



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**ENDOMETRİOMA TANISI VE PATOGENEZİNDE SERUM PERİTON
SIVISI VE SERVİKOVAJİNAL SIVIDAKİ AQUAPORİN-9 SEVİYELERİNİN
POTANSİYEL ROLÜNÜN SAĞLIKLI KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILARAK PROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emine KIRŞAN İLERİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2023



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**ENDOMETRİOMA TANISI VE PATOGENEZİNDE SERUM PERİTON
SIVISI VE SERVİKOVAJİNAL SIVIDAKİ AQUAPORİN-9 SEVİYELERİNİN
POTANSİYEL ROLÜNÜN SAğLIKLİ KONTROLLERLE
KARŞILAŞTIRILARAK PROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emine KIRŞAN İLERİ

Tez Danıőmanı: Doç. Dr. Nergis KENDER ERTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA/2023

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince bizlere bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve bu mükemmel çalışma ortamını bizlere sunmuş olan hocalarım Prof. Dr. Emin Üstünyurt'a, tez danışmanım Doç. Dr. Nergis Kender Ertürk'e, Doç. Dr. Burcu Dinçgez'e, Doç. Dr. Nefise Nazlı Yenigül'e, Doç. Dr. Deniz Şimşek'e, Doç. Dr. Gülten Özgen'e, Dr. Öğretim Üyesi Anıl Ertürk'e, Doç. Dr. Fatma Nurgül Taşgöz'e, Doç. Dr. Tayfur Çift'e, Doç. Dr. M.Burak Akselim'e, Doç. Dr. Betül Dündar'a ve Doç. Dr. Engin Korkmazer'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Perinatoloji uzmanı Kaan Pakay, jinekolojik onkoloji uzmanı Olcay İlhan, Op. Dr. Ergun Uyanık, Op. Dr. S. Serkan Karaşın, Op. Dr. Ömür Keskin, Op. Dr. Seyhan Sönmez, Op. Dr. Orçun Özdemir nezdinde aynı çalışma ortamını paylaştığımız, tecrübelerini bize aktaran değerli uzman büyüklerimize teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık sürecinin bana kazandırdığı, birlikte eğlenmek kadar birlikte çalışmanın da keyif verdiği canım dostlarım Elif, Fatma Nur ve Seda başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Son olarak hayatım boyunca benimle gurur duyan, desteklerini, varlıklarını her zaman yanımda, kalbimde hissettiğim canım aileme,

Karşılaştığım günden beri iyi ki dediğim, bir ömür onunla yaşayacak olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, huzur bulduğum, beni her zaman anlayan, destekleyen canım eşim Fatih'e,

Ve beni seçtikleri için kendimi şanslı hissettiğim canım yavrularım Pera ve Noi'ye çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Endometriozisin Risk Faktörleri	4
2.4. Endometriozisin Patogenezi.....	5
2.5. Endometriozis Lezyonlarının Anatomik Yerleşim Yerleri.....	11
2.6. Endometrioziste Klinik Bulgular	13
2.7. Endometriozis Sınıflandırması	14
2.8. Endometriozis Tanısı	19
2.9. Endometriozis Tedavi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Endometriozis ile ilişkili olabilecek bazı genler ve biyolojik fonksiyonları.	8
Tablo-2: Olgu ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo-3: Olgu ve kontrol grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi	24
Tablo-4: Olgu grubunda komplikasyon geçiren hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif karşılaştırılması	25
Tablo-5: Olgu ve kontrol grupları arasındaki Aquaporin-9 seviyelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo-6: Aquaporin-9 seviyeleri ile endometrioma boyutu karşılaştırılması	26
Tablo-7: Aquaporin-9 seviyeleri ile endometrioma USG boyutu korelasyonu	27
Tablo-8: Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri karşılaştırılması.....	28
Tablo-9: Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri korelasyonu	28
Tablo-10: Aquaporin-9 seviyeleri ile 7cm üzeri ve altı endometrioma boyutu karşılaştırılması.....	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Aquaporin Gruplandırması	10
Şekil 2: rASRM Endometriozis Sınıflandırması.....	15
Şekil 3: Enzian Sınıflandırması.....	17
Şekil 4: Endometriozis Fertilite İndeksi	18
Şekil 5: Servikovajinal sıvı olgu-kontrol gruplarındaki Aquaporin-9 seviyesi	30
Şekil 6: Periton sıvısı olgu-kontrol gruplarındaki Aquaporin-9 seviyesi.....	30
Şekil 7: Serum olgu-kontrol gruplarındaki Aquaporin-9 seviyesi.....	31

KISALTMALAR

AAGL: Amerikan Jinekolog Laparoskopistler Birliği

AFP: Alfa-fetoprotein

AMH: Anti Müllerian Hormon

AQP: Aquaporin

BKİ: Beden Kitle Endeksi

COX-2: Siklooksijenaz Tip 2

EFI: Endometriozis Fertilite İndeksi

Eu-EMS: Ötopik Endometriyum

Ect-EMS: Ektopik Endometriyum

Eu-CTL: Endometriozisi Olmayan Kontrol Hastaları

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

FSHR: Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

IGFBP-3: Insulin-like growth factor-binding protein 3

IL: İnterlökin

KISS: Kisspeptin

KISSR: Kisspeptin Reseptörü

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

LH: Luteinleştirici Hormon

miRNA: Mikro RNA

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MDA: Malondialdehit

M : Milattan  nce

MCP: Monosit Kemoatraktan Protein

NK: Naturel Killer Hücre

NSAID: Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç

O-RADS: Ovarian Reporting and Data System

PGE2: Prostaglandin E2

rASRM: Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

siRNA: Susturucu RNA

TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi

TNF alfa: Tümör Nekrozis Faktör alfa

USG: Ultrasonografi

VEGF-A: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-A

Endometrioma Tanısı ve Patogenezinde Serum, Periton Sıvısı ve Servikovajinal Sıvıdaki Aquaporin-9 Seviyelerinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılarak Prospektif Araştırılması

ÖZET

Amaç: Literatürde AQP ve endometriozis ile ilgili yayın sayısı kısıtlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada endometriozisi olan hastaların peritonunda AQP-9'un ekspresyonunun sağlıklılara göre anlamlı azaldığı, endometriozisli kişilerde periton ve endometriumdaki ekspresyonlarında anlamlı farklar olduğu ve AQP-9 mutasyonu olan hücrelerde hücre göçünün etkilendiği ve bu durumun endometriotik lezyonların oluşmasına yol açabileceği raporlanmıştır. Bu çalışma; kısıtlı sayıda veriye sahip olan AQP9 ve endometrioma ilişkisini araştırmak, bu bağlamda molekülün serum, periton sıvısı ve servikovajinal sıvıdaki seviyelerinin ölçümü yapılarak hastalık patofizyolojisinde yerini değerlendirmek için planlanan pilot bir çalışmadır.

Gereç ve Yöntem: SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yapılan çalışma 01.09.2022-01.07.2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada 27(%47,40) endometrioma, 30(%52,60) kontrol grubu olmak üzere 57 hastanın verileri prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan servikovajinal sıvı, periton yıkama sıvısı ve serum olmak üzere 3 adet örnek alınarak 3500 devirde 10 dakika santrifügasyon işlemi yapıldıktan sonra biyokimyasal ölçümler için eppendorf tüplerine konularak analiz yapılana kadar -80°C derece ortamda saklandı. Daha sonra alınan örneklerdeki AQP-9 düzeyleri ticari Elisa kitleri kullanılarak tespit edildi.

Bulgular: Servikovajinal sıvı ve serum örneklerindeki Aquaporin-9 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p=0,243$; $p=0,835$), periton sıvısı Aquaporin-9 seviyesi olgu grubunda 275(58:669), kontrol grubunda 171,50(6,60:507) olarak olgu grubunda yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,023$).

Serum Aquaporin-9 seviyesi ile endometrioma USG ölçüleri korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$) ve negatif bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır. Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri karşılaştırılmıştır ancak Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,865$; $p=0,904$; $p=0,952$).

Endometrioma için Aquaporin-9 değerlerinin endometrioma ve kontrol grupları arasındaki duyarlılık, özgüllük ve cut-off ilişkisine baktığımızda ise periton sıvısı Aqp-9 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,014$). Youden J indeksine göre periton sıvısı Aqp-9 cut-off değeri >128 ng/mL iken Aqp-9 değerinin duyarlılığı %92,6; özgüllüğü %43,3'tür.

Sonuç: Sonuç olarak, AQP9 ekspresyonu ve seviyesinin endometriozis patofizyolojisinde hücre göçü ve invazyon süreçlerinde önemli roller oynadığı söylenebilir. Bununla birlikte, bu alanda hala birçok bilgi boşluğu bulunmaktadır. Endometriozis ile ilgili PI3K/Akt ve Wnt gibi hücre içi sinyal yollarıyla ilişkili AQPlerin işlevlerinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Dahası, endometrioziste AQPlerin endometrial hücrelerin migrasyonunu ve peritoneal veya mezotel invazyonunu nasıl etkilediği ile ilgili spesifik mekanizmalar, bu konudaki rolleri ile ilgili data hala net değildir. Endometriozis patofizyolojisini aydınlatabilmek için sağlam modeller ve çok çeşitli yöntemlerle dizayn edilmiş deneysel çalışmaların yanısıra, randomize geniş ölçekli çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Aquaporin-9, cut-off, endometriozis, endometrioma, periton sıvısı, servikojenital sıvı, serum, terapötik hedef

Prospective Investigation of Aquaporin-9 Levels in Serum, Peritoneal Fluid and Cervicovaginal Fluid by Comparing with Healthy Controls in the Diagnosis and Pathogenesis of Endometrioma

ABSTRACT

Objective: The literature on Aquaporin (AQP) and endometriosis is limited. A recent study reported significant differences in AQP-9 expression in the peritoneum of patients with endometriosis compared to healthy individuals, as well as significant variations in expression in the peritoneum and endometrium of individuals with endometriosis. It was also reported that cell migration is affected in cells with AQP-9 mutation, which could contribute to the formation of endometriotic lesions. This study aims to investigate the relationship between AQP9 and endometrioma, which has limited data, and evaluate the role of this molecule in the pathophysiology of the disease by measuring its levels in serum, peritoneal fluid, and cervicovaginal fluid through a planned pilot study.

Materials and methods: The study was conducted at SBU Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, between September 1, 2022, and July 1, 2023. The data of 57 patients, including 27 (47.40%) with endometrioma and 30 (52.60%) in the control group, were prospectively examined. Three samples including cervicovaginal fluid, peritoneal lavage fluid, and serum, were collected from the participating patients. After centrifugation at 3500 rpm for 10 minutes, the samples were stored at -80°C until analysis for biochemical measurements. AQP-9 levels in the collected samples were determined using commercial ELISA kits.

Results: While no statistically significant difference was observed in the levels of Aquaporin-9 between cervicovaginal fluid and serum samples ($p=0.243$; $p=0.835$), the peritoneal fluid Aquaporin-9 level was found to be higher in the case group, with a value of 275 (range: 58-669), compared to 171.50 (range: 6.60-507) in the control group, and this difference was statistically significant ($p=0.023$).

A statistically significant correlation was found between serum Aquaporin-9 level and endometrioma ultrasound measurements ($p=0.016$), indicating a negative

correlation. Aquaporin-9 levels were compared with Ca 125 values, but no statistically significant difference was found between Aquaporin-9 levels and Ca 125 values ($p=0.865$; $p=0.904$; $p=0.952$).

When evaluating the sensitivity, specificity, and cut-off relationship of Aquaporin-9 values between endometrioma and control groups, a statistically significant relationship was found in peritoneal fluid Aqp-9 values ($p=0.014$). According to the Youden J index, the cut-off value for peritoneal fluid Aqp-9 was >128 ng/mL, with a sensitivity of 92.6% and specificity of 43.3%.

Conclusion: As a result, it can be said that AQP9 expression and levels play significant roles in cell migration and invasion processes in the pathophysiology of endometriosis. However, there are still many knowledge gaps in this field. Further investigation is needed to explore the functions of AQPs associated with intracellular signaling pathways such as PI3K/Akt and Wnt in relation to endometriosis. Moreover, specific mechanisms regarding how AQPs affect the migration of endometrial cells and the invasion of peritoneal or mesothelial tissues in endometriosis are still not clear. In order to elucidate the pathophysiology of endometriosis, robust models and experimental studies designed with a wide range of methods, along with randomized large-scale studies, are also necessary.

Keywords: Aquaporin-9, cut-off, Endometriosis, endometrioma, peritoneal fluid, cervicovaginal fluid, serum, therapeutic target

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriozis, endometriyum benzeri epitel ve stroma varlığının endometriyum ve miyometriyum dışında yerleşmesi ile karakterize bir hastalıktır (1). Üreme çağındaki tüm kadınların yaklaşık %10-15 kadarını etkileyen en yaygın jinekolojik bozukluklardan biridir (2).

Endometrioma ise endometriozisin overde kistik şekilde klinik yansımasıdır ve endometriozisi olan kadınların %17-44 kadarında görülmektedir (3).

Aquaporinler (AQP) integral membran proteini ailesinde yer alan su kanallarıdır (4). Birçok Aquaporin tanımlanmıştır. Bazı AQP izoformlarının (AQP1-AQP9) kadın üreme organlarının çeşitli bölümlerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (5). AQP-9'un major fonksiyonları su regülasyonu olmasının yanısıra son yıllarda tümör gelişiminde ve hücre göçü, proliferasyon ve karsinogenez gibi fizyolojik inflamatuvar süreçlerde de görev aldıkları gösterilmiştir (6).

Literatürde AQP ve endometriozis ile ilgili yayın sayısı kısıtlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada endometriozisi olan hastaların peritonunda AQP-9'un ekspresyonunun sağlıklılara göre anlamlı azaldığı, endometriozisli kişilerde periton ve endometriumdaki ekspresyonlarında anlamlı farklar olduğu ve AQP-9 mutasyonu olan hücrelerde hücre göçünün etkilendiği ve bu durumun endometriotik lezyonların oluşmasına yol açabileceği raporlanmıştır (7).

