

BÖLÜM 1

ADENOMYOZİSTE GÜNCEL DURUM

Sinem ERTAŞ¹

GİRİŞ

Adenomyozis jinekoloji polikliniğine başvuran hastaların yaklaşık %20'sini etkileyen kronik bir hastalıktır (1). Endometriuma-benzer dokunun myometriumda yer alması olarak tanımlanır ve aslında endometriumun myometriumu invaze ettiğine inanılmaktadır. Bu durum myometrial asimetrisi olan büyük bir uterusun oluşmasına sebep olur (1). Tanıda transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ve manyetik rezonans incelemesi (MRI) tercih edilen yöntemlerdir; histopatolojik örnekleme ile ise kesin tanı konur (2, 3). Adenomyozis myometriumun tüm katlarını etkiliyor ise '**diffüz adenomyozis**', belirli bir myometrial alan etkilendiyse '**fokal adenomyozis**' ya da kistik lezyon şeklinde görünüyorsa '**kistik adenomyozis**' olarak adlandırılmaktadır.

Adenomyozisin semptom ve şiddeti hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir; fakat sıklıkla yoğun menstrüel kanama, şiddetli pelvik ağrı ve infertilite gibi bulgulara neden olmaktadır (1). Üremeye olan etkililerinin dışında endometriozis ve adenomyozis kardiyovasküler hastalıklar, anksiyete ve depresyon gibi birçok durumla ilişkilendirilmiştir (4).

Adenomyozis yüksek prevalansa sahip olan ve ciddi semptomlara neden olan bir hastalıktır. Hastaların %82'si histerektomiye ihtiyaç duyarken; %37.6'sının kronik ağrı kesici kullanımı bulunmaktadır. Bu hastalığın etkin tedavisinin bulunması hastaların hayat kalitesini pozitif olarak etkilerken, ülke bazında düşünlüğünde önemli bir sağlık maliyetinin engellenmesine yardımcı olacaktır (5). Bu bölümde adenomyozisin patogenezinde suçlanan mekanizmalardan tedavisine yeni gelişmelerden bahsedeceğiz.

PATOGENEZ

Bugüne kadar adenomyozisin gelişimi ile ilgili iki önemli teori ortaya atılmıştır.

¹ Uzm. Dr., Amerikan Hastanesi Kadın Sağlığı ve Tüp Bebek Ünitesi, drsinemertas@gmail.com

1. Endometrial-myometrial geçiş alanındaki (junctional zone-JZ) hasarlanmaya bağlı olarak myometriumun endometrial hücreler tarafından invazyonu
2. Embriyonik Müllerian kalıntılarının metaplazisi veya erişkin kök hücrelerin değişimi nedeniyle endometrial dokunun ektopik lokasyonlardaki de novo oluşumu

İlk ve en çok kabul edilen teori hem endometriozisin hem de adenomyozisin açıklanmasında kullanılmaktadır. Bu senaryoya göre bazal endometrial doku JZ'da oluşan travmaya bağlı gelişen açıklıklardan myometrial dokuya invaze olur. Lokal ve over kaynaklı üretilen fazla östrojen uterusu hiperöstrojenik bir ortam oluşturur. Bu durum uterusu artan mekanik bir zorlanmaya ve sonunda kontraksiyonlara sebep olur ve JZ'da hasarlı alanlar meydana gelir (6). Bu alandan kaçan endometrial hücreler myometriuma invaze olurlar. Endometrial hücrelerdeki bu invazyon kapasitesi ise **epitelden mezenkime geçiş (EMT)** ile açıklanır. EMT fenomeninde hücreler polaritelerini kaybederler, hücreler arası sıkı bağlantılar bozulur ve epitel hücreleri hareketli mezenkimal hücrelere dönüşür (6). Bu durum aslında hem normal hem de anormal yara iyileşmesinde görülen, doku hasarı ve onarımının en önemli basamağıdır. JZ hasarlanmasının dışında var olan hiperöstrojenik ortamın EMT fenomenini çeşitli gen değişimlerine ve hücresele değişimlere sebep olarak başlattığına dair kanıtlar da mevcuttur (7, 8).

