

Pregledni prispevek/Review article

**SODOBNI POGLED NA ETIOPATOGENEZO ENDOMETRIOZE**

CONTEMPORARY VIEW ON ETHIOPATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS

*Nina Slabe,<sup>1</sup> Renata Košir,<sup>1</sup> Helena Meden-Vrtovec<sup>2</sup>*<sup>1</sup> Medicinska fakulteta v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, 1525 Ljubljana**Izvleček**

## Izhodišča

*Endometrioza je estrogensko odvisna bolezen, ki prizadene od 5 do 10 % žensk v rodni dobi. Obstaja več teorij o nastanku bolezni. Ena od njih je retrogradno zatekanje menstruacije, drugo možnost nastanka opisuje hipoteza o metaplaziji celomskega epitelija, tretja pa je teorija o žilnem in limfnem razsoju endometrioze. Te teorije se niso najbolj uveljavile, ker nobena ne razloži vseh oblik in umestitev endometrioze.*

*Današnje prevladujoče mnenje o etiopatogenezi temelji na predpostavki, da je endometrioza posledica spremenjenega imunskega odziva, kar opisuje avtoimunska teorija. Značilnosti avtoimunskih bolezni, ki jih najdemo pri endometriozni, so pogostejše pojavljanje pri ženskah, multiorganska vpletenost, družinsko pojavljanje, genetska osnova, odziv na hormonsko terapijo, poškodba tkiva, aktivacija poliklonalnih B limfocitov, imunološke abnormalnosti v funkciji T in B limfocitov ter pridružena avtoimunska bolezen. Na nastanek bolezni vplivajo različni med seboj prepletajoči se dejavniki, kot so biokemijska in celična sestava peritonealne tekočine, lokalni in sistemski imunski odziv ter značilnosti zatekajočega endometrija. Po vdoru endometrijskih celic pride do vsaditve, ki naj bi jo predvsem omogočala spremenjena sestava peritonealne tekočine, ki vsebuje večje količine angiogenih snovi. Endometriotične celice v peritonealni votlini predstavljajo avtogeni tujek. Naloga imunskega sistema je, da tak tujek odstrani, kar pa se pri ženskah z endometriozo ne zgodi. Vloga humoralne imunosti naj bi bila predvsem v spremenjeni aktivnosti B-celic in s tem povezano višjo stopnjo izločanja autoprotiteles.*

## Zaključki

*Avotimunska teorija je izziv in hkrati odpira možnost novega pristopa k zdravljenju endometrioze z imunomodulatorji.*

**Ključne besede** *endometrioza; etiologija; imunski vidiki*

**Abstract**

## Background

*Endometriosis is an estrogen dependent disease that affects 5-10% of women in reproductive age. Several theories tend to describe the ethiopathogenesis of the disease. One of them is based on menstrual regurgitation, the second is metaplasia of coelomic epithelium and the third is theory of vascular and lymphatic embolisation. None of these theories manage to explain all types and locations of endometriosis.*

*Nowadays, prevailing opinion about endometriosis is based on presumption, that endometriosis is a result of changed immune system, that is autoimmune theory. Characteristics of autoimmune disease that are also found in endometriosis are female preponderance, multiorgan involvement, family occurrence, possible genetic basis, response to hormonal manipulation, tissue damage, polyclonal B lymphocyte activation, immunological abnormalities in T lymphocyte and B lymphocyte function and associated autoimmune disease. Onset of the disease is influenced by different biochemical and cellular composition of peritoneal fluid, local and systemic immune response and characteristics of regurgitated endometrium. After invasion of endometrial cells into peritoneal cavity the cells implant. Modified composition of peritoneal fluid which comprise greater amount of angiogenic substances enables the implantation. Endometriotic cells in peritoneal cavity represent autologous foreign body. The role of immune system is to eliminate the foreign body, what*

*does not occur in women with endometriosis. Humoral immunity is important in modifying activity of B cells and secretion of autoantibodies is higher.*

**Conclusions** *Autoimmune theory represents a challenge and at the same time opens the possibility of a new mode of treatment of endometriosis with immunomodulators.*

