2µM primerler (2 forward ve 2 adet reverse primer), 200 µM dNTPs, 30 ng genomik DNA, 0.5 ünite Taq DNA polimeraz içeren 10µl'lik reaksiyon karışımında amplifiye edildi. Tetra-primer ARMS-PCR (Tetra primer Amplification Refractory Mutation System-Polymerase chain reaction) programı; 3 dakika süre ve 94°C'de ilk denaturasyonun ardından 30 siklus (94°C'de 60 sn, 54°C'de 60 sn, 72°C'de 60 sn) boyunca ve final tamamlama için 72°C'de 5 dakika boyunca uygulandı.

240A>G polimorfik alan için DNA, yukarıda sözü edilen 10 µl'lik PCR karışımında yapıldı. Yukarıdaki reaksiyondan farklı olarak her bir polimorfik alan için ikişer (forward ve reverse) primerler kullanıldı. Ayrıca PCR programı yukarıdaki ile aynı olmakla beraber annealing sıcaklığı 240A>G için 56°C olarak uygulandı.

3.5. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) Analizi

240A>G polimorfik noktası için elde edilen 10µl'lik PCR ürünleri 30µl restriksiyon endonükleaz tamponu içinde ilgili restriksiyon endonükleazlar tarafından kesime tabii tutuldu.

240A>G PCR ürünü RsaI enzimiyle 37°C sıcaklıkta ve 2 saat süre ile kesim programı uygulandı.

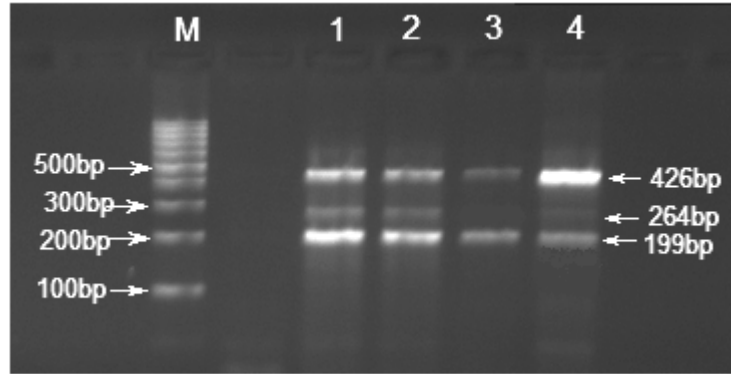
3.6. Elektroforez

Tetra-primer ARMS-PCR ürünü; 10 mM Lithium Borat tamponunda hazırlanan ve içinde 0.5µg/ml EtBr (Etidyum Bromid) bulunan %2'lük agaroz jelinde DNA Marker'i (100-1500bp, BBI, Canada) varlığında yürütüldü. Diğer iki polimorfik alanların kesim ürünleri; %2.5'lük agaroz jelinde koşturuldu.

3.7. Değerlendirme

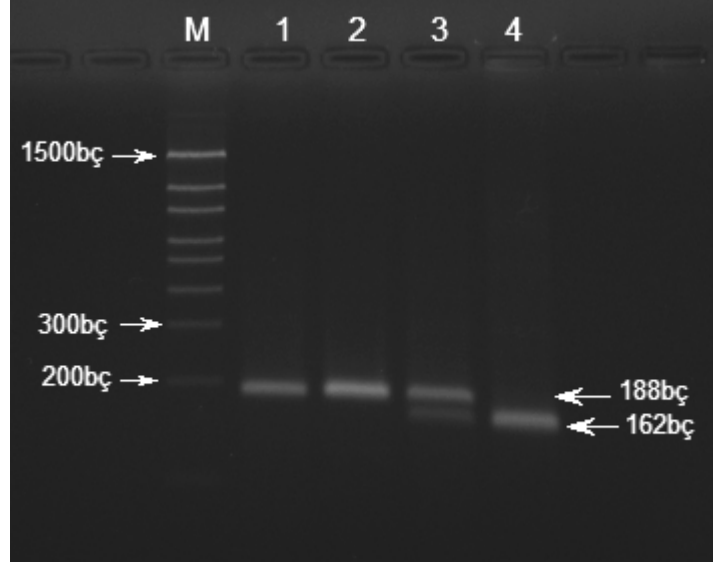
Elektroforez sonrası, tüm jellerde bulunan DNA bandları, DNA markerleri varlığında Jel dökümantasyon ve analiz sistemi ile analiz edildi ve fotoğrafları çekildi.