Bu çalışma; kısıtlı sayıda veriye sahip olan AQP9 ve endometrioma ilişkisini araştırmak, bu bağlamda molekülün serum, periton sıvısı ve servikovajinal sıvıdaki seviyelerinin ölçümü yapılarak hastalık patofizyolojisinde yerini değerlendirmek için planlanan pilot bir çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Endometriozise benzer ilk yazılı referanslar MÖ(Milattan Önce) 1500 dönemindedir. Ebers Papirüslerinde “ağrılı adet görme bozukluğu” tedavisinde endometriozisten bahsedildiği düşünülmektedir (8). 1690 yılında Daniel Shroen’in yayınlanan “Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri” adlı kitabında endometriozisin ilk defa modern tarifi tanımlanmıştır (9). Kitabında peritoneal endometriozis detaylı olarak anlatılmakla birlikte adezyonların ve endometriomaların endometriozis komplikasyonu olduğu bildirilmiştir.

18. yy’ın sonlarına doğru otopsi çalışmaları sayesinde endometriozis tanımı, komplikasyonları ve semptomları daha da detaylandırılarak tanımlanmıştır (8).

Endometriozisin 1860 yıllarında Carl Von Rokitansky tarafından detaylı incelenmesinden 35 yıl kadar sonra endometriozis ilk kez Breus tarafından “Çikolata Kisti” olarak adlandırılmıştır. 20. yy’ın ilk yıllarında abdominal bölgede bulunan skar yerleşimli endometriozis Robert Meyer tarafından tanımlanmıştır (9). 1920’li yıllarda John Albertson Sampson tarafından yazılan çok sayıda bilimsel makale ile hastalığın fizyopatolojisi büyük oranda anlaşılmıştır. Sampson opere ettiği hastalarda overde rüptüre sebep olan hemorajik kistlerin endometriyum benzeri bir doku ile kaplı olduğunu tespit etmiştir. Sampson bu hemorajik kistlerin menstruasyon ilişkili endometrium benzeri bir dokudan köken aldığını ileri sürerek hastalığı “endometrial adenom” olarak adlandırmıştır (10). “Peritoneal endometriozis”in 1927’de yayınladığı bir makalede endometrial dokunun menstruasyon sırasında retrograd olarak periton boşluğuna yayılması sonucu ortaya çıktığını ifade etmiştir ve retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi ilk kez ortaya atılmıştır (11). Sampson çalışmalarında ayrıca endometriozis cerrahisinden, komplikasyonlarından ve endometriozisin malignite ile olan ilişkisinden bahsetmiştir (12).

1930’lu yıllarda endometriozisin akciğerler, barsaklar, rektum, mesane, lenf nodları, serviks ve round ligamentler gibi birçok farklı organ tutulumu vakaları çalışma olarak sunulmuştur (13-16). 1940’lardan itibaren endokrinoloji dalında önemli gelişmeler kaydedilmesiyle birlikte endometriozisin tedavisinde yer edinen testesteron ve progestron kullanılmaya başlanmıştır. Menstrual düzensizliklerin tedavisi için hormonal oral kontraseptifin geliştirilmesi ilk defa 1957 yılında John

Rock ve George Pinkus tarafından yapılmıştır ve sonraki yıllarda endometriozis tedavisinde de kullanılmaya başlamıştır (17). 1960 yılların sonunda Melvin Cohen ve Alvin Siegler endometriozis cerrahisinde ilk defa laparoskopik teknikleri kullanmıştır (18). 1980'li yıllarda videolaparoskopi yönteminin keşfi ile mesane, üreter, barsak ve diyafragma gibi farklı lokalizasyonlardaki endometriozislerin tedavisi mümkün hale gelmiştir. Takip eden yıllarda robotik cerrahi gibi yeni cerrahi teknikler bulunmuştur (9).

Endometriozis alanında sadece cerrahi alanda değil, temel bilim alanında da araştırmalar yürütülmüştür. Bununla birlikte 1983'te ilk defa overyan epitelyal kanser için tanımlanan CA-125 glikoproteininin endometriozisin tanı ve takibinde serum belirteci olarak kullanılabileceğini söyleyen yayınlar yapılmıştır. Yine bu süreçte endometriozis tedavisinde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçların (NSAID) da kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir. Endometriozisi aydınlatmak için immunolojik ve genetik çalışmaları da kapsayan detaylı birçok çalışma yapılmaya hala devam etmektedir (19,20).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endometriozis reproduktif çağıdaki kadınların %6-10'unda görülebilmektedir, endometrioma ise endometriozisi olan kadınların %17-44 kadarında görülebilmektedir (19). Kronik pelvik ağrı ve infertilite endikasyonu ile laparoskopi yapılan kadınların %20-50'sinde endometriozis görülmüştür. Endometriozis bazı hastalarda semptomatik, bazı hastalarda asemptomatik, bazı hastalarda da spesifik olmayan semptomlarla kendini gösterebilir. Bu nedenle prevalansını belirlemek kolay değildir. Endometriozis; semptomatik hastaların %1-7'sinde, benign nedenlerle histerektomize hastaların %15'inde, genital anomali nedeniyle başvuran hastaların %40'ında, infertilite nedeniyle başvuran hastaların %50'sinde, kronik pelvik ağrı nedeniyle araştırılan hastaların %70'inde görülebilmektedir (21,22).

2.3. ENDOMETRİOZİSİN RİSK FAKTÖRLERİ

Birinci derece akrabalarında endometriozisi saptanan kadınlarda hastalık oluşma riski 7 ile 9 kat arası artmaktadır (23). Bu durum hastalığın multigenik ve multifaktöriyel olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan tek yumurta ve ikiz çalışmalarında endometriozis ilişkili genetik lokuslar tanımlanmıştır (24). Ancak aile öyküsü bulunan kadınların farkındalığının fazla olması da tanı almayı artırmaktadır.

Endometriozis düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip kadınlarda daha düşük oranda tespit edilmiştir (18). Yüksek sosyo ekonomik düzeye sahip kadınların tanı farkındalığı, obezite, üreme sıklığı ve fiziksel aktivite düzeyinin farklılığı bu durumun sebebi olabilir (19).

Kombine oral kontraseptif(KOK) kullanımı endometriozis riskini rölatif olarak 2 kat düşürür (27). KOK kullanımı menstrüel kanamanın miktarını azaltması bu durumun sebebi olabilir (28).

Beden kitle endeksi(BKİ) arttıkça endometriozis riski azalmaktadır (29). BKİ düştükçe menstrüel düzensizliğin ve infertilitenin artması, kilolu kadınlarda tanısallık testlerin daha zor yapılması bu durumun sebebi olabilir (30). Bel-kalça oranı düşük kadınlarda endometriozis riski 3 kat fazladır (31).

Erken menarş, nullariparite ve menometroraji öyküsü endometriozis riskini artırmaktadır (32). Bu durumlar menstruasyona maruz kalma miktarını artırıp retrograd menstruasyon hipotezini desteklemektedir.

Fiziksel aktivitenin artması endometriozis açısından koruyucu etkidir (33). Egzersizin seks hormon bağlayıcı globülini artırıp serbest östrojen düzeyini düşürmesi ve insülin direncini azaltması koruyucu bir etki göstermektedir (34).

Fertil kadınlarda sigara ile endometriozis arasında pozitif bir ilişki varken, infertil kadınlarda negatif yönde bir ilişki saptanmıştır (35).

Alkol için de 2013 yılında yapılan bir meta-analizde endometriozis riski ile doz bağımlı pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (36). Bu durum alkolün aromataz aktivitesini ve LH(Luteinleştirici Hormon) üretimini artırarak östrodiol üretimini artırması sebepli olabilir (37).

Poliklorlu bifeniller ve dioksine maruz kalmanın endometriozis gelişimine neden olabileceği ile ilgili çalışmalar mevcuttur (38, 39).

2.4. ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZİ

2.4.1. Histogenez

Doku oluşum süresinde hücrel yapılar belli alanlarla sınırlandırılmıştır. Endometrial dokunun diğer dokulardan farklı olarak diğer yerlerde bulunabilmesi ilginç bir özelliğidir. Bu göçün hangi yollarla olabildiğini açıklamak için farklı teoriler ortaya atılmıştır. Retrograd menstrüasyon, çöломik metaplazi, hematojen ve lenfatik yayılım, Müllerian kalıntıların indüksiyonu olarak sıralanabilir (40). Ayrıca endometriozisin köken aldığı hücrelerle ilgili endometrial ve kemik iliği kök hücre teorileri de mevcuttur.

2.4.1.1. Retrograd Menstrüasyon Teorisi

Normalde mens döneminde endometrium, kanama ve hücrelerin dökülmesiyle birlikte rahimden dışarı atılır. Ancak bazen adet kanı, rahimden geriye doğru ilerleyebilir ve pelvik boşluğa, fallop tüplerine, overlere ve diğer karın organlarına ulaşabilir. Bu geriye doğru akışa "retrograd menstrüasyon" denir.

Retrograd menstrüasyonun neden bazı kadınlarda endometriozis gelişimine yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Bu durumda, bağışıklık sistemi sorunları, hormonal faktörler veya genetik yatkınlık gibi etkenlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir (41). Sampson'ın bu şekilde ifade edilen retrograd menstrüasyon teorisi en yaygın kabul edilen teorilerden biridir. Uterus çıkış obstrüksiyonu olan kadınların endometriozis riskinin yüksek olması bu hipotezi desteklemektedir (40).

Derin infiltratif endometriozis oluşumu, beyin ve göğüs boşluğu gibi karın boşluğu dışındaki endometriozis oluşumları retrograd menstrüasyon hipoteziyle açıklanamamaktadır (40).

2.4.1.2. Lenfatik ve Hematolojik Yayılım Teorisi

Endometrial hücreler, lenf sistemi veya hematojen yol aracılığıyla rahim dışı bölgelere yayılabilir. Bu hücrelerin implantasyonu ve büyümesi sonucunda endometriozis oluşabilir. Endometrial hücrelerin sentinel lenf nodunda tespit edilmesi bu hipotezi destekler (42).

2.4.1.3. Çölomik Metaplazi Teorisi

Çölom embriyolojik gelişim sırasında oluşan bir boşluktur ve bu boşluk, karın ve pelvik kaviteyi içerir. Çölomik metaplazi hipotezine göre, çeşitli faktörlerin etkisiyle pelvik peritoneum üzerinde hücresel dönüşümler gerçekleşir. Normalde peritoneum, ince bir hücre tabakasıdır. Ancak bu hipoteze göre, pelvik peritoneum hücreleri endometrial hücrelere dönüşebilir ve bu dönüşüm sonucunda endometriozis lezyonları oluşabilir (43).

Çölomik metaplazide inflamasyon, hormonlar, bağışıklık sistemi ve genetik faktörlerin bu dönüşüm sürecinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu hipoteze göre, pelvik peritoneumda hücrelerin dönüşümü sonucunda oluşan endometriozis lezyonları, normalde rahim iç tabakasında bulunan hücrelere benzer bir yapıya sahip olabilir (44). Hipotez ilk kez Meyer ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüş, Fergusun ve arkadaşları tarafından revize edilmiştir (45).

2.4.1.4. Endometrial Kök Hücre Teorisi

Endometrial kök hücre teorisi, endometriozis gelişiminde endometriozis patogenezindeki kök hücrelerin rolünü vurgulayan iki teoriden biridir. Normal şartlarda, endometriumda epitel ve mezenkimal kökenli çok sayıda kök hücre bulunur ve mens dönemi boyunca bu hücreler, rahim iç tabakasının yenilenmesi ve onarımı için kullanılır. Ancak endometrial kök hücre teorisine göre, bazı durumlarda bu kök hücreler normalden farklı şekilde davranabilir. Hem retrograd menstrüasyon hem de lenfatik-hematojen yolla kök hücreler de göç edip endometriozisin oluşumuna katkıda bulunabilir (46).

2.4.1.5. Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücre Teorisi

Kemik iliği kaynaklı kök hücreler ise endometriumun fizyolojik rejenerasyonuna katkıda bulunabilmektedir (47). CXCR4 ve CXCL12 kök hücrelerin dokuya alınmasında görevli belirteçler olup endometriotik odaklarda çok daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir. Bu durumun endometriozis oluşumuna katkıda bulunulduğu düşünülmektedir (48).

2.4.2. Hormonal ve İmmunolojik Faktörler

Endometriozis gelişimindeki en önemli hormon östrojendir. Hastalığın oluşumu ve ilerlemesi östrojen bağımlıdır. Hastalığın üreme çağındaki kadınlarda fazla olması, menopoza giren kadınlarda endometriozis semptomlarının gerilemesi ve östrojen replasmanı alan postmenopozal kadınlarda ise semptomlarının artması sürecin östrojen bağımlı olduğunu göstermektedir (49).

Endometriozis implantlarında östrojen metabolizmasında yer alan aromataz ve 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1 enzimlerinin daha fazla eksprese edildiği görülür. Ayrıca bu implantlarda östrojeni inaktivite eden 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 eksikliği de mevcuttur (50). Stromal hücrelerde artan aromataz aktivitesine yanıt olarak üretilen östrodiolün etkisiyle siklooksijenaz tip 2(COX-2) enzimini uyarılır ve ikincil olarak PGE2(Prostaglandin E2) üretimi de tetiklenmiş olur. Bu durum pozitif feedback yapar ve östrojenik etkiler daha da artmış olur (50).

Kadınların çoğunda menstruasyon sırasında peritoneal kavitede endometrial hücreler saptanır ama çoğunda endometriozis oluşmaz. Peritoneal kavitedeki hücrelerin temizlenme immünolojik yanıtların farklılığına bağlıdır (51). Endometriozis hastalarından izole edilen Naturel Killer hücrelerinin(NK) aktivitesi azalırken; sitotoksik T lenfosit hücreleri, B lenfosit hücreleri, monositler, lökositler, fagositik makrofajlar, anjiogenik faktörler, büyüme faktörleri, enflamatuar mediatörler-komplemanlar ve matriks metalloproteinaz aktiviteleri artmıştır (52). Endometriozis hastalarında aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve monositler, ektopik endometrium hücrelerini öldürmek yerine, ektopik endometriumun proliferasyonunu uyarıp fagositoz fonksiyonlarını inhibe eden sitokin ve büyüme faktörlerini salarak hastalığın oluşmasına neden olur (53).

