

Bölüm 3

ADENOMYOZİS

Hamit ÇETİN¹

Adenomyozis ,ektopik endometrium parçalarının myometrium derinliklerine yerleşmesinin neden olduğu uterus büyümesi ile karakterize bir patolojidir. Adenomyozis gelişimi ile ilgili en sık kabul edilen teori, endometrium bazal tabakasının myometriuma invajinasyonudur (1) .İlk olarak 1860 yılında Alman patolog Carl von Rokitansky tarafından tanımlanan histopatolojik bulguya “sistosarkom adenoid uterin” adı verilmiştir. Semptomatik adenomyozisli kadınlarda uterus büyümesi, anormal uterus kanaması ve ağrılı adet kanamaları görülmektedir. Tanı genellikle histerektomi materyallerindeki histolojik bulgulara dayanır. Ayrıca, histerektomi materyallerinde bildirilen sıklığı, histolojik kriterler kadar kesitlerin sayısına bağlı olarak değişse de % 20 ile % 60 arasında değişmektedir.

HİSTOPATOLOJİ

Adenomyozisin iki formu vardır: diffüz ve fokal formlar.

Diffüz adenomyozis – Diffüz adenomyozisli uterus, fibroid uterusun düzensiz ve sıkı görünümünün aksine, iki durum (fibroidler ve adenomyozis) aynı anda ortaya çıkabilmesine rağmen, uterusun kıvamı yumuşak olarak görülmektedir. Birlikte var olan leiomyomlar olmadıkça, ortalama uterus ağırlığı genellikle 80 ila 200 gram arasındadır. Uterus kesitsel olarak incelendiğinde, miyometriyal duvar kalınlaşmış görünür ve sıklıkla endometriyal kanama alanlarını temsil eden küçük hemorajik veya çikolata renkli alanlar izlenmektedir.

Fokal adenomyozis – Fokal adenomyozis görünüşü olarak bir fibroide benze-yebilir, ancak cerrahi esnasında leiomyomların kolayca enükleasyonuna izin veren psödokapsülü mevcut değildir.

“Kistik” terimi, görüntüleme çalışmalarında ≥ 1 cm çapında kistlerin görüldüğü yaygın adenomyozis veya adenomyomları tanımlamak için kullanılır. “Juvenil kistik adenomyom” terimi, şiddetli dismenoresi olan 30 yaş ve altındaki kadınlarda miyometriyal kistlerin ≥ 1 cm olduğu bir sendromu tanımlamak için kullanılmıştır (2). Bununla birlikte, üreme yaşındaki kadınlarda dakistik adenomyozis bildirilmiştir (3).

¹ Op.Dr. Hamit ÇETİN, SBÜ Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, dr.hamitcetindr@gmail.com Sayfa 1

Adenomyozisin özelliği; ektopik endometrium parçalarının myometriyumun derinliklerine yerleşmesinin neden olduğu uterus büyümesi ile karakterizedir. Makroskopik değerlendirmede uterus, global olarak büyümüş olup, nadir olarak 12 haftalık gebe uterus büyüklüğünü aşmaktadır. Yüzeyi düz ve düzenlidir. Uterusun kıvamı yumuşaktır ve myometriyumda kırmızimsı renk değişikliği görülmektedir. Makroskopik olarak genellikle uterus yüzeyini kesen, süngerimsi fokal kanama alanları izlenmektedir.

Adenomyoziste miyometriyumda bulunan ektopik bez ve stroma odakları bazal tabakadan köken almaktadır. Bazal tabaka hücrelerinde menstrüel siklus süresince tipik proliferatif ve sekretuar değişiklikler olmadığından bu odakların içindeki kanama çok azdır. Ektopik endometrium genellikle olgunlaşmamış proliferatif bir yapıya sahiptir.

PATOGENEZ

Adenomyozisin patogenezi bilinmemektedir, iki ana teori öne sürülmüştür. Endometriumun endometriyal invaginasyonundan ya da müllerian kalıntılarının de novo gelişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (1,4). Adenomyozun, bir fare modeli üzerinde yapılan moleküler çalışmalar neticesinde, dejenere olan uterus düz kas dokusunun zayıflığı ile kolaylaştırılan invaginasyon bu hipotezi desteklemektedir (5,6). Bununla birlikte, endometriyum olmayan Rokitansky-Kuster-Hauser sendromlu bir kadında adenomyozis rapor edildiğinde metaplastik bir süreç daha olası görünmektedir (7).

