



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR
HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**BENİğN NEDENLERLE HİSTEREKTOMİ YAPILAN
OLGULARDA ADENOMYOZİS SIKLIğININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Aybekcan Batman

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL/2021**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR
HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**BENİGN NEDENLERLE HİSTEREKTOMİ YAPILAN
OLGULARDA ADENOMYOZİS SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Aybekcan Batman

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Veli Mihmanlı

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)
İSTANBUL/2021**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez yazım sürecimde mesleki bilgi ve birikimlerini paylaşılarak eğitimime büyük katkı sağlayan, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim hocam Prof. Dr. Veli Mihmanlı'ya;

Sadece mesleki anlamda değil, hayat hakkındaki engin bilgilerini de bizimle paylaşan sayın uzmanımız Op. Dr. Ahmet Kılıçkaya'ya; kısa süreli çalışma fırsatı bulduğum ancak her anlamda bana destek ve yardımcı olan Doç. Dr. Enis Özkaya'ya; birlikte çalışmaktan keyif aldığım, bize yalnızca mesleki bilgi ve becerilerini aktarmakla kalmayıp aynı zamanda bir abla ve ağabey gibi desteklerini esirgemeyen uzmanlarımız Op. Dr. Burak Arslan, Op. Dr. Erhan Aktürk, Op. Dr. Başak Cingilloğlu, Op. Dr. Hicran Şirinoğlu ve Op. Dr. Dilasa Köse, Op. Dr. Orhan Şahin'e ; cerrahi anlamda gelişmemize katkıda bulunan ve kendilerinden önemli tecrübeler edindiğimiz uzmanlarımız Op. Dr. Tansel Çakır, Op. Dr. Emine Paşmakoglu, Op. Dr. Fatma Nur Çetinkaya, Op. Dr. Nedim Tokgözoğlu, Op. Dr. Betül Büyükkaya, Op. Dr. Nazire Eraslan, Op. Dr. Turhan Özkan, Op. Dr. Simten Genç, Op. Dr. Arman Yeramyran, Op. Dr. Aydın Kılınç, Op. Dr. Neslihan Bademler'e; kısa süreli çalışma fırsatı bulduğumuz ancak bu süreçte tecrübelerinden yararlandığımız Prof. Dr. Özgür Akbayır, Prof. Dr. Tolga Taşçı, Op. Dr. Yelda Zindar, Op. Dr. Bora Taşpınar, Op. Dr. Helin Bağcı, Op. Dr. Sena Sayan'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, kliniğimizden uzmanlığını almış ve halen asistanlık eğitimine devam etmekte olan arkadaşlarım Tuğba, Nazlı, Hamit, Mustafa, Damla, Murat, Buse, Esra, Ayça, Yağmur, Mehmet Ali, Neçirvan, Hale, Melike, Çağdaş, Burcu, Ali, Burak, Enes, Emine, Sibel, Tuğba, Mümine'ye;

Her türlü zorluğu birlikte aştığımız ve her zaman hatırlayacağım sevgili kıdemlilerim Emre, Ömer, Ferhat ile sevgili eşkıdemlerim Beste ve Yeşim'e;

Bu dönem içinde birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline;

Beni bugünlere hazırlayan ve her daim varlıklarını ve desteklerini yanımda hissettiğim canım eşim, annem, babam ve kardeşime;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aybekcan Batman

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
RESİMLER, TABLOLAR, ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x, xi, xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Prevalans.....	2
2.2. Patofizyoloji.....	2
2.2.1. Doku Hasarı ve Onarımı (TIAR).....	2
2.2.2. Endometrial İnvazyon Teorisi.....	3
2.2.3. Kök Hücre Teorisi.....	3
2.2.4. Epitelden Mezenkime Geçiş (EMT).....	4
2.3. Semptomlar.....	4
2.4. Doğurganlık Üzerine Etkiler.....	5
2.5. Tanı.....	7
2.5.1. Histopatoloji.....	7
2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	8
2.5.3. Ultrasonografi.....	10
2.5.4. Histeroskopi, Laparoskopi, ve Biyopsiler.....	11
2.5.5. Elastografi.....	11
2.6. Tedavi.....	12
2.6.1. Histerektomi.....	12
2.6.2. Konservatif Cerrahi (Adenomyomektomi).....	13
2.6.3. Medikal Tedavi.....	14
2.6.4. Girişimsel Tedavi Seçenekleri.....	15
3. MATERYAL VE METOD.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
6. KAYNAKLAR.....	29

ÖZET

Giriş: Adenomyozis, myometrium kaynaklı benign jinekolojik bir hastalıktır. Adenomyozis'te myometriumda hipertrofik ve hiperplastik düz kas hücreleri ile çevrili endometrial glandlar ve stroma bulunur. Adenomyozisin görülüş sıklığına ilişkin kesin rakamlar bilinmemektedir. Histerektomi sonrası histopatoloji sonuçlarını inceleyen çeşitli çalışmalarda prevalansı %20 ile %70 arasında bildirilmiştir. Adenomyozis'in etyolojisi net olmayıp, hastalığın gelişimi ile ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

Amaç: Adenomyozis sıklıkla asemptomatik olup kesin tanısı ancak histerektomi spesimenlerinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konan bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, benign endikasyonlarla yapılan histerektomilerdeki adenomyozis sıklığını saptamak ve histopatoloji sonuçları adenomyozis gelen hastaların operasyon endikasyonları, eşlik eden diğer patolojileri araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: Ocak 2016 - Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde benign nedenlerle histerektomi yapılan 1734 vakanın histopatolojik incelemesinde 526 (%30.3) hastada adenomyozis saptandı. Hastalara ait veriler hasta dosyalarının ve hastane elektronik bilgi sisteminin retrospektif olarak taranması ile elde edildi.

Bulgular: Adenomyozis olan grupta hastaların yaşı gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Adenomyozis olan ve olmayan grupta sezaryen sayısı, normal doğum sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan ve olmayan grupta Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, hiperlipidemi oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan grupta meme CA oranı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. Adenomyozis olan ve olmayan grupta geçirilmiş uterin cerrahi oranı ve dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan ve olmayan grupta komplikasyon oranı ve tür dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Semptomatik adenomyoziste en sık şikayet anormal uterin kanama olup 270 hastanın (%59.2) kanaması mevcuttu.

Sonuç: Çalışmamızda histerektomi materyalinde adenomyozisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında ortalama yaş, gravida, parite bakımından anlamlı fark saptandı. Adenomyoziste endometriyal travmanın patofizyolojide rol aldığı aşikar olup, endometrial tramvaya neden olabilecek durumlar (gravide, parite, abortus) adenomyozis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Adenomyozise en sık eşlik eden patoloji leiomyom olarak gözlemlendi. Adenomyozis'e en nadir olarak eşlik eden patoloji ise salpenjit olarak rapor edildi. Adenomyozis'e eşlik eden patolojilere bakıldığında östrojen bağımlı patolojilerin daha yüksek oranda birlikteliği gözlemlendi. [leiomyom(%48.9) , benign ovaryan kitleler(%12.9) , endometrial polipler(%9.5) , hiperplazi ve endometriozis(%7.5)].



ABSTRACT

Introduction: Adenomyosis is a benign gynecological disease originating from the myometrium. In adenomyosis, the myometrium has endometrial glands and stroma surrounded by hypertrophic and hyperplastic smooth muscle cells. The exact numbers regarding the incidence of adenomyosis are not known. Its prevalence has been reported between 20% and 70% in various studies examining the histopathology results after hysterectomy. The etiology of adenomyosis is not clear and there is no definite evidence about the development of the disease.

Objective: Adenomyosis is often asymptomatic and its definitive diagnosis is made only by histopathological examination of hysterectomy specimens. The aim of this study is to determine the frequency of adenomyosis in hysterectomies performed for benign indications and to investigate the operation indications and other accompanying pathologies in patients whose histopathology results were found to be adenomyosis.

Material and method: Adenomyosis was found in 526 (30.3%) patients in the histopathological examination of 1734 cases who underwent hysterectomy for benign indications in the Department of Obstetrics and Gynecology of Health Sciences University Prof.Dr.Cemil Taşçıoğlu City Hospital between January 2016 and December 2020. The data of the patients were obtained by retrospectively scanning the patient files and hospital electronic information system.

Results: The age of the patients in the group with adenomyosis was significantly ($p < 0.05$) higher than the group without adenomyosis. The number of gravida, parity and abortion were significantly higher ($p < 0.05$) in the group with adenomyosis than in the group without adenomyosis. The number of cesarean sections and the number of vaginal deliveries did not differ significantly between the groups with and without adenomyosis ($p > 0.05$). Hypertension, Diabetes Mellitus, and hyperlipidemia rates did not differ significantly ($p > 0.05$) in the group with and without adenomyosis. Breast cancer rate in the group with adenomyosis was significantly ($p < 0.05$) lower than the group without adenomyosis. The rate and distribution of previous uterine surgery in the group with and without adenomyosis did not differ significantly ($p > 0.05$). The complication rate and distribution did not differ significantly ($p > 0.05$) in the group with and without adenomyosis. The most common

complaint in symptomatic adenomyosis was abnormal uterine bleeding, and 270 patients (59.2%) had bleeding.

Conclusion: In our study, when the groups with and without adenomyosis were compared in the hysterectomy material, a significant difference was found in terms of mean age, gravida, and parity. It is obvious that endometrial trauma plays a role in the pathophysiology in adenomyosis, and conditions that may cause endometrial trauma (gravide, parity, abortion) were found to be statistically significantly higher in the adenomyosis group. The most common pathology accompanying adenomyosis was observed as leiomyoma. The least common accompanying pathology to adenomyosis was reported as salpingitis. When we look at the pathologies accompanying adenomyosis, we observed a higher rate of association of estrogen-dependent pathologies [leiomyoma (48.9%), benign ovarian masses (12.9%), endometrial polyps (9.5%), hyperplasia and endometriosis (7.5%)].

KISALTMALAR LİSTESİ:

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

JZ: Junctional Zone

TIAR: Tissue Injury and Repair

mTOR: mechanistic Target of Rapamycin

EMT: Epithelial to Mesenchymal Transition

WNT: Wingless and Int-1

ART: Assisted Reproductive Technology

SGA: Small for Gestational Age

TVUS: Transvaginal Ultrasonography

TAUS: Transabdominal Ultrasonography

2D TVUS: Two-dimensional Transvaginal Ultrasonography

3D TVUS: Three-dimensional Transvaginal Ultrasonography

MUSA: Morphological Uterus Sonographic Assessment

Lng-RİA: Levonorgestrelli rahim için araç

UAE: Uterin Arter Embolizasyonu

HIFU: High Intensity Focused Ultrasonography

RESİMLER

Resim 1: Leiomyom ve adenomyozisin histopatolojik incelemesi.....	7
Resim 2: Leiomyom ve adenomyozisin histopatolojik incelemesi.....	8
Resim 3 - 4: Adenomyozis olgusunda kalınlaşmış JZ'un MR görüntüsü.....	9
Resim 5: Adenomyozis ultrason görüntüsü ve 'Soru İşareti' bulgusu.....	10
Resim 6: Adenomyozis ultrason görüntüsü ve 'myometrial kistler'.....	11
Resim 7: Ultrason eşliğinde yapılan elastografide Adenomyozis ve Adenomyoma görüntüsü.....	12

TABLolar

Tablo 1: Hastaların demografik verileri.....	17
Tablo 2: Benign endikasyonlarla yapılan histerektomi tipleri ve adenomyozis olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırması.....	18
Tablo 3: Adenomyozis olan ve olmayan hastaların yaş, gravida, parite, abortus ve ek hastalıklarının karşılaştırılması.....	19
Tablo 4: Adenomyozis olan ve olmayan hastalarda geçirilmiş uterin cerrahi ve menapoz durumunun kıyaslanması.....	20
Tablo 5: Adenomyozis olan ve olmayan hastalarda komplikasyonların karşılaştırılması.....	21
Tablo 6: Histerektomi endikasyonuna katkıda bulunan bazı hasta özellikleri.....	21
Tablo 7: Patolojisi adenomyozis gelen hastaların şikayetlerinin değerlendirilmesi.....	22
Tablo 8: Histopatolojisi adenomyozis gelen hastaların eşlik eden ek patolojilerin sıklığı.....	24

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Adenomyozis olan ve olmayan hastaların gravida ve paritelerinin kıyaslanması.....19
- Şekil 2:** Histerektomi endikasyonuna katkıda bulunan bazı hasta özellikleri.....22
- Şekil 3:** Patolojisi adenomyozis gelen hastaların şikayetlerinin değerlendirilmesi.....23
- Şekil 4:** Histopatolojisi adenomyozis gelen hastaların eşlik eden ek patolojilerin sıklığı.....24

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adenomyozis, myometrium kaynaklı benign jinekolojik bir hastalıktır. Adenomyozis'te myometriumda hipertrofik ve hiperplastik düz kas hücreleri ile çevrili endometrial glandlar ve stroma bulunur (1). Adenomyozis klinik bir tanı olmakla birlikte, kesin tanısı histopatolojik olarak konulan bir hastalıktır (2). Adenomyozisin görülüş sıklığına ilişkin kesin rakamlar bilinmemektedir. Histerektomi spesimenlerinde en sık rastlanılan uterin patolojilerden biri olup, Leiomyom, Endometrial polip, ve hiperplazi gibi diğer patolojilerle sık birliktelik gösterir. Adenomyozis prevelansı, histerektomi sonrası histopatoloji sonuçlarını inceleyen çeşitli çalışmalarda %20 ile %70 arasında bildirilmiştir (3).

