



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ

**50 YAŞ ALTI ANORMAL UTERİN KANAMA NEDENİ İLE
HİSTEREKTOMİ OLAN HASTALARDAKİ
ADENOMYOZİS SIKLIğI**

Dr. Dilan AKKUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM HASTANESİ
Başhekim: Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN**

**50 YAŞ ALTI ANORMAL UTERİN KANAMA NEDENİ İLE
HİSTEREKTOMİ OLAN HASTALARDAKİ
ADENOMYOZİS SIKLIĞI**

Dr. Dilan AKKUL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. HÜSEYİN YEŞİLYURT**

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan, başhekimimiz sayın **Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e**,

Tez çalışmamın her aşamasında katkılarıyla yol göstermekle beraber, mesleki ve akademik alandaki tecrübelerini aktarıp, bilgi birikimiyle örnek olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum saygıdeğer tez hocam, **Prof. Dr. Hüseyin YEŞİLYURT'a**

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlayan ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde devam eden uzmanlık eğitimim boyunca hekimlik sanatının ve cerrahinin inceliklerini öğreten tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlığımın başından sonuna güzel anları beraber geçirdiğimiz, aile olduğumuz, çok sevdiğim eşkıdemlerim, kıdemlilerim ve dostlarım başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni en güzel şekilde yetiştiren, maddi ve manevi desteğini ve sevgisini bir an olsun eksik etmeyen, kahvaltı masalarında fiilimsi çalıştığımız günlerden bu günlere getiren, ilk öğretmenim canım annem **Safigül ERYILDIRIM'a**,

Komitelerimde, sözlülerimde, sınav streslerimde beni hep sakinleştirmeyi başaran bu yolu onsuz yürüyemeyeceğim, anlayış, sabır ve sevgisiyle hep yanımda olan biricik eşim **Dr.Ali AKKUL'a**,

Henüz anne karnındayken akademik çalışmalara benimle beraber katılan, kavuşmayı sabırsızlıkla beklediğim canım oğlum **Atlas'a**,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilan AKKUL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NORMAL MENSTRÜEL SIKLUS FİZYOLOJİSİ	2
2.2. ANORMAL UTERİN KANAMA	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma	5
2.2.2.1. Polip	6
2.2.2.2. Leiomyoma	7
2.2.2.3. Malignensi ve Hiperplazi	7
2.2.2.4. Koagülopati	8
2.2.2.5. Ovulatuvar disfonksiyon	8
2.2.2.6. Endometrial	8
2.2.2.7. İatrojenik	8
2.2.2.8. Sınıflandırılmayan grup	8
2.3. ADENOMYOZİS	8
2.3.1. Tarihçe ve Tanım	8
2.3.2. Prevalans ve İnsidans	9
2.3.3. Risk Faktörleri	10
2.3.3.1. Yaş	10
2.3.3.2. Sigara	10
2.3.3.3. Artmış östrojen maruziyeti	10
2.3.3.4. Multiparite	11
2.3.3.5. Geçirilmiş uterin cerrahi	11

2.3.4. Etyopatogenez	11
2.3.4.1. Doku hasarı ve onarımı (TIAR: Tissue injury and repair)	11
2.3.4.2. Endometrial invazyon teorisi	12
2.3.4.3. Kök hücre teorisi	13
2.3.4.4. Epitelden mezenkime geçiş (EMT)	13
2.3.5. Tanı	14
2.3.5.1. Histopatolojik tanı	14
2.3.5.2. Görüntüleme yöntemleri	16
2.3.6. Klinik Bulgular	19
2.3.7. Tedavi	20
2.3.7.1. Medikal tedavi	20
2.3.7.2. Cerrahi tedavi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. HASTA SEÇİMİ	25
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI	26
3.3. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	26
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	40
7. KAYNAKÇA	42
8. ÖZGEÇMİŞ	50
9. EKLER	51
EK-1: AKADEMİK KURUL ONAYI	51
EK-2: ETİK KURUL ONAYI	52

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COX-2	: Siklooksigenaz-2 enzimi
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
HIFU	: High Intensity Focused Ultrasound
HSG	: Histerosalpingografi
JZ	: Junctional Zone
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
LNG-RİA	: Levonorgestrelli Rahim İçi Araç
MRI	: Manyetik Rezonans Imaging
NSAİD	: Nonsteroid Anti inflamatuvar Drugs
TAH	: Total abdominal histerektomi
TLH	: Total laparoskopik histerektomi
BSO	: Bilateral Salpingooferektomi
SERMS	: Selective Estrogen Receptor Modulators
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
UAE	: Uterin Arter Embolizasyonu
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Factor
BMI/VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
AUK	: Anormal uterin kanama
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
AVM	: Arteriovenöz Malformasyon
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
MUSA	: Morphological Uterus Sonographic Assessment

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1:	FIGO Anormal Uterin Kanama Terminolojisi	4
Tablo 2:	Yaşlara göre anormal genital kanama nedenleri	5
Tablo 3:	6	
Tablo 4:	Endometrial Kanser Risk Faktörleri7	
Tablo 5:	Genel Bulgular	28
Tablo 6:	Tanımlayıcı İstatistikler	33
Tablo 7:	Hemoglobin Sınıflamasına göre dağılım	33
Tablo 8:	BMI Sınıflamasına göre dağılım	34
Tablo 9:	Histopatoloji sonuçlarına göre Ultrason sonuçlarının dağılımı	35
Tablo 10:	Histopatoloji sonuçlarına göre diğer değişkenlerin dağılımı	36
Tablo 11:	Histopatoloji sonuçlarına göre Hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 12:	Ultrason sonuçlarına göre histopatoloji dağılımı	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:	2	
Şekil 2:	Menstrüel siklus fazları	3
Şekil 3:	Endometrial polip	7
Şekil 4:	TIAR ‘tissue injury and repair’ modeli	12
Şekil 5:	13	
Şekil 6:	15	
Şekil 7:	16	
Şekil 8:	17	
Şekil 9:	MUSA kriterleri	18
Şekil 10:	19	
Şekil 11:	Histopatolojik sonuçların ultrasona göre dağılımı	32
Şekil 12:	Hemoglobin Sınıflaması Dağılımı	33
Şekil 13:	34	

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda 50 yaş altında anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan hastalarda histerektomi materyalinin adenomyozis sıklığını tespit etmek, adenomyozis ile medikal tedaviye dirençli anormal uterin kanamanın ilişkisinin olup olmadığının değerlendirmek ve preoperatif dönemde tanı koymak için yapılan transvajinal ultrasonografinin postop patoloji ile korelasyonunu tespit etmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Jinekoloji Kliniği ve Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine son 5 yıl içerisinde (2017-2022) yatıp tedaviye dirençli anormal uterin kanama tanısı almış ve histerektomi yapılmış 50 yaş altında olan hastalarda, patoloji preparatları adenomyozis ile uyumlu olanlar arasından vaka grubu; diğer patoloji sonuçlarını içeren hastalar arasından kontrol grubu oluşturuldu. Her iki gruptaki kadınların demografik, klinik, laboratuvar, ultrason ve patoloji bulguları kaydedildi. Her iki grubun demografik özellikleri, klinik özellikleri, kan sonuçları, ultrason bulguları ve patoloji sonuçları SPSS istatistik programı kullanılarak karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlılıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan 500 hastanın histerektomi materyalinde 183 hastada %36.6 adenomyozis saptanmıştır. Ultrason sonucu Adenomyozis ile uyumlu olan bireylerin histopatoloji sonuçlarının %45.0'inde (n=18) adenomyozis, %55.0'inde (n=22) diğerleri bulunurken, ultrason sonucu Myoma Uteri ile uyumlu olan bireylerin histopatoloji sonuçlarının %25.8'inde (n=54) adenomyozis, %74.2'sinde (n=155) diğer histopatolojik sonuçlar bulunmuş, ultrason sonucu Adenomyozis + Myoma Uteri ile uyumlu olan bireylerin histopatoloji sonuçlarının %43.5'inde (n=90) adenomyozis, %56.5'inde (n=117) diğer histopatolojik sonuçlar bulunmuştur. Ultrason sonucuna göre histopatoloji dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=18.218$ p<0.001).

Adenomyozisi olan ve olmayan grupta ortalama gravida ve parite bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Adenomyozis olan ve olmayan grupta sezaryen sayısı ve

normal doğum sayısı açısından anlamlı farklılık ($p>0.05$) saptanmamıştır. Bireylerin hemoglobin değerlerinin ortalaması 11.36 ± 2.33 , PLT ortalaması 319.11 ± 95.28 , INR ortalaması 1.06 ± 0.18 , BMI ortalaması 32.09 ± 3.56 olduğu tespit edilmiştir. Histopatoloji sonucuna göre, yapılan ameliyat dağılımı açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($\chi^2=4.453$, $p=0.108$)

Histopatoloji sonucuna göre bireylerin hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($z=1.010$, $p=0.312$). Geçirilmiş uterin cerrahi oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p>0.05$) gösterilememiştir. Adenomyozis olan veya olmayan grup arasında tedavi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır

Sonuç: Anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan 500 hasta ile yaptığımız çalışmada, histerektomi materyallerinde, %36.6 oranında yani 183 hastada adenomyozis saptanmıştır. Preop dönemde transvajinal ultrason sonucuna göre histopatoloji dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir. Adenomyozis tanısında ve gereksiz cerrahi girişimi engelleme konusunda transvajinal ultrasonografi güvenilir bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

Literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısının yetersiz olması nedeniyle, anormal uterin kanamada adenomyozis sıklığını belirlemek ve transvajinal ultrasonografiyi adenomyoziste noninvaziv bir tanı belirteci olarak kullanmak için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adenomyozis, Anormal uterin kanama, Transvajinal Ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: In our study, we aimed to compare the frequency of adenomyosis among the women who underwent hysterectomy due to abnormal uterine bleeding, to evaluate the relationship between abnormal uterine bleeding and adenomyosis and also to determine whether transvaginal ultrasound can be trustworthy method in showing adenomyosis correctly before any treatment.

Materials and Methods: Among the patients who applied to Ankara Bilkent City Hospital Gynecology Clinic and Dr. Zekai Tahir Burak Women Health Research Hospital in last 5 years and underwent hysterectomy under age 50 due to treatment-resistant abnormal uterine bleeding and proved by the histopathology results adenomyosis demonstrate case group and whose pathology results are not compatible with adenomyosis demonstrate control group. Demographic, clinical, ultrasound findings, pathology results and laboratory findings of women in both groups were recorded. Demographic-clinical characteristics, blood results, pathology and ultrasound findings of both groups were compared using the SPSS statistical program and their statistical significance was evaluated.

Results: Among 500 patients who went hysterectomy due to abnormal uterine bleeding 183 (%36.6) patients histopathology results showed adenomyosis. The correlation between ultrasound findings and histopathological results was found to be statistically significantly higher. ($\chi^2=18.218$ $p<0.001$). No statistically significant difference was found the data gravida, parity, BMI, medical history, hemoglobin, INR, platelet levels and smoking between the groups with and without adenomyosis ($p > 0.05$). The number of cesarean sections and the number of vaginal deliveries and previous uterine surgery did not differ significantly between the groups with and without adenomyosis ($p > 0.05$).

Conclusion: Our study shows that adenomyosis is a common reason of abnormal uterine bleeding and transvaginal ultrasound is a valuable non-invasive diagnostic method for preoperative assessment to avoid unnecessary interventional procedures and surgeries. Due to the insufficient number of studies on this subject in the literature, larger studies are needed to evaluate frequency of adenomyosis among

the patients who suffers abnormal uterine bleeding and to determine if transvaginal ultrasound can be use as a diagnostic marker in adenomyosis.

Keywords: Adenomyosis, Abnormal uterine bleeding



1. GİRİŞ VE AMAÇ

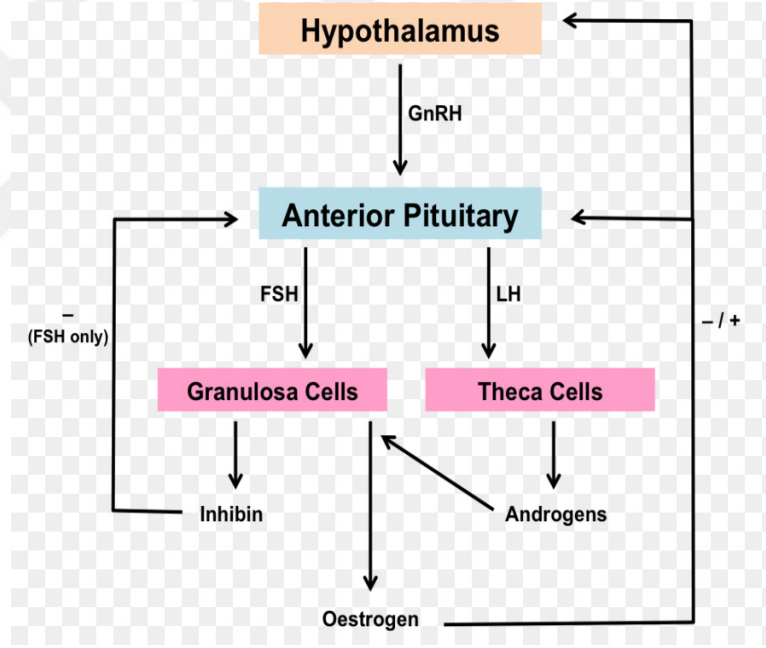
Adenomyozis, anormal uterin kanama (auk) için FIGO tarafından geliştirilen PALM-COEİN (polip, adenomyozis, leiomyom, malignite ve hiperplazi, koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial, iyatrojenik, sınıflandırılmamış) sınıflamasının yapısal patolojiler kısmında yer alan benign jinekolojik bir hastalıktır(1). Adenomyozis varlığını histolojik doğrulama olmadan net bir şekilde söylemek mümkün değildir. Histolojik olarak adenomyozis, endometrium dokusunun mikroskopik olarak ektopik ve non-neoplastik şekilde myometriuma invaze olmasıyla, endometrial gland ve stromanın hipertrofik ve hiperplastik myometrium dokusu ile çevrelenmiş olması şeklinde belirtilmiştir (2). Her ne kadar kesin etiyolojik sebepler bilinmese de günümüze kadar tanımlanmış ve kabul görmüş dört adet teori vardır. Bu teorilerden en çok kabul göreni; endometrium ve myometrium arasındaki sınır bölgesindeki hasarın, myometriuma ektopik endometrial doku yerleşimini tetiklemesi olduğu gösterilmiştir (3). Adenomyozis klinik bir tanı olmakla beraber, kesin tanısı histerektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi neticesinde konulmaktadır (4).