2.4.3. Genetik Faktörler

Endometriozise sebep olan tek bazlı mutasyonlara bakıldığında santral puberte prekoksia sebep olan Kisspeptin (KISS1) ve Kisspeptin reseptörü (KISSR)'ndeki ve hipotalamus-hipofiz eksenindeki görevli Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü (FSHR)'ndeki mutasyonlar sayılabilir (54).

Geniş çaplı gen analizlerinde endometriozis ilişkili genler ve bunların biyolojik fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir. Ayrıca genler dışında DNA metilasyonu, histon

metilasyonu veya asetilasyonu ve kodlamayan RNA(miRNA ve siRNA) gibi epigenetik mekanizmaların da endometriozis patogenezin de rol oynadığı düşünülmektedir (55).

Tablo-1: Endometriozis ile ilişkili olabilecek bazı genler ve biyolojik fonksiyonları

Gen	Fonksiyonu
WNT4	Dişi üreme organlarının gelişiminden sorumlu gen. Endometrium ve peritondan eksprese edilir.
GREB1	Hormona bağlı meme kanserinde hücre büyümesinde rol oynayan östrojen düzenleme yolundaki gen.
ETAA1	Ewing tümör ailesindeki tümöre özgü hücre yüzey antijenini kodlayan gen.
ID4	Meme kansinogenezinde metilasyonla ilişkili düzenleyici yollarda da rol oynayabilen bir over onkogeni.
CDKN2B-AS1	Bazı tümör süpresör genlerin regülasyonunda görevli bir gen.
VEZT	Hücre göçü ve istila genlerini, büyüme genlerini, hücrel yapışma genlerini hedefleyebilen bir tümör süpresör gen.
FN1	Embriyogenez, yara iyileşmesi, koagülasyon ve metastaz dahil olmak üzere hücre adezyonu ve göç süreçlerinde yer alan bir gen
FSHB	FSH beta alt ünitesini kodlayan gen.
IL1A	İnflamatuvar süreçlerde ve hematopoezde yer alan interlökin-1A sitokinini kodlayan gen.
KDR	Anjiyogenez, vasküler gelişim ve geçirgenliğin düzenlenmesinde görev alan bir gen.

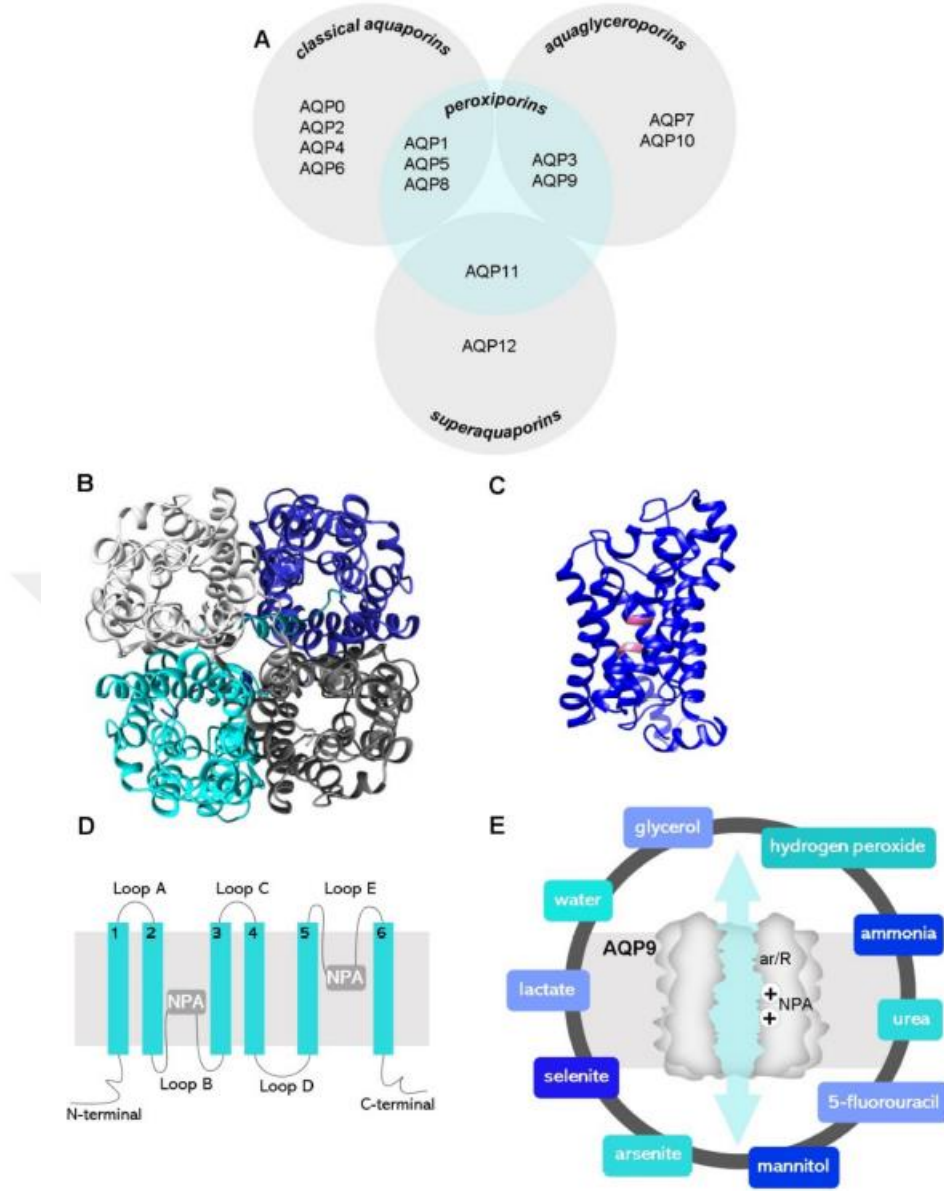
2.4.4. Aquaporin ve Endometrioma

Aquaporinler, ozmotik veya çözünen gradyanlar tarafından yönlendirilen su ve diğer küçük polar moleküllerin (gliserol, üre ve hidrojen peroksit gibi) geçişini kolaylaştıran bir transmembran protein kanalları ailesidir (56,57).

İnsan vücudunda 13 adet Aquaporin(0-12) eksprese edilmiştir ve selektivite ve primer yapılarına göre 3 ana altgruba ayrılmıştır (58)(Şekil 1). Klasik Aquaporinler (AQP 0, 1, 2, 4, 5, 6, 8) esas olarak su kanallarıdır, AQP 6 ve 8 ayrıca anyon ve amonyok transportunda da yer alır (59). Aquagliseroprinler (AQP3, 7, 9, 10) üre ve gliserol gibi küçük yüksüz moleküllerin hareketine de izin verirler. Superaquaporinler (AQP11 ve 12), daha düşük primer sekans homolojisi, taşıma özellikleri ve hücre içi lokalizasyonları ile diğer AQP'lerden ayrılırlar (60,61,62).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, bazı AQP'lerin (AQP1, 3, 5, 8, 9, 11) hidrojen peroksit geçirgenliğinin gösterilmesi, Peroxiaporinler olarak adlandırılan diğer üç alt gruba kısmen örtüşen dördüncü bir alt grubun ortaya çıkmasına neden olmuştur (63,64).

AQP'ler prezente olduğu hücreye spesifik fonksiyon gösterir ve her türlü insan dokusunda ve hücrelerinde yaygın olarak tespit edilmiştir (65). Klasik AQP'ler böbrekte su reabsorpsiyonu ve idrar konsantrasyonu ve beyinde su homeostazı, aquagliseroprinler ise gliserol metabolizması, enerji homeostazı, oksidatif stres ve cilt hidrasyonu gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonların regülasyonunda anahtar alırlar (66). Superaquaporinler ise endoplazmik retikulum fonksiyonunu desteklemek gibi organel homeostazı için önemli hücresel yapılar olarak görev almaktadırlar (67).



Şekil 1: Aquaporin Gruplandırması

AQP'lerin çeşitli önemli fizyolojik olaylarda ve kanser, inflamasyon ve metabolik bozukluklar gibi hastalıklarda tanımlanan disfonksiyonu, bu membran kanallarının potansiyel prediktif ve tanısal biyobelirteçler olarak rol almasına neden olmuştur (68,69).

Aquagliseroprin AQP9, vücut enerji homeostazını düzenleyen, yağ sentezi ve glukoneogeneze yer alan hepatositlerdeki ana gliserol kanalıdır (70). Lökositler, bu AQP için başka bir major ekspresyon bölgesidir. Son yıllarda, AQP9, karaciğer hasarı, inflamasyon, kanser ve bozulmuş immun yanıt dahil olmak üzere çeşitlik hastalıklarla ilişkisi ifade edilmiştir (71).

Aquaporinler, tümör gelişimi ve fizyolojik inflamatuvar süreçlerde hücre göçü, proliferasyonu ve karsinogeneizde yer almasına rağmen endometriozis ile ilişkileri tam olarak değerlendirilmemiştir. Yapılan bir çalışmada, endometriozis ve diğer iyi huylu durumlar nedeniyle laparoskopik cerrahi geçiren kadınlardan doku örnekleri alındı. Endometriozisli hastaların ötopik ve ektopik endometriyumunda (sırasıyla Eu-EMS ve Ect-EMS) ve endometriozisi olmayan kontrol hastalarının (Eu-CTL) ötopik endometriyumunda AQP alt tiplerinin ekspresyonlarının analizi yapıldı. İnsan endometriyal stromal hücreleri (HESC'ler) kültürlendi ve ilgili AQP'nin siRNA'sı transfekte edildi. AQP1-9 alt tipleri arasında, AQP2 ve AQP8'in endometrial ekspresyonu önemli ölçüde artarken, Eu-CTL grubuna kıyasla Eu-EMS grubunda AQP9 ekspresyonu önemli ölçüde azaldı. Eu-EMS, Ect-EMS ve Eu-CTL grupları arasında AQP2, AQP8 ve AQP9 ekspresyonunun karşılaştırılması, sadece AQP9 için önemli farklılıklar ortaya koydu. AQP9'un Eu-EMS grubundaki ifadesi, Eu-CTL'dekine kıyasla azalmıştır. AQP9 siRNA'nın HESC'lerde transfeksiyonundan sonra, MMP2 ve MMP9 enzimleri önemli ölçüde yükseldi. Transfeksiyondan sonra fosforile edilmiş ERK 1/2 ve fosforile edilmiş p38 MAPK proteinlerinin ekspresyonunun artması da western blot analizi kullanılarak doğrulandı. HESC'lerin transfeksiyondan sonra artan göç ve istila potansiyelleri, göç ve yara iyileşme deneyleri ile belirlendi. Bu bulgular, AQP9'un endometriozis patogenezinde yer alabileceğini ve endometriozis tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef olarak daha fazla araştırmayı garanti ettiğini düşündürmektedir (72).

2.5. Endometriozis Lezyonlarının Anatomik Yerleşim Yerleri

Endometriozis en sık overlerde görülmekle birlikte vücutta birçok bölgede tutulum yapar. Overlerden sonra sıklıkla cul-de-sac, posterior broad ligamentler, uterosakral ligamentler, uterus, fallopi tüpleri, sigmoid kolon, appendiks ve round ligamentlerde görülmektedir (73).

Endometriozis daha az sıklıkta batin ön duvarında (sezaryen skarı olan hastalarda vb.) retroperitoneal lenf nodlarında, genitoüriner sistem organları, gastro intestinal sistem organları(dalak hariç), safra kesesi, karaciğer, pankreas, ekstremiteler, meme ve akciğerlerde görülebilmektedir. Diafragma, merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vertebralarda da nadir de olsa görülen olgular vardır. (73).

2.5.1. Ekstragenital Yerleşim Yerleri

Endometriozis %3 ile %37 oran aralığında gastrointestinal sistemi tutmaktadır. Ekstragenital sistem dışında en sık barsaklarda görülür. Sigmoid kolon gastrointestinal sistemde en sık(%65) tutulan yerleşim yeridir (74). Daha sonrasında sıklıkla rektum, ileum, appendiks ve çekumda görüldüğü rapor edilmiştir (75). Semptomlar tutulum yerine göre değişim göstermekle birlikte, karın ağrısı, konstipasyon, diare, tenesmus, hematokezya olarak bulgu verebilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı, irritabl barsak hastalığı, iskemik kolit, soliter rektal ülser, gastrointestinal neoplaziler ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken başlıca hastalıklardır (75).

Üriner sistem organlarında endometriozis %1 ile %6 sıklığında görülebilmektedir (76). En sık tutulum mesanede görülmekle birlikte en sık dizüri, poliüri, pollaküri, hematüri gibi sistit tablosu ile semptom vermektedir (77). Mesane haricinde nadir de olsa üreter, üretra ve renal organlarda bulunabilir (76). Endometriozisin üretra tutulumu genellikle asemptomatik olmakla birlikte obstrüksiyon gelişen olgularda hidronefroz ve renal yetmezlik olarak da semptom verebilmektedir (77).

Karaciğer endometriozisi nadir görülmekle birlikte en sık semptomu menstrüasyon döneminden bağımsız görülen karın ağrısıdır (78). Ayırıcı tanısında ise hematoma, abse, Echinococcus kistleri ve maligniteler akla gelmelidir. Safra kesesi ve pankreas endometriozisi vakaları çok nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (79, 80).

Toraks endometriozis sendromu çok nadir görülen endometriozis tiplerinden birisidir. Tutulum diyafragmada, plevral yüzeylerde, perikardiyal alanlarda ve çok daha nadir olarak akciğer parankiminde gerçekleşebilir. Hemoptizi, hemotoraks, pnömotoraks görülebilir, semptomlar menstrüasyon dönemini takiben ortaya çıkmaktadır. Diyafragma tutulumunda frenik sinir iritasyonu gerçekleşirse boyuna omuza yansıyan siklik ağrı tablosu ortaya çıkabilir. Plevral neoplaziler pulmoner neoplaziler ayırıcı tanıda akla gelmelidir (81).