Adenomyozis'in etyolojisi net olmayıp, hastalığın gelişimi ile ilgili kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Günümüze kadar adenomyozis gelişimi ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Güncel olarak kabul gören görüş, hastalığın, endometriumun bazal tabakasının myometrium içerisine invajinasyonu sonucu oluştuğudur (4). Adenomyozis oluşumu ile ilgili başka bir teoride ise, myometriumda herhangi bir problem yoktur. Endometrium bazal tabakası myometrium içerisindeki lenfatik damarları takip ederek myometriuma invajine olmaktadır (5).

Adenomyozis sıklıkla asemptomatiktir. Bununla birlikte menoraji, disparoni ve dismenore, sık görülen semptomlardır. Semptomatik hastalar sıklıkla 40 yaşın üzerindedir (6). Adenomyozis tedavisinde hastanın yaşına, gelecekteki fertilitate isteğine bağlı olarak tedavi yaklaşımı belirlenir. Medikal tedavide non-steroid antiinflamatuvarlar, oral kontraseptifler, progestinler kullanılabilir. Histerektomi cerrahisi kesin tedavi yöntemidir (7).

Araştırmamız benign nedenlerle yapılan histerektomilerde Adenomyozis sıklığını ve Adenomyozis ile ilişkili klinik durumları saptamak için yapılmıştır. Adenomyozis tanısı nadiren preoperatif değerlendirmede konulabilir. Tanı, çoğunlukla histerektomi materyalinin histopatolojik olarak incelenmesiyle konur. Bu sebepten ötürü Adenomyozis şüphesi olan hastaların preoperatif değerlendirmede yapılan muayeneleri, görüntüleme teknikleri, ve hastaların anamnezlerine bağlı olarak önceden belirlenebilmesi tedavi başarısını arttırmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM VE PREVALANS:

Adenomyozis, sık görülen, benign karakterde uterusun myometriumuna ait bir hastalıktır. Endometrial bez ve stromanın, myometriumun derinliklerine yerleşmesiyle karakterizedir. Sıklıkla 4.ve 5. Dekatta izlenir.

Adenomyozis tanısını koymak zordur. Kesin tanısı histerektomi spesimenlerinin mikroskopik olarak incelenmesiyle konur. İnsidansı %20-%70 arasında değişir (3). Bu, büyük olasılıkla çalışmalardaki hasta seçiminden ve histopatolojide yapılan mikroskopik kesitlerin sayısındaki farklılıklardan meydana gelmektedir. Bununla birlikte histopatolojik tanı popülasyondaki adenomyozis prevalansını yansıtamaz. Ancak, Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrason gibi görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesiyle, normal bir popülasyondaki prevalansı öngörmek mümkün olmuştur.

Bir çalışmaya göre, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine giden kadınların yaklaşık % 20'sinde adenomyozisin ultrasonografik bulgularını bulmuştur(10). 61.516 hastanın katıldığı bir çalışmada adenomyozis prevalansı % 13 olarak bildirilmiştir (11).

2.2.PATOFİZYOLOJİ

Adenomyozis oluşumunu açıklayan birkaç teori mevcuttur. Bu teoriler, endometriozisteki patolojik olaylarla ortak noktalar bulduğundan, adenomyozisin sıklıkla endometriozis ile birlikte bulunması muhtemeldir.

2.2.1: Doku Hasarı ve Onarımı (TIAR: Tissue Injury And Repair)

Uterusun iç tabakasının (JZ: junctional zone), mikrotramvalara uğraması, ve bu tramvaların östrojen yardımıyla lokal olarak iyileşmesi (12) , ve yine östrojen etkisiyle uterustaki myozitlerin uyarılıp, artan uterin peristaltizme bağlı olarak JZ'da tekrardan tramva oluşturmasıyla oluşan kısır döngü şeklinde gelişir (13). Adenomyozisli kadınların adet kanında östrojen yüksekliği mevcuttur (14) ve hem lokal östrojen üretimi hem de östrojen reseptörlerindeki anormallikler adenomyotik

odaklarda izlenmiştir (15). Adenomyozis, JZ'ye zarar veren gebelik ve doğum sayısı, küretaj gibi durumlarla ilişkilidir. (16)

Ayrıca adenomyozis tipik olarak zamanla ilerlemektedir (10). Menstrüasyon sırasında hiperperistalsis ve aşırı intrauterin basınç nedeniyle JZ yaralanması bu ilerlemenin olası bir nedenidir (17). TIAR teorisi, elektron mikroskobu araştırmaları (18) ve MRG çalışmaları (19) tarafından desteklenmektedir.

2.2.2: Endometrial İnvazyon Teorisi:

Bu teori JZ boyunca, endometriumun, myometrium içine inavajinasyon yoluyla büyümesini tanımlar. Bu olayların gelişimini sağlayan faktörler, JZ'un eksikliği veya yokluğu (9,20), ayrıca pale cells (soluk hücre) varlığıdır.(18) Endometriyum ve myometriyumdaki genetik faktörler, ve çeşitli lokal faktörlerin de bu patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.(21) Bu lokal faktörler; mitokondrial disfonksiyon, mTOR ve östrojen sinyal yolları ve matriks metalloproteinazlardır.(22)

2.2.3: Kök Hücre Teorisi:

Endometriumdaki erişkin kök hücreleri varlığı ve bu erişkin kök hücrelerinin menstrüel siklus esnasında endometriumun yenilenmesinde rol oynadığı kanıtlanmıştır (23). Bazı yazarlar, adenomyozisin dolaşımdaki multipotent kök hücrelerden kaynaklanabileceğini belirtmektedir. Bu erişkin kök hücreler, kemik iliğinden ve diğer kaynaklardan gelebilir (23-26). Doku hasarı erişkin kök hücreleri aktive edebilir ve endometriyal kök ve progenitor hücreleri bozarak ektopik endometriyal implantlara ve ektopik gland oluşumuna neden olabilir (27, 28). Kök hücre teorisi, JZ ile herhangi bir bağlantı veya myometriyal invazyon belirtileri olmaksızın myometriyumun dış kısmında bulunan adenomyom vakalarını açıklayabilir.

2.2.4: Epitelden Mezenkime Geçiş (EMT)

Epitelden mezenkime geçiş (EMT) embryonik dönemde çeşitli dokuların gelişimine yardımcı olan ve yetişkinlerde uterus ve overlerde yara iyileşmesi ve diğer çeşitli olaylara katkıda bulunan bir sũreçtir..Hũcreler arası adezyon kaybı ve artmış hũcre mobilitesine bağlı olarak gerçekleşir (29). İşlevini kaybetmiş bir EMT kanser gelişiminde ve adenomyozis gelişiminde rol oynayabilir (30,31). Adenomyoziste yũksek β -Katenin seviyeleri, Wnt yolağının aktivasyonu ile sonuçlanabilir, bu da uterusu EMT'nin anormal aktivasyonuna yol açaabilir (30). EMT östrojen tarafından da indũklenebilir ve EMT belirteçleri insan doku örneklerinde 17beta-östradiole yanıt olarak görũlebilir (13).

2.3.SEMPTOMLAR

Etkilenen kadınların yaklaşık %70-95'i Adenomyozis belirtileri gösterir ve ana semptomlar dismenore ve menorajidir. Yaş, parite ve geçirilmış uterin cerrahi prosedũrler semptomların ortaya çıkması ve yoğunluğu ile ilişkilidir Adenomyozis'teki ultrasonografik özelliklerin sayısı arttıkça, semptomların şiddeti de artar, bu da morfolojik değişikliklerin ilerlemesinin semptomların ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösterir. Adenomyozis sıklıkla myomlar ve endometriozis ile birlikte bulunur. Dismenore, adenomyozis ile yakın ilişkilidir, kronik pelvik ağrı ise endometriozis ile yakın ilişkilidir. Myomların ise dismenoreye neden olmadığı dũřũnũlmektedir. Menoraji ve bası semptomları myomlar ve adenomyozis ile eşit derecede ilişkilidir (32 -37).

Adenomyozisli kadınlarda daha yũksek frekanslı, normal uterin peristaltizmi bozan dũzensiz uterus kasılmaları da ağrı ve kanama artışına katkıda bulunur (38-40). Menstrũasyon esnasında uterin kavite içindeki basınç, dismenoreli kadınlarda daha yũksektir, bu da iskemi ve ağrıya ve muhtemelen JZ' un oto-travmatizasyonuna katkıda bulunur (17).

Bazı yazarlar, doğum veya uterusu yœnelik başka bir travmanın denervasyona yol açağını ve daha sonra uterin istmusta bozulmuş bir re-innervasyona ve bunun adenomyozis için ağrı nedeni olduğunu öne sũrdũler (41,42). Bazı çalışmalar, uterus lezyonlarında sinir liflerinin daha fazla bulunması ile ağrı arasında bir bağlantı

olduğunu savunur (43, 44), ancak sinir lifleri ile ağrı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (45).

Adenomyozisli kadınlarda, dismenore ve ağrı ile ilişkili diğer moleküler faktörler; oksitosin reseptörlerinin daha yüksek yoğunluğu (39, 46), proanjiyojenik faktörler (47) ve CD56'dır. CD56, sinir dokularında, nöroendokrin dokularda ve tümörlerde eksprese edilen bir proteindir ve sinir liflerinin ve nöroendokrin tümör metastazlarının büyümesinde ve artmasında önemli bir rol oynar (48).

Adenomyozisli kadınların yaklaşık üçte biri, pollaküri, noktüri veya dizüri gibi alt üriner sistem semptomları gösterir ve bu semptomlar, büyümüş bir uterusu ve menorajisi olan kadınlarda daha sıklıkla görülür (49, 50). Ayrıca bir çalışmada adenomyozisli kadınların %26'sında üriner inkontinans izlenmiştir (50). Disparoni, kronik pelvik ağrı ve bel ağrısı endometriozis varlığından bağımsız olarak adenomyozis ile ilişkilidir (33, 35, 37).

Adenomyozisli hastalarda, irritabl barsak sendromuna benzer ağrı semptomları olabilir. Bu semptomlar, adenomyozisin neden olduğu, çevredeki organları etkileyen enflamatuar süreçlerle açıklanabilir (51) ve adenomyozise benzer bir durum olan endometriozis için kapsamlı olarak tanımlanmıştır (52).

Semptomatik adenomyozisi olan hastalar, kontrol gruplarına göre daha düşük yaşam kalitesi skorları sergilemektedir (50). Ayrıca semptomatik adenomyozisli hastalarda depresyon riski daha yüksektir (53).

Adenomyozis ile ilişkili jinekolojik olmayan komorbidite hiperlipidemi, tiroid kanseri ve endometriyal kanserdir (54), ancak bu alanda araştırma eksikliği vardır (11). Endometriozis ve adenomyozis birçok ortak özelliği paylaştığından, bu durumlarda benzer komorbiditelerin bulunması muhtemeldir (55).

2.4.DOĞURGANLIK ÜZERİNE ETKİLER

Tanının ancak histopatolojik olarak doğrulanması, ve bu konudaki çalışmaların çelişkili sonuçlar içermesi, adenomyozisin doğurganlık üzerinde hiçbir etkisi olmadığı iddialarına yol açmaktadır (56). Ancak Adenomyozis'in doğurganlık üzerindeki olumsuz etkisine dair hem klinik hem de epidemiyolojik kanıtlar olduğu için bu iddialar problem yaratmaktadır (57).