Ayrıca miyometriyumun birleşme bölgesinin bu hastalıkta anahtar rol oynayabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (8). Birleşim bölgesi, T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) koyu bir bant olarak görünen, subendometrial miyometriyum dış miyometriyumdan ayıran ancak histolojik olarak tanımlanamayan bir bölgedir. Çalışmalar, bu bölgenin fizyolojiyi etkileyebilecek değişikliklere ve farklı büyüme faktörü ekspresyonuna neden olduğunu göstermektedir (9-11).

Östrojen ve progesteronun diğer jinekolojik hastalıklarda olduğu gibi adenomyozis patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu durum adenomyozis semptomlarının steroid tedavilere verdiği yanıtın çıkarılmaktadır. Östrojenin adenomiyotik dokuda üretildiğini öne süren çalışmalar ve adenomyozisli kadınların endometriyumundaki aromatazın gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti ve danazol tedavisi ile normalize edildiğini öne süren in vitro çalışmalar mevcuttur. Ancak adenomiyotik implantlar üzerinde doğrudan etkisini gösteren araştırmalar mevcut değildir (12,13). Bir adenomyozis modelinde, östrojene (bu deneyde, tamoksifen) erken maruz kalmanın artmış adenomyozis ve anormal mi-

yometrium riskine yol açtığı bunun neticesinde invajinasyonun saptanması bu hipotezi desteklemektedir (14).

Diğer hayvan modelleri, prolaktin, folikül uyarıcı hormon ve oksitosin gibi doğrudan uterusu etkileri olan hipofiz protein hormonlarının da bu hastalığın patogeneğinde rolleri olabileceğini düşündürmektedir (15-20). Hem uterusun prolaktine doğrudan maruz kalması hem de seçici serotonin geri alım inhibitörü kullanımına sekonder hiperprolaktinemi, uterus adenomyozunu indükleyebilir görülmektedir (21). Adenomyozisli kadınlarda hem depresyon hem de antidepresan kullanımının arttığını ve dopamin agonistlerine bir miktar tedavi yanıtı olduğunu gösteren araştırmalar bu hipotezi güçlendirmektedir (22,23). Bununla birlikte, bu ilişki kronik ağrının da bir sonucu olabilmektedir.

Adenomyozis ve leiomyomların, büyüme faktörü düzensizliği ve anjiyogenez anormalliklerine yol açtıklarına dair bazı kanıtlar mevcuttur (24-29).

Adenomyozis ve endometriozisin patofizyolojisinde ektoptik endometrium bozuklukları ve pelvik ağrının bir nedeni olmasına rağmen bu iki hastalığın başka şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Adenomyozisin doğal seyri, prevalansı ve risk faktörleri belirsizdir. Kesin tanı tipik olarak histerektomi materyalinin patolojik incelemesiyle konulabilmektedir. Ancak görüntüleme yöntemleri ile klinik bir tanı öngörülmektedir.

Adenomyozisin genel olarak kadınların yüzde 20 ila 35'inde mevcut olduğu tahmin edilmektedir (30,31). Daha yüksek oranlar bildirilmekle beraber; çoklu miyometriyal kesitlerin histopatolojik analizinin yapıldığı bir çalışmada insidans yaklaşık yüzde 65 olarak bildirilmiştir (32). Toplam vaka sayısı bilinmediğinden, semptomatik veya histerektomi geçiren kadınların oranı konusunda güvenilir bir tahmin mevcut değildir.

Hastalığın başlangıç yaşı ve ilerlemesi açısından, tanı için histerektomi yerine pelvik görüntülemenin kullanıldığı çalışmalarda adolesanlarda da adenomyozis hastalığı saptanmıştır (33,34). Adenomyozis nedeniyle histerektomi geçiren kadınların çoğu ileri reproduktif dönemde olup, yaklaşık % 80 i 40 lı ve 50 li yaşlardaki kadınlardan oluşmaktadır.

Adenomyozis doğum yapmış kadınlarda, nullipar kadınlara göre daha yaygın olarak görülmektedir. Bununla birlikte, daha fazla sayıda gebelik, daha yüksek hastalık riski ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir (35). Parite ve adenomyozis arasındaki ilişki, tanı tipik olarak sadece histerektomide konulduğundan yanıltıcı olabilmektedir. İlginç bir şekilde, yüksek paritenin azalmış hastalık riski ile ilişkili olduğu leiomyomlu kadınlarda durum tam tersi olarak görülmektedir.

Adenomyozis sıklıkla diğer uterin hastalıklarla, özellikle uterin leiomyomlar ve endometriozis ile birlikte bulunur ve bu durum adenomyozisin benzersiz risk faktörlerine sahip olup olmadığını ve hatta bir hastalık olarak nasıl davrandığını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Örnek olarak, optimal endometriozis cerrahi tedavisini takiben pelvik ağrının devam etmesi, adenomyozis varlığı ile karıştırılabilmektedir (33).

Bununla birlikte, yapılan çalışmalar adenomyozisi olan kadınların, diğer hastalık süreçleri olan kadınlardan farklı olduğunu göstermektedir. 22 yaşında başlayan kadınları içeren prospektif bir çalışma, endometriozisli kadınlarla karşılaştırıldığında, adenomyozisi olan kadınların artmış parite, erken menarş ve daha kısa menstrüel döngüleri olduğunu tespit etmiştir. Her iki gruptaki kadınların yarısında eşlik eden leiomyomların mevcut olduğu görülmüştür (36).

KLİNİK

Menoraji ve dismenore, sırasıyla kadınların yaklaşık yüzde 60'ında ve yüzde 25'inde meydana gelen tipik adenomyozis semptomlarıdır. Semptomların ağırlığı ektopik odakların sayısındaki artış ile ilişkilidir. Kronik pelvik ağrı da oluşabilmektedir(32).

Menoraji, endometrium kalınlığındaki artış ve anormal damarlanmadan kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Dismenore ise normal miyometrium ile karşılaştırıldığında adenomyozisli dokuda artmış prostglandin üretiminin neden olduğu düşünülmektedir. Menstrüel kan kaybının adenomyotik doku örneklerinde inflammatuar mediatörlerin aşırı ekspresyonu ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Kadınların yaklaşık üçte biri asemptomatik olarak görülmektedir (37).

Belirtilerin tipik olarak 40 ila 50 yaşları arasında geliştiği bildirilmektedir; ancak bu, çoğu adenomyozis olgusunun histerektomi sırasında teşhis edilmesi ve daha genç yaş grubundaki kadınların histerektomi geçirme olasılıklarının düşük olmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Tanı için MRG kriterlerini kullanan raporlar, hastalığın tahmin edilenden daha fazla adolesan ve üreme çağındaki kadınlarda dismenore ve kronik pelvik ağrıya neden olabileceğini düşündürmektedir. Adenomyoziste, endometriozisin aksine disparoni tipik bir semptom değildir(33).

Adenomyoziste kesin tanı için histerektominin gerekli olması ve endometriozisin sıklıkla eşlik etmesinden dolayı, adenomyozisin infertilite ile bağlantılı olup olmadığı tartışmalıdır. Bununla birlikte, babunlarla ilgili yapılan bir çalışmada, eşlik eden endometriozis dışlansa bile, yaşam boyu infertilite histolojik adenomyozis ile güçlü bir şekilde (20 kat artan oran) ilişkilendirilmiştir (38). Yapılan bir meta-analizde ,invitro fertilizasyon (İVF) uygulanan kadınlarda bozulan fertilitate-

yi ve tedavi öncesi gonadotropin salgılatıcı hormon agonistinin kullanılmasının adenomyozis tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Son olarak, adenomyozis, düşük ve erken doğum gibi artan gebelik komplikasyonları ile de ilişkili olabilmektedir (39).

DEĞERLENDİRME

Adenomyozis şüphesi olan kadınlar anamnez, pelvik muayene ve görüntüleme ile değerlendirilmektedir. Anemiyi değerlendirmek için laboratuvar testleri yapılabilir.

Öykü - Obstetrik, jinekolojik ve ilgili tıbbi öykü dahil olmak üzere anamnez alınır, Ağır adet kanamasına , pelvik ağrıya neden olabilecek diğer durumlar ve ilaçlar anamneze dahil edilmelidir.

Pelvik muayene - Adenomyozisli kadınlarda bimanuel pelvik muayene ile tipik olarak hareketli, yaygın olarak genişlemiş (genellikle “küresel” genişleme olarak adlandırılır) ve yumuşak bir uterus tespit edilir.

Uterus, adenomyozis olgularında nadiren 12 haftalık gebe uterus boyutunu aşar (40). Bununla birlikte, bazı kadınların normal büyüklükte bir uterusu mevcuttur ve uterus hassas olabilir.

Laboratuvar testleri - Adenomyozis teşhisi için spesifik laboratuvar testleri mevcut değildir. Uterus büyümesi, anormal uterin kanama veya pelvik ağrısı olan üreme çağındaki kadınlarda gebeliği dışlamak için idrar veya serum insan koryonik gonadotropini ölçülmelidir. Hastada ağır adet kanaması varsa ve anemiden şüpheleniliyorsa hemoglobin/hematokrit istenebilir.

Pelvik ağrı semptomu mevcut ise enfeksiyonu dışlamak için diğer tetkikler yapılabilir.

Görüntüleme — Transvajinal ultrason (TVUS), genişlemiş uterus, pelvik ağrı ve/veya anormal kanamanın değerlendirilmesi için ilk seçenek görüntüleme seçeneğidir (Şekil 1). Görüntüler, deneyimli bir radyolog veya jinekolog tarafından değerlendirilmelidir.



Şekil 1: Adenomyozisin ultrasonografik görüntüsü

MRG, yaygın ve fokal adenomyozisi leiomyomlardan ayırmanın ve tedavi yönetimini belirlemek için kullanılmaktadır. Hastaya adenomyozis veya fibroidler için konservatif cerrahi planlanıyorsa, cerrahi planlamaya yardımcı olmak için sıklıkla MRG yapılabilir. Histerektomi örneğinde doğrulanmış adenomyozisli 3300'den fazla hastayı içeren bir meta-analizde, adenomyozis tespiti için MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü, yüzde 71 ve 91 iken, TVUS için yüzde 81 ve 87 olarak tespit edilmiştir (41).

Her iki görüntüleme yönteminde de adenomyozis belirtileri;

- 1) myometriyumun asimetrik kalınlaşması (tipik olarak posterior myometriyum daha kalın)
- 2) myometrial kistler
- 3) endometriyumdan yayılan lineer çizgiler
- 4) belirsiz ve açık renkli bir endometriyal sınır
- 5) artan miyometriyal heterojenitedir (42)(Şekil 2).

Görüntüye dayalı bir adenomyozis tespiti için, tanı eşiğini belirlemek amacıyla belirli bir standart yoktur. Bağlantı bölgesinin kalınlaşmasının ("kavşak zonu hiperplazisi" olarak adlandırılır) veya endometrial-subendometriyal miyometriyum ünitesi bozulmasının (birleşim bölgesinin kalınlaşmasının yanı sıra bozulmayı da içerir) adenomyozisin erken belirtileri olabileceği konusunda bazı tartışmalar mevcuttur.(43). Birleşim bölgesindeki bu kalınlaşma, bazı görüntüleme raporlarında kalınlaşmış endometrium ile karıştırılabilmektedir. Bu nedenle, klinik olarak, kalınlaşmış endometriumun endometriyal biyopsisini takiben yetersiz doku elde edildiğinde adenomyozis tanısı düşünülmelidir.



Şekil 2: Adenomyozisin manyetik rezonans görüntüsü

Diğer testler — Endometriyal biyopsi, miyometriyal bir hastalık olduğu için adenomyozis tanısında bilgilendirici değildir. Bununla birlikte, anormal uterin kanamalı olgularda, endometriyal hiperplazi veya kanserin ekarte edilmesi için sıklıkla gereklidir.

Myometriumun iğne biyopsisi yaygın bir uygulama olmamakla birlikte, malignitenin dışlanması gereken klinik durumlar için kullanılabilir. İğne biyopsisinin duyarlılığı, hastalığın yaygınlığı, alınan biyopsi örneklerinin sayısı, örneklemme bölgesi, iğne ölçüsü ve operatör deneyimi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (40).

TEŞHİS

Uterin adenomyozis, histerektomi sonrası uterusun patolojik değerlendirmesine dayalı olarak konulan histolojik bir tanıdır.

Preoperatif tanı, karakteristik klinik semptomlarla (ağır adet kanaması, üniform olarak genişlemiş uterus ve dismenore), TVUS veya MRG bulguları ile klinik olarak konulabilmektedir.

AYIRICI TANI

Adenomyozisin ayırıcı tanısı, anormal uterin kanama veya dismenore ile ilişkili diğer durumları içermektedir. Negatif gebelik testi, gebelik sırasında kanama ile ilişkili durumları ekarte etmektedir. Anormal uterin kanamaya birçok hastalık neden olmaktadır. Uterin leiomyomlar ağır adet kanamasına neden olabilir; bun-

lar, döngüsel olmayan pelvik ağrıya veya diğer organlara bası yapma eğilimindedir, ancak dismenore ile de ilişkili olabilir. Pelvik görüntüleme leiomyomları tespit edebilir, ancak miyomlar adenomyozis ile birlikte bulunabilir ve bir hastada her ikisi de varsa, semptomların nedeninin ne olduğunu bilmek zor olabilmektedir. Endometrial polipler de anormal uterin kanamaya neden olmakta, ancak bu intermenstrüel kanama olma eğilimindedir. Bunlar ultrasonda görüntülenebilmektedir.

Endometriozisli kadınlar klasik olarak dismenore, disparoni ve infertilite nedenleri ile hastaneye başvurmaktadır. Endometriozis tanısı için genellikle cerrahi gerekse de, bazı hastalarda ultrasonda karakteristik görünüme sahip bir yumurtalık (endometrioma) mevcuttur. Endometriozis için uygulanan gerekli tedaviyi takiben kalıcı ağrısı devam eden hastalarda altta yatan tanı olarak adenomyozis düşünülmelidir (44).

Kronik endometrit, anormal uterin kanama ve dismenorenin daha az yaygın bir nedeni olmakla birlikte, endometriyal biyopsi ile teşhis edilmektedir. Pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınların akut veya subakut pelvik ağrısı mevcuttur. Servikal akıntı veya ateş eşlik etmekte ancak tipik olarak anormal uterin kanama görülmemektedir.

YÖNETİM

Histerektomi - Histerektomi, adenomyozis için kesin tedavidir. Hastalık uterin korpusla sınırlı olduğu için overler korunabilmektedir. Histerektomi; vaginal, laparoskopik veya robotik cerrahi yoluyla yapılabilir.

Diffüz adenomyozisi ortadan kaldırmanın tek yolu histerektomidir. Adenomyomlu kadınlarda bile, ilerde gebelik istendiği durumlar dışında, genellikle uterus korunarak adenomyomların çıkarılması yerine histerektomi tercih edilir.

Çevredeki miyometriyumdan kolayca sıyrılabilen uterus miyomlarının aksine, adenomyomlar kolayca eksize edilemez, sıklıkla cerrahi bir klivaj kolayca oluşturamaz ve keskin diseksiyon gerekir. Ayrıca, adenomyotik uterusun kıvamı «odunsu» olarak tanımlanır ve bu durum sütürüzasyonda zorluk yaratmaktadır. Gelecekte doğurganlık istemeyen ancak histerektomiye daha az invaziv bir alternatif tedavi tercih eden hastalarda endometriyal ablasyon düşünülebilir, ancak yüzeysel yaklaşımı nedeniyle daha derin adenomyotik odakları ortadan kaldırmayabilir.

Hormonal ilaçlar – Doğurganlığı tamamlamamış kadınlar için hormonal tedavi, endometrioziste olduğu gibi ağır adet kanamasını ve dismenoreyi azaltmak için etkili olabilmektedir. Levonorgestrel salan rahim içi araç (LNG RİA), uterus

üzerindeki doğrudan etkisi, düşük sistemik steroid hormon seviyeleri ve uzun etkili kullanımdan bağımsız uygulama nedeniyle tercih edilmektedir. LNG RİA'nın adenomyoz ile ilişkili ağır adet kanamasını ve dismenoreyi iyileştirdiği gösterilmiştir (45). Küçük bir çalışmada, MRG'de birleşme bölgesinin (subendometrial miyometriyum) kalınlığında yüzde 24'lük bir azalma ve ayrıca LNG RİA'nın altı aylık kullanımından sonra çoğu hastada ağrı ve anormal kanamada azalma gözlemlenmiştir (46).

Östrojen-progestin kontraseptifleri sıklıkla dismenore için birincil tedavi olarak kullanılırken, bu kontraseptiflerin özellikle adenomyoz için etkinliği hakkında çok az veri bulunmaktadır. Küçük bir randomize çalışmada, hem kombine oral kontraseptiflerin hem de LNG RİA'nın kullanımı ağrı ve kanamayı azaltmak için tek başına LNG RİA kullanımından daha etkili bulunmamıştır (46).

