



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



**KRONİK ENDOMETRİTİN ADENOMYOZİS  
ETYOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜ**

**Batuhan ASLAN**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Cem Somer ATABEKOĞLU**

**ANKARA**

**2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK ENDOMETRİTİN ADENOMYOZİS  
ETYOPATOGENEZİNDEKİ ROLÜ**

**Batuhan ASLAN**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Cem Somer ATABEKOĞLU**

**ANKARA**

**2022**

## **Etik Beyan**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kronik Endometritin Adenomyozis Etyopatogenezindeki Rolü” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 16 Ocak 2020 tarihinde, İ1-03-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Batuhan ASLAN:**

**Tarih:**

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 14-Kas-2022 22:27 +03 NUMARA: 1953925553

Kelime Sayısı: 10777

Gönderildi: 1

Tez Batuhan Aslan tarafından

<b>Benzerlik Endeksi</b> <b>%4</b>	<b>Kaynağa göre Benzerlik</b>	
	Internet Sources:	%4
	Yayınlar:	%3
	Öğrenci Ödevleri:	%1



## KABUL ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Batuhan ASLAN	Sınav tarihi: 05 /12 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Cem S. ATABEKOĞLU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kronik Endometritin Adenomyozis Etyopatogenezindeki Rolü.	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekli açıklamalarınızı buraya yazınız	

**Prof.Dr.F.Acar KOÇ**  
Jüri Başkanı  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

**Prof.Dr.Cem S. ATABEKOĞLU**  
Jüri Üyesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim/Bilim Dalı

**Doç.Dr.Sezcan MÜMÜŞOĞLU**  
Jüri Üyesi  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Acar Koç olmak üzere tüm hocalarıma ve özellikle bu mesleği seçmemde etkisini asla unutamayacağım, biz asistanlara her zaman kalpten sevgisini ve samimiyetini sunan Prof. Dr. Feride Söylemez'e de çok teşekkür ederim.

Yoğun çalışmalar sonucunda ortaya çıkan bu tezin gerçekleşmesinde ve çalışmalarımnda bana sabırla destek olan değerli eşim Ayşen Durak Aslan'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve manevi desteğini sunan, bilgisi ile bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Cem Atabekoğlu'na, tezin her aşamasında bana elinden gelen yardımı asla esirgemeyen Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı çalışanları ve değerli Öğr. Gör. Uzm. Dr. Cevriye Cansız Ersöz'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Asistanlık hayatım boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma tek tek teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında desteğini hissettiğim, üzerimde büyük emeği ve desteği olan, eğitim hayatımın her döneminde sabır ve sonsuz anlayış gösteren sevgili annem Güner Aslan ve babam Ahmet Aslan'a, sevgili kardeşim Berkcan Aslan'a teşekkürler.

Dr. Batuhan ASLAN

# İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	iv
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>8</b>
<b>4.1. Adenomyozis</b>	<b>8</b>
<b>4.1.1. Histoloji</b>	<b>8</b>
<b>4.1.2. Görüntüleme</b>	<b>8</b>
<b>4.1.3. Sınıflandırma</b>	<b>9</b>
<b>4.1.4. Epidemiyoloji</b>	<b>10</b>
<b>4.1.5. Adenomyozisin Kökeni Üzerine Hipotezler</b>	<b>11</b>
<b>4.1.5.1. Adenomyozis Patogenezinde Endometrial İnvazyon Teorisi</b>	<b>11</b>
<b>4.1.5.2. Adenomyotik Lezyonların De Novo Jenerasyonu Hipotezi (Pluripotent Müllerian Kalıntılarının Metaplazisi veya Yetişkin Kök/Progenitör Hücrelerin Farklılaşması)</b>	<b>13</b>
<b>4.1.6. Patogenetik Mekanizmalar</b>	<b>14</b>
<b>4.1.6.1. Genetik ve Epigenetik</b>	<b>14</b>
<b>4.1.6.2. Seks Steroid Hormonları</b>	<b>15</b>
<b>4.1.6.3. Hipofiz Hormonları</b>	<b>15</b>
<b>4.1.6.4. İnflamasyon</b>	<b>16</b>
<b>4.1.6.5. İmmün Yanıt</b>	<b>16</b>
<b>4.1.6.6. Hücre Proliferasyonu ve Apoptoz</b>	<b>17</b>
<b>4.1.6.7. Epitelden Mezenkimal Geçiş ve Fibroblasttan Myofibroblast Transdifferansiyasyonu</b>	<b>17</b>
<b>4.1.6.8. Adenomyotik Lezyon Oluşumunda Anjiogenez</b>	<b>18</b>
<b>4.1.6.9. Myometriyumun Rolü</b>	<b>18</b>
<b>4.1.7. Semptomatoloji</b>	<b>19</b>
<b>4.1.7.1. Pelvik ağrı</b>	<b>19</b>

<b>4.1.7.2. Anormal Uterin Kanama</b>	<b>20</b>
<b>4.1.7.3. İnfertilite ve Obstetrik Sonuçlar</b>	<b>20</b>
<b>4.1.8. Adenomyozis Yönetimi</b>	<b>21</b>
<b>4.2. Kronik Endometrit</b>	<b>22</b>
<b>4.2.1. Etiyoloji</b>	<b>23</b>
<b>4.2.2. Patofizyoloji</b>	<b>23</b>
<b>4.2.3. Epidemiyoloji ve Klinik</b>	<b>25</b>
<b>4.2.4. Tanı</b>	<b>25</b>
<b>4.2.5. Tedavi</b>	<b>26</b>
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>29</b>
<b>5.1. Çalışmanın Popülasyonu</b>	<b>29</b>
<b>5.2. Etik Onay</b>	<b>29</b>
<b>5.3. Çalışma Bütçesi</b>	<b>30</b>
<b>5.4. Verilerin Toplanması</b>	<b>30</b>
<b>5.5. Patolojik İnceleme ve İmmünohistokimya</b>	<b>30</b>
<b>5.6. İstatistiksel Yöntemler</b>	<b>30</b>
<b>6. BULGULAR</b>	<b>32</b>
<b>7. TARTIŞMA</b>	<b>41</b>
<b>8. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>44</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>45</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>JZ</b>	: Kavşak bölgesi
<b>KE</b>	: Kronik endometrit
<b>IVF – ET</b>	: İn vitro fertilizasyon – embriyo transferi
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>COX-2</b>	: Siklooksijenaz-2
<b>PGE2</b>	: Prostaglandin E2
<b>EMT</b>	: Epitelyal mezenkimal geçiş
<b>ER-<math>\alpha</math></b>	: Östrojen reseptör alfa
<b>ER-<math>\beta</math></b>	: Östrojen reseptör beta
<b>PR-<math>\alpha</math></b>	: Progesteron reseptör alfa
<b>PR-<math>\beta</math></b>	: Progesteron reseptör beta
<b>EKH</b>	: Endometrial kök hücre
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>FGF-1</b>	: Fibroblast büyüme faktörü -1
<b>FGF-2</b>	: Fibroblast büyüme faktörleri -2
<b>17<math>\beta</math>-HSD2</b>	: 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2
<b>OTR</b>	: Oksitosin, reseptörü
<b>StAR</b>	: Steroidojenik akut düzenleyici protein
<b>MMP</b>	: Matris metalloproteinaz
<b>NK</b>	: Doğal katil
<b>HLA-G</b>	: İnsan lökosit antijen-G
<b>ESH</b>	: Endometrial stromal hücre
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1
<b>EMT</b>	: Epitelden mezenkimal geçiş
<b>FMT</b>	: Fibroblasttan myofibroblast transdifferansiyasyon
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>HIF-1<math>\alpha</math></b>	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa
<b>IVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>ICSI</b>	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
<b>PIH</b>	: Pelvik inflamatuvar hastalık
<b>RIA</b>	: Rahim içi araç

<b>IHK</b>	: İmmün histokimya
<b>YÜT</b>	: Yardımcı üreme teknikleri
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>NLO</b>	: Nötrofil lenfosit oranı
<b>PLO</b>	: Platelet lenfosit oranı
<b>POP</b>	: Pelvik organ prolapsusu
<b>ROC</b>	: Alıcı çalışma karakteristikleri
<b>OR</b>	: Risk oranı
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 4.1.</b> Adenomyozis patogenezinde mekanizmalar .....	19
<b>Şekil 6.1.</b> Hasta seçim aşamasının şematik gösterimi .....	32
<b>Şekil 6.2.</b> Adenomyozis risk faktörleri .....	33
<b>Şekil 6.3.</b> Operasyon yöntemleri .....	35
<b>Şekil 6.4.</b> Histerektomi Materyallerinin Patoloji İncelemesi Sonuçları .....	36
<b>Şekil 6.5.</b> Kronik Endometrit Tanı Kriterlerine Göre Kronik Endometritin Popülasyondaki Dağılımı .....	37
<b>Şekil 6.6.</b> Bazal endometrium kalınlığının mikroskop altında değerlendirilmesi .....	38
<b>Şekil 6.7.</b> Bazal endometrial kalınlık ölçümü kullanılarak kronik endometritin (5 plazma hücresi) tahmini için alıcı çalışma karakteristikleri (ROC) eğrisi .....	40

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 6.1.</b> Genel demografik özellikler .....	34
<b>Tablo 6.2.</b> Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde Kronik endometrit (5 plazma hücresi) için risk faktörleri .....	39



## 1. ÖZET

**Amaç:** Adenomyozis ve endometriozis ortak patogenetik süreçlerin rol aldığı, kökeni temelde bazal endometrium tabakasına dayanan hastalıklardır. Literatürde endometriozis ile kronik endometrit arasındaki bağlantı açıkça belirtilirken adenomyozis ile ilgili eksiklik dikkat çekicidir. Çalışmamızın amacı adenomyozis ile kronik endometrit arasındaki ilişkiyi incelemek ve patogeneze olan olası etkisini tartışmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda histerektomi operasyonu gerçekleştirilen 543 hastanın klinikopatolojik verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Son 3 ay içerisinde antibiyotik veya anti-inflamatuvar tedavi öyküsü olan, aktif genital sistem enfeksiyonu belirlenen, preneoplastik veya neoplastik lezyonlar saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca endometriozis tanısı olan hastalar da dışlandı. Hastalar adenomyozis varlığı veya yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. Adenomyozisi olan ve olmayan hasta gruplarında seçim yanlılığını en aza indirmek için bir eğilim skoru eşleştirme analizi yapıldı. Eğilim skor eşleşmesine göre belirlenen hastaların eski spesmenleri Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından CD38 immün histokimya boyama yöntemi ile tekrar değerlendirildi. Plazma hücrelerinin varlığında pozitif bir kronik endometrit (KE) tanısı konuldu. Özellikle adenomyozis alanları işaretlendi, endo-myometrial geçiş zonlarında bazal endometrium kalınlığı ışık mikroskopisi altında ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya eğilim skor eşleşmesi sonrası her grupta 73 hasta olmak üzere toplam 146 hasta dahil edildi. Genel popülasyonun yaş ortalaması  $48.75 \pm 6$  ve VKİ ortalaması  $28.71 \pm 4.87$  idi. Patoloji incelemesinde adenomyozis saptanan grup, adenomyozis saptanmaya gruba göre anlamlı derecede daha gençti ( $47.14 \pm 4.24$  vs.  $50.36 \pm 7.02$ ,  $p=0.012$ ). Adenomyozis grubunda preoperatif Hb değeri daha düşük olmasına rağmen anlamlı fark saptanamadı. Hastaların 97 (%66.4)'si anomaral uterin kanama, 37 (%25.3)'si pelvik ağrı ve 12 (%8.2)'si pelvik organ prolapsusu nedeniyle başvurmuştur. Kronik endometrit tanısı 1 plazma hücresi varlığı olarak belirlendiğinde, adenomyozis grubunda 68 (%46.6) hasta, non-adenomyozis grubunda 57 (%39) hasta tanı almış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tanı kriteri olarak 3 plazma hücresi belirlendiğinde ise adenomyozis grubunda 23 (%15.8) hasta kronik endometrit tanısı alırken, kontrol grubunda ise 24 (%16.4) hasta tanı almıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenememiştir. Tanı kriteri olarak 5 plazma hücresi belirlendiğinde ise adenomyozis grubunda 17 (%11.6) hasta kronik endometrit tanısı alırken, kontrol grubunda 7(%4.8) hasta

kronik endometrit tanısı aldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Hastaların patoloji spesmenlerinde bazal endometrium kalınlıkları da değerlendirilmiştir. Toplam 112 (%76.7) hastada bazal endometriumun ölçümü yapılabilirken, 34 (%23.3) hastada bazal endometrium kaybı gözlenmiştir. Bazal endometrium kaybı gözlenen hastaların 16 (%11)'sında kronik endometrit (5 plazma hücresi) saptanmıştır. Bazal endometrium kalınlığı değerlendirilebilen 112 (%76.7) hasta bulunurken bunların sadece 8 (%5.5)'inde kronik endometrit (5 plazma hücresi) gözlenmiş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Tek değişkenli analizde KE ile istatistiksel olarak adenomyozis ve bazal endometrium kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ve çok değişkenli analizde bu ilişki sadece bazal endometrium kaybı ile KE arasında gözlenmiştir. 0.15 mm'lik bazal endometrium kalınlığı duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %83.3 ve %86.9'dur (eğrinin altındaki alan: 0.888, %95 CI 0.798-0.977;  $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Adenomyozis ile kronik endometrit arasında değişik tanı kriterlerine göre belirgin düzeyde anlamlı ilişki gözlenmektedir. Özellikle bazal endometrium kaybının belirleyici rolü patogenetik süreçteki TIAR mekanizması ile olan ilgisini düşündürmektedir. Daha geniş hasta popülasyonlarını içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Adenomyozis, Endometriozis, Endometrit, Östrojen, Progesteron, İnflamasyon, Pelvik Ağrı, Şiddetli Menstrüel Kanama, İnfertilite

## ABSTRACT

**Objective:** Adenomyosis and endometriosis are diseases in which common pathogenetic processes play a role, and their origin is basically based on the basal endometrium layer. While the link between endometriosis and chronic endometritis is clearly stated in the literature, the lack of adenomyosis is remarkable. The aim of our study is to examine the relationship between adenomyosis and chronic endometritis and to discuss its possible effects on pathogenesis.

**Materials and Methods:** Our study was carried out using clinicopathological data of 543 patients who underwent hysterectomy at Ankara University, Department of Obstetrics and Gynecology. Patients with a history of antibiotic or anti-inflammatory treatment in the last 3 months, active genital tract infection, and preneoplastic or neoplastic lesions were excluded from the study. In addition, patients with a diagnosis of endometriosis were also excluded. The patients were divided into 2 groups according to the presence or absence of adenomyosis. A propensity score matching analysis was performed to minimize selection bias in patient groups with and without adenomyosis. The old specimens of the patients, which were determined according to the trend score match, were re-evaluated by the Department of Pathology of Ankara University with CD38 immunohistochemistry staining method. A positive diagnosis of CE was made in the presence of plasma cells. In particular, areas of adenomyosis were marked, and basal endometrial thickness was measured light microscopically in the endo-myometrial transition zones.

**Results:** After propensity score matching, a total of 146 patients, 73 patients in each group, were included in the study. The mean age of the general population was  $48.75 \pm 6$  years, and the mean BMI was  $28.71 \pm 4.87$ . The group with adenomyosis in the pathology examination was significantly younger than the group with adenomyosis ( $47.14 \pm 4.24$  vs.  $50.36 \pm 7.02$ ,  $p=0.012$ ). Although the preoperative Hb value was lower in the adenomyosis group, no significant difference was found. 97 (66.4%) of the patients were admitted due to abnormal uterine bleeding, 37 (25.3%) pelvic pain and 12 (8.2%) pelvic organ prolapse. When the diagnosis of chronic endometritis was determined as the presence of 1 plasma cell, 68 (46.6%) patients in the adenomyosis group and 57 (39%) patients in the non-adenomyosis group were diagnosed with a statistically significant difference ( $p<0.05$ ). When 3 plasma cells were determined as the diagnostic criteria, 23 (15.8%) patients in the adenomyosis group were diagnosed with chronic endometritis, while 24 (16.4%) patients were diagnosed in the control group, and no statistically significant difference was observed. When 5 plasma cells were

determined as the diagnostic criteria, 17 (11.6%) patients in the adenomyosis group were diagnosed with chronic endometritis, while 7 (4.8%) patients in the control group were diagnosed with chronic endometritis, and a statistically significant difference was found ( $p < 0.05$ ). Basal endometrial thicknesses were also evaluated in the pathology specimens of the patients. Basal endometrium was measured in a total of 112 (76.7%) patients, while the basal endometrial loss was observed in 34 (23.3%) patients. Chronic endometritis (5 plasma cells) was found in 16 (11%) of the patients with basal endometrial loss. While there were 112 (76.7%) patients whose baseline endometrial thickness could be evaluated, chronic endometritis (5 plasma cells) was observed in only 8 (5.5%) of them, and a statistically significant difference was found between the groups ( $p < 0.001$ ). While there was a statistically significant relationship between CE and adenomyosis and basal endometrial loss in univariate analysis, this relationship was only observed between basal endometrial loss and CE in multivariate analysis. The sensitivity and specificity of 0.15 mm basal endometrial thickness were 83.3% and 86.9%, respectively (area under the curve: 0.888, 95% CI 0.798-0.977;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** According to different diagnostic criteria, a significant relationship is observed between adenomyosis and chronic endometritis. In particular, the decisive role of basal endometrial loss suggests its relevance to the TIAR mechanism in the pathogenetic process. Perspective studies involving larger patient populations are needed.