Adenomyozisin kesin tanısı histopatolojik olarak konulsa da histerektomi öncesinde adenomyozisin tanınması, vakit kaybını, yetersiz veya gereksiz tedavi uygulanmasını önleyebilir. Bu nedenle tedavi öncesi adenomyozisin yüksek olasılıkla ön görülebilmesi önemli ve gereklidir. Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada adenomyozis tanısı konularak cerrahi tedavi uygulanan hastalarının gerçekte ne kadarının histopatolojik olarak adenomyozis ile uyumlu olduğu ve preop dönemde TVUSG (transvajinal ultrasonografi) ile adenomyozis klinik tanısı alan kadınların postop patolojilerinin adenomyozis ile korele olup olmadığı değerlendirilip, transvajinal ultrasonografinin adenomyozis tanısı koymada tek başına güvenilir bir yöntem olup olmadığını tespit etmek ayrıca preop dönemde adenomyozis tanısı konulan hastalarda tıbbi tedavi ile adenomyozisi tedavi ederek yapılan cerrahi girişimi azaltmak amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL MENSTRÜEL SIKLUS FİZYOLOJİSİ

Menstrüasyon, menarş ile başlayıp menopoza kadar devam eden, düzenli aralıklarla endometriumun fizyolojik olarak dökülmesi durumudur. Aylık dökülme ve rejenerasyon sürecinin fonksiyonel endometriumun korunması sebebi ile hiçbir kalıcı doku hasarı oluşturmada meydana geldiği gösterilmiştir. Proliferatif endometriumdan sekretuar endometriuma kadar olan değişimin sadece hücre dökülmesi ve tekrar proliferasyonu ile değil; bunlardan başka birçok organ sistem kontrolünü gerektiren reproduktif, endokrinolojik, dinamik ve interaktif işlemlerin bir sonraki siklus için endometriumu hazır hale getirdiği gösterilmiştir (5).

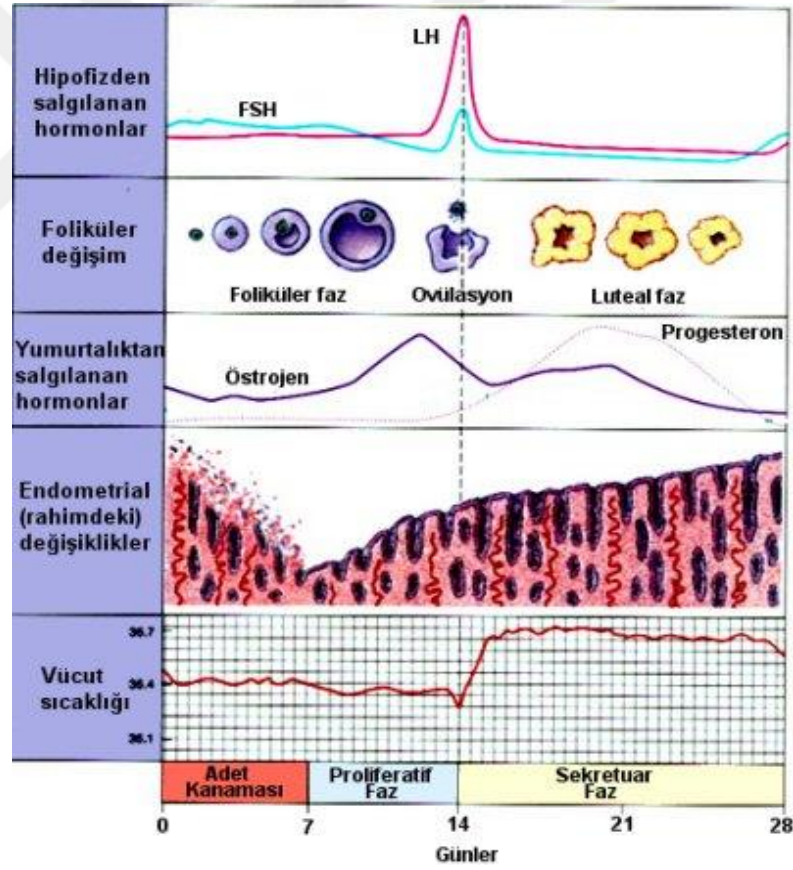


Şekil 1: Hipotalamo-hipofizer-ovaryan aks

Menstrüel siklus hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı içeren nöro-endokrin sistemin kontrolünde gerçekleşmektedir. Menstrüel siklusta, embriyonun implantasyonu için endometriumda proliferasyon oluşur. Eğer gebelik ve bununla birlikte hızla yükselen insan koryonik gonadotropini(hCG) olmazsa, korpus luteum spontan olarak regrese olur ve kanda progesteron seviyeleri düşmeye başlar ve bir çeşit progesteron çekilme kanaması olan menstrüel kanama meydana gelir(6).

Fizyolojik menstrüel kanama için hipotalamustan pulsatil olarak GnRH salınmalı, GnRH etkisi ile hipofizden overleri uyaracak kadar gonadotropin salgılanması gerçekleşmeli, overlerde gonadotropinlere yanıt verecek follikül bulunmalı, bu foliküllerde estradiol sentez ve sekresyonu için gerekli olan tüm bu enzimatik mekanizmaların düzgün çalışması durumunda fizyolojik menstrüel kanama gerçekleşebilir. Ayrıca endometrium hormonal uyarılara yanıt verebilmeli, menstrüel kan akımı için genital sistem normal anatomik yapıda olmalı ve kan akımında herhangi bir engel olmamalıdır.

Menstrüel siklus fizyolojisinin bozulması halinde infertilite, tekrarlayan düşük gibi çeşitli patolojiler oluşabilir. Menstrüel siklus ovaryan ve uterin siklus olmak üzere iki kısımdan oluşur Ovaryan siklus foliküler ve luteal fazı içerirken, uterin siklus ise bunların karşılıkları olan proliferatif ve sekretuar fazları içermektedir.(7)



Şekil 2: Menstrüel siklus fazları

2.2. ANORMAL UTERİN KANAMA

Anormal uterin kanama reproduktive dönemde %10-30 arası prevalans ile görülen yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, finansal kayıplara, verimliliğin azalmasına, iş gücü kaybına neden olan ve sağlık kuruluşlarına sık başvuruyu artıran bir durumdur (8,9).

2.2.1. Tanım

Anormal uterin kanama bir tanı değil semptomdur. Menstrüel düzen, sıklık, süre ve volüm için popülasyon bazlı sınıflamada %5 ve %95 dışında kalan değerleri ifade eder (Tablo 1). 6 aydan uzun süren olgularda kronik anormal uterin kanama terminolojisi kullanılır (10).

Tablo 1: FIGO Anormal Uterin Kanama Terminolojisi (11)

Parameter	Normal	Abnormal	<input checked="" type="checkbox"/>
Frequency	Absent (no bleeding) = amenorrhea		<input type="checkbox"/>
	Infrequent (>38 days)		<input type="checkbox"/>
	Normal (≥24 to ≤38 days)		<input type="checkbox"/>
	Frequent (<24 days)		<input type="checkbox"/>
Duration	Normal (≤8 days)		<input type="checkbox"/>
	Prolonged (>8 days)		<input type="checkbox"/>
Regularity	Normal or "Regular" (shortest to longest cycle variation: ≤7-9 days)*		<input type="checkbox"/>
	Irregular (shortest to longest cycle variation: ≥8-10 days)*		<input type="checkbox"/>
Flow Volume (patient determined)	Light		<input type="checkbox"/>
	Normal		<input type="checkbox"/>
	Heavy		<input type="checkbox"/>

Intermenstrual Bleeding (IMB) Bleeding between cyclically regular onset of menses	None		<input type="checkbox"/>	
	Random		<input type="checkbox"/>	
	Cyclic (Predictable)	Early Cycle		<input type="checkbox"/>
		Mid Cycle		<input type="checkbox"/>
Late Cycle			<input type="checkbox"/>	

Unscheduled Bleeding on Progestin ± Estrogen Gonadal Steroids (birth control pills, rings, patches or injections)	Not Applicable (not on gonadal steroid medication)		<input type="checkbox"/>
	None (on gonadal steroid medication)		<input type="checkbox"/>
	Present		<input type="checkbox"/>

©Malcolm G. Munro MD

2.2.2. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Anormal uterin kanama reproduktif dönemdeki kadınların hayat kalitelerini düşürüp; fiziksel, sosyal ve duygusal sıkıntılar ile finansal yüke yol açmaktadır. Amerikan verilerine göre; AUK yıllık 18-50 yaş arası her 1000 kadından 53'ünü etkilediği görülmüştür (12). En çok üreme çağındaki kadınları etkilese de her yaşta görülebiliyor. Yaşlara göre anormal genital kanama nedenleri değişmekle beraber üreme çağında en sık karşılaştığımız semptom şiddetli menstrüel kanamadır (11-13).

Tablo 2: Yaşlara göre anormal genital kanama nedenleri

Yenidoğan	Premenarş	Adolesan	Üreme çağı	Perimenopozal	Postmenopozal
Östrojen çekilmesi	Travma, cinsel taciz	Anovulasyon	Anovulasyon	Anovulasyon	Polip
	Yabancı cisim	Koagülopati	Gebelik	Polip, myom	Kanser
	Enfeksiyon	Stres	Kanser	Kanser	Atrofi
	Sarkom	Gebelik	Polip, myom	Eksojen hormon	Sarkom
	Puberte	Enfeksiyon	Endokrin bozukluklar		
			Eksojen hormon		

Anormal uterin kanamanın en sık görülen nedenleri FIGO tarafından PALM-COEIN akronimi oluşturulmuştur. PALM grubunda (polip, adenomyozis, leiomyoma, malignensi ve hiperplazi) yapısal anomaliler bulunurken, COEIN grubunda (koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial, iatrojenik ve sınıflandırılmayan) yapısal olmayan nedenler bulunmaktadır.

Tablo 3: FIGO'ya göre PALM-COEIN ve myomların sınıflandırılması

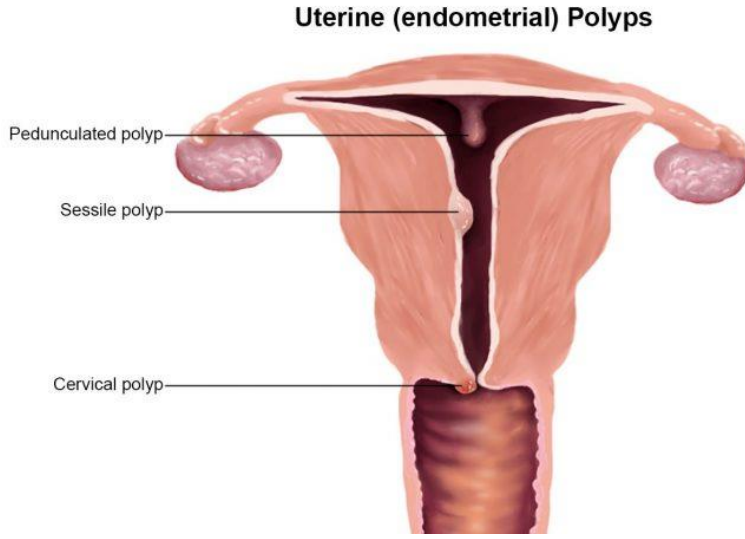
Polyp	Submucous Other	Coagulopathy
Adenomyosis		Ovulatory dysfunction
Leiomyoma		Endometrial
Malignancy & hyperplasia		Iatrogenic
		Not otherwise classified

Leiomyoma subclassification system

SM - Submucous	0	Pedunculated intracavitary
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserous ≥50% intramural
	6	Subserous <50% intramural
	7	Subserous pedunculated
	8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below	
	2-5	Submucous and subserous, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.

2.2.2.1. Polip

Endometrial polipler, endometrial glandlar, fibröz stroma ve yüzey epitelinde oluşan endometrial intrauterin büyümelerden oluşmaktadır. Endometrial polipler asemptomatik olabilmekle beraber, premenopozal ve postmenopozal dönemde anormal uterin kanama ve infertilite ile kendini göstermektedir (14). Endometrial poliplerin ömür boyu prevalansı %8 ve %35 arasındadır ve insidansı yaşla artmaktadır (14). İntermenstruel kanama en yaygın semptom olmakla beraber çoğu olgu asemptomatiktir. Semptomatik poliplerin yaklaşık %95 i benign olmakla beraber bazı popülasyon bazlı çalışmalarda premalign ve ya malign transformasyon yaklaşık %5 oranında gerçekleşmektedir (15).



Şekil 3: Endometrial polip

2.2.2.2. Leiomyoma

Leiomyomlar (diğer adı ile fibroidler) uterin myometriumdandan oluşan benign tümörlerdir. Prevalansı yaşla beraber artmakla beraber tüm kadınlarda %80 prevalansı bulabilmektedir (16). Leiomyomlar çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber, ağır ve uzamış mens dönemi en sık semptomdur (17).

2.2.2.3. Malignensi ve Hiperplazi

Endometrial kanserin en sık semptomu anormal uterin kanamadır. Uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti primer risk faktörüdür (18).

Tablo 4: Endometrial Kanser Risk Faktörleri (19)

Risk Factor	Relative Risk
Unopposed estrogen therapy	10-20
Obesity	2-5
Tamoxifen	2.5
Estrogen-producing ovarian tumors	5
Polycystic ovarian syndrome	3-5
Infertility/nulliparity	2-3
Diabetes	2-3

2.2.2.4. Koagülopati

Ağır anormal uterin kanamalı hastaların yaklaşık % 20 sinde kanama bozukluğu mevcuttur. Menarştan beri ağır kanaması olan hastalarda, aile öyküsü olanlarda, sık morarma, diş eti kanaması, epistaksis, postpartum hemoraji yaşayanlarda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (20).

2.2.2.5. Ovulatuvar disfonksiyon

Hiperprolaktinemi, immatür hipotalamo-hipofizer adrenal aks, yoğun egzersiz ya da stres, ovaryen folikül yetmezliği, polikistik over sendromu, açlık ve yeme bozuklukları, tiroid bozuklukları gibi çeşitli endokrin bozukluklar ovulatuvar bozukluğa neden olabilir (21,22). Ovulatuvar disfonksiyon nedeni ile olan kanamalar irregüler, yoğun ve uzamış olabilir.

2.2.2.6. Endometrial

Bu grupta akut ya da kronik endometrit, pelvik inflamatuvar hastalık gösterilebilir.

2.2.2.7. İatrojenik

Çeşitli ilaç grupları anormal uterin kanamayı provoke edebilir. Hormonal kontrasepsiyon iatrojenik kanamaya en sık sebep olan ilaç grubu olmakla beraber antikoagülanlar, dopamin agonistleri, antipsikotikler, hormon terapileri, seks steroidlerinin fonksiyon ve sentezlerini etkileyen ilaçlar(tamoksifen gibi) ilaçlar da bu gruba örnek gösterilebilir (23).

2.2.2.8. Sınıflandırılmayan grup

Bu gruptaki durumlar AVM, sezaryen skar defekti sonrası spottingle kendini gösteren istmosel gibi nadir durumları içermektedir

2.3. ADENOMYOZİS

2.3.1. Tarihçe ve Tanım

17. yüzyılın sonlarında ve 18. yüzyılda Avrupa'da sunulan tezlerde bugün adenomyozis kavramının erken tanımları olduğu söylene de, başlangıçta“

adenomyom ” olarak adlandırılan durumun ilk tanımı 1860 yılında myometriumda Endometrial bezler bulan Alman patolog Carl Von Rokitansky tarafından yapılmıştır. 1921 yılına kadar bu durumun endometriotik kökenli olduğu anlaşılamamıştır. Bugün adenomyozis olarak bilinen tanının, 19. yüzyılın başında mukozal invazyonu tam olarak araştıran Thomas Stephen Cullen tarafından oluşturulduğu bilinmektedir. Cullen, doku invazyonunun uterin mukozadan kaynaklandığını ifade etmiş ve mukozanın alttaki dokuyu (myometriumu) istila ettiğini belirtmiştir. 1925’te Frankl ‘adenomyozis’ terimini kullandı ve 1927’de Sampson ‘peritoneal endometriosis’ kavramını oluşturdu (24,25). Adenomyozisin günümüzde de kabul gören tanımı 1972 yılında Bird ve arkadaşları tarafından ‘Adenomyozis, endometrium tabakasının miyometriuma benign invazyonu, yani neoplastik olmayan endometrial bez ve stromanın ektopik odaklar şeklinde myometrium içine invaze olması, myometriumun buna bağlı hipertrofi ve hiperplaziye uğraması sonucu uterusun diffüz büyümesi’ şeklinde yapılmıştır (26).

