



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



## Endometrioziste Tanı Yöntemleri

### Guideline Düzenleme Kurulu

**Dr. Elif Göknur Topçu**

**Dr. Şebnem Alanya Tosun**

**Dr. Tolga Karacan**

**Dr. Yusuf Aytaç Tohma**

**Dr.Dilek Buldum**

**Dr. Nilüfer Akgün**

**Dr. Cihan Kaya**

**Dr. Ümit İnceboz**

### Akış Şeması

**1.Endometrioziste klinik semptomlar ve fizik muayene**

**2.Endometrioziste biyobelirteçler**

**3.Endometrioziste ultrasonografi**

**4.Endometrioziste manyetik rezonans görüntüleme**

**5.Endometrioziste diğer tanı yöntemleri**

**6. Endometriozis tanısında yeni yöntemler**

**7.Referanslar**



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



## 1. Endometrioziste klinik semptomlar ve fizik muayene

Endometriozis, histolojik olarak endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanmaktadır. <sup>1</sup> Genel popülasyonun yaklaşık %10'unu etkilemektedir <sup>2</sup> Endometriozis lezyonları çoğunlukla periton, overler, fallop tüpleri, uterus, uterin ligamanlar, mesane, bağırsaklar, üreterler ve rektum üzerinde görülebilir. <sup>3</sup> Pelvis dışında da örneğin akciğerlerde, diyaframda ve perikardiyumda görülebilmektedir. <sup>4,5</sup> Endometriozisin etiyolojisi hakkında kesin bir bilgi olmamasına rağmen retrograd menstruasyon teorisi yıllarca üzerinde durulan teori olmuştur. Etiyolojisi hakkındaki immünolojik, genetik çalışmalar son dönemlerde kök hücre teorisi üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur. <sup>4</sup> Bu teoriye göre, kök hücreler plastisiteleri, çoğalma ve farklılaşma kapasiteleri sayesinde endometriotik hücrelere dönüşebilmektedirler. <sup>4,6,7</sup>

Endometriozis lezyonları en sık periton, overler, fallop tüpleri, uterus, uterin ligamanlar, mesane, bağırsaklar, üreterler ve rektum üzerinde görülmektedir.

Endometriozis gelişmesine neden olan faktörler arasında hormonal varyasyonların da rol oynayabileceği düşünülmektedir. <sup>8</sup> Örneğin erken yaşta menarş <sup>9,10</sup>, kısa menstrüel siklus süresi <sup>9,10</sup> artmış risk ile ilişkili iken parite <sup>10,11</sup> ve oral kontraseptif kullanımının <sup>12</sup> ise azalmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hastalığın tanısı genellikle gecikmektedir ve bu da hastaların uzun yıllar düşük hayat kalitesi ile yaşamalarına neden olmaktadır. Genellikle semptomların adolesan dönemde ortaya çıkmaya başlamasına rağmen tanı konulmasının ortalama gecikme süresi 6.7 yıldır. <sup>13</sup> Bu gecikmedeki en önemli neden hastalığın tanısı amacıyla invaziv olmayan bir tanı testinin henüz geliştirilmemiş olmasıdır.

Endometrial implantlar dolaşımdaki östradiol ve östrondan etkilenmektedir. <sup>8</sup> İmplantlar aynı endometrium dokusu gibi siklik olarak proliferasyona uğrayabilir ve bu

odaklarda hemorajiler görülebilir. Drene olmayan hemorajiler nedeniyle çevre dokuda irritasyon ve inflamasyon, daha sonra adezyon formasyonu gelişmektedir. Bu durum menstruasyondan hemen önce veya menstruasyon sırasında görülen hastaların ağrı şikayetlerine neden olmaktadır.

Endometriozis hastalığında kronik pelvik ağrı <sup>2</sup>, şiddetli menstruasyon ağrısı (dismenore), cinsel ilişki sırasında ağrı (disparoni) yada endometrial odakların yerleşim yerine göre idrar yaparken (dizüri) ya da dışkılama sırasında (diskezi) ağrılar görülebilmektedir.<sup>14</sup> Bunun dışında endometriozisli hastaların yaklaşık %40'ı infertilite şikayetleri ile başvurmaktadır.<sup>2</sup>

Endometriozis hastalarının %40'ı infertilite şikayetiyle başvurmaktadır.

Endometriozisin diğer belirtilerinden biri ise aşırı ve uzun süren menstruasyon kanamasıdır. Bu hem endometriozis için bir risk faktörü hem de bir belirtisi olabilir.<sup>4,15</sup> Yukarıda belirtilen tüm bu klinik bulguların şiddeti ile hastalığın evresi arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildir.<sup>16</sup>

Endometriozise ait belirtilerin sık görülebilmesi nedeni ile tanı koymada detaylı bir anamnez almak, endometriozisten şüphelenmek ve özenli bir pelvik muayenenin de dahil olduğu fizik muayene yapılması gerekmektedir.

Hasta öyküsünde özellikle hastanın yaşı, ilk menstrüel kanama yaşı, adet düzeni, doğum sayısı, ağrıların ne zaman olduğu, şiddeti, tipi, daha önce varsa cerrahi öyküsü, sistemik hastalıkları ve sürekli kullanılan ilaçların varlığı sorgulanmalı ve kaydedilmelidir. Ayırıcı tanıda ayrıntılı bir anamnez dışında kanda gebelik testi, pap smear, vajinal ve/ya endoservikal örnekleme ve üriner analiz gibi uygun tanısal testler de kullanılmalıdır.<sup>8</sup> Ağrı değerlendirilmesi yapılırken görsel ağrı skalalarının kullanılması yararlı olacaktır.

Endometriozisin hayat kalitesini düşürülebilmesi nedeni ile valide edilmiş hayat kalite skorlarının uygulanması ve kaydedilmesi tedavi planlamasında yol gösterici olacaktır.

Hastaların çoğunda genellikle anlamlı bir fizik muayene bulgusu izlenmemektedir.<sup>8</sup> Muayenede en sık rastlanan bulgu posterior forniks palpasyonunda hassasiyettir.<sup>8</sup> Bunun dışında hekimler uterin ve adneksiyal hassasiyet, sakrouterin ligamanlarda nodül ve/veya hassasiyet, pelvik kitle gibi bulgulara dikkat etmelidir. Kronik pelvik ağrının, pelvik adezyonlar, ürolojik, veya gastrointestinal hastalıklar gibi birçok farklı nedene bağlı olabileceği ayırıcı tanı açısından oldukça önemlidir.<sup>17</sup>

En sık rastlanan fizik muayene bulgusu posterior forniks palpasyonunda hassasiyettir.

Anamnez ve fizik muayeneyi takiben pelvik ultrason muayenesi yapılarak ovaryan endometriozis, adenomyozis, ovaryan kistler, miyomlar ve diğer pelvik patolojilerin tanısı konulabilir.<sup>8,18</sup> Bazen, özellikle pelvik kitlelerin karakterini belirlemek ve endometriotik nodülleri saptamak amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yada bilgisayarlı tomografi (BT) de tanıda kullanılabilir. Özellikle yüksek rezolüsyonlu görüntüleme ve çok iyi doku karakterizasyonu nedeniyle MRG ile ultrasonda görülmeyen endometriotik lezyonlar ve implantlar saptanabilir.<sup>19</sup> Bu, özellikle derin infiltran endometriozis cerrahisi öncesi planlamanın yapılmasına olanak sağlar.<sup>19</sup>

Günümüzde endometriozis tanısında altın standart yöntem hala pelvik kavitenin laparoskopi ile inspeksiyonu takiben alınan biyopsinin histopatolojik olarak incelenmesinden oluşmaktadır.<sup>16</sup> İnvaziv bir işlem olan laparoskopi araştırmacıları endometriozis tanısı için başka yöntemler arayışına yönlendirmiştir.<sup>20,21</sup>

Bu derlemede endometriozis tanısında yol gösterici olarak kullanılan serum belirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve devam eden çalışmalarla ilgili bilgilerin verilmesi amaçlanmıştır.

## 2. Endometrioziste biyobelirteçler

Endometriozis tanısındaki gecikmeyi önlemek amacı ile non-invaziv tanı yöntemlerinin geliştirilmesi hedeflenmiş ve serum belirteçleri üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Özellikle radyolojik bulguların normal olduğu pelvik ağrı ve subfertilite durumlarında endometriozisi olan hastaların saptanması için yüksek duyarlılığı olan bir belirtecin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Ancak, güncel bilgiler ışığında, endometriozis tanısı koymayı sağlayan tek bir serum belirteci veya birkaç belirteçten oluşan bir panel henüz tanımlanmamıştır.<sup>16, 22</sup>

