

Endometriozis ve Kalp Hastalıkları

Dr. Aytül Belgi Yıldırım

Endometriozis ve Kardiyovasküler Hastalık

Dr. Aytül Belgi Yıldırım
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD

Endometriozis, üreme döneminde olan kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen kronik-jinekolojik bir hastalıktır (1). Uterus dışı dokularda endometrium benzeri dokunun bulunması olarak tanımlanır. Bu anatomik tanımlamanın yanında endometriozis; hormonal, inflamatuvar ve sistemik kompleks bir durum olarak kabul edilir. Son dönem yapılan çalışmalar, endometriozis ile sistemik inflamasyon, pro-aterojenik lipid profili, endotel disfonksiyonuna neden olan oksidatif stres ilişkisini ortaya koymuştur (2). Endometriozis tanısı çoğunlukla cerrahi sırasında konduğu ve tanı almamış vakalar olduğu için uzun dönem etkilerine yönelik tedavi yaklaşımları tam olarak yapılamamaktadır.

Kadınlarda kardiyovasküler riski etkileyen jinekolojik ve obstetrik hastalıklar uzlaşılı dokümanı Mart 2021'de güncellenmiştir (3). Endometriozisin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Tanıda laparoskopi önemli rol oynamakla birlikte, son dönemde tanısız yaklaşımda farklı görüntüleme yöntemleri de kullanılmaya başlamıştır. Asemptomatik kadınlarda %2-11, infertilitede %5-50, pelvik ağrıda %5-21 sıklığında bildirilmektedir (4).

Endometrioziste en sık semptom ve bulgular; pelvik ağrı, dispareni, dismenore ve infertilitedir. Ancak asemptomatik vakaların olduğu da unutulmamalıdır. Hayat kalitesinde azalma, halsizlik, depresyon, analjezik kullanımı, iş gücü kaybı endometrioziste karşılaşılan en önemli sorunlardır.

Endometriosis Fenotipleri ;

Superfisiyal peritoneal lezyonlar

Over endometriosis

Derin infiltratif endometriosis

Ekstragenital alanlar (periferik sinir , rektum, diyafram, plevra)

Şekil: Endometriozis ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki için öne sürülen mekanizmalar

Endometriozis ve Ateroskleroz

Endometriozis ve aterosklerozda ortak patofizyolojik mekanizmalar söz konusudur. Endometrioziste en sık kabul gören hipotez retrograd menstrüasyondur. Endometrial hücreleri içeren menstrüel kan, fallop tüpleri aracılığıyla pelvik alana geçer, yerleşerek büyüyüp kalınlaşmaya ve menstrüel siklusla birlikte kanamaya devam eder. Endometrial kök hücre, kemik iliği kök hücre, lenfovasküler emboli ve şölemik metaplazi farklı yerleşim lokalizasyonlarını açıklamak için ileri sürülen mekanizmalardır.

Endometriozis özellikle üreme çağında genç kadınlarda izlenirken, ateroskleroz yaşla birlikte hayatın ileri dönemlerinde karşımıza çıkar. Son dönem bulgular hücresel ve moleküler düzeyde ortak noktaları göstermektedir. Kronik inflamasyon, oksidatif stres artışı, hücresel proliferasyon her iki durumun ortak mekanizmalarıdır (5-9). Endometrioziste; hormonal, pro-inflamatuvar, pro-angiogenetik, immünolojik ve genetik faktörler rol oynar.

Endometriozis ve Aterosklerozda Ortak Genetik Mekanizma

Son dönemdeki çalışmalar, 9p21 kromozomda CDKN2BAS varyantının endometriozis ve ateroskleroz fenotipleri (intrakraniyal, abdominal aort anevrizması, periferik vasküler hastalık, diyabet ve inme) için yatkınlık oluşturduğunu göstermiştir (10). Genom çalışmalarında, CDKN2B- AS geninde sr10965235 *single* nükleotid polimorfizminin endometriozis ile ilişkisi ortaya konmuştur. İleri dönem çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutacak gibi görünmektedir.

Endometriozis ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Son zamanlarda kardiyovasküler risk faktörleri ile endometriozis ilişkisi ortaya konmaya başlanmıştır.