2.3.2. Prevalans ve İnsidans

Adenomyozisin kesin tanısı histerektomi sonrası konulduğundan gerçek insidansı net olarak bilinmemekle beraber insidansının en büyük kısmını 40’lı ve 50’li yaşlardaki kadınlar oluşturmaktadır. Histopatolojik tanı konulduğundan, bu yaştaki kadınlardaki yüksek prevalansın nedeni, artan yaşla birlikte daha yüksek oranda histerektomi yapıyor olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Son yıllarda preoperatif görüntülemenin kullanımının artışı nedeniyle, adenomyozisin histerektomiden önce ve daha erken yaşlarda görülebileceği anlaşılmıştır (27). Prevalansın %1 ile %70 arasında değiştiği bu geniş aralığın hem görüntüleme modaliteleri hem de patolojik analizler açısından standart tanı kriterlerinin olmamasından kaynaklandığı düşünülebilir(28). Histerektomi materyalinde ortalama adenomyozis sıklığı %20 ile %30 arasında olmakla beraber daha detaylı Myometrial histopatolojik incelemenin yapıldığı çalışmalarda ise insidans oranı %65 olarak gösterilmiştir (29,30).

2.3.3. Risk Faktörleri

Adenomyozis etyolojisinde farklı çalışmalarda çeşitli risk faktörleri öne sürülmüştür. Bunlar arasında en çok; yaş, sigara kullanımı, artmış östrojen maruziyeti, multiparite, uterus cerrahisi geçirmek (sezaryen, myomektomi, küretaj), tamoksifen kullanımı gibi faktörler vurgulanmaktadır (31).

2.3.3.1. Yaş

Adenomyozis vakalarının %5 ila %25'i 39 yaşından küçük kadınlarda, 60 yaşından büyük kadınlarda ise sadece %5 ila %10'u görüldüğü gösterilmiştir.(32). Bu veriler ışığında histerektomi yapılan ve histopatolojik inceleme sonrası adenomyozis tanısı konulan hastaların büyük kısmını 40'lı ve 50'li yaşlardaki kadınlar oluşturmaktadır. Bu yaştaki kadınlardaki yüksek prevalansın nedeni artan yaşla beraber fertilité arzusunun azalmasına bağlı kesin sonuç almak adına artmış histerektomi oranına bağlı olabilir. Bir diğér görüş ise kadınlar yaşlandıkça daha uzun süre hormonlara maruz kalması ve bunun sonucunda adenomyozis sıklığında artış gözlenmesidir. Son yıllardaki transvajinal ultrason ve MRI gibi görüntüleme yöntemlerini sayesinde daha genç yaşlarda hatta adölesanlarda bile adenomyozis tanısı konulduğu gösterilmiştir (33).

2.3.3.2. Sigara

Sigara içen kadınlar adenomyozis gelişimi açısından daha düşük risk grubunda yer almaktadırlar. Sigara içmenin hormonal metabolizmayı etkilemesiyle endometrial düzeydeki anormallikleri yok ederek ve dolaşımdaki östrojen seviyelerini etkileyerek adenomyozisi azalttığı düşünülmektedir (28, 34).

2.3.3.3. Artmış östrojen maruziyeti

Artan parite, erken menarş (≤ 10 yaş), kısa menstrüel döngüler (≤ 24 gün), yüksek VKİ ve oral kontraseptif kullanımının adenomyozis gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (35). Adenomyozisli hastalardaki bulgular, adenomyozis ile östrojen maruziyeti arasında bir ilişki olduğunu düşündürmekle beraber adenomyozise bağlı oluşan anormal uterin kanamalar için kullanılan oral kontraseptiflerin ve artan paritenin aynı zamanda adenomyozis için risk faktörü olarak gösterilmesi çelişkili görünmektedir (4).

2.1.3.4. Multiparite

Adenomyozis tanısı alan hastaların büyük çoğunluğu multipar kadınlardır (36). Gebelik sırasında gerçekleşen trofoblast invazyonunun, endometriumun myometrium içine invajinasyonuna neden olduğu görülmüştür. Gebelik nedeni ile östrojenin ve myometrium dokusundaki oksitosin reseptörlerinin artışının bu duruma zemin hazırladığı düşünülmektedir (35, 37). Ancak multiparite ve adenomyozis arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır (38).

2.3.3.5. Geçirilmiş uterin cerrahi

Myomektomi, sezaryen ve küretaj işlemi sırasında endometrial-myometrial bileşkenin hasar görmesi nedeni ile adenomyozis geliştiği varsayılmaktadır.(39). Riggs ve arkadaşları yaptığı çalışmayla daha önce sezaryen geçirmiş kadınlarda adenomyozis prevalansının yüksek olduğunu bildirmiştir. (40).

2.3.3.6. Tamoksifen kullanımı

Aromataz inhibitörü olan Tamoksifen tedavisi kullanan kadınlarda adenomyozis daha sık görülmektedir (41). Tamoksifenin endometriumdaki östrojen reseptörlerini aktive ederek ve hiperöstrojenik ortam oluşturarak adenomyozis gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir.(42).

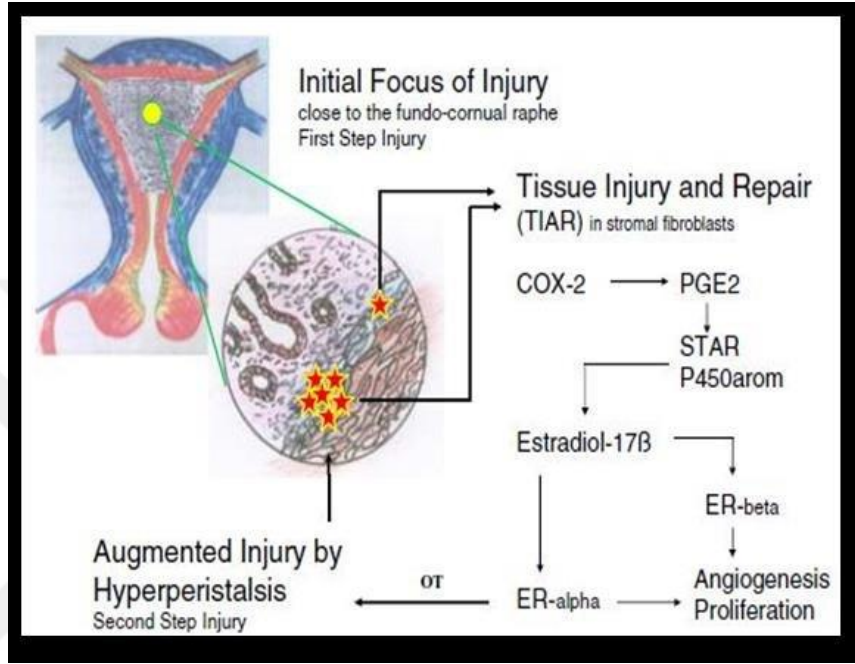
2.3.4. Etyopatogenez

Adenomyozis oluşumunu açıklayan birkaç teori mevcuttur.

2.3.4.1. Doku hasarı ve onarımı (TIAR: Tissue injury and repair)

Bu teoride Junctional zone'nun çeşitli mikrotravmalara uğraması ve bu travmaların östrojen yardımı ile lokal olarak iyileşmesini tanımlar.(43) Doku travması meydana geldiğinde IL-1B salgılanır ve bu da COX-2 aktivasyonuna neden olarak PGE2 üretimini uyarır. (44) Bu da STAR aktivitesini ve p450 aromatazın aktivitesini artırır. Bu sayede iç mitokondriyal membrana kolesterol transportu artarak testosteronu estradiola aromatize eder. Östradiol ise aktivitesini asıl olarak ER2 ile göstererek doku iyileşmesinde görev alır. (45) Östrojen sayesinde myometrial lifler ve endometrium- myometrium arasındaki fibroblastlar uyarılır ve JZ de peristaltizm etkisi ile tekrar travma oluşturması ile bir kısır döngü oluşur.(46) Adenomyozisli kadınların

adet kanında östrojen yüksekliği gösterilmiş olup (47) ve hem lokal östrojen üretimi hem de östrojen reseptörlerindeki anormallikler adenomyotik odaklarda gösterilmiştir (48). Adenomyozisin gebelik ve doğum sayısı, küretaj gibi JZ de travma yaratan durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). TIAR teorisi, elektron mikroskobu araştırmaları (50) ve MRG çalışmaları (51) ile desteklenmektedir.

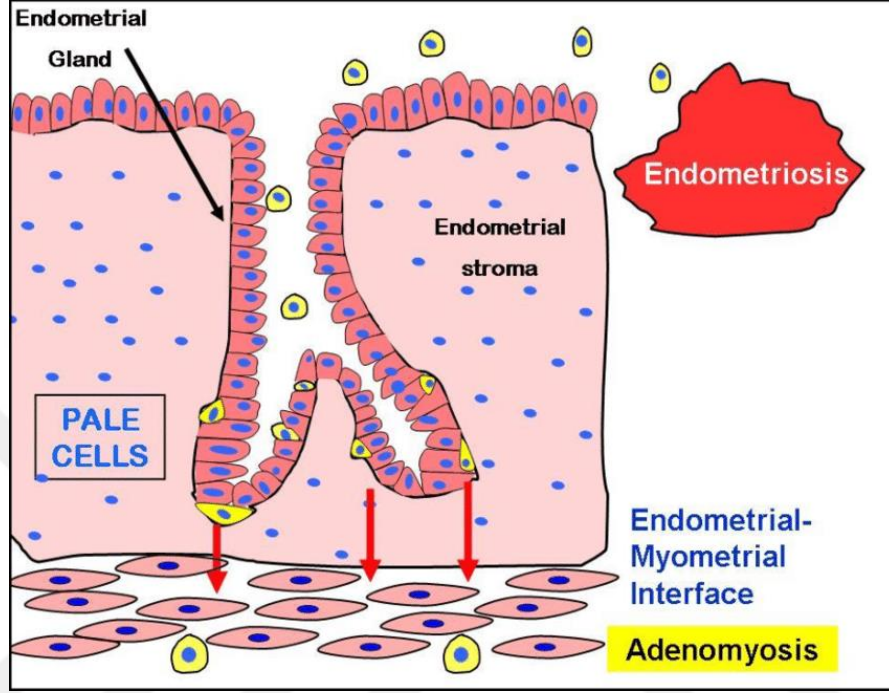


Şekil 4: TIAR ‘tissue injury and repair’ modeli (52)

2.3.4.2. Endometrial invazyon teorisi

Adenomyozisli hastalarda bazal endometrial glandların iç myometrima invaze olduğu gösterilmiştir. Transmission Elektron Microscopy (TEM) de adenomyozisli hasta grubunda myositlerin bazal endometrial glandlar çevresinde paralel yerleşimlerinin bozulduğu, bu yerleşim bozukluğu nedeni ile miyositlerde disperistaltizm olduğu gösterilmiştir (50). Bu durum sezaryen ya da myomektomi gibi geçirilmiş uterin cerrahisi olan hastalarda yara iyileşmesinin bozularak miyozit fiberlerinin paralel diziliminin bozulduğu durumlarda suboptimal kas kontraksiyonu ve muskuler hipertrofi izlenmesini ve adenomyozise neden olmasını açıklayabilir (53). Meydana gelen disperistaltizm nedeni ile sperm transportu bozularak infertilite kliniği karşımıza çıkabilir. TEM incelemelerinde bu hücrelerde bazal membranın travma sonrası cevap olarak Pale hücrelerinin oluşumu, ve bu hücrelerin pseudopodları

sayesinde lökositlerden ekstrasellüler dokulara kan yolu ile aktif migrate olduğu gösterilmiştir (54). E-kadherin kaybının invazjasyona neden olduğu gösterilmiş olup, adenomyozisli hastalarda E-kadherin ekspresyon kaybının olduğu da belirtilmiştir (50).



Şekil 5: Adenomyosis ve endometriozis patogenezinde rol oynayan 'pale cells' (50)

2.3.4.3. Kök hücre teorisi

Endometriumdaki erişkin kök hücreleri kemik iliğinden ve diğer kaynaklardan gelişip (55-56) doku travması ile aktive olarak endometrial kök/progenitör hücrelerin aktivasyonuna neden olup, ektopik endometrial implantlara ve ektopik gland oluşumuna neden olabilir (57,58). Bu erişkin kök hücrelerinin siklik travma olan menstrüel siklus esnasında endometriumun yenilenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (55). Adenomyozisin dolaşımdaki multipotent kök hücrelerden kaynaklanabileceğini görüşü mevcuttur.

2.3.4.4. Epitelden mezenkime geçiş (EMT)

Epitelden mezenkime geçiş(EMT) normal ve neoplastik dokuların mezenkimal hücrelerinden salınan sinyal proteinleri sayesinde embriyonik gelişim, yetişkinlerde

uterus ve overlerde yara iyileşmesi, fibrotik hastalıklar ve kanser patogenezi ve diğer çeşitli olaylara katkıda bulunan bir süreç olarak tanımlanabilir. Hücreler arası adezyon kaybı ve artmış hücre mobilitesine bağlı olduğu belirtilmiştir .(59). TGFB EMTnin asıl ve en iyi indükleyicisidir. TGFB ayrıca diğer EMT indükleyici yolları da aktive eder. (notch, wnt, integrinler gibi). Adenomyoziste Wnt yolağının glikojen sentaz kinaz -3b inhibe ederek ve sitoplazmadaki β -Katenin seviyelerini artırarak uterusu EMT'nin anormal aktivasyonu ile sonuçlanabilir (60). İşlevini kaybetmiş bir EMT kanser gelişiminde ve adenomyozis gelişiminde yer almaktadır (60,61). Platelet aktivasyonu ve yüksek östrojen seviyeleri EMT aktivasyonuna neden olarak adenomyozis gelişimine neden olabilir (46).

2.3.5. Tanı

Adenomyozisin kesin tanısı, histopatolojik incelemelerde myometrium içindeki endometrial bezlerin ve stromal dokuların görülmesiyle kesinleştirilir. Endometrial ve myometrial bileşkeyi inceleyen görüntüleme yöntemleri ise tanıya yardımcı olur. Bu amaçla en çok kullandığımız görüntüleme yöntemleri TVUSG ve manyetik rezonans (62).

Adenomyozisin görüntüleme teşhisine ilk rapor HSG (histerosalpingografi) kullanılarak yapılmıştır; bu çalışmada kontrast madde endometrial kavitenin ötesine geçerek iç myometriumdaki dilate endometrial bezlere ulaşmıştır (63). Ancak günümüzde duyarlılığının düşük olması nedeniyle, HSG adenomyozis için birincil tanı aracı olarak tercih edilmemektedir (63).