Bir glikoprotein olan kanser antijen- 125 (Ca-125) konsantrasyonunun, endometriozis hastalarında yükselebileceği bildirilmiştir (>35 ünite/ml). Ancak, Ca-125' in menstruasyon, miyomlar, gebelik, ve gastrointestinal sistem patolojileri gibi birçok benign nedenlerle de artabileceği bildirilmiştir. Bunun dışında over kanseri malign nedenlerle de artış gösterebileceğinden özgünlüğü oldukça düşüktür.<sup>23</sup> Bunun yanısıra, endometriozisin evrelerini saptamadaki hassasiyeti de düşük olması nedeni ile primer endometriozis tanısında Ca125'in rolü bulunmamaktadır.<sup>23-25</sup> Endometriozis tanısında Ca-125 ölçümünün klinik faydası sınırlı olduğu gibi, endometriozisli hastaların takibinde hastalık nüksünü ve malign dönüşüm riskini değerlendirmek amacıyla da kullanılması önerilmemektedir.<sup>26,27</sup> Endometriozis tanısında çalışılmış diğer bir glikoprotein yapıdaki belirteç Ca-19.9'dur. Çalışmalarda Ca-19.9'unda artış gösterebildiği; ancak duyarlılığının Ca125'den daha düşük olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Bunun dışında Ca-125 gibi dermoid kist,ve basit ovaryan kistler gibi patolojilerde artabileceği bildirilmiş olmakla birlikte özellikle gastrointestinal sistem patolojilerinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Bir diğer epitelyal over kanser belirteci olan Human epididimal sekretuar protein 4 (HE 4)'ün endometriozisi ovaryan malignitelerden ayırt etmede faydalı olabileceği

düşünülmüştür. <sup>28</sup> HE4 ve Ca-125 biyobelirteçlerinin birlikte kullanımının; ovarian endometriozisi, over kanseri olgularından ayırt etmede %94 duyarlılık ve %78.6 özgünlüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. <sup>29</sup> Ancak, menopozal durum, HE4 ve Ca-125 kullanılarak hesaplanan Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) indeksinin endometriomalı hastalarda %15 oranında yanlış pozitif olarak yükseldiği saptanmıştır. Bu nedenle bu hastaları ultrasonografi ve MRG bulguları ile beraber değerlendirmenin daha doğru olabileceği bildirilmiştir. <sup>30, 31</sup>

Periferik kanda sitokinlerin, anjiyogenik faktörlerin ve büyüme faktörlerinin endometriozis hastalarında farklı oranda eksprese edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. <sup>22,32</sup> Ancak, bu çalışmalardaki sonuçlar, kısıtlı sayıda hasta içermeleri, değişkenlerin siklusun farklı dönemlerinde değerlendirmeleri ve farklı endometriozis evrelerinde hastaları içermeleri nedeni ile genellenemektedir. <sup>22</sup> Birkaç serum belirtecinin bir araya getirilerek oluşturulan paneller ile tanı koymayı hedefleyen çalışmalardan elde edilen sonuçların güvenilirliği ise; biyobelirteç sayısı, tek değişkenli istatistiksel analizler, bağımsız test setindeki validasyon eksikliği gibi nedenlerle oldukça kısıtlıdır. <sup>33-37</sup>

Vodolazkaia ve ark, biyolojik fonksiyonlarına göre glikoproteinler, inflamatuvar ve non-inflamatuvar belirteçler, adezyon molekülleri, anjiyogenik faktörler ve büyüme faktörleri olarak sınıflandırdıkları 28 plazma belirtecinin tek tek ve paneller halinde, farklı siklus fazlarında değerlendirmişlerdir. <sup>38</sup> 4'er biyobelirteçten oluşan 2 ayrı modelin (annexin V, VEGF, CA-125, glycodelin; annexin V, VEGF, CA-125 ve sICAM-1) menstruel faz sırasında bakılmasının, ultrasonografi ile tanı konamayan endometriozis olgularında %81-90 yüksek duyarlılık ve %63-81 kabul edilebilir özgünlük ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. <sup>38</sup>

İnflamatuvar ve immunolojik belirteçlerden özellikle IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , MCP-1, ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) başta olmak üzere birçoğunun endometriozis hastalarında artabileceği gösterilmiş, ancak takip eden çalışmalar ile validasyon sağlanamamıştır. <sup>39</sup> Sitokinlerin



endometriozis.org  
info@endometriozisderneği.org



endometriozis hastalarını, diğer pelvik patolojisi olan hastalardan ayırt etmek için uygun olup olmadığı konusunda henüz fikir birliği bulunmamaktadır.

Endometriozis hastalarında, demir içeren menstruel sıvının retrograd akışı nedeni ile pelvik kavitede oksidatif stresin artabileceği düşünülmüştür. Çalışmalarda, paroksonaz (PON-1), yüksek dansiteli lipoproteinler ve plazma superoksit dismutazın azaldığı; total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein ve lipid peroksidazın arttığı gösterilmiştir.<sup>39</sup> Bunun dışında hücre adezyon moleküllerinden ICAM-1'in erken evre endometrioziste arttığı, evre III-IV endometrioziste azaldığı ileri sürülmüştür.<sup>22</sup> Matriks metalloproteinazlar (MMP)'nin endometriyal doku fragmanlarının periton içine invazyonunu kolaylaştırdığı ve ekstraselüler matrikste remodelling meydana getirdiği, endometriozisli hastalarda MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar olsa da, fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca anjiyogenik faktörlerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenez inhibitörü olan pigment epitelyum derive faktör (PEDF), büyüme faktörlerinden epidermal büyüme faktörü (EGF), platelet derive büyüme faktörü (PDGF) ile ilgili araştırmalar mevcut olsa da, endometriozise spesifik ve sensitif bir serum belirteci olarak kabul edilmemişlerdir.<sup>39</sup>

Son yıllarda yapılmış bir Cochrane derlemesinde, 122 serum biyobelirtecine ait sonuçlar karşılaştırılmıştır.<sup>20</sup> Bunlar içinde anjiyogenez faktörleri ve büyüme faktörleri, apoptozis belirteçleri, hücre adezyon molekülleri, hormonal belirteçler, immün sistem ve inflamatuvar belirteçler, oksidatif stres belirteçleri, mikroRNA'lar, tümör belirteçleri ve diğer proteinler mevcut olup, bu belirteçlerin birçoğu kısıtlı sayıda hasta içeren çalışmalarda değerlendirilmiştir. Ayrıca, her çalışmada farklı bir kesme değeri kullanılması nedeni ile bu belirteçlerin meta-analizi sadece anti-endometriyal antikolar, IL-6, Ca-19.9 ve Ca-125 üzerinde yapılabilmektedir. Ne yazık ki, her bir belirtecin tanısal değeri yapılan çalışmalar arasında önemli ölçüde değişkenlikler göstermeleri nedeni ile genellenememiştir.<sup>20,41</sup>



endometriozis.org  
info@endometriozisderneği.org



Sonuç olarak, şu an için endometriozis tanısını koyduracak bir serum biyobelirteci bulunmamaktadır.

Non-invaziv tanı yöntemi geliştirmek için anjiyogenez faktörler, büyüme faktörleri, glikoproteinler, inflamatuvar belirteçler, oksidatif stres belirteçleri gibi birçok serum biyobelirteci ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Ancak, endometriozis tanısını koyduracak tek bir serum belirteci veya serum belirteçlerinden oluşan bir panel şu an için bulunmamaktadır.

### 3.Endometrioziste ultrasonografi

Endometriozis cerrahisindeki en önemli hedef, hastanın da beklentileri göz önüne alınarak, maksimum sito-redüksiyon olmalıdır. Bunun için ilk basamak; preoperatif olarak hastalığın yayılımının ve lokasyonunun başarılı bir şekilde haritalandırılmasıdır. <sup>41</sup> Endometriozis tanısında ve hastalığın preoperatif haritalandırılmasında, transvaginal ultrasonografi (TVUSG) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek doğruluk yüzdesi ile kullanılmaktadır. Ultrasonografi; ucuz ve noninvasiv bir yöntem olması, pelvik endometrioziste yüksek doğruluk oranına sahip olması ve klinisyenin her an kullanımına hazır olması nedeniyle endometriozis tanısında ve yönetiminde ilk basamak tanı tekniği olarak kullanılır. <sup>42,43</sup> Derin infiltran endometriozisli (DİE) hastaların, ayrıntılı klinik muayeneye (gerektiğinde rektovajinal digital muayene dahil) ek olarak TVUSG ile değerlendirilmesi (yapılamadığı veya uygun olmayan hastalarda transrektal ultrasonografi-TRUSG-) ve böbreklerin de transabdominal ultrasonografi ile değerlendirilmesi zorunludur. <sup>41,44</sup>

Görüntüleme yöntemleri ile ilgili birçok endometriozis derneği görüşlerini yayınlamıştır. TVUSG'nin peritoneal endometriozis tanısındaki gücü ve yeri sınırlıdır. Buna karşın ovaryan endometrioma tanısında ve dışlanması kullanılabılır. <sup>45</sup> Ek olarak rektovajinal septum veya rektum gibi derin infiltratif tutulum gösteren endometrioziste



kullanılabileceği belirtilmiştir. <sup>46-49</sup> Sessiz hidronefrozu saptamak amacıyla üreter ve böbreklerin değerlendirilmesinde sonografinin anlamlı olduğu gösterilmiştir ve zorunludur. <sup>50</sup> MRG, pelvik endometriosis tanısında ilk seçenek olmaktan ziyade, özellikle rektovajinal, üreter ve mesane tutulumlu belirsiz ultrasonografi sonuçları olan hastalara saklanmalıdır. <sup>46,47</sup> Görüntüleme yöntemlerinde, heterojen kompleks ovarian kitle görünümü ile presente olmuş ve malignitenin dışlanamadığı vakalarda histopatolojik değerlendirme zorunludur. <sup>44,51</sup> Endometriosis hastalığının ultrasonografik görünümleri kısaca tablo 1.'de özetlenmiştir (tablo 1).