Endometriozis sezaryen cerrahisi sonrası oluşan skar hattında, inguinal herni poşunda, nadir de olsa cerrahi öyküsünden bağımsız olarak el bileğinde, ekstremitelerinde, biceps kasında görülebilmektedir. Semptom olarak siklik ağrı ve kanama görülebilir (82, 83).

2.5.2. Endometrioma

Endometriozis özellikle intrapelvik bölgede en sık overlerde görülmektedir. Bu oran %10 ile %44 arasında değişmektedir (84, 85). Endometriozisin over tutulumuna bağlı ortaya çıkan over kistlerine endometrioma adı verilmiştir. Endometrioma kistleri içerisini dolduran kahverengi koyu sıvı içeriği nedeni ile çikolata kisti olarak da adlandırılmaktadır (86). Patofizyolojisi endometriozis ile benzerdir. Hormonal değişimlere yanıt olarak ektopik endometrial dokunun, prostoglandin ve sitokinlere cevap olarak inflamatuvar cevap oluşturması, vaskülarizasyonun artması sonucu fibröz doku oluşturması hastalık sürecini ortaya çıkarmaktadır (87). Endometriomalar %28 oranında bilateral izlenmektedir (88).

Endometrioma özellikle premenstrüel 2.-3. günlerde başlayarak menstrüasyon döneminden sonra birkaç gün daha azalarak devam eden siklik ağrı görülebilir. Endometriomal kitlenin olduğu tarafta pelvik ağrı, dismenore, disparoni, bel ağrısı, sırt ağrısı, bulantı, kusma, diskezi endometriomada görülen bazı semptomlardır. Eğer kitle çok büyükse, skar ve adezyonlara neden olursa fikse retrovert uterus veya kitle bimanuel muayenede veya rektovajinal muayenede hissedilebilir (89, 90).

Endometriomalar büyük çoğunlukla ultrasonografi ile görüntülenebilir. Ovarian Reporting and Data System (O-RADS) Ultrason Risk Sınıflandırma ve Yönetim Sistemine göre buzlu cam görünümü denilen düşük ekojeniteli, homojen, uniloküle basit kist görünümü endometrioma için tipik olmakla birlikte hastaların yarısında bu görünüm mevcuttur. Doppler ultrasonografide akım izlenmez, bu nedenle de klinisyenin tecrübesine bağlı olarak hemorajik kistler ile karışabilir (91-93). Görüntülemelerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ultrasonografiye daha üstün olmakla birlikte maliyet nedeniyle sık kullanılmamaktadır (94-96) .

Endometrioma tanısını destekleyen testler çok sınırlı sayıdadır. Tümör markerlardan Ca 125 endometrioma için spesifik olmamakla birlikte, endometrioması olan kişilerde yüksek olarak tespit edilebilmektedir. İstemi rutin olarak yapılmamaktadır (90).

2.6. Endometrioziste Klinik Bulgular

Reprodüktif dönemde endometriozis hastaları en sık pelvik ağrı, inferitilite ve ovaryan kitle nedeniyle başvurmaktadır (90). Ağrı, yoğunluk, lokalizasyon, ortaya çıkma zamanı ve süresi açısından bireysel farklılıklar gösterebilir. Ağrı şiddeti ve ilişkili

sempatik ve parasempatik reaksiyonlar farklılık gösterebilir. Ağrı semptomları, yaygın olarak kullanılan rASRM(Revize Edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği) sınıflandırma sistemine göre hastalığın evresi ve yaygınlığı ile ilişkilendirilemez (97).

Endometriozisin diğer bir neden olduğu klinik bulgu infertilitedir. İnfertilitesi olan hastalarda over rezervi biyobelirteci olan AMH(Anti Müllerian Hormon) seviyesi azalmış olarak bulunmuştur (98). Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki ağrı ile olan ilişkiye göre daha az açıktır (98).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği, klinisyenlere, siklik ve siklik olmayan, dismenore, derin dispareni, dizüri, diskezi, ağrılı rektal kanama veya hematüri, omuz ucunda ağrı, katamenial pnömotoraks, dönmşel öksürük, hematemez, göğüs ağrısı, dönmşel yara şişmesi ve ağrı, yorgunluk ve infertilite bulgularıyla başvuran hastalarda endometriozis teşhisini düşünmelerini kuvvetle önermektedir.

2.7. Endometriozis Sınıflandırması

Endometriozis sınıflandırması, hastalığın birçok belirtisinin bulunmasından dolayı, tartışmalı ve zorlu kalmıştır. Bu sınıflandırmalar genellikle cerrahi evrelendirme için anatomik, histolojik ve hastalık yüküne odaklanırken, daha yeni olanlarda prognostik değere odaklanmıştır. Ancak bu çabalar, endometriozis ilişkili semptom yönetiminde, tedaviye yanıtın prognostik değerlendirmesinde, nüks, diğer bozukluklarla ilişki, yaşam kalitesi gibi endometriozis ilişkili bulgularda hastalık sınıflandırmasının faydasını artırmak için uygun bir çözüm üretmede büyük ölçüde zorlanmıştır. Endometriozis için en bilinen sınıflandırma sistemi 1997 yılında oluşturulan revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği sınıflandırmasıdır. rASRM sınıflandırmasının yanı sıra, derin endometriozis için Enzian sınıflandırması, endometriozis fertilite indeksi (EFI), Amerikan Jinekolog Laparoskopistler Birliği (AAGL) sınıflandırması gibi yeni sınıflandırma sistemleri ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, mevcut kullanımdaki sınıflandırma sistemleri, endometriozisli kadınlar ve onlara bakım sağlayanlar tarafından hastalık semptomları ile yetersiz ilişkili olmaları ve prediktif prognostik değerlendirme ve bugüne kadar sınıflandırmaya dayalı pelvik ağrı ve infertilite yollarının belirsizliği nedeniyle eleştirilmektedir (92).



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____
Stage IV (Severe) - >40
Total _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
	Superficial	1	2	4
OVARY	Deep	2	4	6
	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial			
	Complete			
OVARY	ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____



Şekil 2: rASRM Endometriozis Sınıflandırması

rASRM sınıflandırma puanlama sisteminde, periton ve overlerdeki endometriozis lezyonlarına, lezyonların boyutlarına, overler ve fallopi tüplerindeki adhezyonlara, kısmi veya tam oblitere posterior cul de saca puanlar verilir (Şekil 2). Son olarak puanlar toplanır ve elde edilen puanlar ile 4 evreye ayrılır:

Evre I (minimal), 1-5 puan

Evre II (hafif), 6-15 puan

Evre III (orta), 16-40 puan

Evre IV (ağır), >40 puan

Endometriozis sınıflandırması için optimal gereksinimler rASRM skoru tarafından kısmen karşılanmaktadır. Çünkü bu sınıflandırmada, ağrı, infertilite ve endometriozis yer almamaktadır. rASRM skorunun avantajları arasında, şu an bilinen en iyi sistem olması, dünya genelinde en yaygın kullanılan sistem olması bulunmaktadır (93).

Derin infiltratif endometriozisin retroperitoneal yapıları içeren yapıları içeren tanımının eksikliği dikkate alındığında, 2005 yılında Enzian sınıflandırması geliştirilmiştir (Şekil 3). Bu sınıflandırma rASRM skoru ile rekabet etmek yerine, derin infiltratif endometriozisin tanımını tamamlamak amacıyla kullanılmıştır. Enzian sınıflandırmasının sorunlu yönleri, uluslararası kabul düzeyinin düşük olması, karmaşık bir kullanıma sahip olması ve bazen rASRM skoru ile istenmeyen bir şekilde örtüşmesidir. Bu nedenlerle, sınıflandırma basitleştirilmesi ve optimize edilmesi amacıyla 2010 ve 2011 yıllarında gözden geçirilmiştir (93).

Bu sınıflamada retroperitoneal yapılar 3'e ayrılmıştır;

Kompartman A: rektovajinal septum ve vajina dahil uterusun arka kısmı ikincisi

Kompartman B: uterosakral ligament ve pelvik duvar

Kompartman C: sigmoid kolon ve rektum

1.derece: <1cm invazyon,

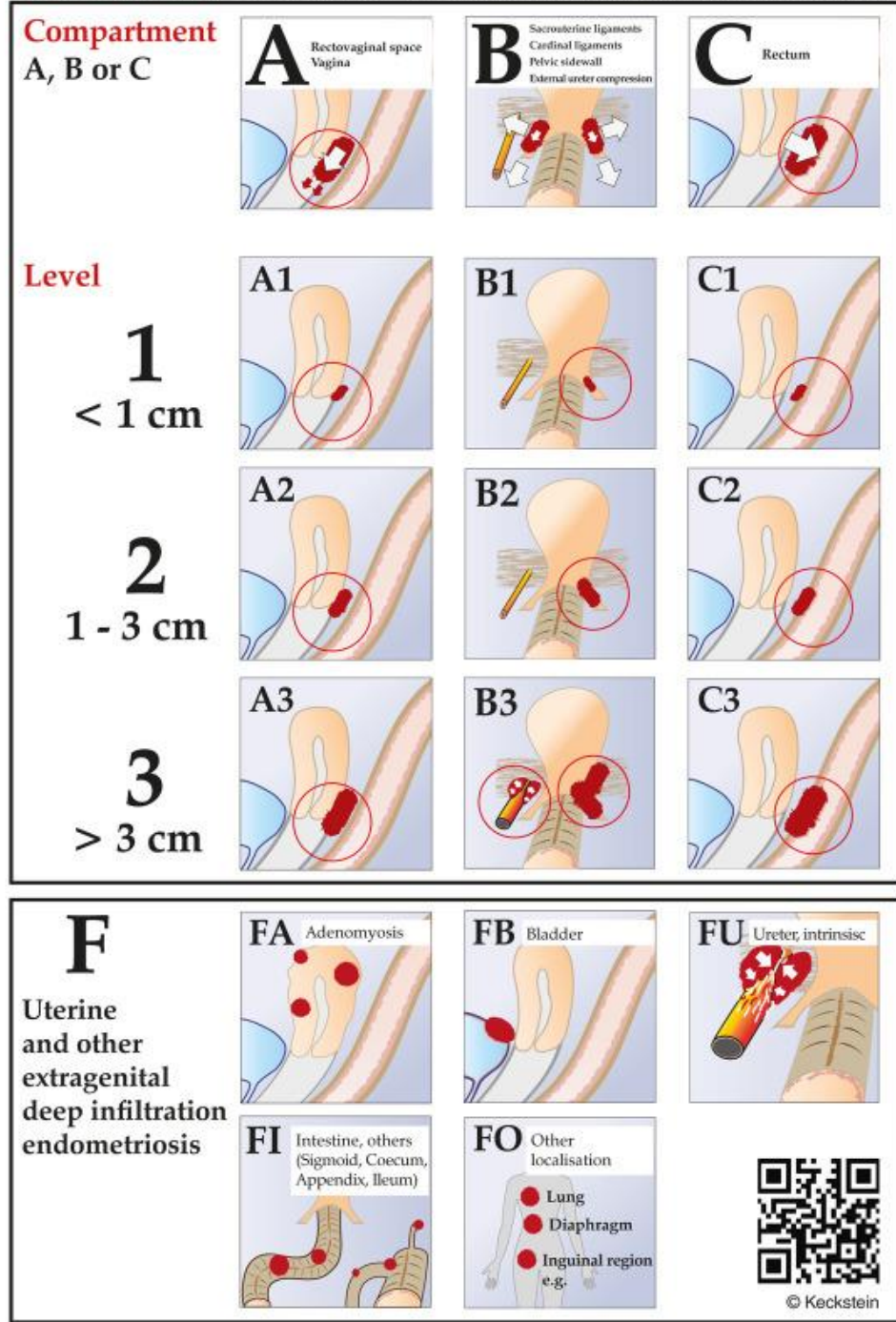
2.derece: 1-3 cm invazyon,

3.derece: > 3 cm invazyon

olarak belirlenmiştir.

ENZIAN 2012

Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)



Şekil 3: Enzian Sınıflandırması

“E” harfi, endometriosis lezyonu olup olmadığını, devamındaki sayı lezyonun boyutunu, sayıdan sonra gelen harf etkilenen bölme gösterir. 2 harfin olması demek bilateral olduğu anlamına gelir.. Uterin veya ekstrasjenital organlara invazyon için “FA”

adenomyozis, “FB” mesane, “FU” intrinsik üreter, “FI” intestinal “FO” diğer yerleşim yerlerini ifade eder.

Daha önce IVF denememiş ve cerrahi olarak endometriozisi kanıtlanmış kişilerin gebelik olasılıklarını tahmin etmek için de Endometriozis Fertilite İndeksi sınıflama sistemi geliştirilmiştir (84).

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal		
3	= Mild Dysfunction		
2	= Moderate Dysfunction		
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

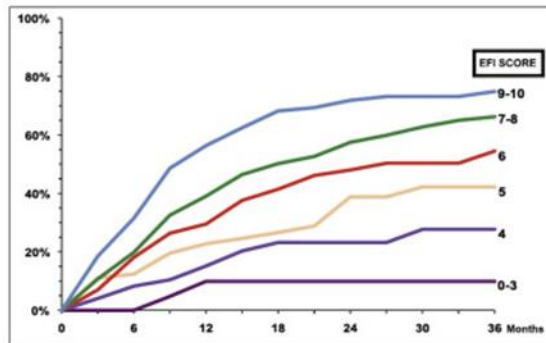
Fallopian Tube		
Fimbria		
Ovary		
Lowest Score		
Left	+	Right
	=	LF Score

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			+ =		
			Historical Surgical EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE



Şekil 4: Endometriozis Fertilite İndeksi

Son olarak da Amerikan Jinekolojik Laparoskopist Birliği tarafından 2007 yılında başlatılan proje ile infertilite, ağrı ve cerrahi zorluk derecesini içeren sınıflama sistemi oluşturulmuştur. 2012 yılında yapılan toplantısında sınıflamaya dair umut verici

açıklamalar yapılsa da, sınıflamayı doğrulayan ve yayınlayan araştırmalar henüz yoktur ve yetersizdir (95).