**Key Words:** Adenomyosis, Endometriosis, Endometritis, Estrogen, Progesterone, Inflammation, Dysmenorrhea, Pelvic Pain, Heavy Menstrual Bleeding, Infertility

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Adenomyozis, jinekolojinin 200 yıldır gündeminde yer almış, ortaya konduğu günden itibaren farklı etkileriyle zaman zaman öne çıkmış benign bir hastalıktır. 17. yüzyılın sonları ve 18. yüz yıllarda Avrupa'da sunulan tezlerde, bugün endometriozis ve adenomyozis dediğimiz patolojilerin ilk tanımlamaları olduğu iddia edilse de, başlangıçta 'adenomyom' olarak adlandırılan bu hastalığı tanımlayan ilk patoloğun 1860 yılında myometriuma endometrial bezler bulan ve 'sistosarkom adenoid uterinum' olarak adlandıran Carl von Rokitansky olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (1). Takip eden 50 yıl boyunca 'adenomyom' ayrı bir patoloji olarak kabul edilmiş ve 1921 yılına kadar endometrium ile ilişkisiz olduğu öne sürülmüştür. Adenomyomun önceki tanımlamalarından biri 1918'de Cuthbert Lockyer tarafından "adenomyom terimi, bez elemanları, hiperplastik hücresel bağ doku ve düz kastan oluşan yeni bir oluşumu ifade eder" şeklinde yapılmıştır (1). Bugün adenomyozis olarak bilinen hastalığın ilk sistematik tanımı, 19. yüzyılın başında, bir dizi araştırmacı tarafından, pelvik boşluğun çeşitli bölümlerinde gözlemlenen 'mukozal invazyonu' araştıran Thomas Stephen Cullen'in çalışmasından köken almaktadır (2). Cullen, epitelyal doku invazyonunun 'uterus mukozasından' yapıldığını açıkça tanımlamış ve mukozanın alttaki dokuyu istila ettiği mekanizmadan bahsetmiştir. Çalışmalarında anatomik ve histolojik olarak patolojiyi görüntülemiş ve kitabında çizimlerle tasvir etmiştir. Ayrıca bir jinekolog da olan Cullen, hastaların ağrı ve menstrüel siklus dönemlerinde artmış kanama şikayeti ile başvurduğunu da anlatmıştır. 1909 yılında Cullen, bu hastalarda iç içe geçmiş kas tabakalarının sağlıklı dokudan ayıramayacağını ve histerektomi yapılması gerektiğini savunmuştur. 1925'te, Sampson 'endometriozis' terimini yaratmadan 2 yıl önce, Frankl myometriuma mukozal invazyonu için bir isimlendirme yapmış ve anatomik resmini açıkça tanımlamıştır (1). Buna 'adenomyozis uteri' adını vermiş ve 'adenometrit, adenomyozit, adenomyometrit gibi terimlerin halen kullanılmakta olduğu gibi herhangi bir inflamatuvar oluşum önermeyen adenomyozis adını seçtim' diye açıklamıştır (2). Emge 1962'de konuyu gözden geçirmiş, hastalığın nedenini anlamada ve klinik önemini fark etmede çok az ilerleme kaydedildiğini belirtmiştir. Bu nedenle, onu 'zor bir hastalık' olarak tanımlayan Emge, tanının güçlüğüne ve klinik özellikler ile histolojik tanı arasındaki uyum eksikliğine vurgu yaparak, fazla tanı riskinin de altını çizmiştir (2). Adenomyozisin şu anki tanımı ise 1972'de Bird tarafından: 'Adenomyozis, endometriumun myometriuma iyi huylu invazyonu olarak tanımlanabilir, mikroskobik olarak ektopik neoplastik olmayan, endometrial bezler ve stroma sergileyen yaygın olarak genişlemiş bir uterus üretir.' şeklinde yapılmıştır (2). Bird hastalığın anlaşılması zor bir hastalık olarak

değerlendirmiş ve bu durumu üç nedene bağlamıştır. İlk neden, etiyolojisinin bilinmemesi, ikincisi cerrahi örneklerde bildirilen insidansın geniş varyasyonu ve üçüncü neden, adenomyozisin asemptomatik olabilmesidir. Bu gözlemlerin 50 yıl sonra da geçerliliğini koruduğu kolaylıkla not düşünülebilir.

Adenomyozis, tarihsel sürecinin başlarında, endometriozisi de kapsamış, Cullen'in anatomik tasvirlerinde birlikte tanımlanmıştır. Zaman içerisinde farklı hastalıklar olduğu fikri benimsenmiştir. Yine de günümüzde de bu iki kardeş hastalığın patogeneziindeki ortak noktaları görmemek imkansızdır. Geçen yüzyıl boyunca, araştırmalar ektopik implantların lokalizasyonuna odaklanmış, sadece son yıllarda, yeni görüntüleme teknikleri ve moleküler tanı araçlarının da etkisiyle, adenomyozis ve endometriozisin, ürogenital sistem boyunca ovaryen seks steroidlerine karşı hücrel tepkilerin bozulması ile karakterize daha derin bir bozukluğun farklı fenotiplerini temsil edebileceği netleşmiştir. Adenomyozis, üreme çağındaki kadınları etkileyen benign östrojen bağımlı bir uterin hastalıktır. Myometrium içinde endometrium bazalis (bezler ve stroma) infiltrasyonu varlığı ve myometrial hipertrofi/hiperplazi ve fibrozis ile ilişkili bir kavşak bölgesi (JZ) bozukluğu yoluyla tanımlanmaktadır (2). Günümüzde, hastalık patogenezi ve bir dizi moleküler araştırma ile hakkında daha fazla şey bilinmektedir. Yine de, hastalığı tam olarak anlayabilmemiz için daha çok bilgiye ihtiyacımız olduğu açıktır.

Adenomyozisi tanımlamak için birkaç sınıflandırma geliştirilmiştir ve histolojik veya görüntüleme kriterleri kullanılarak hala geliştirilmektedir (3). Bununla birlikte, en çok kullanılan sınıflandırma, üç farklı adenomyozis fenotipini tanımlamaktadır:

- Diffüz; myometrium boyunca bezler ve stroma dağıldığında,
- Fokal; nodüler bir adenomyozis lokalizasyonu tanımlandığında
- Adenomyoma; kistik adenomyotik lezyon

Çeşitli histolojik paternlerin yanı sıra hastalık dismenore, dispareni, anormal uterin kanama, kronik pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomlarla gösterse de hastaların %30'u asemptomatiktir (4). Geçmişte, adenomyozis ağırlıklı olarak multipar kadınlarda, histerektomi spesmenlerinde tanı alırken, günümüzde gelişmiş görüntüleme teknikleri nedeniyle üreme çağındaki genç kadınlarda da tanımlanmaktadır (5). Endometrial hücre migrasyonunu ve myometrium içindeki adenomyotik lezyonların gelişimini açıklamak için son dönemde temel iki teori tartışılmaktadır (6):

- Travmatize endometrial-myometrial birleşim bölgesi yoluyla endometrial bazal tabakanın myometriuma invazyonu

- Embriyonik Müllerian kalıntılarının metaplazisi ya da lokal yetişkin kök hücrelerin farklılaşmasının bir sonucu olarak ektopik lokasyonlarda endometrial dokunun de novo üretimi veya retrograd menstrüasyon nedeniyle dışardan içe invazyon

Myometriumu istila etmek için endometrial hücreler, endokrin (gonadal seks steroid hormonları), immün (inflamasyon), vasküler (neoanjyogenez) ve nöronal (nörogenez) mekanizmalar içeren bir dizi patojenik süreç geçirir(7, 8).

Kronik endometrit (KE), plazma hücrelerinin endometrial stromal bölgeye infiltrasyonu ile karakterize, süreklilik gösteren ve görece daha hafif inflamatuvar hastalıktır. Plazma hücrelerinin endometrial stromal invazyonu menstrüasyon öncesi ve sırası dışında tipik olarak gözlenmemektedir (9). Geleneksel olarak KE klinik uygulamalarda bir endişe kaynağı olmamıştır, çünkü genellikle asemptomatiktir veya sadece anormal uterin kanama, pelvik ağrı, disparoni ve lökore gibi hafif semptomlarla ortaya çıkmaktadır (10). Bu nedenle yıllarca tanı ve tedavi amacı net olmayan, hastaya gereksiz işlem yapılmasına neden olabilecek benign bir patoloji olduğu düşünülmüştür (11). Bununla birlikte, son dönemde KE'nin fertilité üzerine olumsuz etkileri olduğu ve KE'in patolojik rolünün önemli olduğu ileri sürülmüştür (12). Son çalışmalarda KE ile IVF – ET (in vitro fertilizasyon – embriyo transferi) sonrası tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları, tekrarlayan abortus ve açıklanamayan infertilité gibi fertilité bozuklukları arasında bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir (12-14).

KE'nin ana nedeninin uterin kavitede mikrobiyal enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Bu düşünce, etkilenen hastalarda plazma hücrelerini ortadan kaldırmak için antibiyoterapinin etkili olması gerçeği ile de desteklenmektedir (14). Ayrıca son on yılda uterin enfeksiyonlar ve endometriozis hakkındaki çalışmalar, endometriozisli kadınlarda intrauterin mikrobiyal kolonizasyon ve KE'nin oluşumunu bildirilmiştir (15). Oranlar çeşitli çalışmalarda değişkenlik gösterse de, her iki hastalık arasındaki belirgin korelasyon dikkat çekicidir (15-17). Bununla birlikte, endometriozis ile ortak patogeneze sahip, benzerliği ve birlikteliği belirgin bir hastalık olan adenomyozisli kadınlardaki KE hakkında bilgi bilinmemektedir.

Çalışmamızda, adenomyozis ile kronik endometrit arasındaki olası ilişkinin varlığını ortaya koymayı amaçladık. Özellikle iki hastalık arasındaki olası ilişkiyi etiyoloji, epidemiyoloji, klinik özellikler ve histolojik düzeyde inceledik.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Adenomyozis

#### 4.1.1. Histoloji

Adenomyozis, myometriumda gelişen ektopik endometrium, endometrial bezler ve stroma varlığı ile karakterizedir (18). Histolojik tanı genellikle hiperplastik ve hipertrofik düz kaslarla çevrili, myometriuma en az 2.5 mm derinliğe kadar giren endometrial dokunun varlığı ile konmaktadır (8). Hastalık östrojene bağımlı benign bir uterin hastalık olarak tanımlanmaktadır (8). Myometrium içindeki lezyonların dağılım paternine dayanarak, adenomyozis, nodüler bir koleksiyon oluşturduğunda fokal veya myometrium boyunca bezler ve stroma dağıldığında diffüz olarak sınıflandırılır (8, 19). Farklı histolojik paternlerin yanı sıra, bu iki adenomyozis formunun farklı semptomlar, infertilite ve endometriozis ile birliktelik gösterdiği de gözlenmektedir (19). Ayrıca, bazı adolesanlarda ve genç erişkinlerde adenomyozis, kistik adenomyom olarak bilinen kiste oluşumla da karşımıza çıkabilir (20). İlerlemiş adenomyozis varlığında, uterus gövdesi genellikle genişler, hatta küreseldir. Genişleme, ağırlıklı olarak uterus duvarında, genellikle arka duvarda gözlenir veya fokal intramural nodül oluşumuna yol açabilir (21). Bu genişleme esas olarak adenomyozis bölgelerine eşlik eden düz kas hiperplazisi/hipertrofisinin bir sonucudur. Düz kasın hiperplazisi/hipertrofisi, endometriumun ektopik bölgeleri çevresinde nodüller olarak görülebilir. Bu nodüller genellikle myometriyuma bitişiktirler ve sınırları kötü tanımlanmıştır. Düz kas hücreleri, bitişik myometrial hücrelere göre büyümüş görünebilir. Bununla birlikte, menopoza girmiş kadınlarda düz kas hiperplazisi minimal olabilir, hatta hiç olmayabilir (21).

#### 4.1.2. Görüntüleme

Günümüzde, altın standart hala histopatoloji olsa da, tanı çoğunlukla non-invaziv yöntemlerle yapılmaktadır. Görüntüleme teknikleri, özellikle pelvik ultrasonografi ve pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG), myometrium içindeki adenomyozis lezyonlarının tanımlanmasına izin verir (21). Suprapubik veya transvajinal pelvik ultrasonografi basit, minimal invaziv ve ucuz bir muayenedir. Literatürde kesin kriterler tanımlanmıştır ve uterus morfolojisinin sistematik ultrasonografik değerlendirmesi önerilmiştir (22). İlk olarak, uterus gövdesi, uterusun boyutu, küresel görünüm, ön-arka çap, ön-arka myometrial asimetri, genel ekojenite uterin seroza düzgünlüğü değerlendirilir. Ayrıca endometrium ve myometrium arasındaki düzensiz, tanımlanamayan, kesintili veya yok gibi görünebilen JZ da değerlendirilir.

Son olarak myometrial lezyonlar uterus hacminin %50'sinden az ise lokalize, %50'sinden fazla ise yaygın olarak kabul edilir (22). En az bir sonografik tanı kriterini dikkate alan üç çalışmayı ve iki sonografik tanı kriterini dikkate alan iki çalışmayı içeren yakın tarihli bir meta-analize göre, sonografik muayenenin %84 özgüllük ve %64 duyarlılığa sahip olduğu tahmin edilmektedir (23).

MRG, adenomyozis tanısı için genellikle ikincil tercih olarak kullanılan doğru ve invaziv olmayan bir tekniktir. Bazı hastalar, özellikle ilişkili patolojiler sergileyenler için (özellikle myomate uterus), MRG'ye başvurmak gerekli olabilir. Pelvik MRG ile değerlendirme, T1 ve T2 ağırlıklı sekansları içerir. MRG'nin duyarlılık, özgüllük ve pozitif ve negatif tahmin değerleri sırasıyla %77.5, %92.5, %83.8 ve %89.2 olarak tahmin edilmektedir (21). Adenomyozisin ana tanı kriterinden biri dilate endometrial bezlere karşılık gelen intramyometrial odakların varlığıdır. Bunlar 3 mm'den küçük olabilir ve ağırlıklı T2 veya T1 sekanslarında (hemorajik ise) hiperintens görünebilir. Bu işaret pratik olarak patogonomiktir, ancak vakaların sadece %50'sinde gözlenmektedir (24). Ayrıca subserozal olan ve normal görünen myometrium ile JZ'den ayrılan bir veya daha fazla myometrial lezyon olabilir. MRG ile dolaylı işaretler, düz kenarlı daha büyük bir uterusun görselleştirilmesi, JZ'nin tamamının veya sadece bir kısmının 12 mm'den fazla kalınlaşmasıdır (24). Sagittal kesitteki bu son ölçüm, T2 ağırlıklı sekanslarda myometriumun iç tarafında hipointens bir bant olarak görünür. T2'de endometriumun bazal tabakasından myometriuma doğru uzanan hiperintens lineer çizgilerin varlığı, JZ kalınlığının tüm myometriumun kalınlığına göre oranında %40'tan fazla bir artış da değerlendirilmektedir (24).

#### **4.1.3. Sınıflandırma**

Literatürde birkaç sınıflandırma önerilmiştir. İlk sınıflandırma dört adenomyozis alt tipi tanımlamıştır (25):

- JZ ve endometrium ile temas eden intrinsik adenomyozisi temsil eder;
- İç yapılara ulaşmadan myometriumun dış kısmına lokalize olan adenomyozisi temsil eder;
- Myometrium ile sınırlı intramural varlıklara karşılık gelir;
- Daha önce atıfta bulunulanların dışındaki adenomyozis.

MRG kullanılarak yapılan ikinci bir sınıflama ile üç tip adenomyozis tanımlamıştır (24):

- Birincisi internal adenomyozis 3 alt tipi içerir: fokal adenomyozis, yüzeysel, diffüz adenomyozis.
- İkincisi adenomyom olarak tanımlanmıştır ve dört alt tip içerir: intramural solid adenomyom, intramural kistik adenomyom, submukozal adenomyom ve subserozal adenomyom.
- Üçüncü derin bir ön veya arka endometriozis lezyonu ile ilişkili bir subserozal myometrial kitleye karşılık gelen arka veya ön dış adenomyozis.

Son olarak, iki temel adenomyozis alt tipini tanımlayan üçüncü bir sınıflandırma önerilmiştir(26):

- Diffüz internal adenomyozis
- Eksternal myometriumun fokal adenomyozisi

Bu sınıflandırmada, diffüz adenomyozis iki kriterin birlikteliği ile tanımlanır: (1) en az 12 mm JZ ve (2)  $>40\%$ 'in üzerinde bir JZ/myometrium oranı. Bu bulguların görüntüleme ile birleştirilmesi, diffüz adenomyozis vakalarının  $87,5\%$ 'inin tanısına olanak sağlamaktadır. Fokal adenomyozis, myometriumun arka veya ön duvarını etkileyen, JZ'den sağlıklı bir myometrium alanıyla ayrılmış, kötü tanımlanmış bir subserozal kitlenin varlığı ile karakterizedir. T2'de hiposignal içeren spot veya odaklarda T2'de hiperekojenik ve bazen T1'de hiperekojenik alanlar görülebilir (26). Tek bir hasta, her iki adenomyozis fenotipini de sergileyebilir.

#### 4.1.4. Epidemiyoloji

Asemptomatik formların ve farklı tanı yöntemlerinin (histolojik veya görüntüleme yoluyla) varlığı göz önüne alındığında, adenomyozis prevalansını tahmin etmek zordur. Histerektomi ile tedavi edilen hasta serilerine dayanan prevalans tahmini  $20-30\%$  civarındadır, ancak bu tahminde  $5\%$  ile  $70\%$  arasında değişen, önemli derecede bir varyasyon vardır (27). Tanının görüntülemeye dayalı olduğu serilerde adenomyozis prevalansı yaklaşık  $20-30\%$ 'dur (26, 28). 300.000'den fazla kadını içeren bir Amerikan kohortunda yapılan büyük bir çalışmada, prevalansın yaşa bağlı olduğu ortaya çıkmış ve vakaların  $20,7\%$ 'si 36-40 yaşları arasındakilerde tanımlanmıştır (29). Bu nedenle, bu veriler üreme çağındaki kadınlarda bu hastalığın yüksek prevalansını doğrulamaktadır.

Histerektomi sırasında tanı konduğunda adenomyozisin doğrudan doğum sayısı ile ilişkili olduğu ve abortus veya isteğe bağlı gebelik sonlandırma hikayesi olan hastalarda daha sık olma eğiliminde olduğu gözlemlenmiştir (21). Benzer şekilde, sezaryen gibi uterin cerrahi hikayesi olan hastalarda, adenomyozis riskinde artış gözlenmektedir (21). Artan yaşın hastalık için bir risk faktörü olduğu bilinse de, mevcut epidemiyolojik çalışmaların çoğunun sıklıkla

histerektomi ile tedavi edilmiş ve dolayısıyla daha yaşlı olan bir popülasyonla gerçekleştirildiği de unutulmamalıdır (21). 18 ile 30 yaşları arasındaki kadınlarda yapılan ultrasona dayalı olduğu yakın tarihli bir çalışma, genç kadınların %30'undan fazlasının adenomyozis özellikleri gösterdiğini bulmuştur (28). Benzer şekilde, adenomyozis tanısının MRG'ye dayandırıldığı bir çalışmada, 42 yaşın altındaki kadınlarda, çalışma popülasyonunun %59.9'unda adenomyozis olduğu saptanmıştır (26). Dolayısıyla adenomyozis, birkaç yıl önce düşünülen aksine, hamilelik veya uterin cerrahi ameliyatı gibi herhangi bir risk faktörü olmaksızın genç kadınlarda bulunabilmektedir. Adenomyozis ve endometriozis sıklıkla bir arada bulunan iki jinekolojik patolojidir (30). Ancak literatürde endometriozis ile ilişkili adenomyozis prevalansı değişkendir. Bazı yazarlar için endometriotik hastalarda adenomyozis prevalansı %80-90'dır (31). Yazarlar, myometriumdaki adenomyozis lezyonunun konumuna göre endometriozis prevalansında bir farklılık da gözlemlemişlerdir (25, 26). Meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan hastaların %53,6'sında ve tamoksifen tedavisi almayan hastaların %18,2'sinde histolojik olarak adenomyozis tanısı konulmaktadır (32). Başka bir çalışmada da benzer şekilde tamoksifen tedavisi gören hastalar takip edilmiş; çeşitli nedenlerle histerektomi yapılan hastaların %57.1'inde adenomyozis saptanmıştır (33). Adenomyozis sıklıkla uterin fibroidler ile birlikte bulunur (33). Vakaların %15 ile %57'sinde uterin leiomyomlar ve adenomyozis aynı anda bulunurken, her iki duruma sahip kadınların pelvik ağrı yaşama olasılığı daha yüksektir (34).