Cochrane derlemesinde, pelvik endometriosis tanısında, görüntüleme yöntemlerinden hiçbirisinin cerrahinin alternatifi olmadığı vurgulanmıştır. Bu derlemeye göre, DİE'ye spesifik pelvik ultrasonografinin; endometrioma, derin infiltran endometriosis ve douglas obliterasyonu için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 93, %79, %83 ve %96, %94, %97 'dir. <sup>52</sup> TVUSG için en büyük sorunun, uygulayan kişinin tecrübesine bağlı olması ve tekrarlanabilirliğinin düşük olmasıdır. <sup>49,53</sup> Bundan dolayı hata payını en aza indirmek ve yüksek doğruluk oranı elde etmek için, Uluslararası Derin Endometriosis Analiz Grubu, DİE spesifik pelvik ultrasonografik muayeneyi standart hale getirmek amacı ile terminolojiyi tekrardan düzenlemiştir. <sup>42</sup> Bu muayene dinamik ultrasonografiyi içerir ve sırasıyla şu basamakları kapsar; 1) Adnekslerin ve uterusun standart muayenesi (endometrioma ve/veya adenomyozis varlığının ve yokluğunun sonografik bulguları) 2) 'soft markerların' değerlendirilmesi 3) 'sliding sign' baz alınarak douglasın gerçek-zamanlı değerlendirilmesi 4) Ön ve arka kompartmanlarda DİE nodüllerin değerlendirilmesi. <sup>42</sup> 'Sliding' belirtisini saptamak için yapılacak olan manevralar; önce transvajinal prob ön fornixe yerleştirilir. Uterus, prob ve suprapubik alana koyulmuş el arasında hareket ettirilir. Mesane arka duvarının uterus ön duvarı üzerinde kaydığı ve hareket ettiği görüldüğünde ön kompartmanın (uterovezikal alanın) açık olduğu anlaşılır ve bu 'sliding sign' pozitif olarak adlandırılır. Aksi

halde 'sliding sign' negatif olarak belirtilir ve ön kompartmanın oblitere olduğu anlaşılır. Aynı teknik arka kompartman (rektovajinal alan) için de uygulanır.<sup>49,53</sup> TVUSG öncesinde yapılan barsak hazırlığının muayeneye ek bir faydası yoktur.<sup>54</sup> Bu tekniğin yeterliliği arka kompartmanın aksine, ön (özellikle mesane) ve orta (torus uterus ve round ligament) kompartman için daha azdır.<sup>49,51,53</sup> Endometriozis muayenesinde TVUSG ile araştırılan 'soft markerlar' şunlardır; adenomyozis varlığı, endometrioma varlığı, azalmış over hareketi, 'kissing over' varlığı ve sliding sign yokluğu.<sup>55</sup>

Ultrasonografi; ucuz ve noninvasiv bir yöntem olması, pelvik endometrioziste yüksek doğruluk oranına sahip olması ve klinisyenin her an kullanımına hazır olması nedeniyle endometriozis tanısında ve yönetiminde ilk basamak tanı tekniği olarak kullanılır.

Ultrasonografide, ovaryan endometriomanın tipik görüntüsü unilokuler veya multilokuler, homojen ve düşük düzey ekojeniteli(buzlu cam görüntüsü), az-orta düzeyde vaskularizasyona sahip kistik kitleler olarak tariflenmiştir.<sup>44,46,56</sup> Bu tipik görüntü endometriomaların %95'inde ve non-endometrioma kistlerinin %19'unda görülebilir.<sup>53</sup> Ultrasonografik olarak atipik endometrioma olarak tarif edilen görüntü; papiller projeksiyonlu buzlu cam görüntüsünde unilokuler kistik kitlelerdir. Bu papiller projeksiyonlar gerçekte solid bir dokunun papiller uzantılarından daha çok kan pıhtısı, kolesterol artıkları veya fibrin kalıntılarının kist lümenine doğru yaptığı uzantılardır. Bu papiller projeksiyonlar, daha sıklıkla düzgün-yuvarlak yüzeylidir ve doppler sonografide akım içermezler.<sup>56</sup> Bu atipik ultrasonografik görüntü endometriomaların %36'sında ve non-endometriomaların %6'sında mevcuttur.<sup>53</sup> Ovaryan endometriomaların bu sonografik karakteristikleri yaşla birlikte değişkenliğe uğrayabilir. Tipik ultrasonografik bulgular daha çok genç yaşlarda görünürken, yaş artıkça papiller projeksiyonlar, nodülarite, artmış septa kalınlığı gibi atipik sonografik bulgular ile daha sık karşılaşılır. Uzun takip süreli (yaklaşık 10 yıl ve daha fazla) ve tekrarlayan endometriomalı perimenopozal hastalarda cerrahi seçenek hasta ile tartışılmalıdır.

Postmenopozal dönemdeki buzlu cam görünümdeki kistik kitleler yüksek malignite riskine sahiptir.<sup>57</sup>

DİE'ye spesifik pelvik ultrasonografinin; endometrioma, derin infiltran endometriozis ve douglas obliterasyonu için sensitivite ve spesifitesi sırasıyla % 93, %79, %83 ve %96, %94, %97 'dir.

Endometriomalar kalın duvarları, kompleks ekojenitesi ve kist duvarındaki olası papiller çıkıntılar nedeniyle yanlış olarak dermoid kist veya malign kitle olarak değerlendirilebilir. Tersi olarak dermoid kistler, malign kitleler veya seroz kistler endometrioma olarak sınıflandırılabilir. Özellikle kist duvarında görülen papiller projeksiyonlardaki vaskularizasyon varlığı ve dağılımı doppler ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Optimal renkli doppler ultrasonografi muayenesi; cihazın doppler sonografi ayarlarının doğru yapılması, ultrasonografi cihazının kalitesi ve muayeneyi gerçekleştiren klinisyenin deneyimine bağlıdır. Bu yüzden negatif bir doppler bulgusu kistin benign olduğunu garanti etmeyebilir.<sup>53,58</sup> Kistin yetersiz olarak değerlendirildiği ve malignitenin dışlamadığı olguların yönetiminde MR ek olarak değerlendirmeye alınmalıdır.

53,56

Ultrasonografide, ovaryan endometriomanın tipik görüntüsü unilokuler veya multilokuler, homojen ve düşük düzey ekojeniteli(buzlu cam görüntüsü), az-orta düzeyde vaskularizasyona sahip kistik kitleler olarak tariflenmiştir.

Endometriozisin ultrasonografik olarak değerlendirilmesinde, standart TVUSG (B-mod iki boyutlu) haricinde diğer teknikler; renkli doppler sonografi, rektal sıvı kontrastlı TVUSG, transvajinal probun kullanıldığı transrektal ultrasonografi (TRUSG), salin veya jel ile yapılan sonovajinografi ve 3 boyutlu (3D) ultrasonografidir.<sup>56</sup> Deslandes ve ark.'nın derlemesinde, alternatif tekniklerin araştırıldığı az sayıda çalışma olduğu ve bu tekniklerin

doğruluk oranlarının konvansiyonel TVUSG'den anlamlı olarak farklı olmadığı vurgulanmıştır. <sup>49</sup> TRUSG, TVUSG ve MR'ın karşılaştırıldığı Alborzi ve ark.'ın çalışmasında, TRUSG'nin TVUSG'ye göre tek anlamlı üstünlüğünün uterosakral ligamentin değerlendirilmesi üzerine olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, hem TRUSG hemde TVUSG'nin DIE tanısında MR ile karşılaştırılabilir sonuçlar verdiği belirtilmiştir. <sup>59</sup> Rektum tutulumlu DİE (rektosigmoid tutulum) vakalarında TVUSG, rektal sıvı kontrastlı TVUSG ve TRUSG kullanılmasının tanıda yardımcı olabileceğine değinilmiştir. <sup>46,50</sup> Bu yöntemler ile alt kolonda birçok lezyon yüksek sensivite ve spesifite ile saptanmasına rağmen üst kolonda bu yöntemler yetersiz kalabilir. MR, bu gibi kompleks vakalarda ek görüntüleme yöntemi olarak düşünülebilir. <sup>50</sup>

2D ve 3D TVUSG ile ilgili ilk karşılaştırılmalı çalışmalar Guerriero ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre anterior, posterior ve intestinal kompartmanlarda her iki teknik arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. <sup>60</sup> Buna karşın, adenomyozis tanısı üzerine yapılan çalışmada, 3D sonografinin 2D sonografiye göre anlamlı olarak tanıda kuvvetli olduğu gösterilmiştir. <sup>61</sup> Bu çalışmada 3D sonografi ile, adenomyozis patolojine sahip uteruslarda, morfolojik olarak kalınlaşmış ve değişikliği uğramış junctional zone (JZ)'nun daha iyi değerlendirebildiği belirtilmiştir. Bu çalışma baz alınarak yapılan başka bir çalışmada, JZ'da meydana gelmiş değişikliklerin gözlenerek erken evre endometriozisten muzdarip hastalara tanı konulabileceği söylenmiştir. <sup>62</sup> Başka bir çalışmada, 3D sonografinin 2D'ye göre posterior kompartmanda daha başarılı olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, rektosigmoid nodul varlığını araştırmak için yapılan 2D ve 3D sonografinin, muayeneyi yapana göre çok değişkenlik gösterdiği ve bu açıdan dikkatli olunması gerektiği üzerinde durulmuştur. <sup>63,64</sup> Yine posterior kompartman baz alınarak, 3D rekto-sonografi ile MRG'nin tanısal gücünün karşılaştırıldığı çalışmada, 3D rekto-sonografinin de en az MRG kadar başarılı olduğu fakat refere hekimler tarafından yapılması gerektiğinin üzerinde durulmuştur. <sup>65</sup> Rizzello ve ark.

tarafından 2017 yılında, 3D doppler sonografi ile yapılan bir çalışmada endometriomalardaki vaskülarizasyon oranı ile ağırlı semptomların ciddiyeti arasında ters ilişki olduğu ortaya konmuştur. <sup>26</sup> Bu çalışmayı destekleyen başka bir çalışma şu an için yoktur.

Sonuç olarak, ultrasonografik muayene pelvik endometriosis tanısında ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Aynı şekilde hastalığın cerrahi öncesi görüntüleme yöntemleri kullanılarak haritalandırılması, optimal cerrahi operasyona ve kişiye özel tedaviye izin verir.