2.8. Endometriozis Tanısı

Ayrıntılı anamnez ve pelvik muayene ile endometriozis ön tanısı konulur, Ca 125 gibi serum belirteçleri ile de düşük duyarlılıkta da olsa hastalığın varlığını destekler (96). Ovaryan endometriomaların saptanmasında TVUSG(Transvajinal Ultrasonografi) ve MRG yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olup, endometriozisin peritoneal implantlarını saptamada yeterli olmayabilir (97) Lezyonların cerrahi olarak çıkarılıp histopatolojik olarak değerlendirilmesi tanı için altın standarttır ve cerrahisi sırasında evrelendirilmesi de mümkündür (98).

Endometriozis tanısında kullanılan ve kullanılması öngörülen biyobelirteçler içerisinde inflamatuvar sitokinler, glikoproteinler (Ca 125 gibi), miRNA, büyüme faktörleri, angiogenez proteinleri ve immüloji ile ilgili proteinler bulunmaktadır (99). Endometriozis biyobelirteçlerinden biri de sitokinlerdir (101). Bunlardan en önemlileri interferon gama, TNF alfa(Tümör Nekrozis Faktör), IL-1(İnterlökin 1), IL-6, IL-8 ve MCP(Monosit Kemoatraktan Protein) 'dir. IL-6 ile ilgili yapılan bir çalışmada, endometriozis tanısı için özgüllük %69 ve duyarlılık %63 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde IL-1, IL-8, interferon gama, TNF alfa, MCP-1 ve RANTES serum seviyelerinde de artış görülmüştür (102). İnflamasyon ile ilişkili moleküllere ek olarak endometriozis tanısı için potansiyel biyobelirteçlerden bazıları sTNFR-I, sTNFR-II, AXIN1, ST1A1 ve galaktin 1 gibi proinflamatuvar moleküllerdir (103-104).

Ca 125 peritoneal inflamasyonu işaret eden, endometriozis tanısında en sık kullanılan glikoprotein yapıdaki biyobelirteçtir. Ca 125 başka jinekolojik hastalıklarda da yükselmekle birlikte endometriozisin ileri evrelerinde yükselmektedir. Bu nedenle duyarlılık ve özgüllüğü yeterli değildir (105-106). Ca 19-9 glikoproteini de endometrioziste yüksek bulunabilmekle birlikte duyarlılığı Ca 125'ten düşüktür (99). Ca 19-9 aynı zamanda hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterir (107).

Endometriozisli kadınların serum ve follikül sıvılarında MDA(Malondialdehit) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. MDA, hücre zarının oksidatif hasarını gösteren bir parametredir. Ayrıca endometrioziste SOD ve GPx aktivitelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. SOD ve GPx, antioksidan enzimler olup oksidatif stresin nötralizasyonunda önemli rol oynarlar (108).

Yapılan bazı çalışmalarda endometriozisli hastalarda AFP(Alfa-fetoprotein), IGFBP-3(Insulin-like growth factor-binding protein 3) ve c-erbB-2 düzeylerinin arttığını ve bu belirteçlerin endometriozisin tanısında potansiyel olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak, daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve bu belirteçlerin endometriozis hastalığının yönetimi ve prognozu ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için ileri çalışmalar yapılmalıdır (109).

Anjiogenetik moleküllerden VEGF-A(Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A) serum düzeyleri de endometriozis tanısında kullanılabilecek olası belirteçler arasında çalışmakla birlikte hastalık ile ilişkilendirilmesi şu anda mümkün değildir (110). Benzer şekilde, idrar belirteçleri üzerinde yapılan çalışmalar da rutin kullanım için yeterli kaliteyi göstermemiştir (111).

Son zamanlarda endometriozis patogeneğinde önemli olan genleri düzenleyen miRNA'ların klinik potansiyeli biyobelirteç olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Ancak alt grup analizlerinde dahil edilen katılımcı sayısı çok azdır ve rutin klinik kullanımdan önce daha büyük bağımsız çalışmalarda doğrulama yapılması gerekmektedir (112).

2.9. Endometriozis Tedavisi

Endometriozis olan kadınlar, endometriozis ilişkili ağrı ve infertilite gibi iki temel sorunla karşı karşıya kalırlar. Endometriozis ilişkili ağrı , dismenore, disparoni, dizüri, diskezi ve adet dışı pelvik ağrıyı içerir. Endometriozis ilişkili ağrı tedavisi, deneysel tedavi, tıbbi tedavi, cerrahi tedavi, pre- veya postoperatif tıbbi tedaviler ve tıbbi olmayan yönetim stratejileri olarak bölümlere ayrılmıştır. Ancak endometriozis birçok kadında kronik ve tedavi edilemez bir hastalıktır. Tedavi sonrası ağrı semptomlarının (kısmi, genellikle geçici olarak) hafifletilmesini sağlayabilir ancak tedavinin kesilmesinden sonra semptomlar sıklıkla tekrar ortaya çıkar (113).

Endometriozis yönetiminde endometriotik lezyonların ve adhezyonların giderilmesi amacıyla cerrahi tedavi uzun süredir önemli rol oynamaktadır. Tarihsel olarak cerrahi yaklaşımlar açık cerrahi ile gerçekleşirken son dekatlarda laparoskopi öne çıkmaktadır. Endometriozisin giderilmesi, eksizyon, diatermi veya ablasyon yoluyla sağlanabilir. Adhezyon giderilmesi ise pelvik anatomiye yeniden düzenlemeyi amaçlamaktadır. Ancak bazı klinisyenler, ağrı kontrolünü iyileştirmek amacıyla pelvik sinir yollarının kesilmesini kullanmaktadır (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastanemizin etik kurulu tarafından 2011-KAEK25 2022/08-20 protokol numarası ile onay almış olan çalışmamız 01 Eylül 2022-01 Temmuz 2023 tarihleri arasında hastanemize başvurup operasyon planlanmış 57 hastayı kapsamaktadır. Tüm hastalarımızdan çalışmaya katılmak için hem yazılı hem de sözlü onam alınmış olup hastalarımıza çalışmayı yürüten kadın doğum hekimi tarafından bilgi verilmiştir.

3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 30-45yaş aralığında fertlitesini tamamlamış olan, endometrioma tanısı ile cerrahi planlanarak hastanemizde ameliyat olmak, cerrahi sterilizasyon isteği ile laparoskopik tüp ligasyonu planlanarak hastanemizde ameliyat olmak, sistemik hastalığı bulunmamak, çalışmaya katılmak için onam vermek, dışlama kriterlerine sahip olmamak olarak belirlendi. 30 yaş altı, 45 yaş üstü, geçirilmiş endometriozis cerrahisi hikayesi, infertil hastalar, çocuk istemi olanlar, son adet tarihi üzerinden 1 yıldan fazla süre geçenler, gebeler, sistemik hastalık hikayesi olanlar, katılmak için onam vermeyenler, takip sırasında herhangi bir nedenle yeterli serum veya vücut sıvı örnekleri alınamayanlar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Hastalar hastaneye yatışı olduktan sonra hastaların yaş, gebelik süresi (gün), gravida, parite, boy ve kiloları demografik verileri ve anamnezleri kayıt altına alındı. Kontrol grubu olan BTL hastaları ve endometriozis nedeniyle opere olacak hastalardan, sıvı örnekleri benzer şekilde alındı. Hastalar preopertif cerrahi masaya alınıp anestezi işlemi uygulandıktan sonra litotomi pozisyonuna alındı. Vajene spekulum tatbiki sonrasında 20 cc izotonik salin sıvı verilerek yıkandı ve servikovajinal sıvı geri çekildi. Örnek sarı tüp içine alınarak santrifüj edilmek üzere saklandı. Peritoneal sıvı örneği laparoskopik cerrahilerde batın içerisine girildikten hemen sonra 5 lik trokar girişlerin birinden steril foley sonda veya dren girilerek 20 cc izotonik salin sıvı verildi ve

peritoneal sıvı geri çekildi. Açık operasyonlarda da batına girildikten sonra herhangi bir cerrahi müdahalede bulunmadan önce 20 cc izotonik salin sıvı verilerek peritoneal sıvı geri çekildi. Alınan örnek daha sonra santrifüj edilmek üzere sarı tüp içerisine saklandı. Yine kan örneği de hastadan operasyon öncesinde anestezi teknikeri tarafından 1 adet sarı tüpe alındı.

Daha sonra alınan serum ve sıvı örnekleri 3500 devirde 10 dk santrifügasyon işlemi yapıldıktan sonra bşyokimyasal ölçümler için eppendorf tüplerine konularak analiz yapılana kadat -80°C derece ortamda saklandı. Daha sonra alınan örneklerdeki AQP-9 düzeyiyleri elisa kitleri kullanılarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verileri prospektif olarak incelendi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Sürekli değişkenler medyan (minimum:maksimum) ve ortalama $\pm$ standart sapma değerleriyle ifade edildi. Kategorik değişkenler ise n (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında normal dağılım varsa parametrik testlerden bağımsız örneklem T testi ve tek yönlü ANOVA testi; normal dağılım yoksa non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Pearson Ki-Kare, Yates Düzeltmeli Ki Kare ve Fisher Freeman Halton testi kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük ve cutoff çalışmalarında ise Eğri Altında Kalan alan ve Youden J indexi kullanıldı. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 26.0 ve MedCalc Version 22.007 programlarında değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde tip 1 hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 27(%47,40) olgu(endometrioma), 30(%52,60) kontrol grubu(bilateral tüp ligasyon yapılan hastalar) olmak üzere 57 hastanın verileri prospektif olarak incelenmiş ve hastaların demografik özellikleri, vücut kitle indeksi, yaş, cerrahi komplikasyon, alınan serum, servikovajinal sıvı ve peritonel sıvıdaki Aquaporin-9 seviyeleri ve korelasyonu, Ca 125 düzeyleri, Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 ilişkisi, Aquaporin-9'un endometrioma boyutu ile korelasyonu, endometrioma için Aquaporin-9 cut off değeri mevcut mu, intraoperatif bulgu, adezyon durumları karşılaştırılmıştır.

Tablo-2: Olgu ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	Olgu grubu(n=27)	Kontrol grubu(n=30)	p-değeri
Yaş(yıl)	42(27:45)	36(28:45)	<0,001^a
VKI(kg/m²)	26,74±4,35	23,56±2,86	0,002^b
Gravida(n)	2(0:8)	3(1:9)	0,008^a
Parite(n)	2(0:8)	3(1:7)	<0,001^a
SVD(n)	2(0:7)	3(0:7)	0,147 ^a
CS(n)	0(0:3)	0(0:3)	0,365 ^a
Abortus(n)	0(0:3)	0(0:4)	0,432 ^a

Veriler medyan (minimum:maksimum), ortalama±standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir.
VKI: Vücut kitle indeksi, SVD: Spontan vajinal doğum, CS: Sezaryen ile doğum
a: Mann-Whitney U Testi, b:Bağımsız Örneklem T Testi

Tablo-2 de görüldüğü üzere endometrioma yani olgu ve kontrol gruplarının demografik verileri değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş, VKİ, gravida, parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$; $p=0,002$; $p=0,008$; $p<0,001$). Olgu grubunun medyan yaşının 42(27:45), kontrol grubunun medyan yaşından 36(28:45) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Vücut kitle indeksi ortalama

değeri olgu grubunda(26,74±4,35) kontrol grubuna(23,56±2,86) göre yüksek bulunmuştur. Spontan vajinal doğum, sezaryen ile doğum ve abortus açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,147; p=0,365; p=0,432).

Tablo-3: Olgu ve kontrol grupların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi

	Olgu Grubu (n=27)	Kontrol Grubu (n=30)	p-değeri^x
Geçirilmiş Abdominal Cerrahi (n, %)	11(%40,70)	13(%43,30)	0,843 ^a
İntraoperatif Adezyon Varlığı (n, %)	15(%55,60)	1(%3,30)	<0,001^a
Komplikasyon Varlığı (n, %)	3(%11,11)	0(%0)	0,198 ^b
Ürolojik	1(%33,33)		
İntestinal	1(%33,33)		
Vasküler	1(%33,33)		
Yatış Süresi (gün)	3(2:6)	1(1:1)	<0,001^c
L/S (n, %)	16(%59,30)	30(%100)	<0,001^a
Açık Cerrahi (n, %)	11(%40,70)	0(%0)	<0,001^a

Veriler n(%) ve medyan(minimum:maximum) olarak ifade edilmiştir. L/S:Laparoskopik cerrahi, a: Pearson Ki Kare Testi b:Yates Düzeltmesi c: Mann-Whitney U Testi

Tablo 3'te hastaların kendi içlerinde preoperatif, intraoperatif ve postoperatif değişiklikleri değerlendirildi. Hastaların intraoperatif adezyon varlığı, yatış süreleri, cerrahi türü olan laparoskopik veya açık cerrahi yapılmış olması kendi içerisinde değerlendirilerek istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Olgu grubunda adezyon varlığı 15 hastada(%55,60), kontrol grubunda ise 1 hastada(3,30) mevcut olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=<0,001). Yatış süresi olgu grubunda 3 gün(2:6), kontrol grubunda 1 gün(1:1) olan farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=<0,001). Kontrol grubunun tamamı olan 30 hasta (%100) laparoskopik tüp ligasyon işlemi geçirmiştir. Olgu grubunda 16 hasta (%59,30) L/S, 11 hasta (%40,70) açık cerrahi geçirmiştir. Olgu ve kontrol grubu arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=<0,001).

Olgu grubunda 3 hastada (%11,11) komplikasyon görülürken, kontrol grubu hastalarda komplikasyon gerçekleşmemiştir, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,198$). Bu hasta grubunda 1 hastanın(%33,33) ürolojik, 1 hastanın(%33,33) intestinal, 1 hastanın(%33,33) vasküler hasar nedeni ile komplikasyon geçirdiği saptanmıştır.