Buna göre tetra-primer ARMS-PCR'ın yapıldığı 115T>C polimorfik alanı için DNA band büyüklükleri TT genotipi için 426 ve 199bp; TC genotipi için 426, 264 ve 199bp, ve CC genotipi için 426 ve 264bp büyüklüğündeki bandlar dikkate alındı (Şekil I).



Şekil I: *CYP19A1* geni c.115T>C polimorfizmi tetra-primer ARMS-PCR profili. M: DNA Ladder (50-1000bp); 1, 2 ve 4: TC (heterozigot) genotip; 3: TT (homozigot, yabani tip) genotip.

RFLP analizi sonucu 240A>G polimorfik alanın genotiplemesinde; AA genotipi 162 ve 26 bp; AG genotipi 188, 162 ve 26bp, GG genotipi 188bp olarak kabul edildi (Şekil II).



Şekil II: *CYP19A1* geni c.240A>G polimorfizmi tetra-primer ARMS-PCR profili. M: DNA Marker (100-1500bç), 1: kesilmemiş PCR ürünü, 2: GG (homozigot, polimorfik), 3: AG (heterozigot) ve 4: AA (homozigot, normal) (Not: 26 bç, agaroz jelinde görüntülenememektedir).

3.8. Diğer Bilgiler

Araştırma Bölgesi: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Araştırma Tipi: Prospektif vaka kontrol çalışması.

Araştırma grubu: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve intraoperatif olarak endometriozis tanısı konan hastalar endometriozis grubuna; intraoperatif olarak endometriozis hastalığı olmayan vakalar ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Araştırma grubu büyüklüğü: Kontrol grubunda 52, endometriozisli hasta kolunda 52, toplam 104 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Bağımlı-bağımsız değişken: Her iki grup *CYP19A1* gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Veri kaynakları: Cerrahi bulgular, laboratuvar ve PCR sonuçları. Araştırma süresi: 24 ay

Araştırma giderleri: Araştırmada kullanılan tüm kitler ve laboratuvar sarfiyat malzemeleri Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında alınmıştır.

İstatistiksel yöntemler: Tüm veriler SPSS 11.5 paket programında kodlanarak girildi. Fisher exact testi, Kikare ve Student t testi ile bilgisayar ortamında istatistiksel analiz yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen *CYP19A1* geni polimorfik noktalarına ait genotip ve allel oranları SPSS istatistik programı kullanılarak Fisher's exact testi analiz edildi. İlave olarak her iki grubun bireylerine ait yaş, vücut kitle indeksi (BMI) ve Ca125 gibi demografik ve klinik değişkenlerin ortalamaları aynı program kullanılarak Student's t-testi ile karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Tablo 2. Çalışmada kullanılan hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Endometriozisli hastalar (n=52) (ort±SD)	Kontrol grubu (n=52) (ort±SD)	p değeri
Yaş	32,9 ± 7,9	33,7 ± 8,0	0.590
Vücut kitle indeksi	24,4 ± 2,7	25,0 ± 3,3	0.329

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

Endometriozisli hastaların ve ve endometriozisli olmayan kontrol grubunun yaş ve vücut kitle indeksi gibi özellikleri tablo 2 de belirtilmiştir. Her iki grupta bu parametreler açısından istatistiksel bir farklılık bulunamamıştır.

Endometriozisli hastaların 39 u (% 75) laparoskopik olarak, 12'si ise (%25) laparotomi ile opere edilmiştir. Kontrol grubunda ki hastaların 16(%28) sı laparoskopik olarak, 36'sı ise (%72) si laparotomi ile opere edilmiştir.

Tablo 3. Endometriozisli hastaların evrelere göre dağılımı.

Evre	Hasta sayısı No (%)
Evre 1	26 (50)
Evre 2	6 (12)
Evre 3	13 (25)
Evre 4	7 (13)

Amerikan Fertilité Cemiyeti'nin revize ettiği endometriozis sınıflandırmasına göre 4 evreye ayrılmıştır. Bu hastaların evrelere göre dağılımı tablo 4 te özetlenmiştir.