Yardımcı üreme teknikleri (ART) arayan adenomyozisli kadınların çok olması, adenomyozisin doğurganlık üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunun açık

bir göstergesidir (58). Optimal olarak, adenomyozisin nasıl geliştiğini, doğurganlığı ve doğumu nasıl etkileyeceğini incelemek için kadınları ergenlikten menopoza kadar takip eden geniş bir prospektif kohort çalışması yapılmalıdır.

Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz, ART uygulanan kadınlarda adenomyozis varlığının düşük riskini iki katından fazla artırdığı ve canlı doğum şansını azalttığı sonucuna varmıştır (59). İmplantasyon oranı ve klinik gebelik oranı da olumsuz etkilenmiştir. Bu da daha önceki bir incelemenin sonuçlarını doğrulamaktadır (60). Ancak yardımcı üreme teknikleri uygulanan kadınlar üzerinde yapılan çalışmaya göre ultrasonla tanı konulan asemptomatik adenomyozisin canlı doğum oranına olumsuz etkisi olmamıştır (61). Ancak bu çalışmanın sınırlaması, adenomyozisin en major bulgusu olan anormal uterin kanamaya sahip olan kadınların çalışmaya dahil edilmemesidir. Ayrıca, ultrasonografik veriler eşliğinde tanı konulmasında bu çalışmanın bir sınırlamasıdır. Bu nedenle, bu çalışmadaki kadınların büyük bir kısmında gerçekten adenomyozis olmaması çok muhtemeldir.

Literatürde adenomyozisin infertiliteyi nasıl etkilediğine dair farklı olası mekanizmalar tartışılmıştır. Artmış uterin peristaltizmi, spermin ve ayrıca embriyonun taşınmasında bozulmaya neden olarak hem düşük fertilizasyon hem de düşük implantasyon oranlarına yol açabilir (62). Ayrıca, endometriyumdaki inflamasyon, implantasyon için olumsuz ortam hazırlayabilir (63).

Yakın zamanda yayınlanan çalışmalar, adenomyozisin hamilelik ve doğum sırasında önemli risk faktörleri oluşturabileceğini doğrulamaktadır. Endometriyum, myometriyum, plasenta ve fetal membranları etkileyen hormonal ve inflamatuvar faktörler; preeklampsi, preterm eylem, erken membran rüptürü, antepartum ve postpartum kanama ve plasenta previa riskini artırmaktadır (64).

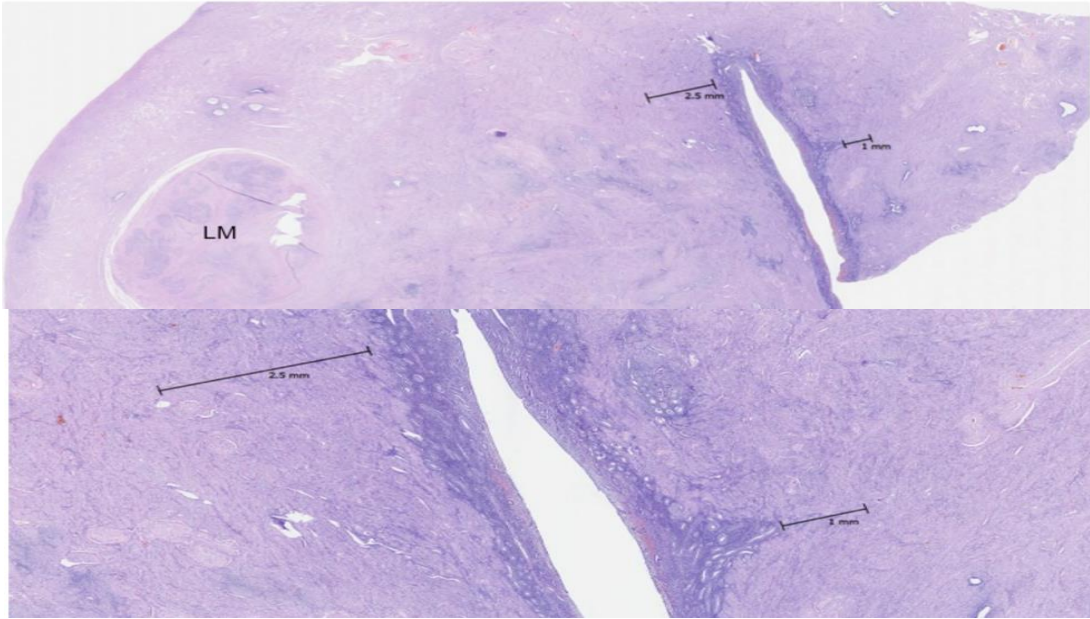
Toplam 2.517.516 kadının dahil olduğu 21 çalışmanın metaanalizinde, hem preterm eylem hem de gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) doğum riski, adenomyozisi olmayan kadınlara kıyasla üç katından fazlaydı. Bu sebeple adenomyozisi olan gebe kadınların daha yakından izlenmesi önerilmektedir (65). Ayrıca, bir vaka kontrol çalışmasında preeklampsi, anormal plasental yerleşim ve erken doğum için artmış bir risk bulunmuştur (66).

2.5.TANI

Adenomyozis klinik bir tanı olup kesin tanısı, histopatoloji ile konur. Görüntüleme yöntemleri tanıya yardımcıdır. Ancak görüntüleme yöntemleri kesin tanı koydurmaz.

2.5.1. Histopatoloji:

Uterus duvarı içindeki ektopik bezlerin mikroskopik görülmesi, adenomyozis varlığını doğrulamanın en kesin yoludur. Bu nedenle histoloji, tanının altın standardı olarak kabul edilir. Bununla birlikte, histopatoloji için belirli ilgili sınırlamalar vardır. Endometrial-myometriyal bileşke düz olmadığından ve endometriyumda bazal lamina bulunmadığından, spesimenlerde nerenin normal endometriyumun bir parçası ve nerenin ektopik olduğu her zaman net değildir.



Resim 1: Leiomyom ve adenomyozisin histopatolojik incelemesi Resim 2: Leiomyom ve adenomyozisin histopatolojik incelemesi; penetran bez yapıların basal tabakanın 1 ila 2.5 mm altında veya toplam myometrial kalınlığın %25'inden fazla derin penetran bez yapıları bulunması adenomyozis olarak tanımlanır.

Adenomyozis olarak tanımlanabilmesi için ektojik bezlerin bazal tabakanın, en alt bezlerinden daha derinde yer alması gerektiği yaygın olarak kabul edilmektedir(67). Ayrıca adenomyozis ve endometriozis hücreleri ektojik endometriumdan farklı moleküler özelliklere ve alışkanlıklara sahip olsalar bile mikroskopi ile ayırt edilemezler. Bu nedenle sadece uterusun subseröz tabakasında bulunan endometriyal bezler, kimileri tarafından istilacı endometriozis, kimileri tarafından ise adenomyozis olarak tanımlanır. Benzer problem, derin infiltratif endometriozis ile servikal adenomyozis ayırıcı tanısında da mevcuttur(68).

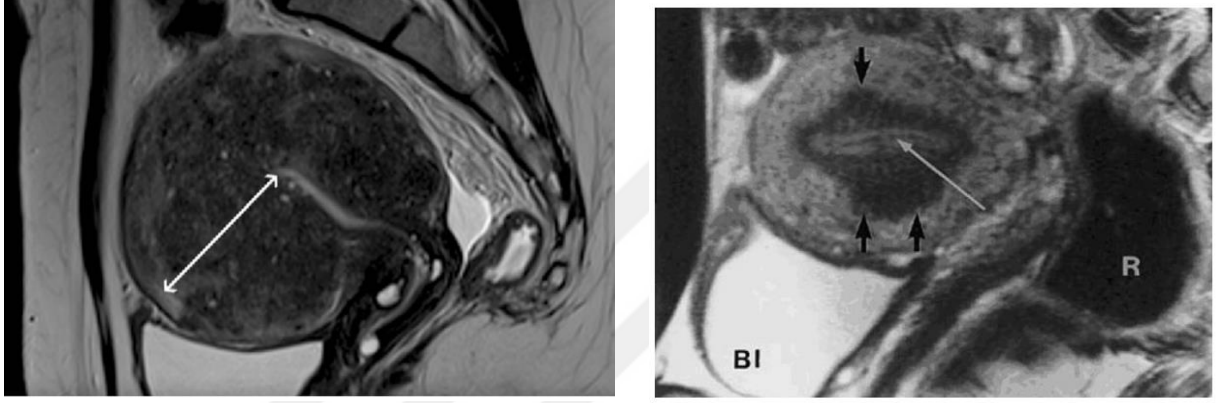
Histopatolojik incelemenin sensitivite ve spesifitesi, örneğin ne kadar kapsamlı incelendiğine de bağlıdır.

Korpus uteriden alınan mikroskopik kesit sayısı ne kadar yüksekse, tanı o kadar hassas olacaktır.

2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Adenomyozisin MRG'deki tanısız özellikleri doğrudan veya dolaylı işaretler olarak sınıflandırılabilir. Doğrudan işaretler, ektojik adenomyotik bezler (myometriyal kistler) veya adenomyozisin invazyonu nedeniyle JZ' un iç sınırdaki düzensizliklerini gösteren myometrium veya JZ'daki yüksek yoğunluklu sinyal alanlarıdır ("parmak benzeri işaretler"). JZ'un dış sınırındaki düzensizlikler (JZ'un fokal kalınlaşması) doğrudan adenomyozisin invazyonundan kaynaklanabilir, ancak bazen adenomyozise karşı dolaylı olarak fokal kalınlık artışına neden olabilir (69). Myometriumdaki yaygın veya sınırlı düşük sinyal içeren alanlar, adenomyozis dokusunu çevreleyen kas tabakalarının hipertrofisi ile birlikte adenomyomu tanımlar. Myom olmadan global olarak büyümüş uterus veya uterus duvarlarının asimetrik kalınlaşması gibi dolaylı belirtiler, reaktif kas hipertrofisinin sonuçlarıdır (69,70). MRG'nin, adenomyozisi direkt olarak göstermede spesifitesi yüksektir. Yüksek rezolüsyonlu MRG ile de sensitivitesi artar (71). JZ'un

düzensizliklerine benzeyen fizyolojik kasılmalar, hormon tedavileri ve fibroidler nedeniyle JZ'daki değişiklikler MRG'de adenomyozis tanısını zorlaştırmaktadır (72). MRG'nin ultrasona göre avantajı, myom varlığında bile uterusu ve özellikle JZ'ü ayrıntılı olarak gösterebilmesidir. Ayrıca yeni MRG sistemlerinde, çok yüksek çözünürlükler elde edilmesiyle, küçük adenomyozis odakları bile görülebilmektedir. Ancak MRG'nin adenomyozis açısından iki sınırlaması vardır: Birincisi, adenomyozis'in görüntülemesi, jinekolojik görüntülemeye uzman bir radyolog tarafından yapılmalıdır. İkincisi ise, MRG'nin yüksek maliyeti, ve ultrasona oranla daha kısıtlı erişim olmasındandır (71).



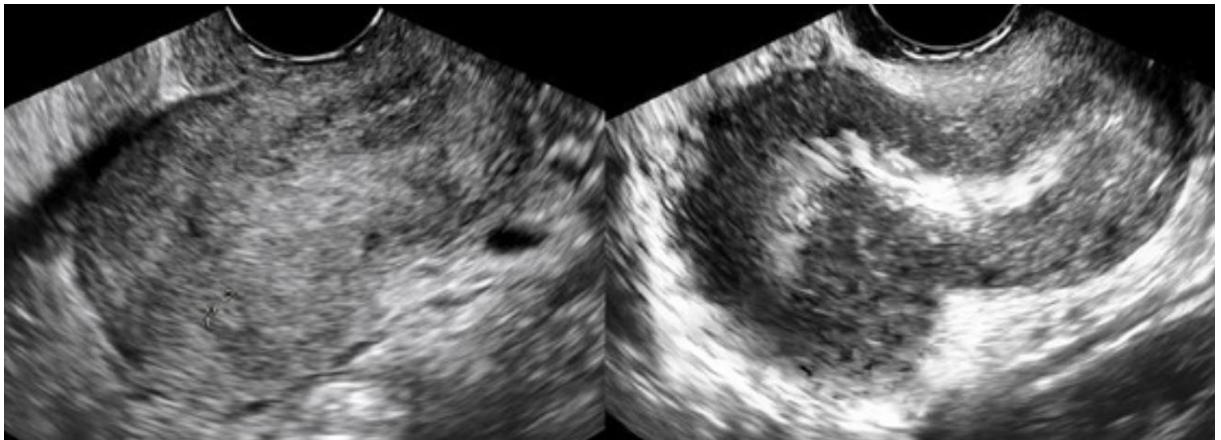
Resim 3 ve Resim 4: Adenomyozis olgusunda kalınlaşmış JZ'un MR görüntüleri. (Bl:mesane, R:rektum)

TVUS'de olduğu gibi MRG'de de adenomyozis tanısı için tanı kriterleri daha önce yayınlanmış çalışmalarda farklılık göstermekte ve aynı değerlendirilen özelliklerin tanısal doğruluğu da değişkenlik göstermektedir (69-73). MRG'de adenomyozis bulgularını doğrulamak için histopatolojinin olmaması nedeniyle net sınırlama vardır ve MRG'nin tanısal doğruluğunu prospektif olarak araştıran ve tanıyı histopatolojik olarak doğrulayan sadece üç çalışma vardır (70). MRG ile adenomyozis teşhisi için en önemli tanımlanan işaret, maksimum JZ kalınlığının $\geq 12\text{mm}$ ($JZ_{\text{max}} \geq 12\text{mm}$) olmasıdır. Adenomyozis tanısında birincil kriter olarak klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (68, 69). Ayrıca, JZ'un çeşitli araştırma grupları ve klinik departmanlar tarafından farklı şekillerde ölçüldüğü görülmektedir ve bu da bu işaretin güvenilirliğini sınırlamaktadır.