#### **4.1.5. Adenomyozisin Kökeni Üzerine Hipotezler**

Adenomyozisin patogenezi üzerine olan birikimimiz son yıllarda büyük ölçüde ilerlemiştir. Bugüne kadar, kökenini açıklayan iki ana hipotez vardır:

- Travmatize endometrial-myometrial birleşim bölgesi yoluyla endometrial doku tarafından myometriyumun invazyonu (endometrial invazyon)
- Embriyonik Müllerian kalıntılarının metaplazisi ya da lokal erişkin kök hücrelerin farklılaşmasının bir sonucu olarak ektopik lokasyonlarda endometrial dokunun de novo üretimi

##### **4.1.5.1. Adenomyozis Patogenezi Endometrial İnvazyon Teorisi**

Başlangıçta hem adenomyozis hem de endometriozis gelişimine ışık tutması önerilen, ilk ve en yaygın kabul gören teoriye göre doku hasarı ve onarım (TIAR) mekanizmasının sürekli aktivasyonunun bir sonucu olarak, bazal endometrial doku, JZ'de oluşan travmaya sekonder myometriyumu istila etmektedir (7). Bu senaryoda, lokal olarak üretilen östrojen, over kaynaklı östrojen ile birleştiğinde, uterusu hiperöstrojenik bir ortam yaratır, ayrıca mekanik gerilimi ve

dolayısıyla peristaltizmi artırır, böylece JZ'deki travmanın artışına neden olur (7). Daha spesifik olarak, JZ üzerindeki ilk mekanik stres, siklooksijenaz-2'yi (COX-2) aktive ederek prostaglandin E2 (PGE2) üretimi ile sonuçlanır ve dolayısıyla stresi daha da yoğunlaştırır(7). TIAR mekanizması daha sonra travmaya yanıt olarak tetiklenir ve lokal olarak daha fazla östrojen üretilir, bu da uterus kontraktilesini daha da artırır. Sonuç olarak, östrojen üretimi, yara iyileşmesi ve oto travmatizasyondan oluşan bir kısır döngü başlar (7, 8). Endometrial doku daha sonra JZ'den uzaklaşır, myometriumu istila eder ve burada bir adenomyotik lezyon oluşturur. Endometrial hücrelerin bu istilacı kapasitesi, hücre polaritesinin kaybı, hücreler arası dens bağlantıların destabilizasyonu ve nihayetinde hareketli mezenkimal hücrelere geçiş ile karakterize bir fenomen olan epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) süreci ile açıklanmaktadır (18). Bu süreç hem normal hem de anormal yara iyileşme yanıtları için çok önemlidir. Ayrıca doku hasarı, onarımı ve ardından invazyon teorisi ile de tutarlıdır. Alternatif olarak, JZ'deki ilk yaralanma, adenomyozis gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilen iatrojenik travmadan da kaynaklanabilir (35, 36). Dilatasyon ve kürtaj ya da sezaryen gibi cerrahi müdahaleler, daha sonra lokal östrojen üretimi ve uterus hiperperistaltizmi ile hızlı bir doku onarım yanıtını tetikleyebilir (36). Adenomyozis hastalarında uterusun, özellikle diffüz patern gözlenen hastalarda, hiperperistaltizm ve disperistaltizm gösterdiği de saptanmıştır (6).

Bu teoriyi kabul etmek için, mekanizmaları harekete geçiren hiperöstrojenizmin (eğer varsa) ilk tetikleyicisini aydınlatmak önem kazanmıştır. Bu amaçla, adenomyoziste östrojen sentezi, etkisi ve katabolizmasındaki potansiyel anormallikler çok sayıda çalışmada incelenmiştir. Adenomyoziste hem mRNA up-regülasyonu hem de aromataz sitokrom P450'nin (CYP19) genetik varyantlarındaki farklılıklar rapor edilmiş, anormal östrojen metabolizmasının altta yatan neden olabileceği ortaya konmuştur (6). Bu gen, androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalize eden aromataz kompleksinin önemli bir bileşeni olan sitokrom P450'yi kodlar. Bu nedenle, yukarı regülasyonu veya değiştirilmiş işlevi, anormal yerel östrojen üretimine yol açabilir. Alternatif olarak, östrojen fonksiyonundaki farklılıklar, östrojen reseptör alfa (ER- $\alpha$ ) ve östrojen reseptör beta (ER- $\beta$ ) gibi uterustaki reseptörlerinin farklı ekspresyonundan kaynaklanabilir (30). Adenomyotik endometrium ve lezyonlarda, fizyolojik döngüsel değişikliklerle tutarsız olan anormal ER- $\alpha$  ekspresyonu, progesteron reseptör alfa (PR- $\alpha$ ) ve progesteron reseptör beta (PR- $\beta$ ) myometrial ekspresyonunda bir azalma ile ilişkili olarak bildirilmiştir (37). Adenomyotik lezyonlarda azalmış PR- $\beta$  ekspresyonu, epigenetik olarak düzenlendiği düşünülen progesteron direncinin altta yatan nedeni olarak kaydedilmiştir (38). Bu mekanizmaların adenomyozisteki temel rolü, ana akım tedavilerin çoğunun doğrudan veya dolaylı olarak seks steroidleri bağımlı olmasına neden olmuştur.

Adenomyotik bezler ötopik endometriuma histopatolojik olarak benzerlik gösterir ve büyük olasılıkla ötopik endometriumdaki kaynaklandığı için protein ekspresyon paterni endometrium ile hemen hemen aynıdır (38). Dolayısıyla endometrial bezlerin adenomyotik bezlerin ana kaynağı olduğu düşünülmekte ve endometrial invazyon hipotezi desteklenmektedir (39). Ayrıca, tek hücreli transkriptomik veriler, adenomyoziste hücre motilitesi ve kanser benzeri özelliklerle ilgili genlerde de bir artış tespit etmiştir (40). Bazı çalışmalarda inflamasyon ilişkili faktörleri bu sürecin aracılığı olarak öne sürse de adenomyoziste östrojenin kendisinin EMT'yi yönlendirdiği de varsayılmaktadır (5).

#### **4.1.5.2. Adenomyotik Lezyonların De Novo Jenerasyonu Hipotezi (Pluripotent Müllerian Kalıntılarının Metaplazisi veya Yetişkin Kök/Progenitör Hücrelerin Farklılaşması)**

Adenomyozisin kökenine ilişkin alternatif bir teori, ektopik lezyonların ötopik endometriumdaki türemek yerine de novo oluşturulduğunu ileri sürmektedir. İnvazyon hipotezi bilim camiasında en yaygın kabul gören teori olsa da, adenomyotik lezyonların yer değiştirmiş embriyonik pluripotent Müllerian kalıntılarının metaplazisinden veya yetişkin endometrial kök hücrelerin farklılaşmasından de novo ortaya çıkması da mümkündür (8). Bunun olası bir açıklaması, yanlış yerleşmiş embriyonik Müllerian kalıntılarının endometrium benzeri dokuya farklılaşmasını içerir (41). Bu teori çoğunlukla, uterus posterior duvar da dahil olmak üzere fetüsün normal organlarında ilkel endometrial dokuya benzeyen Müllerian orijinli organoid yapıların literatürde gözlendiği raporlar tarafından desteklenmektedir (41). Hipoteze göre, bu doku daha sonra endometrium benzeri dokuya farklılaşabilir ve ektopik lezyon olarak büyüyebilir, ancak bu henüz deneysel olarak kanıtlanmamıştır (41). İnvazyon hipotezi kadar popüler olmamasına ve çok daha az çalışılmasına rağmen, adenomyozis gelişiminde Müllerianozis kavramı, fonksiyonel endometrium olmayan hastalarda bazı nadir görülen adenomyozis tanılarını açıklayabilir. Özellikle Rokitansky-Küster-Hauser sendromlu kadınlarda nadir görülen adenomyozis vakaları (fonksiyonel endometriumun yokluğu), en azından bazı durumlarda farklı bir patojenik invajinasyon mekanizmasının varlığına işaret ettiğinden, bu durum göz ardı edilmemelidir (42). Öte yandan, myometrium içindeki endometrial doku gelişiminin, uterusda bulunan yetişkin kök/progenitör hücrelerin farklılaşmasının bir sonucu olması mümkündür (8). Erişkin tip kök ve progenitör hücrelerin, endometrium ve menstrüel siklus kanında bulunduğu iyi bilinmektedir (43). Menstrüasyonun kesilmesinden sonra, kaybedilen epitel ve damarları yeniden oluşturarak fizyolojik endometrial rejenerasyondan sorumludurlar. Bu tekrarlanan rejenerasyon için gerekli olan tüm progenitör hücreler bazal tabaka içinde yer alır, bezleri, stromayı ve endometrial vasküler sistemi yeniden

düzenleyebilir (44). Bazal endometriumun rejeneratif kapasitesi histerektomi geçiren yetişkin hastalardan izole edilen stromal ve epitel hücrelerinin klonojenik kabiliyeti ile ortaya konmuştur(43). Ektopik endometrial dokuya farklılaşan yetişkin kök veya progenitör hücreler, endometriozis patogeneğinde Sampson'ın retrograd menstrüasyon hipotezi ile de ilişkili olabilir, canlı endometrial fragmanlar retrograd menstrüasyon yoluyla taşınır ve peritona yapışarak ve endometrial doku adacıklarına çoğalarak ektopik lezyonlar oluşturur (43, 45). Endometrial kök hücrelerin (EKH), endometriumu oluşturan farklı hücre popülasyon tiplerine farklılaşabilme yetenekleri sayesinde ektopik yerlere taşındıklarında ve yapıştıklarında endometriozisi tetiklediğinden şüphelenilmektedir (43, 44). Bu kavram sadece endometriozisi açıklamak için kullanılmış olsa da, EKH myometriumda birikebilir ve sonunda endometrial bezler ve stromaya farklılaşarak benzer şekilde de novo adenomyotik odaklar oluşturabilir (8). Bu nedenle, endometriozis veya adenomyozis gelişimine yol açan eksik belirleyici, EKH'lerin implantasyon ve yayılmalarını kolaylaştıran farklı hücre kapasitelerinde yatıyor olabilir (46). Alternatif olarak, endometriozis hastalarının menstrüel kanında hastalısız kişilere göre daha yaygın olarak bulunan endometrial bazalis fragmanları, retrograd menstrüasyon yoluyla peritona erişim sağlandığında ektopik lezyonlar oluşturmak için gerekli tüm progenitör hücreleri içerebilir (47).

#### **4.1.6. Patogenetik Mekanizmalar**

##### **4.1.6.1. Genetik ve Epigenetik**

Mevcut kanıtlar, adenomyozis patogeneğinde genetik değişikliklerin rolünü desteklemektedir (6). Seks steroidi sinyalizasyonu, inflamasyon, proliferasyon, apoptoz, ekstraselüler matriks (ECM) değişimi ve anjiogenez ile ilgili birkaç mRNA'nın adenomyoziste düzensiz olduğu bulunmuştur (48, 49). Birçok çalışma, her ikisi de östrojen metabolizmasında yer alan sitokrom P450 genlerinin ve katekol-O-metiltransferaz gen varyantlarının adenomyozis riskini arttırabileceğini göstermiştir (50, 51). Östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü gen polimorfizmleri de rol oynayabilir. Matriks metalloproteinazların (MMP) MMP-1 ve MMP-2 polimorfizmleri, hastalığın patogeneğinde ECM disfonksiyonunun rolünü destekleyerek adenomyoziste tanımlanmıştır (52). Fibroblast büyüme faktörleri (FGF-1, FGF-2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiogenez sürecinde yer alan genlerin varyantları da adenomyozise karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir (52, 53). Ayrıca, COX-2 geninin promotör bölgesindeki genetik varyasyonun hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (54). Yeni nesil dizileme teknolojisine dayanan bir çalışma, adenomyotik lezyonlarda ve buna karşılık gelen endometriumda tekrarlayan KRAS mutasyonlarını tanımladı ve adenomyozisin aslında KRAS genindeki mutasyonlarla ilişkili bir oligoklonal hastalık

olabileceği sonucuna varmıştır (38). KRAS bir proto-onkogendir ve bu lokustaki mutasyonlar tekrar tekrar endometrial kanserle, özellikle hastalığın östrojene duyarlı formlarıyla ilişkilendirilmiştir (38). Birlikte ele alındığında, bu çalışmalar, uterusu östrojen sinyalleri ile ilgili genlerin ekspresyonunda görülen düzensizliklerle birleştiğinde, adenomyozise genetik yatkınlık hipotezini desteklemektedir.

#### **4.1.6.2. Seks Steroid Hormonları**

Steroid hormonları, adenomyozis patogeneğinde merkezi bir rol oynamaktadır (5). Özellikle hastalık, östrojen bağımlılığı ve progesteron direnci ile karakterizedir. Adenomyozisli kadınların menstrüel kanındaki yüksek estradiol seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında, periferik kanda değil, hastalığın gelişimine sistemik hiperöstrojenizmden ziyade lokal katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (6). Artan üretime ve östrojen metabolizmasının azalmasına neden olan birkaç gen polimorfizmi, daha yüksek adenomyozis gelişimi riski ile ilişkilendirilmektedir (38). Adenomyozisli hastaların ötopik endometriumunda eksprese edilen, ancak hastalığı olmayan kadınların endometriumunda olmayan aromataz sitokrom P450, dolaşımdaki androjenlerin E2'ye lokal aromatazasyonu nedeniyle östrojen biyosentezini ve daha yüksek östrojenik biyoyararlanımı teşvik edebilir (41). Ayrıca, adenomyozisli kadınların ötopik endometriumunda 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2'nin (17 $\beta$ -HSD2) değiştirilmiş regülasyonu, lokal östrojen metabolizmasının azalmasına neden olabilir (38). Adenomyotik endometrium ve lezyonlarda daha yüksek ER- $\alpha$  ekspresyonu ve azalmış PR ekspresyonu da bildirilmiştir (37). Progesteronun reseptörleri aracılığıyla östrojenik etkiye karşı olduğu düşünüldüğünde, azalmış PR ekspresyonu, adenomyotik uterusu progesteron direncini ve hiperöstrojenizmi destekleyebilir. Yukarıda bahsedildiği gibi, lokal hiperöstrojenizm, subendometrial myometriumun peristaltizminin artmasına ve JZ'nin mikrotravmasına yol açar, TIAR'ı başlatır ve endometriyal bazalis'in myometriyuma invazyonunu ve nihayetinde adenomyotik lezyonların oluşumunu kolaylaştıran pozitif bir ileri besleme döngüsünü teşvik eder.

#### **4.1.6.3. Hipofiz Hormonları**

Oksitosin, reseptörüne (OTR) bağlanarak myometriumun düz miyositlerinin kasılmasını ve kan dolaşımını doğrudan uyarır. Çalışmalar, myometriumda artan OTR ekspresyonunun, uterus kasılmalarının amplitüdünü ile pozitif olarak ilişkili olduğunu ve üreme çağındaki kadınlarda şiddetli dismenore ve azalmış fertilitenin eşlik ettiği patolojik ve koordine olmayan myometrial spazmların ortaya çıkmasına yol açabileceğini bulmuştur (55). Normal endometrium ile karşılaştırıldığında, adenomyozisli kadınların ektopik endometriumunda OTR'nin

immünoreaktivitesi önemli ölçüde artar ve dismenore şiddeti ile pozitif korelasyon göstermektedir (55). OTR'nin adenomyozis hastalarındaki isthmik ve fundal bölgelerdeki zıt ekspresyon paterni, endometrial-myometrial ara yüz kasılmalarının yönünü bozarak sperm taşınması ve fertilite üzerine olumsuz etki gösterebilir (6).

#### **4.1.6.4. İnflamasyon**

Adenomyozis kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir. Aslında adenomyozisli kadınların adenomyotik lezyonları, periferik kan ve/veya periton sıvısı inflamatuvar mediatörlerden zengindir (55). COX-2, adenomyozisin ötopik ve ektopik endometriumunda aşırı eksprese edilir ve hastalığın patogenezinde anahtar bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Uterus peristaltizmine bağlı mekanik germe, COX-2'yi de indükleyebilen yüksek IL-1 $\beta$  ekspresyonu ile sonuçlanmaktadır (56). Bu, artan PGE2 üretimine neden olur ve steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) ve aromataz gibi östrojen üretimi için kritik olan genlerin ekspresyonunu destekler ve bu da lokal hiperöstrojenik duruma neden olur (5). Adenomyozisli hastaların periton sıvısında PG seviyeleri anlamlı olarak artar ve dismenore derecesi ile pozitif ilişkilidir (56).

#### **4.1.6.5. İmmün Yanıt**

Normal endometriumun, başarılı doku onarımını sağlamak için perimenstrüel dönemde sayıları artan çeşitli immün hücrelere ev sahipliği yaptığı bilinmektedir (55). Bu hücrelerin rahimdeki fonksiyonları ve salgıladıkları faktörlerin çeşitliliği göz önüne alındığında, rahim patolojilerinde de rol oynamaları kuvvetle muhtemeldir. Ayrıca, adenomyoziste tanımlanan artmış damar sistemi, monositlerin ve diğer kan hücrelerinin lokal akışını kolaylaştırabilir. Adenomyozis hastalarından alınan ötopik endometriumda makrofaj birikiminin sağlıklı kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (41). Makrofajlar, menstrüel faza ve bir embriyonun varlığına veya yokluğuna bağlı olarak çeşitli pro ve anti-inflamatuvar kemokinleri, büyüme faktörlerini, matris metalloproteinazları (MMP) ve adezyon faktörlerini salgıladıkları endometriumun içi de dahil olmak üzere tüm fizyolojik doku onarım süreçleri için çok önemlidir (57). Menstrüasyondan önce, endometrial makrofajların sayısı artar ve MMP'ler gibi faktörleri salıverir ve endometrial işlevsellikte damar yıkımını indükler (57). Menstrüasyonun kesilmesi üzerine, lokal makrofajlar proangiogenik özellikler kazanır ve kaybolan vaskularizasyonu geri kazandırmak için VEGF ve endotelial hücre uyarıcı sitokinleri serbest bırakır (57). Yine de; adenomyotik endometriumda gözlemlendiği gibi sürekli makrofaj infiltrasyonu, EMT ve fibrozise yol açabilirken, uterusu salgılayan inflamatuvar mediatörler, embriyo implantasyonu gibi diğer normal fonksiyonlara müdahale edebilir. Öte yandan,

endometrial yıkımın doğal katil (NK) hücre sitolitik aktivitesine karşı immüntoleransının, adenomyozisin özelliği olabileceği öne sürülmüştür (57). Adenomyozis hastalarının ötopik ve ektopik endometriumunda İnsan Lökosit Antijen-G (HLA-G) proteininin anormal ekspresyonunu bildirmiştir (57). Bu protein fizyolojik olarak NK ve sitotoksik T hücrelerine karşı immüntoleransa bağlıdır, bu da endometrial hücrelerin sitolize karşı direncini gösterir ve böylece myometrial infiltrasyona izin verir (57). Fizyolojik NK hücre aktivitesinden kaçmanın, endometrial hücreler tarafından myometriumun başarılı invazyonu için bir ön koşul olabileceğini düşündürmektedir (57).

#### **4.1.6.6. Hücre Proliferasyonu ve Apoptoz**

Adenomyozis gelişiminin altında yatan mekanizmalar hala bir gizemdir, yukarıda belirtilen hipotezler potansiyel ancak aynı zamanda sınırlamalar gösterir. Programlanmış hücre ölümünden kaçan aşırı çoğalmış endometrial hücreler, adenomyozis patogenezi için yeni bir kavram değildir. Adenomyozis hastalarının endometriumundan türetilen primer kültürlenmiş endometrial stromal hücrelerde (ESH) proliferasyon oranlarının arttığı ve apoptoz düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (41). Proliferatif hücre nükleer antijeni için immünohistokimya analizi ile gösterildiği gibi, kontrollere kıyasla adenomyozis hastalarından alınan ektopik endometriumda da yüksek proliferatif aktivite bildirilmiştir (41). Bu veriler, adenomyotik lezyon oluşumu ve ilerlemesinde bozulmuş apoptoz ile aşırı çoğalma için önemli bir rol önermektedir.