Tablo 4. Endometriozisli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda *CYP19A1* gen polimorfizmlerinin dağılımı.

SNP Genotip/Alel	Endometriozisli hastaları (n=52)	Sağlıklı kontrol (n=52)	X ²	OR (95% CI)	p-değeri
c.115T>C					
TT	49 (94.2%)	50 (96.2%)	0.210	0.653 (0.105-4.081)	reference
TC	3 (5.8%)	2 (3.8%)	0.210	1.531 (0.245-9.561)	1.000
CC	-	-	-	-	-
T	101 (97.1%)	102 (98.1%)	0.205	0.660 (0.108-4.035)	reference
C	3 (2.9%)	2 (1.9%)	0.205	1.515 (0.248-9.258)	1.000
c.240A>G					
AA	5 (9.6%)	9 (17.3%)	1.321	0.508 (0.158-1.636)	reference
AG	31 (59.6%)	25 (48.1%)	1.393	1.594 (0.733-3.465)	0.325
GG	16 (30.8%)	18 (34.6%)	1.175	0.840 (0.370-1.907)	0.835
A	41 (39.4%)	43 (41.3%)	0.080	0.923 (0.530-1.607)	reference
G	63 (60.6%)	61 (58.7%)	0.080	1.083 (0.622-1.885)	0.888

Kısaltmalar: X²: Ki kare, OR: olasılık oranı (Odds ratio), CI: Güven aralığı (Confidence interval), SNP : Tek nükleotid değişimi (Single Nucleotide Polymorphism) , TT : Homozigot (Normal), TC: Heterozigot (Taşıyıcı) , CC: Homozigot (Polimorfik), T: Normal Allel, C: Polimorfik Allel, AA: Homozigot (Normal), AG: Heterozigot (Taşıyıcı) , GG: Homozigot (Polimorfik), A: Normal Allel, G: Polimorfik Allel.

Tablo 4 den anlaşıldığı gibi; 115T>C geninde TT (Homozigot Normal) 49 (94.2%) endometriozisli hasta varken, kontrol grubunda 50 (%96.2) hasta homozigot normal bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Aynı şekilde 240A>G geninde de hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

5. TARTIŞMA

Endometriozis insidansı genel popülasyonda tam olarak bilinmemektedir. Genel olarak normal ve reproduktif çağıdaki kadınlarda % 3-10; infertil hasta grubunda ise % 25-35 oranında bulunur . Gerek infertilite, gerekse de dismenore, pelvik ağrı ve disparoni açısından bilinen bir etiyolojik faktördür.

Literatürdeki mevcut bilgiler ışığında bugün için aromataz aktivitesi ve endometriozis arasındaki ilişki net olarak dökümanite edilmiştir. Gerek Attar ve arkadaşlarının gerekse de diğer çalışmalarda endometriozisli hastaların endometriumlarında hem de endometriozis dokularında artmış aromataz aktivitesi ve artmış aromataz mRNA ekspresyonu saptanmıştır⁵⁶. Benzer ilişkiler meme kanseri, endometrium kanseri gibi diğer östrojen bağımlı hastalıklarda da irdelenmiş ve arada müsbet bir bağlantı saptanmıştır. Aromataz inhibitörleri artık meme kanseri ve endometrium kanserinde kullanım alanı bulmaktadır^{57,58}. Literatürde bu aşamadan sonraki çabalar ise artmış aromataz aktivitesinin sebebine yönelik çalışmalar yönünde gelişmektedir.

Sun-Wei Guo 2006 yılında yaptığı bir çalışmada endometriozis gelişmesindeki risk artışıyla sex steroidlerinin biosentezinde ve metabolizmasında rol alan belirli genler arasında ilişki olabileceği kabul edilmiştir⁸⁵. Sex steroidlerinin üretimini ve metabolizmasını kapsayan çok sayıda polimorfizmin endometriozis ile müsbet bir ilişkisi olduğunun yoğun bir biçimde rapor edilmesine karşın sonuçlar sıklıkla birbiriyle çelişmektedir. Beş gen üzerinde, bu genlerle ilgili 12 çalışmanın metaanalizini yapılmış ve yanlış analizler sebebiyle verilerce desteklenemeyen bir çok pozitif bulgunun rapor edildiğini görülmüş. Bu genetik polimorfizmlerle endometriozis arasındaki kesinleşmiş ilişkiyi destekleyen hiçbir işe yarar veri mevcut değildi. Bir kısım pozitif bulgu artık bağımsız olarak tekrarlanamadığından dolayı yeni bir başlangıç olarak görülmelidir⁸⁵.