2.5.3. Ultrasonografi

Hem transvajinal (TVUS) hem de transabdominal ultrason (TAUS) adenomyozis tanısı için uygundur, ancak TAUS'un çözünürlükte sınırlamaları vardır, bu da iyi bir spesifite, ancak düşük sensitivite ile sonuçlanır ve bu nedenle mümkün olduğu durumlarda TVUS her zaman yapılmalıdır (71).

Bir meta-analizde, 2D TVUS için sensitive %83,8 ve spesifite ise %63,9 olarak hesaplandı. 3D TVUS için sensitivite ve spesifite sırasıyla %88.9 ve %56.0'dır (74). Ultrasonda adenomyozis için tanı işaretleri arasında globüler olarak büyümüş bir uterus (myomlara bağlı olmadan), myometriyal anekoik alanlar (kistler), duvar asimetrisi, JZ'un invazyonu ve düzensizlikleri, JZ'un kalınlaşması, uterus gerilmesine bağlı "soru işareti işareti", yaygın vaskülarizasyon ve hiperekoik myometriyal adacıklar yer alır (75). Adenomyozisin ultrasonla görüntülenmesindeki zorluk, en spesifik belirtilerin çok yaygın olmaması ve en yaygın belirtilerin çok spesifik olmamasıdır ve bu da muayeneyi yapan kişiye bulguları değerlendirmede zorluk yaratır. Bu sebepten ultrason değerlendirmesinde deneyim, adenomyozis teşhisinde faydalıdır (76). Aynı zamanda, adenomyozis tanısı için kaç ultrason bulgusunun bulunması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Adenomyozisin terimleri veya tanımı üzerinde de, son on yılda yapılan birkaç önerme olsa da, oybirliğiyle yapılmış bir sınıflandırma veya anlaşma yoktur (71, 77, 78). TVUS ile adenomyozis teşhisi için terimler ve tanımlar üzerinde bir fikir birliğini öneren iki yayın yakın zamanda Morfolojik Uterus Sonografik Değerlendirme (MUSA) grubu tarafından yayınlanmış ve kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır (75, 78) ve bir sınıflandırma bulmaya en yakın olanı budur.



Resim 5: Adenomyozis ultrason görüntüsü ve 'Soru İşareti' bulgusu.



Resim 6: Adenomyozis ultrason görüntüsü ve ‘ Myometrial Kistler’.

2.5.4. Histeroskopi, Laparoskopi, ve Biyopsiler:

Adenomyozis uterus içinde intramural yerleşimli olduğundan, adenomyozisin uterus iç kısmından veya karın boşluğundan direkt olarak görülmesi mümkün değildir (77). Adenomyozisin neden olduğu değişiklikler gözlenebilir ancak hem spesifitesi hem de sensitivitesi çok düşüktür (79). Histeroskopi sırasında hipervaskülarizasyon, çilek deseni görünümü, endometriyal defektler ve submukozal hemorajik kistler gibi endometriyal değişiklikler adenomyozisi düşündürür, ancak aynı zamanda çeşitli başka durumlar için de geçerlidir (79). Histeroskopi teşhis koymaktan ziyade kistik adenomyozisi tedavi etmek için terapötik bir araç olarak daha uygundur (80).

Laparoskopi sırasında, adenomyozis varlığında uterus genişlemiş ve yumuşak görünebilir, ancak bu çok spesifik olmayan ve subjektif bir işarettir. Bununla birlikte, tanı ameliyat kararını etkileyebileceğinden, klinisyenler tercihen adenomyozis tanısını laparoskopiden önce hedeflemelidir.

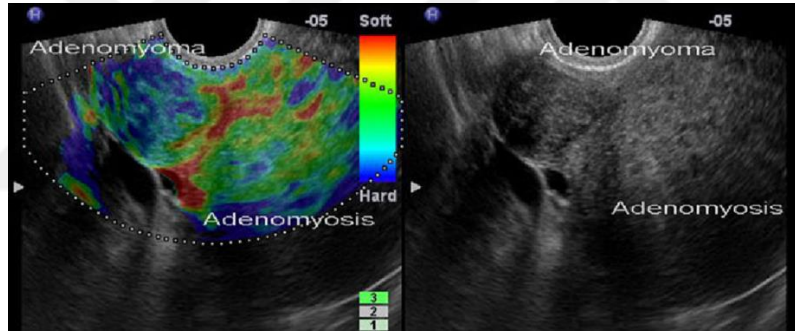
Myometriyum biyopsileri, hem MRG hem de TVUS'tan daha düşük bir tanısal kalite göstermiştir. Adenomyozis için diagnostik biyopsiler hakkında yayınlanmış önceki çalışmalar homojen olmayan çalışma popülasyonlarına, net olmayan seçim kriterlerine sahiptir ve biyopsileri almanın farklı yollarını (histeroskopik, transabdominal, laparoskopik veya histerektomi sonrası numuneden) tanımlar, bu nedenle bunların genel doğruluğunu belirlemek zordur (81, 82).

2.5.5. Elastografi

Elastografi, dokunun sertliğini gösterir. İlgili organa ultrason probu ile basınç uygulanır ve basınca bağlı deformasyondaki değişiklik hesaplanır ve renk kodlanır,

görselleştirilir. TVUS muayenelerini gerçekleştirecek gözlemciler arası anlaşma ile, uygulanması kolay ve az zaman alan bir prosedür olarak tanımlanmaktadır (83). Mevcut çalışmaların sonuçları umut vericidir. Acar ve ark. 109 kadının dahil olduğu bir çalışmada, strain (kompresyon) elastografi ile adenomyozisi tanımlamak için %90'lık bir sensitivite ve %93'lük bir spesifisite bulmuştur, ancak çalışma geriye dönüktür ve büyük olasılıkla bir seçim yanlılığına sahiptir (84). Stoelinga ve ark. prospektif bir çalışmada shear wave(dinamik) elastografi kullanarak fibroidler ve adenomyozis arasında iyi bir ayırım gösterdi, ancak diğer klinisyenler tarafından uygulanabilecek adenomyozis için standart değerleri bulmak zor idi (85).

Elastografinin bildirilen bir sınırlaması, kurulum ve standart değerlerin farklı üreticilerde farklı olmasıdır. Ayrıca, strain (kompresyon) elastografisi dokuyu yalnızca 3 cm derinliğe kadar değerlendirebilir, bu sebepten ötürü büyük uterusları değerlendirmede zorlanır (85). Genel olarak, elastografi, adenomyozis teşhisi için umut verici, ancak tamamlayıcı bir ultrason aracı gibi görünmektedir.



Resim 7:Ultrason eşliğinde yapılan elastografide Adenomyozis ve Adenomyoma görüntüsü

2.6.TEDAVİ

Adenomyozis ile başvuran kadınlara önerilmesi gereken tedavi türü, kadının yaşam durumuna ve şikayetlerine bağlı olacaktır: Ağrı, kanama, infertilite, kitle ile ilgili sorunlar veya bunların kombinasyonu olabilir. Uterusun korunması ve/veya ileride çocuk sahibi olma isteği de tedavi seçiminde önemlidir.

2.6.1. Histerektomi

Adenomyozisin en etkili ve kesin tedavisi histerektomidir ve dismenore, ağır kanama/anemi, bel ağrısı, yayılan ağrı ve adenomyozisin neden olduğu alt üriner sistem semptomlarını tedavi eder. Bazı yazarlar, subtotal histerektomi uygularken servikal

stumpf veya rektovajinal septumda adenomyozis ve endometriozis nüksü olabileceğini belirtmişlerdir (86).

Adenomyozis varlığında serviksin alınması veya bırakılması açısından kesin bir kanıt yoktur, ancak servikal stumpftan siklik kanama riski, servikal palpasyonla ilişkili ağrı varlığı veya eşlik eden derin infiltre endometriozis varlığı gibi durumlar varlığında yapılacak histerektominin tipi önem arz eder (87).

2.6.2. Konservatif Cerrahi (Adenomyomektomi)

Dirençli veya uzun süreli tıbbi tedaviye uygun olmayan hastalar ve fokal adenomyomu olan hastalar konservatif cerrahi için en uygun olanlardır. Adenomyotik dokunun çıkarılmasının kadınların %75'inde dismenoreyi iyileştirebileceği, ancak takip aralığına bağlı olarak nüks oranının %50'ye kadar çıkabileceği gösterilmiştir (88). İki farklı meta-analizde konservatif cerrahiden sonra fertilitede iyileşme olduğuna dair bir kanıt olmadığı ve adenomyomektominin öncelikle semptomların giderilmesi için ve sadece kontrollü çalışmalarda yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır (88, 89).

Adenomyozisin laparoskopik veya açık olarak çıkarılması için çeşitli cerrahi teknikler gösterilmiştir ve bunların tümü cerrahi beceri ve deneyim gerektirir (90). Adenomyozisin konservatif cerrahisinin myomektomiye kıyasla zorluğu, adenomyozisin sınırlarının belirsiz olması ve kapsülü olmamasıdır, bu da rezeksiyon sırasında ne kadar dokunun çıkarılacağını ve organdaki oryantasyonu zorlaştırır. Ayrıca, normal myometriyum veya myomlara kıyasla adenomyozisin artan vaskülarizasyonu, daha fazla kan kaybı ve ameliyatın artan zorluk derecesi ile sonuçlanır. Geride kalan myometrial doku hala adenomyozis içerebilir. Ayrıca myometrial skar dokusu doğum ağrılarına dayanacak kadar güçlü olamayabileceğinden adenomyozis için daha önce konservatif cerrahi geçirmiş kadınlara, gebeliğin çeşitli haftalarında elektif sezaryen ile doğum yapılması önerilmektedir (91). Adenomyomektomiyi takiben spontan uterus rüptürü ikinci trimesterden itibaren bildirilmektedir ve adenomyomektomi sonrası azalan uterus duvar kalınlığı ile ilişkili görünmektedir (92). Yapılan çalışmalar küçük olduğundan ve çoğu cerrah önceki adenomyomektomiden sonra elektif sezaryen önerdiğinden, adenomyomektomi sonrası uterus rüptürü riski kesin olarak belirlenmemiştir.

2.6.3. Medikal Tedavi

Adenomyozis tedavisi için mevcut ilaç tedavisi ve tedavi kılavuzu yoktur. Önceki çalışmalar tıbbi tedavinin ağrı, anormal uterin kanama ve infertilite gibi semptomları iyileştirebileceğini göstermiştir (93). Mevcut tıbbi seçeneklerin hiçbiri tedavi sırasında gebe kalmaya uygun değildir ve gebelik istemi olan kadınlar sadece ağrı kesicilerle tedavi edilebilir.

Medikal tedavi ajanları adenomyozisin patogenezindeki mekanizmaları hedef alır. Bunlar; seks steroid hormon reseptörlerinde ve işlevinde anormallikler, bozulmuş apoptoz ve artan inflamasyondur. Levonorgestrelli rahim içi araç (Lng-RİA) adenomyozisli kadınlarda ağrı, menoraji, üriner semptomlar ve disparoninin azalmasına katkıda bulunur, uterus hacmini ve JZ kalınlığını azaltır (94). Levonorgestrelin etkisi, östrojen reseptörlerinin down-regülasyonunun neden olduğu adenomyotik lezyonların küçülmesi ve östrojen tarafından daha fazla stimülasyonun önlenmesi yoluyla (95). Lng-RİA çok az yan etki gösterir ve iyi tolere edilir, ancak daha genç nullipar kadınlarda uterin kavite çok küçükse ağrı semptomlarına yol açabilir (96).