**Key words** *endometriosis; etiology; immune aspects*

## Uvod

Endometrioza je pogost, toda kompleksen ginekološki sindrom neznane patogeneze, pri ženskah v rodni dobi.<sup>1</sup> V različnih delih telesa zunaj maternične votline se pojavi endometriju podobno tkivo, ki vsebuje strogo in žlezne strukture.<sup>2</sup> Leta 1860 je Rokitansky prvič opredelil endometriozo kot patološko enoto, izraz pa je prvi uporabil Sampson leta 1921.<sup>3,4</sup> Endometrioza ni življenje ogrožujoča bolezen, vendar predstavlja pomemben vzrok obolevnosti pri ženskah.<sup>1</sup> Klinični vzrok in naravni potek bolezni sta zelo kompleksna, obstajajo številne variacije v morfološki in anatomski strukturi, etiologija pa je še vedno neznana. Vendar določene značilnosti nakazujejo, da je endometrioza avtoimunska bolezen. Značilnosti avtoimunskih bolezni, ki jih najdemo pri endometriozii, so pogostejše pojavljanje pri ženskah, multiorganska vpletenost, pojavljanje v družini, genetska osnova, okoljski dejavniki, odziv na hormonsko zdravljenje, poškodba tkiva, aktivacija poliklonalnih limfocitov B, imunološke abnormnosti v funkciji limfocitov T in B ter pridružena avtoimuna bolezen.<sup>5,6</sup>

Bolezen se klinično in patogenetsko izraža v različnih oblikah: kot interna endometrioza (znotraj maternice) ali adenomioza oz. adenomiozi in eksterna endometrioza, ki pa jo dodatno delimo na zunaj- in znotrajmedenično obliko glede na umestitev procesa.<sup>7,4</sup>

V medenici so najpogostejša žarišča na uterosakralnih ligamentih v Douglasovem prostoru, jajcevodih in na jajčnikih. Zunaj medenice se žarišča pogosto nahajajo v rodilih, redkeje pa v sečilih in prebavilih, pljučih, živcih in na udih.<sup>5</sup> V raziskavi, ki jo je objavil John Hopkins, je bila endometrioza odkrita v vseh organih, razen v vranici.<sup>8</sup> Makroskopsko izgledajo endometriotična žarišča kot papule ali lehe, morfološko pa jih delimo v polipaste formacije, lisam podobne spremembe in subperitonealne vsadke.<sup>4</sup> Na jajčnikih so najpogostejše spremembe v obliki čokoladnih cist oziroma endometriomov, ki so različnih velikosti, so enostranski ali obojestranski in prosti ali pritrjeni.<sup>7,9</sup>

Ektopični endometriji se odziva na delovanje jajčnikovih hormonov, kar se lahko zrcali kot decidualna reakcija v nosečnosti ali pa se kaže kot cistična glandularna hiperplazija. Kadar ni fiziološkega odziva, ostane endometriji v proliferacijski fazi.<sup>7</sup>

Leta 1996 je ameriško združenje za reprodukcijo izdelalo popravljeno različico razvrstitve endometrioze (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis) v 4 stadije (minimalna, blaga, zmerna in huda oblika). To omogoča objektivnejše ocenjevanje obsežnosti endometrioze in uspešnosti zdravljenja.<sup>10</sup>

## Incidenca in prevalenca

Različni avtorji ocenjujejo, da je incidenca endometrioze pri splošni populaciji žensk v rodni dobi med 5 in 20%.<sup>11,12</sup> Natančne incidence in prevalence endometrioze pa ne moremo ugotoviti zaradi kompleksnosti kliničnih znakov, katerih intenzivnost ni vedno sorazmerna s stadijem bolezni.<sup>4</sup>

Odstotek endometrioze pri ženskah s pelvično bolečino in/ali neplodnostjo je med 20 in 90%, pri asimptomatskih steriliziranih ženskah pa med 3 in 30%. Incidenca endometrioze je popolnoma neznana pri mladostnicah z dismenorejo in kronično medenično bolečino, ker se ginekologi zelo redko odločajo za invazivno diagnostiko.<sup>13</sup> Endometrioze je več v civiliziranih državah, najmanj pa je razširjena med črnkami in Azijkami.<sup>14</sup>

## Bolezniški znaki

Bolnice z endometriozo imajo zelo raznolike klinične znake. Nekateri simptomi so odvisni od tega, na katerem mestu se bolezen pojavi. Najpogostejši simptomi so dismenoreja, disparevnija, kronična pelvična bolečina (KPB) in neplodnost.<sup>5</sup> Bolezen lahko poteka tudi asimptomatsko.