Tablo-4: Olgu grubunda komplikasyon geçiren hastaların preoperatif, intraoperatif ve postoperatif karşılaştırılması

	Komplikasyon Var (n=3)	Komplikasyon Yok (n=24)	p-değeri ^x
Geçirilmiş Abdominal Cerrahi (n, %)	2(%66,70)	9(%37,50)	0,357 ^a
İntraoperatif Adezyon Varlığı (n, %)	2(%66,70)	13(%54,20)	0,586 ^a
Yatış Süresi (gün)	5(3:6)	3(2:5)	0,045^b
L/S (n, %)	1(%33,30)	15(%62,50)	0,357 ^a
Açık Cerrahi (n, %)	2(%66,70)	9(%37,50)	0,357 ^a

Veriler n(%) ve medyan(minimum:maximum) olarak ifade edilmiştir. L/S:Laparoskopik cerrahi, a: Fisher Freeman Halton Testi b: Mann-Whitney U Testi

Tablo 4'te komplikasyon geçiren 3 hasta preoperatif, intraoperatif ve postoperatif özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Komplikasyon geçiren hastaların yatış süresi 5 gün (3:6), komplikasyon geçirmeyen gruptaki hastaların yatış süresi 3 gün (2:5) ile komplikasyon geçiren grubun yatış süresi daha uzun olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,045$). Geçirilmiş abdominal cerrahi, intraoperatif adezyon varlığı ve cerrahi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,357$; $p=0,586$; $p=0,357$).

Tablo-5: Olgu ve kontrol grupları arasındaki Aquaporin-9 seviyelerinin karşılaştırılması

	Olgu grubu(n=27)	Kontrol grubu(n=30)	p-değeri^x
Servikovajinal sıvı (ng/mL)	262,55±203,93	207,50±137,31	0,243 ^a
Periton sıvısı (ng/mL)	275(58:669)	171,50(6,60:507)	0,023^b
Serum (ng/mL)	45(4:182)	38(2:441)	0,835 ^b

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Bağımsız Örneklem T Testi, b: Mann-Whitney U Testi

Tablo 5’te olgu ve kontrol grubu arasında alınan örneklerdeki (servikovajinal sıvı, periton sıvısı ve serum) Aquaporin-9 seviyeleri kıyaslanmıştır. Servikovajinal sıvı ve serum örneklerindeki Aquaporin-9 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken (p=0,243; p=0,835), periton sıvısı Aquaporin-9 seviyesi olgu grubunda 275(58:669)ng/mL, kontrol grubunda 171,50(6,60:507)ng/mL olarak olgu grubunda yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,023).

Tablo-6: Aquaporin-9 seviyeleri ile endometrioma boyutu karşılaştırılması

	Endometrioma Boyutu			p-değeri^x
	0-3 (cm)	4-10 (cm)	>10 (cm)	
Servikovajinal Sıvı (ng/mL)	386,57±279,48	210,94±157,08	265,67±180,01	0,160 ^a
Periton Sıvısı (ng/mL)	313(156:490)	215(58:669)	369(228:476)	0,502 ^b
Serum (ng/mL)	64(41:182)	44(4:110)	22(12:63)	0,090 ^b

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.
a: Tek Yönlü Varyans Analizi(ANOVA), b: Kruskal-Wallis H Testi

Tablo 6’da olgu grubu olan endometriomalı hastalarda lezyon boyutu ile alınan servikovajinal sıvı, periton sıvısı ve serum örneklerindeki Aquaporin-9 seviyeleri

karşılaştırıldı. Servikovajinal sıvı Aquaporin-9 seviyeleri 0-3cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $386,57 \pm 279,48$ ng/mL, 4-10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $210,94 \pm 157,08$ ng/mL, >10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $265,67 \pm 180,01$ ng/mL olarak bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,160$). Periton sıvısı Aquaporin-9 seviyeleri 0-3cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $313(156:490)$ ng/mL, 4-10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $215(58:669)$ ng/mL, >10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $369(228:476)$ ng/mL olarak bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,502$). Serum Aquaporin-9 seviyeleri 0-3cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $64(41:182)$ ng/mL, 4-10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $44(4:110)$ ng/mL, >10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda $22(12:63)$ ng/mL olarak bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,090$).

Tablo-7: Aquaporin-9 seviyeleri ile endometrioma USG boyutu korelasyonu

	USG	
	ρ	p-değeri ^x
Servikovajinal Sıvı AQP	0,066	0,743 ^a
Periton Sıvısı AQP	0,019	0,924 ^a
Serum AQP	-0,458	0,016^a

Veriler ρ olarak ifade edilmiştir.

USG: Ultrasonografi, ρ :Spearman Korelasyon Katsayısı a: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 7’de başvuru anında ultrasonografi eşliğinde ölçülen endometrioma boyutu ile Aquaporin-9 seviyeleri korelasyonuna bakılmıştır. Servikovajinal sıvı ve periton sıvısı Aquaporin-9 seviyeleri korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmazken ($p=0,743$; $p=0,924$), serum Aquaporin-9 seviyesi ile endometrioma USG ölçüleri korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,016$) ve negatif bir korelasyon ilişkisi saptanmıştır.

Tablo-8: Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri karşılaştırılması

	Ca 125 Değeri		p-değeri ^x
	35 ve altı (IU/ml)	35 üzeri (IU/ml)	
Servikovajinal Sıvı (ng/mL)	277,50(14:625)	232(55:867)	0,865 ^a
Periton Sıvısı (ng/mL)	304(58:490)	224(130:669)	0,904 ^a
Serum (ng/mL)	58,44±46,89	57,55±30,02	0,952 ^b

Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Bağımsız Örneklem T Testi

Tablo 8’de Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri karşılaştırılmıştır. Servikovajinal sıvı, periton sıvısı ve serum Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,865; p=0,904; p=952).

Tablo-9: Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri korelasyonu

	Ca 125(IU/ml)	
	ρ	p-değeri ^x
Servikovajinal Sıvı AQP	0,212	0,289 ^a
Periton Sıvısı AQP	-0,320	0,873 ^a
Serum AQP	0,016	0,936 ^a

Veriler ρ olarak ifade edilmiştir.

ρ :Spearman Korelasyon Katsayısı a: Spearman Korelasyon Testi

Tablo 9’da Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri korelasyonuna bakılmıştır. Servikovajinal sıvı, periton sıvısı ve serum Aquaporin-9 seviyeleri ile Ca 125 değeri korelasyonu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,289; p=0,873; p=936).

Tablo-10: Aquaporin-9 seviyeleri ile 7cm üzeri ve altı endometrioma boyutu karşılaştırılması

	Endometrioma Boyutu		p-değeri ^x
	0-6cm	7-10cm	
Servikovajinal Sıvı (ng/mL)	245(47:867)	264(14:625)	0,960 ^a
Periton Sıvısı (ng/mL)	289±176,59	317,40±123,76	0,629 ^b
Serum (ng/mL)	69,59±41,89	38,50±29,49	0,034^b

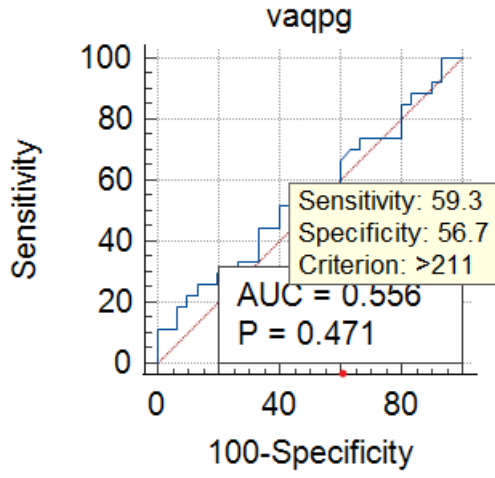
Veriler ortalama±standart sapma ve medyan (minimum:maksimum) olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Bağımsız Örneklem T Testi

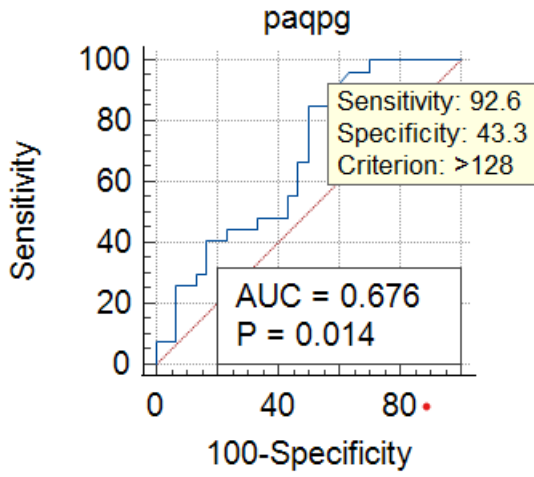
Tablo 8’de olgu grubu olan endometriomalı hastalarda lezyon boyutları 7cm ve üzerindeki ve 7cm altındakiler olarak gruplandırılarak, alınan servikovajinal sıvı, periton sıvısı ve serum örneklerindeki Aquaporin-9 seviyeleri karşılaştırıldı. Servikovajinal sıvı Aquaporin-9 seviyeleri 0-6cm boyutunda endometrioması olan hastalarda 245(47:867), 7-10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda 264(14:625) bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,960). Periton sıvısı Aquaporin-9 seviyeleri 0-6cm boyutunda endometrioması olan hastalarda 289±176,59, 7-10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda 317,40±123,76 olarak bulunmuştur, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,629). Serum Aquaporin-9 seviyeleri 0-6cm boyutunda endometrioması olan hastalarda 69,59±41,89, 7-10cm boyutunda endometrioması olan hastalarda 38,50±29,49 olarak bulunmuş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,034).

Endometrioma için Aquaporin-9 değerlerinin olgu ve kontrol grupları arasındaki duyarlılık, özgüllük ve cut-off ilişkisine Şekil 5, Şekil 6 ve Şekil 7’de baktığımızda servikovajinal sıvı ve serum Aqp-9 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken (p=0,471; p=0,840), periton sıvısı Aqp-9 değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0,014). Youden J

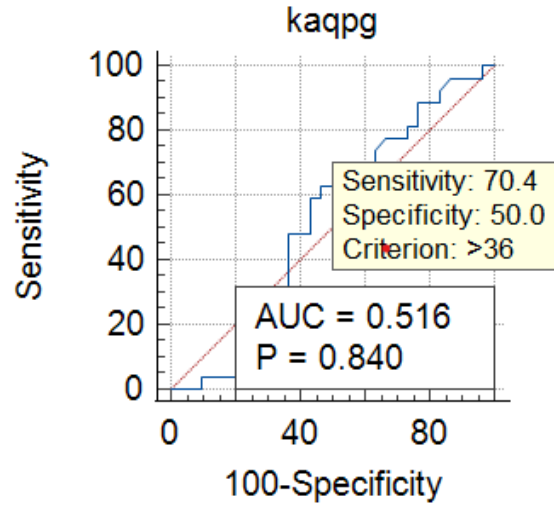
indeksine göre periton sıvısı Aqp-9 cut-off değeri >128 ng/mL iken Aqp-9 değerinin duyarlılığı 92,6; özgüllüğü 43,3'tür.



Şekil 5: Servikovajinal sıvı olgu-kontrol gruplarındaki Aquaporin-9 seviyesi



Şekil 6: Periton sıvısı olgu-kontrol gruplarındaki Aquaporin-9 seviyesi



Şekil 7: Serum olgu-kontrol gruplarındaki Aquaporin-9 seviyesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, bir transmembran su transport molekülü olan ve aynı zamanda hücre proliferasyon ve migrasyonunda da rolleri olduğu düşünülen aquaporinlerin endometrioma patofizyolojisindeki yeri ve önemi araştırılmıştır. Bu amaçla AQP-9 molekülünün serum, periton ve servikovajinal sıvıdaki seviyeleri incelenmiştir. Endometrioması olan kadınların periton sıvısındaki AQP-9 seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Hatta periton sıvısında, AQP-9 cut-off değeri >128 ng/mL olarak alındığında endometrioma varlığı için sensitivitesi % 92,6, spesifitesi %43,3 olarak hesaplanmıştır. Ek olarak endometrioma boyutu ve periton sıvısı AQP-9 seviyesi arasında korelasyon bulunamamıştır. Ancak endometrioma boyutunun serum AQP-9 seviyesi ile anlamlı negatif korele olduğu saptanmıştır. İlâveten, endometrioma boyutu >7 cm olan hastalarda endometrioması < 7 cm olanlara göre, serum AQP-9 seviyesinin anlamlı düşük olduğu da göze çarpmıştır.

Endometriozis, endometrial epitelyum ve stromanın endometrium veya myometrium dışında yer alması ile karakterize bir durumdur. Endometrial hücrelerin overlerde yerleşim göstermesi ile de endometrioma formasyonu gelişebilmektedir (1).

Üreme çağındaki tüm kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen en yaygın jinekolojik bozukluklardan biridir (2). Üreme çağındaki genç kadınlar arasında hastalığın nispeten yüksek prevalansına rağmen, hastalığın kesin patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır ve hastalığın optimal tedavisi hala belirsizdir. Hastalığın patofizyolojisi için retrograd menstrüasyon, çöломik metaplazi, Müllerian kalıntıları ve endometrial kök hücre implantasyonu gibi birçok farklı teori ortaya atılmıştır (2, 90). Bu teorilerin hiçbiri, endometriozisin farklı klinik fenotiplerinin, farklı bireysel semptomlarının nasıl oluştuğunu yeterince açıklayamamaktadır.

Aquaporinler, osmotik dengeyi kolaylaştırmak için hücre zarı boyunca suyun fizyolojik olarak hızlı pasif hareketine izin veren transmembran hidrofobik kanallardır (115). AQP'ler insan vücudunda yaygın olarak bulunur ve sıvı dengesiyle ilişkilidir. Bu özelliklerinin yanı sıra, AQPlerin hücre migrasyonu, metabolizma ve sinyal iletiminde aktif bir şekilde yer alabileceği de hipotez edilmiştir (6).