Çalışmaların ayarlanması için daha fazla fikir ortaya konması; uygulanması ve verilerin analizi gelecekte bu konuyla ilgili yapılacak çalışmalar için daha yüksek verim sağlayacaktır. Kitavaki ve arkadaşları 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada endometriozisli Japon kadınlarda *CYP17* ile *CYP19* genlerinin tekrarlayan TTTA allelinin polimorfizminin dağılımları bakımından gruplar arasında belirgin bir farklılık bulunmadı⁸⁶.

Demetrios ve arkadaşlarının 2003 tarihli çalışmasında ise *CYP19* VNTR, intron-4'te (TTTA) 10 allele, endometriozis gelişmesi için riski artırır. M1in veya m1 m1in ve GSTM1'in olduğu birleştirilen genotype *CYP1A1* ağırlığı, geçersiz silme, bu riski daha fazla artırır. Bunun tersine *CYP1A1* wt/wt genotipinin, endometriozis gelişmesi için ihtimallerde bir %38 azalmasıyla koruyucu bir etki sağlar. *CYP1A1* m1 polimorfizm ve GST M1'e ek olarak *CYP19* VNTR'i (TTTA) 10 alleli genotipleri endometriosis fenotipiyle benzeşir. Oysa bu benzeşmeyi GST T1 null delesyonu yapmaz⁸⁷.

M. Tsuchiya ve arkadaşları yaptıkları bir diğer çalışmada bireylerden, HSD17β1'den en az bir A-allelenin (A/G veya A/A genotype) bulduran bireyler endometriozisin önemli şekilde artırılan bir riskini gösterdiği görülmüştür. A/G1 A/A genotipleri ile endometriozisin ciddiyeti hakkında önemli bir trend vardır. *CYP19* polimorfizm için hiçbir istatistiksel önem bulunmadı⁸⁸.

Temfer ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları yeni bir çalışmada kalıtsal polimorfizmler ve endometriozisin arasında bir birliğin kanıtı zayıftır denmiş. GSTT1'in taşıyıcısı null delesyonun ılımlı olarak, bu hastalığın riskini artırabildiği görülmüştür. Bu çalışmalarının metodolojisinin, endometrioziste birlikleri tanımak ve geçerli kılmak için geliştirilmeli olduğuna kanaat getirmiştir⁸⁹.

Juo ve ark. nın 2006 yılında yaptıkları bir çalışmalarında düşük enzim faaliyetini kodlayan homozigot COMT (Katekol –O- Metil Transferaz) genotipinin, 3,2 lik yaş ayarlanan bir ihtimal oranıyla adenomyozis için artırılan bir riski olduğunu bulmuş. COMT geni, yine de, endometriozisle ilişkilendirilememiştir. *CYP1A1* ve *CYP17* genlerinin, iki hastalığın her biriyle herhangi bir önemli birliği yoktu. Mevcut çalışma, her iki hastalıkta pleotropik etkilerini sarf ediyor olan üç genin herhangi birisini desteklemesi için kanıt sağlamamıştır⁹⁰.

Arvind ve ark. nın 2005 yılında güney Hindistanlı kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada; endometriosis ve GST M1 null delesyonu arasında önemli bir bağlantı bulunmuş⁹¹. Ama güney Hintli kadınlarda GST T1 nul deesyonu veya *CYP1A1* MspI polimorfizminde ilişki kuramamış⁹¹.