Diğer seçenekler arasında ;günlük uygulama gerektiren oral dienogest, depo gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları,aromataz inhibitörleri ve tek başına adenomyozis tedavisi için ve eşlik eden adenomyozis ile birlikte uterus fibroidlerinin tedavisi için kullanılan oral GnRH antagonistleridir(47)..

Uterin arter embolizasyonu - Doğurganlığı tamamlamış kadınlar için uterin arter embolizasyonu adenomyoz ile ilgili semptomların azaltılmasında etkili olabilmekte, aynı zamanda histerektomiye reddeden, kontrendikasyonları olan veya hormon tedavisi başarısız olan kadınlar için bir seçenek olarak görülmektedir.

Adenomyozis tedavisi için kullanılan uterin arter embolizasyonu üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde, uterus hacminde yüzde 25'lik bir azalma, ağır uterin kanama ve genel semptomların azalmasında klinik iyileşme tespit edilmiştir(48).

SONUÇ

- Uterin adenomyozis, endometrium bezlerinin ve stromanın myometriyum (uterus kasları) içinde bulunduğu bir hastalıktır. Ektopik endometriyal doku, gebe uterusun büyümesine benzer şekilde, yaygın olarak genişlemiş bir uterus (genellikle "küresel" genişleme olarak adlandırılır) ile sonuçlanan, çevreleyen miyometriyumun hipertrofinine ve hiperplazisine neden olmaktadır.
- Kesin tanı koymak için histerektomi gerektiğinden prevalansı belirsiz olsa da, genel olarak kadınların yüzde 20 ila 35'inde adenomyozis olduğu tahmin edilmektedir.
- Adenomyozisin tipik semptomları, kadınların yaklaşık yüzde 60'ında ve yüzde 25'inde görülen ağır adet kanaması ve dismenoredir. Kronik pelvik ağrı da oluşabilir. Adenomyozisli kadınlarda bimanuel pelvik muayenede tipik olarak hareketli, yaygın olarak genişlemiş (genellikle "küresel" genişleme olarak adlandırılır) ve yumuşak (genellikle "bataklık" olarak adlandırılır) bir uterus tespit edilmektedir.

- TVUS; genişlemiş uterus, pelvik ağrı ve/veya anormal kanamanın değerlendirilmesi için ilk seçenek görüntüleme seçeneğidir.MRG, yaygın ve fokal adenomyozisi, leiomyomlardan ayırmanın önemli olduğu ve yönetimi belirlemek için doğru bir tanının önemli olduğu vakalar için kullanılmaktadır.
- Uterin adenomyozis, histerektomi sonrası uterusun patoloji değerlendirmesine dayalı olarak yapılan histolojik bir tanıdır. Tanı, karakteristik klinik semptomlar , pelvik muayene ile konulur. Görüntüleme yöntemleri ile klinik tanı konulabilir.
- Semptomları olan ve doğurganlığı tamamlamış kadınlar için tercih edilen tedavi histerektomidir. Uterin arter embolizasyonu, hamilelik için gelecek planı olmayan kadınlarda histerektomiye bir alternatiftir.
- Adenomyozisi olan ve ileride hamile kalmak isteyen kadınlar için hormonal ilaçlar semptomatik rahatlama sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Ömeroglu İ. Korpus Uterinin Benign Hastalıkları. İn: Bahar Gür E,editors. Temel Obstetrik ve Jinekoloji Bilgisi (2021)(1.baskı) p.333-343.Modern Tıp Kitapevi
2. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, et al. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. Fertil Steril 2010; 94:862.
3. Troiano RN, Flynn SD, McCarthy S. Cystic adenomyosis of the uterus: MRI. J Magn Reson Imaging 1998; 8:1198.
4. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. Hum Reprod Update 1998; 4:312.
5. Mori T, Singtripop T, Kawashima S. Animal model of uterine adenomyosis: is prolactin a potent inducer of adenomyosis in mice? Am J Obstet Gynecol 1991; 165:232.
6. Zou Y, Liu FY, Wang LQ, et al. Downregulation of DNA methyltransferase 3 alpha promotes cell proliferation and invasion of ectopic endometrial stromal cells in adenomyosis. Gene 2017; 604:41.
7. Enatsu A, Harada T, Yoshida S, et al. Adenomyosis in a patient with the Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Fertil Steril 2000; 73:862.
8. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. Lancet 1995; 346:558.
9. Zhang Y, Yu P, Sun F, et al. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94:412.
10. Ibrahim MG, Chiantera V, Frangini S, et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. Fertil Steril 2015; 104:1475.
11. Wang S, Duan H, Zhang Y, Sun FQ. Abnormal Activation of RhoA/ROCK-I Signaling in Junctional Zone Smooth Muscle Cells of Patients With Adenomyosis. Reprod Sci 2016; 23:333.
12. Yamamoto T, Noguchi T, Tamura T, et al. Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:734.
13. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. Fertil Steril 2003; 79 Suppl 1:735.
14. Green AR, Styles JA, Parrott EL, et al. Neonatal tamoxifen treatment of mice leads to adenomyosis but not uterine cancer. Exp Toxicol Pathol 2005; 56:255.
15. Nowak RA, Mora S, Diehl T, et al. Prolactin is an autocrine or paracrine growth factor for human myometrial and leiomyoma cells. Gynecol Obstet Invest 1999; 48:127.
16. Stewart EA. Gonadotropins and the uterus: is there a gonad-independent pathway? J Soc Gynecol Investig 2001; 8:319.