Literatürde endometrial örneklerde genellikle AQP2, AQP5, AQP8 ve AQP9 ekspresyonu olduğu göze çarpmaktadır (116). Güncel çalışmalar, anormal AQP

ekspresyonu ile endometrial hücre göçü artışı ve invazyonu arasında ilişki olabileceğini göstermektedir (7, 117, 118).

Jiang ve arkadaşları deneysel çalışmalarında, AQP5'in baskılanmasının östradiol tarafından indüklenen primer endometrial hücre proliferasyonunu ve invazyonunu anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir. Ek olarak aynı çalışmada, sıçanlarda yine AQP5'in baskılanması ile endometrial hücre kaynaklı ektopik nodül oluşumunun da belirgin şekilde azaldığı raporlanmıştır (118). AQP5in endometrial hücreler üzerindeki bu proliferasyona katkı sağlayan etkisinin fizyolojik olarak PI3K/AKT yolağının aktivasyonu ile sağlandığı, AQP5 baskılandığında PI3K/AKT yolağının da baskılanıp hücre proliferasyonunun ve invazyonunun azaldığı düşünülmektedir (119).

Shu ve arkadaşları ise yakın zamanda yayınlanan araştırmalarında, endometrial hücreler üzerinde AQP1'in baskılanmasının etkisini fare modellerinde incelemişlerdir (117). Bu çalışmada AQP1 geninin susturulması, endometriozisli farelerde Wnt sinyal yolunu aktive etmiş ve endometriozisin ilerlemesini hafifletmiştir. AQP1 susturulması, endometriozisli farelerde ektopik endometrial hücrelerde Wnt faktörlerinin (Wnt1 ve Wnt4), invazyon inhibitörlerinin (TIMP-1 ve TIMP-2) ve apoptotik faktörlerin (Kaspaz-3, Kaspaz-9, Bax ve Bcl-2) artmasına yol açmıştır. Bir başka deyişle AQP1 azalması, ektopik endometrial hücrelerde anjiogenezi baskılayıp, apoptozisi arttırmıştır. AQP1in baskılanmasının ötopik endometrial hücreler üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Ötopik endometrial hücrelerde AQP1 azalması, invazyon faktörlerinin (MMP-2 ve MMP-9), anjiyogenik faktörlerin (VEGF-A, VEGFR1 ve VEGFR2) ve adezyon moleküllerinin (VCAM-1 ve ICAM-1) azalmasına, bunun sonucunda endometrial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonunun azalmasına yol açtığı saptanmıştır (117).

Aquaporinlerin endometrioziste hastalığı aktive edici bahsedilen patofizyolojik görevlerinin aksine, Choi ve arkadaşları 2019 yılında, 32 endometriozis (Evre 3-4) hastası ve 19 kontrol hastasını içeren AQP9 ve endometriozis ile ilgili yayınladıkları çalışmalarında, AQP9un, endometriozisli hastaların ötopik ve ektopik endometrial hücrelerinde sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha düşük düzeylerde eksprese edildiğini ortaya koymuşlardır (7).

Ayrıca, bu çalışmada altı farklı hastanın insan endometrial hücreleri AQP9 susturucu- siRNA transfekte edildiğinde, bu hücrelerde anjiogenezden, hücre migrasyonu, invazyonundan sorumlu olan matriks metalloproteinazların (MMP- 2 ve

9) anlamlı bir şekilde artışı gösterilmiştir. Ancak Choi ve ark çalışmasında eş zamanlı AQP9un peritoneal veya serum seviyeleri ölçülmemiş sadece hücre içi seviyeleri değerlendirilmiştir. Biz çalışmamızda endometriozisi olan hastalarda (evre3-4 hastalar) peritoneal sıvıda AQP9 seviyelerini anlamlı olarak yüksek saptadık. Bunun sebebi hipotetik olarak ektopik endometrial odaklardan hücre dışına salınan AQP9un artışı olabilir. Yine çalışmamızda büyük endometriomalarda serumda azalan AQP9 seviyesinin de MMP 2-9 aktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülebilir. Diğer taraftan Choi ve ark çalışması endometriozis ve AQP9 ile ilişkisini inceleyen literatürdeki tek çalışmadır. AQP9un diğer hastalıklarla ilgili çalışmalarına bakıldığında, otoimmün bir hastalık olan romatoid artritte AQP9 artışının tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) artışı ile korele olduğu ve bu durumun da hastalığın progresyonu ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (120). TNF- α , literatürde proinflatuar bir sitokin olarak kronik inflamatuvar bir hastalık olan endometriozis patogenezinde, infertilite, ağrı gibi semptomlarının oluşmasında etkili, önemli bir sitokin olarak çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır (121-122). Hatta TNF- α antagonisti immünmodülatör tedavilerin endometriozis ile ilişkili ağrı ve infertilite tedavisinde faydalı olabileceğinden de bahsedilmektedir (123). Dolayısıyla çalışmamızda saptadığımız peritoneal AQP9 artışı endometriozis patofizyolojisinde TNF- α ile ilişkili olabilecek önemli bir basamağı oluşturuyor olabilir.

Mevcut çalışmada, serum AQP9 seviyesinin endometrioma boyutu ile anlamlı negatif korele olduğunu, hatta >7 cm endometriomalarda serum AQP9un daha küçük boyuttakilere göre anlamlı azaldığını saptadık. Literatürde AQP9 ve fizyolojik yolaklardaki etkileri ile ilgili çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Hepatoselüler karsinom patogenezinde AQP9un yeri olduğunu gösteren bir çalışmada AQP9un artışının AKT yolağını inhibe ettiği, dolayısıyla hücre proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir (124). Diğer taraftan AQP9un etkilerinin farklı tümör tiplerine göre değiştiği söylenebilir. Astrositomalarda AQP9 artışı, AKT aktivasyonu ve dolayısıyla hücre proliferasyonu ve invazyonu oluşması ile ilişkili bulunmuştur (125). Yine başka bir çalışmada meme kanserinde AQP9 artışı, hastalık patogenezinde artış ve daha kötü relaps-free survival süreleri ile ilişkili bulunmuştur (126). Bu sonuçlar incelendiğinde AQP9un farklı hücre tiplerinde, AKT aktivasyonu veya inhibisyonu ile görev alıyor olabileceği görülmektedir. Bizim çalışmamızda saptadığımız büyük endometriozisi olanlarda AQP9 serum seviyelerinde azalma olması, AKT yolağının aktive olması, buna bağlı olarak ektopik endometrial hücrelerin proliferasyonu ve dolayısıyla

endometriomanın boyut artışı ile ilişkili olabilir. Diğer taraftan, periton sıvısında artan AQP9, bu kez peritona dökülen endometrial hücrelerde AKT yolağının aktive olmasına ve buna bağlı olarak endometriotik dokuların proliferasyonuna, peritoneal lezyonların oluşmasına yol açmış olabilir.

Hastalarımızın çoğunda AQP9 seviyeleri ölçümü, geç proliferatif fazın herhangi bir döneminde yapılmıştır. Ölçüm günlerinin heterojen olması da AQP9 seviyeleri ile ilgili farklı sonuçlar çıkıyor olmasına sebep olabilir ancak Choi ve ark AQP9 ekspresyonunun siklus boyunca benzer değerlerde seyrettiğini de raporlamıştır (7).

Literatürde aquaporinler ve endometriozis patofizyolojisi ilişkisini inceleyen sadece 3 çalışma mevcuttur. Bunlardan ikisinde AQP1 ve AQP5, birinde AQP9 hücreseel seviyesi ile ilgili veriler bulunmaktadır (7, 117, 118). Bizim çalışmamız ise endometrioma hastalarında AQP9 serum, periton, servikovajinal sıvıda seviyelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bunun yanı sıra prospektif dizayn, kontrol grubu ile karşılaştırma, önceki cerrahi hikayesi olanların ve inflamatuvar başka bir hastalığı olanların dışlanmış olması, periton ve serum örneklerinin eş zamanlı çalışılması çalışmamızın diğer güçlü yönleri olarak sayılabilir.

Çalışmamızın limitasyonları da mevcuttur. Bunlar; her hastadan menstrüel siklusun aynı döneminde örnek alınmamış olması, endometrioma ve sağlıklı over dokusunda AQP9 açısından immunhistokimyasal karşılaştırılma yapılamamış olması, TNF- α ve MMP2-9 gibi moleküllerin eş zamanlı çalışılamamış olması şeklinde sıralanabilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, AQP9 ekspresyonu ve seviyesinin endometriozis patofizyolojisinde hücre göçü ve invazyon süreçlerinde önemli roller oynadığı söylenebilir. Bununla birlikte, bu alanda hala birçok bilgi boşluğu bulunmaktadır. Endometriozis ile ilgili PI3K/AKT ve Wnt gibi hücre içi sinyal yollarıyla ilişkili AQPlerin işlevlerinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. Dahası, endometrioziste AQPlerin endometrial hücrelerin migrasyonunu ve peritoneal veya mezotel invazyonunu nasıl etkilediği ile ilgili spesifik mekanizmalar, bu konudaki rolleri ile ilgili data hala net değildir. Endometriozis patofizyolojisini aydınlatabilmek için sağlam modeller ve çok çeşitli yöntemlerle dizayn edilmiş deneysel çalışmaların yanı sıra randomize geniş ölçekli çalışmalara da ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* 2017;108:393–406.
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789–1799.
3. Busacca, Mauro, and Michele Vignali. "Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment." *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 15.4 (2003): 321-326.
4. Liu H, Zheng Z, Wintour EM. Aquaporins and fetal fluid balance. *Placenta*. 2008 Oct;29(10):840-7.
5. Huang HF, He RH, Sun CC, Zhang Y, Meng QX, Ma YY. Function of aquaporins in female and male reproductive systems. *Hum Reprod Update* 2006;12:785–795.
6. Meli R, Pirozzi C, Pelagalli A. New perspectives on the potential role of aquaporins (AQPs) in the physiology of inflammation. *Front Physiol* 2018;9:101.
7. Choi, Y. S., Park, J. H., Yoon, J. K., Yoon, J. S., Kim, J. S., Lee, J. H., ... & Taylor, H. S. (2019). Potential roles of aquaporin 9 in the pathogenesis of endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 25(7), 373-384.
8. Acién P ve Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. *International Scholarly Research Notices*. 2013; 1-2
9. Nezhat C, Nezhat F ve Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertility and sterility*. 2012; 98(6): 61-62
10. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). *Archives of Surgery*. 1921; 3(2): 245-323.
11. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14: 422-69.
12. Sampson JA. The invasion of carcinoma cervicis uteri into the surrounding tissues and its bearing on the more radical operations for that disease. *Journal of the American Medical Association*. 1904; 43(19): 1359-68.
13. Maclean NJ. Endometriosis of the large bowel. *Canadian Medical Association Journal*. 1936; 34(3): 253.
14. Henriksen E. Primary endometriosis of the urinary bladder: report of one case. *Journal of the American Medical Association*. 1935; 104(16): 1401-03.
15. Hansmann G ve Schenken J. Endometrioses of lymph nodes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1933; 25(4): 572-76.
16. Rushmore S. Endometriosis of the cervix. *New England Journal of Medicine*. 1931; 205(3): 149-50.
17. Junod SW ve Marks L. Women's trials: the approval of the first oral contraceptive pill in the

- United States and Great Britain. *Journal of the history of medicine and allied sciences*. 2002; 57(2): 117-60.
18. Siegler AM ve Berenyi KJ. Laparoscopy in gynecology. *Obstetrics & Gynecology*. 1969; 34(4): 572-577.
 19. Giudice LC ve Kao LC. Endometriosis. *The lancet*. 2004; 364(9447): 1789-99.
 20. Hornung D, Ryan IP, Chao VA, Vigne J-L, Schriock ED ve Taylor RN. Immunolocalization and regulation of the chemokine RANTES in human endometrial and endometriosis tissues and cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82(5): 1621-28.
 21. Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun; 53(2): 420-8.
 22. Adams GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010;1:3.
 23. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G ve Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008; 278(6): 507-511.
 24. Montgomery GW, Mortlock S ve Giudice LC. Should genetics now be considered the pre-eminent etiologic factor in endometriosis? *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020; 27(2): 280-286.
 25. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D ve Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Annals of epidemiology*. 1997; 7(4): 267-74.
 26. Marmot M ve Feeney A. General explanations for social inequalities in health. *IARC scientific publications*. 1997(138): 207-28.
 27. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2011; 17(2): 159-170.
 28. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM ve Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology*. 2004; 160(8): 784-796.
 29. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P ve Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Human reproduction update*. 2012; 18(3): 248-59.
 30. Shahbazi S ve Shahrabi-Farahani M. Evaluation of the correlation between body mass index and endometriosis among Iranian fertile women. *Gynecological Endocrinology*. 2016; 32(2): 157-60.
 31. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF ve Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Human Reproduction*. 2013; 28(7): 1783-92.
 32. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH ve Zondervan KT. Is early age at menarche

- a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertility and sterility*. 2012; 98(3): 702-12.
33. Dhillon PK ve Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *American journal of epidemiology*. 2003; 158(2): 156-64.
 34. Bonocher CM, Montenegro ML, E Silva JCR, Ferriani RA ve Meola J. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2014; 12(1): 1- 5.
 35. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM ve Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *American journal of epidemiology*. 2004; 160(8): 784-96
 36. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013; 209(2): 106. e1-106. e10.
 37. Mendelson J, Mello N, Teoh SK ve Ellingboe J. Alcohol effects on luteinizing hormone releasing hormone-stimulated anterior pituitary and gonadal hormones in women. *Journal of Pharmacology and Experimental therapeutics*. 1989; 250(3): 902- 9.
 38. Arisawa K, Takeda H ve Mikasa H. Background exposure to PCDDs/PCDFs/PCBs and its potential health effects: a review of epidemiologic studies. *The Journal of Medical Investigation*. 2005; 52(1, 2): 10-21.
 39. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Barra F, Ferrero S ve Bifulco G. Dioxin and endometriosis: A new possible relation based on epigenetic theory. *Gynecological Endocrinology*. 2020; 36(4): 279-84.
 40. Wang Y, Nicholes K ve Shih I-M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020; 15: 71-95.
 41. Giudice LC. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98.
 42. Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger W, Bartley J, Kaufmann A, Schneider A et al. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Human reproduction*. 2008; 23(10): 2202-09.
 43. Grümmer R. The role of the peritoneal fluid in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(6):741-751
 44. Becker CM, et al. Pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology, clinical view. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:1-10.
 45. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN ve Viganò P. Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 4(1): 9.
 46. Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril*. 2012;98(1):11-20.
 47. Becker CM, Beaudry P, Funakoshi T, Benny O, Zaslavsky A, Zurakowski D et al. Circulating endothelial progenitor cells are upregulated in a mouse model of endometriosis. *The American*

journal of pathology. 2011; 178(4): 1782-1791.