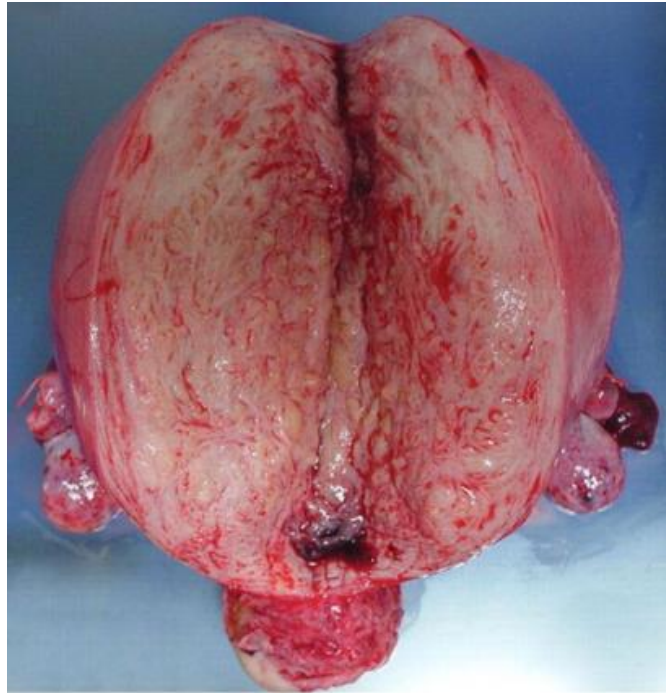
BT (Bilgisayarlı Tomografi) yumuşak doku görüntüleme etkinliği sınırlı olması nedeniyle tanıda kullanılmaz(62). Endometrial biyopsi adenomyozis myometriumu ilgilendiren bir hastalık olduğu için tanıda anlamlı değildir (35). Myometriuma yapılan ince iğne biyopsisi ise hastalığın yaygınlık derecesi, iğne ölçüsü, operatör deneyimi gibi birçok faktörden etkilendiği için efektif bir yöntem değildir (64).

2.3.5.1. Histopatolojik tanı

Adenomyozis tanısında altın standart yöntem histopatolojik incelemedir. Makroskopik incelemede myometriuma yerleşmiş proliferatif ektopik endometrial

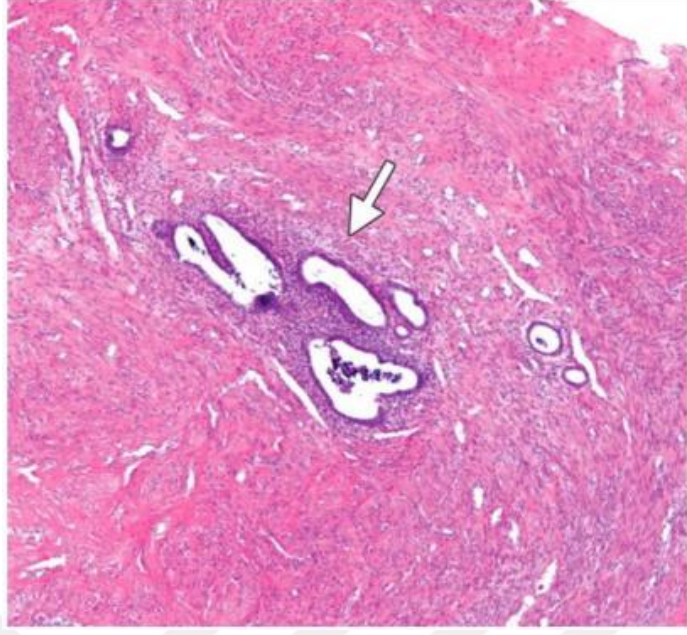
doku nedeniyle düz kas hücre hiperplazisi, hipertrofisi meydana gelir ve bunun sonucunda da genişlemiş global olarak büyümüş, yumuşak, düzgün yüzeyle uterus izlenir (şekil 4). Uterus duvarı içindeki ektopik bezlerin mikroskopik görülmesi, adenomyozis varlığını doğrulamanın en kesin yolu olmakla birlikte, histopatoloji için belirli ilgili sınırlamalar vardır. Endometrial-myometrial bileşke düz olmadığından ve endometriumda bazal lamina bulunmadığından, spesimenlerde nerenin normal endometriumun bir parçası ve nerenin ektopik olduğu her zaman net bir şekilde seçilemez. Adenomyozis en sık arka duvarda, daha az sıklıkla ön duvarda ve nadiren kornual bölgede veya servikal os lokalizasyonlarında izlenir .(32, 65) Genellikle ektopik endometrial doku çevresinde düz kas hiperplastik reaksiyonu oluşur

Penetran bez yapıların bazal tabakanın 1 ila 2.5 mm altında veya toplam myometrial kalınlığın %25'inden fazla derin penetran bez yapıları bulunması adenomyozis olarak ifade edilmektedir. Tanı kriterlerindeki bu farklılıklar nedeniyle, adenomyozis prevalansı çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermekle beraber histopatolojik incelemenin sensitivite ve spesifitesi, örneğin ne kadar kapsamlı incelendiğine bağlı olarak değişmektedir. Korpus uteriden alınan mikroskopik kesit sayısı ne kadar yüksekse, tanının o kadar hassas olması beklenmektedir.



Şekil 6: 47 yaşında bir kadında adenomyozis

Brüt numunenin kesilmiş yüzeyinin fotoğrafı, yaygın olarak kalınlaşmış myometriumu göstermektedir (66).

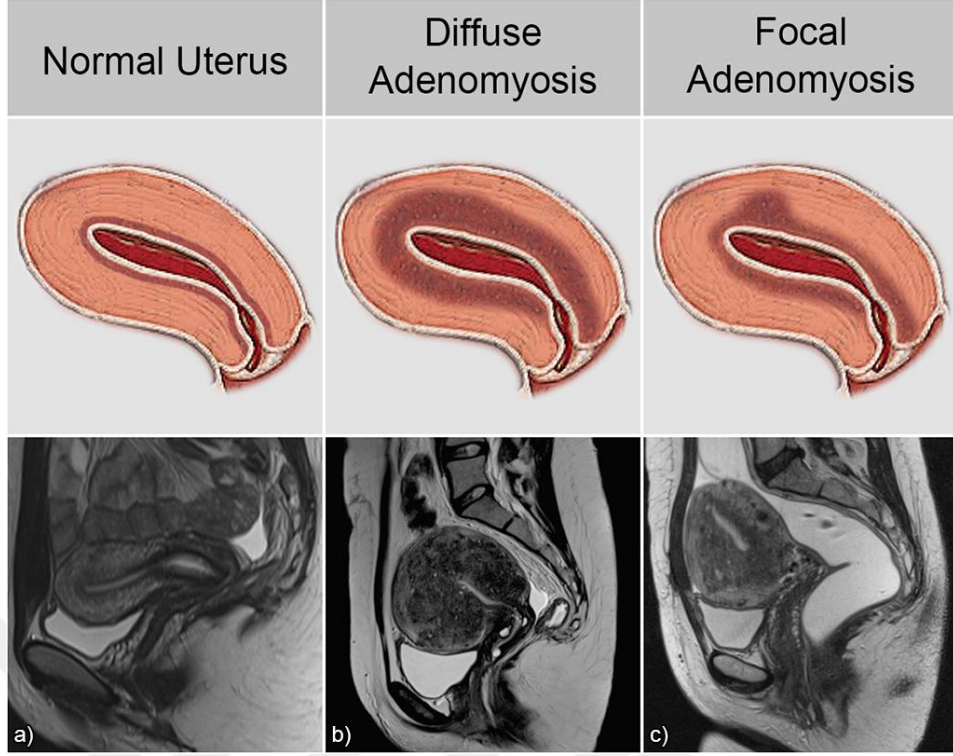


Şekil 7: 47 yaşında bir kadında adenomyozisin histopatolojik incelenmesi
Hipertrofik düz kasla çevrili ektopik endometrial bezleri ve stromayı (ok) göstermektedir (66).

2.3.5.2. Görüntüleme yöntemleri

2.3.5.2.1. Magnetik rezonans (MR)

MR incelemesinde endometrium, iç myometrium ve dış myometrium farklı yoğunluk sinyalleri alınır (67). Endometriumun ve myometriumun birleştiği yer, JZ (junctional zone) transizyonel bölge veya subendometrial myometrium şeklinde tanımlanır. Adenomyozise bağlı MR incelemelerinde asıl bu kısma dikkat edilmelidir. Adenomyotik olmayan bir uterusu, endometrium T2 sekansında yüksek yoğunluklu bir yapı olarak, myometrium orta yoğunlukta bir yapı olarak, JZ T2 de endometrium ve myometriumu ayıran düşük yoğunluklu bir bant şeklinde izlenirken TVUSG'de yüksek rezolusyonlu subendometrial bant biçimde görülür (68). Adenomyoziste bu junctional zonda meydana gelen bozulmalar, basit kalınlaşma, nodüler dejenerasyon ve fokal adenomyoma şeklinde izlenebilir (69). Junctional zone ölçümlerinde genellikle 5-12 mm arası normal kabul edilirken, 12 milimetreden büyük değerler adenomyozis lehine değerlendirilir (70). (Şekil-6).

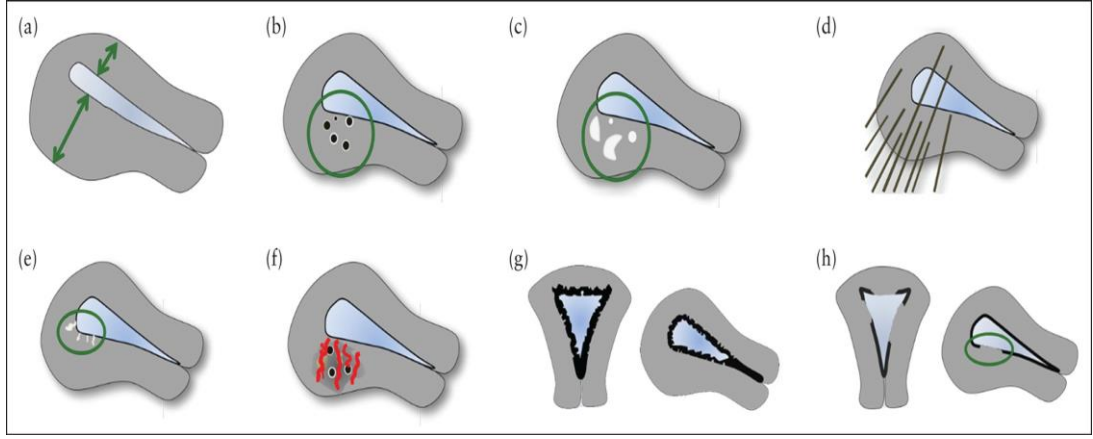


Şekil 8: Adenomyozisli hastada MR görüntüsü

Junctional zone görünümü hasta yaşına ve hormonal siklusuna göre değişiklik gösterebilir. Postmenopozal hastalarda myometriyum daha düşük yoğunlukta olduğu ve myometriyum atrofik olduğu için daha az görünür olur. %30 kadar postmenopozal hastada junctional zone MRI ile izlenemeyebilir (71,72).

Fokal myometrial kontraksiyonlar adenomyozis gibi izlenebilir. Sonraki görüntülerde olmaması ve geçici olmaları nedeni ile USG ve MRI da tespit edebilirler.

MRI uygulayıcı tecrübesinden etkilenmemesi nedeni ile preop dönemde etkili görünse de zaman ve maliyet açısından transvajinal ultrason daha ulaşılabilir bir seçenek gibi görünmektedir.



Şekil 9: MUSA kriterleri (73)

- a) Myometrial kalınlık farkı(sıklıkla posterior myometrium daha kalın)
- b) Myometrial kistler
- c) Hiperekojenik adalar
- d) Yelpaze şeklinde gölgelenme
- e) Subendometrial çizgiler veya tomurcuk(göz)
- f) Translezyoner vaskülarite
- g) İrregüler junctional zon
- h) Kesintili(interrupted) junctional jone

2.3.5.2.2. Transvajinal ultrasonografi (TVUSG)

Adenomyozis tanısında transvajinal ultrason ofis şartlarında uygulanabilirliği, pahalı olmaması, hazırlık gerekmemesi, kontrendikasyonunun olmaması ve tecrübeli ellerde çok iyi sonuçlar vermesi nedeni ile en çok tercih edilen yöntem olmuştur (71). Son yıllarda genç hastalarda adenomyozis görülme sıklığının artması, preop dönemde operasyon kararını etkilemesi nedeni ile tek tip standardize edilmiş bir raporlama sistemi ihtiyacı doğmuştur. 2015 yılında Uluslararası Morfological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) grubu tarafından myometriyumda saptanan lezyonları tanımlamak adına bir konsensus yayımlandı (73).

MUSA kriterlerinde adenomyozis olan uterusda global bir büyüme, myometriyumda asimetrik kalınlaşma, myometrial kistler, ekojenik subendometrial çizgiler ve tomurcuk görünümü, hiperekojenik adacıklar, yelpaze şeklinde dağılım ve irregüler ya da kesilmiş JZ sınırı ve doppler usg de translezyonel vaskülarite artışı bulunmaktadır (73).

Bir meta-analizde, 2D TVUS için sensitive %83,8 ve spesifite ise %63,9 şeklinde gösterilmiştir (74).



Şekil 10: 39 yaşındaki bir kadında sagittal TVUSG görüntüsü

Fokal heterojeniteye sahip Myometrium, küçük ekojenik nodüller ve posterior myometriumda (oklar) kistler ve posterior jz sınırın net seçilemediği alanlar bu bulgular adenomyozisin tipik bulgularıdır (75).

2.3.6. Klinik Bulgular

Adenomyozis vakalarının yaklaşık üçte biri asemptomatik olmakla beraber, semptomu olan kadınların çoğunda anormal uterin kanama ve dismenore vardır (2, 76). Bu semptomlar 40-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Semptomların sıklığı ve şiddeti, adenomyozisin yaygınlığı ve derinliği ile ilişkili olarak bulunmuştur (77, 78).

Adenomyoziste en sık semptom olarak görülen anormal uterin kanamaların nedeni; adenomyozise bağlı global büyümüş uterusun endometrial yüzeyinde artmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (79). Anjiyogenik büyüme faktörleri VEGF (Vasküler Endotelial Growth Factor) gibi sitokinlerin patogeneizde etkili olduğu düşünülmektedir (80). Bir diğer çalışmada ise adenomyoziste myometriuma bağlı değişikliklerin menorajiye katkı sağladığına vurgu yapılmıştır. Adenomyotik odakların uterus kasılmalarının modülasyonu bozduğu ve menstrüasyon sırasında myometriyumun düzgün kasılmadığı ve normalden fazla kanamaya neden olabileceği

belirtilmiştir (77, 81).

Dismenore etyogenezine bakarsak adenomyozis odaklarında aşırı kan birikmesi sonucu artan intramyometrial basınca bağlı uterus irritabilitesine neden olması ile oluştuğu düşünülmektedir. Çalışmalarda adenomyozisli alan sayısı, invazyon derinliği ve invazyonun hızının dismenore şiddeti ile korele olduğu ifade edilmiştir (77). Bir diğer çalışmada ise adenomyotik dokunun yüksek COX-2 ekspresyonu sergilediği bununda artmış prostoglandin oluşumu sayesinde pelvik ağrı ve dismenore nedeni olabileceği belirtilmiştir (82). Adenomyozisli kadınlarda oksitosin reseptörlerinin upregüle olması nedeni ile dismenorenin sık görülebileceğini belirten çalışmalarda mevcuttur (83).

2.3.7. Tedavi

Adenomyozisin altın standart tedavisi histerektomidir. Histerektomi fertilitasını istemeyen ve ameliyatı kabul eden adenomyozisli kadınlarda ilk tercih edilen tedavi yöntemidir.(33) Ancak histerektomi fertilitasını isteyen ve cerrahiye ek hastalıkları nedeni ile uygun olmayan hastalarda uygun bir yöntem değildir. Bu nedenle adenomyozis tedavisi hastaya ve semptomlarına göre değerlendirilmeli medikal, cerrahi, radyolojik ve sonografik olarak veya bunların kombinasyonları şeklinde bir yaklaşım sergilenmelidir. (83).