Hipertansiyon

Birçok çalışmada, hipertansiyon (HT) ve endometriozis arasında kuvvetli ilişkiyi saptanmıştır (Tablo 1). Bu ilişkiyi açıklamak için farklı teoriler ileri sürülmüştür. Endometriozis çevresindeki inflamasyon HT patogenezi için temel mekanizmaların

başında gelir (11). Tedavi sonrası bulgular (histerektomi/oferektomi, erken yaşta cerrahi), endometriozis ve HT arasındaki ilişkide yol gösterici olmuştur. Post-menopozal dönemde veya oferektomi sonrası seks hormonlarında azalmanın HT riskini artırdığı bilinmektedir (12,13). Pelvik ağrı için kullanılan non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, kan basıncını artırıcı etki gösterir. Endometriozis, gestasyonel HT ve preeklampsi için bağımsız ve önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (14,15-17).

Tablo 1: Endometrisosis ve Hipertansiyon ilişkisini gösteren çalışmalar

Dislipidemi

Gözlemsel çalışmalarda endometriozis ve aterojenik lipid profili arasında kuvvetli ilişki ortaya konmuştur. Mu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hiperkolesterolemi riskinde %25 artış, hiperkolesterolemili kadınlarda laparoskopik olarak kanıtlanmış endometriozis tanısında %22 risk artışı saptanmıştır (18).

Melo ve ark. nın lipid profilini inceleyen çalışmasında total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid ve HDL-kolesterol düzeylerinde artış saptanmıştır (19). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur (Tablo 2). Fosfolipid ve sfingolipid metabolizmasındaki bozuklukların endometriozis patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (20-23). Sfingolipidler hücre membranlarının yapı taşıdır, ayrıca proliferasyon, matürasyon ve apoptoziste önemli rol oynarlar. Endometriozis odaklarında; sfingolipid enzimlerinde (*sphingomyelin synthase 1*, *sphingomyelinase 3* ve *glucosylceramide synthase*) artış, endometriumda; glukoseramid düzeylerinde artış, sfingomiyelin düzeylerinde ve apoptozda azalma saptanmıştır. İnfertil kadınlarda peritoneal sıvıda seramid seviyelerinde artış, reaktif oksijen türleri oluşturarak over üzerine toksik etki gösterir. Sfingolipidlerin benzer şekilde miyokard enfarktüsü, HT, inme ve diyabet patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (24). Bu bulgular, organlar ve hücreler arası iletişimde sfingolipidlerin mediyatör olarak rol oynadığını göstermektedir. Çalışmalarla sfingolipid-endometriozis ilişkisi, endometriozis ilişkili sfingolipidlerin sistemik pro-inflamatuvar ve pro-oksidan süreç üzerine etkileri gösterildikçe, kardiyovasküler sistem başta olmak üzere etkileri daha net anlaşılacaktır.

Tablo 2; Endometriozis ve Dislipidemi ilişkisini gösteren çalışmalar

Obezite

Endometriozis ile vücut kitle indeksi arasında ters ilişki olduğu bilinmektedir (25-26). Adipoz dokuda azalma, hepatik gen ekspresyonunu bağlı anoreksijenik etki, lipid disfonksiyonu ve yağ kaybı bundan sorumlu tutulmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda bu ters ilişki desteklenmemektedir (Tablo 3).

Tablo 3: Endometriozis ve obezite ilişkisini gösteren çalışmalar

Tablo3; Endometriozis ve obezite ilişkisini gösteren çalışmalar (devam)

Sigara, Hava Kirliliği ve Diyabet

Sigara, iskemik kalp hastalığında önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, endometrioziste çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalarda sigaranın, endometriozis riskini azaltabileceği ileri sürülmektedir (27-29). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda endometriozis ile sigara arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (30). Benzer şekilde endometriozis ile hava kirliliği arasındaki ilişki de spekülatif olmaya devam etmektedir. Diyabet ve endometriozis arasında ortak patolojik mekanizmalar söz konusu olmakla birlikte (özellikle tip 1 DM), diyabet ve endometriozis birlikteliğine dair kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır. Endometriozisli kadınlarda gestasyonel diyabet riskine ait çelişkili bulgular mevcuttur (16-17, 31).