17. Danilovich N, Roy I, Sairam MR. Emergence of uterine pathology during accelerated biological aging in FSH receptor-haploinsufficient mice. *Endocrinology* 2002; 143:3618.
18. Łupicka M, Socha BM, Szczepańska AA, Korzekwa AJ. Prolactin role in the bovine uterus during adenomyosis. *Domest Anim Endocrinol* 2017; 58:1.
19. Mechsner S, Grum B, Gericke C, et al. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1a receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril* 2010; 94:2541.
20. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril* 2013; 99:231.
21. Fiçioğlu C, Tekin HI, Arioğlu PF, Okar I. A murine model of adenomyosis: the effects of hyperprolactinemia induced by fluoxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on adenomyosis induction in Wistar albino rats. *Acta Eur Fertil* 1995; 26:75.
22. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil Steril* 2010; 94:1223.
23. Andersson JK, Khan Z, Weaver AL, et al. Vaginal bromocriptine improves pain, menstrual bleeding and quality of life in women with adenomyosis: A pilot study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98:1341.
24. Schindl M, Birner P, Obermair A, et al. Increased microvessel density in adenomyosis uteri. *Fertil Steril* 2001; 75:131.
25. Kang S, Zhao J, Liu Q, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis. *Environ Mol Mutagen* 2009; 50:361.
26. Wang F, Li H, Yang Z, et al. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91:1681.
27. ang JH, Wu MY, Chen MJ, et al. Increased matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 secretion but unaffected invasiveness of endometrial stromal cells in adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91:2193.
28. Chen N, Du B, Zhou H, et al. Abnormal expression of Nrf2 may play an important role in the pathogenesis and development of adenomyosis. *PLoS One* 2017; 12:e0182773.
29. Zhou YF, Mori T, Kudo H, et al. Effects of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the development of uterine adenomyosis in mice. *Fertil Steril* 2003; 80 Suppl 2:788.
30. Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40:68.
31. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:465.
32. McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstet Gynecol Annu* 1974; 3:425.
33. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1017.
34. Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:388.
35. Molitor JJ. Adenomyosis: a clinical and pathological appraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:275.
36. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril* 2008; 90:415.
37. Li C, Chen R, Jiang C, et al. Correlation of LOX5 and COX2 expression with inflammatory pathology and clinical features of adenomyosis. *Mol Med Rep* 2019; 19:727.
38. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012; 18:374.
39. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25:592.

40. Levgur M. Diagnosis of adenomyosis: a review. *J Reprod Med* 2007; 52:177.
41. Liu L, Li W, Leonardi M, et al. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis and Review of Sonographic Diagnostic Criteria. *J Ultrasound Med* 2021; 40:2289.
42. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19 Spec No:S147.
43. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities. *Reprod Biomed Online* 2008; 17:281.
44. Parker JD, Leondires M, Sinaii N, et al. Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. *Fertil Steril* 2006; 86:711 .
45. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* 2009; 79:189.
46. Shaaban OM, Ali MK, Sabra AM, Abd El Aal DE. Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus a low-dose combined oral contraceptive for treatment of adenomyotic uteri: a randomized clinical trial. *Contraception* 2015; 92:301.
47. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, et al. Elagolix for Heavy Menstrual Bleeding in Women with Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020; 382:328.
48. Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, et al. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis with polyzene F-coated hydrogel microspheres: three-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:65.