Kombine oral kontraseptifler ağrıyı hafifletebilir ve menorajiyi iyileştirebilir, ancak içinde bulunan östrojen bileşeninin bazı kadınlarda adenomyozis proliferasyonuna katkıda bulunup bulunmadığı net olmadığından, bu nedenle Lng-RİA'dan sonra ikinci seçenek olması gerektiği tartışılmaktadır (99). Adenomyozis tedavisinde Lng-RİA, endikasyon dışı kullanılsa bile kadın tolere ediyorsa ve iyi semptom kontrolü sağlıyorsa Lng-RİA önerilir (93).

Dienogest, danazol ve noretindron asetat gibi progestinlerin antiproliferatif ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle bu ajanların başlıca ağrıyı kontrol etmek için adenomyozisin tıbbi tedavisinde kullanılması önerilmektedir (98, 99). Bu aynı zamanda inflamasyonu, dismenore ve menorajiyi kontrol eden ve hormon içermeyen non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) için de geçerlidir ve hormonal tedavinin olumsuz yan etkilerini yaşayan kadınlar için olası seçeneklerdir (100, 101).

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları, adenomyozisli hastalarda apoptozu indükleyerek, neoanjyogenezini inhibe ederek ve inflammatuar süreçleri azaltarak ağrı ve menorajiyi etkili bir şekilde azaltır (102). Uterus volümünü azaltılabileceğinden GnRH analogları doğurganlığı olumlu yönde etkiler (103). GnRH analogları sıcak basması, kemik mineral yoğunluğunun azalması, baş ağrısı ve ruh hali

değişimleri gibi önemli yan etkileri olduğundan uzun süreli tedavi açısından uygulanabilirliği tartışmalıdır.

Diğer ilaçlar, adenomyozis tedavisi için pilot çalışmalarda veya diğer küçük çalışmalarda denenmiştir. Bunlar selektif progesteron reseptör modülatörleri (104), aromataz inhibitörleri (105), valproik asit (106), bromokriptin (107) ve antiplatelet tedavisidir (108). Bu ilaçların etkinlikleri tartışmalıdır.

2.6.4. Girişimsel Tedavi Seçenekleri:

Uterin arter embolizasyonu (UAE), radyofrekans ablasyon ve yüksek şiddetli odaklı ultrason (HIFU), adenomyozisli kadınlarda uterus koruyucu, girişimsel tedavi seçenekleri olarak tanımlanmaktadır. Hepsi ağrıyı ve menorajiyi azaltır, ancak doğurganlık üzerindeki etkisi nihai olarak henüz belirlenmemiştir (89, 109).

HIFU ile tedavi edilen kadınlar, doğurganlığın iyileştirilmesinin sağlanabileceğini gösteren yüksek gebelik ve canlı doğum oranları göstermektedir. UAE ve radyofrekans ablasyonu için gebelikte ciddi komplikasyonlar bildirilmiş, ancak HIFU için bildirilmemiştir. HIFU tedavisi çok iyi bir güvenlik profiline sahiptir, ve bacak ağrısı, cilt yanıkları nedeniyle takip gerektiren komplikasyonlar yalnızca %0.3 olarak bildirilmiştir. Barsak yaralanmaları %0,05 insidansla tanımlanmaktadır. Karın ve bel ağrısı, vajinal akıntı HIFU'nun sık görülen yan etkileridir ve kadınların en az %40'ında görülür. HIFU tedavisi ile dismenorede etkili azalma birkaç yıl sürebilir (109-112).

UAE, uterus hacmini ortalama olarak yaklaşık %25 oranında azaltır ve adenomyozisli kadınlarda dismenore ve menorajiyi için başlangıçta etkilidir, ancak hastaların yarısında semptomların 12-40 ay içinde geri gelmektedir. Genç yaşta ve yaygın hastalığı olanlarda UAE tedavisinin başarı şansı düşmektedir. UAE tedavisinin gebelik ve doğum üzerindeki olumsuz etkilerinin belgelenmesi nedeniyle bu girişimsel tedavi seçeneği gebelik istemi olan adenomyozisli kadınlara önerilmemektedir (111).

Radyofrekans ablasyonu adenomyozis semptomlarını azaltmakta olup, yaklaşık %20'sinde yeniden müdahale ihtiyacı ve intrauterin adezyon riski sınırlamaları temsil etmektedir (113). Radyofrekans ablasyonla ilgili bu konuda çok az çalışma olması nedeniyle uygulamanın etkinliği ve uzun dönem etkiler açısından kanıt eksikliği mevcuttur.

3. MATERYAL VE METOD

Ocak 2016 - Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde benign nedenlerle histerektomi yapılan 1735 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastanemiz etik kurulundan 06.07.2020 tarihli 282 sayılı onay alındı.

Hastalara ait veriler hasta dosyalarının ve hastane elektronik bilgi sisteminin retrospektif olarak taranması ile elde edildi. Hasta yaşı, hasta anamnezleri, hastaların demografik verileri, adenomyozise eşlik eden patolojiler, operasyon endikasyonları, jinekolojik olmayan bazı ek hastalıklar dahil edildi. Malignite nedeni operasyon olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Adenomyozis, histopatolojik olarak myometriyumun düz kasına endometrial stroma ve glandüler dokunun 2.5mm – 8mm arasında invaze olması olarak tanımlanmıştır.

Histerektomi yapılan hastaların operasyon endikasyonları aşağıda verilmiştir. Bu endikasyonlar; leiomyom, anormal uterin kanama, desensus uteri, adneksiyel kitle, endometrial hiperplaziler (atipili ve atipisiz hiperplazi) , servikal displaziler, kronik pelvik ağrı ve pelvik absedir. Leiomyomlar uterusun myometriyumunu kaynaklı düz kas tümörleridir. Ağrı, kanama, gibi semptomlara yol açabilirken ayrıca asemptomatikte seyredebilir. Leiomyomu olan hastalara histerektomi kararı verilirken hasta yaşı, leiomyomların boyutu, sayısı, semptomatik olması göz önünde bulundurulmuştur. Anormal uterin kanamalar, uterus kaynaklı olan, düzen, miktar, sıklık veya süre açısından anormal olan ve gebelikle ilişkisi olmayan kanaması olan hastalara anormal uterin kanama tanısı kondu. Histerektomi yapılan anormal uterin kanaması olan hastalara LNG-Ria gibi medikal tedaviler denenmiş ve başarısız olmuştur. Endometrial hiperplazi, tanısı endometriyal örnekleme ile konmuştur. Tedavisinde bireyselleştirilmiş tedavi planlanmış, medikal tedaviye yanıtız hastalara histerektomi endikasyonu konmuştur. Kronik pelvik ağrı tanısı; 6 ay ve daha uzun süren pelvis bölgesinde ağrısı olan hastalara konmuştur

Dahil edilen jinekolojik olmayan ek hastalıklar içerisinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, ve meme kanseri mevcuttu. Hipertansiyon; sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı. Diabetes mellitus; ayrı günlerde yapılmış iki farklı kan tetkiklerinde glukozun 126mg/dl 'nin üzerinde olması olarak tanımlandı. Hiperlipidemi tanısı, kandaki lipit veya lipoproteinlerden tek bir çeşidinin veya hepsinin aynı anda anormal olması durumunda kondu.

İstatistiksel Yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların demografik verileri tablo 1'de verilmiştir. Toplam hasta popülasyonunun(n=1734) verileri alındığında, ortalama yaş 50.5±9.2 (ort±ss) olarak saptanmıştır. Ortalama gravida 3.92±2.57, ortalama parite 2,90±1,99 , ortalama sezaryen oranı 0.68±1.15 olarak bulunmuştur. Toplam hasta popülasyonu içinde jinekolojik olmayan ek hastalığı bulunan 660 (%38.1) hasta, geçirilmiş uterin cerrahi öyküsü bulunan 449 hasta (%25.9), premenapozal dönemde 655 hasta (%37.8), postmenapozal dönemde 1079 hasta (%62.2) mevcuttu.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s /n-%
Yaş		20,0 - 87,0	48,0	50,5 ± 9,2
Yıl	2016			361 20,8%
	2017			321 18,5%
	2018			421 24,3%
	2019			456 26,3%
	2020			175 10,1%
Gravida		0,00 - 17,00	3,00	3,92 ± 2,57
Parite		0,00 - 17,00	2,00	2,90 ± 1,99
Abortus		0,00 - 6,00	0,00	0,40 ± 0,84
Sezaryen		0,00 - 10,00	0,00	0,68 ± 1,15
NSD	(-)			628 36,2%
	(+)			1106 63,8%
Ek Hastalık	(-)			1074 61,9%
	(+)			660 38,1%
		<i>HT</i>		488 73,9%
		<i>DM</i>		266 40,3%
		<i>Meme Ca</i>		82 12,4%
		<i>Hiperlidemi</i>		25 3,8%
Geçirilmiş Uterin Cerrahi	(-)			1285 74,1%
	(+)			449 25,9%
		<i>C/S</i>		377 84,0%
		<i>Myomektomi</i>		89 19,8%
Menapoz	Premenopoz			655 37,8%
	Postmenopoz			1079 62,2%

Tablo 2’ de kliniğimizde benign endikasyonlarla yapılan toplam histerektomi sayısı ve tipleri verilmiştir. Yapılan toplam 1734 histerektominin 526’sında adenomyozis mevcut olup, geri kalan 1208 vakada adenomyozis yoktu. Adenomyozis olan hastaların 365’i (%69.4) abdominal histerektomi, 90’ı (%17.1) vajinal histerektomi, ve 71’i (%13.5) laparoskopik histerektomi geçirmiştir. Adenomyozis olmayan hastalardan 885’i (%73.3) abdominal histerektomi, 180’i (%14.9) vajinal histerektomi, 143’ü (%11.8) laparoskopik histerektomi geçirmiştir. Bu sonuçlara göre adenomyozis olan ve olmayan grupta yapılan histerektominin türü anlamlı fark göstermemiştir.

Tablo 2: Benign endikasyonlarla yapılan histerektomi tipleri ve adenomyozis olan ve olmayan hastalar arasındaki karşılaştırması.

	Adenomyozis (-)		Adenomyozis (+)		P
	n	%	n	%	
Operasyon					
TAH	885	73,3%	365	69,4%	0,999 ^{x2}
VH	200	16,6%	90	17,1%	0,830 ^{x2}
TLH	143	11,8%	71	13,5%	0,334 ^{x2}

^{x2} Ki-kare test

Adenomyozis olan grupta hastaların yaşı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Adenomyozis olan grupta gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Adenomyozis olan ve olmayan grupta sezaryen sayısı, normal doğum sayısı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3) (Şekil 1)

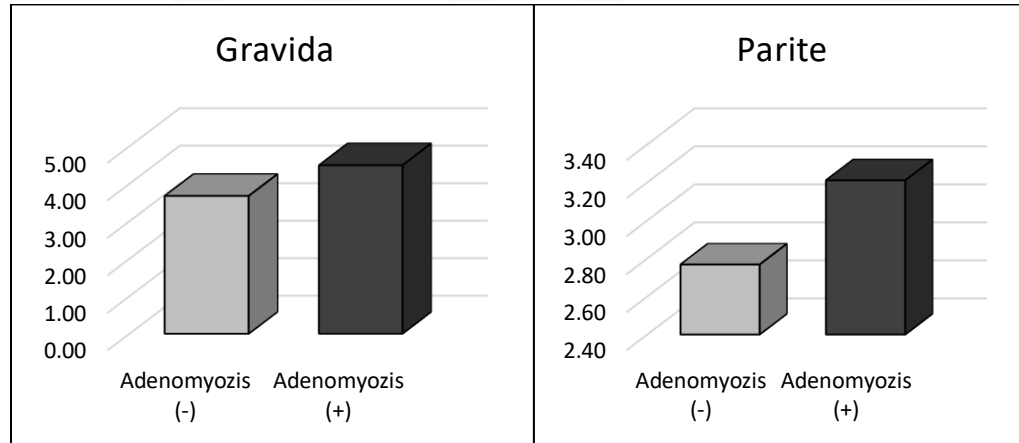
Adenomyozis olan ve olmayan grupta her hangi bir ek hastalık oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan ve olmayan grupta Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, hiperlipidemi oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan grupta meme kanseri oranı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 3)

Tablo 3: Adenomyozis olan ve olmayan hastaların, yaş, gravida, parite, abortus, ve ek hastalıklarının karşılaştırılması.