Noriko ve ark. nın Japon kadınlarda 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada; *CYP19* TTTA tekrarlayan polimorfizminin alleli ve *CYP17* geninin polimorfizmi her iki grupta farklılık gösterdi. Bunun aksine endometriosisli grupta D/D genotipinin sıklığının arttığı görüldü. Bu

saptama çikolata kistleri mevcut olan ve ileri evrelerdeki endometriozislerde daha belirgindi. Sonuçlar şunu göstermiştir ki; Japon nüfusunda *CYP19* genin 3bp I/D polimorfizmi endometriosis şüphesi ile zayıf bağlantılı olabilir⁹²

Maria Teresa Vietri ve ark. nın 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada; endometriozisli hastalarda, *CYP19* geninin Val80 and C1558T polimorfizmlerinde AA ve CC genotiplerinin varlığı önemli derecede saptandığını gözlemlendi. Endometriozisin gelişmesinin temelini oluşturan moleküler mekanizmalar, karışıktır. Her iki çevresel ve kalıtsal faktörler, hastalığın patogenezinde rol oynar. Endometriozisin kalıtlabilir hassasiyeti, endometriozis gelişim riskini artıran genler ve veya kalıtsal polimorfizmlere olan büyüyen ilgiyi açıklar. (SNP) tek nucleotide polimorfizmin tanımlanması, muhtemelen endometriozise bağlı olarak, onun patogenezinin açıklamaya yardımcı olabilir⁹³.

Bizim yaptığımız çalışmada,52 endometriozisli hasta ve 52 kontrol grubu arasında *CYP19A1* gen polimorfizmleri inceledik. Kontrol grubu hem operatif hemde patolojik olarak endometriozis tanısı almamış hastalardı. Heriki grup arasında 115T>C geni ile 240A>G genlerini çalıştık. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında her iki gendeki polimorfizmlerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. 115T>C geninde TT (Homozigot Normal) 49 (94.2%) endometriozisli hasta varken, kontrol grubunda 50 (%96.2) hasta homozigot normal bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır. Aynı şekilde 240A>G geninde de hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamsız çıkmıştır.

Bu çalışmada kontrol grubunun daha çok jinekolojik bir hastalığı olan hastalar seçildi. Operasyon esnasında ve patolojisinde endometriozis saptanmayan hastalar kontrol grubuna alındı. Bu açıdan uygun bir kontrol grubu oluşturulmaya çalışılmıştır. Endometriozisli hastalarda evre I ve II hastaların değerlendirilmesi yapılmış ve tanıları çoğunlukla görsel olarak konulmuştur. Literatürde de direkt gözlem altında endometriozis tanısı konulan popülasyonda histolojik bulgularla sadece %20'lik bir uyumsuzluk olduğu gösterilmiştir. Yinede çalışmaya daha çok evre III-IV hastalarının dahil edilebilmesine azami çaba gösterilmiştir. Nitekim, ileri evre endometriozisli hastalarda istatistiksel anlama ulaşmasa dahi, gen polimorfizminde giderek artan bir eğilim de gözden kaçmamalıdır. Bu noktadan hareketle, ileride planlanacak çalışmalarda aromataz gen polimorfizm varlığının, özellikle ileri evre. endometriozisli hastalarda test edilmesinin faydalı olabileceğinin teorisi yanlış olmayabilir.

Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta ise endometriozis patogenezinde sorumlu olabilecek diğer gen polimorfizmlerinin varlığıdır. *CYP11A1*'in dışında *CYP17* ve *CYP19* genleride 6strojen mekanizmasına direkt etki eden enzimleri kodlayan genlerdir ve bunlarda da meydana gelebilecek mutasyonlar, endometriozisin ortaya çıkmasına veya mevcut patolojinin klinik, laboratuvar veya cerrahi bulgularının daha da şiddetlenmesine sebep oluyor olabilirler.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada endometriozisli hastalar ve kontrol grubunda istatistiksel öneme ulaşmayan *CYP19A1* gen polimorfizminin varlığı gösterilmiştir. Bu anlamda daha geniş hasta sayısına sahip ve daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bu çalışmamızda elde edilen verilerle hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel öneme ulaşmasa dahi endometriozis hastalığında *CYP19A1* gen polimorfizmleri daha geniş çalışmalar gerektirir. Bu açıdan daha çok hasta sayılı ve mümkün olursa çok merkezli çalışmalarla sonuçların korele edilmesi uygun olacaktır. Ayrıca sadece *CYP19* değil, eş zamanlı olarak *CYP17* ve diğer gen polimorfizmlerinin varlığının da laboratuvar, klinik, radyolojik ve cerrahi bulgularla karşılaştırılması endometriozis patogenezinin ışık tutabilecek sonuçları sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Olive DL, Schwartz LB, Endometriosis. *New Eng. J Med* 1993;328:1759.
2. Harada, T. A. Kaponis, T. Iwabe, et al, Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update*, 2004; 10:1, 29-38
3. Dmowski, W.P. H. Gebel, and D.P. Braun, Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;137: 336–338
4. McLaren, J. G. Dealtry, A. Prentice, et al., Decreased levels of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients *Fertil Steril* 2004 ;35: 122-126
5. Cunha-Filho, J.S, J.L. Gross, N.A. Lemos, et al. Prolactin and growth hormone secretion after thyrotrophin-releasing hormone infusion and dopaminergic (DA2) blockade in infertile patients with minimal mild endometriosis. *Hum Reprod*, 2002;17:4, 960-966
6. Kennedy S. The genetics of endometriosis. *J Reprod Med* 1998; 43: 263–268.
7. Simpson and Bischoff, Kennedy Stefansson et al. The genetics of endometriosis *Hum Reprod* 2005; 26-42
8. Simpson JL, Elias S, Malinak LR and Buttram VC Jr Heritable aspects of endometriosis I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol* 2007;137: 327–331.
9. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 73: 59-62.
10. Lessey BA, Metzger DA, Haney AF and McCarty KS, Jr Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1999;51: 409–415.
11. Mitrunen K, Hirvonen A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res* 2003;544:9–41.
12. Toda K, Terashima M, Kawamoto T et al. Structural and functional characterization of human aromatase P-450 gene. *Eur J Biochem* 2000; 193: 559–565.
13. McLaren, J, G. Dealtry, A. Prentice, et al., Decreased levels of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod*, 1997; 12:6, 1307-1310
14. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2004;6(1): 33-36.

15. Olive, D.L. S.R. Lindheim, and E.A. Pritts, New medical treatments for endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004; 18:2, 319-28.
16. Arvanitis DA, Koumantakis GE, Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis EE *CYP11A1 CYP19*, and *GSTMI* polymorphisms increase the risk of endometriosis., Spandidos DA. *Fertil Steril*. 2003 1:702-709.
17. MT, Cioffi M, Sessa M, Simeone S, Bontempo P, Trabucco E, Ardovino M, Colacurci N, Molinari AM *CYP17* and *CYP19* gene polymorphisms in women affected with endometriosis. Vietri, Cobellis L. *Fertil Steril*. 2008 Oct 16.
18. Tsuchiya M, Nakao H, Katoh T, Sasaki H, Hiroshima M, Tanaka T, Matsunaga T, Hanaoka T, Tsugane S, Ikenoue T. *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):974-8. Epub 2005 Jan 7
19. Sun-Wei Guo Association of Endometriosis Risk and Genetic Polymorphisms Involving Sex Steroid Biosynthesis and Their Receptors: A Meta-Analysis Department of Pediatrics, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisc, USA *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61 :90-105
20. Juo SH, Wang TN, Lee JN, Wu MT, Long CY, Tsai EM. *CYP17*, *CYP11A1* and *COMT* polymorphisms and the risk of adenomyosis and endometriosis in Taiwanese women *Hum Reprod*. 2006 Jun;21(6):1498-502.
21. Szamatowicz, J. P. Laudanski, and I. Tomaszewska, Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1: a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*, 2002; 17:2, 284-288.
22. Sinaii, N. S.D. Cleary, M.L. Ballweg, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*, 2005; 34:2, 333-340.
23. Blumenthal, R.D. M. Samoszuk, A.P. Taylor, et al. Degranulating eosinophils in human endometriosis. *Am J Pathol*, 2000; 156:5, 1581
23. Wu, M.H., H.S. Sun, C.C. Lin, et al., Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and 2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis *Mol Hum Reprod*, 2002; 8:12, 1103-10.
24. Sangi-Haghpeykar H; Poindexter AN 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol*. 1995;85(6):983-92.
25. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med*. 2002; 27(3):156-160.
26. Tuech, J.J, M.C. Rousselet, J. Boyef, et al. Endometrial cyst of the ovary: case report and review. *Fertil Steril*, 2003; 234-6.