Pri zunajmedenični endometriozii so lahko opazni tudi drugi simptomi in znaki, ki so odvisni od organskega sistema, kjer se bolezen pojavi. Pri prizadetosti prebavil lahko pride do obstrukcije, driske, cikličnih rektalnih krvavitev, slabosti, bruhanja. Če endometrioza prizadene sečila, so opazne krvavitve iz sečil, pojavi se lahko disurija in obstrukcija sečevoda. Bolezen se lahko pojavi tudi v pljučih, kar se kaže s hemoptizo.

## Diagnostika

Klinični pregled ni dovolj zanesljiva metoda za ugotavljanje bolezni. Blago obliko endometrioze težko ugotovimo pri ginekološkem pregledu. Pri napredovali bolezni pa na endometriozo pomislimo ob prisotnosti tipnih vzličev v predelu sakrouterine vezi, bolečih rezistencah adneksov ter če je maternica retrovertirana in fiksirana.<sup>4</sup>

Tumorski markerji (CA-125, antiendometrijska protitelesa, CA-72 in CA-19-9), ki so na voljo, niso dovolj specifični in občutljivi, da bi jih lahko uporabljali za presejalne teste. Serumski ovarijski tumorski marker CA-125 je zmerno povišan, in sicer med 50 in 80 mIU/mL le pri bolnicah z globoko infiltrativno obliko endometrioze ter tako neuporaben pri diagnosticiranju blagih oblik.<sup>15</sup> Sum na endometriome na jajčnikih lahko potrdimo z ultrazvočno preiskavo, ki

nam pokaže okrogle hipoehogene ciste. Ciste imajo kapsulo, ki je slabo ali pa sploh ni prekrvavljena, znotraj se lahko nahajajo hiperehogeni vložki ali tanke trabekule. Glede na zanesljivost, dostopnost in enostavnost je pri endometriomih ultrazvočna preiskava nedvomno prva izbira, vendar je za dokončno postavitev diagnoze vseeno potrebna laparoskopija. Transrektalni ultrazvok nam je lahko v pomoč pri odkrivanju globokih infiltrativnih sprememb. Preiskava je visoko občutljiva in specifična v diagnostiki endometriozе rektovaginalnega pretina in sakrouterinih ligamentov.<sup>9, 16, 17</sup> Občutljivost ultrazvočne preiskave pri odkrivanju drobnih endometriotičnih žarišč je zelo nizka. Zato danes velja, da je za diagnozo medenične endometriozе potrebna laparoskopija kot metoda, s katero bolezen diagnosticiramo, diagnozo pa potrdimo s histološko preiskavo.<sup>4, 5, 16, 18-21</sup> Diagnostično težavo nam lahko predstavljajo minimalne spremembe.

## Teorije nastanka

V stroki je dolgo prevladovalo mnenje, da je za nastanek endometriozе krivo retrogradno zatekanje menstruacije skozi jajcevode v peritonealno votlino s posledično implantacijo endometriotičnih zasevkov na pljučih ali možganih, ki stika z retrogradno menstruacijo nimajo, ter pojav endometriozе po menopavzi.<sup>22, 23</sup>

Drugačno možnost nastanka opisuje hipoteza o metaplaziji celomskega epitelija, ki predpostavlja, da endometriotične spremembe izvirajo iz celomskega epitelija. Celomski epitelij, ki je v embrionalnem razvoju zasnova za Müllerjeve vode, plevro in peritonej, naj bi se pod vplivom hormonov, raznih dejavnikov iz okolja ali še nepoznanih kemičnih substanc dediferenciral v endometriotično spremembo.<sup>11, 24</sup> Ta teorija lahko pojasni pojav zasevkov na oddaljenih mestih, pri moških in pomenopavznih ženskah. Toda te oblike endometriozе so tako redke, da upoštevanje hipoteze o metaplaziji celomskega epitelija, ni smiselno.<sup>11</sup> Tretja izmed teorij, ki deloma pojasnjujejo nastanek oddaljenih zasevkov, je teorija žilnega in limfnega razsoja endometriozе. Predpostavlja, da do oddaljenih sprememb pride z razsojem endometrijskih celic po krvnih žilah in mezogoninah s posledično embolizacijo. Tudi ta teorija se opušta.<sup>11, 24, 25</sup>