Endometriozis ve Kardiyovasküler Hastalık

Pelvik inflamatuvar hastalıklı kadınlarda, miyokard enfarktüsü ve inmenin genel popülasyona göre daha sık izlenmesi, iskemik kalp hastalığı ve üst genital sistem inflamasyonu arasında bağlantı kurulmasına neden olmuştur (32-33). Sınırlı sayıda çalışmada, endometriozis ile koroner arter hastalığı/inme arasında ilişki ortaya konmuştur. Geniş ölçekli 2 kohort çalışmasında iskemik kalp hastalığı ve endometriozis ilişkisi gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların kısıtlılıkları da dikkate alınmalıdır. Çalışmaların Kafkas ırkı üzerinde yapılmış olması genellemeyi önlemektedir. Endometriozis tanısı (cerrahi veya klinik şüphe vb.) ve koroner arter hastalığı tanısı (akut miyokard infarktüsü, koroner stenoz vb.) farklılık göstermektedir. Bazı gözlemsel çalışmalarda kontrol grupları arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. Çalışmalarda histerektominin iskemik kalp hastalığını artırdığı gösterilmekle birlikte, bu olguların 50 yaş altında olduğu ve eşlik eden ooferektominin risk artışına katkıda bulunduğu göz ardı edilmemelidir.

Tablo 4: Endometriozis ve Kardiyovasküler hastalık ilişkisini gösteren çalışmalar

Endometriozis ve Venöz Tromboembolik Olaylar

Sistemik inflamasyonun prokoagülan faktör oluşumunu uyardığı, platelet aktivitesini artırdığı ve tromboembolik olaylara yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Araştırmalar, endometrioziste artmış pro-trombotik ve inflamatuvar durumun klinik venöz tromboembolik olaylarda artışa neden olmadığını göstermektedir. Bazı çalışmalarda, doku faktör ekspresyonunda, prokoagülan mikropartikül düzeyinde artış ve koagülasyon parametrelerinde orta düzeyde değişiklik saptanmıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, gebelik dışında endometriozis ile ilişkili venöz tromboembolik olay riskinde artış saptanmamıştır. Bazı vaka serilerinde, pelvik kitle basısına ve immobilizasyona bağlı venöz tromboembolik olaylar bildirilmiştir. Endometriozisli gebe kadınlara bu yönden dikkat edilmesi gerektiği söylenebilir. Endometriozis ve tekrarlayan düşükler, venöz tromboemboli için risk faktörü olarak saptanmıştır (34). Üremeye yardımcı tedaviler ve özellikle eksojen hormonlar, venöz tromboz ve iskemik olaylar için dolaylı faktörler olarak düşünülür (35,36). Üremeye yardımcı tedaviler, genel popülasyonda ileri dönemde kardiyovasküler hastalık risk artışına neden olmazken, endometriozisli kadınlarda venöz tromboz riskinde artışa neden olabilmektedir (37).

Endometriozis, Aritmi ve Kalp Yetersizliği

Literatürde bu konuda veriler kısıtlıdır. Endometrioziste inflamasyona bağlı aritmi riskinde artış olabileceği ileri sürülmekle birlikte, ilişkili olabilecek faktörler (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hormonal tedavi, OSAS, histerektomi/ooferektomi durumu, diyet, fiziksel aktivite, inflamatuvar durum) dikkate alınmamıştır. Son zamanlarda over kanseriyle ilişkili olan CA 125, endometriozis, kalp yetersizliği ve yeni başlayan atriyal fibrilasyon ile ilişkili bulunmuştur (38). Mevcut verilerle, endometriozis ile aritmi ve kalp yetersizliği ilişkisini net olarak ortaya koymak mümkün gözükmemektedir.

Endometriozis ve Kardiyovasküler Farmakoloji

Hayvan çalışmalarında bazı ilaçlar olumlu sonuçlar göstermekle birlikte insan çalışmaları henüz sınırlıdır. Statinler, apopitozu artırır, proliferasyonu azaltır, hücre adezyonu ve motiliteyi azaltır, stromal hücre invazyonunu inhibe eder, anjiyogenezi azaltır. Son dönem bulgular, trombositlerin endometriozis gelişimindeki rolünü ortaya koymuştur. Antiplatelet tedavinin, lezyon boyutlarını küçültüp fibrinogenezi engellediği gösterilmiştir.