27. Kupker, W. A. Schultze Mosgau, and K. Diednon, or peritoneal environment of women with endometriosis. *Hum Keprod Update* 1998;4:5, 719-23.
28. Braun, D.P.J. Ding, J. Shen, et al, Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis *Fertil Steril*, 2002; 78:4, 830-5.
29. Gomez-Torres, M.J. P. Acien, A. Campos, et al. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *HumReprod*, 2002; 17:3, 777 781.
30. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med*. 1982; 27(3):156-160.
31. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev*. 1984;6:167-191.
32. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination, dysmenonhea, and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93:859.
33. Simpson, J.L, Molecular approach to common causes of female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2002; 16:5, 685-702.
34. Speroff L. G.R. *Clinical Gynecological Endocrinolgy and Infertility*, sixth edition ed. 2002
35. Valle, R.F. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002; 78:2, 107-119.
36. Simpson, J.L, Molecular approach to common causes of female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2002; 16:5, 685-702.
37. Kitawaki, J., H. Obayashi, N. Kado, et al., Association of HLA class I and class II alleles with susceptibility to endometriosis. *Hum Immunol*, 2002; 63:11,1033-8.
38. Braun, D.P. J. Ding, J. Shen, et al, Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis *Fertil Steril*, 2002; 78:4, 830-5
39. Gagne, D. M. Rivard, M. Page, et al, Blood leukocyte subsets are modulated in patients with endometriosis. *Fertil Steril*, 2003; 80:1, 43-53.
40. Barcz, E. E.S. Rozewska, P. Kaminski, et al. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79: 3, 229-235.
41. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000;6(1): 37-44.

42. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(3):327-331.
43. Zeitoun, K. K. Takayama, H. Sasano, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83:12, 4474-4480.
44. Healy, D.L. P.A. Rogers, L. Hii, et al, Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update*, 1998; 4:5, 736-740.
45. Kitawaki, J, H. Obayashi, N. Kado, et al, Association of HLA class I and class II alleles with susceptibility to endometriosis. *Hum Immunol*, 2002; 63:11,1033-1038.
46. Donnez. J, P.J. Dewart, B. Hedon, et al., Equivalence of the 3-month and 28-day formulations of triptorelin with regard to achievement and maintenance of medical castration in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 2004; 81:2 297-304.
47. Maitoko, K. and H. Sasaki, Gonadotropin-releasing hormone agonist inhibits estrone sulfatase expression of cystic endometriosis in the ovary. *Fertil Steril* 2006 82:2, 322-326.
48. Winkel, CA. Evaluation and management of women with endometriosis *Obstet. Gynecol*, 2003; 102:2, 397-408.
49. Donnez, J. C. Pirard, M. Smets, et al., Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004; 18:2, 329-348.
50. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*, 1997; 67:5, 817-821.
51. Guzick, D.S. N.P. Silliman, G.D. Adamson, et al., Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril*, 1997; 67:5, 822-829.
52. Brosens, I.A., Classification of endometriosis revisited. *Lancet*, 2003; 341:845-850.
53. Arici, A. I. Matalliotakis, A. Goumenou, et al., Altered expression of interleukin-18 in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*, 2003; 80:4, 889-894.
54. Jansen, R.P. Miminal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril*, 1999; 46:1,141-3. 55.
55. Guzick, D.S., Clinical epidemiology of endometriosis and infertility. *Obstet Gynecol Clin North* , 2005; 16:1, 43-59.
56. Hornstein, M.D. R. Hemmings, A.A. Yuzpe, et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*, 2001; 68:5, 860-864.

57. Fauconnier, A. C. Chapron, J.B. Dubuisson, et al., Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*, 2002; 78:4, 719-726.
58. Miller, J.D. R.W. Shaw, R.F. Casper, et al., Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*, 1998; 70:2,293-296.
59. Regidor, P.A. M. Regidor, K. Kato, et al., Long-term follow-up on the treatment of endometriosis with the GnRH-agonist buserelinacetate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2002; 73:2,153-60.
60. Gambone, J.C. B.S. Mittman, M.G. Munro, et al., Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril*, 2002; 78:5, 961-972.
61. Winkel, CA. Role of a symptom-based algorithmic approach to chronic pelvic pain *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 74 Suppl 1, 15-20.
62. Starks, G.C and E.M. Grimes, Clinical significance of local pelvic endometriosis. *J Reprod Med*, 2005; 30:6,481-484.
63. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA et al. The performance of CA125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70: 1101-1108.
64. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002;99:375-380.
65. Vignali, M. M. Infantino, R. Matrone, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril*, 2002; 78:4, 665-678.
66. Kistner RW. The use of progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;75: 264-278.
67. Riis BJ, Christiansen C, Johansen JS, et al. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing agonists. *Clin Endocrinol Metab* 2000;70:920-924.
68. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 2003;59:516-521.
69. Surrey, E.S. and M.D. Hornstein, Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 709-719.
70. Surrey, E.S. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. *Fertil Steril*, 2006; 71: 420-424.