## Teorija o imunski etiopatogenezi

Današnje prevladujoče mnenje o patogenezi temelji na predpostavki, da je endometriozа posledica spremenjenega imunskega odziva na prisotnost endometrijskih celic znotraj peritonealne votline. Vprašanje, ki se ob tem poraja, je, kaj vpliva na celice endometrija, da pri nekaterih ženskah pride do implantacije. Znano je, da se retrogradni tok menstruacije pojavlja tako rekoč pri vseh ženskah, medtem ko se endometriozа razvije le pri nekaterih. Tudi ni poznano, kaj vpliva na samo razširjenost in velikost sprememb. Lahko bi rekli, da na nastanek boleznι vplivajo različni med seboj prepletajoči se dejavniki, kot so biokemijska in celična sestava

peritonealne tekočine, lokalni in sistemski imunski odziv ter značilnosti zatekajočega endometrija.<sup>23</sup>

Po vdoru endometrijskih celic pride do implantacije, ki naj bi jo predvsem omogočala spremenjena sestava peritonealne tekočine in značilnosti endometrija. Slednji naj bi bil pri nekaterih ženskah na račun genetske predispozicije, hormonskih vplivov ali okoljskih dejavnikov bolj bogat z različnimi adhezijskimi molekulami, kot je topljiva intracelularna adhezijska molekula-1 (sICAM-1), proizvajal naj bi spremenjene proteolitične encime, matriks metaloproteinaze (MMP), sposobne globlje implantacije in vaskularno endotelijskega rastnega faktorja (VEGF), kar naj bi mu omogočalo tako boljšo adhezijo kakor tudi večjo zmožnost angiogeneze v primerjavi z »zdravim« endometrijem.<sup>12</sup> Nekateri avtorji navajajo tudi izločanje citokina RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), ki naj bi se izločal kot odgovor na interlevkin (IL)-1 $\beta$  makrofagov, in še dodatno spodbujal kemotakso levkocitov.<sup>24</sup> Če k temu prištejemo še večjo odpornost endometrija proti citolizinom makrofagov, lahko rečemo, da lastnosti endometrija nedvomno prispevajo svoj delež k nastanku boleznι. Tako nastale spremembe se nato odzivajo na ciklične spremembe estrogena in progesterona enako kot intrauterini endometrij, kar povzroča neprestano intraperitonealno draženje s posledičnim kroničnim vnetjem.<sup>12</sup>

Svoj delež k implantaciji in posledičnemu razraščanju doda tudi sestava peritonealne tekočine pri bolnicah z endometriozо, ki naj bi poleg normalno prisotnih celic, kot so makrofagi, celice naravne ubijalke (NK celice), limfociti, eozinofilci, mastociti, itd. vsebovala tudi večje količine angiogenih substanc.<sup>27</sup> V več raziskavah so ugotovili tudi povečano koncentracijo makrofagov v peritonealni votlini.<sup>28</sup> Neznanka zaenkrat ostaja, ali je spremenjena sestava peritonealne tekočine vzrok ali posledica endometriozе.<sup>16</sup>

V patogenezi endometriozе naj bi sodeloval tudi spremenjen imunski odziv organizma. Endometriotične celice v peritonealni votlini predstavljajo avtologni tujek in naloga imunskega sistema je, da tak tujek odstrani, kar pa se pri endometriozι ne zgodi. Celice imunskega sistema, ki prve pridejo v stik z endometriotičnimi celicami, so makrofagi in celice NK. Ko pride do stika med makrofagi in celicami endometrija, pride do povečanega izločanja protivnetnih citokinov, kot so tumor nekrotizirajoči faktor (TNF)- $\alpha$ , IL-1, IL-6 in IL-8, kar ima za posledico nadaljnje poslabšanje vnetja, kemotakso fibroblastov in preobrazbo novih monocitov v makrofage ter angiogenezo s posledično fibrozacijo.<sup>11, 12, 23</sup> Po nekaterih raziskavah naj bi bil prav ta začarani krog vzrok endometriozе, res pa je tudi, da je to fiziološki odgovor organizma na prisotne tujke, tako da so v patogenezi zagotovo vključeni še drugi dejavniki.<sup>29</sup> Morebitno vlogo pripisujejo tudi spremenjenemu razmerju med makrofagi (M) M1 M2 v prid slednjim, katerih naloga je bolj usklajevanje imunskega odgovora, spodbujanje angiogeneze in popraviljanje tkiva kot pa ubijanje tujih celic in izločanje citokinov.<sup>12</sup> Hkrati naj bi M2 imeli tudi večji vpliv na celice NK, katerih funkcija je zagotovo okrnjena pri endometriozι, tako v peritonealni tekočini kakor tudi sistemsko. Opažajo namreč manjšo citotoksičnost NK celic, kar

pripisujejo vplivu M2, ki naj bi preko izločanja prostaglandinov, sICAM-1 in inhibitornih citokinov, kot je transformirajoči rastni faktor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), povzročili spremembe v delovanju.<sup>12</sup> V prid tej teoriji govori dejstvo, da so po izpostavljanju limfocitov v peritonealno tekočino obolelih žensk opazili zmanjšano aktivnost celic NK.<sup>30</sup> Z zmanjšano aktivnostjo celic NK ostaja torej v peritonealni votlini več celic endometrija, ob tem pa je še odprto tudi vprašanje, ali NK celice s svojim slabšim delovanjem pri uničevanju dentritičnih celic, ki predstavljajo na svoji površini avtologne antigene, in avtoreaktivnih T-celic omogočajo avtoreaktivnim T-limfocitom stik z avtoantigenom. Omeniti je potrebno, da naj bi šlo tudi tu za spremembe v razmerju med dvema podskupinama NK celic, tako imenovanimi klasičnimi NK celicami in naravnimi celicami ubijalkami T. Slednjih, ki se razlikujejo od klasičnih NK celic po ekspresiji T celičnega receptorja in izločanju interleukina (IL)-4 in IL-10, naj bi bilo pri bolnicah z endometriozo več, kar napeljuje k avtoimunski geneti bolezni.<sup>23</sup> Vlogo pri predstavljanju avtoantigenov avtoreaktivnim T-limfocitom nekateri pripisujejo tudi motnji pri apoptozi.<sup>31</sup> Tudi sami T-limfociti so morebiti spremenjeni, predvsem glede razmerja med Th1 in Th2 podtipom T-celic pomagalk v prid slednjim, ki izločajo IL-10 in prispevajo k zmanjšanemu delovanju NK celic.<sup>32</sup>

Tudi humoralna imunost se obravnava kot eden možnih dejavnikov pri nastanku endometrioze. Gre za spremenjeno aktivnost B-celic in s tem povezano višjo stopnjo izločanja avtoproteles. Udeležena naj bi tako bila protitelesa imunoglobulini (Ig)G, IgM in IgA (antiendometrijska, antiovarijska, antifosfolipidna in antihistonska).<sup>12, 26, 33</sup> Nekateri avtorji omenjajo tudi spremenjeno funkcijo komplementa, preučujejo pa tudi funkcijo citokina B limfocitni stimulator (BlyS), ki je produkt makrofagov iz družine TNF (tumor necrosis factor) in naj bi stimuliral limfocite B k večji tvorbi avtoproteles.<sup>34, 35</sup> Tudi z endometriozo često povezana neplodnost bi lahko bila povezana s prisotnostjo avtoproteles.<sup>33</sup> Govoriti, da je endometriozna zagotovo avtoimunska bolezen, je še nekoliko preuranjeno, a dokazov, ki kažejo na vpletenost imunskega sistema, je vedno več.

Objavljenih je bilo tudi precej raziskav, ki endometriozo obravnavajo z genetskega stališča. Čeprav je bilo v več raziskavah nedvoumno dokazano, da obstajajo družine z višjo incidenco endometrioze, odgovorne gena še niso odkrili. Za zdaj lahko rečemo le, da se nagnjenost k bolezni prenaša multifaktorsko ter da k fenotipu dodajo svoj prispevek tudi dejavniki iz okolja.<sup>36, 37</sup>

## Zdravljenje

Endometriozo lahko zdravimo konzervativno (zdravljenje z zdravili) ali kirurško.

Konzervativne možnosti so zdravljenje z danazolom, progesteroni, gestrinonom, kombiniranimi estrogeno progesteronskimi pripravki in analogi GnRH. Pri kirurškem zdravljenju je obseg operacije odvisen od tega, ali bolnica želi ohraniti rodno sposobnost ali ne. Cilj konzervativne operacije je odstranitev

endometrioze in vzpostavitev pravilnih anatomskih odnosov v mali medenici, saj jo ponavadi opravimo pri bolnicah, ki so neplodne, in pri tistih, ki še načrtujejo nosečnost. Laser je najprimernejši vir energije za kirurško zdravljenje endometrioze. Prednost je v tem, da izredno natančno vaporizira nenormalno tkivo sloj za slojem, dokler se jasno ne vidi zdravo tkivo. Žal pa imajo dandanes laser le redke ustanove. Zaradi dostopnosti bipolarnih prijemalk je zato najbolj uveljavljen način bipolarne koagulacije. Koagulacija poteka le med obema krakoma prijemalk, zato je postopek sorazmerno varen. Izrezanje endometriotičnih žarišč je tudi ena od možnosti kirurškega zdravljenja, ki pa se premalo pogosto uporablja. Peritonealna žarišča so lahko le vrh ledene gore in z izrezanjem ugotovimo, da gre v resnici za globoko infiltrativno endometriozo.<sup>38</sup> Nasprotno pa pri definitivni operaciji ne odstranimo samo endometrioze, ampak tudi jajčnike in maternico.<sup>39</sup>

## Zdravljenje z imunomodulatorji

Podatki kažejo, da hormonsko in kirurško zdravljenje le začasno ozdravita endometriozo, saj ne vplivata na etiologijo in patofiziologijo bolezni.<sup>6</sup> Ker sta patofiziologija in etiologija bolezni še vedno uganki, nam to otežuje zdravljenje. V zadnjih letih se je uveljavila teorija o spremembah celične in humoralne imunosti kot vzroku za nastanek endometrioze. To teorijo podpira dejstvo, da so imunološke spremembe prisotne že v najblažji obliki bolezni. Imunološka etiologija bolezni torej vodi v imunološki pristop k zdravljenju. Mnogo zdravil, ki so v uporabi za različne imunološke bolezni, tako obeta nove načine zdravljenja endometrioze.<sup>5</sup> Zdravljenje tako temelji na imunomodulaciji; opravljenih je bilo že nekaj raziskav na živalih in ljudeh, ki podpirajo imunomodulatorno zdravljenje.<sup>6, 40</sup> Ker pri endometriozni pride do vnetnih reakcij na mestih ektopičnih lezij, bi v terapiji morala biti učinkovita proti vnetna zdravila.<sup>16</sup> Leta 1991 je Steinleitner s sodelavci objavil raziskavo, v kateri so na živalskih modelih dokazali, da pentoksifilin prepreči neplodnost zaradi endometrioze.<sup>26, 33, 40</sup> Kasneje je Balasch s sodelavci objavil raziskavo o uporabi pentoksifilina pri zdravljenju neplodnosti zaradi endometrioze pri ljudeh. Rezultati so pokazali večje število nosečnosti pri bolnicah, zdravljenih s pentoksifilinom, vendar pa je bila v raziskavo zajeta premajhna populacija.<sup>41</sup> Raziskave na živalih in ljudeh so pokazale, da je pentoksifilin lahko učinkovit pri zdravljenju endometrioze.<sup>33</sup> Pentoksifilin deluje kot zaviralec fosfodiesteraze. Povzroči regresijo ektopičnega endometrija in ne povzroča hipoestrogenega stanja. Pentoksifiline zmanjša nastanek in delovanje citokinov, kot na primer TNF- $\alpha$ . Povzroči zvišanje znotrajceličnega cikličnega adenozin mono-fosfata (cAMP), s tem pa posledično zmanjšanje nastajanja citokinov in njihovega delovanja.<sup>33</sup>

## Literatura

1. Hornung D, Dohrn K, Sotlar K. Localization in tissues and secretion of eotaxin by cells from normal endometrium and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2000; 85: 2604-8.

2. Bohler CH, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reprod Sci* 2007; 14: 595-604.
3. Mantagni P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 84-8.
4. Meden-Vrtovec H, Šinkovec J. Endometrijoza. *Med Razgl* 1993; 32: 253-69.
5. Murphy AA. Clinical aspects of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 1-9.
6. Gleicher N. Immune dysfunction - a potential target for treatment in endometriosis. *British J Obstet Gynecol* 1995; 102 Suppl 12: 4-7.
7. Feroze RM. Endometriosis. *Postgrad Med J* 1956; 32: 532-6.
8. Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 193-219.
9. Ribič-Pucelj M, Tomažević T, Vogler A. Endometrijoza jajčnika. In: Ribič-Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p.173-8.
10. American Society for reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis :1996. *Fertility and Sterility* 1997; 67: 817-21.
11. Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76: 117-26.
12. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Tren Mol Med* 2003; 9: 223-8.
13. Ribič-Pucelj M. Endometrijoza-epidemiologija, etiologija, patofiziologija in klasifikacija. In: Ribič-Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p.163-7.
14. Molgaard CA, Golbeck AL, Gresham L. Current concepts in endometriosis. *West J Med* 1985; 143: 42-6.
15. Ribič-Pucelj M, Kobal B, Šinkovec J. Globoka infiltrativna endometrijoza. In: Ribič-Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p.179-88.
16. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003; 21: 193-208.
17. Jelenc F, Ribič-Pucelj M, Šinkovec J. Endometrijoza črevesa. In: Ribič-Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p.189-97.
18. Barbieri RL, Missmer S. Endometriosis and infertility: A cause - effect relationship? *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 23-33.
19. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, Shaw RW. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 135-9.
20. Gajbhiye R, Suryawanshi A, Khan S, Meherji P, Warty N, Raut V et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis. *RBM Online* Apr 2008. Dosegljivo na: [www.rbmonline.com/Article/3273](http://www.rbmonline.com/Article/3273)
21. Mangtani P, Booth M. Epidemiology of endometriosis. *J Epidemiol Community Health* 1993; 47: 84-8.
22. Popoutchi P, Lemos CRDR, Silva JCR, Nogueira AA, Feres O, Rocha JJRD. Postmenopausal intestinal obstructive endometriosis: case report and review of the literature. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 190-3.
23. Kyama MC, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 123-31.
24. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585-96.
25. Robins SL, Kumar V, Cotran R. Robbins basic pathology. Philadelphia: Saunders, 2003: 690.
26. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
27. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Sobis H, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59: 778-82.
28. Bancroft K, Vaughan Williams CA, Elstein M. Minimal/mild endometriosis and infertility. A review. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 454-60.
29. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 194-207.
30. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 206-12.
31. Seery JP. Endometriosis associated with defective handling of apoptotic cells in the female genital tract is a major cause of autoimmune disease in women. *Med Hypothes* 2006; 66: 945-9.
32. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45-51.
33. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-31.
34. Meek SC, Hodge DD, Musich JR. Autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1365-73.
35. Hever A, Roth RB, Hevezi P, Marin ME, Acosta JA, Acosta H, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12451-6.
36. Treloar S, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide Linkage Study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 365-76.
37. Hadfield RM, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril* 1997; 68: 941-2.
38. Ribič-Pucelj M, Vogler A, Tomažević T. Peritonealna endometrijoza. In: Ribič-Pucelj M. Endoskopske operacije v ginekologiji. Radovljica: Didakta; 2007. p.168-72.
39. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 266-75.
40. Steinleitner A, Lambert H, Suarez M, Serpa N, Roy S. Immunomodulation in the treatment of endometriosis - associated subfertility: use of pentoxifylline to reverse the inhibition of fertilization by surgical induced endometriosis in a rodent model. *Fertil Steril* 1991; 56: 975-9.
41. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12: 2046-50.