Statinler ve anti platelet tedaviler, etki mekanizmaları nedeniyle ümit vadetmektedir. Preklinik çalışmalarda, düşük doz aspirinin progesteron direnci ve endometriozise bağlı infertilitede etkinliği gösterilmiştir (39).

Endometriozisli kadınlarda psikolojik stres düzeyi yüksektir, bunun tümör büyümesi ve metastaz üzerinde etkileri bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında, beta adrenerjik reseptör blokajı ile anjiyogenez ve proliferasyonda azalma gösterilmiştir. Benzer etkiler telmisartan ile yapılan hayvan çalışmalarında da ortaya konmuştur (40).

Sonuç

Endometriozis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiye dair veriler kısıtlıdır ve bu konuda yapılan çalışmalar dikkatle yorumlanmalıdır. Çalışma gruplarının küçük olması, bazı çalışmaların gözlemsel özellikte olması, çalışma gruplarının özellikleri (ırk, sosyoekonomik düzey, sağlık çalışanları) göz ardı edilmemelidir. Endometriozis yüksek sosyoekonomik ve sağlık sunumunun iyi düzeyde olduğu toplumlarda daha sık tespit edilirken, bu imkanlardan yoksun toplumlarda tanı almamış birçok olgu bulunmaktadır. Endometrioziste, hastalığın kronik, heterojen özellikleri (lezyon tipi ve hastalığın düzeyi) ve uygulanan farklı tedavi yaklaşımları (hormonal, non-hormonal, ağrı tedavileri) nedeniyle, kardiyovasküler olaylar ile sebep sonuç ilişkisi kurmak zorlaşmaktadır.

Bu nedenle, endometriozis ve kardiyovasküler hastalık arasında ortak biyolojik mekanizmaları ortaya koyacak, sebep-sonuç ilişkisi kuracak, prognozu belirleyecek ve prognoz üzerinde etkili tedavileri belirleyecek çalışmalara ihtiyaç olduğu gözükmektedir. Çalışmalarla kanıtlar ortaya kondukça, endometriozisli kadınlarda önlem, tarama ve kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi için öneriler netleşecektir.

KAYNAKLAR

1. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 51:1–15.
2. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021; 397:839–52.
3. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, Chieffo A, van Dijken D, Hamoda H, Kunadian V, Laan E, Lambrinoudaki I, Maclaran K, Panay N, Stevenson JC, van Trotsenburg M, Collins P. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J* 2021; 42:967–84.
4. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209:3–7.
5. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Vigano P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4:9.
6. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(Suppl 1):III27–III32.
7. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045–51.
8. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgozoglul L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5:56.
9. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98:511–9.
10. Uno S, Zembutsu H, Hirasawa A, Takahashi A, Kubo M, Akahane T, Aoki D, Kamatani N, Hirata K, Nakamura Y. A genome-wide association study identifies genetic variants in the CDKN2BAS locus associated with endometriosis in Japanese. *Nat Genet* 2010; 42:707–10.
11. De Miguel C, Rudemiller NP, Abais JM, Mattson DL. Inflammation and hypertension: new understandings and