	Adenomyozis (-)		Adenomyozis (+)		p	
	Ort.±s.s /n-%	Medyan	Ort.±s.s /n-%	Medyan		
Yaş	50.2 ± 9.5	48.0	51.4 ± 8.4	50.0	0.000 ^m	
Gravida	3.67 ± 2.45	3.00	4.49 ± 2.74	4.00	0.000 ^m	
Parite	2.77 ± 1.92	2.00	3.21 ± 2.13	3.00	0.000 ^m	
Abortus	0.35 ± 0.78	0.00	0.52 ± 0.96	0.00	0.000 ^m	
Sezaryen	0.65 ± 1.12	0.00	0.74 ± 1.22	0.00	0.177 ^m	
NSD	761	63.0%	345	65.6%	0.302 ^{X²}	
Ek Hastalık	(-)	760	62.9%	314	59.7%	0.205 ^{X²}
	(+)	448	37.1%	212	40.3%	
	<i>HT</i>	328	73.2%	160	75.5%	0.537 ^{X²}
	<i>DM</i>	175	39.1%	91	42.9%	0.345 ^{X²}
	<i>Meme Ca</i>	64	14.3%	18	8.5%	0.035 ^{X²}
	<i>Hiperlidemi</i>	18	4.0%	7	3.3%	0.653 ^{X²}

^m Mann-whitney u test / ^{X²} Ki-kare test

Şekil 1: Adenomyozis olan ve olmayan hastaların gravida ve paritelerinin kıyaslaması



Adenomyozis olan ve olmayan grupta geçirilmiş uterin cerrahi oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan ve olmayan grupta geçirilmiş uterin cerrahi dağılımı anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 4, $p > 0.05$)

Adenomyozis olan ve olmayan grupta premenapozal dönemdeki hastaların oranı ile postmenapozal dönemdeki hastaların oranı anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo 4, $p > 0.05$)

Tablo 4: Adenomyozis olan ve olmayan hastalarda geçirilmiş uterin cerrahi ve menapoz durumunun kıyaslaması

		Adenomyozis (-)		Adenomyozis (+)		P	
		n	%	n	%		
Geçirilmiş Uterin Cerrahi	(-)	880	72,8%	405	77,0%	0,070 ^{x2}	
	(+)	328	27,2%	121	23,0%		
	C/S		277	84,5%	100	82,6%	0,643 ^{x2}
	Myomektomi		63	19,2%	26	21,5%	0,591 ^{x2}
Menapoz	Premenopoz	449	37,2%	206	39,2%	0,431 ^{x2}	
	Postmenopoz	759	62,8%	320	60,8%		

^{x2} Ki-kare test

Adenomyozis olan ve olmayan grupta komplikasyon oranı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Adenomyozis olan ve olmayan grupta komplikasyon tür dağılımı anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 5). Komplikasyonlar 5 grupta incelendi. Yara yeri enfeksiyonu, Stumpf Hematomu, Organ yaralanmaları (mesane, üreter, barsak vb.), Stumpf absesi, ve diğer olarak sınıflandırıldı. Ek müdahale veya cerrahi işlem gerektirmeyen (postoperatif bulantı, kusma, subileus gibi) komplikasyonlar diğer komplikasyonlar olarak değerlendirildi.

Tablo 5: Adenomyozis olan ve olmayan hastalarda komplikasyonların karşılaştırılması

	Adenomyozis (-)	Adenomyozis (+)	p
--	-----------------	-----------------	---

		n	%	n	%		
Komplikasyon	(-)	1119	92,6%	481	91,4%	0,395	X ²
	(+)	89	7,4%	45	8,6%		
	<i>Yara Yeri Enfeksiyonu</i>	41	46,1%	23	51,1%	0,581	X ²
	<i>Stumpf Hematomu</i>	17	19,1%	5	11,1%	0,238	X ²
	<i>Organ Yaralanması</i>	14	15,7%	8	17,8%	0,763	X ²
	<i>Stumpf Absesi</i>	9	10,1%	4	8,9%	0,821	X ²
	<i>Diğer</i>	8	9,0%	5	11,1%	0,695	X ²

X² Ki-kare test

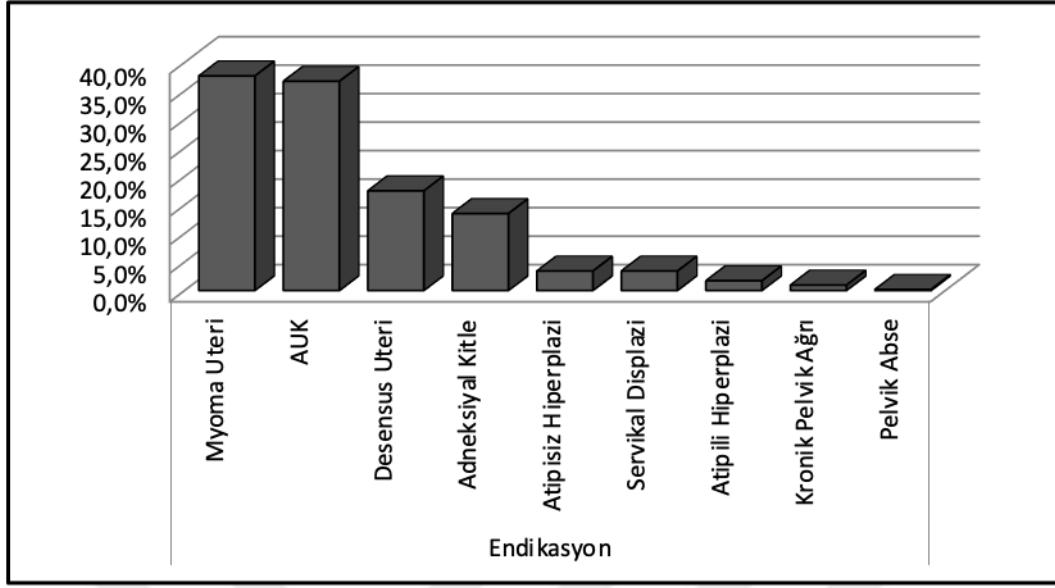
Tablo 6 ve Şekil 2’de histerektomi materyallerinde adenomyozis patolojisine sahip olan hastaların operasyon endikasyonları verilmiştir. Adenomyozis hastalarında en sık operasyon endikasyonu myoma uteri olup 198 hastada (%37.6) mevcuttu. Ardından sırasıyla 193 hastada (%36.9) anormal uterin kanama, 92 hastada (%17.5) desensus uteri, 70 hastada (%13.3) adneksiyel kitle, 18 hastada (%3.4) kompleks ve basit atipisiz hiperplazi, 18 hastada (%3.4) servikal displazi, 9 hastada (%1.7) kompleks ve basit atipili hiperplazi, 5 hastada (%1) izole kronik pelvik ağrı, ve 1 hastada (%0.2) pelvik abse bulunmuştur.

Tablo 6: Histerektomi endikasyonuna katkıda bulunan bazı hasta özellikleri

	Adenomyozis (+)	
	n	%
Endikasyon		
Myoma Uteri	198	37,6%
Anormal Uterin Kanama	193	36,9%
Desensus Uteri	92	17,5%
Adneksiyel Kitle	70	13,3%
Atipisiz Hiperplazi	18	3,4%
Servikal Displazi	18	3,4%
Atipili Hiperplazi	9	1,7%
Kronik Pelvik Ağrı (izole)	5	1,0%
Pelvik Abse	1	0,2%

Bazı hastalarda endikasyona katkıda bulunan birden fazla özellik bulunabilmektedir.

Şekil 2: Histerektomi endikasyonuna katkıda bulunan bazı hasta özellikleri

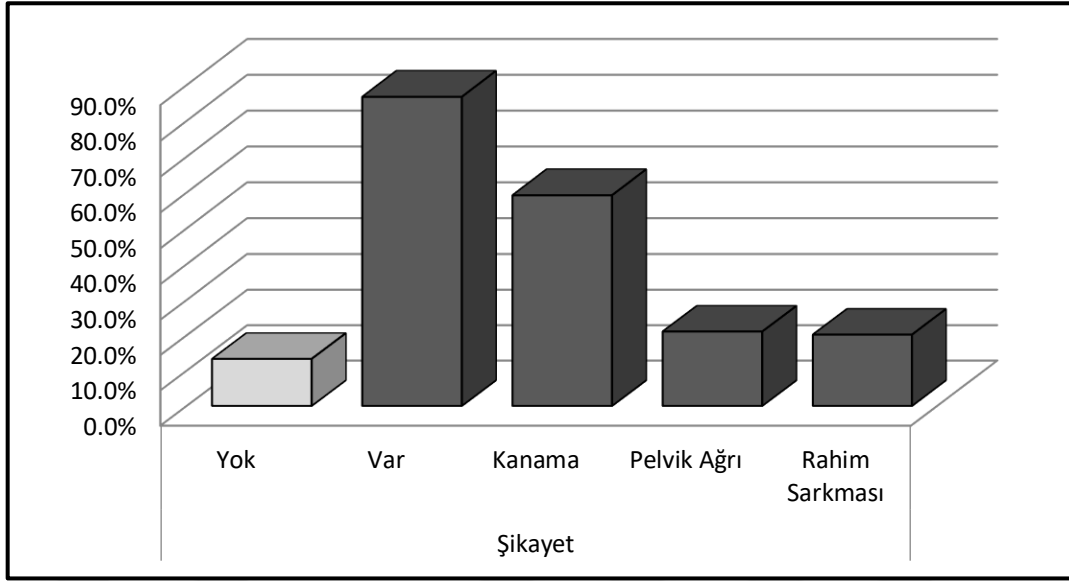


Tablo 7 ve Şekil 3'te patolojisi adenomyozis gelen hastaların şikayetleri değerlendirildi. Sonuçlara göre patolojisi adenomyozis gelen 526 hastanın, 70'inin (%13.3) şikayeti yoktu. Geriye kalan 456 hastanın (%86.7) şikayeti mevcuttu. Hasta şikayetleri üç sınıfta değerlendirildi. Adenomyozis hastalarında en sık şikayet kanama olup 270 hastanın (%59.2) kanaması mevcuttu. Pelvik ağrı şikayeti olan 96 hasta (%21) ve rahim sarkması şikayeti olan 92 hastanın (%20.2) histerektomi spesimenlerinde adenomyozis patolojisi mevcuttu.

Tablo 7: Patolojisi adenomyozis gelen hastaların şikayetlerinin değerlendirilmesi

Şikayet		Adenomyozis (+)	
		n	%
Şikayet	Yok	70	13,3%
	Var	456	86,7%
	<i>Kanama</i>	270	59,2%
	<i>Pelvik Ağrı</i>	96	21,1%
	<i>Rahim Sarkması</i>	92	20,2%

Şekil 3: Patolojisi adenomyozis gelen hastaların şikayetlerinin değerlendirilmesi