2.3.7.1. Medikal tedavi

2.3.7.1.1. Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID)

Adenomyozise bağlı dismenore Prostaglandinlerin yüksekliği nedeni ile olmaktadır. Prostaglandin üretimindeki yolda yer alan siklooksijenaz enzimini inhibe eden NSAID'ler dismenoreyi hafifletebilmektedirler (84).

2.3.7.1.2. Kombine oral kontraseptifler (KOK)

KOK lar adenomyoziste menstrasyonu azaltmak için tedavide kullanılan güvenli, etkili, düşük maliyetli ilaçlardır. Sürekli verildiğinde pseudo gestasyonel bir durum yaratarak desidualizasyon, ardından endometriumun atrofisi ile etki gösterirler (85). Dismenore ve anormal uterin kanama semptomu olan hastalarda birinci basamak tedavi KOK olarak tercih edebilirler (86, 87). Anormal uterin kanama nedeni ile

kullanıldıklarında sürekli kullanımları önerilir çünkü tedavi kesildiğinde adenomyotik odaklar metabolik aktivitelerine devam ederek semptomların yeniden başlamasına neden olabilir (88).

KOK'ların venöz tromboz riski ile ilişkili olduğu unutulmamalı ve diğer risk faktörleri (trombofili, hipertansiyon, geçirilmiş emboli, immobilité) olan hastalarda önerilmedikleri akılda tutulmalıdır (85).

2.3.7.1.3. Progestinler

Dienogest, overlerde folikül gelişimini engelleyerek estradiol seviyelerini düşürür ayrıca endometrium üzerine progesteron etkisi yaparak ovulasyonu inhibe eder. Dienogest, başlangıçta hipoöstrojenik ve hiperprogestinik bir ortam yaratır ve uzun süreli kullanımda, lezyonlarda atrofiye yol açar (89, 90). Randomize kontrollü bir çalışmada anormal uterin kanama ve dismenore için dienogest kullanılabileceği belirtilmiştir.(91) Adenomyozis tedavisi için diğer progestinlere ilişkin veriler sınırlıdır.

Progestinler anormal uterin kanamanın acil prezentasyonunda kullanılabilir. Oral norethisterone 5-25 günler arası, MPA her ay 5-10. günleri arası ya da her ay 12 gün boyunca günde bir kez oral 200 mg mikronize progesteron kullanılabilir. Tedavi kan kaybını engellemeyi ve kadınların hayat kalitesini artırmayı hedeflemektedir.(92)

2.3.7.1.4. Levonorgestrelli rahim içi araç (LNG-RİA)

Levonorgestrel salan rahim içi araç günde 20 mg levonorgestrel salgılayarak etki gösteren adenomyozis semptomlarını iyileştiren etkili bir tedavidir. LNG RİA kullanımı endometriumun desidualizasyonu ve kanamanın azalması ile etki gösterir. Bunun yanında östrojen reseptörlerini down-regüle ederek direk olarak adenomyotik odaklar üzerinde etki etmektedir. Bu durum odakların boyutunun azalmasını, uterus kontraktilesinin artırılmasını ve menstrüel kan kaybının azalmasını sağlar. Bir diğer etkisi ise prostaglandin üretimini azaltarak dismenorede (93). En sık görülen yan etkisi düzensiz kanama olmakla beraber, depresyon, akne, baş ağrısı, kilo alımı, meme hassasiyeti ve yumurtalık kistleri gibi diğer minör yan etkiler de bildirilmiştir (94). Oral tedaviye göre LNG-RİA'nın çok daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (95).

2.3.7.1.5. GnRH agonistleri (Gonadotropin-Releasing Hormon)

GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) agonistleri, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerine bağlanarak GnRH aktivitesini down regüle eder. Over fonksiyonları baskılanır ve geçiçi bir tıbbi menopoz ortamı gerçekleşir (96). Sıcak basmaları, vazomotor semptomlar, genital atrofi, duygu durum dengesizlikleri, kemik sağlığı üzerine negatif etkisi ve kardiyovasküler sistem üzerine potansiyel negatif etkileri sebebi ile 3 ila 6 aylık sınırlı periyotlarda kullanımı önerilir (33,97,98). 1991’de rapor edilen GnRH analogu kullanılarak tedavi edilen ve sonucu biyopsi ile kanıtlanmış ilk adenomyozis vakasında uterus hacminde 440 cm³'ten 150 cm³'e azalma olduğu ve şiddetli dismenore semptomlarında rahatlama olduğu gösterilmiştir (99). Ancak tedavinin terki ile semptomlar tekrar ortaya çıkmış ve uterus hacmi tekrar genişlemiştir (99). Uzun süreli GnRH agonist tedavisi, hipoöstrojenik durumla ilişkili yan etkiler nedeniyle pratik değildir (100). Sonuç olarak, GnRH agonist tedavisi, yalnızca diğer ilaçlara yanıtız kadınlarda veya cerrahi olarak yüksek riskli hastalarda dikkatle seçilerek tercih edilmelidir (101).

2.3.7.1.6. Diğer tıbbi tedavi seçenekleri

Danazol, SERMS (selective estrogen receptor modulators), seçici progesteron reseptör modülatörlerinin ve aromataz inhibitörlerinin adenomyoziste kullanımları sınırlıdır. Daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.7.2. Cerrahi tedavi

2.3.7.2.1. Endometrial ablasyon

Endometrial ablasyon, adenomyozisli kadınlarda anormal uterin kanama ve dismenore durumunda medikal tedavinin etkili olmadığı kadınlarda kullanılabilir. (101). Gebelik isteği olan kadınlarda kontrendikedir (102). Adenomyotik odakların myometriyal invazyonunun 2.5 mm'den daha derine indiği derin adenomyozis durumları başarısızlığın en büyük nedenidir (102, 103). Ektopik derin endometrial bezlerin skar altında kalması sonucu tekrarlayan kanamaya neden olabilir ve ablasyon alanı boyunca ilerleyip nihayetinde histerektomi ihtiyacı doğabilir (33).

Bu nedenle ve günümüzde tedavi seçeneklerinin çeşitliliğinin artması nedeni ile ablatif uygulamalar pratikte pek kullanılmamaktadır (28).

2.3.7.2.2. Uterin Arter Embolizasyonu (UAE)

Histerektomi istemeyen, fertilité arzusu olmayan, cerrahiye uygun olmayan hastalarda veya medikal tedavilerden yanıt alınamayan kadınlar için minimal invaziv bir seçenek olarak düşünülebilir. Amacı uterusu giden kan akımını azaltmak ve ektopik endometrial doku bulunan bölgede işlem sonrası nekroz meydana gelmesini sağlamaktır. (101) UAE, uterus hacmini ortalama olarak ortalama %25 oranında azalma beklenir ve dismenore ve menoraji gibi semptomları iyileştirmektedir, ancak hastaların yarısına yakın bir kısmında semptomların 12-40 ay içinde tekrar başlayabilir. Gebelik isteği olan, yaygın adenomyozis olan hastalara önerilmemektedir (104). İşlemin yan etkileri: ateş, enfeksiyon, femoral arter giriş bölgesinde hematoma ve pelvik ağrı olarak tanımlanmıştır (105).

2.3.7.2.3. Yüksek şiddetli odaklı ultrasonografi (HIFU)

High-intensity focused ultrasound (HIFU) tedavisi, adenomyotik odaklara fokal termokoagülasyon yaparak etki eder. Bir uterus koruyucu seçenek olarak düşünülebilir. HIFU tedavisi iyi bir güvenlik profiline sahiptir ve bacak ağrısı, cilt yanıkları nedeniyle takip gerektiren komplikasyonlar yalnızca %0.3 şeklinde belirtilmiştir, barsak yaralanmaları insidansı %0.05 olarak belirtilmiştir. En sık görülen yan etkilerinin içinde karın ağrısı, bel ağrısı, vajinal akıntı sayılabilir kadınların en az %40'ında görüldüğü tespit edilmiştir. (106-107) En büyük fark teknik uygunluktur ve UAE tedavisi için uygun olan kadınların %60'ı HIFU için uygun kriterleri taşımamaktadırlar (108).

HIFU için teknik uygunluk kriterleri;

1. Dismenore ve/veya menorajisi olan hastalar
2. Adenomyozis tanısının MRI ile doğrulanmış olması
3. Adenomyotik lezyonun genişliğinin 3 cm den kalın olması
4. Hastanın HIFU işlemi öncesi ve sonrası MRI çekilmeyi kabul etmesi.
5. Hastanın doktoru ile iletişim kurabilmesi

HIFU için dışlama kriterleri:

1. Menstruasyon, gebelik, laktasyon dönemlerinde olma
2. Uterin malignite şüphesi ya da tanısı olma
3. Pelvik endometriozis olan hastalar
4. Geçirilmiş batın cerrahisi
5. Pelvik yapışıklık olması(106)

HIFU, adenomyozis semptomlarının yönetiminde etkili ve güvenli görünmektedir ve bir uterus koruyucu seçenek olarak görülmektedir.

2.3.7.2.4. Histerektomi

Histerektomi, adenomyozisli hastalar için kesin tanı ve tedavi yöntemidir. Genellikle, fertilesini tamamlamış, şiddetli semptomları olan medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda uygulanması gereken altın standart yöntemdir (4). histerektomi tipi hastanın durumuna doktor tecrübesine bağlı olarak abdominal yolla yapılabileceği gibi vajinal, laparoskopik ve robotik cerrahi de uygun hasta grubunda uygulanabilir (103). Histerektomi sırasında cerrahi menopoza bağlı ürogenital ve vazomotor semptomları engellemek için overlerin bırakılmasını destekleyen çalışmalar mevcuttur (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Jinekoloji Kliniği ve Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine, son 5 yıl içerisinde (2017-2022) yatıp tedaviye dirençli anormal uterin kanama tanısı almış ve histerektomi olmuş 50 yaş altında olan hastalarda patoloji preparatları adenomyozis ile sıklığını araştırıp transvajinal ultrasonografinin adenomyozis tanısını koymada güvenilir bir yöntem olup olmadığını belirlemek amacı ile retrospektif çalışma olarak planlanmıştır

Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Akademik Kurulu'nun 17/05/2022 tarihli 08 sayılı numaralı kararı ile onay almıştır (Ek 1). Araştırmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 no'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 22/06/2022 tarihinde E2-22-1996 sayılı numaralı kararı ile onay almıştır (Ek 2).

Akademik kurul ve etik kurul onayı sonrasında son 5 yıl içerisinde (2017-2022) hastanemiz jinekoloji kliniğine yatıp tedaviye dirençli anormal uterin kanama tanısı almış ve histerektomi yapılmış 50 yaş altında olan hastalarda patoloji preparatları adenomyozis ile uyumlu olanlar arasından vaka grubu ve diğer patoloji sonuçlarını içeren hastalar arasından kontrol grubu oluşturuldu. Her iki gruptaki kadınların demografik, klinik, laboratuvar ve ultrason bulguları kaydedildi Adenomyozis klinik tanısı için kullanılan bulgular myometriyumda heterojenite, myometriyumda kistik (2mm-9mm) alanların görülmesi, endometrium ile myometriyum arası JZ'un netliğini kaybetmesi, fokal nodüler alanların izlenmesi, myometriyum içine uzanan ince hipoeoik lineer çizgiler ve uterusun global olarak büyümesidir. Bu kriterleri sağlayan kişiler adenomyozis klinik tanısı almıştır.

Çalışmamızın avantajları; hastanemizde bu kadar geniş çaplı bir vaka serisi incelenen ilk çalışma olması ve histopatolojik verilerin sunulmuş olmasıdır.

Çalışmamızın dezavantajları; retrospektif veri analizine dayanıyor olması ve patoloji bölümünde her vakanın ayrı patolog tarafından değerlendirilmesi nedeni ile kişisel farklılıkların olmasıdır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Hasta grubu olarak son 5 yıl içerisinde(2017-2022) hastanemiz jinekoloji kliniğine yatıp tedaviye dirençli anormal uterin kanama tanısı almış ve histerektomi yapılmış 50 yaş altında olan hastalarda patoloji preparatları adenomyozis ile uyumlu olan hastalar seçilmiş olup, kontrol grubu olarak ise son 5 yıl içerisinde (2017-2022) hastanemiz jinekoloji kliniğine yatıp tedaviye dirençli anormal uterin kanama tanısı almış ve histerektomi yapılmış 50 yaş altında olan hastalarda patoloji preparatları ile adenomyozis tespit edilmeyen hastalar seçilmiştir.

50 yaş üzeri hastalar, anormal uterin kanama nedeni dışında bir nedenle histerektomi olan hastalar, auk nedeni ile sadece medikal tedavi alan cerrahi yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza katılan tüm kişilerin anamnezi incelenmiş, özgeçmiş, soygeçmiş ve tıbbi öyküleri sorgulanmıştır. Tüm hastaların transvajinal bulguları, ameliyat notları, VKİ, adet görüp görmediği (son adet tarihi), obstetrik öyküsü (gravida, parite, yaşayan), hormon tedavisi kullanımı (oral progesteron, KOK, LNG-RİA gibi), sigara kullanımı adenomyozise bağlı gelişen anormal uterin kanama sorgulanmıştır.

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmayla ilgili adenomyozisli hasta grubundan ve kontrol grubundan ameliyat sırasında alınan histerektomi materyallerinin Ankara Bilkent Şehir Hastanesi histopatoloji laboratuvarı tarafından verilen raporları incelenmiştir, transvajinal ultrasonografi verileri ise Ankara Bilkent Şehir Hastanesi radyoloji kliniği ve hastanemiz Jinekoloji kliniğinde yapılan raporlu ultrasonlar taranarak bulunmuştur. Adenomyozis ve kontrol grubundaki tüm bireylerin hemogram, INR, platelet değerleri hastane bilgi sisteminden taranarak araştırma formlarımıza dahil edilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup hasta verileri taranmıştır. Bütçemiz yoktur.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Demografik özellikleri göstermede sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik gösteriminde ise Ortalama±Standart Sapma değerleri kullanıldı. Ek olarak Medyan (ÇAG–Çeyreklikler Arası Genişlik) ve minimum-maksimum değerleri kullanıldı.

Histopatoloji sonuçlarına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi. Ayrıca histopatoloji sonuçlarına göre Ultrason sonuçlarının dağılımı göstermede çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) değerleri verildi.