- potential therapeutic targets. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17:507.
12. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 53:688–708.
 13. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340:1801–11.
 14. Nagai K, Hayashi K, Yasui T, Katanoda K, Iso H, Kiyohara Y, Wakatsuki A, Kubota T, Mizunuma H. Disease history and risk of comorbidity in women's life course: a comprehensive analysis of the Japan Nurses' Health Study baseline survey. *BMJ Open* 2015; 5:e006360.
 15. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Risk of gestational hypertension/preeclampsia in women with preceding endometriosis: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2017; 12:e0181261.
 16. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, Singh S, Amath A, Hodge M, Chen I. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018; 33:1854–65.
 17. Farland LV, Prescott J, Sasamoto N, Tobias DK, Gaskins AJ, Stuart JJ, Carusi DA, Chavarro JE, Horne AW, Rich-Edwards JW, Missmer SA. Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2019; 134:527–36.
 18. Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, Spiegelman D, Forman JP, Missmer SA. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension. *Hypertension* 2017; 70:59–65.
 19. Melo AS, Rosa e, Silva JC, Rosa e, Silva AC, Poli-Neto OB, Ferriani RA, Vieira CS. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93: 2433–6.
 20. Feider CL, Woody S, Ledet S, Zhang J, Sebastian K, Breen MT, Eberlin LS. Molecular imaging of endometriosis tissues using desorption electrospray ionization mass spectrometry. *Sci Rep* 2019; 9:15690.
 21. Lee YH, Tan CW, Venkatratnam A, Tan CS, Cui L, Loh SF, Griffith L, Tannenbaum SR, Chan JK. Dysregulated sphingolipid metabolism in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:E1913–E1921.
 22. Li J, Gao Y, Guan L, Zhang H, Sun J, Gong X, Li D, Chen P, Ma Z, Liang X, Huang M, Bi H. Discovery of phosphatidic acid, phosphatidylcholine, and phosphatidylserine as biomarkers for early diagnosis of endometriosis. *Front Physiol* 2018; 9:14.
 23. Letsiou S, Peterse DP, Fassbender A, Hendriks MM, van den Broek NJ, Berger R, O DF, Vanhie A, Vodolazkaia A, Van Langendonck A, Donnez J, Harms AC, Vreeken RJ, Groothuis PG, Dolmans M-M, Brenkman AB, D'Hooghe TM. Endometriosis is associated with aberrant metabolite profiles in plasma. *Fertil Steril* 2017; 107:699–706.
 24. Levade T, Auge N, Veldman RJ, Cuvillier O, Ne'gre-Salvayre A, Salvayre R. Sphingolipid mediators in cardiovascular cell biology and pathology. *Circ Res* 2001; 89:957–68.
 25. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121:94–8.
 26. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:46928–36.
 27. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA* 1986; 255:1904–8.
 28. Calhaz-Jorge C, Mol BW, Nunes J, Costa AP. Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. *Hum Reprod* 2004; 19: 2126–31.
 29. Aban M, Ertunc D, Tok EC, Tamer L, Arslan M, Dilek S. Modulating interaction of glutathione-S-transferase polymorphisms with smoking in endometriosis. *J Reprod Med* 2007; 52:715–7.
 30. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Vigano` P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014; 4:e006325.
 31. Webb TR, et al; Myocardial Infarction Genetics and CARDIoGRAM Exome Consortia Investigators. Systematic evaluation of pleiotropy identifies 6 further loci associated with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:823–83.
 32. Chen PC, Tseng TC, Hsieh JY, Lin HW. Association between stroke and patients with pelvic inflammatory disease: a nationwide population-based study in Taiwan. *Stroke* 2011; 42:2074–6.
 33. Liou T-H, Wu C-W, Hao W-R, Hsu M-I, Liu J-C, Lin H-W. Risk of myocardial infarction in women with pelvic inflammatory disease. *Int J Cardiol* 2013; 167: 416–20.
 34. Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, Matsuki T, Yamada Y, Omori T, Matsumoto Y, Kato S, Kano H, Kurihara T, Saitoh S, Kamijima M; the Japan Environment & Children's Study (JECS) Group. Endometriosis and recurrent pregnancy loss as new risk factors for venous thromboembolism during pregnancy and postpartum: the JECS birth cohort. *Thromb Haemost* 2019; 119:606–17.
 35. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:201–10.
 36. Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. *Thromb Res* 2009; 124:393–6.
 37. JA, Lu H, Redelmeier DA. Long-term cardiovascular risk in women prescribed fertility therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:1704–12.
 38. Sekiguchi H, Shimamoto K, Takano M, Kimura M, Takahashi Y, Tatsumi F, Watanabe E, Jujo K, Ishizuka N, Kawana M, Hagiwara N. Cancer antigen-125 plasma level as a biomarker of new-onset atrial fibrillation in postmenopausal women. *Heart* 2017; 103:1368–73.
 39. Wang L, Zhang J, Zhang H, Li R, Li C, Zhao X, Li M. Low-dose aspirin can downregulate progesterone resistance and increase the expression of LIF in endometriosis during the implantation window. *Gynecol Endocrinol* 2021; 37: 725–9.
 40. Nenicu A, Gu Y, Ko'rbel C, Menger MD, Laschke MW. Combination therapy with telmisartan and parecoxib induces regression of endometriotic lesions. *Br J Pharmacol* 2017; 174:2623–35.