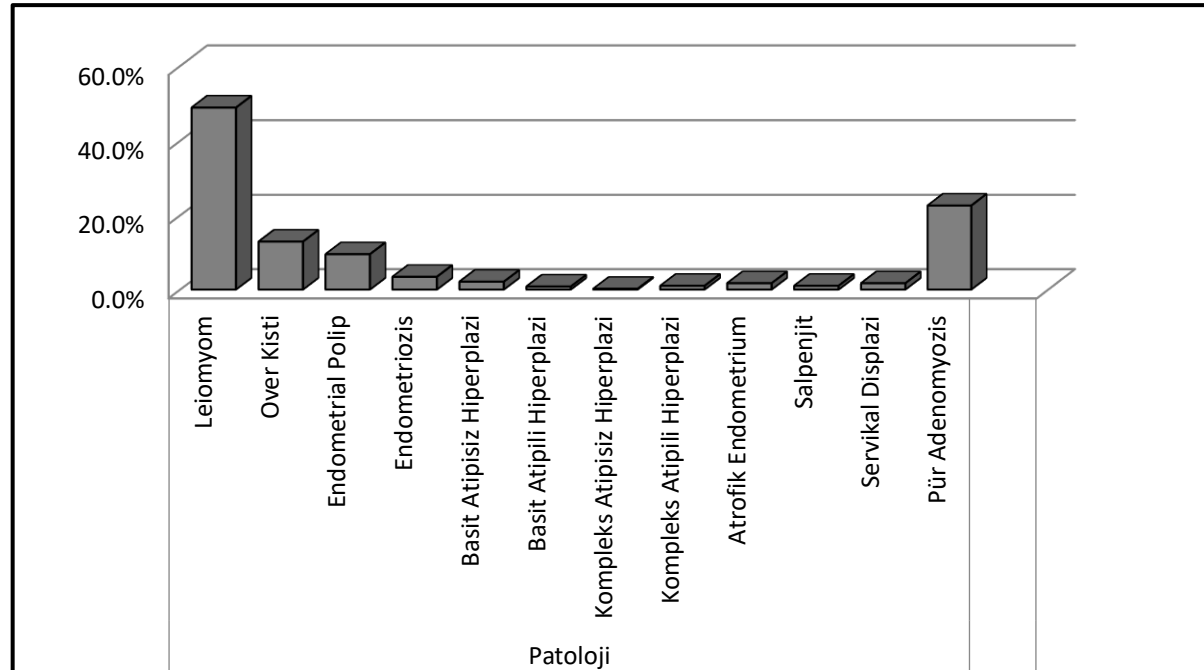


Tablo 8 ve Şekil 4’de histerektomi spesimenlerinin patolojisi adenomyozis gelen hastalarda, ek olarak eşlik eden patolojilerin sıklığı verilmiştir. Adenomyozis olan 526 hastanın, 119’unda (%22) eşlik eden patoloji yoktu. Geriye kalan 407 hastada en sık eşlik eden patoloji Leiomyom olup 257 hastada (%48) mevcuttu. Tüm benign adneksiyel kitleler over kisti olarak sınıflandırıldı ve 68 hastada (%12.9) ikinci en sık eşlik eden patoloji olarak over kisti mevcuttu. Diğer eşlik eden patolojiler sırasıyla, 50 hastada (%9.5) endometrial polip, 18 hastada (%3.4) endometriozis, 11 hastada (%2.1) basit atipisiz hiperplazi, 9 hastada (%1.7) atrofik endometrium, 9 hastada (%1.7) servikal displazi, 5 hastada (%1) salpenjit, 5 hastada (%1) kompleks atipili hiperplazi, 4 hastada (%0.8) basit atipili hiperplazi, 1 hastada (%0.2) kompleks atipisiz hiperplazi saptandı.

Tablo 8: Histopatolojisi adenomyozis gelen hastalarda eşlik eden ek patolojilerin sıklığı

Patoloji	Adenomyozis (+)	
	n	%
Leiomyom	257	48,9%
Benign Ovaryan Kitleler	68	12,9%
Endometrial Polip	50	9,5%
Endometriozis	18	3,4%
Basit Atipisiz Hiperplazi	11	2,1%
Basit Atipili Hiperplazi	4	0,8%
Kompleks Atipisiz Hiperplazi	1	0,2%
Kompleks Atipili Hiperplazi	5	1,0%
Atrofik Endometrium	9	1,7%
Salpenjit	5	1,0%
Servikal Displazi	9	1,7%
Pür Adenomyozis	119	22,6%

Şekil 4: Histopatolojisi adenomyozis gelen hastalarda eşlik eden ek patolojilerin sıklığı



5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmanın amacı benign nedenlerle yapılan histerektomilerde adenomyozis sıklığını ve Adenomyozis ile ilişkili klinik durumları saptamaktır.

1734 histerektomi materyalinin histopatolojik incelemesinde 526 (%30.3) hastada adenomyozis saptandı.

Çalışmamızda histerektomi materyalinde adenomyozisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında ortalama yaş, gravida, parite bakımından anlamlı fark saptandı. Adenomyozise en sık eşlik eden patoloji leiomyom olarak gözlendi. Adenomyozis'e en nadir olarak eşlik eden patoloji ise salpenjit olarak rapor edildi. Adenomyozis'e eşlik eden diğer patolojilere baktığımızda östrojen bağımlı patolojilerin daha yüksek oranda birlikteliğini gözlemledik [leiomyom(%48.9) , benign ovaryan kitleler (%12.9) , endometrial polipler(%9.5) , hiperplazi ve endometriozis(%7.5)]

Histerektomi materyallerindeki adenomyozis insidansı %20-%70 arasında değişir (3). Bu, büyük olasılıkla çalışmalardaki hasta seçiminden ve histopatolojide yapılan mikroskopik kesitlerin sayısındaki farklılıklardan meydana gelmektedir.

Parazzini ve ark. tarafından İtalya'da yapılan çok merkezli kesitsel çalışmada, histerektomi materyallerinde adenomyozis sıklığı %28.2 olarak bulunmuştur (114). Ülkemizde yapılan bir çalışmada benign nedenlerle yapılan histerektomilerde adenomyozis sıklığı %11.4 olarak bildirilmiştir (115). Atılgan ve ark. Tarafından yapılan çalışmada benign nedenlerle yapılan histerektomilerde adenomyozis sıklığını %25.4 olarak bulmuştur (116). Kendi çalışmamızda benign nedenlerle yapılan histerektomilerdeki adenomyozis insidansı % 30.3 olarak bulunmuştur.

Farklı çalışmalarda elde edilen farklı sonuçların sebebi daha önce de bahsedildiği gibi büyük olasılıkla çalışmalardaki hasta seçiminden ve histopatolojide yapılan mikroskopik kesitlerin sayısındaki farklılıklardan ve histopatoloji materyallerinin farklı patolojiler tarafından değerlendirilmesinden meydana gelmektedir.

Trabert ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında en az bir canlı doğum yapan kadınların, nullipar kadınlara göre adenomyozis geçirme olasılığı daha yüksekti (117). Kendi çalışmamızda da adenomyozis olan grupta gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Adenomyozis, JZ'ye zarar veren gebelik ve doğum sayısı gibi durumlarla ilişkilidir. (12) Kendi çalışmamızda adenomyozis olan grupta hastaların yaşı (ort.50) adenomyozis olmayan gruptan (ort.48) anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Adenomyozis olan grupta

gravida sayısı, parite sayısı, abortus sayısı adenomyozis olmayan gruptan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti.

Semptomatik adenomyozisi olan hastalarda kanama, dismenore, kasık ağrısı gibi diğer şikayetler olabilir. Gürbüz ve ark. yaptığı çalışmada 361 hasta (%40.2) menometroraji şikayeti ile başvururken, 116 hasta (%17.8) pelvik ağrı ve 117 hasta (%18) postmenozal vajinal kanama şikayeti ile polikliniğe başvurmuş, 156 hasta (%24) ise polikliniğe non-spesifik şikayetler ile gelmiş, ya da kontroller sırasında farkedilmişti (118). Kendi kliniğimizdeki sonuçlara göre; 526 hastanın, 70'inin (%13.3) şikayeti yoktu. Geriye kalan 456 hastanın (%86.7) şikayeti mevcuttu. Hasta şikayetleri üç sınıfta değerlendirildi. Adenomyozis hastalarında en sık şikayet kanama olup 270 hastanın (%59.2) kanaması mevcuttu. Pelvik ağrı şikayeti olan 96 hasta (%21) ve rahim sarkması şikayeti olan 92 hastanın (%20.2) histerektomi spesimenlerinde adenomyozis patolojisi mevcuttu.

Vercellini ve ark. yaptığı çalışmada 1334 olgunun 332'sinde (%24.9) adenomyozis tanısı kondu. 627 hastanın 146'sında (%23.3) leiomyom ve menoraji, 265 hastanın 68'inde (%25.7) prolapsus, over kisti olan 98 hastanın 21'inde (%21.4) adenomyozis mevcuttu. 100 hastanın 19'u (%19) serviks kanseri, 110 hastanın 31'i (%28.2) endometriyal kanser, 57 hastanın 16'sı (%28.1) over kanseri ve 77 hastanın 19'u (%24.7) diğer endikasyonlara sahipti (119). Kendi çalışmamızda malignite ile sonuçlanan vakalar hariç tutulmuş olup, benign nedenlerle yapılan 1734 histerektomide Adenomyozis olan 526 hasta mevcuttu. 526 adenomyozisli hastanın 198'inde (%37.6) myoma uteri, 193'ünde (%36.9) anormal uterin kanama, 92'sinde (%17.5) desensus uteri, 70'inde (%13.3) adneksiyel kitle, 27'sinde (%5.1) endometriyal hiperplazi, 18'inde (%3.4) servikal displazi, 5'inde (%1) izole kronik pelvik ağrı, 1'inde (%0.2) pelvik abse mevcuttu.

Adenomyozis literatürde gösterildiği gibi estrogen bağımlı bir patolojidir (120) çalışmamızda da diğer östrojen bağımlı patolojiler adenomyozisle birliktelik göstermiştir. Diğer taraftan endometriyal bir travmanın patofizyolojide rol aldığı aşikardır. Yine çalışmamızda endometrial travmaya neden olabilecek durumlar (yaş,gravide,parite,abortus) adenomyozis olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

2001' de yapılan bir çalışmada, geçirilmiş uterin cerrahi ile adenomyozis ilişkisi 546 vaka üzerinden araştırılmış. Anlamlı ilişki gösterilememiştir (67). Bizim çalışmamızda da geçirilmiş uterin cerrahi ile adenomyozis arasında ilişki bulunamamıştır. Adenomyozis tanılı hastalarda geçirilmiş uterin cerrahi oranı %23 iken adenomyozis'i olmayan hastalarda geçirilmiş uterin cerrahi oranı %27.2 idi.

Çalışmamızda daha önceden ortaya atılan östrojen maruziyeti ve endomyometrial bileşkedeki tramva patofizyolojide rol oynuyor gibi görünmektedir. Diğer yandan serimizde yaşları 20-34 arasında olan toplam 21 adet transgender hastaya histerektomi yapılmış, ancak hiçbirinde adenomyozis saptanmamıştır. Fakat aynı patofizyolojik süreçlere maruz kalmış adolesanlarda adenomyozis varlığı vaka sunumu olarak bildirilmiştir (121). Bu da patofizyolojide diğer faktörlerin rol aldığını ortaya koymaktadır.

Önceden belirtildiği üzere östrojen patofizyolojide rol almaktadır. Progesteron ise tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. Literatür taramamızda patofizyolojiye ters düşecek şekilde atipik adenomyozis vakalarını saptadık. Bir vaka kontrol çalışmasında, 70 yaşında postmenapozal hastada adenomyozis saptanmıştır (122). Literatür genelinde adenomyozis postmenapozal hastalarda sık görülmemektedir. Kendi çalışmamızda histopatolojisi adenomyozis olan hastaların %60.2 si postmenapozal olup, %39.8'i premenapozal olarak bulunmuştur. Buradaki çelişkinin muhtemel sebeplerinden biri, postmenapozal hastalardaki adenomyozis gelişiminin premenapozal dönemde olup, asemptomatik seyretmesi ve farklı nedenlerden postmenapozal dönemde opere olup, adenomyozis teşhisinin postmenapozal dönemde konmasıdır. Buradan östrojen yokluğunda adenomyozisin regrese olmadığı sonucu çıkarılabilir. Bir diğer muhtemel sebep, adenomyozisin histopatolojik tanısındaki sınırlamalardan kaynaklanmaktadır. Endometrial-myometriyal bileşke düz olmadığından ve endometriyumda bazal lamina bulunmadığından, spesimenlerde nerenin normal endometriyumun bir parçası ve nerenin ektopik olduğu her zaman net değildir (68). Ayrıca adenomyozis ve endometriozis hücreleri ektopik endometriumdan farklı moleküler özelliklere ve alışkanlıklara sahip olsalar bile mikroskopi ile ayırt edilemezler. Bu sınırlamalardan dolayı Korpus uteriden alınan mikroskopik kesit sayısı ne kadar yüksekse, tanı o kadar hassas olacaktır.

Çalışmamızın avantajları; geniş vaka serisinin incelenmiş olması ve histopatolojik verilerin sunulmuş olmasıdır.

Çalışmamızın dezavantajları; retrospektif veri analizine dayanıyor olmasıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Brosens JJ, Barker FG, De Souza NM. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update*, 1998;4(5): p. 496-502.
2. Ferenczy A. *Pathophysiology of adenomyosis*. *Hum Reprod Update*, 1998. 4(4): p.312-22.
3. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):511-21.
4. Ferenczy A. *Pathophysiology of adenomyosis*. *Human Reproduction Update*, 1998;4(4): p. 312-322.
5. Sahin AA et al. *Endometrial tissue in myometrial vessels not associated with menstruation*. *Int J Gynecol Pathol*, 1989. 8(2): p. 139-46.
6. Novak E. *Berek & Novak's gynecology*. 2007, Lippincott Williams & Wilkins. p.520-521.
7. Jones HW. *Te Linde's Operative Gynecology. 10th Edition*. 2008. Lippincott Williams & Wilkins. 431-480.
8. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;37(4):471-9.
9. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus--revisited. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1972;112(5):583-93.
10. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27(12):3432-9.
11. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon HS, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstetrics & gynecology science*. 2017;60(6):579-86.
12. 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.
13. 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.
14. Rizner TL. The Important Roles of Steroid Sulfatase and Sulfotransferases in Gynecological Diseases. *Front Pharmacol*. 2016;7:30.
15. Kitawaki J, Koshihara 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.