Histopatoloji sonucuna göre hemoglobin değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya histerektomi sonucu adenomyozis olan veya olmayan toplam 500 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 46.77 ± 2.49 'dir. Yapılan ameliyatlara baktığımızda bireylerin %45.4'ünde (n=227) TAH, %38.6'sında (n=193) TAH+BSO, %16.0'sında (n=80) TLH olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %41.6'sında (n=208) yaşanan gebelik sayısı iki, %24.4'ünde (n=122) yaşanan gebelik sayısı üç, %10.6'sında (n=53) yaşanan gebelik sayısı dört, %10.2'sinde (n=51) yaşanan gebelik sayısı bir, %6.0'sında (n=30) yaşanan gebelik sayısı beş, %3.0'ünde (n=15) yaşanan gebelik sayısı altıdır. Ayrıca 5 bireyde (%1.0) yaşanan gebelik sayısı yedi ve sekiz iken, gebelik yaşamayan 11 birey olduğu tespit edilmiştir. Doğum sayılarına baktığımızda ise bireylerin %46.2'si (n=231) iki doğum, %27.2'si (n=136) üç doğum %11.6'sı (n=58) bir doğum, %8.4'ü (n=42) dört doğum, %3.6'sı (n=18) beş doğum yapmıştır. Doğumların ortalama sezaryen oranı 0.68 ± 1.15 olarak bulunmuştur. 1 kişi altı doğum, 1 kişi yedi doğum, 1 kişi sekiz doğum yaparken, doğum yapmayan 12 kişi bulunmaktadır. Tedavi alan 271 birey (%54.2), tıbbi öyküsü bulunan 139 birey (%27.8), sigara kullanan 153 birey (%30.6) bulunmaktadır. Çalışmaya katılan bireylerin hiçbirisi tamoksifen kullanmamaktadır. Ultrason sonuçlarına baktığımızda bireylerin %41.8'inde (n=209) myoma Uteri, %41.4'ünde (n=207) adenomyozis+myoma Uteri, %8.0'inde (n=40) adenomyozis saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5: Genel Bulgular

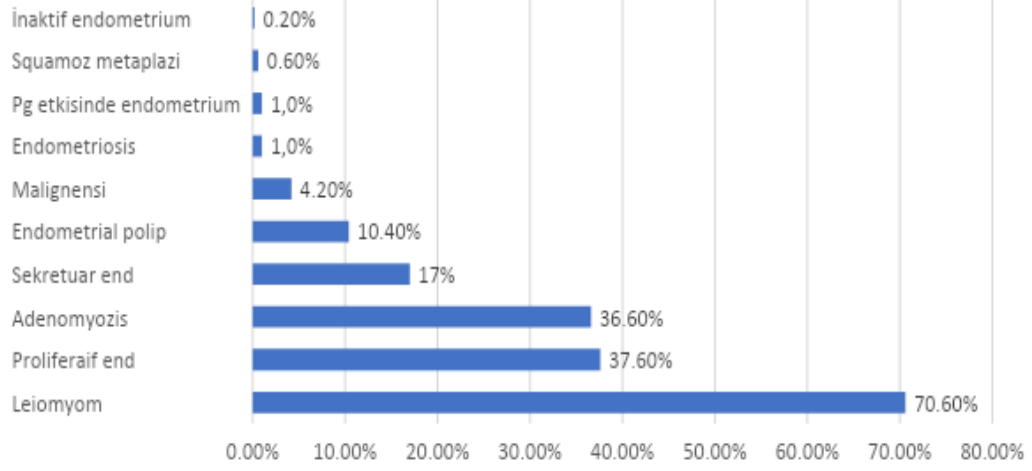
	n (%)
Yaş (yıl) Ort±SS	46.77±2.49
Histopatoloji*	
Adenomyozis	183 (36.6)
Sekretuar end	82 (17.0)
Proliferatif end	188 (37.6)
Endometriosis	5 (1.0)
Leiomyom	353 (70.6)
Skvamöz metaplazi	3 (0.6)
Malignensi	21 (4.2)
İnaktif endometrium	1 (0.2)
Progesteron etkisinde endometrium	5 (1.0)
Endometrial polip	52 (10.4)

Tablo 5: (Devamı) Genel Bulgular

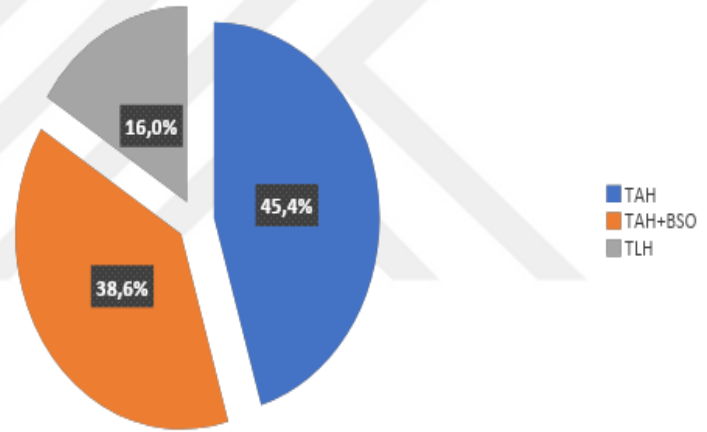
	n (%)
Yapılan Ameliyat	
TAH	227 (45.4)
TAH+BSO	193 (38.6)
TLH	80 (16.0)
Gravide	
0	11 (2.2)
1	51 (10.2)
2	208 (41.6)
3	122 (24.4)
4	53 (10.6)
5	30 (6.0)
6	15 (3.0)
7	5 (1.0)
8	5 (1.0)
Parite	
0	12 (2.4)
1	58 (11.6)
2	231 (46.2)
3	136 (27.2)
4	42 (8.4)
5	18 (3.6)
6	1 (0.2)
7	1 (0.2)
8	1 (0.2)
Tedavi Durumu	
Yok	229 (45.8)
Var	271 (54.2)
Tamoksifen Kullanımı	
Yok	500 (100.0)
Var	0 (0.0)
Tıbbi Öykü	
Yok	361 (72.2)
Var	139 (27.8)
Sigara Kullanım Durumu	
Yok	347 (69.4)
Var	153 (30.6)
Ultrason	
Yok	44 (8.8)
Adenomyozis	40 (8.0)
Myoma Uteri	209 (41.8)
Adenomyozis+ Myoma Uteri	207 (41.4)

*Birden fazla histopatoloji sonucu beraber olabilmektedir.

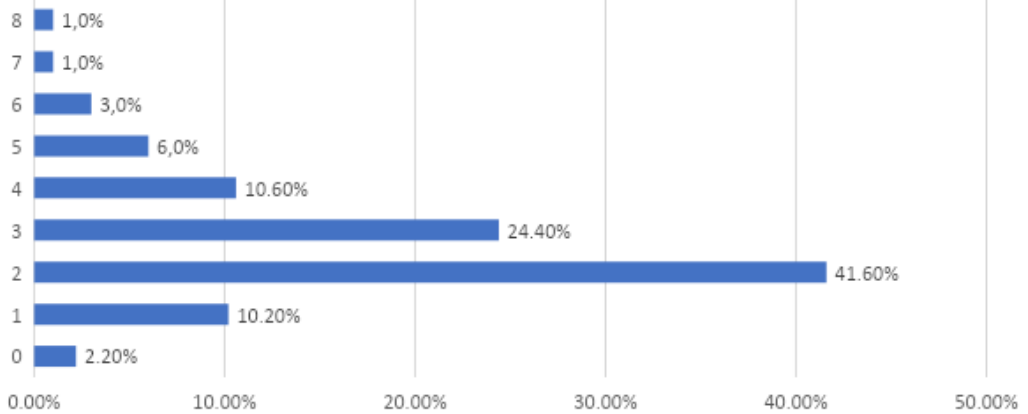
HİSTOPATOLOJİ

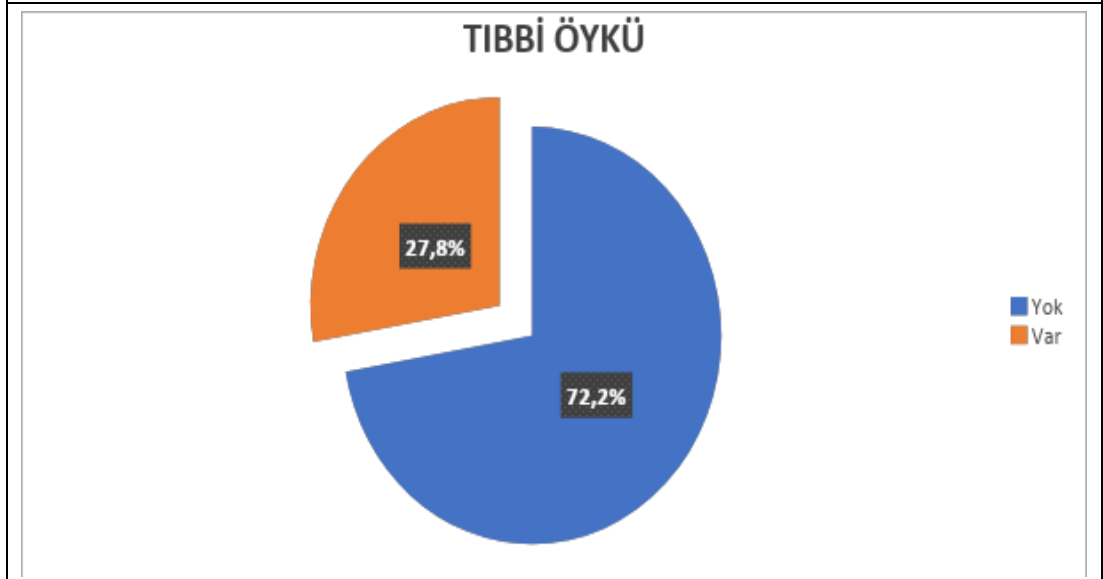
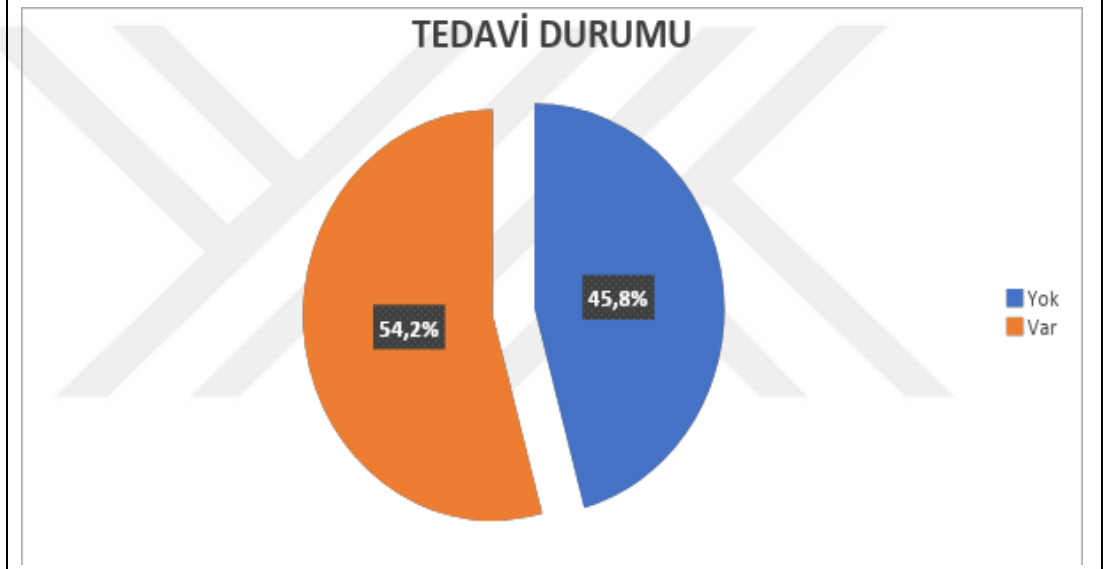
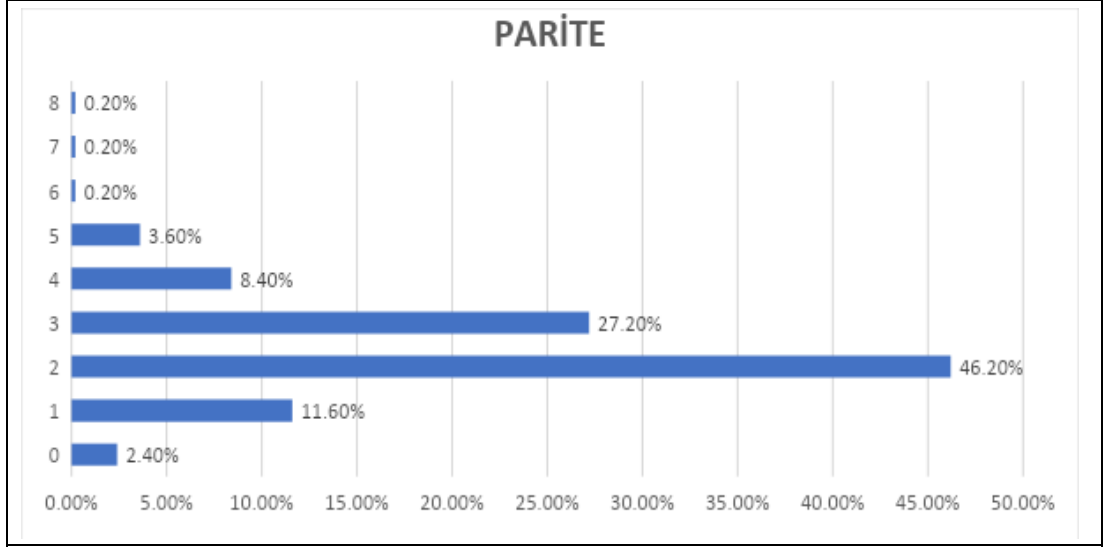


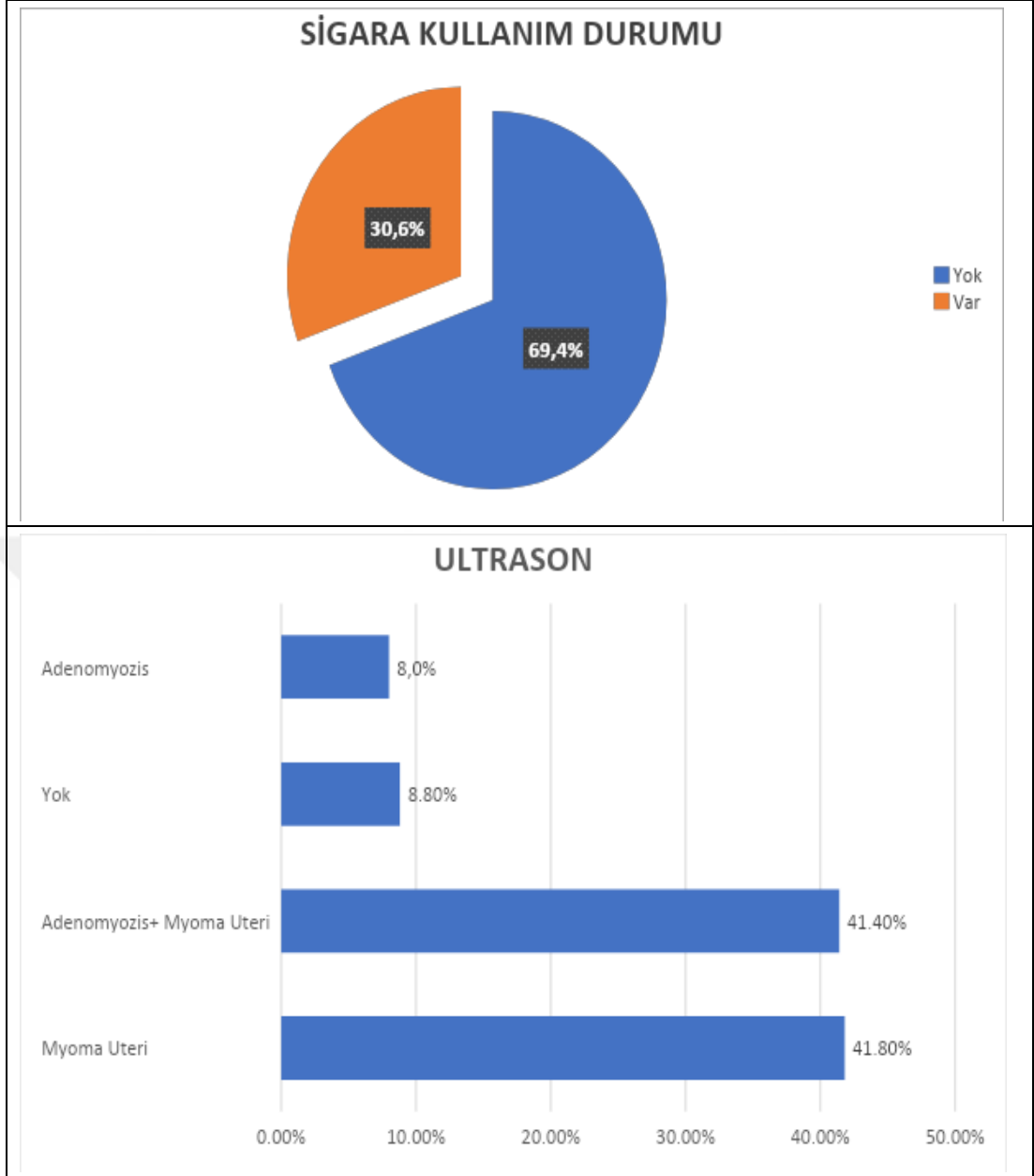
YAPILAN AMELİYAT



GRAVİDE







Şekil 11: Histopatolojik sonuçların ultrasona göre dağılımı

Bireylerin Hemoglobin değeri ortalaması 11.36 ± 2.33 , PLT ortalaması 319.11 ± 95.28 , INR ortalaması 1.06 ± 0.18 , BMI ortalaması 32.09 ± 3.56 olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6).