#### **4.1.6.7. Epitelden Mezenkimal Geçiş ve Fibroblasttan Myofibroblast Transdifferansiyasyonu**

Hastalığın başlangıcında myometriumun endometrial doku tarafından invazyonu adenomyozis oluşumu için çok önemlidir. EMT'nin adenomyotik lezyonların göç ve invaziv kapasitesini artıran kilit bir olay olduğu öne sürülmüştür (41). Uterustaki anormal yara iyileşme tepkileri, dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- $\beta$ 1)/SMAD3 yolunun aşırı aktivasyonuna yol açarak hem EMT hem de FMT ile sonuçlanır ve endometrial hücreler invaziv kapasiteler kazanır (58, 59). Bu süreç, normal gelişim ve yara iyileşmesi için esastır, ancak kanser progresyonu ve fibrozis ile patolojik olarak ilişkilidir (59). Anormal iyileşme yanıtının bir başka sonucu olan fibrozis, fibroblastların hücre dışı matris (ECM) üreten myofibroblastlara transdifferansiyasyonunun sonucudur (59). Adenomyotik stromada ve myometrium içindeki perivasküler lokasyonlarda fibrozis bildirilmiştir. Aşırı ECM birikimi normal doku fonksiyonunu bozar ve adenomyozis hastalarının hissettiği yoğun pelvik ağrıdan sorumlu

olabilir. Bazal endometrium JZ ile yakın temas halinde olduğundan, araya giren herhangi bir zar olmaksızın, invaziv mezenkimal hücreler kolayca myometriuma göç edebilir.

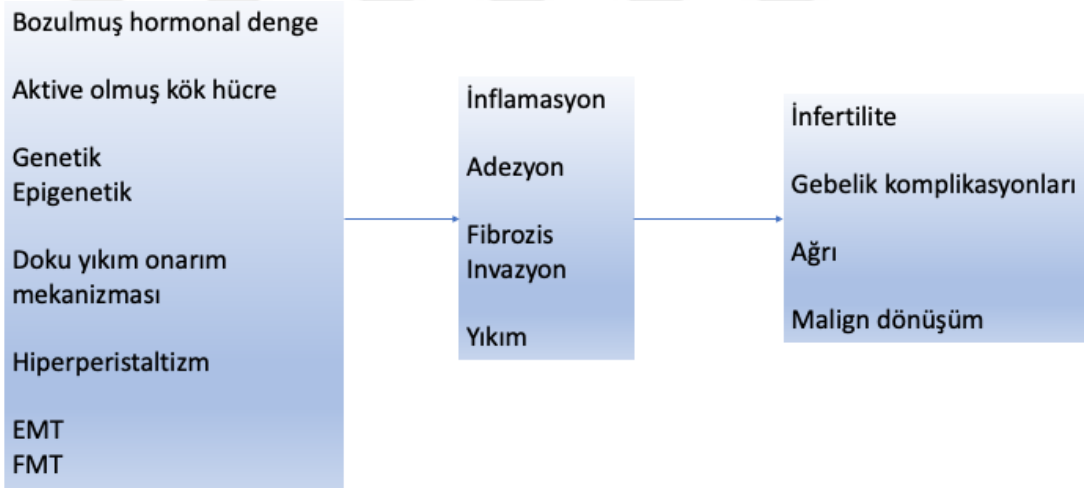
#### **4.1.6.8. Adenomyotik Lezyon Oluşumunda Anjiogenez**

Adenomyoziste ektopik endometrium, ötopik ve sağlıklı endometrium gibi, vasküler yapılar da dahil olmak üzere doku parçalarını dökerek döngüsel kanamaya uğrar. Burada, ektopik endometriumda da, yeni damarların oluşumu yoluyla restore eden bir endometrial onarım mekanizması olduğunu varsaymak mantıklıdır. Çok sayıda çalışma, adenomyozisli hastalardan hem ötopik hem de ektopik endometriumda artmış ve/veya anormal vaskülarizasyonun yanı sıra hastalığın ilerlemesinde, ağır kanamada ve bozulmuş embriyo alımında yer aldığını bildirmiştir (60). Öte yandan, adenomyoziste bazı antianjiogenik özellikler, yani potansiyel olarak anormal bir anjiogenez mekanizmasını düşündüren güçlü anjiogenik faktörler interlökin-10 ve E-kadherinin aşağı regülasyonu bildirilmiştir (61, 62). Menstrüasyon sırasında, hipoksi ve onun hedefi olan VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) tarafından aktive edilen majör bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ), endometrial onarım ve anjiogeneze katılır (63). Adenomyoziste anormal HIF-1 $\alpha$  ekspresyonu rapor edilmiştir ve adenomyozis ilerlemesine ve ağır adet kanamasına neden olabilir (63). Adenomyozis patogeneğinde gelişmiş ve/veya anormal anjiogenez bulguları ön plandadır.

#### **4.1.6.9. Myometriyumun Rolü**

Hiperperistaltizm ve disperistaltizm, adenomyotik uterusun tipik özellikleridir ve endometrial doku tarafından myometriuma invazyonu yönetebilir (64). Uterus peristaltizmin ototraumatisasyonu ve ardından TIAR aktivasyonunu başlatmak için gerekli olan ön koşuldur (7). Gebe olmayan bir uterusun kronik peristaltik dalgaları nedeniyle yıllar içinde mekanik stresin biriktiği ve dolayısıyla komşu bazal endometriumda inflamatuvar bir yanıt ve proliferatif aktiviteye neden olduğu varsayılmıştır (65). Ayrıca, adenomyotik lezyonlar genişlerken kendileri daha fazla mekanik strese neden olabilir. Sonuç olarak, TIAR mekanizması aynı anda birden fazla bölgede aktive olacak ve anormal endometrial proliferasyonu şiddetlendirecektir (65). Transmisyon elektron mikroskobu temelli bir çalışma, bazal bezlerin myometriuma girdiği parçalanmış bir JZ, birkaç endometrial bezi çevreleyen düz kas hücreleri ve iç myometriumda anormal şekilde düzenlenmiş myositler gibi adenomyotik uterusu çeşitli düzensizlikler göstermiştir (66). Yazarlar bulgularını adenomyozisin neden olduğu hiperperistaltizm ve ardından gelen travma ile ilişkilendirdiler, böylece myometriumda adenomyozisin başlamasına izin veren olayların olası bir açıklamasını sağladılar(66). Öte

yandan, disperistaltizm indükleyen ve JZ üzerinde mekanik stresi şiddetlendiren altta yatan bir durum, bazı kadınlarda adenomyozis gelişimini açıklayabilir. Son zamanlarda, kronik endometritin menstrüel siklus boyunca uterin disperistaltizm nedeni olabileceği ve bunun da JZ'de travmaya yol açabileceği gösterilmiştir (67). Bunun adenomyozis için de geçerli olduğunu iddia etmek için yeterli veri bulunmamakla birlikte, kronik endometrit, endometriozis ile zaten ilişkilendirilmiştir ve endometriozis tanısı alan kadınların %52,94'ünde, ancak hastalısız kadınların sadece %27,02'sinde tespit edilmiştir (16). Ayrıca, sağlıklı kontrollere kıyasla endometriozis ve adenomyozis hastalarının rahminde ağırlıklı olarak farklı mikrobik popülasyonlar bulundu ve bu mikroorganizmaların hastalık gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (68). Myometrial defektlerin uterus disperistaltizmi ve adenomyozis başlangıcında önemli bir rol oynadığı görülürken, myometrial hücrelerin fenotipik anomalileri, kronik inflamasyon veya spesifik uterus mikrobiyotik popülasyonları, patolojinin devam eden gelişimini destekleyebilir.



**Şekil 4.1.** Adenomyozis patogenezinde mekanizmalar

#### 4.1.7. Semptomatoloji

Hastalara bağlı olarak klinik çok heterojendir. Adenomyozisin patogonomik semptomları yoktur. Klinik olarak adenomyozis anormal kanama, pelvik ağrı ve infertilite ile sonuçlanabilir, fakat hastaların yaklaşık %30'u asemptomatiktir (4).

##### 4.1.7.1. Pelvik ağrı

Adenomyozis varlığı ile pelvik ağrı varlığı arasında belirgin bir korelasyon bulunmaktadır (19, 28, 69). Pelvik ağrı, özellikle dismenore, literatürde değişken oranlarda olmak üzere hastaların %2 ile %48'inde gözlenmektedir ve nispeten daha sık görülen bir

semptomdur (19, 28, 69). Ağrının yoğunluğu, ektopik endometrial bölgelerin myometrial invazyonunun derinliği ile ilişkili olabilir, ancak myometrium içindeki adenomyozis lezyonlarının yeri ile ilişkili görünmemektedir (69). Pelvik ağrının ortaya çıkması ile alakalı önerilen mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Algojenik ve nörojenik maddelerin salgılanmasına yol açan bozulmuş bir immünite pelvik ağrı ile sonuçlanabilir ve/veya pelvik ağrı, hormonal ve immün değişikliklere yanıt olarak myometriumun kontraktilesindeki artışın bir sonucu olabilir (70, 71).

#### **4.1.7.2. Anormal Uterin Kanama**

Şiddetli menstruel kanama, adenomyozisin klasik semptomudur (72). Artan anjiyogenez ve kırılğan vasküler yapı da kanamaya katkıda bulunur (60). Myometriumun ektopik endometrial antitelere etkilenme derecesi arttıkça anormal uterin kanama sıklığı da artmaktadır (73). Anormal uterin kanama, ektopik endometriumun siklik kanamasına sekonder doku lezyonlarının bir sonucu olabilir. Bu lezyonlar ve tekrarlanan doku onarımı inflamasyona, anjiogenezin aktivasyonuna ve lokal vasküler sistemin bozulmasına neden olabilir (60). Bu hastalarda demir eksikliği anemisi dikkat çekicidir (74).

#### **4.1.7.3. İnfertilite ve Obstetrik Sonuçlar**

Adenomyozisli hastalarda daha düşük klinik ve canlı doğum oranları, daha yüksek abortus ve olumsuz obstetrik sonuçlar gözlenmektedir (75). Kılavuzlar adenomyozis için spesifik bir tedavi protokolü önermese de medikal ve cerrahi yaklaşımların gebelik ve canlı doğum oranlarını artırıcı etkisi vardır (75). Adenomyozisin infertil bir popülasyondaki prevalansı hala net olarak bilinmemektedir. İnfertil kadınlar üzerinde yakın zamanda yapılan bir kesitsel çalışmada, adenomyozis prevalansı en az 40 yaşındaki kadınlarda %24.4, 40 yaşından küçük kadınlarda ise %22 olarak bulunmuştur (76). Bu oran tekrarlayan gebelik kaybı durumlarında %38.2'ye, önceki YÜT başarısızlığında ise %34.7'ye yükselmiştir (76). 9 çalışmayı içeren bir meta-analize göre, in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) uygulanan infertil kadınlardan oluşan bir popülasyonda adenomyozis prevalansı %6.9 ile %34.3 arasında değişmektedir (77). Ayrıca, adenomyotik hastalarda infertilite gelişiminde rol oynayan mekanizmalar hala belirsizdir. İnfertilite ötopik endometrium içindeki immünolojik değişiklikler, myometriumun kronik disperistaltizmi, lokal hiperöstrojenizm, endometrial implantasyon anomalilerinden sorumlu endometrium ve/veya son olarak hücre proliferasyonu, apoptoz ve hücre adezyonu düzeyinde değişiklikler ile ilişkili olabilir (78).

Geç gebelik sonuçları göz önüne alındığında, erken doğum riski ve erken membran rüptürü adenomyozisi olan kadınlarda artmış olarak bulunmuştur (79). Bu sonuçlar, gebelikten önce ultrason veya MRG ile adenomyozis tanısı alan hastalarda da doğrulanmış ve ayrıca sezaryen doğum riski, gebelik yaşına göre küçük fetüs, postpartum kanama ve fetal malprezentasyon riskinde de artış gözlenmiştir (80). Bir retrospektif vaka kontrol çalışması, adenomyozisin ikinci trimester abortusları, preeklampsi ve plasental malpozisyon ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (81). Diffüz tip adenomyozisli hastalarda fokal tip adenomyozisli hastalara göre gestasyonel hipertansiyon ve uterin enfeksiyon oranlarının daha yüksek oranda gözlendiği gibi, adenomyozis tipi gebelik sonucunu etkileyebilir. Ayrıca servikal yetmezlik oranları adenomyozisin yaygınlığına göre artış gösterir (82). Adenomyoziste obstetrik komplikasyonlarda yer alan patojenik mekanizmalarla ilgili olarak, inflamasyonun rolü, artan myometrial prostaglandin üretimi, değişmiş uterus kontraktilesi gebeliğin erken döneminde desidua-trofoblast etkileşimlerini etkileyen lokal ve sistemik inflamatuvar yolların aktivasyonu gösterilmiştir (83).

#### **4.1.8. Adenomyozis Yönetimi**

Adenomyozis, tıbbi veya cerrahi tedavi yoluyla yaşam boyu bir yönetim planı gerektiren, anormal uterin kanama ve ağrı nedeniyle vakaların yüksek bir yüzdesinde yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir (84). Seçim, kadının yaşına, fertilité arzusu ve klinik semptomlara bağlıdır. Fertilité arzusu olan genç kadınlarda hastalık giderek daha fazla teşhis edilmektedir ve konservatif tedaviler tercih edilmelidir.

Cerrahi yaklaşım tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Ancak belirli vakalarda minimal invaziv cerrahi tedaviler uygulanmalı ve hasta gebelik durumunda potansiyel riskler hakkında bilgilendirmelidir. Konservatif cerrahi seçenekler arasında endometrial ablasyon, histeroskopik endometrial ve adenomyom rezeksiyonu, adenomyozisin laparoskopik rezeksiyonu, yüksek yoğunluklu odaklı ultrasonografi ve uterin arter embolizasyonu yer alır (85). Patojenik mekanizmalara göre, çeşitli medikal hormonal ve hormonal olmayan tedaviler, ağrı ve kanamayı yönetmek, fertilité sonuçlarını iyileştirmek için endikasyon dışı kullanılmaktadır. Bu amaçla adenomyozisin tedavisinde GnRH analogları, progestinler, GnRH antagonistleri ve seçici progesteron reseptör modülatörleri (SPRM'ler) kullanılmaktadır (86, 87). GnRH analogları, seks steroidlerinin doğrudan antiproliferatif ve indirekt baskılanması yoluyla adenomyotik lezyonları etkileyerek uterus hacmini önemli ölçüde azaltır (86). Özellikle kısa sürede etkili olmaları dikkat çekicidir. Neden olduğu medikal menopoz yarattığı sistemik hipoöstrojenizm nedeniyle ana sınırlayıcı basamak olsa da yerine koyma tedavisi daha uzun süreli tedavi düşünülebilir. Danazol, noretindron asetat, dienogest gibi progestinlerin kullanımı

diğer bir yaygın ve etkili tedavi yöntemidir (86). Desidualizasyona bağlı olarak zamanla gelişen atrofi, hipoöstrojenik ortam ve antiinflamatuvar etkisi başlıca etki mekanizmasıdır (86). Hastalar esas olarak ani kanama, cinsel istekte azalma ve vajinal kuruluk nedeniyle tedaviyi bırakmaya isteklidir. Lokal progestin etkisi nedeniyle LNG-RIA kullanımı da etkili bir seçenektir. Esas olarak düzensiz kanama ve amenore sınırlayıcı basamaklar olmakla birlikte, uterus hacminde ve semptomların şiddetinde azalmaya laboratuvar parametrelerinde düzelme eşlik eder (88). Seçici progesteron reseptör modölatörleri (SPRM'ler) denenmiş ve tedaviden sonra kistik adenomyotik lezyonların daha belirgin sayısı ve şiddeti ile daha şiddetli adenomyotik lezyonlar bildirilmiştir (87). GnRH antagonistleri, düşük doz östrojen etkilerinin azalması, oral kullanımları, alevlenmelerden uzak olmaları ve gerektiğinde doz ayarlamaları yapmaları nedeniyle son yıllarda gündeme gelmiştir (87). GnRH analogları ile karşılaştırıldığında, hipoöstrojenizmin neden olduğu yan etkiler daha az görülür ve yönetilmesi daha kolaydır.

#### **4.2. Kronik Endometrit**

Genel olarak, endometrit, akut endometriti ifade etmektedir. Akut endometritli hastalar genellikle enfeksiyona bağlı pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) klinik semptomları ile başvururlar (11). Akut endometritli hastalarda ateş ve lökositozlu alt karın ağrısı öyküsü ve/veya yüksek serum inflamatuvar belirteçleri gözlenmektedir. Ancak hastalık erken evredeyse veya enfeksiyon şiddetli değilse klinik özelliklere göre tanı koymak zor olabilir. Bu durumda endometrit, histolojik olarak teşhis edilebilir (11). Akut endometritin histolojik teşhisi, endometrial stromada çok sayıda nötrofil gözlendiğinde konmaktadır (11). Nötrofiller, ödem, hemoraji, venül ektazisi, mikroapseler ve apse dolu glandlarla birlikte bulunabilir (11).

Endometrium reproduktif çağdaki kadınlarda menstrüasyon sırasında dökülür ve sonraki siklуста yenilenir. Bu nedenle periyodik olarak dökülen endometriumda kronik inflamasyonun oluşup oluşmayacağı tartışma konusudur. Asherman sendromu, endometriumda fibrozisin oluşumunun altında yatan mekanizma iyi anlaşılmasa da, bu durumda, inflamasyon endometrial fonksiyonel tabakayı yok eder, fibrozis ve aralarında adezyon gibi morfolojik değişikliklere neden olur (11). Bu histolojik olarak endometriumda en az bir kalıcı inflamasyon durumu olduğunu gösterir. Asherman sendromuna ek olarak, endometriumda menstrüel döngüler boyunca var olan bir başka kalıcı inflamasyon durumu da kronik endometrit (KE) olarak bilinmektedir.

KE'nin kesin tanısı ancak histolojik olarak konulabilir ve endometriumun stromal alanında plazma hücresinin varlığı ile tanı konmaktadır (11). Plazma hücrelerine ek olarak, yüksek stromal hücre proliferasyonu, epitel ve stroma arasında ayrılmış maturasyon ve belirgin bir predesidual reaksiyon mevcut olabilir (89, 90). Plazma hücresinin rolü (yüksek

konsantrasyonlarda antikör salgılama) dikkate alınır, KE, bağışıklık hücrelerinin uterusunda bulunan bazı anormal patojenleri izlediği durumu tanımlayabilir. Bu hücreler kaviteyi uzun süre korur ve yoğun inflamasyona ilerlemeyi önlemek için onları düzenler (91, 92). KE'nin akut endometrit sonrası bir durum olması da mümkündür. Bununla birlikte, akut endometrit ile KE arasındaki ilişki henüz belirlenmemiştir. KE için dünya çapında kabul edilen birleşik bir tanı kriteri yoktur. Ancak endometrial stromal alandaki çoklu plazma hücrelerinin histolojik doğrulaması en güvenilir tanı yöntemi olarak kabul edilir (11).