71. Surrey E.S, K.M. Silverberg, M.W. Surrey, et al, Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*, 2002; 78:4, 699-704.
72. Ku, S.Y. CS. Suh, S.H. Kim, et al. A pilot study of the use of low dose human menopausal gonadotropin in ovulation induction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2003; 109:1, 55-59.
73. Bulun, S.E. K.M. Zeitoun, K. Takayama, et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update*, 2000; 6:5,413-418.
74. Redvrine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent of recunei disease. *Fertil Steril* 2001;56: 628-634.
75. Cosson, M. D. Querleu, J. Donnez, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*, 2002; 77: 684-692.
76. Bulun, S.E. K. Zeitoun, K. Takayama, et al., Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer*, 2003; 6:2, 293-301.
77. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(1):174-9.
78. Satyaswaroop PG, Wartell DJ, Mortel R. Distribution of progesteron receptor, estradiol dehydrogenase,. *Endocrinology*. 1999; 11, 743-749.
79. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Obstt Gynecol Scand*. 1993;72(7):560-564.
80. Kennedy S, Mardon H, Barlow D. Nuffield. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet*. 1995;12(1):32-34.
81. Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M, Albuisson E, Perriot S et al Glutathione S-transferase gene polymorphism and susceptibility ta endometriosis in a French population. *Mol Hum Reprod*. 1997;3(9):775-780.
82. Baranova H, Canis M, Ivaschenko T et al. Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases and genes in the development of endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(7): 636-641.

83. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ et al. Cytochrome P450c17alpha gene (*CYP17*) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res.* 1998;58(4):585-591
84. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC et al. The relationship between a polymorphism in *CYP17* with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res.* 1999 Mar 1;59(5):1015-1020.
85. Sun-Wei Association of Endometriosis Risk and Genetic Polymorphisms Involving Sex Steroid Biosynthesis and Their Receptors: A Meta-Analysis *Gynecol Obstet Invest* 2006;61:90-105
86. Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H. et al. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis adenomyosis and leiomyomata. *Hum Reprod.* 2001;16(1): 51-55.
87. Demetrios A. Arvanitis B.Sc, Georgios E. Et al. *CYP11A1*, *CYP19*, and *GSTM1* polymorphisms increase the risk of endometriosis. *Fertility and Sterility.* 2003;79: 702-709
88. M. Tsuchiya, H. Nakao, T. Katoh, et al. Association between endometriosis and genetic polymorphisms of the estradiol-synthesizing enzyme genes *HSD17B1* and *CYP19* *Human Reproduction* 2005; 20: 974–978,
89. C.B. Tempfer^{1,5}, M. Simoni², B. Destenaves³, and B.C.J.M. Fauser⁴ Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders *Human Reproduction Update*, 2009; 15: 97–118,
90. S.H.Juo, T.N.Wang, J.N.Lee et al. *CYP17*, *CYP11A1* and *COMT* polymorphisms and the risk of adenomyosis and endometriosis in Taiwanese women *Human Reproduction* 2006; 21: 1498–1502,
91. K. Arvind Babu, N.G. Pavankumar Reddy, Mamata Deendayal et al. *GSTM1*, *GSTT1* and *CYP11A1* detoxification gene polymorphisms and their relationship with advanced stages of endometriosis in South Indian women *Pharmacogenetics and Genomics* 2005, 15: 167–172
92. Noriko Kado, Jo Kitawaki, Hiroshi Obayashi et al. Association of the *CYP17* gene and *CYP19* gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women *Human Reproduction* 2002;17. 897–902.
93. Maria Teresa Vietri, M.D. Michele Cioffi, M.D. Marcella Sessa et al. *CYP17* and *CYP19* gene polymorphisms in women affected with endometriosis *Fertility and Sterility* Vol. No.2008