Adenomyozis patogenezindeki diğer teori ise ötopik endometriumdaki değil de ektopik endometrial hücrelerden de novo gelişim teorisidir. Yanlış yerleşmiş olan embriyonik Müllerian kalıntı hücrelerinin endometrial hücrelere farklılaşması ile adenomyozisin geliştiği varsayılır. Bu teori ile atipik yerleşimli adenomyozisin açıklanabileceği düşünülmektedir (9). Bilindiği üzere erişkin kök ve öncül hücreler endometriumdaki ve dolaşımdaki kanda bulunurlar. Bu hücreler her adet döngüsünde fizyolojik endometrial rejenerasyondan, kaybolan epitelin yeniden yapımından ve damarlanmasından sorumludurlar. Endometriozisin en popüler teorisi olan **Sampson teorisine** göre, canlı endometrial parçalar retrograd menstrüasyon ile batin içine taşınır ve peritona yapışarak ektopik lezyonların gelişmesine neden olurlar (10). Endometrial kök ve öncül hücrelerin Sampson teorisindeki gibi pelvise dökülüp, uterusu dışarıdan yapışarak adenomyozise neden olması da de novo gelişim teorilerinden biridir (11).

ADENOMYOZİS PATOLOJENİNDE ÖSTROJENİN YERİ

Adenomyozis, endometriozis benzer şekilde östrojen-bağımlı bir hastalıktır ve patogenezinde hiperöstrojenemi önemli bir rol üstlenir. Östrojen endometriumdaki proliferatif bir etkiye sahiptir ve adenomyozis de yineler şekilde endometrial hücre fazla proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir (12). 2021'de yayınlanan bir çalışmaya

göre adenomyozis hastalarından alınan endometrial stromal hücre örneklerinin bulunduğu kültür ortamlarında östrojen dozunun artırılmasının hücre proliferasyon oranlarını anlamlı şekilde artırdığı ortaya konulmuştur (13). Proliferas-yona ek olarak, östrojenin adenomyozisin invazyonundan sorumlu olan EMT fenomenine de neden olduğu görülmüştür (14, 15). In vitro ortamda endometrial epitelyal ve stromal hücrelerin invazyon kapasitesi olduğu bilinmektedir; fakat kül-tür ortamlarına östrojen eklenmesi durumunda bu hücrelerin invazyon yeteneği de artmaktadır (15). Fare modeli bir çalışmada östrojen tedavisinin peritondaki adenomyozis lezyonlarındaki adezyon ve damarlanma yeteneğini artırmaktadır; böylece adenomyozis gelişimi için uygun ortam oluşmaktadır (16). Ayrıca öst-rojen hem endometrial epitelyal ve endotelyal hücrelerdeki vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunu artırmaktadır.

Myometriyum östrojenin ekspresyonundaki ve sinyalindeki fizyolojik olmayan değişikliklere hassastır. Adenomyozisi olan hastalarda myometrial nonadrenerjik sinir liflerinde östrojen reseptör alfa/beta (ER α/β) oranında dengesizlik olduğu saptanmıştır; bu durum adenomyotik uterusu menstrüal siklustan bağımsız ola-rak sinir liflerinin azalmasına ve invazyon yetersizliğine sebep olmaktadır (17). Daha güncel bir çalışmada ise sağlıklı myometriuma oranla adenomyotik uterus-ta G protein-bağımlı östrojen reseptör (GPER) miktarının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (18).

Endometriumdaki bağımsızlık hücrelerinin sayısı, tipi, aktivasyon durumu ve rolü menstrüel siklusun fazına göre değişmektedir ve lokal olarak salgılanan hor-mon seviyelerinden etkilenmektedir. Östrojen ve progesteron hormonları siner-jistik olarak etki ederek bağımsızlık hücrelerini ve verdikleri cevabı kontrol ederler. Bu hormonlardaki düzensizlikler bozulmuş immün hücre cevabına ve aktivitesi-ne sebep olur (19). Doğal bağımsızlığın temel hücreleri olan makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler (natural killer cells-uNKs) adenomyozisi olan hastaların en-dometriyum dokusunda artmış olarak görülürler, bu durum da patogeneze et-kili olduklarını gösterebilir (19). Ayrıca adenomyozisi olan hastaların edinilmiş bağımsızlığın temel hücreleri olan T lenfositlerin sayılarında ve aktivitelerinde de bozulmalar tespit edilmiştir (20).

Adenomyozisin ilerlemesinde, invazyonunda ve var olan ağrı semptomla-rında östrojen seviyesi ve makrofaj miktarı arasında spesifik bir ilişki olduğu dü-şünülmektedir. Bu invazyon teorisine göre hiperöstrojenemik ortamda JZ hasar-lanır ve makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücreler hasarlı bölgelerde toplanır (21). Burada hücreler hasarı onarmaya çalışırken kronik inflamasyona ve daha fazla östrojen üretilmesine sebep olurlar. Makrofajlar östrojen reseptörüne de sahip oldukları için artan östrojen bu hücrelerin sayısının daha da artmasına

neden olur ve bu durum adenomyozisin gelişiminde ve ilerlemesinde kendi kendini uyaran bir döngü haline gelir (21).

Adenomyozise neden olan lokal hiperöstrojenemik ortamın temel mekanizması henüz açıklanabilmiş değildir. Fakat genetik yatkınlığın bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir. Transkriptom analizlerine göre östrojen reseptörlerinin adenomyozis hastalarında kontrol grubundaki hastalara göre oldukça fazla eksprese oldukları gösterilmiştir (22). ER α / ER β oranındaki, ER β lehine olan değişimin endometriozis-ilişkili doku hiperproliferasyonu, apoptozun inhibisyonu, progesteron rezistansı ve ağrı semptomlarında önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (23). Ayrıca endometriozis ve adenomyoziste patolojik dokuların lokal olarak aromataz üreterek hiperöstrojenemiye sebep olduğu yönünde kanıtlar vardır, fakat çelişkili sonuçlar da bulunmaktadır (23).

ADENOMYOZİS PATOLOJENEZİNDE PROGESTERONUN YERİ

Uterusta progesteron sinyal mekanizması oldukça önemlidir; çünkü bu hormon sayesinde uterus embriyo kabulüne uygun hali gelir, uterin kontraksiyonları kontrol edilir ve hatta spermin uterotubal hareketi de bu hormon sayesinde gerçekleşir. Endometrial progesteron rezistansı, anormal östrojen sinyalizasyonu ile ilgili olan bir fenomendir ve polikistik over sendromu, endometriozis ve adenomyozis gibi hastalıkların patogenezinde yer aldığı düşünülmektedir. Progesteronun sinyalizasyonunu bozan temel mekanizma bugüne kadar net olarak ortaya konulamamıştır; fakat kronik hiperöstrojenemi ve inflamatuvar ortamın epigenetik değişikliklere sebep olarak bozulmuş progesteron yanıtına neden olabileceği düşünülmektedir (24). Ayrıca lezyonlardaki ER β fazla ekspresyonu ER α ekspresyonunu baskılar, böylece ER α yardımıyla ekprese olan progesteron reseptörlerinin miktarı azalır (25). Adenomyozisi olan hastaların ektopik ve ötopik endometri-umda progesteron reseptör (PR) ekspresyonunun sağlıklı hastaların uterusundan daha az eksprese olduğu gösterilmiştir (23). Endometriotik lezyonlardan alınan örneklerde PR-B'nin hiç bulunmadığı gösterilmiştir (23). Progesteron salınım sinyalizasyonunun bozulması, *17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2*'nin salınımını da azaltmaktadır. Bu enzimin yokluğu östrojenin oksidasyonunu bozar ve östrojenin daha az aktif formları olan östron ve hidrokspirogesterona dönüşümünü engeller. Böylece lokal hiperöstrojenik ortamın daha da kötüleşmesi sonucu ortaya çıkar (25).