#### **4.2.1. Etiyoloji**

Yıllardır, uterin kavitenin normal koşullar altında steril olduğu konusunda fikir birliği bulunmaktaydı (93). Bu sterilitenin, vajen mikroorganizmalarına karşı geçirimsiz bir bariyer sağlayan servikal mukozal sistem tarafından sürdürüldüğü düşünülmekteydi (94). Ancak son dönemde, sağlıklı asemptomatik kadınların endometrial kavitesinde bile mikroorganizmaların tespit edildiğini gösterdi (95). Ayrıca, uterus mukus tıkaçının vajinal bakterilerin asendan taşınmasını tam olarak engelleyemediği de gösterilmiştir (96). Bakteriler serviksın peristaltik pompa işlevi ile dakikalar içinde servikal kanal yoluyla vajenden uterusu geçebilmektedir (96). Böylece uterusdaki mikroorganizmaların varlığı kabul edilmiş ve KE'nin ana nedeni olarak düşünülmüştür. Ayrıca antibiyotik tedavisinin KE için etkili bir tedavi olduğu bildirilmiş ve bu hipotezi desteklemiştir (97). Akut endometrit ve PIH de, asenden bulaşan mikroorganizmalardan kaynaklanır. Alt genital sistem patojenleri olan *Chlamydia Trachomatis* ve *Neisseria Gonorrhoeae*, ana patojenik mikroorganizmaları olarak kabul edilebilir (98). Fakat, KE hastalarında bu bakteriler daha düşük oranda bildirilmiştir (95). KE saptanan uterin kavitede genellikle *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* gibi yaygın bakteriler bulunur (95). *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium* ve *Mycoplasma/Ureaplasma spp.*, Mikrobiyal kültürlerde veya *Mycoplasma/Ureaplasma* DNA için polimeraz zincir reaksiyonu testleri de sıklıkla pozitif sonuç vermektedir (95, 99). Bu kültürlerin veya PCR'nin bir sonucu olarak şu anda KE'nin organizma kökenli olduğu düşünülmektedir.

#### **4.2.2. Patofizyoloji**

Proinflamatuvar sitokinlerin seviyeleri, örneğin interlökin-6, interlökin-1 $\beta$  ve Tümör Nekroz Faktörü A, KE'li kadınların menstrüel atıklarında artmaktadır (100). Proinflamatuvar sitokinlerdeki bu yükselme hücre göçünü, proliferasyonu ve apoptozu etkileyebilir. Bu nedenle, diğer kronik inflamatuvar hastalıklara benzer şekilde, KE, bağışıklık hücreleri, epitel

hücreleri ve stromal hücreler dahil olmak üzere endometrial hücrelerin dağılımını ve işlevini değiştirir.

B hücreleri adet döngüsü boyunca bulunur ve normal endometriumdaki tüm bağışıklık hücrelerinin yalnızca küçük bir bileşenini (<%1) oluşturmalarına rağmen esas olarak bazal tabakada bulunurlar (96, 101). KE'de, bir dizi B hücresi sadece fonksiyonel tabakanın stromal alanına sızmak ve kümelenmekle kalmaz, aynı zamanda glandüler epitel hücrelerinden geçerek glandüler lümen içine akar (102). Bu fenomen, B hücrelerinin ekstrasvazasyonunda rol oynayan E-selektin, CXCL1 ve CXCL13 gibi adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin anormal ekspresyonu ile ilgilidir (102). B hücresi infiltrasyonu, fonksiyonel tabakanın stromal alanında plazma hücrelerinin varlığı ile ilgili olabilir.

T hücreleri, esas olarak bazal lenfoid kümelerinde dağılır ve stroma ve epitelyal bölgelere dağılır. Periferik kandaki T hücrelerinin aksine, endometrial T hücrelerinin üçte ikisi endometriumdaki CD8+ hücreleridir (96, 101). KE'nin T hücre alt popülasyonlarının bileşimi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Endometrial doğal öldürücü (NK) hücrelerin ana fenotipi, periferik kandan farklı olarak CD56+,CD16- 'dir (96). Bu NK hücrelerinin sitotoksitesi düşük ve NK hücrelerinin sayısı geç sekretuar fazda stromal kompartmandaki hücrelerin %30-40'ına kadar arttığından, bu hücrelerin başarılı gebelik için önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(96). CE hastalarının uterin endometriumdaki CD56+CD16- NK hücrelerinin azalmaktadır (103). Bu gerçek, KE hastalarında uterin reseptivitenin bozulmasıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir.

KE'li kadınların hem perioovuluar hem de midluteal fazlarda farklılaşmış uterus kontraktilesi gösterdiği bildirilmiştir (67). Bu değişiklik, pelvik ağrı, lekelenme ve implantasyon başarısızlığı gibi KE ile ilgili semptomlarla ilişkili olabilir. Yazarlar, endometriumdaki anormal lenfosit alt popülasyonları ve değişen parakrin faktörlerin paterni, JZ de dahil olmak üzere endometriumun ve myometriumun senkronize hareketini etkileyebileceğinden, KE'nin kasılmayı etkileyebileceğini tahmin etmektedir.

Başarılı implantasyon ve gebeliğin oluşması için endometriumdaki seks steroidleri tarafından düzenlenen uygun çoğalma ve farklılaşma gereklidir. KE'de, ilgili moleküllerin bu süreçleri ve ifadeleri anormaldir. Ki-67 BCL2 ve BAX ekspresyonlarında artış gözlenmektedir(104, 105). Son zamanlarda, KE'nin östrojen ve progesteron reseptörlerinin anormal ekspresyonu yoluyla desidualizasyonu değiştirdiği de gösterilmiştir (106). KE, in vitro desidualizasyonu bozar ve progesteronun endometrial stromal hücreler üzerindeki etkisini zayıflatır (progesteron direncinin indüksiyonu), bu da farklılaşma potansiyelinin azalmasına ve çoğalma potansiyelinin artmasına neden olur.

### 4.2.3. Epidemiyoloji ve Klinik

Üreme çağındaki kadınlarda KE prevalansı %8 ile %72 arasında değişmektedir (90, 107). Çalışmalar arasındaki bu büyük farklılık, nispeten az sayıda hasta ve uygulanan tanı kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Çeşitli faktörlerin KE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Rahim içi araç (RİA), hatta kısa süreli yerleştirilmesinin KE'ye neden olduğu ve KE'nin RİA çıkarıldıktan sonra bile devam ettiği uzun zamandır bilinmektedir (89). Multiparite ve atipik uterin kanama gibi obstetrik ve jinekolojik semptomların KE için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (89). Bakteriyel vaginozis, endometrial polip ve endometriozis KE ile ilişkili olduğu bildirilen jinekolojik hastalıklardır (16, 108, 109). Bu ilişki infertil hastalarda da gösterilmiştir (17).

### 4.2.4. Tanı

KE tanısı için altın standart, endometrial numunelerde endometriumun stromal alanındaki plazma hücrelerinin histolojik tespittir. Plazma hücrelerinin saptanmasına ek olarak, yüksek stromal hücre proliferasyonu, epitel ve stroma arasında ayrılmış maturasyon ve belirgin predesidual reaksiyon gözlemlenebilir (110). Plazma hücreleri genellikle bol bazofilik sitoplazma arasında eksantrik bir çekirdeğe sahiptir. Hücrenin genel şekli genellikle 'ispit çarkı' veya 'saat işi' deseni olarak ifade edilen kalın kromatine sahip bir kama veya kuyruklu yıldız benzerler. Bu tür patolojik özellikler hematoksilin eozin (HE) gibi boyalar ile doğrulanabilse de, monosit infiltrasyonu, stromal mitoz, stromal hücrelerin plazmasitoid görünümü ve morfolojik olarak ayırt edilmesi zor olan predesidual reaksiyon nedeniyle, deneyimli patoloğların bile endometriumdaki plazma hücrelerini saptaması zordur. Bu nedenle, immün histokimyasal (IHK) plazma hücresi belirteci CD38 ve CD138 plazma hücrelerinin yüzeyini iyi boyandığı için klinik olarak KE'yi teşhis etmek için kullanılır (111). Plazma hücreleri sıklıkla endometriumun bazal tabakasına yakın fonksiyonel tabakalarda bulunur ve bazen KE hastalarında birikir.

Plazma hücresi tespitinde IHK altın standart tanı yöntemi olarak dünya çapında kabul görmesine rağmen, KE için uluslararası tanı kriterleri henüz oluşturulmamıştır. Endometrial örneklerin CD138 immün histokimya değerlendirilmesi için standart bir teknik yoktur. IHK sonuçları, örneğin antijen alımının türü ve süresi, antikor seçimi ve konsantrasyonu, inkübasyon süresi ve numunenin sıcaklığı ve alanı gibi faktörler deneysel ortama göre değişebilmektedir. Plazma hücre yoğunluğu (sınırlı alanlarda plazma hücre sayısı) ile ilgili kesin bir tanı kriterleri yoktur. Histolojik olarak KE, genellikle stromada herhangi bir plazma hücresinin varlığı olarak tanımlansa da, endometrial stroma, inflamatuvar bir süreç olmaksızın sınırlı sayıda plazma hücresi içerebileceğinden, KE'nin sadece birkaç plazma hücresi tarafından teşhis edilmemesi

gerektiği de savunulan bir diğer antititedir. Aslında, bazı araştırmacılar endometrial stromada bir plazma hücresi bulmayı tanı için yeterli görmektedir, ancak diğer araştırmacılar üç bölümden en az birinde beşten fazla plazma hücrelerinin gerekli olduğunu belirtmişlerdir (67, 89, 112). Bir diğer zorlayıcı faktör de KE, endometrium boyunca veya endometriumun sadece bir kısmında oluşabilir. Ayrıca, plazma hücreleri endometrial yüzeyden ziyade daha derin stromal damarlar etrafında toplanma eğilimindedir (89). Toplanan dokunun yeri ve miktarı, plazma hücrelerinin saptanmasını etkileyebilir. Standartlaştırılmamış protokoller, plazma hücre yoğunluğunun tutarsız ölçülmesine neden olur ve KE kriterlerindeki farklılıklar, benzer tür çalışmalarda bile farklı yaygınlık oranlarına neden olur. Bu, infertil hastalarda KE prevalansına ilişkin önceki raporlardaki tutarsızlığın başlıca nedenlerinden biri olabilir. Bu nedenle, patolojik önemi makul bir şekilde temel alan evrensel olarak kabul edilen bir yöntemle 'gerçek KE' tanımını belirlemek çok önemlidir. Ayrıca hastanın mevcut semptomatolojisi de tanı kriterlerinde bir basamak olarak değerlendirilebilir. Örneğin infertil bir hastada 1 plazma hücresi tanı ve tedavi süreci için yeterli kanıtı oluşturabilir (14).

Histeroskopi, endometrial inflamasyonun görsel belirtilerini tanımlamak için kullanılabilir. Histeroskopik tanıda hiperemi (periglandüler seviyede artmış kan damarı birikimi), hipereminin tipik bir görüntüsü olarak çilek görünümü (boşluk boyunca lokalize ve dağınık beyaz bir merkezi nokta ile yaygın hiperemik endometrium), stromal ödem (soluk ve proliferatif fazda kalınlaşmış endometrium) ve mikro polipler (uterus mukozasının <1 mm boyutunda küçük saplı, vaskülarize çıkıntıları) kullanılır (95). Histeroskopik duyarlılığın klinisyenin deneyimine bağlı olduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle histeroskopi faydalı olabilirken, sadece KE'nin histolojik teşhisine yardımcı olmak için kullanılmalıdır.

#### **4.2.5. Tedavi**

KE tedavisinin takibi ve IVF sonuçlarına olan etkisi incelenmiştir. Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan doksisisiklinin, küretaj sonrası intrauterin enfeksiyonun önlenmesi için kullanılması standart tedavidir ve dünya çapında uzun süredir kullanılmakta olup, KE tedavisine dahil edilmiştir. Birinci basamakta doksisisiklin (14 gün boyunca 200 mg/gün) kullanılırken; siprofloksasin, metronidazol (14 gün boyunca her gün 500 mg içeren ikinci basamak rejim); alternatif olarak ofloksasin (14 gün süreyle 400 mg/gün) kullanılan diğer ajanlardır (113). Özellikle tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, açıklanamayan infertilitesi olan hastalardaki sonuçlar tedavinin infertilite yönetimindeki belirgin etkisini ortaya koymaktadır (14, 113).

Adenomyozis de infertilite ile ilişkilidir ancak bu ilişkinin arkasındaki mutlak mekanizma hala belirsizdir. Uterin anomallikler ve artan uterus peristaltizme sekonder anormal utero-tubal

sperm transportu, anormal endometrial steroid metabolizması, artan inflamatuvar yanıt, kusurlu intrauterin oksidatif stres ortamı ve/veya değişen endometrial fonksiyon nedeniyle implantasyon bozukluğu olası nedenler olarak öne sürülmektedir (114, 115). Son zamanlarda, adenomyozisli kadınların apikal endometriumundaki değişikliklerin de infertiliteye dahil olduğu düşünülmektedir (116). Adenomyozisin yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonuçları üzerindeki etkisi, veriler az olduğundan ve mevcut kanıtlar arasında çelişkiler olduğundan tam olarak anlaşılammıştır (117). Adenomyozis, daha yüksek abort prevalansı ve genel olarak daha kötü perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (80). Japonya'daki çok merkezli bir kohort çalışması, bu kadınlarda eşzamanlı kronik endometrit oluşumunu araştırmadan, yaygın adenomyozisi olan hastalarda daha yüksek uterin enfeksiyon insidansı bildirmiştir (82). Adenomyozisli kadınlarda intrauterin enfeksiyon ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte, endometrioze benzer şekilde, uterin enfeksiyona yanıt olarak farklı adenomyozis tiplerinde değişen prevalanslarda KE ortaya çıkabilir.

Son çalışmalar KE ile IVF-ET sonrası tekrarlayan implantasyon başarısızlıkları, tekrarlayan abortus ve açıklanamayan infertilite gibi fertilitte bozuklukları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (13, 118). KE ve embriyo implantasyon başarısızlığı arasındaki nedensellik tartışmalı olsa da, raporlar KE'nin üreme sonucunu olumsuz etkilediğini öne sürmektedir. Son yıllardaki uterin enfeksiyonlar ve endometrioze üzerine yapılan çalışmalara dayanarak, endometrioze kadınlarda intrauterin mikrobiyal kolonizasyon ve KE oluşumunu belirgindir (15). Endometrioze değişen bir KE oranı ve bunun fertilitte ilgili olumsuz sonuçlarla ilişkisi farklı çalışmalarda da bildirilmiştir (15, 16, 119-121). Bununla birlikte, farklı tipte adenomyozisli kadınlarda KE oluşumu hakkında bilgi bilinmemektedir.

Adenomyozisin patogenezini açıklamak için iki ana hipotez öne sürülmüştür, ancak hiçbiri henüz deneysel olarak doğrulanmamıştır. İlki ve evrensel olarak en çok kabul edileni, TIAR'ın tekrarlayan döngülerinin, ardından bazal endometrial dokunun myometriyum içine invajinasyon ile dahil olduğunu öne sürerken, ikincisi, adenomyotik lezyonların, embriyonik pluripotent Müllerian kalıntılarından veya uterustaki yetişkin kök hücrelerinin farklılaşması yoluyla de novo oluşturulduğunu iddia etmektedir. TIAR/invajinasyon hipotezi en popüler ve en çok araştırılan teori olmaya devam etmektedir, ancak lezyon oluşumu ve hastalık ilerlemesi ile bağlantılı daha yakın zamanda keşfedilen mekanizmaları içerecek şekilde modifikasyon gerektirmektedir. Aynı zamanda, adenomyotik lezyonların de novo gelişimi hipotezi, Rokitansky-Küster-Hauser sendromlu kadınlar da dahil olmak üzere, eski teori tarafından açıklanmayan adenomyozis vakalarının küçük bir kısmını açıklayabilir. Her iki hipotezin de adenomyozisin farklı formlarını ve tezahürlerini açıklamada güçlü ve zayıf yönleri vardır.

Sonuç olarak, bu kadar çok moleküler mekanizmayı içeren bir hastalık, tek bir teorinin tüm türleri kapsamaları için çok karmaşık olabilir. Farklı mekanizmalar ve bunların kombinasyonları ve etkileşimleri, adenomyozisin esrarengiz doğasını açıklayabilir, ancak hastalığın başlaması ve ilerlemesinin temel yönlerinin daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Özellikle benzer patogeneze sahip olduğu düşünülen endometriozis hastalığında kronik endometrit ile olan olası ilişki ortaya konmasına rağmen, adenomyozis hastalarında bu durumu inceleyen yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda, adenomyozis ile kronik endometrit arasındaki olası ilişkinin varlığını ortaya koymayı amaçladık. Özellikle iki hastalık arasındaki olası ilişkiyi etiyoloji, epidemiyoloji, klinik özellikler ve patofizyolojik düzeyde inceledik.



## 5. GEREÇ ve YÖNTEM

### 5.1. Çalışmanın Popülasyonu

Bu retrospektif klinik çalışma Ocak 2010 ve Aralık 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda histerektomi operasyonu gerçekleştirilen 736 hastanın klinikopatolojik verileri kullanılarak yürütüldü. Son 3 ay içerisinde antibiyotik veya anti-inflamatuvar tedavi öyküsü olan, aktif genital sistem enfeksiyonu belirlenen, preneoplastik veya neoplastik lezyonlar saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca endometriozis tanısı olan hastalar da dışlandı. Dosya ve veritabanı üzerinden yetersiz veri elde edilen hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Hasta yaş aralığı 25-65 yaş ile sınırlı tutuldu. Yaş, patoloji sonuçları, demografik bilgiler, hasta epikrizleri ve anamnez bilgileri gibi veriler kurumsal inceleme kurulu onayını takiben veri tabanından ve hasta çizelgelerinden toplanmıştır.

Hastalar adenomyozis varlığı veya yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. Adenomyozisi olan ve olmayan hasta gruplarında seçim yanlılığını en aza indirmek için bir eğilim skoru eşleştirme analizi yapıldı. Eğilim skoru, ameliyat yaşı, vücut kitle indeksi, myom varlığı, geçirilmiş uterin cerrahi hikayesi, parite, tamoksifen kullanımı dahil olmak üzere çok değişkenli lojistik regresyon modeli aracılığıyla geliştirildi. Örneklem büyüklüğü konu ile ilgili daha önce yapılmış çalışma bulunmaması nedeniyle benzer özellikler gösteren endometriozis hastalığı ile ilgili daha önce Cicinelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada verileri ile belirlendi. Kontrol grubunda %14 kronik endometrit saptanırken endometriozis grubunda %34 kronik endometrit saptanan bu çalışma verileri kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü hesabında yüzde 80 power ve alfa 0.05 değeri ile her grupta 49 (toplam 98) hasta olması gerektiği hesaplanmıştır(1). Örneklem büyüklüğü hesaplanırken PASS 11 programı kullanılmıştır. (Hintze, J. (2011). PASS 11. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA.) Eşleşme toleransı 0.01 olarak ayarlandı. Eğilim skoru eşleştirmesi yapıldıktan sonra her gruptan 73 hasta toplam 146 hasta başarıyla eşleştirildi (Şekil 1).

### 5.2. Etik Onay

Ankara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu tez çalışması gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş olup tıbbi etik açıdan uygun bulunarak onay verilmiştir(Etik no: İ1-03-20).

### 5.3. Çalışma Bütçesi

Çalışma kapsamında yapılan immünohistokimya inceleme üniversite hastanemiz tarafından hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiş olup maliyeti Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafınca karşılanmıştır. Bu çalışmayla ilişkili bilinen herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### 5.4. Verilerin Toplanması

Hastalar ile ilgili öykü ve fizik muayene ile elde edilen yaş, obstetrik öykü, vücut kitle indeksi, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar, hastane yatış bilgileri, operasyonun tipi, patoloji sonuçları verileri hasta dosyaları ve hastanemiz veri tabanı Avicenna üzerinden elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmesi planlanan histerektomi yapılmış hastaların histopatolojik tanı ile ilgili verileri hastanemiz sistemi üzerinden elde edildi. Eğilim skor eşleşmesine göre belirlenen hastaların eski spesmenleri Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından CD38 immün histokimya boyama yöntemi ile tekrar değerlendirildi.

### 5.5. Patolojik İnceleme ve İmmünohistokimya

Histolojik incelemeler, bulgulardan habersiz olan patolog (Ankara Üniversitesi Patoloji ABD. Öğretim Üyesi Cevriye Cansız Ersöz) tarafından yapıldı. Beş mikro kesit hematoksilin ve eozin ile boyandı. Özellikle adenomyozis alanları işaretlendi, endo-myometrial geçiş zonlarında bazal endometrium kalınlığı ışık mikroskopik olarak ölçüldü. Sonrasında histopatolojik bulguları en iyi temsil eden bloklar seçildi ve immünohistokimyasal boyamalar için bu parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler alındı. Kesitlere Ventana otomatik boyama cihazında sekonder antikor olarak p38 antikoruna uygulanarak boyandı. Endometrium alanlarında ve adenomyozis grubundaki hastaların örneklerinde hem endometrium hem de adenomyozis sahalarında p38 ile boyanan plazma hücreleri sayılarak değerlendirildi. Plazma hücrelerinin varlığında pozitif bir KE tanısı konuldu.

### 5.6. İstatistiksel Yöntemler

Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Dağılımın normalliğine göre grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği T-testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi kullanıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

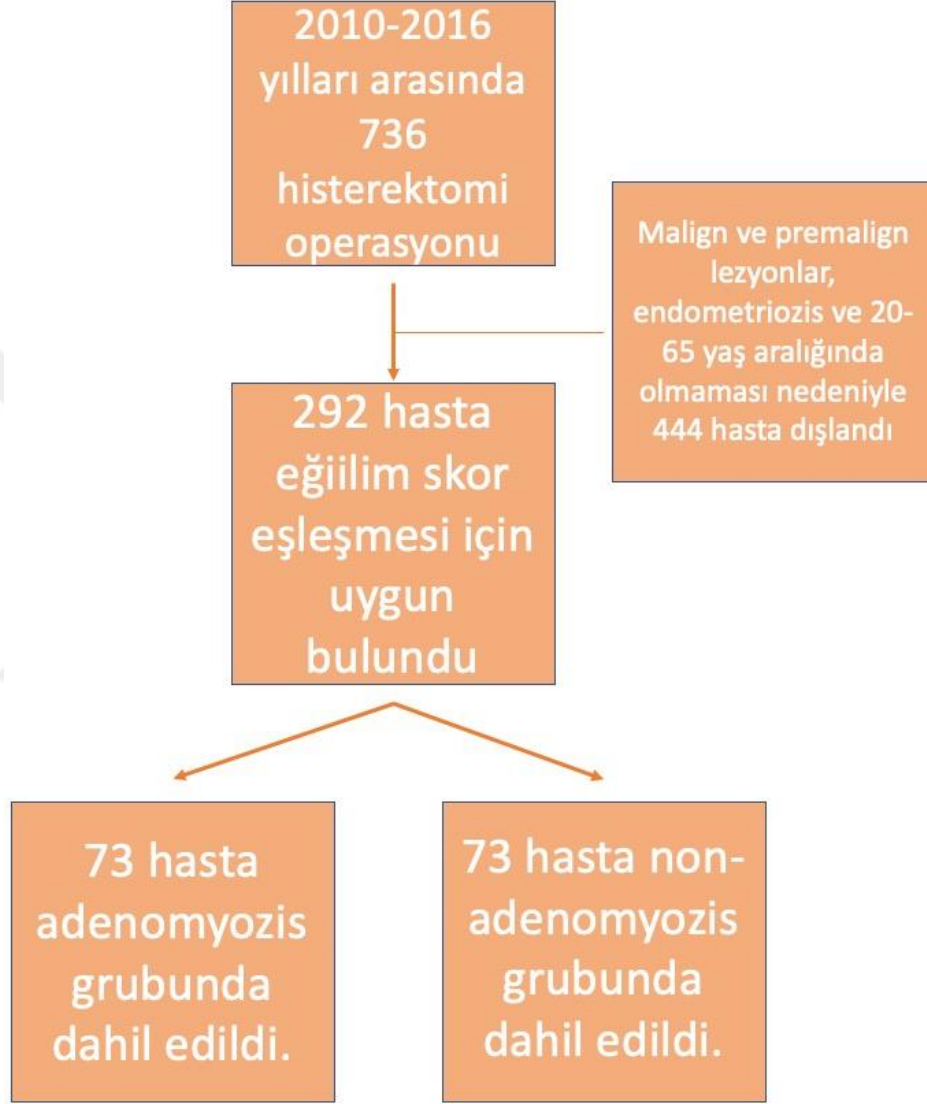
Adenomyozis risk faktörleri olarak belirlenmiş olan yaş, multiparite, geçirilmiş uterin cerrahi, VKİ, tamoksifen kullanımı, uterin fibroid varlığı potansiyel karıştırıcı olarak

tanımlandı ve gruplar bu değişkenlerle ilgili dengesizlikler için eğilim skorları ile kontrol edilerek belirlendi. Eşleşme en yakın seçimin yapılmasına izin verilerek gerçekleştirildi. Bir birey için benzersiz bir alternatif bulunamazsa, değiştirmeye izin verildi. Eğilim skor eşleşmesi R for Statistical Computing Software (v.4.0.4) ile yapıldı. Her bir değişkenin KE riski üzerindeki bağımsız etkisini incelemek için yaş, vücut kitle indeksi (BMI), multiparite, myom, bazal endometrium kaybı ve adenomyozis varlığını kullanan tek değişkenli ve çok değişkenli analizler ve lojistik regresyon analizi yapıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 26.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı.



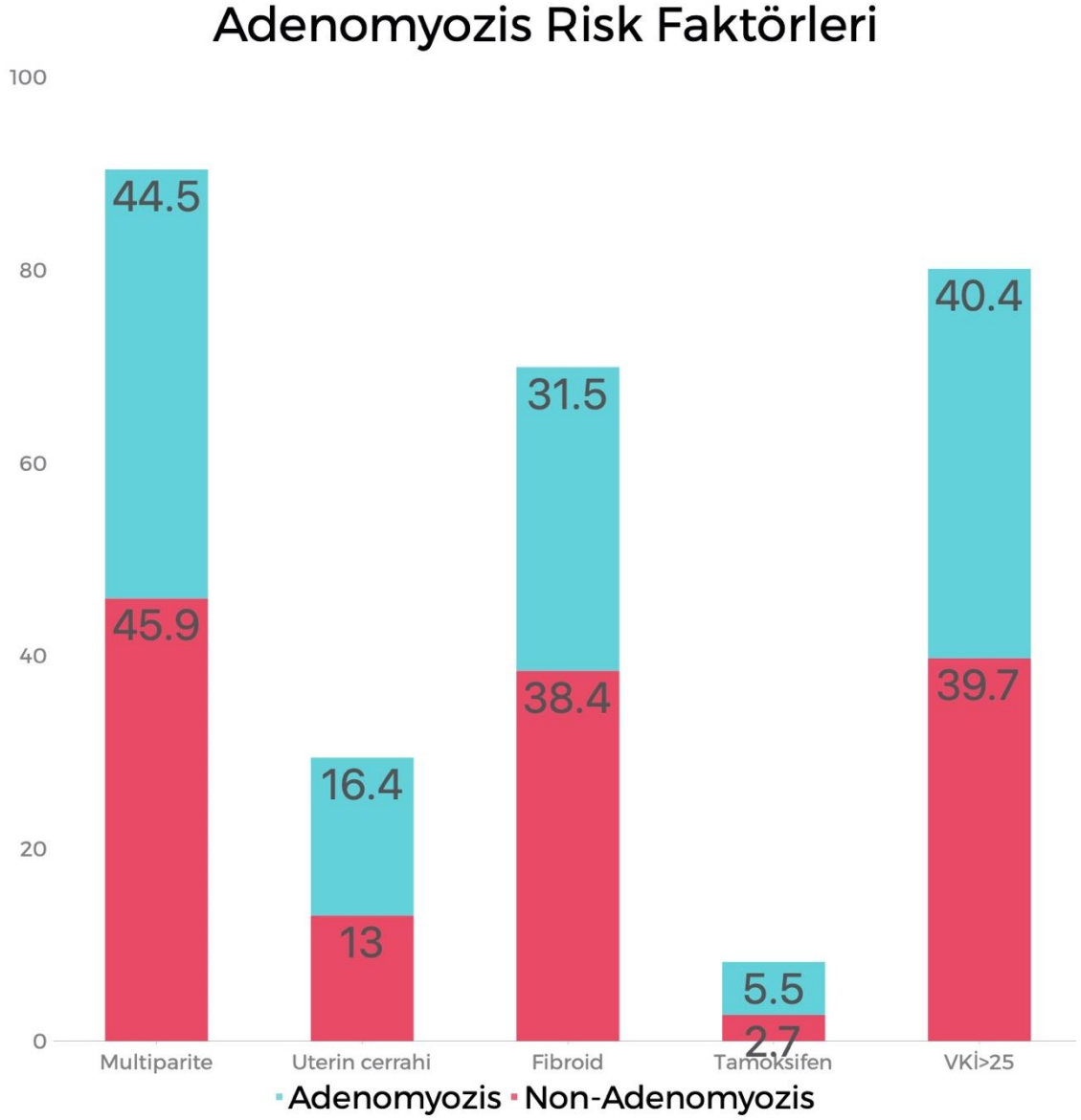
## 6. BULGULAR

Çalışmaya eğilim skor eşleşmesi sonrası her grupta 73 hasta olmak üzere toplam 146 hasta dahil edildi (Şekil 6.1).



Şekil 6.1. Hasta seçim aşamasının şematik gösterimi

Eşleştirme adenomyozis risk faktörleri olarak belirlenmiş olan yaş, multiparite, geçirilmiş uterin cerrahi, VKİ, tamoksifen kullanımı, uterin fibroid varlığına göre gerçekleştirildi (5, 6) (Şekil 6.2).



**Şekil 6.2.** Adenomyozis risk faktörleri

Multiparite; 20. Gebelik haftası üzeri en az bir doğum, uterin cerrahi; sezaryen, endometrial örnekleme, myomektomi vb. cerrahi girişimlerden en az birinin varlığı, Fibroid; histerektomi materyalinde tanımlanmış fibroid dokusu, tamoksifen; en az 6 ay tamoksifen kullanımı hikayesi, VKİ; vücut kitle indeksi (25 ve üzeri, 25 altı olarak hastalar gruplandırıldı). Sayılar; yüzde belirtmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Genel popülasyonun yaş ortalaması  $48.75 \pm 6$  ve VKİ ortalaması  $28.71 \pm 4.87$  idi. Popülasyonun genel demografik özellikleri, adenomyozis risk faktörlerinin dağılımı, preoperatif Hb, nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) parametreleri tablo 6.1’de gösterilmiştir. Patoloji incelemesinde adenomyozis saptanan grup, adenomyozis saptanmaya gruba göre anlamlı derecede daha gençti ( $47.14 \pm 4.24$  vs.  $50.36 \pm 7.02$ ,  $p=0.012$ ). Adenomyozis grubunda preoperatif Hb değeri daha düşük olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı.

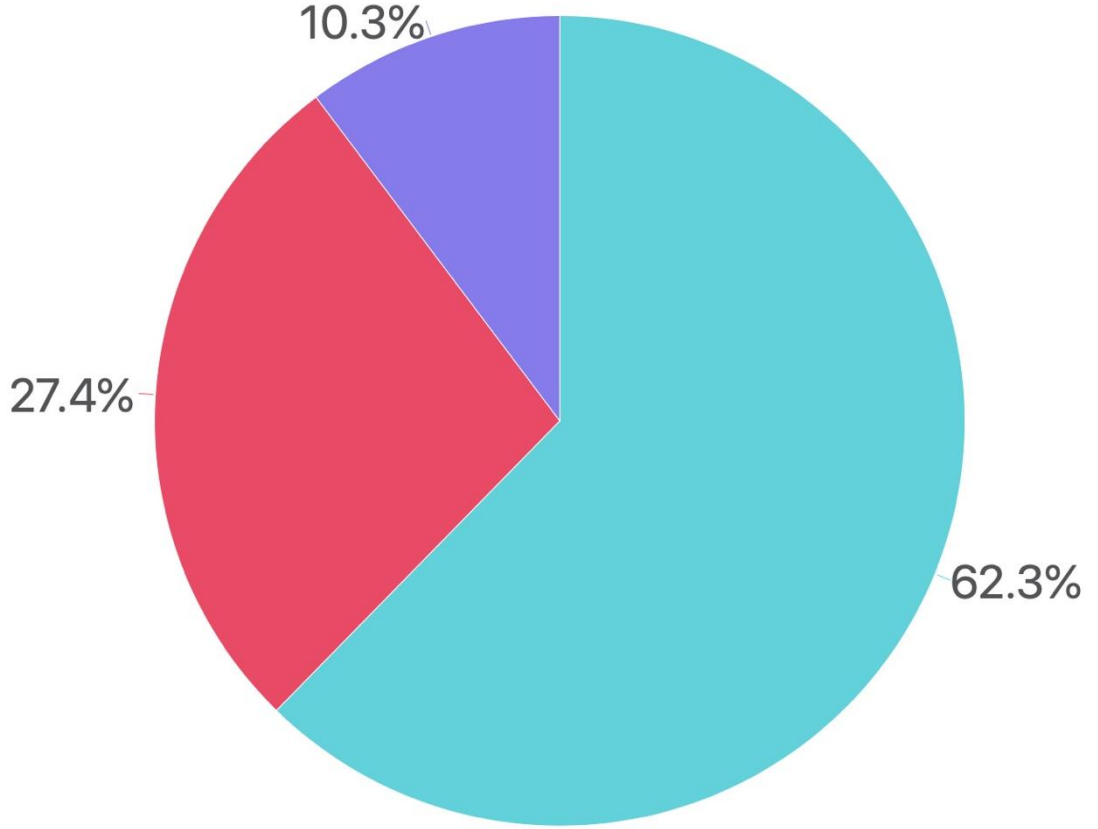
**Tablo 6.1.** Genel demografik özellikler

Parametre	Genel popülasyon	Adenomyozis grubu	Non-adenomyozis grubu	P değeri
Yaş	$48.75 \pm 6.00$	$47.14 \pm 4.24$	$50.36 \pm 7.02$	0.012
VKİ	$28.71 \pm 4.87$	$28.68 \pm 4.85$	$28.74 \pm 4.88$	AD.
Preoperatif Hb (g/dL)	$12.23 \pm 1.61$	$12.03 \pm 1.56$	$12.44 \pm 1.65$	0.058
Postoperatif Hb (g/dL)	$11.01 \pm 1.57$	$10.84 \pm 1.67$	$11.18 \pm 1.56$	AD.
NLO	$3.00 \pm 4.56$	$3.17 \pm 4.17$	$2.84 \pm 4.94$	AD.
PLO	163.07	$158.87 \pm 108.89$	$167.26 \pm 109.11$	AD.
Multiparite	132(90.4)	65(44.5)	67(45.9)	AD.
Geçirilmiş uterin cerrahi	43(29.5)	24(16.4)	19(13)	AD.
Uterin fibroid	102(69.9)	46(31.5)	56(38.4)	AD.
Tamoksifen kullanımı	12 (8.2)	8(5.5)	4(2.7)	AD.

Ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı(yüzde), AD; istatistiksel olarak anlamlı değil, VKİ; vücut kitle indeksi, Hb; hemoglobin, NLO; nötrofil lenfosit oranı, PLO; platelet lenfosit oranı

Hastalara uygulanan operasyon yöntemleri şekil 6.3'te gösterilmiştir. Vajinal histerektomi toplam 15 hastada gerçekleştirilmiş, bu hastaların 14(%9.6)'ünde adenomyozis saptanmamıştır.

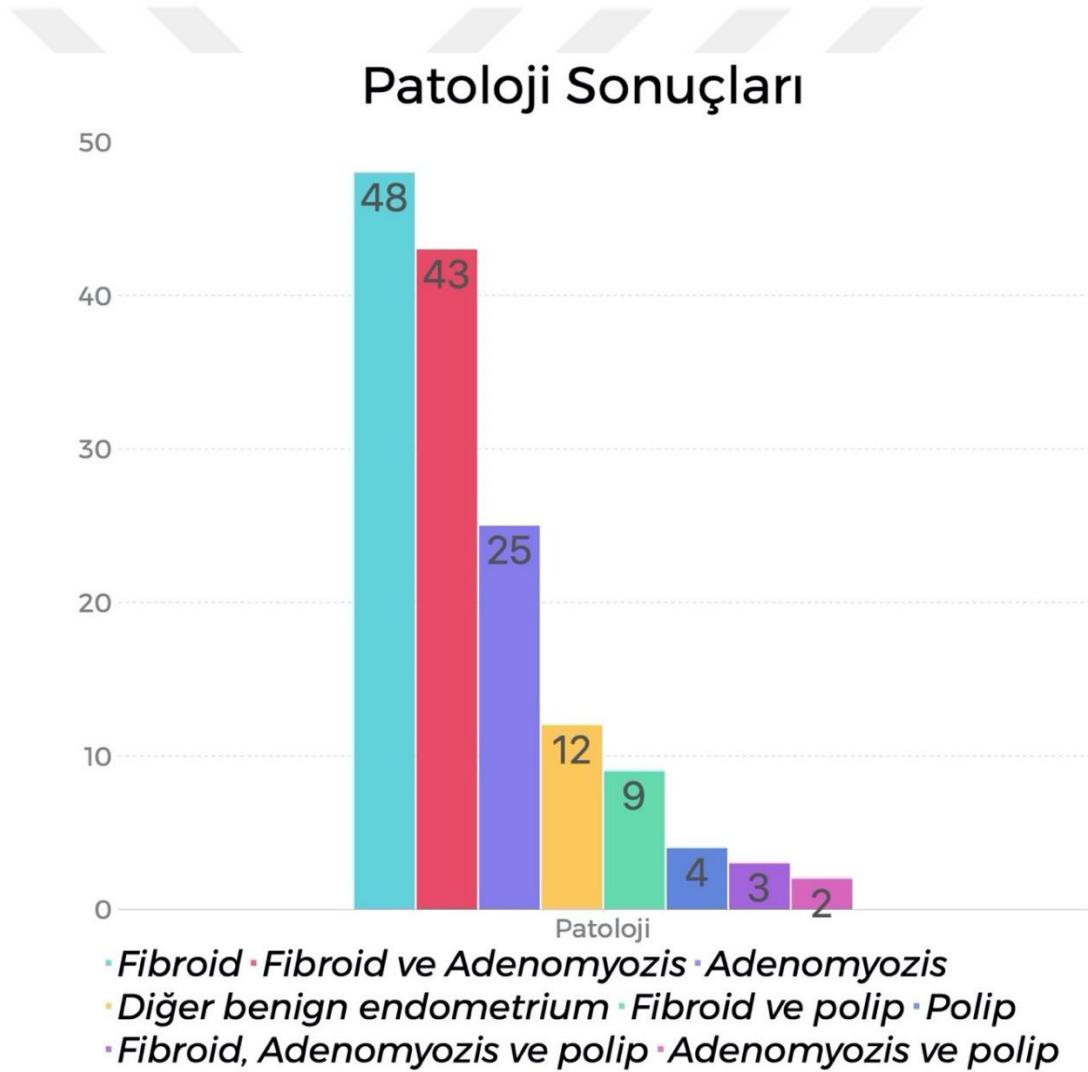
## Operasyon Yöntemleri



• Abdominal Histerektomi • Laparoskopik Histerektomi • Vajinal Histerektomi

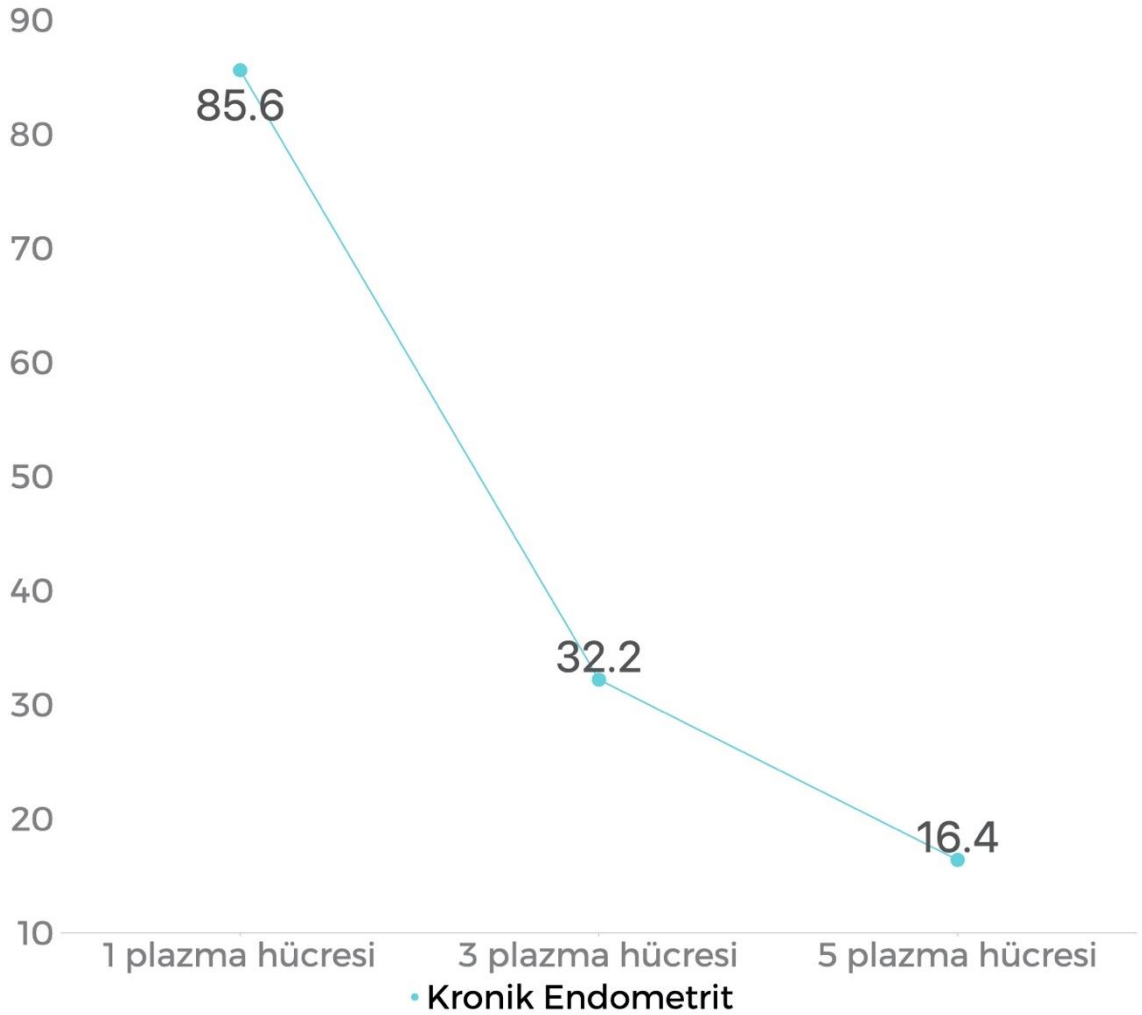
Şekil 6.3. Operasyon yöntemleri

Laparoskopik histerektomi operasyonu gerçekleştirilen 40 (%27.4) hastanın 22 (%15.1)'inde adenomyozis yok iken, 18 (%12.3)'ünde adenomyozis saptanmıştır. Total abdominal histerektomi gerçekleştirilen 91(%62.3) hastanın 54 (%37)'ünde adenomyozis saptanırken, 37 (25.3)'ünde adenomyozis gözlenmemiştir. Hastaların 97 (%66.4)'si anomaral uterin kanama, 37 (%25.3)'si pelvik ağrı ve 12 (%8.2)'si pelvik organ prolapsusu (POP) nedeniyle başvurmuştur. POP nedeniyle operasyon gerçekleştirilen hastaların tamamında adenomyozis gözlenmemiştir. Adenomyozis grubunda 51(%34.9) hasta anormal uterin kanama, 22 (%15.1) hasta ise pelvik ağrı şikayetine sahiptir. Hastaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 48 (%32.9) hasta sadece fibroid, 43 (29.5) hasta fibroid ve adenomyozis, 25 (17.1) hasta ise sadece adenomyozis tanısı almıştır. Genel patoloji sonuçları şekil 6.4'te gösterilmiştir.



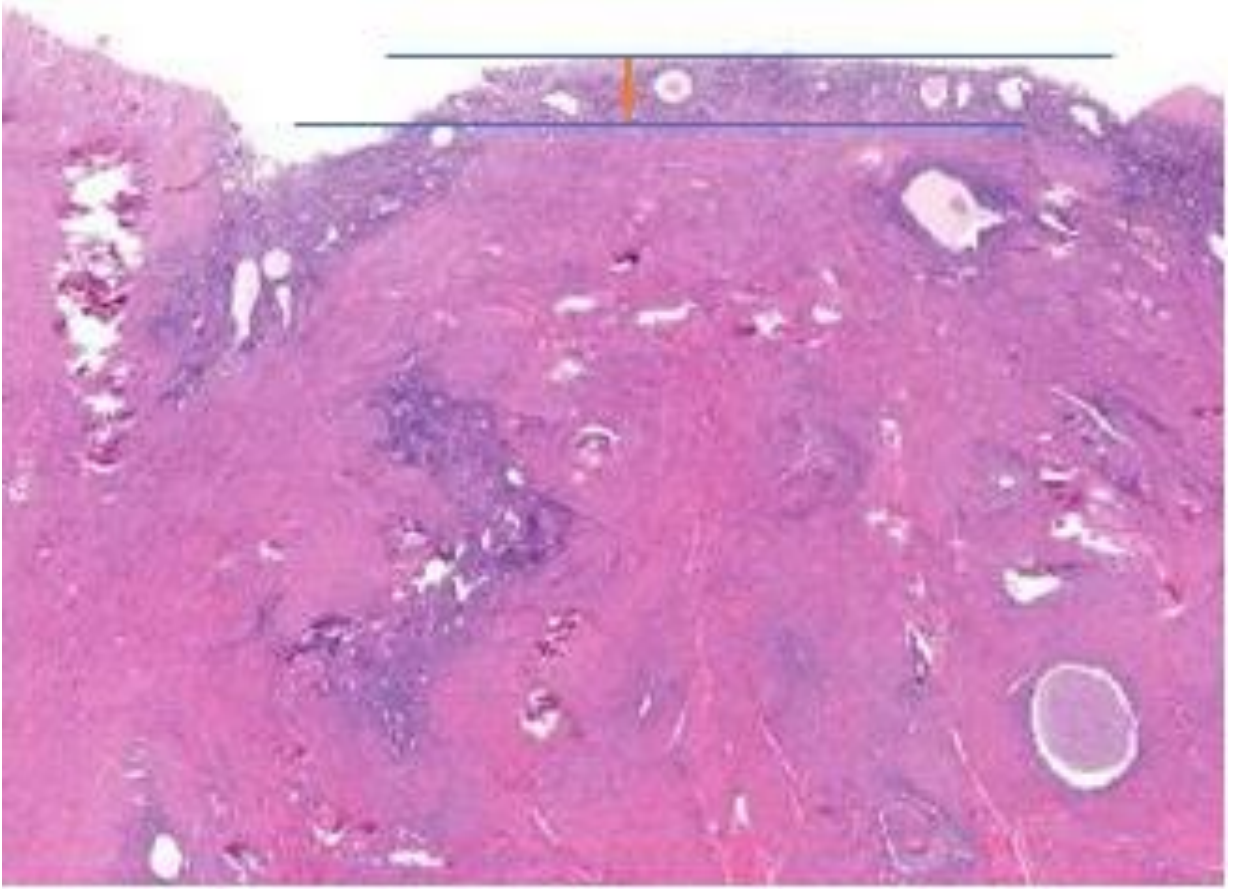
**Şekil 6.4.** Histerektomi Materyallerinin Patoloji İncelemesi Sonuçları

Kronik endometrit adenomyozis ilişkisi, kronik endometritin değişken tanı kriterlerine göre teker teker değerlendirilmiştir (Şekil 6.5). Kronik endometrit tanısı 1 plazma hücresi varlığı olarak belirlendiğinde, adenomyozis grubunda 68 (%46.6) hasta, non adenomyozis grubunda 57 (%39) hasta tanı almış olup istatistiksel olarak anlamlı derece fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tanı kriteri olarak 3 plazma hücresi belirlendiğinde ise adenomyozis grubunda 23 (%15.8) hasta kronik endometrit tanısı alırken, kontrol grubunda ise 24 (%16.4) hasta tanı almıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenememiştir. Tanı kriteri olarak 5 plazma hücresi belirlendiğinde ise adenomyozis grubunda 17 (%11.6) hasta kronik endometrit tanısı alırken, kontrol grubunda 7 (%4.8) hasta kronik endometrit tanısı aldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ).



**Şekil 6.5.** Kronik Endometrit Tanı Kriterlerine Göre Kronik Endometritin Popülasyondaki Dağılımı

Hastaların patoloji spesmenlerinde bazal endometrium kalınlıkları da değerlendirilmiştir (Şekil 6.6.). Toplam 112 (%76.7) hastada bazal endometriumun ölçümü yapılabilirken, 34 (%23.3) hastada bazal endometrium kaybı gözlenmiştir. Bazal endometrium kaybı gözlenen hastaların 16 (%11)'sında kronik endometrit (5 plazma hücresi) saptanmıştır. Bazal endometrium kalınlığı değerlendirilebilen 112 (%76.7) hasta bulunurken bunların sadece 8 (%5.5)'inde kronik endometrit (5 plazma hücresi) gözlenmiş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.001$ ).



**Şekil 6.6.** Bazal endometrium kalınlığının mikroskop altında değerlendirilmesi

Kronik endometrit (5 plazma hücresi) ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek amacıyla tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 6.2). Tek değişkenli analizde KE ile istatistiksel olarak adenomyozis ve bazal endometrium kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunurken ve çok değişkenli analizde bu ilişki sadece bazal endometrium kaybı ile KE arasında gözlenmiştir.

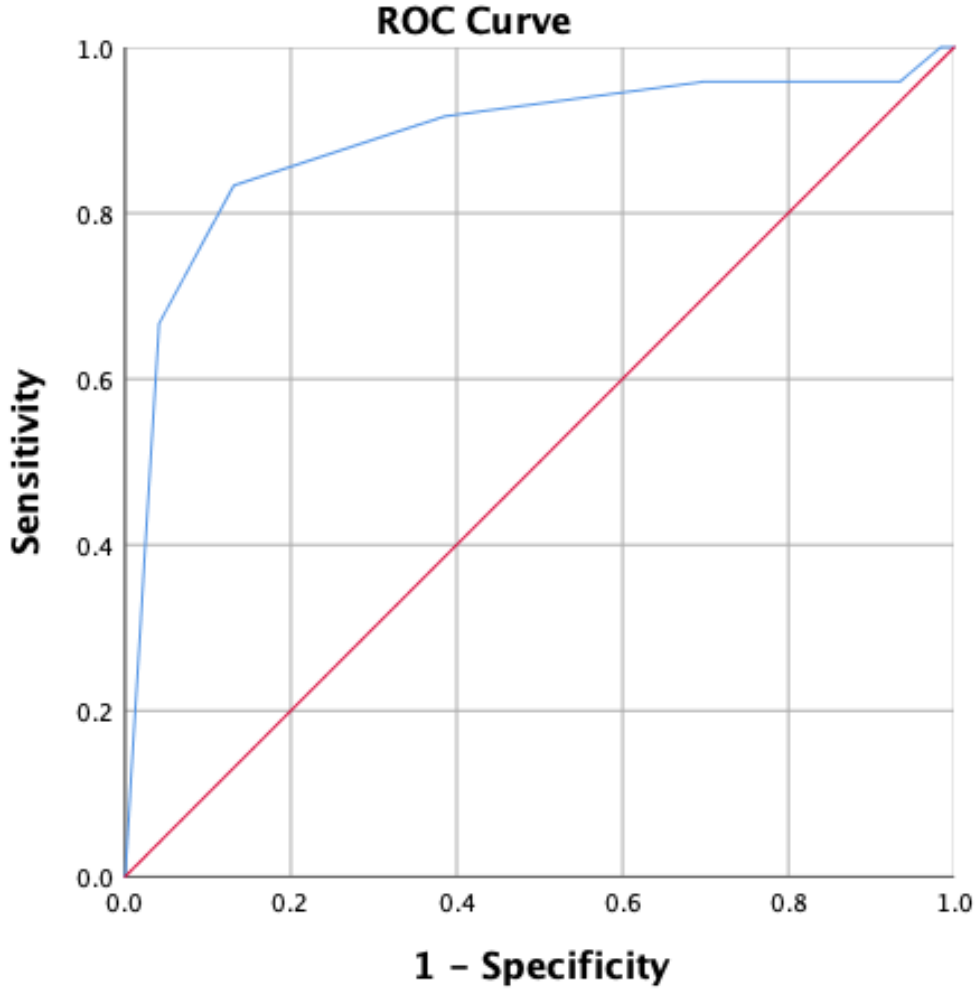
**Tablo 6.2.** Tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizinde Kronik endometrit (5 plazma hücresi) için risk faktörleri

Değişken	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
	OR (%95 CI)	P değeri	OR (%95 CI)	P değeri
Yaş	0.958 (0.886-1.036)	0.282	0.994(0.900-1.097)	0.902
VKİ*	0.697 (0.249-1.951)	0.492	0.859(0.245-.3.015)	0.859
Multiparite	2.743 (0.342-22.025)	0.342	3.774 (0.352-40.519)	0.273
Adenomyozis	2.862 (1.108-7.397)	0.030	1.653 (0.546-5.003)	0.374
Uterin fibroid	0.670 (0.262-1.674)	0.392	0.630 (0.214-1.861)	0.404
Bazal endometriyum kaybı	11.556 (4.314-30.950)	<0.001	10.097 (3.405-29.937)	<0.001
Uterin cerrahi	0.582 (0.202-1.674)	0.315	0.477 (0.129-1.761)	0.267
NLO	1.016 (0.934-1.105)	0.712	0.988 (0.880-1.109)	0.839

VKİ = vücut kitle indeksi; CI = güven aralığı; OR = Risk oranı

\*VKİ  $\geq$  25 olarak gruplandırıldı.

Kronik endometrit belirlenebilmesi için, bazal endometriumun kalınlığının bir eşik değeri olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bir alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi analizi yapıldı. ROC analizinde hesaplanan 0.15 mm'lik bazal endometrium kalınlığı duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %83.3 ve %86.9'dur (eğrinin altındaki alan: 0.888, %95 CI 0.798-0.977;  $p < 0.001$ ) (Şekil 6.7).



duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %83.3 ve %86.9  
Eğrinin altında kalan alan: 0.888, %95 CI 0.798-0.977;  $p < 0.001$ )

**Şekil 6.7.** Bazal endometrial kalınlık ölçümü kullanılarak kronik endometritin (5 plazma hücresi) tahmini için alıcı çalışma karakteristikleri (ROC) eğrisi

## 7. TARTIŞMA

Çalışmamızda, literatürde eksikliği gözlenen adenomyozis ve kronik endometrit arasındaki ilişkiyi incelemeye çalıştık. Literatür değerlendirildiğinde en az 7 farklı KE tanı kriteri ve kriter bazlı olarak değişken KE prevalansı dikkat çekicidir (122). Bu durumun yarattığı karmaşadan biraz da olsa sıyrılabilme adına 3 farklı tanı kriteri ve immünohistokimya yöntemini kullanarak hastaları değerlendirdik. Tanı kriteri olarak plazma hücre sayısındaki artış ile beklendiği gibi KE prevalansında azalma gözlenmektedir. Onluk büyütme alanında 1 veya 5 plazma hücresi varlığının tanı kriteri olarak kullanıldığı her iki durumda da aradaki ilişki anlamlıydı. Özellikle çalışmamızdaki grupları oluştururken adenomyozis risk faktörleri göz önünde bulundurularak eğilim skor eşleşmesi kullanılması ve endometriozisi olan hastaların dışlanması KE'in olası etkisini desteklemektedir.

Sonuçlarımıza dayanarak, KE ile adenomyozis arasında direkt bir neden-sonuç ilişkisinden bahsedemesek de adenomyozis patogenezini düşündüğümüzde TIAR mekanizmasında bazal endometrium hasarı ve inflamasyonun gelişimi aşamasında KE rol alıyor olabilir. KE intrauterin mikrobiyal kolonizasyon ve/veya doku inflamatuvar reaksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (15, 106, 123, 124). Son yıllarda, kronik inflamasyon ve endometriozis arasında bir bağlantı birçok yazar tarafından tekrar tekrar öne sürülmüştür (17, 125). Özellikle bu çalışmalarda endometriozis gelişiminde en az iki farklı faz olduğu hipotezi formüle edilmiştir. İlk olarak, intrauterin mikroorganizmalar endometriozis gelişimi için kritik olabilir; patojen tanıma reseptörlerinin mikroorganizmalar tarafından ilk uyarımını proinflamatuvar yolların aktivasyonu takip eder. Toll benzeri reseptörler, çeşitli eksojen patojenlere ilişkili moleküler modellere verilen yanıtı ek olarak, çok çeşitli endojen proinflamatuvar moleküler yolları da aktive eder. İkinci basamakta, proinflamatuvar molekülerin artan ekspresyonu, sonraki Nükleer Transkripsiyon Faktörü- $\kappa$ B'ye bağlı steril inflamasyon sürecini ortaya çıkarır. Bu nedenle, Toll benzeri reseptör aktivasyonunun ilk dalgasını, ikinci büyük steril inflamasyon dalgası izler (125). Bu steril inflamasyonun endometriozis gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Ancak, adenomyozisli kadınlarda intrauterin enfeksiyon ile KE oluşumu arasındaki ilişkiye ilişkin bilgiler sınırlıdır. Japonya'da yakın zamanda yapılan bir araştırma, fokal adenomyozisi olan kadınlarda %2,0 ve diffüz adenomyozisi olan kadınlarda %10,9 prevalansı ile intrauterin enfeksiyon olduğunu gösterilmiştir (82). Tüm bu bilgiler, endometriozise benzer bir şekilde adenomyozisi olan kadınlarda KE oluşumunda uterin enfeksiyonunun olası rolünü desteklemektedir.

Özellikle kronik endometrit ilişkili risk faktörleri belirlerken tanımlama konusundaki tartışmadan uzaklaşabilmek amacıyla onluk büyütme alanında 5 veya daha fazla plazma hücresi varlığını tanı kriteri olarak kullandık. Ayrıca H&E boyamalarda adenomyotik alandaki bazal endometrium varlığı ışık mikroskopisi altında değerlendirildi ve kalınlığı ölçüldü. Histerektomi materyallerinde yaş, VKİ, multiparite, adenomyozis, uterin fibroid varlığı, geçirilmiş uterin cerrahi hikayesi ve NLO için düzeltme yapıldıktan sonra bazal endometriyum kaybı yaklaşık 10 kat KE varlığı ile ilişkiliydi. Bazal endometrium kalınlığının KE varlığını belirlemede bir sınır değeri olup olmadığını belirlemek amacıyla alıcı çalışma karakteristikleri (ROC) analizi gerçekleştirdik. Özellikle 0.15 mm bazal endometrial kalınlık sınır değeri %83.3 duyarlılık ve %86.9 özgüllük ile belirleyiciydi. Bu bulgular KE'in özellikle bazal endometrium hasarı ile TIAR mekanizmasına katkı sağladığına dair olan hipotezimizi desteklemektedir.

KE'li kadınlarda, menstrüel siklusun farklı aşamalarında KE'si olmayan kadınlarda gözlemlenen önemli ölçüde farklı olan karakteristik bir uterin kontraksiyon paterni gösterilmiştir (67). Bu farklı peristaltizm paterni de TIAR mekanizmasının ve adenomyozis gelişiminin patogeneğinde KE rolü üzerine destekleyicidir. Ayrıca, sağlıklı kontrollere kıyasla endometriozis ve adenomyozis hastalarının uterusunda ağırlıklı olarak farklı mikrobiyotik popülasyonların varlığı da bu teoriyi desteklemektedir (68).

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan son çalışmalar, KE'nin spontan ve yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) ile indüklenen gebeliklere müdahale ederek infertilite, YÜT başarısızlıklarına, abortusa ve diğer obstetrik komplikasyonlara neden olduğunu göstermiştir (12, 99, 118, 126). Adenomyozis hastalarında gözlenen implantasyon başarısızlığı ve artmış abortus oranları eşlik eden yüksek kronik endometrit prevalansına bağlı olabilir (12, 127, 128). Adenomyotik hastalardaki yüksek KE prevalansı, açıklanamayan infertil ve tekrarlayan implantasyon başarısızlığı gözlenen hastalarda olduğu gibi, antibiyoterapinin gebelik sonuçlarına olumlu etki yapabileceğini düşündürmektedir (99, 118).

Literatür genellikle infertil hasta grupları üzerinde çalışmalarını gerçekleştirirse de farklı olarak bizler infertil hasta grubu yerine genel seçilmiş popülasyonun, özellikle kronik endometrit ile adenomyozis arasındaki ilişkiyi daha net ortaya koyabileceğini düşünüyoruz. Özellikle literatürde histeroskopi, endometrial örnekleme ve ultrasonografik incelemeler kullanılarak adenomyozis ve kronik endometrit tanısı konulmaktadır. Fakat mevcut yöntemlerin uygulayıcı bazlı olarak tanı koyma konusundaki başarısı değişkendir. Özellikle kronik endometrit tanısının invaziv prosedürlere olan bağımlılığını düşünerek çalışmamızı eski histerektomi spesmenleri üzerinden gerçekleştirdik. Histerektomi olmuş hastalarda mevcut çalışmayı gerçekleştirmenin adenomyozis ve kronik endometrit tanısında şüphe

yaratan unsurları ortadan kaldırıcı etkisi çalışmamızın güçlü yanlarından biridir. Grupları oluştururken karıştırıcı faktörleri ortadan kaldırmak için eğilim skor eşleşmesini kullandık. Gruplar arasında adenomyozisin bilinen risk faktörleri arasında anlamlı bir fark gözlemedik. Fakat adenomyozis grubunda histerektomi yaşı literatürle de uyumlu olarak anlamlı düzeyde daha gençti, bu durumun adenomyozisin hasta yaşamına olan olumsuz etkisi nedeniyle olabileceğini düşünüyoruz (129). Ayrıca başvuru anında pelvik ağrı ve anormal uterin kanama gözlenme oranları da adenomyozis grubunda daha yüksekti (129).

Çalışmamızın adenomyozis fenotiplerinin endometrit ile olan ilişkisini incelememesi eksik yanı olarak değerlendirilebilir. Fakat son dönemde yayınlanan bir çalışmada, fokal veya diffüz formlar arasında kronik endometrit prevalansında fark gözlenmediği unutulmamalıdır (130). Mevcut literatür değerlendirildiğinde endometriozis ile kronik endometrit arasındaki ilişki dikkat çekicidir (17). Özellikle bu çalışmalar KE ile endometriozis varlığı arasındaki ilişkiyi incelese de, endometriozis ile %20-30 birlikteliği olan adenomyozis bu çalışmalarda dikkat çekici bir unsur olarak ele alınmamıştır. Endometriozis ile olan mevcut ilişki eşlik eden adenomyozis varlığı nedeniyle olabilir. Sınırlı sayıda vakamıza rağmen, çalışmamız genel popülasyonda da KE prevalansı hakkında da bilgi sağlamaktadır. Çalışmamızın bu nedenlerle literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

## 8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Adenomyozis patogeneğinde endometrial hücre migrasyonu ve kök hücre güncel kabul gören iki temel hipotezdir. Özellikle her iki hipotezin patogenetik mekanizmasında da kronik endometritin rol alabileceğini düşünmekteyiz. Özellikle patogeneğdeki TIAR mekanizmasının ortaya çıkışında KE'in belirgin rolü olabilir. Bu hipotezi destekleyecek epidemiyolojik, genetik, epigenetik çalışmalar ve hayvan deneylerine ihtiyaç vardır. Kronik endometrit saptanan hastalarda endometrium dokusunda KRAS ve benzeri adenomyozis ilişkili mutasyonların incelenmesi patogenezi aydınlatmada yardımcı olabilir. Özellikle KE'in yaratacağı epigenetik değişiklikler gelecek çalışmaların konusunu oluşturacaktır. Ayrıca bazal endometriumun kaybı ve kalınlığındaki belirgin azalma ile KE arasındaki ilişki, özellikle infertil popülasyonda gerçekleştirilen KE çalışmalarında görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Sonografik olarak JZ'daki incelme veya olası kaybın KE prediktörü olarak kullanılması hastaları olası invaziv prosedürlerden koruyabilir, gebelik sonuçlarını iyileştirebilir. Ayrıca KE ile gebelik sonuçları, anormal plasentasyon, preeklampsi gibi süreçlerin ilişkisinin de incelenmesi, literatürde gerekli önemin verilmediğı bu gizemli hastalığın klinik etkilerini ortaya koymada yardımcı olacaktır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertility and sterility*. 2012;98(6):S1-S62.
2. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):449-63.
3. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertility and sterility*. 2019;111(4):629-40.
4. Peric H, Fraser I. The symptomatology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):547-55.
5. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo S-W, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive biomedicine online*. 2017;35(5):592-601.
6. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-03):129-43.
7. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2011;5(2):125-42.
8. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertility and sterility*. 2018;109(3):371-9.
9. Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM, Richart RM. Chronic endometritis: the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;147(7):812-5.
10. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250-6.
11. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertility and sterility*. 2018;110(3):344-50.
12. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;75(1):13-22.

13. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertility and sterility*. 2015;104(4):927-31.
14. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human reproduction*. 2015;30(2):323-30.
15. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Intra-uterine microbial colonization and occurrence of endometritis in women with endometriosis. *Human reproduction*. 2014;29(11):2446-56.
16. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014;9(2):e88354.
17. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, Vimercati A, Marinaccio M, Mitola PC, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link. *Fertility and sterility*. 2017;108(2):289-95. e1.
18. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research*. 2019;8.
19. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F, Camilli S, Martire FG, Lazzeri L, et al. New sonographic classification of adenomyosis: do type and degree of adenomyosis correlate to severity of symptoms? *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(6):1308-15.
20. Brosens I, Gordts S, Habiba M, Benagiano G. Uterine cystic adenomyosis: a disease of younger women. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2015;28(6):420-6.
21. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human reproduction update*. 2020;26(3):392-411.
22. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone F, Valentin L, Rasmussen C, 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*. 2015;46(3):284-98.

23. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018;25(2):257-64.
24. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):389-97.
25. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(2):114. e1-. e7.
26. Chapron C, Tosti C, Marcellin L, Bourdon M, Lafay-Pillet M-C, Millischer A-E, et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Human reproduction*. 2017;32(7):1393-401.
27. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):465-77.
28. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C, Centini G, Orlandini C, Luisi S, et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;46(6):730-6.
29. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Scholes D, Reed SD. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020;223(1):94. e1-. e10.
30. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(11):666-82.
31. Eisenberg VH, Arbib N, Schiff E, Goldenberg M, Seidman DS, Soriano D. Sonographic signs of adenomyosis are prevalent in women undergoing surgery for endometriosis and may suggest a higher risk of infertility. *BioMed research international*. 2017;2017.
32. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Adenomyosis: a life-cycle approach. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015;30(3):220-32.
33. Taran F, Stewart E, Brucker S. Adenomyosis: epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013;73(09):924-31.

34. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a case-control study. *Human reproduction*. 2010;25(5):1177-82.
35. Guo S-W. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):485.
36. 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.
37. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011;95(7):2228-35. e1.
38. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei J-J. Adenomyosis pathogenesis: Insights from next-generation sequencing. *Human Reproduction Update*. 2021;27(6):1086-97.
39. Maier V, Höll M, Dietze R, Mecha EO, Omwandho CO, Tinneberg H-R, et al. Adenomyotic glands are highly related to endometrial glands. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;40(6):769-78.
40. Liu Z, Sun Z, Liu H, Niu W, Wang X, Liang N, et al. Single-cell transcriptomic analysis of eutopic endometrium and ectopic lesions of adenomyosis. *Cell & bioscience*. 2021;11(1):1-17.
41. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans M-M. Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far. *Reproductive Sciences*. 2021;28(8):2087-97.
42. Chun S, Kim YM, Ji Y-I. Uterine adenomyosis which developed from hypoplastic uterus in postmenopausal woman with mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome: a case report. *Journal of menopausal medicine*. 2013;19(3):135-8.
43. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Human reproduction update*. 2016;22(2):137-63.
44. Gurung S, Deane JA, Masuda H, Maruyama T, Gargett CE, editors. *Stem cells in endometrial physiology*. Seminars in reproductive medicine; 2015: Thieme Medical Publishers.

45. Cousins FL, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;50:27-38.
46. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Molecular human reproduction*. 2014;20(7):591-8.
47. Leyendecker G, Wildt L, Laschke MW, Mall G. Archimetrosis: the evolution of a disease and its extant presentation. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022.
48. 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. *Reproductive Sciences*. 2016;23(10):1289-303.
49. Xiang Y, Sun Y, Yang B, Yang Y, Zhang Y, Yu T, et al. Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: a new insight into its pathophysiology. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019;23(12):8381-91.
50. Tong X, Li Z, Wu Y, Fu X, Zhang Y, Fan H. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;179:17-21.
51. Artymuk N, Zotova O, Gulyaeva L. Adenomyosis: genetics of estrogen metabolism. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019;37(2).
52. Kang S, Zhao X, Xing H, Wang N, Zhou R, Chen S, et al. Polymorphisms in the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and the risk of human adenomyosis. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2008;49(3):226-31.
53. Kang S, Li S-Z, Wang N, Zhou R-M, Wang T, Wang D-J, et al. Association between genetic polymorphisms in fibroblast growth factor (FGF) 1 and FGF2 and risk of endometriosis and adenomyosis in Chinese women. *Human reproduction*. 2010;25(7):1806-11.
54. Wang Y, Qu Y, Song W. Genetic variation in COX-2-1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2015;42(2):168-72.
55. Vannuccini S, Clemenza S. Insights on Adenomyosis Development. *Endometriosis and Adenomyosis*: Springer; 2022. p. 423-40.

56. 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.
57. Thiruchelvam U, Dransfield I, Saunders PT, Critchley HO. The importance of the macrophage within the human endometrium. *Journal of leukocyte biology*. 2013;93(2):217-25.
58. Shen M, Liu X, Zhang H, Guo S-W. Transforming growth factor  $\beta$ 1 signaling coincides with epithelial–mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis in mice. *Human Reproduction*. 2016;31(2):355-69.
59. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2014;15(3):178-96.
60. Harmsen MJ, Wong CF, Mijatovic V, Griffioen AW, Groenman F, Hehenkamp WJ, et al. Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review. *Human reproduction update*. 2019;25(5):647-71.
61. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation. *Reproductive Sciences*. 2016;23(1):124-33.
62. Liu X, Shen M, Qi Q, Zhang H, Guo S-W. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis. *Human Reproduction*. 2016;31(4):734-49.
63. Maybin JA, Murray AA, Saunders PT, Hirani N, Carmeliet P, Critchley HO. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation. *Nature communications*. 2018;9(1):1-13.
64. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(8):902-8.
65. 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*. 2015;291(4):917-32.

66. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, Younes S, Köhler 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. e3.
67. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertility and Sterility*. 2015;103(4):1049-52.
68. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nature communications*. 2017;8(1):1-11.
69. Bourdon M, Oliveira J, Marcellin L, Santulli P, Bordonne C, Maitrot Mantelet L, et al. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Human Reproduction*. 2021;36(2):349-57.
70. Orazov M, Radzinsky V, Nosenko E, Khamoshina M, Dukhin A, Lebedeva M. Immune-inflammatory predictors of the pelvic pain syndrome associated with adenomyosis. *Gynecological Endocrinology*. 2017;33(sup1):44-6.
71. Carrarelli P, Yen C-F, Funghi L, Arcuri F, Tosti C, Bifulco G, et al. Expression of inflammatory and neurogenic mediators in adenomyosis: a pathogenetic role. *Reproductive Sciences*. 2017;24(3):369-75.
72. Vannuccini S, Jain V, Critchley H, Petraglia F. From menarche to menopause, heavy menstrual bleeding is the underrated compass in reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):625-36.
73. Levгур M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;95(5):688-91.
74. Petraglia F, Dolmans MM. Iron deficiency anemia: Impact on women's reproductive health. *Fertility and Sterility*. 2022;118(4):605-6.
75. Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, Klebanoff JS, Rahman S, Sharara FI. Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(5):1027-31.
76. Puente J, 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*. 2016;14(1):1-9.

77. 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*. 2014;29(5):964-77.
78. Bourdon M, Santulli P, Jeljeli M, Vannuccini S, Marcellin L, Doridot L, et al. Immunological changes associated with adenomyosis: a systematic review. *Human reproduction update*. 2021;27(1):108-29.
79. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(2):165-9.
80. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015;41(4):529-33.
81. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(3):364-9.
82. Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, et al. Complications and outcomes of pregnant women with adenomyosis in Japan. *Reproductive medicine and biology*. 2017;16(4):330-6.
83. 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. *Human reproduction update*. 2016;22(1):104-15.
84. Tosti C, Troia L, Vannuccini S, Lazzeri L, Luisi S, Petraglia F. Current and future medical treatment of adenomyosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2016;8(4):127-35.
85. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;51:119-37.
86. 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.
87. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19).

88. Abbas AM, Samy A, Atwa K, Ghoneim HM, Lotfy M, Saber Mohammed H, et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2020;99(5):571-81.
89. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2011;66(5):410-5.
90. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and sterility*. 2011;96(6):1451-6.
91. Inoue T, Moran I, Shinnakasu R, Phan TG, Kurosaki T. Generation of memory B cells and their reactivation. *Immunological reviews*. 2018;283(1):138-49.
92. Hoyer BF, Radbruch A. Protective and pathogenic memory plasma cells. *Immunology Letters*. 2017;189:10-2.
93. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Frontiers in immunology*. 2018;9:208.
94. Quayle A. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *Journal of reproductive immunology*. 2002;57(1-2):61-79.
95. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and sterility*. 2008;89(3):677-84.
96. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(5):951-60.
97. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, Funabiki M, Hayashi T, Nakamura Y. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Human reproduction*. 2012;27(12):3474-80.
98. Miguel RDV, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathology-Research and Practice*. 2011;207(11):680-5.

99. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2017;78(5):e12719.
100. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, et al. Interleukin-6, interleukin-1 $\beta$ , and tumor necrosis factor  $\alpha$  in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertility and sterility*. 2014;101(1):242-7.
101. Lee SK, Kim CJ, Kim D-J, Kang J-h. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune network*. 2015;15(1):16-26.
102. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Modern Pathology*. 2010;23(8):1136-46.
103. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2009;61(5):322-9.
104. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *American journal of reproductive immunology*. 2013;69(5):509-17.
105. Mishra K, Wadhwa N, Guleria K, Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(3):371-8.
106. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reproductive biology and endocrinology*. 2017;15(1):1-10.
107. Knudtson EJ, Shellhaas C, Stephens JA, Senokozlieff M, Ye H, Iams JD. The association of chronic endometritis with preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(4):337. e1-. e4.
108. Beruchashvili M, Gogiashvili L, Datunashvili E, Topuria Z, Tsagareli Z. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Medical News*. 2010(181):59-63.
109. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular

changes secondary to endometritis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013;170(1):152-6.

110. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *International journal of gynecological pathology*. 2010;29(1):44-50.
111. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, et al. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021;40(6).
112. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive sciences*. 2014;21(5):640-7.
113. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Sardo ADS, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2018;110(1):103-12. e1.
114. 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.
115. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *Journal of reproductive immunology*. 2012;93(1):58-63.
116. Khan KN, Fujishita A, Suematsu T, Ogawa K, Koshiha A, Mori T, et al. An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis. *Human Reproduction*. 2021;36(6):1574-89.
117. Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D, D'Hooghe T, editors. *Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation. Seminars in reproductive medicine*; 2013: Thieme Medical Publishers.
118. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;79(1):e12782.

119. Prescott J, Farland L, Tobias D, Gaskins A, Spiegelman D, Chavarro J, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*. 2016;31(7):1475-82.
120. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertility and sterility*. 2016;106(1):164-71. e1.
121. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F, Souza MdCB, Carreras R, Checa MÁ. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1):1-7.
122. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang C-C, Yu M-Y, Laird S, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertility and Sterility*. 2018;109(5):832-9.
123. Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, et al. Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis. *Reproductive medicine and biology*. 2018;17(2):125-33.
124. Wang W-j, Zhang H, Chen Z-q, Zhang W, Liu X-m, Fang J-y, et al. Endometrial TGF- $\beta$ , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reproductive biology and endocrinology*. 2019;17(1):1-9.
125. Kobayashi H, Higashiura Y, Shigetomi H, Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation. *Molecular medicine reports*. 2014;9(1):9-15.
126. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertility and sterility*. 2014;101(4):1026-30.
127. Atabekoğlu CS, Şükür YE, Kalafat E, Özmen B, Berker B, Aytaç R, et al. The association between adenomyosis and recurrent miscarriage. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020;250:107-11.
128. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertility and Sterility*. 2021;115(3):546-60.

129. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;143(2):103-6.
130. Khan KN, Fujishita A, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, et al. Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12421.