**Tablo 1.** Endometriosisin ultrasonografik görünümüleri

Patoloji	Ultrasonografik görünüm
<b>Endometrioma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Unilokuler kist (en sık)</li><li>- Multilokuler, multilokuler-solid, unilokuler-solid kist (daha az)</li><li>- Buzlu cam görüntüsü içeriği</li><li>- Renkli dopplerde vaskülarizasyon yokluğu</li></ul>
<b>DIE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Düzgün konturlu olan veya olmayan hipoekoik lezyonlar</li><li>- Kum saati şeklinde nodül görünümü</li><li>- Kuyruklu yıldız şeklinde nodül görünümü</li><li>- Kızılderili şapkası şeklinde nodül görünümü</li><li>- Kalınlaşmış ve hiperekojen uterusakral ligamentler</li></ul>
<b>Adenomyosis</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Genişlemiş uterus boyutları</li><li>- Myomla ilgili olmayan uterus duvar asimetresi</li><li>- Azalmış veya artmış ekojeniteli belirsiz alan varlığı</li><li>- Hipoekojenik doğrusal çizgiler</li><li>- Myometrial kistler (1-7 mm boyutlarında yuvarlak anekoik alanlar)</li><li>- Adenomyotik lezyonlar</li><li>- Endometrial-myometrial zone (JZ) düzensizlikleri</li></ul>
<b>Desidualize olmuş endometrioma</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Unilokuler-solid veya multilokuler-solid kist</li><li>- Buzlu cam görünümü veya düşük-düzeyli kist içeriği</li><li>- Düzgün yüzeyli papiller projeksiyonlar</li><li>- Vaskülarizasyon gösterebilen kist</li></ul>

#### 4. Endometrioziste manyetik rezonans görüntüleme

Endometriozis genellikle pelvik bölgede olmakla birlikte, perine, karaciğer, pankreas, akciğer ve hatta merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli ekstra pelvik bölgelerde de bulunabilir ve bu gibi durumlarda tanı koymak zorlaşmaktadır. Hastaya cerrahi girişim düşünüldüğünde etkili tedavi için tüm endometriyotik odakların çıkarılması gerekliliği dikkate alındığında, tüm pelvik bölgenin bir kerede değerlendirme olasılığı nedeniyle <sup>67</sup>, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) endometriozun preoperatif değerlendirilmesi için en iyi görüntüleme tekniklerinden birisidir.

Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) pelvik endometriozis tanısı için optimal kriterler belirlemişlerdir <sup>68</sup>; Torus uterinus, posterior serviksin orta üst kısmında kalınlaşma ve ya kitle; Uterosakral ligament tutulumu, kontralateral ligaman ile karşılaştırıldığında düzenli ve ya düzensiz sınırlar ile fibrotik kalınlaşma ve ya nodularite göstermesi; Vajina, serviksin posterior duvarının arkasında kalınlaşma veya bir kitle veya posterior vajinal duvar/posterior vajinal forniksin hipointens sinyalinin obliterasyonu; Rektovajinal septum, serviksin arka dudağının alt sınırına doğru geçen kalınlaşma veya nodül; Rektosigmoid, uterus ve rektum / sigmoid kolon arasında bulunan yağ dokusu düzleminin kaybolması, rektosigmoid duvarı ile geniş bir açı oluşturan bir doku kitlesi ile değişmesi ve ya rektum/ sigmoid kolonun ön duvarının hipointens sinyalinin kaybolması; Douglas çukuru, lateralize sıvı toplanma varlığı veya yokluğu ile kısmi veya tam obliterasyon; Parametrium, düşük sinyal yoğunluğu, pelvik duvar tutulumu ve üreteral dilatasyon varlığı; Mesane, genellikle vezikouterin kese seviyesinde nodül veya kitle, mesane duvarı uzantısı ile geniş açı yapar ve ya kas tabakası içeren mesane duvarına ya da mukozal tabakayı invaze ederek lümen içine protrude olur; Round ligaman, kontralateral ligaman ile karşılaştırıldığında düzenli ve ya düzensiz sınırlar ile fibrotik kalınlaşma ve ya nodularite göstermesi.

**Endometrioma:** MRG, endometriomaların belirlenmesinde yüksek özgüllüğe (>%90) sahiptir. Fakat ayırıcı tanıda hemorajik kist ( T2’de koyu spot işaretler olmaz), teratom (yağ bulgusu patagonomiktir) ve over kanserlerini (Gadolinium içerikli şelatlar kullanılır, solid alanlar içerir) akılda tutmak gerekmektedir. Ovaryen malignite için şüpheli bir bulgu olan kist içerisinde ki nodullerin endometriomaların %20’sinde normal olarak bulunabileceği unutulmamalıdır. Endometrioma içerisindekiler nodüller genellikle retrakte olan bir pıhtıdır ve gadolinium içerikli şelatları tutmaz. <sup>69</sup>

**Posterior Pelvik Kompartman:** Rektovajinal septum (RVS) endometriozisini değerlendirmek için MRG kullanımıyla ilgili yapılan ve 3 çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane analizinde, MRG'nin RVS tutulumunu saptama duyarlılık ve özgünlüğü sırasıyla %81 ve %86 olarak rapor edilmiştir. Aynı metaanalizde vajinal endometriozis için MRG'nin duyarlılığı ve özgünlüğü sırasıyla %77 ve %97 olarak rapor edilirken, Rektosigmoid endometriozis için ise sırasıyla %92 ve %96 olarak rapor edilmiştir. <sup>70</sup>

**Anterior Pelvik Kompartman:** Medeiros ve ark.<sup>71</sup>, 20 çalışmadan toplamda 1,819 kadının dahil ettikleri meta-analizde duyarlılık ve özgünlüğü sırasıyla %64 ve %98 olarak rapor etmişlerdir. Fakat retrospektif çalışmalarda bu değerlerin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. <sup>72, 73</sup>

**Lateral Pelvik Kompartman:** MRG'de düşük sinyal yoğunluğu, pelvik duvar tutulumu ve üreteral dilatasyon varlığı parametrial endometriozis tanısını düşündürmektedir. Barot ve ark.’larının <sup>73</sup> yaptığı çalışmada , MRG’nin %14.5 parametrium tutulumu prevalansı olan bir hasta popülasyonunda %83.3 duyarlılık ve %98.6 özgünlüğü olduğunu göstermişler.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) endometriozun preoperatif değerlendirilmesi için en iyi görüntüleme tekniklerinden birisidir. MRG, endometriomaların belirlenmesinde yüksek özgüllüğe (>%90) sahiptir. MRG'nin RVS tutulumunu saptama duyarlılık ve özgünlüğü sırasıyla %81 ve %86 olarak rapor edilmiştir.

## 5. Endometrioziste diğer tanı yöntemleri

Endometriozis her ne kadar benign bir hastalık olarak bilinse de, hastalık nedeni ile yapılan cerrahi sonrasında rektovaginal fistül, primer veya sekonder kolostomi, ileostomi, sepsis, anlamlı kan kaybı ve barsak ve mesane otonom fonksiyonlarında bozulma gibi komplikasyonlar görülebilir. <sup>74</sup>

Özellikle bağırsak tutulumu olan hastalarda preoperatif dönemde rektovaginal endometriozis tutulumun değerlendirilmesi fazla veya eksik cerrahi yapılmasının planlanmasında ideal yaklaşımdır. <sup>74</sup> İntestinal endometriozis düşünülen birçok hastada kolonoskopi uygulanmasına rağmen, birçok yazar endometrioziste mukoza tutulumunun nadir görülmesi nedeni ile endometriozis tanısını doğrulamaktan ziyade bu yöntemin diğer tanıları dışlamada daha yararlı olduğuna inanmaktadır. <sup>75</sup>

Kim ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kolorektal endometriozisin en sık kolonoskopik bulgusu distorsiyon, barsak lümenine doğru girinti ile birlikte daralma, polip, kitle ve eritem olması ile granülasyon benzeri mukozal değişikliklerdir. Yüzey nodüleritesi varlığında endoskopik biyopsinin histolojik tanı değeri artmaktadır. <sup>76</sup>

Bağırsak tutulumlu endometriozis şüphesi nedeni ile kolonoskopi yapılan hastalara ait bir çalışmada 76 lezyondan 38' inde barsak serozasında, 28' inde muskularis tabakasında, 8' inde submukozada ve sadece 2' sinde mukozal tutulum görülmüştür. <sup>75</sup> İntestinal endometriozis tanısında kolonoskopi kullanımı ile ilgili sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %7, %98, %85 ve %58 olarak bildirilmiştir. <sup>75</sup>

Tüm bu bilgiler ışığında, derin pelvik endometriozisli hastalarda kolonoskopi rutin olarak önerilmemektedir. Sadece negatif bir kolonoskopik muayene sonucuna bakılarak barsak rezeksiyonunu gerekliliği dışlanmamalıdır.