Adenomyozisin patogenezinde endometrium kanserinden de sorumlu tutulan KRAS gen mutasyonları da suçlanmaktadır. KRAS mutasyonlarının östrojen sinyal yollarında bozulmalara neden olduğu ve progesteron rezistansına sebep olduğu düşünülmektedir (23).

Progesteron, '**gebelik hormonu**' olarak tanınır; embriyonun implantasyonunda etkin birçok faktörün salgılanmasında yönetici görevindedir. Progesteron salgılanmasındaki bozukluklar embriyonun implantasyon kapasitesinde ve ayrıca endometriyumda desidualizasyonunda bozulmalara sebep olur. Henüz adenomyozis hastalarında olan progesteron rezistansı ve infertilite ilişkisi net olarak ortaya konulamamış olsa da bu hasta grubunda endometrial hücre desidualizasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (26). Bu durum bu hücrelerin progesteron yanıtı bozarken adenomyozisli hasta grubundaki tekrarlayan implantasyon başarısızlığını da açıklayabilir (26) .

ADENOMYOZİSİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Adenomyozis kronik bir hastalıktır, özellikle genç yaş hasta grubunda hayat kalitesini düşüren semptomları vardır ve prevalansı da yüksektir. Bu sebeple hastalığın medikal tedavisi oldukça önemlidir. Tedavide hastanın yaşına, semptomlarına, üreme öyküsüne bakılarak semptomların giderilmesi hedeflenir. Maalesef tedavi seçenekleri kısıtlıdır; en sık analjezikler veya endikasyon dışı hormon tedavileri kullanılır. Adenomyozise özel hiçbir medikal tedavi onaylanmamıştır. Koruyucu cerrahi yaklaşım açısından tartışmalar devam etmektedir. Geçirilmiş cerrahi sonrasında uterin rüptür riski bulunmaktadır (27) fakat tecrübeli merkezlerden bildirilen sonuçlar yüz güldürücüdür.

Progesterinler antiproliferatif ve anti-inflamatuvar özellikleri sebebiyle teorik açıdan oldukça etkili tedavi seçenekleridir fakat adenomyozis patogenezinde rol alan progesteron rezistansı bu tedavi seçeneğinin etkinliğini kısıtlamaktadır (23). Uzun dönem dienogest kullanımının ağrı ve kanama şikayetlerinin tedavisinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir ancak ağır adenomyozis vakalarındaki etkinlik kanıtlanmamıştır (28). Levonorgestrel-salgilayan rahim içi araç kullanımının da etkinliği uterin kaviteye yakın olan lokalize lezyonlar açısından gösterilmiştir (23). Orta ve ileri seviye, uterusun tüm duvarını etkileyen adenomyozis için bu tedavi seçenekleri etkin değildir.

Ulipristal asetat gibi selektif progesteron reseptör modülatörlerinin (SPRMs) adenomyozis tedavisinde kullanılması önerilmez. Hatta bu grup ilaçların lezyonların kötüleşmesine ve ilerlemesine sebep olduğu gösterilmiştir (23).

Adenomyozis östrojen bağımlı bir hastalık olduğu için östrojen düzeyinin baskılanması da etkin bir tedavi seçeneği olarak görülebilir. Bu amaçla GnRH agonistlerinin kullanılması önerilmiştir; böylece, hem adenomyozis ile ilgili hiperöstrojeneminin baskılanması hem de ektopik lezyonlardaki proliferasyonun engellenmesi amaçlanmıştır (29). Uterusun küçülmesinde ve semptomların giderilmesinde GnRH agonistleri faydalı olsa da önemli yan etkilerinden ve ilaç bira-

kıldıktan sonra gelişen hızlı rekürrensden dolayı tedavi olarak kullanılamamaktadırlar. GnRH agonistleri ile tedavinin en faydalı olduğu grup donmuş embriyo transferi yapılacak hasta grubudur. Bu hastalarda transfer öncesi adenomyozis etkinliğinin azaltılmasında GnRH agonistleri etkilidir (23).

Klinisyenler uzun süredir hastaların semptomlarını azaltacak ve hastalığın ilerlemesini engellemek için etkili olacak bir medikal tedavinin arayışı içindedir. Östrojenin belirli bir eşik değerinde tutulması sayesinde hem semptomların giderilebileceği hem de hastalığın ilerlemesinin yavaşatabileceğini savunan **Barbieri'nin teorisini** kabul eden klinisyenler GnRH antagonistlerinin adenomyozis tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (30, 31). GnRH antagonistleri doz bağımlı olarak östrojen seviyesini kontrol edebilen ilaçlardır. Oral olarak kullanılan bu preparatların GnRH agonistlerinde görülen menopozal (östrojenin hızlı düşüşüne bağlı) yan etkileri bulunmamaktadır. Teoride GnRH antagonistleri doğru östrojen doz yönetimi sağlanarak myometriyumda ektopik endometrial implant gelişimini, adenomyozis ile ilişkili ağrıyı, uterus hacmini ve hipoöstrojenik yan etkileri azaltabilir (31). Literatürde oral GnRH antagonistlerin etkinliğini gösteren vaka bildirisi ve vaka serileri bulunmaktadır. Bu çalışmalarda 12 haftalık oral kullanım ile hastalardaki östrojen seviyesi 12 pg/mL seviyelerinde tutulduğunda uterus hacminin ve uterin kanamanın azaldığı, ağrı şikayetinin gerilediği ve hastaların hayat standardında düzelme olduğu gösterilmiştir (31, 32). Bu ilaçların en önemli avantajı ise hipoöstrojenemik semptomlar başladığında doz ayarlaması yapılarak hastaların konforunun sağlanabilmesidir.

Adenomyozis tedavisi ve yönetimi planlanırken endometriozis ile olan ilişkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle endometriozisin derin endometriotik nodülleri (DENS) adenomyozis ile sıkça birliktelik gösterir. Literatürde DENS ve adenomyozis birlikteliği akla bu iki patolojinin aynı orijinden gelme ihtimalini getirmiştir. Adenomyozis, proliferasyon ve invazyon yeteneği sayesinde çevre dokulara yayılabilir ve nodül oluşumuna sebep olabilir. Diğer taraftan menstrüel kanın batın içine yayılması sonucunda yapışma yeteneğine sahip endometrial hücreler uterus arka duvarına yerleşip burada adenomyozis oluşumuna ve çevre dokularda nodül oluşumuna neden olabilirler. Her iki teori de mantıklı görünmektedir. Adenomyozise faydalı olan ilaçlar endometriozis tedavisinde de kullanılabilir.

SONUÇ

Adenomyozis dünya genelinde özellikle üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen kronik ve hayat kalitesini azaltan bir hastalıktır. Patogenezi aydınlatıldıktan sonra potansiyel faydalı olan ilaçlar açısından daha fazla bilgi sahibi olunmaktadır.

Fakat hem etkinlik hem de güvenilirlik açısından faydası kanıtlanmış medikal bir tedavi yoktur, bu da hastaların çoğunluğunun er ya da geç histerektomi operasyonu geçirmeleri gerekliliğini ortaya koyar. Semptomların giderilmesi ve görece kontrol edilebilir yan etkileri olması sebebiyle GnRH antagonist tedavisi umut vaat etmektedir fakat bu ilaç grubu için de büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans M-M. Origin and pathogenic mechanisms of uterine adenomyosis: what is known so far. *Reproductive Sciences*. 2021;28:2087-97.
2. Bazot M, Darai E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):389-97.
3. 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.
4. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *The Lancet*. 2021;397(10276):839-52.
5. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):94. e1-. e10.
6. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2019;20(2):69-84.
7. 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 Biosci*. 2021;11(1):1-17.
8. An M, Li D, Yuan M, Li Q, Zhang L, Wang G. Different macrophages equally induce EMT in endometria of adenomyosis and normal. *Reproduction*. 2017;154(1):79-92.
9. Batt RE, Yeh J. Müllerianosis: four developmental (embryonic) müllerian diseases. *Reproductive Sciences*. 2013;20:1030-7.
10. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *The American journal of pathology*. 1927;3(2):93.
11. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Human reproduction update*. 2016;22(2):137-63.
12. Yang J-H, Wu M-Y, Chen C-D, Chen M-J, Yang Y-S, Ho H-N. Altered apoptosis and proliferation in endometrial stromal cells of women with adenomyosis. *Human Reproduction*. 2007;22(4):945-52.
13. Wang Y-y, Duan H, Wang S, Quan Y-j, Huang J-h, Guo Z-c. Upregulated Talin1 synergistically boosts β -estradiol-induced proliferation and pro-angiogenesis of eutopic and ectopic endometrial stromal cells in adenomyosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):1-15.
14. Hu R, Peng G-Q, Ban D-Y, Zhang C, Zhang X-Q, Li Y-P. High-expression of neuropilin 1 correlates to estrogen-induced epithelial-mesenchymal transition of endometrial cells in adenomyosis. *Reproductive Sciences*. 2020;27:395-403.
15. Chen YJ, Li HY, Huang CH, Twu NF, Yen MS, Wang PH, et al. Oestrogen-induced epithelial–mesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis. *The Journal of pathology*. 2010;222(3):261-70.
16. Huang TS, Chen YJ, Chou TY, Chen CY, Li HY, Huang BS, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the S lug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J Cell Mol Med*. 2014;18(7):1358-71.

17. de Arellano MLB, Oldeweme J, Arnold J, Schneider A, Mechsner S. Remodeling of estrogen-dependent sympathetic nerve fibers seems to be disturbed in adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2013;100(3):801-9. e2.
18. Li J-J, Duan H, Wang S, Sun F-Q, Gan L, Tang Y-Q, et al. Expression pattern of G-protein-coupled estrogen receptor in myometrium of uteri with and without adenomyosis. *BioMed Research International*. 2017;2017.
19. 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.
20. Scheerer C, Bauer P, Chiantera V, Sehouli J, Kaufmann A, Mechsner S. Characterization of endometriosis-associated immune cell infiltrates (EMaICI). *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294:657-64.
21. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, Soldano S, Ferrero S, et al. Role of estrogens in inflammatory response: expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069(1):263-7.
22. Herndon CN, Aghajanova L, Balayan S, Erikson D, Barragan F, Goldfien G, et al. Global transcriptome abnormalities of the eutopic endometrium from women with adenomyosis. *Reproductive Sciences*. 2016;23:1289-303.
23. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans M-M. Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):9941.
24. Al-Sabbagh M, Lam EW-F, Brosens JJ. Mechanisms of endometrial progesterone resistance. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;358(2):208-15.
25. Bulun SE, Cheng Y-H, Yin P, Imir G, Utsunomiya H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;248(1-2):94-103.
26. Peng Y, Jin Z, Liu H, Xu C. Impaired decidualization of human endometrial stromal cells from women with adenomyosis. *Biol Reprod*. 2021;104(5):1034-44.
27. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reproductive biomedicine online*. 2011;22(1):94-9.
28. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Long-term use of dienogest for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(4):606-17.
29. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Human Reproduction*. 2010;25(11):2878-90.
30. Barbieri RL. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment. *The Journal of reproductive medicine*. 1998;43(3 Suppl):287-92.
31. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28-40.
32. Donnez J, Donnez O, Brethous M, Bestel E, Humberstone A, Garner E. Efficacy and safety of linzagolix for the treatment of severe adenomyosis: final results from a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2021;116(3):e327.