48. Moridi I, Mamillapalli R, Cosar E, Ersoy GS ve Taylor HS. Bone marrow stem cell chemotactic activity is induced by elevated CXCL12 in endometriosis. *Reproductive sciences*. 2017; 24(4): 526-533.
49. Kitawaki, J., et al., Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2002. 83(1-5): p. 149-155.
50. Noble, L.S., et al., Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. 82(2): p. 600-606.
51. D'Hooghe, T. and J. Hill, Immunobiology of endometriosis: In: Bronson RA, Alexander NJ, Anderson DJ, Branch DW, Kutteh WH (eds) *Reproductive immunology*. 1996, Blackwell Science, Cambridge.
52. Dmowski, W., R.W. Steele, and G.F. Baker, Deficient cellular immunity in endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1981. 141(4): p. 377-383.
53. Aplin, A., et al., Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacological reviews*, 1998. 50(2): p. 197-264.
54. Gajbhiye R, Fung JN ve Montgomery GW. Complex genetics of female fertility. *NPJ genomic medicine*. 2018; 3(1): 1-10.
55. Hsiao KY, Wu MH ve Tsai SJ. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reproductive medicine and biology*. 2017; 16(4): 314-19.
56. Agre P. Aquaporin water channels (Nobel Lecture) *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004;43:4278–90
57. Carbre J.M., Agre P. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany: 2009. Discovery of the aquaporins and development of the field; pp. 3–28.
58. Magni F., Sarto C., Ticozzi D., Soldi M., Bosso N., Mocarelli P., Kienle M.G. Proteomic knowledge of human aquaporins. *Proteomics*. 2006;6:5637–5649.
59. Soria L.R., Fanelli E., Altamura N., Svelto M., Marinelli R.A., Calamita G. Aquaporin-8-facilitated mitochondrial ammonia transport. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;393:217–21.
60. Ishibashi K., Tanaka Y., Morishita Y. The role of mammalian superaquaporins inside the cell. *Biochim. Et Biophys. Acta.* 2014;1840:1507–12.
61. Verkman A.S., Anderson M.O., Papadopoulos M.C. Aquaporins: Important but elusive drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014;13:259–77.
62. Madeira A., Fernandez-Veledo S., Camps M., Zorzano A., Moura T.F., Ceperuelo-Mallafre V., Vendrell J., Soveral G. Human aquaporin-11 is a water and glycerol channel and localizes in the vicinity of lipid droplets in human adipocytes. *Obesity*. 2014;22:2010–7.
63. Bienert G.P., Moller A.L., Kristiansen K.A., Schulz A., Moller I.M., Schjoerring J.K., Jahn T.P. Specific aquaporins facilitate the diffusion of hydrogen peroxide across membranes. *J. Biol. Chem.* 2007;282:1183–92.

64. Prata C., Hrelia S., Fiorentini D. Peroxiporins in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1371.
65. Rodrigues C., Mosca A.F., Martins A.P., Nobre T., Prista C., Antunes F., Cipak Gasparovic A., Soveral G. Rat Aquaporin-5 Is pH-Gated Induced by Phosphorylation and Is Implicated in Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2016;17:2090.
66. Rodrigues C., Pimpao C., Mosca A.F., Coxixo A.S., Lopes D., da Silva I.V., Pedersen P.A., Antunes F., Soveral G. Human Aquaporin-5 Facilitates Hydrogen Peroxide Permeation Affecting Adaption to Oxidative Stress and Cancer Cell Migration. *Cancers.* 2019;11:932.
67. Watanabe S., Moniaga C.S., Nielsen S., Hara-Chikuma M. Aquaporin-9 facilitates membrane transport of hydrogen peroxide in mammalian cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;471:191–7.
68. Bestetti S., Galli M., Sorrentino I., Pinton P., Rimessi A., Sitia R., Medrano-Fernandez I. Human aquaporin-11 guarantees efficient transport of H₂O₂ across the endoplasmic reticulum membrane. *Redox Biol.* 2020;28:101326.
69. Verkman A.S. Aquaporins at a glance. *J. Cell Sci.* 2011;124:2107–12.
70. Nielsen S., Frokiaer J., Marples D., Kwon T.H., Agre P., Knepper M.A. Aquaporins in the kidney: From molecules to medicine. *Physiol. Rev.* 2002;82:205–44.
71. Badaut J., Lasbennes F., Magistretti P.J., Regli L. Aquaporins in brain: Distribution, physiology, and pathophysiology. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002;22:367–8.
72. Choi YS, Park JH, Yoon JK, Yoon JS, Kim JS, Lee JH, Yun BH, Park JH, Seo SK, Cho S, Lee BS, Taylor HS. Potential roles of aquaporin 9 in the pathogenesis of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2019 Jul 1;25(7):373-384.
73. Gustofson RL, Kim N, Liu S ve Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertility and sterility.* 2006; 86(2): 298-303.
74. Arafah M, Rashid S ve Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Advances in Anatomic Pathology.* 2021; 28(1): 30-43
75. Redwin D. Surgical Management of Endometriosis. In: Redwin D ed/eds. *Intestinal Endometriosis.* London, UK: Taylor and Francis, 2004: 157–173.
76. Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urologic Clinics.* 2002; 29(3): 625-635.
77. Nezhat C, Falik R, Mckinney S ve King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nature Reviews Urology.* 2017; 14(6): 359-372.
78. Adishesh M, Hawarden A ve Rowlands D. Endometriosis of the liver. *British Journal of Hospital Medicine.* 2016; 77(5): 310-311.
79. Iafrate F, Ciolina M, Iannitti M, Baldassari P, Pichi A, Rengo M et al. Gallbladder and muscular endometriosis: a case report. *Abdom Imaging.* 2013; 38(1): 120-4.
80. Monrad-Hansen PW, Buanes T, Young VS, Langebrekke A ve Qvigstad E. Endometriosis of the pancreas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19(4): 521-3.
81. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A et al. Thoracic Endometriosis

- Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *Jsls*. 2019; 23(3).
82. Raffi L, Suresh R, Mccalmon TH ve Twigg AR. Cutaneous endometriosis. *Int J Womens Dermatol*. 2019; 5(5): 384-386.
 83. Zhang P, Sun Y, Zhang C, Yang Y, Zhang L, Wang N et al. Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review. *BMC Womens Health*. 2019; 19(1): 14.
 84. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G ve Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(3): 606-10.
 85. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertility and sterility*. 1999; 72(2): 310-315.
 86. Exacoustos C, De Felice G, Pizzo A, Morosetti G, Lazzeri L, Centini G et al. Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25(5): 884-891.
 87. Kawaguchi T, Kushibe K, Kimura M, Takahama M, Tojo T, Enomoto Y et al. Outcome of surgical intervention for isolated intrathoracic lymph node metastasis from infradiaphragmatic malignancy: report of two cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 12(5): 358-61.
 88. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S ve Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998; 105(9): 1018-1021.
 89. Pratt JH ve Shamblin WR. Spontaneous rupture of endometrial cysts of the ovary presenting as an acute abdominal emergency. *Am J Obstet Gynecol*. 1970; 108(1): 56-62.
 90. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E ve Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10(5): 261- 75.
 91. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL et al. O-RADS US risk stratification and management system: a consensus guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020; 294(1): 168-185.
 92. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL, Rombauts L, Giudice LC; World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017 Feb;32(2):315-324.
 93. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Jan;92(1):3-7
 94. Adamson GD ve Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and sterility*. 2010; 94(5): 1609-1615.
 95. Chapron C, Abrao M ve Miller C. Endometriosis classifications need to be revisited: a new one is arriving. *NewsScope*. 2012; 26(4): 9-10.
 96. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.

97. American College of O. and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Gynecology, Practice Bulletin No.174: Evaluation and Management of Adnexal Masses, Obstetrics and Gynecology 2016; 128(5): e210-e226.
98. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Wolters Kluwer: Lippincott Williams and Wilkins; 2011:1221-1248.
99. May K, Conduit-Hulbert S, Villar J, Kirtley S, Kennedy S ve Becker C. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Human reproduction update. 2010; 16(6): 651-674.
100. V odolazkaia A, El-Aalamat Y , Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama C et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non- invasive diagnosis of endometriosis. Human reproduction. 2012; 27(9): 2698-2711.
101. El Aalamat Y, Waelkens E, De Moor B, D'hooghe T ve Fassbender A. Multiplex immunoassays in endometriosis: An array of possibilities. Frontiers in Bioscience. 2017; 22(1): 479-492.
102. Othman EE-DR, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH ve Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2008; 137(2): 240-246.
103. Othman ER, Hornung D, Hussein M, Abdelaal II, Sayed AA, Fetih AN et al. Soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in the serum of endometriosis patients. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2016; 200: 1-5.
104. Brubel R, Bokor A, Pohl A, Schilli GK, Szereday L, Bacher- Szamuel R et al. Serum galectin-9 as a noninvasive biomarker for the detection of endometriosis and pelvic pain or infertility-related gynecologic disorders. Fertility and sterility. 2017; 108(6): 1016- 1025.
105. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, Van Der Veen F et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertility and sterility. 1998; 70(6): 1101-1108.
106. Hirsch M, Duffy J, Davis C, Nieves Plana M, Khan K, Outcomes ICTH et al. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016; 123(11): 1761-1768.
107. Ozhan E, Kokcu A, Yanik K ve Gunaydin M. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014; 178: 128-133.
108. Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Salman-Yazdi R ve Arabipoor A. Oxidative stress statues in serum and follicular fluid of women with endometriosis. Cell Journal (Yakhteh). 2017; 18(4): 582.
109. Philippoussis F, Gagné D, Hugo P ve Gosselin D. Concentrations of alpha-fetoprotein, insulin-like growth factor binding protein-3, c-erbB-2, and epidermal growth factor in serum of patients with endometriosis. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2004; 11(3): 175-181.
110. Mohamed ML, El Behery MM ve Mansour Sa-A. Comparative study between VEGF-A and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced endometriosis after conservative laparoscopic

- surgery. Archives of gynecology and obstetrics. 2013; 287(1): 77-82.
111. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, Hull ML. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2015: Cd012019.
 112. Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuellar A, Fassbender A, Meuleman C, Mestdagh P, D'Hooghe T. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. Hum Reprod 2019;34: 1650-1660.
 113. Almassinokiani F, Almasi A, Akbari P, Saberifard M. Effect of Letrozole on endometriosis-related pelvic pain. Med J Islam Repub Iran 2014;28: 107.
 114. Working group of ESGE ESHRE and WES, Keckstein J, Becker CM, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, Hummelshoj L, Nisolle M, Roman H, Saridogan E et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis Part 2: deep endometriosis . Facts Views Vis Obgyn 2020a;11: 269-297
 115. Takata, K.; Matsuzaki, T.; Tajika, Y. Aquaporins: Water channel proteins of the cell membrane. Prog. Histochem.Cytochem. 2004, 39, 1–83
 116. Riemma G, Laganà AS, Schiattarella A, Garzon S, Cobellis L, Autiero R, Licciardi F, Della Corte L, La Verde M, De Franciscis P. Ion Channels in The Pathogenesis of Endometriosis: A Cutting-Edge Point of View. Int J Mol Sci. 2020 Feb 7;21(3):1114
 117. Shu C, Shu Y, Gao Y, Chi H & Han J Inhibitory effect of AQP1 silencing on adhesion and angiogenesis in ectopic endometrial cells of mice with endometriosis through activating the Wnt signaling pathway. Cell Cycle 18, 2026–2039 (2019)
 118. Jiang XX et al. Aquaporin 5 Plays a Role in Estrogen-Induced Ectopic Implantation of Endometrial Stromal Cells in Endometriosis. PLoS ONE 10, e0145290 (2015)
 119. Xin LB, Jiang XX, Ye XL, Wu RJ, Xu KH, Ma JY, Lin J. [AQP5 gene silencing inhibits proliferation and migration of ectopic endometrial glandular epithelial cells in endometriosis]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2015 May;44(3):285-92
 120. Nagahara M et al. TNF- α -induced aquaporin 9 in synoviocytes from patients with OA and RA. Rheumatology. 49(5) 898–906 (2010)
 121. Gori I, Pellegrini C, Staedler D, Russell R, Jan C, Canny GO. Tumor necrosis factor- α activates estrogen signaling pathways in endometrial epithelial cells via estrogen receptor α . Mol Cell Endocrinol. 2011;345(1–2):27–37
 122. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. Mol Hum Reprod. 1996;2(1):40–45
 123. Kolanska, K, Alijotas-Reig, J, Cohen, J, et al. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. Am J Reprod Immunol. 2021; 85:e13384
 124. Zhang W et al. Aquaporin 9 is down-regulated in hepatocellular carcinoma and its over-expression suppresses hepatoma cell invasion through inhibiting epithelial-to-mesenchymal

- transition. *Cancer Lett.* 378, 111–119 (2016)
125. Lv Y et al. AQP9 promotes astrocytoma cell invasion and motility via the AKT pathway. *Oncol. Lett* 16, 6059–6064 (2018)
 126. Zhu L et al. Significant prognostic values of aquaporin mRNA expression in breast cancer. *Cancer Manag. Res* 11, 1503–1515 (2019)