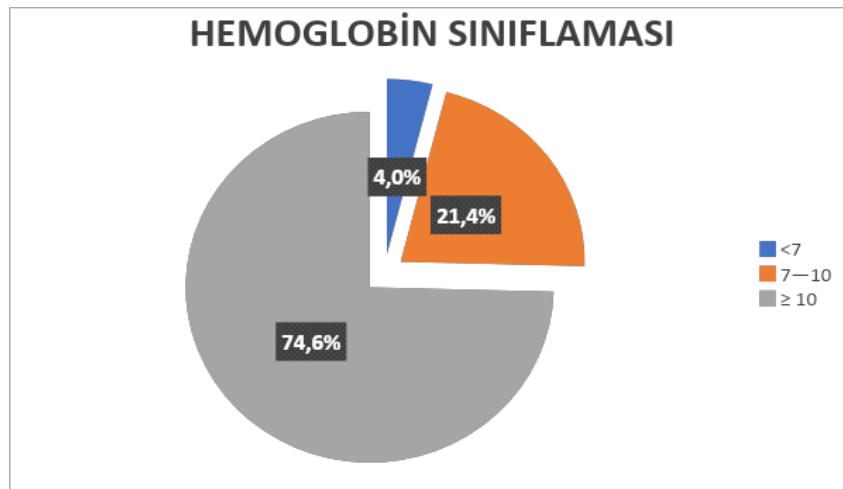
Tablo 6: Tanımlayıcı İstatistikler

	Ort \pm SS	Medyan (ÇAG)	Minimum – Maksimum
Hemoglobin	11.36 ± 2.33	11.80 (3.18)	3.08; 15.90
PLT	319.11 ± 95.28	305.50 (118.75)	24.00; 896.00
INR	1.06 ± 0.18	1.00 (0.10)	0.80; 3.90
BMI	32.09 ± 3.56	32.0 (4.00)	25.00; 52.00

Hemoglobin sınıflamasına göre bireylerin %4.0'ünde (n=20) hemoglobin değeri 7'nin altında, %21.4'ünde (n=107) hemoglobin değeri 7-10 arasında, %74.6'sında (n=373) hemoglobin değeri 10 ve üzerindedir (Tablo 7).

Tablo 7: Hemoglobin Sınıflamasına göre dağılım

Hemoglobin	n (%)
<7	20 (4.0)
7-10	107 (21.4)
≥ 10	373 (74.6)

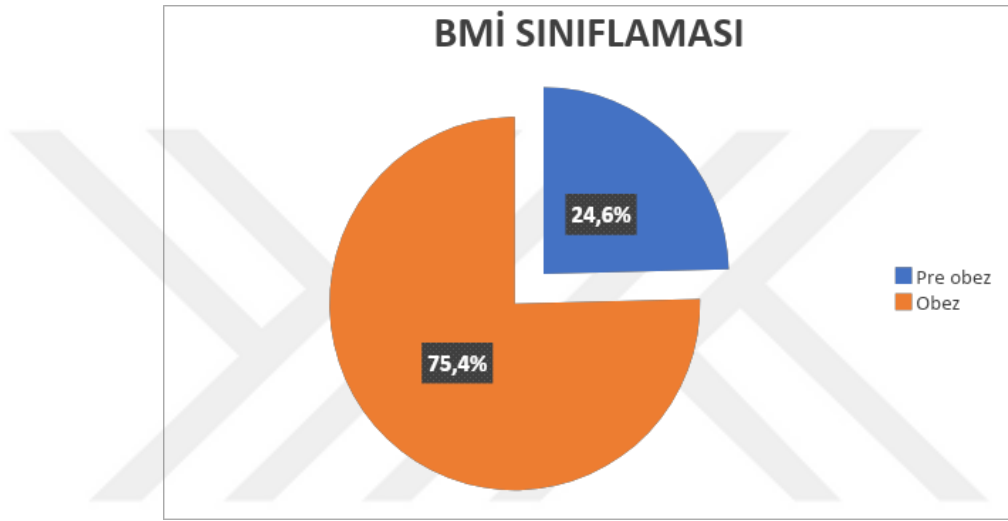


Şekil 12: Hemoglobin Sınıflaması Dağılımı

BMİ sınıflamasına göre bireylerin %24.6'sı (n=123) pre obez, %75.4'ü (n=377) obez olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: BMİ Sınıflamasına göre dağılım

BMİ	n (%)
Pre obez	123 (24.6)
Obez	377 (75.4)



Şekil 13: BMİ Sınıflaması Dağılımı

- Histopatolojisi Adenomyozis olan bireylerin Ultrason sonuçlarında %9.8'inde (n=18) Adenomyozis, %29.5'inde (n=54) Myoma Uteri, %49.2'sinde (n=90) Adenomyozis+ Myoma Uteri tespit edilmiştir.
- Histopatolojisi Sekretuar endometrium olan bireylerin Ultrason sonuçlarında %11.8'inde (n=10) Adenomyozis, %32.9'unda (n=28) Myoma Uteri, %45.9'unda (n=39) Adenomyozis+ Myoma Uteri tespit edilmiştir.
- Histopatolojisi Proliferatif end olan bireylerin Ultrason sonuçlarında %7.4'ünde (n=14) Adenomyozis, %44.2'sinde (n=83) Myoma Uteri, %42.0'sinde (n=79) Adenomyozis+ Myoma Uteri tespit edilmiştir.

- Histopatolojisi Leiomyom olan bireylerin ultrason sonuçlarında %3.1’inde (n=11) Adenomyozis, %46.2’sinde (n=163) Myoma Uteri, %47.3’ünde (n=167) Adenomyozis+ Myoma Uteri tespit edilmiştir.
- Histopatolojisi Endometrial polip olan bireylerin ultrason sonuçlarında %5.8’inde (n=3) Adenomyozis, %40.4’ünde (n=21) Myoma Uteri, %44.2’inde (n=23) Adenomyozis + Myoma Uteri tespit edilmiştir.

Tablo 9: Histopatoloji sonuçlarına göre Ultrason sonuçlarının dağılımı

	ULTRASON			
	Yok n (%)	Adenomyozis n (%)	Myoma Uteri n (%)	Adenomyozis+ Myoma Uteri n (%)
Histopatoloji				
Adenomyozis	21 (11.5)	18 (9.8)	54 (29.5)	90 (49.2)
Sekretuar end	8 (9.4)	10 (11.8)	28 (32.9)	39 (45.9)
Proliferaif end	12 (6.4)	14 (7.4)	83 (44.2)	79 (42.0)
Endometriosis	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)
Leiomyom	12 (3.4)	11 (3.1)	163 (46.2)	167 (47.3)
Squamos metaplazi	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
Malignensi	9 (42.9)	3 (14.3)	5 (23.8)	4 (19.0)
İnaktif endometrium	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Pg etkisinde endometrium	0 (0.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)
Endometrial polip	5 (9.6)	3 (5.8)	21 (40.4)	23 (44.2)

Histopatoloji sonucu Adenomyozis olan bireylerin yapılan ameliyatlarında %41.0’i (n=75) TAH, %38.8’i, (n=71) TAH+BSO, %20.2’si (n=37) TLH, histopatoloji sonucu diğer olan bireylerin yapılan ameliyatlarında %47.9’u (n=152) TAH, %38.5’i (n=122) TAH+BSO, %13.6’sı (n=43) TLH olduğu belirlenmiştir. Histopatoloji sonucuna göre yapılan ameliyat dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($\chi^2=4.453$, $p=0.108$). Diğer değişkenlerin histopatoloji sonucuna göre karşılaştırılması Tablo 10’da özetlenmiştir

Tablo 10: Histopatoloji sonuçlarına göre diğer değişkenlerin dağılımı**HİSTOPATOLOJİ**

	Adenomyozis	Diğer	Test istatistiği	Test istatistiği
	n (%)	n (%)	χ^2	p
Yapılan Ameliyat				
TAH	75 (41.0)	152 (47.9)	4.453	0.108
TAH+BSO	71 (38.8)	122 (38.5)		
TLH	37 (20.2)	43 (13.6)		
BMI				
Pre obez	43 (23.5)	80 (25.2)	0.189	0.664
Obez	140 (76.5)	237 (74.8)		
Tedavi Durumu				
Yok	82 (44.8)	147 (46.4)	0.114	0.735
Var	101 (55.2)	170 (53.6)		
Tıbbi Öykü				
Yok	127 (69.4)	234 (73.8)	1.128	0.288
Var	56 (30.6)	83 (26.2)		
Sigara Kullanımı				
Yok	130 (71.0)	217 (68.5)	0.365	0.546
Var	53 (29.0)	100 (31.5)		
Doğum şekli				
Sezaryen	66(34)	124(39)		0.171
Normal doğum	120(66)	193(61)		0.365
Geçirilmiş Uterin Cerrahi				
Yok	147(79)	229(72)		0,078
Var	37(21)	88(28)		

χ^2 :Ki kare Test İstatistiği

Histopatoloji sonucu adenomyozis olan bireylerin hemoglobin ortalaması 11.21±2.40, histopatoloji sonucu diğer olan bireylerin hemoglobin ortalaması 11.45±2.28'dir. Histopatoloji sonucuna göre bireylerin hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (z=1.010, p=0.312) (Tablo 11).

Tablo 11: Histopatoloji sonuçlarına göre Hemoglobin değerlerinin karşılaştırılması

		HEMOGLOBİN		Test İstatistiği	
		Ort±SS	Medyan(ÇAG)	Z	p
Histopatoloji	Adenomyozis	1.21±2.40	1.70 (3.50)	z=1.010	0.312
	Diğer	1.45±2.28	1.80 (3.09)		

z: Mann Whitney U Test İstatistiği

Ultrason sonucu Adenomyozis olan bireylerin yapılan histopatoloji sonuçlarında %45.0'inde (n=18) adenomyozis, %55.0'inde (n=22) diğerleri bulunurken, ultrason sonucu Myoma Uteri olan bireylerin yapılan histopatoloji sonuçlarında %25.8'inde (n=54) adenomyozis, %74.2'sinde (n=155) diğerleri bulunmuş, ultrason sonucu Adenomyozis+ Myoma Uteri olan bireylerin yapılan histopatoloji sonuçlarında %43.5'inde (n=90) adenomyozis, %56.5'inde (n=117) diğerleri bulunmuştur. Ultrason sonucuna göre histopatoloji dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=18.218$ $p<0.001$).

Tablo 12: Ultrason sonuçlarına göre histopatoloji dağılımı

	ULTRASON				Test istatistiği	
	Yok n (%)	Adenomyozis n (%)	Myoma Uteri n (%)	Adenomyozis+ Myoma Uteri n (%)	χ^2	p
Histopatoloji						
Adenomyozis	21 (47.7)	18 (45.0)	54 (25.8)	90 (43.5)	18.218	<0.001
Diğer	23 (52.3)	22 (55.0)	155 (74.2)	117 (56.5)		

5. TARTIŞMA

Anormal uterin kanama reproduktive dönemde %10-30 arası prevalans ile görülen yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, finansal kayıplara, verimliliğin azalmasına, iş gücü kaybına neden olan ve sağlık kuruluşlarına sık başvuruyu artıran bir durumdur (8,9). Anormal uterin kanamanın en sık görülen nedenleri için FIGO tarafından PALM-COEIN akronimi oluşturulmuştur. PALM grubunda (polip, adenomyozis, leiomyoma, malignensi ve hiperplazi) yapısal anomaliler bulunurken, COEIN grubunda (koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometrial, iatrojenik ve sınıflandırılmayan) yapısal olmayan nedenler bulunmaktadır. Bu sınıflama da adenomyozis endometrial gland ve stromanın myometrium içine invaze olması sonucu

çevre myometriümda hipertrofi ve hiperplaziye neden olan bir benign jinekolojik hastalık olarak tanımlanabilir (2). Prevalansın %1 ile %70 arasında değiştiği bu geniş aralığın hem görüntüleme modaliteleri hem de patolojik analizler açısından standart tanı kriterlerinin olmamasından kaynaklandığı düşünölebilir (28). Histerektomi materyalinde ortalama adenomyozis sıklığı %20 ile %30 arasında olmakla beraber daha detaylı myometrial histopatolojik incelemenin yapıldığı çalışmalarda ise insidans oranı %65 olarak gösterilmiştir (29,30).

Adenomyozis vakalarının yaklaşık üçte biri asemptomatik olmakla beraber, semptomu olan kadınların çoğunda anormal uterin kanama ve dismenore vardır (2, 76). Kadınların %18,7'sinde hem menoraji hem de belirgin dismenore kendini göstermektedir. Bu semptomlar 40-50 yaş arasındaki kadınlarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Semptomların sıklığı ve şiddeti, adenomyozisin yaygınlığı ve derinliği ile ilişkili olarak bulunmuştur (77, 78).

Çalışmamızda anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan 500 kadının histerektomi materyallerini 183 ünün %36.6 adenomyozis ile uyumlu olduğu bulunmuştur. Literatürde birçok çalışmada adenomyoziste myometriüme bağlı değişikliklerin anormal uterin kanamaya neden olduğu sonucuna varılmıştır. Myometriümdaki adenomyotik odakların menstrüasyon sırasında myometriümun düzgün kasılmasını engellediği ve normalden fazla kanamaya neden olabileceği gösterilmiştir.

Adenomyozisin altın standart tedavisi histerektomidir. Histerektomi fertilitte isteği olmayan ve ameliyatı kabul eden adenomyozisli kadınlarda ilk tercih edilen tedavi yöntemidir (33). Ancak histerektomi fertilitte isteği olan ve cerrahiye ek hastalıkları nedeni ile uygun olmayan hastalarda uygun bir yöntem değildir. Bu nedenle adenomyozis tedavisi hastaya ve semptomlarına göre değerlendirilmeli medikal, cerrahi, radyolojik ve sonografik olarak veya bunların kombinasyonları şeklinde bir yaklaşım sergilenmelidir (83). Endometrial ve myometrial bileşkeyi inceleyen görüntüleme yöntemleri ise tanıya yardımcı olur. Bu amaçla en çok kullandığımız görüntüleme yöntemleri transvajinal ultrason ve manyetik rezonanstır (62).