16. Shrestha A, Shrestha R, Sedhai LB, Pandit U. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence, patient characteristics, clinical profile and histopathological findings. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012;10(37):53-6.
17. 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.
18. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, Younes S, Kohler C, Taube ET, et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2015;104(6):1475-83 e1-3.
19. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf 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.
20. Parrott E, Butterworth M, Green A, White IN, Greaves P. Adenomyosis--a result of disordered stromal differentiation. *Am J Pathol*. 2001;159(2):623-30.
21. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive biomedicine online*. 2017.
22. Herndon CN, Aghajanova L, Balayan S, Erikson D, Barragan F, Goldfien G, et al. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2016;23(10):1289-303.
23. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction*. 2004;70(6):1738-50.
24. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5.
25. Mints M, Jansson M, Sadeghi B, Westgren M, Uzunel M, Hassan M, et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008;23(1):139-43.
26. Ikoma 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.
27. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2015.
28. Gargett CE, Chan RW, Schwab KE. Endometrial stem cells. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(4):377-83.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Oh SJ, Shin JH, Kim TH, Lee HS, Yoo JY, Ahn JY, et al. beta-Catenin activation contributes to the pathogenesis of adenomyosis through epithelial-mesenchymal transition. *J Pathol.* 2013;231(2):210-22.
33. Li X, Liu X, Guo SW. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2014;40(2):485-94.
34. Shrestha A, Sedai LB. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study. *Nepal Med Coll J.* 2012;14(3):176-9.
35. Boer B, Wallwiener M, Rom J, Schoenfisch B, Brucker SY, Taran FA. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2014.
36. Naftalin J, Hoo W, Nunes N, Holland T, Mavrellos D, Jurkovic D. Association between ultrasound features of adenomyosis and severity of menstrual pain. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2016;47(6):779-83.
37. Ates S, Ozcan P, Aydin S, Karaca N. Differences in clinical characteristics for the determination of adenomyosis coexisting with leiomyomas. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2016;42(3):307-12.
38. Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertility and sterility.* 2010;93(7):2130-6.
39. Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1alpha receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertility and sterility.* 2010;94(7):2541-6.
40. Young RC. Myocytes, myometrium, and uterine contractions. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1101:72-84.
41. Quinn M. Obstetric denervation-gynaecological reinnervation: disruption of the inferior hypogastric plexus in childbirth as a source of gynaecological symptoms. *Med Hypotheses.* 2004;63(3):390-3.
42. Quinn M. Endometriosis: the consequence of neurological dysfunction? *Med Hypotheses.* 2004;63(4):602-8.
43. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids. *Fertility and sterility.* 2009;92(5):1799-801.
44. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids. *Fertility and sterility.* 2010;94(2):730-7.
45. Choi YJ, Chang JA, Kim YA, Chang SH, Chun KC, Koh JW. Innervation in women with uterine myoma and adenomyosis. *Obstetrics & gynecology science.* 2015;58(2):150-6.
46. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertility and sterility.* 2013;99(1):231-40.

47. Orazov MR, Nosenko EN, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Lebedeva MG, Sounov MA. Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2016;32(sup2):7-10.
48. Wang F, Shi X, Qin X, Wen Z, Zhao X, Li C. Expression of CD56 in patients with adenomyosis and its correlation with dysmenorrhea. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2015;194:101-5.
49. Li T, Xu XX, Dai Y, Zhang JJ, Lang JH, Leng JH. Menorrhagia and Uterine Volume Associated with Lower Urinary Tract Symptoms in Patients with Adenomyosis. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(13):1552-6.
50. Ekin M, Cengiz H, Ozturk E, Kaya C, Yasar L. Genitourinary symptoms in patients with adenomyosis. *Int Urogynecol J*. 2013;24(3):509-12.
51. Carrarelli P, Yen CF, Funghi L, Arcuri F, Tosti C, Bifulco G, et al. Expression of Inflammatory and Neurogenic Mediators in Adenomyosis. *Reprod Sci*. 2017;24(3):369-75.
52. Viganò D, Zara F, Usai P. Irritable bowel syndrome and endometriosis: New insights for old diseases. *Dig Liver Dis*. 2018;50(3):213-9.
53. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertility and sterility*. 2010;94(4):1223-8.
54. Yeh CC, Su FH, Tzeng CR, Muo CH, Wang WC. Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194011.
55. Schomacker ML, Hansen KE, Ramlau-Hansen CH, Forman A. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;231:65-9.
56. 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.
57. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstetrical & gynecological survey*. 2016;71(9):557-68.
58. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2016;14(1):60.
59. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2017;108(3):483-90.e3.
60. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2014;29(5):964-77.
61. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reproductive biomedicine online*. 2014;29(5):606-11.
62. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Control and function of uterine peristalsis during the human luteal phase. *Reproductive biomedicine online*. 2006;13(4):528-40.

63. Campo S, Campo V, Benagiano G. Infertility and adenomyosis. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:786132.
64. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):104-15.
65. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(9):1073-90.
66. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):364-9.
67. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Human reproduction (Oxford, England).* 2001;16(11):2418-21.
68. Habiba M, Brosens Md Ph DI, Benagiano G. Mullerianosis, Endocervicosis, and Endosalpingiosis of the Urinary Tract: A Literature Review. *Reprod Sci.* 2018:1933719118773441.
69. Agostinho L, Cruz R, Osorio F, Alves J, Setubal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. *Insights into imaging.* 2017;8(6):549-56.
70. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertility and sterility.* 2001;76(3):588-94.
71. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility.* 2018;109(3):389-97.
72. Takeuchi M, Matsuzaki K. Adenomyosis: usual and unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR imaging techniques. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2011;31(1):99-115.
73. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR American journal of roentgenology.* 2011;196(5):1206-13.
74. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrao MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of minimally invasive gynecology.* 2017.
75. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. 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 in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2015;46(3):284-98.
76. Rasmussen CK, Glavind J, Madsen LD, Ulbjerg N, Dueholm M. Repeatability of Junctional Zone Measurements Using 3-Dimensional Transvaginal Sonography in

- Healthy Fertile Women. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(7):1497-508.
77. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):380-8.e1.
 78. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reproductive biomedicine online*. 2008;17(2):244-8.
 79. Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):557-67.
 80. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, Zizolfi B, Tanos V, Perino A, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *BioMed research international*. 2017;2017:2518396.
 81. Popp LW, Schwiedessen JP, Gaetje R. Myometrial biopsy in the diagnosis of adenomyosis uteri. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(3):546-9.
 82. Nam JH, Lyu GS. Abdominal ultrasound-guided transvaginal myometrial core needle biopsy for the definitive diagnosis of suspected adenomyosis in 1032 patients: a retrospective study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2015;22(3):395-402.
 83. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Nieuwenhuis LL, Conijn MMA, van Waesberghe J, Brolmann HAM, et al. Accuracy and Reproducibility of Sonoelastography for the Assessment of Fibroids and Adenomyosis, with Magnetic Resonance Imaging as Reference Standard. *Ultrasound Med Biol*. 2018.
 84. Acar S, Millar E, Mitkova M, Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound (Leeds, England)*. 2016;24(4):205-13.
 85. Stoelinga B, Hehenkamp WJ, Brolmann HA, Huirne JA. The use of real-time elastography in the assessment of uterine disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013.
 86. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):603-16.
 87. Nouri K, Demmel M, Greilberger U, Fischer EM, Seemann R, Egarter C, et al. Prospective cohort study and meta-analysis of cyclic bleeding after laparoscopic supracervical hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;122(2):124-7.
 88. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: a Systematic Review. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2017.
 89. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):715-26.
 90. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(6):753-60.
 91. Gambacorti-Passerini Z, Gimovsky AC, Locatelli A, Berghella V. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(7):724-34.

92. Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2015.
93. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):398-405.
94. Ekin M, Cengiz H, Ayag ME, Kaya C, Yasar L, Savan K. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on urinary symptoms in patients with adenomyosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2013;170(2):517-20.
95. Critchley HO, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterone receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(5):1210-7.
96. Liang H, Li L, Yuan W, Zou Y, Gao ES, Duffy JM, et al. Dimensions of the endometrial cavity and intrauterine device expulsion or removal for displacement: a nested case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(8):997-1004.
97. Streuli I, Dubuisson J, Santulli P, de Ziegler D, Batteux F, Chapron C. An update on the pharmacological management of adenomyosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014;15(16):2347-60.
98. Taneja A, Kaur S, Soni RK, Bhanupriya, Kaur J, Singla L. Evaluating the Efficacy of Levonorgestrel Intrauterine System and Danazol for Relief of Postoperative Pain in Endometriosis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2017;11(7):Qc10-qc2.
99. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2017;43(9):1441-8.
100. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(7):Cd001751.
101. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1):Cd000400.
102. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(3):642-53.
103. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, Koshiba H, Fushiki S, Honjo H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertility and sterility*. 2003;79 Suppl 1:735-42.

104. Gracia M, Alcalá M, Ferreri J, Rius M, Ros C, Saco MA, et al. Ulipristal Acetate Improves Clinical Symptoms in Women with Adenomyosis and Uterine Myomas. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018.
105. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):489-95.
106. Xishi L, Lei Y, Guo SW. Valproic acid as a therapy for adenomyosis: a comparative case series. *Reprod Sci*. 2010;17(10):904-12.
107. Andersson JK, Khan Z, Gemzell-Danielsson K, Weaver AL, Vaughan LE, Stewart EA. Vaginal Bromocriptine Improves Pain and Bleeding in Women with Adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(7):S67-S8.
108. Zhu B, Chen Y, Shen X, Liu X, Guo SW. Anti-platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2016;14(1):66.
109. 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.
110. Liang E, Brown B, Rachinsky M. A clinical audit on the efficacy and safety of uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis: Results in 117 women. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2018.
111. Keung JJ, Spies JB, Caridi TM. Uterine artery embolization: A review of current concepts. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;46:66-73.
112. 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.
113. Hai N, Hou Q, Ding X, Dong X, Jin M. Ultrasound-guided transcervical radiofrequency ablation for symptomatic uterine adenomyosis. *The British journal of radiology*. 2017;90(1069):20160119.
114. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P; GISE. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Apr;143(2):103-6.
115. Çakmak B. , Özsoy Z. , Nacar M. , Aysal T. , Hısım Y. , Demirtürk F. Benign endikasyonlar nedeniyle uygulanan histerektomi materyallerinde adenomyozis sıklığı. *J Contemp Med*. 2012; 2(3): 1-4.
116. Atılğan R.,Boztosun A.,Özercan M.R. Histerektomi materyallerinde histopatolojik tanıların insidansı. *Fırat Tıp Dergisi*. 2012; 17(1): 19 - 22.
117. Trabert, B., Weiss, N. S., Rudra, C. B., Scholes, D., & Holt, V. L. (2011). A case-control investigation of adenomyosis: impact of control group selection on risk factor strength. *Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health*, 21(2), 160–164.
118. Gürbüz, T., Sefa, K. U. R. T., Demirtaş, Ö., İbrahim, U. Y. A. R., Demirtaş, G., & Taşyurt, A. (2015). Adenomyozis ve Adenomyozise Eşlik Eden Endometrial

- Patolojilerin Değerlendirilmesi: 3 Yıllık Klinik Tecrübemizin Retrospektif Analizi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 12(1), 35-38.
119. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod*. 1995 May;10(5):1160-2.
120. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):493-502.
121. Da, Iaponira & Vidal, Silva & Soares, Lilian & Dutra, Cássio & Jovino, Mara & da Silveira Gonçalves de Oliveira, Ana & Cobucci, Ricardo. (2018). Adenomyosis in an 18-Year-Old Adolescent: A Case Report. *Obstetrics and Gynaecology Cases - Reviews*. 5. 10.23937/2377-9004/1410121.
122. Rabişabi, V., & Ranji, S. (2017). An Unusual Case Of Adenomyosis In A 70 Year Old Female. *BMH Medical Journal - ISSN 2348-392X*, 5(1), 16-19.