## Sistoskopi

Üriner sistemde derin endometriotik tutulum tüm endometriozisi olan kadınların %1-5'inde görülmektedir.<sup>77</sup> Genitoüriner sistemde endometriozisin en sık görüldüğü yer mesane (%84) ve üreterler (%10) olarak bildirilmiştir.<sup>74</sup> Üreter tutulumu submukoza ve adventisyanın tutulduğu ekstrinsik (%80) ve mukoza ve muskularis proprianın tutulduğu intrinsik (%20) tutulum olmak üzere iki şekilde görülmektedir.<sup>77</sup> Mesane tutulumunda alt sık idrara çıkma, ani idrar hissi, dizüri ve hematüri gibi üriner sistem semptomları görülmektedir. Yan ağrısı varlığında üreter tutulumu akılda tutulmalıdır. Bunun dışında hastaların %50'sinin asemptomatik olabileceği de unutulmamalıdır.<sup>77</sup>

Endometriozise bağlı genitoüriner lezyonların teşhisinde anamnez ve görüntüleme yöntemleri büyük ölçüde yeterli olmakta iken lezyonun görüntülenmesi, ayırıcı tanının yapılması ve biyopsi alınarak histolojik tanı konulması amacı ile sistoskopi önerilmektedir.<sup>78</sup>

## Kontrast Maddeler

Laparoskopi sırasında peritoneal endometriozis lezyonlarının tanınması lezyonların polimorfik özellikte olabilmesi ve mikroskopik boyutlarda olabilmesi nedeni ile zor olabilmektedir. Tanı sürecinde yaşanan bu zorlukları aşabilmek amacı ile ameliyat sırasında kontrast maddeler kullanılarak gözle görülemeyecek endometriotik dokular normal dokudan ayırt edilebilir.<sup>79</sup>

İntraoperatif endometriotik lezyonlarının kontrast maddeler kullanılarak değerlendirildiği 9 çalışmanın incelendiği derlemede; 4 çalışmada 5-aminolevulinik asit (5-ALA), 2 çalışmada metilen mavisi (MB), bir çalışmada indigo karmin (IC) ve 1 çalışmada da kanlı periton sıvısı kullanıldığı belirtilmiştir (6). Bunun dışında son yıllarda Indosiyanın yeşili (ICG) kullanımı da hem endometriozis vakalarında hem de jinekolojik kanserlerde sentinel lenf nodu tutulumunu değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır.<sup>79</sup> Protoporphyrin IX'in öncüsü olan 5-ALA, üroloji, dermatoloji, gastroenteroloji, nöroşürji ve

jinekolojide geniş bir tedavi yelpazesinde kullanılmıştır. <sup>80,81</sup> Ameliyattan önce maden suyu veya meyve suyu içinde çözülmüş bir oral çözelti halinde uygulanır. Doz, genel bir fikir birliği olmasa da kilogram başına 1-30 miligram <sup>82,83</sup> arasında olacak şekilde hesaplanır. Bildirilen fotoksisite nedeniyle, ameliyathane ışıklarını filtrelemek ve cildi örtmek gerekmektedir.

Metilen mavisi, meme kanser cerrahisinde sentinel lenf nodlarının görüntülenmesi, üroloji de üreterlerin vizualize edilmesi, jinekoloji de tubal açıklığın değerlendirilmesi gibi çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. <sup>84,85</sup> Metilen mavisinin floresan görüntüleme ile birlikte kullanımında, endometrial dokuda normal peritoneal dokudan daha fazla tutulduğu bildirilmektedir. <sup>86</sup>

Indigo Carmine, ürolojide sistoskopi ve üreter kateterizasyonu sırasında üreteral açıklıkları lokalize etmek amacı ile kullanılmıştır. Ayrıca obstetrik cerrahide bazen amniotik kaçaqları tespit etmek için de IC çözeltileri kullanılmıştır. <sup>87,88</sup>

Indosiyanın yeşili (ICG), tıpta 1950' lerin sonlarından beri kalp debisini ölçmek, karaciğer fonksiyonunu incelemek, retina damarlarının fonksiyonunu incelemek gibi çeşitli amaçlarla kullanılmakta olup 1959'da FDA tarafından kontrast madde olarak kullanımı onaylanmıştır. Jinekolojide de endometrial kanserli hastalarda floresan görüntüleme yöntemi ile sentinel lenf nodu haritalamasında kullanılmaktadır. <sup>89</sup>

### **İnce iğne biyopsisi**

İnce iğne biyopsisi (İİB), özellikle kesi yeri endometriozisi şüphesi durumunda ameliyattan önce hem endometriozis tanısı koymanın hızlı ve doğru bir yöntemi olup lezyonun yerinin işaretlenmesine olanak sağlar. <sup>90</sup>

Özellikle derin endometriozis olgularında kolonoskopi, sistoskopi ve kontrast maddelerin kullanımı cerrahi öncesi ameliyat planlaması yapmada faydalıdır. Bağırsak tutulumu olan vakalarda kolonoskopinin yeri sınırlı olup hematüri ile başvuran hastalarda sistoskopi yapılması önerilmelidir.

## 6. Endometriozis tanısında yeni yöntemler

Endometriozis her ne kadar 10 kadından birinde görülse de, hastalıkla ilgili en önemli problemlerden biri de tanı koyma süresindeki 5-10 yıla kadar olan gecikmedir<sup>91</sup>. Bu gecikmedeki nedenler; erken evrede şikayetlerin spesifik olmaması, semptomların zamanla üst üste binerek karışması ve buna bağlı yanlış tanı konulması, sağlık hizmeti sağlayıcılarının tanı belirteçleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmaması, kesin tanı için laparoskopik cerrahiye ihtiyaç duyulması ve hastalığa özgü biyobelirteçlerin henüz bulunmaması olarak sayılabilir<sup>92,93</sup>. Bugün için endometriozis tanısında mevcut altın standart tanı yöntemi laparoskopik cerrahi olup, periton boşluğunun görsel değerlendirilmesi ve endometriotik dokunun histolojik tanısına olanak sağlamaktadır<sup>94</sup>. Vajinal ultrasonografi ve MRG yeterli tanı gücüne sahip olsa da, derin infiltratif endometriozis olgularında peritoneal nodüllerin ve adezyonların teşhisinde yetersiz kalmaktadırlar<sup>16</sup>. Endometriozis patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen bazı biyobelirteçler periferik kan ve endometriyal doku örneklerinde araştırılmıştır<sup>93</sup>. Ancak, anti-endometriyal antikörler, interlökin-6 (IL-6), CA-19.9 ve CA-125 gibi periferik kan biyobelirteçlerinin araştırıldığı bir metaanalizde bu testlerin tanı koymada yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığını bildirmiştir.<sup>20</sup> Yapılan çalışmalardan istenen sonuçların alınamamış olması ve teknolojinin gelişmesi yeni tanısal yöntemler üzerinde çalışmalarını yoğunlaştırmıştır.

Bunlardan ilki mikro RNA (miRNA'lar) çalışmalarıdır.<sup>95</sup> miRNA'lar, doku ve dolaşıma salınabilen, kısa, kodlayıcı olmayan RNA yapılarıdır. Eksozomlar içine dahil olup spesifik protein kompleksleri ile birleşmesi nedeni ile endojen RNAz yıkımından korunurlar. Temel olarak<sup>96</sup> gen ekspresyonunu modüle etmek amacıyla 18-23 nükleotitten oluşan RNA fragmanları olarak bilinirler.<sup>97</sup> Bugüne kadar insan genomunda yaklaşık 2500 miRNA tanımlanmış olup<sup>98</sup> endometriozis gelişiminde yer alan gen ifadesinden sorumlu olabilecekleri ileri sürülmüştür.<sup>99</sup> miRNA'lar tüm dokularda eksprese edilir ve hücrel farklılaşma, proliferasyon ve apoptoz dahil olmak birçok hücrel fonksiyonu düzenlerler.<sup>100</sup> Çoğu miRNA

hücre içinde lokalize olmasına rağmen, serum, plazma, omurilik sıvısı, foliküler sıvı, tükürük ve idrar gibi hücre dışı vücut sıvılarında da önemli oranda miRNA'lar tespit edilmiştir.<sup>101</sup>

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada,<sup>102-104</sup> miRNA'ların endometriotik lezyonlarda, dokularda, serumda ve diğer vücut sıvılarında anormal bir şekilde eksprese edildiği bulunmuş ve tanısal değerleri son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir.<sup>105, 106</sup> Ancak, bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar nedeni ile görüş birliğine varılamamıştır.<sup>107</sup> Endometrioziste, dolaşımdaki miRNA'ların tanısal değerini araştırmak üzere tasarlanan meta-analizde<sup>108</sup> miRNA testlerinin özgüllüğü 0.86 (95% CI 0.79–0.90), duyarlılığı 0.88 (95% CI 0.80–0.93), pozitif prediktif değeri 7.05 (95% CI 4.20–11.84), negatif prediktif değeri 0.16 (95% CI 11–0.24) ve ROC eğrisi altında kalan alan 0.93 olarak belirtilmiştir. Bu değerler miRNA'ların endometrioziste yüksek tanı değerine sahip olduğunu göstermektedir.<sup>108</sup> Bunun yanında Burney ve ark. endometriozisi olan ve endometriozisi olmayan bireylerin ötopik endometriyumlarındaki miRNA'ların ekspresyonunu değerlendirmiş ve endometrioziste, en farklı eksprese olan miRNA'nın miR-21-5p olduğunu belirtmişlerdir.<sup>108</sup> Liang ve ark. ise miR-200c ve miR-638 ve let-7 dahil olmak üzere birçok miRNA'nın hastalıkta anormal olarak eksprese edildiğini bulmuşlardır.<sup>109</sup> Moustafa ve ark. 41 endometriozis hastası ve 59 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı prospektif bir çalışmada, altı miRNA düzeyi kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)<sup>95</sup> ile araştırmıştır. Endometriozisli hastalarda özellikle miR-125b-5p, miR-150-5p, miR-342-3p ve miR-451 düzeyleri anlamlı derecede yüksek iken; miR-3613-5p ve let-7'nin ise endometriozisi olan hasta grubunda anlamlı olarak düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır. Çalışmada ayrıca endometriozisin ASRM evrelemesine göre miRNA ekspresyon seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiş ve tüm miRNA'ların kontrol grubuna kıyasla Evre I / II ve Evre III / IV endometriozisi olan hastalarda farklı ifade edildiği ancak Evre I / II ve Evre III / IV arasındaki farkın anlamlı olmadığını ortaya koymuşlardır.<sup>95</sup> Bununla birlikte çalışmada miRNA ekspresyon düzeylerinin menstruel siklus fazından ya da

hormonal ilaç kullanımından önemli ölçüde etkilenmediğini belirtmişlerdir.<sup>95</sup> Bu çalışmalarda özellikle Let-7 ve miR-200 ailesine ait miRNA'larda ekspresyon değişiklikleri izlenmiş olup yeni serolojik belirteçler olarak umut vadetmektedirler.<sup>111-115</sup> Diğer taraftan, bazı çalışmalarda ise miRNA'ların duyarlılık ve özgüllük değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır. Vanhie ve ark. yaptıkları çalışmada endometriozisi olan ve olmayan hastalarda bakmış oldukları 42 miRNA ekspresyonunda eğri altında kalan alanın 60 % olduğunu bildirmiş ve miRNA'nın tanı koymadaki yerinin kısıtlı olduğunu belirtmişlerdir.<sup>106</sup> Ayrıca, miRNA ekspresyonlarının etnik köken, yaş, vücut bölgesi ve numune işleme prosedürü (qPCR ve NGS) dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenebileceği unutulmamalıdır.<sup>99,106,116</sup>

mi RNA çalışmalarının her ne kadar ilk sonuçlar umut vad ediyor gibi görülse de, mevcut verilerin yetersizliği, farklı miRNA tiplerinin tanımlanmış olması, miRNA ekspresyonların doku ve tekniğe bağlı olması nedeni ile günlük uygulamada kullanılması henüz mümkün değil gibi görünmektedir.

Bir diğer non-invaziv tanıda kullanılmaya aday yöntem Raman spektrofotometresidir. Raman spektrofotometrisi, elastik olmayan saçılmış fotonların tespit edilmesi yoluyla maddelerin moleküler yapıları ve kimyasal bağları hakkında bilgi verir.<sup>116</sup> Endometrioziste kandaki protein ve antijen biyobelirteçlerinin miktarlarının değişmesi hipotezine dayanarak Raman spektrofotometrisi ile kan veya dokudaki farklı kimyasal içeriklerin tespit edilebileceği çalışmalarda belirtilmiştir.<sup>117</sup> Parlatan ve ark.'nın<sup>117</sup> Raman spektrofotometrisini kullanarak endometriozis tanısı amacı ile hasta serumlarının kullanıldığı çalışmada, endometriozis tanısında %80.5 duyarlılık ve % 89.7 özgüllük değerleri saptanmıştır. Lieber ve ark., Raman spektrofotometrisi kullanarak normal veya endometriotik dokuların benign-kistik ya da malign teşhis edilen dokulardan ayırt edebileceğini belirtmiştir.<sup>118</sup> Notarstefano ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, luteinize granüloza hücreleri ile endometrioma ayırımını yapmak amacı ile Raman mikro-spektrofotometresi kullanılmıştır.

119

Son zamanlarda endometriozis gelişiminde genetik polimorfizmin rol alabileceğini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.<sup>120</sup> Endometriozis hastalarında, kan ve endometriyal

sıvıların, transkriptomik ve proteomik analizi yani “omik” yaklaşımları, endometriyal hastalıkların tanısında ve hatta implantasyonu öngörerek hastalık şiddetini değerlendirmek amacı ile kullanılmıştır. <sup>121</sup>

Genomik, bir organizmanın çeşitli tekniklerle organizmadaki genler bütünü inceleyen bir biyoteknoloji alanıdır ve hedef gruptaki farklı genetik özellikleri inceler. <sup>121</sup> Bu incelemede çeşitli teknikler kullanılmaktadır Bunlar; Tüm Genom İlişkisi Çalışmaları (Genom Wide Association Studies -GWAS), Tüm Genom Sekanslama (whole genome sequencing-WGS), Yeni Nesil Sekanslama (Next Generation Sequencing- NGS) Tüm Ekzom Sekanslama (Whole Exome Sequencing- WES), Tek Nükleotid Polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms- SNPs), RNAseq gibi bir çok farklı teknikten oluşmaktadır. <sup>122</sup> İkizlerde yapılan çalışmalara dayanılarak, endometrioziste kalıtımın yaklaşık % 50 olduğu tahmin edilmektedir. <sup>123</sup> Çalışmalarda özellikle 10q26, 20p13 ve 7p15.2 kromozomları üzerindeki genomik alanların endometriozis riski ile ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. <sup>124</sup> Farklı etnik ve / veya ırksal kökenli numunelerde gerçekleştirilen, 8 GWAS analizinde evre III / IV endometriozis varlığında artmış sinyallerin olduğu vurgulanmıştır. <sup>125</sup> Özellikle riskli lokasyona en yakın veya onları barındıran genler GREB1, VEZT, FN1, IL1A, LINC00339-WNT4, KDR, SYNE1, CDKN2BAS1, PARP1P2, CCDC170, CDC42 ve FSHB genleri olarak bildirilmiştir. <sup>121- 125</sup>.Rahmioğlu ve ark. yaptıkları <sup>126</sup> 15 GWAS’lık bir meta-analizde, toplam 58.115 vaka ve 733.480 kontrole ait verilerde, evre I / II ile evre III / IV endometrioziste ve infertiliteye bağlı endometriozisi olan hastalarda endometriozis ile ilişkili 27 genetik lokus ortaya çıkarılmış , 27 lokusun % 78’i (21 tanesi) evre III / IV endometriozis hastalığında evre I / II’ye göre daha büyük etki boyutlarında olduğu görülmüştür. İnfertilite ile ilişkili endometriozis olgularının % 63’ünde ise genel endometriozisi olan hastalara göre daha büyük etkinin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu sonuçlar, spesifik varyantların farklı yollarla endometriozis alt tiplerine neden olabileceğini düşündürmektedir. Bunun dışında DNA sekansını değiştirmeden ekspresyonunu etkileyen DNAmetilasyonu ve histon

modifikasyonu gibi epigenomik modifikasyonların genlerde değişiklik yaparak endometrizose neden olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur<sup>121-127</sup>. Dyson ve ark.<sup>128</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, toplam 403 gen incelenmiş ve endometriozis patogeneğinde HOX gen kümeleri, nükleer reseptör genleri ve GATA ailesinde özellikle transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerin (GATA 6) metilasyonlarında değişiklikler saptanmıştır. Özellikle endometriotik odaklarda bulunan stromal hücrelerde endometriyuma ait stromal hücrelere kıyasla daha yüksek bir metilasyon oranı gösterilmiştir. Bunun yanında, endometriyal stromal hücrelerde Steroidojenik faktör 1 (SF1)'e ait nükleer reseptörün endometriotik stromal hücrelerde 12.000 kat daha yüksek oranda metillendiği bulunmuştur.<sup>129</sup> Ayrıca bazı çalışmalarda, ESR2 genindeki hipometillenmiş promotör bölgeye bağlı olarak, endometriotik stromal hücrelerde oldukça yüksek östrojen reseptör beta ( ER $\beta$ ) ekspresyonu gözlenmiş olup<sup>130</sup> bu düzey normal endometriyuma göre 142 kat daha yüksek bulunmuştur.<sup>121</sup> Benzer şekilde bazı çalışmalarda RAS / RAF / MAPK ve PI3 kinaz sinyal yolu genlerinin düzensizliği gözlenmiş olup hastalığın patogeneğinde etkili olabilecekleri belirtilmiştir.<sup>131</sup>

Diğer yeni çalışmaların sonuçlarında olduğu gibi tüm omics çalışmaları da yeni terapötik hedeflerin tanımlanması, kişiselleştirilmiş tedavi protokollerinin oluşturulması ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde umut verici görünmesine rağmen, çalışma dizaynları ve verilerin karşılaştırılabilirliği gibi çalışma problemleri nedeni ile sonuçları genellenememektedir.

Şimdiye kadar yüzlerce aday gen ilişkilendirme çalışması denenmiş, ancak ilgili varsayılan genlere ait sonuçların çoğu tekrarlanabilir sonuçlar olarak görülmemiştir.<sup>133</sup> Her ne kadar GWAS çalışmalarının, endometriozise neden olan genetik bozuklukların incelenmesinde birincil rol oynayabileceği düşünülse de, çalışma dizaynlarında farklı grupların olması, fenotipik özelliklerin aynı olmaması gibi çeşitli yanlı tutumlar sonuçların

tekrarlanabilirliği ortadan kaldırmaktadır. <sup>121</sup> Bu nedenle, endometriozis gelişiminde sadece genler değil hormonal, fonksiyonel nedenler, inflamasyon varlığı, otoimmünite, anjiogenez, proliferasyon ve apoptoz süreci, oksidatif stress ve metabolizma etkisi, hücre döngüsü fazına etki eden gen lokuslarında bulunan çeşitli polimorfizmlerin varlığı, detoksifikasyon süreçleri ve tümör süpresyon genlerindeki değişiklikler endometriozis ile ilişkilendirilmiştir. <sup>134</sup>

Sonuç olarak, endometriozis gibi karmaşık bir hastalığın tanısı için, hassasiyeti ve özgünlüğü iyi olan bir biyobelirteç panelinin kullanılması herhangi tek bir biyobelirtecin kullanımından daha  **faydalı olacak gibi görünmektedir**. Yeni “omics” teknolojileri ve multipleks immünoanalizler daha fazla biyobelirteç panelinin keşfedilmesine yardımcı olabilir.

Çalışmalarda temel amaç, çok sayıda (1000'e kadar) ve çok çeşitli proteinleri (sitokinler, kemokinler, adipokinler, büyüme faktörleri) antikor dizisi teknolojisi ile kombine ederek yeni biyobelirteçleri bulmaktır. Ancak, şu ana kadar klinik kullanıma uygun onaylanmış hiçbir biyobelirteç bulunmamaktadır. Kan testleri pratikte kullanılabilmesine rağmen, hiçbirinin anamneze, fizik muayeneye ve yüksek kaliteli görüntülemeye üstün fayda sağladığı gösterilememiştir. Bu belirteçlerin endometriozis tedavisi sonrası nasıl değiştiği, infertil hastalardaki seviyeleri, hastalığın evresi veya hasta ağrı skorları ile ilişkisini değerlendirebilmek amacı ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## 7.Referanslar

- 1.Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004; 364(9447):1789–99.
2. Brosens, I., Brosens, J.J., Fusi, L., Al-Sabbagh, M., Kuroda, K., Benagiano, G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. Fertil Steril. 2012;98:30–35
3. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril. 1997; 68(4):585–96.





4. Klemmt PA, Starzinski-Powitz A: Molecular and cellular pathogenesis of endometriosis. *Curr Womens Health Reviews*. 2018, 14:106-116.
5. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under-diagnosed condition?. *Diagn Pathol*. 2013 Dec 2;8:194.
6. Gargett C. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update*. 2006, 13:87-101.
7. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2015, 22:137-63.
8. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
9. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Goumenou A, Mahutte N, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008; 277(5):389–93.
10. Missmer S, Hankinson S, Spiegelman D, Barbieri R, Malspeis S, Willett W et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004; 104(5 Pt 1):965–74.
11. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013; 208(6) 451.e451–451.e411.
12. 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. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(2):159–70.
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's





Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011; 96(2):366–373.e8.

14. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1994; 2:43–47.

15. Hurt KJ: *Pocket Obstetrics and Gynecology*. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, PA; 2015.

16. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 20(10):2698–704.

17. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15; 360(3):268–79.

18. Fang, J., and Piessens, S. A step-by-step guide to sonographic evaluation of deep infiltrating endometriosis. *Sonography*. 2018; 5: 67– 75.

19. Coutinho A, Bittencourt LK, Pires CE, et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics*. 2011; 31:549-567.

20. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 1.(5):CD012179.

21. Fassbender A, Vodolazkaia A, Saunders P, Lebovic D, Waelkens E, De Moor B, et al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil Steril*. 2013; 15;99(4):1135–45.

22- May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:651 – 674.

23-Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261.





- 24- Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:375.
- 25-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. *Fertil Steril* 1998; 70:1101.
- 26-'Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(1), 223-36.
- 27- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400–412.
- 28- Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2013;6:44.
- 29-Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009;100:1315–1319
- 30-Shin JJ, Lee YJ, Kim R, Lee da Y, Won KH, Jee BC. Analysis of falsely elevated risk of ovarian malignancy algorithm in women with ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59:295–302.
- 31-Karacan T, Ozyurek E, Yesiralioglu S, Kiyak H, Usta T, Oral E. Endometriomas with low-risk malignancy potential in ultrasonography with high human epididymis protein 4 and risk of ovarian malignancy algorithm: a cases series. *Gynecol Endocrinol*. 2020 Feb;36(2):117-121.
- 32- Othman EE, Homung D, Al Hendy A. Biomarkers of endometriosis. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:741– 752.



33- Gagne D, Rivard M, Page M, Le pine M, Platon C, Shazand K, et al. Development of a nonsurgical diagnostic tool for endometriosis based on the detection of endometrial leukocyte subsets and serum CA-125 levels. *Fertil Steril* 2003;80:876 – 885

34-Somigliana E, Vigano P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19 – 9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod* 2004;19:1871 – 1876.

35- Agic A, Djalali S, Wolfler MM, Halis G, Diedrich K, Hornung D. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis. *Reprod Sci* 2008;15:906 – 911.

36- Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, De Smet F, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod* 2010;25:654– 664.

37-Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, et al. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril* 2008;89:1073 – 1081.

38- Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Human Reproduction*, Vol.27, No.9 pp. 2698–2711, 2012.

39-Fassbender A, Burney RO, Dorien FO, D’Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 130854.

40- Ahn SH, Singh V and Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril* 2017; 107(3), 523-532.

41. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:1552-68.

42. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:318-32.
43. Haverland R, Young S, Wasson M. Deep Infiltrating Endometriosis: Using Preoperative Radiology for Surgical Planning. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27:557-8.
44. U. Ulrich O, Buchweitz R, Greb et al. Interdisciplinary S2k Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013;73:890-8.
45. RCOG Green-top Guideline No: 24. 2006. Investigation and management of endometriosis.
46. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice bulletin no.114: Management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:223-36.
47. NICE guideline 2017. Endometriosis: diagnosis and management.
48. SOGC Clinical Practice Gynaecology Committee. Endometriosis: diagnosis and management. SOGC Clinical Practice Guideline No. 244. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:S1-S33.
49. Deslandes A, Parange N, Childs JT et al. Current Status of Transvaginal Ultrasound Accuracy in the Diagnosis of Deep Infiltrating Endometriosis Before Surgery. *J Ultrasound Med.* 2020;9999:1-14.
50. Working group of ESGE, ESHRE, and WES, Keckstein J, Becker CM et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2020;1:hoaa002.
51. Hirsch M, Begum MR, Paniz É et al. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines. *BJOG.* 2018;125:556-64.



52. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD009591.
53. Hindman N, VanBuren W. Imaging Spectrum of Endometriosis (Endometriomas to Deep Infiltrative Endometriosis). *Radiol Clin North Am.* 2020;58:275-89.
54. Goncalves MO, Podgaec S, Dias JA et al. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010;25:665-71.
55. Guerriero S, Ajossa S, Pascual MA et al. Ultrasonographic soft markers for detection of rectosigmoid deep endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55:269-73.
56. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:655-81.
57. Alio L, Angioni S, Arena S. Endometriosis: seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric.* 2019;22:329-38.
58. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2014;102:143-50.
59. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e9536.
60. Guerriero S, Alcázar JL, Pascual MA. Deep Infiltrating Endometriosis: Comparison Between 2-Dimensional Ultrasonography (US), 3-Dimensional US, and Magnetic Resonance Imaging. *J Ultrasound Med.* 2018;37:1511-21.
61. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:471-9.



62. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:248.e1-7.
63. Guerriero S, Saba L, Ajossa S et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:1189-98.
64. Egekvist AG, Forman A, Riiskjaer M et al. Intra- and interobserver variability in nodule size of rectosigmoid endometriosis measured by two- and three-dimensional transvaginal sonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97:734-43.
65. Sandré A, Philip CA, De-Saint-Hilaire P et al. Comparison of three-dimensional rectosonography, rectal endoscopic sonography and magnetic resonance imaging performances in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:288-92.
66. Rizzello F, Capezzuoli T, D'Amato Scherbatoff I et al. Three-Dimensional Power Doppler Vascularization in Women With Ovarian Endometriomas and Relationship With Associated Painful Symptoms. *J Ultrasound Med.* 2017;36:2271-8.
67. Del Frate C, Girometti R, Pittino M, Del Frate G, Bazzocchi M, Zuiani C. Deep retroperitoneal pelvic endometriosis: MR imaging appearance with laparoscopic correlation. *Radiographics.* 2006;26(6):1705-18.
68. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol.* 2017;27(7):2765-75.
69. Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP, Jr. Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2001;21(1):193-216; questionnaire 88-94.
70. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD012281.

71. Medeiros LR, Rosa MI, Silva BR, Reis ME, Simon CS, Dondossola ER, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(3):611-21.

72. Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(1):15-23.

73. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004;232(2):379-89.

74-Slack A, Child T, Lindsey I et al. Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis.

*BJOG* 2007; 114: 1278–1282.)

75-Milone M, Mollo A, Musella M, et al. Role of colonoscopy in the diagnostic work-up of bowel endometriosis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(16):4997–5001.

76- Kim KJ, Jung SS, Yang SK, Yoon SM, Yang DH, Ye BD, et al. Colonoscopic findings and histologic diagnostic yield of colorectal endometriosis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 536-541

77- Freire MJ, Dinis PJ, Medeiros R, Sousa L, Águas F, et al. Deep Infiltrating Endometriosis-Urinary Tract Involvement and Predictive Factors for Major Surgery. *Urology.* 2017;108:65–70.

78. Monllor GJ, Merino Hernaez C, Oliver Gómez, et al. Endometriosis vesical, aproximación diagnóstica y terapéutica. *Acta Urol Esp.* 1991;15:86-89

79. Al-Taher Mahdí, Hsien Shugi, Schols Rutger M, Hanegem Nehalennia Van, Bouvy Nicole D, Dunselman Gerard AJ, et al. Intraoperative Enhanced Imaging for Detection of Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:108-116



80. Loning M, Diddens H, Friedrich M, Altgassen C, Diedrich K, Huttmann G.

[Fluorescence

diagnosis and photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX in gynecology: an overview]. Zentralbl Gynakol. 2006;128(6):311-7.

81. Soergel P, Rinnau F, Hillemanns P. Fluoreszenzdiagnostik mit 5-Aminolävulinsäureinduziertem Protoporphyrin IX in der Gynäkologie. Gynäkologe. 2007;40(5):338-42

82. Buchweitz O, Wulfing P, Staebler A, Kiesel L. Detection of nonpigmented endometriotic

lesions with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004;11(4):505-10.

83. Malik E, Meyhöfer-Malik A, Trutenau D, Diddens H, Küpker W, Diedrich K. Pilotstudie zur photodynamischen Diagnostik der Endometriose mittels 5-Aminolävulinsäure. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1998;58(08):420-5.

84. Ansari AH. Methylene blue test for assessment of tubal patency: a new and simple technique. Can Med Assoc J. 1968;99(4):182-4.

85. Al-Taher M, van den Bos J, Schols RM, Bouvy ND, Stassen LP. Fluorescence Ureteral Visualization in Human Laparoscopic Colorectal Surgery Using Methylene Blue. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2016;26(11):870-5.

86. Manhes H, Shulman A, Haag T, Canis M, Demontmarin JL. Infertility due to diseased pelvic peritoneum: laparoscopic treatment. Gynecologic and obstetric investigation. 1994;37(3):191-5.

87. Song JE, Kim SK. The use of indigo carmine in ureteral operations. J Urol. 1967;98(6):669-70.



88. Beckmann MW, Wiegratz I, Dereser MM, Baier P, Born HJ. [Diagnosis of rupture of fetal membranes: comparison of vaginal detection of fetal fibronectin and intra-amnion injection of indigo carmine]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993;53(2):86- 91.

89. Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(9):1704-11.)

90. Medeiros FD, Cavalcante DI, Medeiros MA, Eleutério J Jr. Fine-needle aspiration cytology of scar endometriosis: Study of seven cases and literature review. *Diagn Cytopathol* 2011;39:18-21.

91. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Human reproduction,* 2012;27(12):3412-6.

92. Flores I, Waelkens E, D'Hooghe TJP, Obstetrics RC, Gynaecology. Noninvasive diagnosis of endometriosis: Review of current peripheral blood and endometrial biomarkers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology,* 2018;50:72-83.

93. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA, Endometriosis, *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1244-1256.

94. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction ,* 2014;29(3):400-12.

95. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HSJAJoO, et al. Accurate Diagnosis of Endometriosis Using Serum MicroRNAs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology,* 2020.





96.Thomou T, Mori MA, Dreyfuss JM, Konishi M, Sakaguchi M, Wolfrum C, et al. Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature*, 2017;542(7642):450-5.

97.Kotlyar A, Taylor H, D'Hooghe TJP, Obstetrics RC, Gynaecology. The Use of Immunomodulators to Treat Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2019.

98.Min PK, Chan SYJEjoci. The biology of circulating micro RNA s in cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation* , 2015;45(8):860-74.

99.Agrawal S, Becker CM. MicroRNA and Endometriosis. *Endometrial Gene Expression: Springer; Endometrial Gene Expression. Springer, Cham, 2020. p. 181-97.*

100.Moreno-Moya JM, Vilella F, Simón CJF, sterility. MicroRNA: key gene expression regulators. *Fertility and sterility*, 2014;101(6):1516-23.

101.Traver S, Assou S, Scalici E, Haouzi D, Al-Edani T, Belloc S, et al. Cell-free nucleic acids as non-invasive biomarkers of gynecological cancers, ovarian, endometrial and obstetric disorders and fetal aneuploidy. *Human reproduction update*, 2014;20(6):905-23.

102.Cosar E, Mamillapalli R, Ersoy GS, Cho S, Seifer B, Taylor HSJF, et al. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertility and sterility* , 2016;106(2):402-9.

103.Cho S, Mutlu L, Grechukhina O, Taylor HSJF, sterility. Circulating microRNAs as potential biomarkers for endometriosis. *Fertility and sterility* , 2015;103(5):1252-60. e1.

104.Ohlsson Teague EMC, Print CG, Hull MLJHru. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. *Human reproduction update* , 2010;16(2):142-65.



105.Haikalis ME, Wessels JM, Leyland NA, Agarwal SK, Foster WGJBor. MicroRNA expression pattern differs depending on endometriosis lesion type. *Biology of reproduction* 2018;98(5):623-33.

106.Vanhie A, O D, Peterse D, Beckers A, Cuéllar A, Fassbender A, et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Human Reproduction* , 2019;34(9):1650-60.

107.Zhou L, Chen Y, Gao J, Shankar S, Zhang GJRS. Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs for Endometriosis: a Meta-analysis. *Reproductive Sciences* , 2020;27(3):793-805.

108.Burney R, Hamilton A, Aghajanova L, Vo K, Nezhat C, Lessey B, et al. MicroRNA expression profiling of eutopic secretory endometrium in women with versus without endometriosis. *Molecular human reproduction* 2009;15(10):625-31.

109.Liang Z, Chen Y, Zhao Y, Xu C, Zhang A, Zhang Q, et al. miR-200c suppresses endometriosis by targeting MALAT1 in vitro and in vivo. *Stem cell research & therapy*, 2017;8(1):251.

110.Asirvatham AJ, Magner WJ, Tomasi TBJC. miRNA regulation of cytokine genes. *Cytokine* , 2009;45(2):58-69.

111.Nematian SE, Mamillapalli R, Kadakia TS, Majidi Zolbin M, Moustafa S, Taylor HSJTJoCE, et al. Systemic inflammation induced by microRNAs: endometriosis-derived alterations in circulating microRNA 125b-5p and Let-7b-5p regulate macrophage cytokine production. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;103(1):64-74.

112.Rekker K, Saare M, Roost AM, Kaart T, Sõritsa D, Karro H, et al. Circulating miR-200–family micro-RNAs have altered plasma levels in patients with endometriosis and vary with blood collection time. *Fertility and sterility*, 2015;104(4):938-46. e2.

113.Seifer BJ, Su D, Taylor HSJRS. Circulating miRNAs in murine experimental endometriosis: decreased abundance of let-7a. *Reproductive Sciences*, 2017;24(3):376-81.

114.Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini NJMhr. The expression profile of micro-RNA in endometrium and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Molecular human reproduction*, 2007;13(11):797-806.

115.Tamareisis JS, Irwin JC, Goldfien GA, Rabban JT, Burney RO, Nezhat C, et al. Molecular classification of endometriosis and disease stage using high-dimensional genomic data. *Endocrinology*, 2014;155(12):4986-99.

116.M D’Hooghe T, Fassbender A, FO D, Vanhie AJBor. Endometriosis biomarkers: Will codevelopment in academia–industry partnerships result in new and robust noninvasive diagnostic tests? *Biology of reproduction*, 2019;101(6):1140-5.

117.Parlatan U, Inanc MT, Ozgor BY, Oral E, Bastu E, Unlu MB, et al. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis. *Scientific Reports* 2019;9.

118.Lieber CA, Molpus K, Brader K, Mahadevan-Jansen A, editors. Diagnostic tool for early detection of ovarian cancers using Ramanspectroscopy. *Biomedical Spectroscopy: Vibrational Spectroscopy and Other Novel Techniques; International Society for Optics and Photonics 2000 Vol. 3918*, pp. 129-134.

119.Notarstefano V, Gioacchini G, Byrne HJ, Zacà C, Sereni E, Vaccari L, et al. Vibrational characterization of granulosa cells from patients affected by unilateral ovarian endometriosis: New insights from infrared and Raman microspectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*,2019;212:206-14.

120.Deiana D, Gessa S, Anardu M, Daniilidis A, Nappi L, D’Alterio MN, et al. Genetics of endometriosis: a comprehensive review. *Gynecological Endocrinology* , 2019;35(7):553-8.

121.Goulielmos GN, Matalliotakis M, Matalliotaki C, Eliopoulos E, Matalliotakis I, Zervou MIJG. Endometriosis research in the-omics era. *Gene*, 2020:144545.



122.Koboldt DC, Steinberg KM, Larson DE, Wilson RK, Mardis ERJC. The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics. *Cell* , 2013;155(1):27-38.

123.Saha R, Pettersson HJ, Svedberg P, Olovsson M, Bergqvist A, Marions L, et al. Heritability of endometriosis. *Fertility and sterility*, 2015;104(4):947-52.

124.Zondervan KT, Treloar SA, Lin J, Weeks DE, Nyholt DR, Mangion J, et al. Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome Human Reproduction, 2007;22(3):717-28.

125.Sapkota Y, Steinthorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, De Vivo I, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nature communications*, 2017;8(1):1-12.

126.Nilufer R, Karina B, Paraskevi C, Rebecca D, Genevieve G, Ayush G, et al. Large-scale genome-wide association meta-analysis of endometriosis reveals 13 novel loci and genetically-associated comorbidity with other pain conditions. *BioRxiv*, 2018:406967.

127.Izawa M, Taniguchi F, Terakawa N, Harada TJFib. Epigenetic aberration of gene expression in endometriosis. *Frontiers in bioscience*, 2013;5:900-10.

128.Dyson MT, Roqueiro D, Monsivais D, Ercan CM, Pavone ME, Brooks DC, et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS genetics*, 2014;10(3).

129.Xue Q, Lin Z, Yin P, Milad MP, Cheng Y-H, Confino E, et al. Transcriptional activation of steroidogenic factor-1 by hypomethylation of the 5' CpG island in endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007;92(8):3261-7.

130.Monsivais D, Dyson MT, Yin P, Coon J, Navarro A, Feng G, et al. ER $\beta$ -and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. *Molecular endocrinology*, 2014;28(8):1304-15.





endometriosis.org  
info@endometriozisdernegi.org



131.Zhou M, Fu J, Xiao L, Yang S, Song Y, Zhang X, et al. miR-196a overexpression activates the MEK/ERK signal and represses the progesterone receptor and decidualization in eutopic endometrium from women with endometriosis. Human Reproduction, 2016;31(11):2598-608.

132.Simons KJP. How can omic science be improved? Proteomics,2018;18(5-6):1800039.

133.Rahmioglu N, Montgomery GW, Zondervan KTJWsh. Genetics of endometriosis. Women's health 11.5, 2015;11(5):577-86.

134.Vassilopoulou L, Matalliotakis M, Zervou MI, Matalliotaki C, Krithinakis K Matalliotakis I, et al. Defining the genetic profile of endometriosis. Experimental and therapeutic medicine 17.5 , 2019;17(5):3267-81.



endometriosis.org  
info@endometriozisdernegi.org