Çalışmamızda transvajinal ultrasonografi ile preop dönemde adenomyozis

saptanan hastaların histopatoloji dağılımını incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=18.218$ $p<0.001$). Bu sonuçlara göre transvajinal ultrason tanı koymada güvenilir bir yöntem olarak düşünülebilir.



6. SONUÇLAR

Anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan 50 yaş altında 500 hastayı incelediğimiz çalışmamızda adenomyozis olan ve olmayan grubun gravida, parite, BMI, demografik özellikleri, klinik bulguları, ek hastalıkları, ultrason sonuçları ve postop patoloji sonuçlarını karşılaştırdık. Bu veriler sonucunda;

- Anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan 500 hasta ile yaptığımız çalışmada, histerektomi materyallerinde, %36.6 oranında yani 183 hastada adenomyozis saptanmıştır.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında preop dönemde yapılan transvajinal ultrason ve postop histopatoloji korelasyonu açısından anlamlı fark saptanmış olup transvajinal ultrason adenomyozis tanısında noninvaziv bir tanı yöntemi olarak düşünülebilir.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında yaş, gravida, parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında geçirilmiş uterin cerrahi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında hemoglobin, platelet, INR değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında normal doğum ya da sezaryen ile doğum açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- Adenomyozisi olan ve adenomyozisi olmayan grup arasında sigara içme dağılımı ve kronik hastalık açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Retrospektif bir çalışma olması ve her ultrason sonucunun farklı bir radyolog, her patoloji sonucunun farklı bir patolog tarafından çalışılması ve histerektomi materyallerinden alınan kesit sayısının bilinmemesi çalışmamızın kısıtlılığı olarak görülmüştür. Subgruplar ve mümkün olması halinde randomize kontrollü multisentrik

alışmalarla konu amacına ulaşabilir. Çalışmamız adenomyozisli hastalarda tanı amacıyla transvajinal ultrason sonuçlarının noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısının yeterli olmaması nedeni ile daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Munro M, Broder M, Critchley H, Matteson K, Haththotuwa R, Fraser I. An International Response to Questions about Terminologies, Investigation, and Management of Abnormal Uterine Bleeding: Use of an Electronic Audience Response System. *Semin Reprod Med.* 2011 Sep 7;29(05):436–45.
2. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human reproduction update.* 1998;4(4):312-22.
3. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility:a systematic review of prevalence,diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012;18(4):374–92.
4. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2016;23(2):164-85.
5. Berek JS. Üreme Fizyolojisi. İç: Erk A, çeviri editörü. *Novak Jinekoloji* 13th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004, Bölüm 2:149-172.
6. Speroff L, F.M., Disfonksiyonel Uterus Kanaması. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite,* 2007. 15(Lippincott Williams & Wilkins): p. 547-67.
7. Lessey Ba, Killam Ap, Metzger Da, Haney AF, Greene GL, Mccarty KS. Immunohistochemical Analysis of Human Uterine Estrogen and Progesterone Receptors Throughout the Menstrual Cycle*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 Aug;67(2):334–40.
8. Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, et al.; STOP-DUB Research Group. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Women's Health Issues.* 2009;19(1):70-78.
9. Côté I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services is associated with increased menstrual loss in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):343-348.
10. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? †. *Human Reproduction.* 2007 Mar 1;22(3):635–43.
11. Munro, M. G., Critchley, H. O. D., & Fraser, I. S. (2018). The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* doi:10.1002/ijgo.12666
12. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Aug;89(8):992–1002.

13. Harlow SD, Lin X, Ho MJ. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span
Applicability of the bipartite model approach and the importance of within woman variance. *J Clin Epidemiol.* 2000 Jul;53(7):722–33.
14. E. Dreisler, S. Stampe Sorensen, P. H. Ibsen, and G. Lose, “Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years,” *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 33, no. 1, pp. 102–108, Jan. 2009, doi: 10.1002/uog.6259.
15. G. Baiocchi et al., “Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 201, no. 5, pp. 462.e1-462.e4, 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.055.
16. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100-107.
17. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):431-437.
18. Practice bulletin no. 149: endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):1006-1026.
19. David A. Iglesias, Marilyn Huang, Pamela T. Soliman, Bojana Djordjevic, and Karen H. Lu *Gynecologic Oncology: Clinical Practice and Surgical Atlas, 1st Ed.* Endometrial Hyperplasia and Cancer.
20. Kouides PA, Conard J, Peyvandi F, Lukes A, Kadir R. Hemostasis and menstruation: appropriate investigation for underlying disorders of hemostasis in women with excessive menstrual bleeding. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1345-1351.
21. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology.* 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
22. Kaunitz A. Differential diagnosis of genital tract bleeding in women. UpToDate. October 31, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/differential-diagnosis-of-genital-tract-bleeding-in-women> [subscription required]. Accessed August 19, 2018.
23. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
24. Frankl O. Adenomyosis uteri. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10:680–684 19
25. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–469
26. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2006;20(4):449-63.

27. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;108(4):1017-22.
28. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):603-16.
29. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(6):1275-9.
30. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Surgery: Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Human reproduction*. 1995;10(5):1160-2.
31. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(2):164-85.
32. Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1958;76(5):1044-61.
33. Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(4):428-37.
34. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz J. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Human reproduction*. 2001;16(11):2418-21.
35. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertility and sterility*. 2008;90(2):415-24.
36. Azziz R. Adenomyosis: Current Perspectives. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1989;16(1):221-35.
37. Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 α receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertility and sterility*. 2010;94(7):2541-6.
38. Molitor JJ. Adenomyosis: a clinical and pathologic appraisal. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1971;110(2):275-82.
39. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1223-8.
40. Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *The Journal of reproductive medicine*. 2014;59(1-2):20-4.
41. McCluggage W, Desai V, Manek S. Tamoxifen-associated postmenopausal adenomyosis exhibits stromal fibrosis, glandular dilatation and epithelial metaplasia. *Histopathology*. 2000;37(4):340-6.
42. Somberg J. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. LWW; 2007.

43. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;280(4):529-38.
44. Yang G, Im HJ, Wang JH (2005) Repetitive mechanical stretching modulates IL-1beta induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon Fibroblasts. *Gene* 363:166–172
45. Ashcroft GS, Ashworth JJ (2003) Potential role of estrogens in wound healing. *Am J Clin Dermatol* 4:737–743
46. Chen YJ, Li HY, Huang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, et al. Oestrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *J Pathol*. 2010;222(3):261-70.
47. Rizner TL. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front Pharmacol*. 2016;7:30.
48. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3292-6.
49. Shaked S, Jaffa AJ, Grisaru D, Elad D. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2015;14(3):437-44.
50. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, Younes S, Kohler C, Taube ET, et al. Ultra Micro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2015;104(6):1475-83 e1-3.
51. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Staf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014.
52. Leyendecker, G., Wildt, L., & Mall, G. (2009). The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 280(4), 529–538. doi:10.1007/s00404-009-1191-0
53. Roeder HA, Cramer SF, Leppert PC. A look at uterine wound healing through a histopathological study of uterine scars. *Reprod Sci* 2012;19: 463–73
54. Thureson-Klein A, Hedqvist P, Lindbom L. Leukocyte diapedesis and plasma extravasation after leukotriene B4: lack of structural injury to the endothelium. *Tissue Cell* 1986;18:1–12.
55. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction*. 2004;70(6):1738-50.
56. İkoma T, Kyo S, Maida Y, Ozaki S, Takakura M, Nakao S, et al. Bone marrow derived cells from

- male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(6):608.e1-8.
57. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2015.
 58. Gargett CE, Chan RW, Schwab KE. Endometrial stem cells. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(4):377-83
 59. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):265-73.
 60. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28(1-2):151-66.
 61. Bilyk O, Coatham M, Jewer M, Postovit LM. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in the Female Reproductive Tract: From Normal Functioning to Disease Pathology. *Front Oncol*. 2017;7:145.
 62. ERYILMAZ ÖG. ADENOMİYÖZİS. *Kocatepe Tıp Dergisi*.17(4):129-35.
 63. Goldberger MA, Marshak RH, Hermel M. Roentgen diagnosis of adenomyosis uteri. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1949;57(3):563-8.
 64. Levгур M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(5):688-91.
 65. LA E. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1962;83:1541-63.
 66. Matalliotakis I, Kourtis A, Panidis D. Adenomyosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics*.2003;30(1):63-82.
 67. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Human Reproduction*. 2000;15(1):76-82.
 68. Mehaseb MK, Bell SC, Brown L, Pringle JH, Habiba M. Phenotypic characterisation of the inner and outer myometrium in normal and adenomyosis uteri. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2011;71(4):217-24.
 69. Chopra S, Lev-Toaff AS, Ors F, Bergin D. Adenomyosis: common and uncommon manifestations on sonography and magnetic resonance imaging. *Journal of ultrasound in medicine*. 2006;25(5):617-27
 70. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische A-E, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Human Reproduction*. 2009;24(3):602-7.

71. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 007;19:505-12.
72. Bazot M, Cortez A, Darai E, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod* 2001;16(11):2427–2433
73. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, Van Schoubroeck D, Landolfo C, Installé AJ, Guerriero S, Exacoustos C, Gordts S, Benacerraf B, D'Hooghe T, De Moor B, Brölmann H, Goldstein S, Epstein E, Bourne T, Timmerman D. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:284-98.
74. Fritz M A, Speroff L. (2020). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (9th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Bölüm 15 sf. 1248.
75. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: a sonographic diagnosis. *Radiographics.* 2018;38(5):1576-89.
76. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology.* 2006;20(4):511-21.
77. Nishida M. Relationship between the onset of dysmenorrhea and histologic findings in adenomyosis. *American journal of obstetrics and gynecology.*
78. Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1958;76(5):1044-61.
79. Li C, Chen R, Jiang C, Chen L, Cheng Z. Correlation of LOX-5 and COX-2 expression with inflammatory pathology and clinical features of adenomyosis. *Molecular medicine reports.* 2019;19(1):727-33.
80. Propst AM, Quade BJ, Gargiulo AR, Nowak RA, Stewart EA. Adenomyosis demonstrates increased expression of the basic fibroblast growth factor receptor/ligand system compared with autologous endometrium. *Menopause.* 2001;8(5):368-71.
81. Salamanca A, Beltrán E. Subendometrial contractility in menstrual phase visualized by transvaginal sonography in patients with endometriosis. *Fertility and sterility.* 1995;64(1):193-5.
82. Borghese B, Barbaux S, Mondon F, Santulli P, Pierre G, Vinci G, et al. Research resource: genome-wide profiling of methylated promoters in endometriosis reveals a subtelomeric location of hypermethylation. *Molecular endocrinology.* 2010;24(9):1872-85.

83. Guo SW, Mao X, Ma Q, et al. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Sterility* 2013;99(1): 231e40.
84. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Sangkomkarn US, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003(4).
85. Pontis A, D'alterio M, Pirarba S, De Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(9):696-700.
86. Bradley LD, Gueye N-A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(1):31-44.
87. Bitzer J, Heikinheimo O, Nelson AL, Calaf-Alsina J, Fraser IS. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. *Obstetrical & gynecological survey*. 2015;70(2):115-30.
88. Meresman GF, Augé L, Barañao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2002;77(6):1141-7.
89. Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *BioMed Research International*. 2014;2014.
90. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International journal of women's health*. 2011;3:175.
91. de Paula Andres M, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292(3):523-9.
92. Gompel A. Progesterone, progestins and the endometrium in perimenopause and in menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2018;21(4):321e5.
93. Fong Y-F, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1999;60(3):173-5.
94. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4).
95. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011;95(2):497-502.
96. Huang F, Kung F, Chang S, Hsu T. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases. *The Journal of reproductive medicine*. 1999;44(8):741-4.

97. Angioni S, Pontis A, Dessole M, et al. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:363–70.
98. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22: 333–9
99. Grow D, Filer R. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. *Obstetrics and gynecology*. 1991;78(3 Pt 2):538-9.
100. Angioni S, Pontis A, Dessole M, Surico D, Nardone CDC, Melis I. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;291(2):363-70.
101. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51:119-37.
102. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Human reproduction update*. 1998;4(4):350-9.
103. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Human reproduction update*. 1998;4(4):323-36.
104. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;46:66-73.
105. Goodwin SC, Spies JB, Worthington-Kirsch R, Peterson E, Pron G, Li S, et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(1):22-33.
106. Zhang L, Rao FW, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):707-14
107. Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem*. 2015;27:677-81.
108. Fröling V, Kröncke T, Schreiter N, Scheurig-Münkler C, Colletini F, Hamm B, et al. Technical eligibility for treatment of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2014;37(2):445-50.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : Dilan AKKUL
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu : T.C.
İletişim Adresi ve Telefon :
Medeni durumu : Evli
Yabancı Dil : İngilizce

2. Eğitim

SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi (2019-2022)
SBÜ, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
(2019haziran-2019eylül)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2018)

3. Unvanları

Pratisyen Hekim, 2018

4. Mesleki Deneyimi

Pratisyen Hekim, Konya Akşehir Devlet Hastanesi 2019 Ocak-2019 Haziran
Asistan Doktor, SBÜ Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi (2019 Haziran-2019 Eylül)
Asistan Doktor, SBÜ Ankara Şehir Hastanesi (2019-2022)

9. EKLER

EK-1: AKADEMİK KURUL ONAYI



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
Kadın Doğum Hastanesi Başhekimliği

17/05/2022

Karar No:08

Konu:50 yaş altı anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan hastalarda adenomyozis sıklığı

AKADEMİK KURUL KARARI

Prof.Dr.Hüseyin YEŞİLYURT'un sorumluluğunda yürütülecek olan Ass. Dr. Dilan AKKUL 'un "50 yaş altı anormal uterin kanama nedeni ile histerektomi yapılan hastalarda adenomyozis sıklığı" başlıklı tez çalışmasının Etik Kurul onayı sonrası yapılması Akademik Kurul tarafından uygun görülmüştür.

Prof.Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN

Prof.Dr. Melike DOĞANAY

Prof.Dr. Hacer Cavidan GULERMAN

Prof.Dr.Ahmet Taner TURAN
Üye

Doç.Dr.Kadir ÇETİNKAYA

EK-2: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-1996 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Hüseyin YEŞİLYURT’un sorumlu araştırmacısı olduğu “50 Yaş Altı Anormal Uterin Kanama Nedeni İle Histerektomi Yapılan Hastalarda Adenomyozis Sıklığı” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

22/06/2022

Prof. Dr. Fuat Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	50 Yaş Altı Anormal Uterin Kanama Nedeni İle Histerektomi Yapılan Hastalarda Adenomyozis Sıklığı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkuru2@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hüseyin YEŞİLYURT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışma (Dr. Dilan AKKUL ' un tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	50 Yaş Altı Anormal Uterin Kanama Nedeni İle Histerektomi Yapılan Hastalarda Adenomyozis Sıklığı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-1996	Tarih: 22/06/2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	50 Yaş Altı Anormal Uterin Kanama Nedeni İle Histerektomi Yapılan Hastalarda Adenomyozis Sıklığı
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	H	E	H		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: