

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**HİSTEREKTOMİ YAPILAN VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME
SONUCUNDA ADENOMYOZİS TANISI ALAN HASTALARIN PRE-
OPERATİF İNFLAMASYON DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. YASAMAN HAJIBABAYEVA

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

T. C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**HİSTEREKTOMİ YAPILAN VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME
SONUCUNDA ADENOMYOZİS TANISI ALAN HASTALARIN PRE-
OPERATİF İNFLAMASYON DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. YASAMAN HAJIBABAYEVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET CENGİZ ÇOLAKOĞLU

KONYA-2021

TEŞEKKÜR

Türkiye’de, hele ki hiç tanımadığım şehir olan Konya’da uzmanlık eğitimi alacağım aklımdan bile geçmemişti. Ani verilen kararlar kısa sürede sınava hazırlanıp kazandım. Sıfırdan yeni bir düzen, eğitim için tek başına yola koyuldum. Gelmezden önce biraz endişem vardı, ne de olsa bilmediğim bir şehir ve ben ilk kez ülke dışına çıkıyordum. Çalışmaya başlayınca sıcakkanlı, samimi ortam sayesinde sanki burda doğmuş büyümüşüm gibi hissetmeye başladım.

Kendime örnek aldığım hocalarım sayesinde eğitim almaya başladığım kadın doğuma olan sevgim daha da arttı. İş yükü ne kadar ağır olsa da bu sevgim sayesinde hiç zorlanmadım. Bu yolda bana manevi destek olan ve emeği geçen tüm insanlara içten samimiyetimle teşekkür ediyorum. Bu başarımı önce Allah’a sonra bilgileri ile beni eğiten tüm hocalarıma ve hep yanımda olan anneme borçluyum. Konfüçyüs “Bir kişiye iyilik yapmak istiyorsan ona balık verme, balık tutmayı öğret.” demiş. Sizler de bana bu kutsal mesleğin sırlarını öğreterek, mesleğimi sevdirecek en büyük iyiliği yaptınız.

Başta Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli, Prof. Dr. Ali Acar, Prof. Dr. Kazım Gezginç olmakla üzerimdeki emeklerinden dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim. Hakkınız ödenmez.

Dr. Yasaman HAJIBABAYEVA

ÖZET

HİSTEREKTOMİ YAPILAN VE HİSTOPATOLOJİK İNCELEME SONUCUNDA ADENOMYOZİS TANISI ALAN HASTALARIN PRE-OPERATİF İNFLAMASYON DEĞERLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK ARAŞTIRILMASI

Dr. YASAMAN HAJIBABAYEVA

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2021

Amaç: Çalışmamızda histerektomi yapılan ve histopatolojik inceleme sonucunda adenomyozis tanısı alan hastaların pre-operatif serum inflamasyon değerlerinin (CRP, Prokalsitonin, CA125) seviyelerini değerlendirdik. Bu sayede adenomyozis klinik tanısında non-invazif ve pratik testlerin kullanımının tanıyı desteklemede katkısını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: 16.04.2021 tarihli ve 2021/3208 karar numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra, retrospektif olarak Ekim 2020- Mart 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve histerektomi yapılan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların pre-operatif serum inflamasyon değerleri (CRP, Prokalsitonin, CA125) değerlendirildi. Histopatolojik inceleme sonucunda adenomyozis tanısı alan hastalar çalışma grubu olarak alındı. Histopatoloji sonucu adenomyozis dışı diğer benign tanılar olan hastalar ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. Hastaların pre-operatif serum inflamasyon değerleri (CRP, Prokalsitonin, CA125) karşılaştırıldı.

Bulgular: Yapılan istatistiksel testler sonucunda adenomyozisli hastalarla kontrol grubunun demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Adenomyozisli hastaların serum CRP ve prokalsitonin değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir fark izlenmedi. Serum CA125 değeri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0,046$).

Sonuç: CA125 değeri adenomyozisin ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği konusunda umut vericidir.

Anahtar kelimeler: Adenomyozis, CRP, CA125, Prokalsitonin

ABSTRACT

RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE PRE-OPERATIVE INFLAMMATORY VALUES OF PATIENTS WITH A HYSTERECTOMY AND DIAGNOSIS OF ADENOMYOSIS AS A RESULT OF HISTOPATOLOGICAL EXAMINATION

Dr. YASAMAN HAJIBABAYEVA, MD,

MASTER THESIS

KONYA-2021

Objective: In our study, we evaluated the pre-operative serum inflammation values (CRP, Procalcitonin, CA125) levels of patients who underwent hysterectomy and were diagnosed with adenomyosis as a result of histopathological examination. In this way, we aimed to investigate the contribution of the use of non-invasive and practical tests in the clinical diagnosis of adenomyosis to support the diagnosis.

Materials and Methods: After obtaining the approval of the ethics committee with the decision number 2021/3208 dated 16.04.2021, patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, underwent hysterectomy between October 2020 and March 2021 were included in the study retrospectively. Pre-operative serum inflammation values (CRP, Procalcitonin, CA125) of the patients were evaluated. Patients diagnosed with adenomyosis as a result of histopathological examination were included as the study group. Patients with other benign diagnoses other than adenomyosis as a result of histopathology were considered by the control group. Pre-operative serum inflammation values (CRP, Procalcitonin, CA125) of the patients were compared.

Results: As a result of the statistical tests, no statistically significant difference was found between the demographic characteristics of the patients with adenomyosis and the control group. When the serum CRP and procalcitonin levels of the patients with adenomyosis were compared with the control group, no significant difference was observed. Serum CA125 value was found to be higher than the control group ($p=0.046$).

Conclusion: The CA125 value is promising that it can be used as an auxiliary method in the differential diagnosis of adenomyosis.

Keywords: Adenomyosis, CRP, CA125, Procalcitonin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adenomyozis	3
2.2. Adenomyozis Tanımı	3
2.3. Adenomyozis Sınıflaması.....	4
2.3.1. Juvenil Kistik Adenomyozis (JCA).....	6
2.3.2. Atipik Polipoid Adenomyomlar (APA).....	6
2.4. Risk Faktörleri	6
2.5. Patofizioloji	7
2.6. Etiyoloji	8
2.7. Epidemiyoloji	9
2.8. Semptomlar.....	9
2.9. Tanı Yöntemleri.....	10
2.9.1. Biomarkerler	10
2.9.2. Biyopsi.....	10
2.9.3. Histopatoloji	11
2.9.4. Radyolojik Değerlendirme	12
2.9.4.1. Ultrasonografik Görüntüleme	13
2.9.4.2. Manyetik rezonans görüntüleme	14
2.9.4.3. Histerosalpingografi (Hsg)	16
2.9.4.4. Histeroskopi.....	16
2.10. Adenomyozis Tedavisi	17
2.10.1. Medikal Tedavi.....	17
2.10.2. Minimal İnvaziv/Cerrahi Tedavi	17

2.11. Ayırıcı Tanı	18
3. MATERYAL-METHOD	19
3.1. İstatiksel Analiz	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA.....	23
6. SONUÇ	26
7. KAYNAKLAR.....	27

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Adenomyozisin değişen tanımlarını bildirmektedir.....	3
Tablo 2. Adenomyozis için sınıflandırma sistemleri.....	5
Tablo 3. Adenomyozisli hastaların demografik özelliklerinin kontrol grubu ile istatistiksel karşılaştırılması	20
Tablo 4. Adenomyozis tanılı ve kontrol grubu hastaların serum CRP, prokalsitonin ve CA125 değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.....	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1. Adenomyozis Patofizioloji Mekanizması	8
Şekil 2. Adenomyozisin makroskopik ve mikroskopik görünümü.	12
Şekil 3. Sagittal Gri-skala TVUSG ile normal uterus ve adenomyozis görüntüleri.....	14
Şekil 4. Normal uterus ve adenomyozisin MR görüntüleri	15
Şekil 5: Histeroskopik adenomyotik görüntüler.....	16
Şekil 6. Adenomyozisli hastalarda CA125 düzeyi	21
Şekil 7. Adenomyozisli hastalarda CRP düzeyi	22
Şekil 8: Adenomyozisli hastalarda Prokalsitonin düzeyi	22

SİMGELER VE KISALTMALAR

PCT	: Prokalsitonin
CRP	: C-reaktiv protein
FIGO	: Uluslararası Jinekolog ve Obstetrik Federasyonu
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
IU/ml	: Bir millilitre başına uluslararası ünite
TV USG	: Transvajinal ultrasonografi
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
COX	: Siklooksijenaz
LNG-RİA	: Levonorgestrel rahim içi araç
PDA	: Pelvik dens adhezyon
JZ	: Junctional zone
CA125	: CA125 Ovarian Cancer Antigen
Prl	: Prolaktin
Ot	: Oksitosin
IL	: İnterlökin
JCA	: Juvenil kistik adenomyozis
APA	: Atipik polipoid adenomyom
TNF	: Tümör nekroz faktör
Syn	: Sinaptofizin
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
Hsg	: Histerosalpingografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adenomyozis ektopik endometrial dokunun uterusun myometrium dokusu içinde yerleşmesi ile karakterize olan jinekolojik durumdur. İlk defa 1860 yılında Alman patolog Carl von Rokitansky bu histopatolojik durumu “uterus sistosarkom adenoidler”i olarak tanımlamıştır [1].

Adenomyozis’in etyolojisi ve hastalığa yol açan süreç ile ilgili kesin bilgiler yoktur. Güncel olarak kabul gören görüş hastalığın, endometriumun bazal tabakasının myometrium içerisine invajinasyonu sonucu oluşmasıdır. Adenomyozin patofiziolojisinin uterus inflamatuvar mediatörlerinin ve sitokinlerin ekspresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir . Adenomyozisin kesin tanısı histopatolojik olarak konulur [2].

Klasik klinik belirtileri özellikle multipar perimenopozal kadınlarda hipermenore tarzında kanamalar, pelvik ağrı ve giderek büyüyen hassas uterustur. Adenomyozis sıklığına ilişkin kesin rakamlar bilinmemekle birlikte çeşitli çalışmalarda prevalansının tahmini olarak %5 ile %70 arasında değiştiği belirtilmektedir. %20 ile %35 arasında bir yaygınlık olduğunu gösteren son veriler mevcuttur [3].

Adenomyozisin standart tedavisi histerektomidir, ancak gebelik istemi olan hastalara adenomyozis semptomları için medikal tedavi ve minimal invaziv tedavi yöntemleri uygulanabilir [4].

CRP karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteinidir. Plazma konsantrasyonları normalde çok düşük düzeydedir. Ancak travma, inflamasyon ve doku hasarı sonrası düzeyi birkaç kat artar. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar saatler içinde CRP düzeylerinin hızla yükselmesine yol açar ve aynı zamanda CRP’nin salınımı için güçlü bir uyarıcıdır [5].

Prokalsitonin son zamanlarda bakteriyel enfeksiyon göstergesi olarak tanımlanmıştır. Prokalsitonin normalde hiperkalsemiye yanıt olarak tiroid C hücreleri tarafından salgılanan kalsitoninin bir prehormonudur. Normal koşullar altında serum prokalsitonin düzeyleri düşük seviyededir. Prokalsitonin düzeyinde viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda belirgin bir artış saptanmaz. Sitokinler ve CRP’nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda prokalsitonin seviyelerinde önemli bir artış görülmemekle birlikte , bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir [6]. Yüksek serum prokalsitonin seviyeleri akciğer kanseri, kolorektal kanser, tiroid kanseri, over kanseri ve nöroendokrin tümörleri ile ilişkilendirilmiştir [7] .

CA125 yüksek moleküler ağırlıklı bir hücre yüzeyi glikoproteinidir [8]. Epitelial over kanserlerinin büyük kısmında eksprese olur. Peritonu, plevra veya perikardı içeren herhangi bir durum, geçici bir CA125 artışına neden olabilir. CA125 değeri bir çok benign jinekolojik hastalıklarda (bazı iyi huylu pelvik kitleler, endometriozis, adenomyozis, uterin fibroidleri, pelvik inflamasyon hastalık (PID), pelvik miliar tuberculos v.s.) ve gebelik hatta menstrüasyon nedeni ile arta bilir. Bu yüzden spesifik olmayan bir markerdir [9]. Uterusun 12 haftadan büyük tespit edildiği hastalarda CA125 değeri, adenomyozis şiddeti ile orantılı olarak yüksek tespit edilirken; nadiren de olsa myomlar nedeniyle de yüksek izlenebilir. Bu özellikle şu durumlarda dikkate alınmalıdır: myomektomi planlanan infertil bir kadında, myom değil uterin adenomyomu olduğu ortaya çıkabilir. Bu nedenle, farklı patolojilerde CA125 varyasyonları hakkında kapsamlı bir bilgiye sahip olmak esastır [10].

Bu çalışmamızda; histerektomi yapılan hastalarda pre-operatif olarak yukarıda bahsi geçen serum inflamasyon değerlerini (CRP, Prokalsitonin, CA125) araştırdık ve amacımız adenomyozisin ayırıcı tanısında bu değerlerin ne kadar anlamlı olduğunu analiz etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adenomyozis

Adenomyozis, üreme çağındaki kadınlar arasında yaygın olarak görülen iyi huylu bir jinekolojik hastalıktır ve bir dizi farklı semptomlarla prezente olur [11]. Endometrial bazal tabaka ile myometrium arasındaki sınırın kronik bozulması sonucu, endometrial bezler ve stromanın myometriuma invazyonu ile karakterize bir durumdur. Bu durum, ektopik endometrial doku çevresinde myometrial hipertrofi ve hiperplazi ile sonuçlanır [12].

2.2. Adenomyozis Tanımı

Adenomyozisin geleneksel tanımı “endometriumun myometriuma iyi huylu invazyonu olup, mikroskopik olarak non-neoplastik endometrial bez ve stromayı çevreleyen hiperplastik ve hipertrofik myometriumun uterusu yaygın büyütmesidir” [13]. Myometriuma invazyon derecesi büyük bir değişkenlik gösterir. Genel olarak tanı kriterleri ve çeşitli sınıflandırma sistemleri üzerinde ortak anlaşma yoktur. Şu anda histolojik tanı kriterleri kullanılmaktadır [14].

Tablo 1. Adenomyozisin değişen tanımlarını bildirmektedir

Yazar ve yıl	Tanı
Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L et al. 2000 [15]	Endometrium ve myometrium arasındaki normal sınır bozulur
Bazot M, Cortez A, Darai E et al. 2001 [16]	Ektopik endometrium, ötopik bazalise doğrudan bağlantısı olan bazal tipte sekretuar olmayan dokudur.
Kalınlığa göre Vercellini P, Ragni G, Trespidi L et al. 1993 [17]	Myometrial invazyon > 4 mm
Zaloudek C & Norris HJ. 1987[18]	Myometrial invazyon > 2.5 mm
Sanberg EG & Cohn F. 1962 [19]	Myometrial invazyon > 8 mm
Orantıya dayalı Hendrickson MR & Kempson RL. 1987 [20]	İnvazyon derinliği >1/3 uterus myometrium kalınlığının
Ferenczy A. 1998 [21]	Endo-myometriyal bileşke(JZ) ve en yakın adenomyotik odak arasındaki mesafe >25% uterus myometrium kalınlığının

2.3. Adenomyozis Sınıflaması

Adenomyotik lezyonların varlığında (JZ'den>2,5mm), adenomyozisi derecelendirmeği mümkün kılan bir sınıflandırma sistemi önerilmiştir: myometriumun penetrasyon derinliğine (A), yayılma derecesine (B) ve lezyon konfigürasyonuna göre (C).

(A) penetrasyon derinliği:

1. Hafif hastalık - myometriumun iç üçte birini içerir
1. Orta derecede hastalık – myometriumun üçte ikisini içerir
3. Şiddetli adenomyozis – myometriumun üçte ikisinden fazlasını içerir

(B) yayılma derecesi

Grade I: 1-3 adacık

Grade II: 4-10 adacık

Grade III: >10 adacık

(C) Lezyon konfigürasyonu

a) Diffuz adenomyozis

Endometrial bezlerin ve/veya stromanın myometriuma invazyonu adacıklar şeklinde gözlenebilir. Adenomyotik doku, uterus kas dokusu boyunca diffüz olarak yayılır. Diffüz adenomyozis durumun iki türünden en yaygın olanıdır ve hastaların yaklaşık üçte ikisinde bulunur.

b) Fokal adenomyozis

Bu tip adenomyozis nodüler adenomyoz veya adenomyom olarak da adlandırılır ve sıklığı diffuz adenomyozis kadar yaygın değildir [22, 23] .

Tablo 2. Adenomyozis için sınıflandırma sistemleri

Yazarlar ve yıl	Sınıflandırmanın Detayları
Siegler AM & Camilien L. 1994 [24]	Grade 1 myometriumun iç 1/3 tutulumu Grade 2 myometrium 2/3 Grade 3 tüm myometrium tutulumu şiddeti: Grade 1 hafif: histolojik olarak 1-3 adacık Grade 2 orta: 4-9 adacık şiddetli >10 adacık
Hulka CA, Hall Da, McCarthy K et al. 2002[25]	1. hafif hastalık: mikroskopik odaklar mevcuttur veya sadece myometriumun 1/3 iç kısmı tutulmuştur 2. Fokal adenomyomlu fokal hastalık 3. şiddetli ve ya diffuz adenomyozis :myometriumun dış 2/3'üne uzanan veya tüm uterusun tutulumu
Sammour A, Pirwany I, Usubutun A et al. 2002 [26]	Histerektomi örneklerindeki penetrasyon derecesine göre: myometrial doku kalınlığının 1. <25% 2. 25-50% 3. 51-75% 4. 75% -den fazlası
Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, et al. 2012 [27]	MR görünümüne ve olası etiyolojiye dayalı dört adenomyozis alt tipi mevcuttur Tip I: adenomyozis sadece myometriumun iç tabakasını etkiler, diğer alanları etkilemez Tip II: adenomyozis sadece myometriumun dış tabakasını etkiler Tip III: diğer yapısal komponentlerle ilişkisiz izole adenomyomlar Tip IV: bu varyasyonları karşılamayan diğer varyasyonlar
Grimbizis et al. 2014[28]	Adenomyozis için klinik-histolojik evreleme sistemi: 1. Diffüz adenomyozis: myometrium boyunca dağılmış endometrial mukoza (bezler ve stroma) 2. Fokal adenomyozis: myometriumun içindeki hipertrofik ve düzensiz endometrium ve myometrium a) sınırlı kitle şeklinde adenomyom ve b) kistik adenomyozis, esasen myometrium içinde kistik lezyon 3. Polypoid adenomyoma: düz kas ağırlıklı ve sınırlı endometrial bez ve stroma kitlesi 4. diğer formlar: endoservikal tip ve retroperitoneal formlar

2.3.1. Juvenil Kistik Adenomyozis(JCA)

Juvenil kistik adenomyozis olarak adlandırılan hastalığın nadir bir formu myometrial kistlerde daha yaygın kanama ile karakterizedir ve tipik olarak 30 yaşından küçük kadınlarda görülür. Semptomlar tipik olarak tıbbi tedaviye dirençlidir ve myomektomi veya histerektomi olmak üzere ameliyat gerektirir [29, 30].

2.3.2. Atipik Polipoid Adenomyomlar (APA)

Atipik polipoid adenomyomlar nadiren teşhis edilen endometrial kavitenin adenomyotik polipoid lezyonlarıdır, genellikle anormal uterin kanama ile kendini gösterir. Düzensiz atipik bezler ve skuamoz metaplazi ile karakterizedir; histolojik olarak infiltrate adenokarsinomu veya malign mikst müllerian tümörü andırırlar. Benign lezyonlar olarak kabul edilmekle birlikte endometrial hiperplazi ve endometrial adenokarsinom ile ilişkili olabilirler [31, 32]. İlginç bir şekilde, %30'u aşan yüksek oranlarda tekrarlama ve sonraki endometrial hiperplazi ve adenokarsinom gelişimi ile de ilişkilidirler [33, 34].

2.4. Risk Faktörleri

Adenomyozis için risk faktörleri, östrojen artışına yol açan koşulları (artan parite, erken menarş, kısa adet döngüsü, yüksek vücut kitle indeksi, doğum kontrol hapı kullanımı, tamoksifen kullanımı) ve geçirilmiş uterin cerrahi öyküsünü (dilatasyon ve kürtaj, sezaryen, myomektomi vb.) içerir [4].

Artan parite endo-myometrial bileşkeyi bozarak, myometrium içinde büyüyen glandüler elementlere yol açar. Aynı etiyolojik hipotezle, küretaj, gebelik terminasyonu ve sezaryenin de adenomyozis gelişme riskini artırması açıklanmaktadır [35, 36, 37, 38].

Tüm epidemiyolojik çalışmalar bu ilişkileri desteklememiştir. 549 olgudan ibaret retrospektif bir çalışmada histolojik adenomyozis tanısı alan kadınlar, parite ve önceki cerrahi ile hiçbir korelasyon bulunmamıştır[39]. Adenomyozis gelişimi için diğer risk faktörleri arasında tamoksifen kullanımı yer alır [40]. Sigara içmek muhtemelen dolaşımdaki östrojen seviyeleri üzerindeki etkisi nedeniyle koruyucu olabilir [41]. Artan yaş, erken menarş, kısa adet döngüsü artan östrojenik maruziyete katkıda bulunan olarak kabul edilen güvenilir bir risk faktörüdür [42].

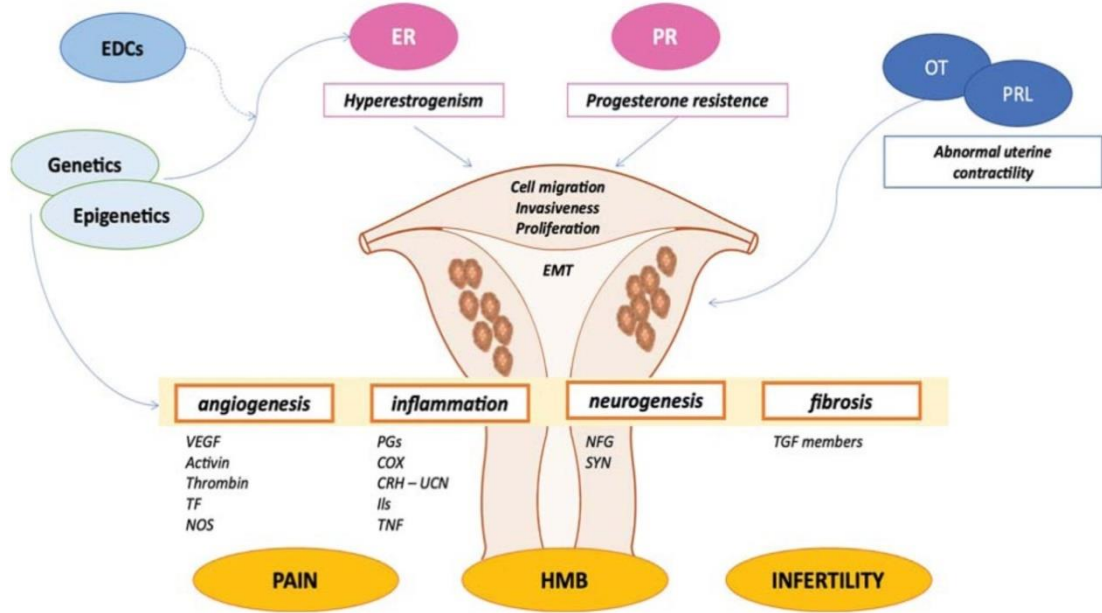
2.5. Patofizioloji

Uterin adenomyozisin patognomik bulgusu olan junctional zone(JZ), endometrial bazal tabaka ile myometrium sınırının kronik bozukluğu sonucu gelişir ve myometrium içinde endometrial beziler ve stroma varlığı ile prezente olur. Ancak bu sınırın bozulma nedeni hala belirsizdir. JZ'nin birkaç ayırt edici özelliği vardır ve bu bölgenin bozulması adenomyozis ile ilişkili kronik pelvik ağrıya katkıda bulunduğu ayrıca infertilite, anormal adet kanaması ve endometriozis gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir [43]. Durumun patogenezinde hormonal, immünolojik, genetik ve büyüme faktörleri gibi diğer önemli unsurların da rolü vardır [44]. Ektopik endometrial mukoza, sekretuar olmayan bazal endometriuma benzerdir ve normalde uterusun arka duvarı, uterusun diğer bölgelerine göre daha fazla etkilenir [12]. Adenomyozis gelişimine yol açabilecek bir dizi patofizyolojik teori vardır. Sağlam zeminde endometriumun içe katlanarak myometriuma direkt penetrasyonu sıklıkla tarif edilen bir durumdur [21] .

İmmun sisteminin de adenomyozis patogenezinde rolü olduğu öğrenilmiştir. Spesifik lenfosit proliferasyonu ve antikor oluşumunu içeren doku hasarı mekanizması ile adenomyoziste başlatıcı olay olarak glandüler infiltrasyona yol açabilir. Makrofajların endometrial stromal hücreler üzerindeki etkisi ve bunu takiben artan interlökin sentezi adenomyotik implantlara yol açan bir faktör olduğu bildirilmiştir. Adenomyozis tedavisi için immünojenik tedaviler gelecekteki bir yol olabilir [45].

1925'te Frankl “adenomyozis uteri” terimini kullandı çünkü myometriumdaki adenomyozisi tanımlamak için “herhangi bir inflamatuvar etken henüz belli değildi”. Son 100 yılda çok şey değişti ve şimdi önemli kanıtlar var. Adenomyozisin gerçekten de uterus inflamatuvar mediatörlerinin ve sitokinlerin ekspresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. IL-1, IL-18 ve tümör nekroz faktörü- α,β (TNF- α,β) ekspresyonunun artması ve adenomyozis uteri endometriumunda COX-2'nin artmış ekspresyonu adenomyozis patogenezinde ve patofizyolojisinde inflamatuvar yolların rolü olduğunu gösterir[46-48]. Myometrium içindeki uygunsuz endometrial doku proliferasyonu çeşitli mekanizmalarla semptomlara neden olur. Normal endometrial doku tarafından sentezlenen prostaglandin menstrüasyon zamanı uterin kontraksiyonuna neden oluyor. Adenomyoziste ektopik odaklarda yükselen prostaglandin seviyesi hastalığı karakteristik semptomu olan dismenoreye neden oluyor. Estrojen endometrial proliferasyonu tetikler ve adenomyozis medikal tedavisi estrojen seviyelerini azaltmaya yöneliktir. Aşırı adet kanamasına kombine faktörlerin neden olduğu düşünülmektedir. Bunlara artan endometrial yüzey, artan

vaskularizasyon, anormal uterin kontraksiyon, artan prostaglandinler, eikozonoidler ve estrogen gibi hücre içi sinyal molekülleri örnek olarak gösterilebilir [49-51]. Dismenore, adenomyozisli kadınlarda sık görülen bir semptomdur ve oksitosin reseptörlerinin ekspresyonu hastalığı olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur [52].



Şekil 1. Adenomyozis Patofizioloji Mekanizması

Anormal genetik ve epigenetik faktörler hiperöstrojenizm ve progesteron direnci ile sonuçlanır. Ve endometrial hücresel komponentlerin hücre proliferasyonunu, göçünü, myometrial kompartımana invazyonunu teşvik eder. Ayrıca genetik ve epigenetik modifikasyonlar da farklı araçlar aracılığıyla adenomyozisli kadınların yaşadığı pelvik ağrı, infertilite ve ağır adet kanaması gelişimine katkıda bulunur.

Bunlara ek olarak prolaktin (PRL) ve oksitosin (OT) gibi hipofiz hormonları da anormal uterus kontraktiletesi yoluyla adenomyozisin patogenezinde rol oynar [53].

2.6. Etiyoloji

Adenomyozis histolojisi iyi tanımlanmakla birlikte etiyolojisi hakkında kesin bilgi yoktur. Araştırmacılar birkaç teori ileri sürmüşler. En yaygın kabul edilen teori adenomyozisin endometriumun bazal tabakası ile altındaki myometrium arasındaki sınırın bozulmasıdır. Bu süreç myometriumda uygunsuz endometrial proliferasyon siklusuna yol açar, takiben küçük damar anjiogenezisi ve komşu myometriumda hipertrofi ve hiperplazi

oluşur. Veri çalışmalarında d&c ve sezaryeni takiben yüksek adenomyozis prevalansı görülmesi bu teoriyi destekliyor [54].

Diğer bir teori embriolojik mekanizma ile açıklanıyor. Pluripotent Mullerian kök hücreler, uygunsuz farklılaşmaya maruz kalarak ektopik endometrial dokuyu oluşturur [55, 56].

2.7. Epidemiyoloji

Doğru demografik özellikler ve hastalık prevalansı, önceki eksik raporlama ve yetersiz teşhis nedenlerden dolayı belirsizdir. Bildirilen adenomyozis prevalansı hangi diagnostik kriteri ve hangi popülasyonun incelendiğine bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir [57, 58]. Kanama bozukluğu olan kadınlar arasındaki prevalansın %50'ye yakın olduğu tahmin edilmektedir [12]. Tahminler, daha fazlası ile %5 ile %70 arasında değişmektedir. Son veriler %20 ila %35 arasında bir yaygınlık olduğunu öne sürmüştür.

2.8. Semptomlar

Adenomyozis tanısı için klinik semptomların sensitivite ve spesifitesi düşüktür, ancak klinik prezentasyon ayırıcı tanı listesi için bir başlangıç noktası olup bu nedenle klinik sürecin bir parçası olmalıdır. Genellikle adenomyozisi olan kadınlar jinekoloğa anormal uterin kanama, pelvik ağrı ve infertilite şikayetleri ile baş vururlar. Ağır menstrüel kanama tüm adenomyozis türleri için yüksek düzeyde öngörücü semptom değil, fakat hastalığın şiddetinin artması bu semptomun olasılığını artırabilir [59]. Dismenore ve diğer pelvik ağrı türevleri çeşitli jinekolojik durumlarda prezente olur ve çalışmalar adenomyozisli kadınlarda dismenore bildirmiştir. Ancak bu ağrının endometriozis, leiomyom ve ya dismenore nedeni olan diğer jinekolojik hastalıklardan ayrımı için bir bilgi yoktur [60, 61]. Kadınlar genelde 40-50 yaşlarında tanı alır [62]. Bazı hastalarda disparoni görülür, ve muayene sırasında bu hastalar büyük ve hassas bir uterusu sahip olabilirler [22]. Adenomyozis tanısı alan çoğu hasta yukarıda belirtilen semptomlar kompleksine sahip değildir, bazı çalışmalar semptomlar ve patolojinin derecesi arasında korelasyon olmadığını gösterirken, diğerleri net bir korelasyon gösteriyor [11]. 30%-50% adenomyozis tanısı alan hasta asemptomatiktir ve başka pelvik patoloji nedeni ile opere olan hastaların histerektomi materyallerinin histopatolojik incelenmesi sonucu tanı alır [63]. Adenomyozis ile ilişkili semptomlar pelvik ağrı (dismenore, disparoni, ve kronik pelvik ağrı), anormal uterin kanama, bozulmuş üreme potansiyeli ve şişme hissi; ayrıca eşlik eden hastalıklarla beraber semptomatoloji mevcut olması hastalık ve semptom

arasındaki ilişkiyi maskeler. Sık görülen eşlik eden morbiditeler endometriozis ve fibroidlerdir. İzole bir patoloji olarak adenomyozis insidansı net değil, %38 ile %64 arasında değişiklik gösteriyor [64].

2.9. Tanı Yöntemleri

2.9.1. Biomarkerler

Adenomyozis teşhisi için biomarkerler, görüntüleme teknolojileri kadar başarılı olmamıştır ve potansiyel biomarkerleri inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, şu anda hiçbiri kullanılmamaktadır[65]. Bu biomarkerler çoğu hastalığın etiyojisiyle bağlantılıdır ve spesifik değildir; bu nedenle hem jinekolojik hastalıklar hem de diğer sistemik hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılamıyor. Daha selektif biomarkerler araştırılmaktadır [66]. Miyozin, adenomyoziste vücutta aşırı eksprese edildiği belgelenen bir proteindir. Myometrium içindeki hastalığın yaygınlık derecesini belirleme potansiyeline sahiptir, ancak bunlar yalnızca ön tanı için kullanılabilir [67].

2.9.2. Biyopsi

Tam bir myometrial değerlendirme için majör bir cerrahi prosedür gerekmektedir, ancak bu çoğu kadın için kabul edilmezdir. Mevcut veya gelecekteki doğurganlık isteniyorsa, histerektomi bir seçenek değildir. Buna karşın birincil mevcut problem ağır adet kanaması ise, o zaman histerektomi hem tanısal hem de tedavi edici olacaktır, histolojik adenomyozis tanısı desteklenmese bile. Histolojiyi değerlendirmek için yüksek sensitivite ancak düşük spesifitesi olan özel biyopsi araçları ile daha az invaziv yöntemler geliştirilmiştir [68]. 102 kadın üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada histerektomi geçiren hastalara ilk ultrason rehberliğinde iğne biyopsisi yapıldı, ardından tüm uterusun histolojik incelenmesi yapıldı ve 29/102 (%28) kadında adenomyozis olduğu doğrulandı[69]. TVUSG için sensitivite %83, biyopsi için %45, spesitivite sırasıyla %67 ve %96'dır. İki testi birleştirmek tanı performansını iyileştirmedi. Laparoskopik biyopsi de önerilmiş ve 72 kadının prospektif bir değerlendirmesinde laparoskopik inceleme yapıldı, tam kalınlıkta uterus iğne biyopsisi yapıldı, bununla dismenoresi olan 8/42(19%) hastaya ve asemptomatik 5/30 (17%) olan hastaya adenomyozis tanısı konuldu. Bu tekniğin de adenomyozis tanısında avantajlı olmadığı düşünülmektedir [70].

2.9.3. Histopatoloji

Adenomyozisin kesin tanısını koymak için altın standart, her zaman histerektomi örneklerinin histolojik incelemesi olarak kabul edilmiştir [70].

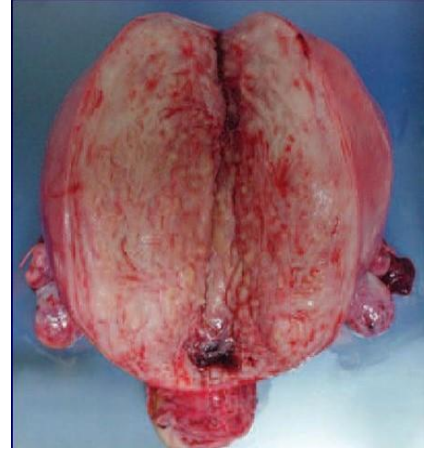
Bu durum genellikle, myometriumun derinliklerinde yer alan endometrial bezler ve stroma varlığı, bununla birlikte düz kas hiperplazisi ve hipertrofisi olarak tanımlanıyor. Bazal endometrial beziler ve stroma ile invazyon myometriumun normal yapısını bozuyor [15, 16]. Adenomyozis tanısının sıklığı farklı patologlar arasında geniş bir aralıkta değişebilir. Özellikle hastalık diffuz olmadığında. Önceki makalelerde, tanı koymak için uterus myometriumunun üçte bir kalınlığından daha fazla bir invazyon düşünülmüştü, diğerlerinde ise 4 mm'den büyük bir myometrial invazyon adenomyozis için tanı koydurucuydu [17]. Histolojik sınıflandırma ile ilgili olarak, endometrial bezlerin ve stromanın sınırlı nodüler kümeleri normal myometrium ile çevrelenmiş olduğu durum fokal adenomyozis olarak tanımlanır. Bunun aksine, myometrium içindeki ektoptik endometriyal doku hipertrofik ve hiperplastik myometrium ile çevrelenmiş olması durumu adenomyom olarak tanımlanır. Diffüz adenomyoziste endometrial bezler ve stroma myometrium boyunca yayılmıştır [71].

Makroskopik Görünüş: Morfolojik olarak spesmenlerin % 60-80'inde uterus büyüktür. Palpasyonda uterus yumuşaktır veya nodüler kıvamda olup çok sayıda ufak intramural leiomyomları anımsatır. Rengi menstrüel sıklusa bağlı olarak değişir. Genellikle düzensiz hiperemi ve konjesyon gözlenir. Kesit yüzeyinde myometrium, dışarıya doğru çıkıntılar gösterip, granüler veya trabekler görünüştedir. Adenomyozis sıklıkla uterusun posterior duvarındadır ve bu duvar daha kalındır. Ektoptik endometrial doku etrafında morfolojik olarak da görülebilen halka dizilişli myometrial lifler vardır. Ancak leiomyomlarda görülenlerden daha az organize. Adenomyoma terimi, ektoptik endometrium ile birlikte olan hipertrofik myometrial bir nodül için kullanılır.

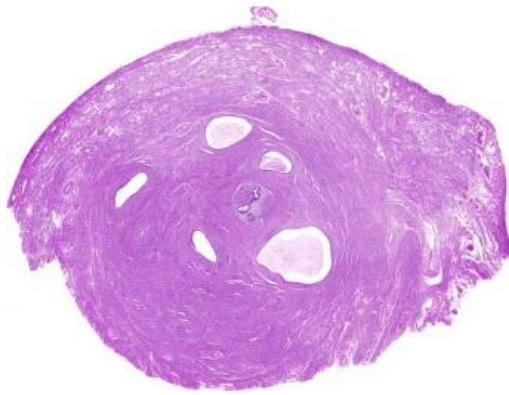
Mikroskopik olarak, adenomyozis glandları normal endometriumun bazal tabakasında görülen hücrelere benzer hücreler ihtiva ederler. Ektoptik endometrial alanın etrafında düz adele lifleri vardır. Ektoptik glandüler lümende, spesmen menstrüasyon esnasında çıkartılsa bile kan veya hemosiderin bulunuşu nadirdir. Adenomyozisin, endolenfatik stromal myosisten ayrımı önemlidir. Burada myometrium içinde glanduler elemanlar olmaksızın sadece endometriumun stromal komponenti bulunur [72].



Şekil 2.A



Şekil 2.B



Şekil 2.C

Şekil 2. Adenomyozisin makroskopik ve mikroskopik görünümü.

A: Juvenil kistik adenomyozisin laparoskopik gözlemlene görünümü [73].
B: Histerektomi materyalinin kesitinde adenomyozis görünümü. C: Adenomyom kistik olarak dilate endometrial bezlerden ve hipertrofik düz kasta yapılmıştır. Orijinal büyüklük X 25 [74].

2.9.4. Radyolojik Değerlendirme

Görüntüleme, tanı koymanın birincil yoludur. Daha önce ilk tercih edilen metod MRG idi, ancak son veriler transvajinal ultrason ve MRG'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün bir birine yakın olduğunu gösterdi (89% sensitivite, 86% spesitivite) [75]. Ultrasonun mevcudiyeti ve artan MRG maliyetleri ultrasonun ilk değerlendirme için tercih edilen metod olmasına yol açmıştır, şüpheli durumlarda yine de MRG kullanılabilir [76].

2.9.4.1. Ultrasonografik Görüntüleme

Transvajinal ultrason (TVUSG), adenomyoziste tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemidir. Karakteristik bulguları hastalık sürecindeki histopatolojik değişiklikleri yansıtır ve üç kategoriye ayrılabilir:

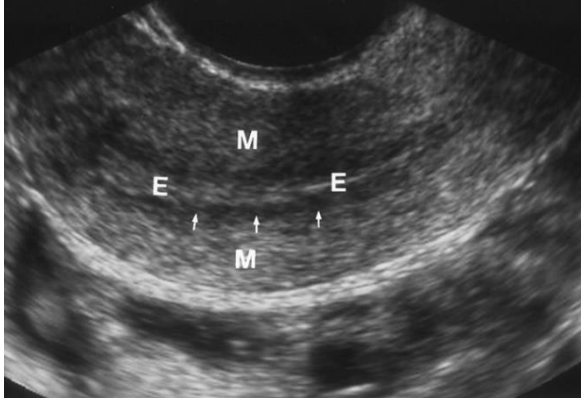
- Endometrial infiltrasyon: Ekojenik çizgiler ve nodüller, myometrial kistler ve “lolipop” divertikülü (kistik çizgiler).

- Düz kas proliferasyonu: Genellikle arka fundusu içeren, belirsiz sınırları olan fokal veya diffüz myometrial kalınlaşma ile birlikte heterojen ekojenitesi olan ‘jalüzi’ görünümünde ince çizgisel gölgeler.

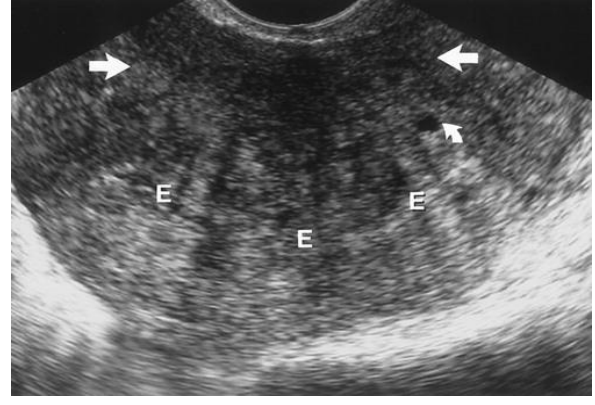
- Damarlanma: Renkli Doppler görüntülemeye damarların trasesini değiştiren leiomyomlara karşı myometrium boyunca artan sayıda kıvrımlı damar görüntüsü mevcuttur. Ultrasonografik görüntülemedeki bir dizi bulgular tamoksifen kullanımı, önceki endometrial ablasyon, endometriozis, uterus kontraksionları, vasküler malformasyonlar, leiomyomlar ve kanser gibi durumların bulgularına benzerlik gösterebilir. 3 boyutlu USG, düşük frekanslı transdüser kullanımı, renkli Doppler USG ve salin infüzyon sonohisterografisi (SIS) gibi belirli teknikler bu durumların arasında ayırım yapmak için kullanılabilir [4].

Adenomyozis tanısını haklı çıkarabilecek sonografik bulgular şunlardır:

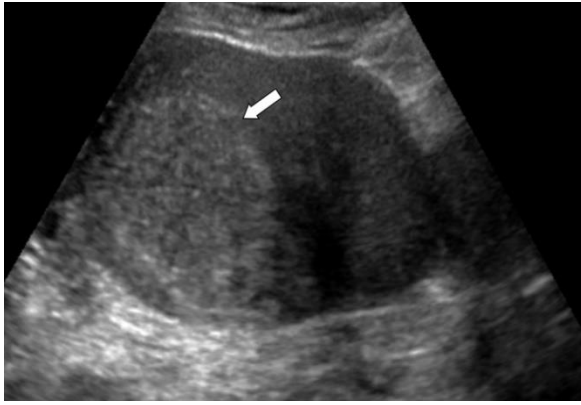
1. Küresel bir uterus konfigürasyonu
2. Endometrial-myometrial arayüzün zayıf tanımı
3. Subendometrial ekojenik lineer çizgilenme
4. Myometrial ön-arka asimetri
5. Intramyometrial kist
6. Myometrial heterojen ekojenite [14]



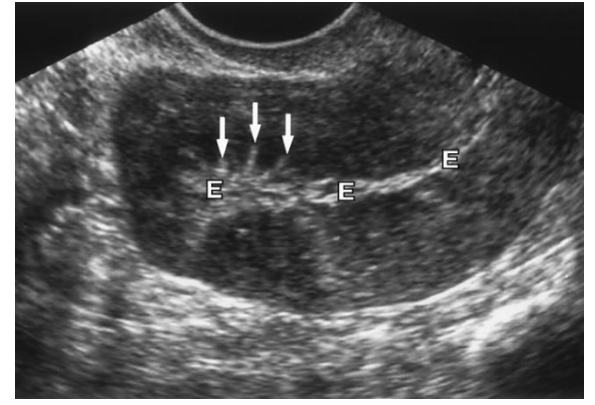
Şekil 3.A



Şekil 3.B



Şekil 3.C



Şekil 3.D

Şekil 3. Sagittal Gri-skala TVUSG ile normal uterus ve adenomyozis görüntüleri

A: Normal uterus B: Myometrium uterus ön duvarda kalınlaşmış ve heterojen bir ekojeniteye sahiptir (düz oklar) ve myometrial kist (kavisli ok). C: Arka fundusta yuvarlak, kitle benzeri bir adenomyom (ok) görülmektedir. D: Endometriumdan yayılan ekojenik lineer çizgiler (oklar) [76, 77] .

2.9.4.2. Manyetik rezonans görüntüleme

MRG'deki karakteristik bulgular, ultrason bulguları ile benzer özelliklere sahiptir [78].

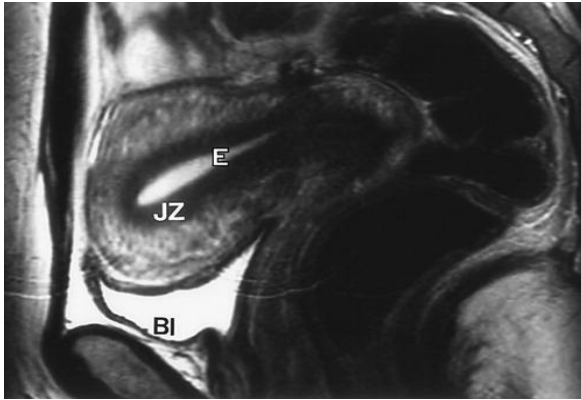
Uterusun JZ'si T2 ağırlıklı MR görüntülerinde iyi gösterilmiştir ,>12 mm ölçülen bir JZ adenomyozis varlığının öngörüsü için son derece yüksek özelliştir [44]. Uterus leiomyomu varlığında hem leiomyomların numaralandırılması, hem de lokalizasyonu aynı zamanda adenomyotik lezyonların belirlenmesinde MRG TVUSG'den daha fazla performans gösterir. Bu, ne tür bir cerrahi tedavinin uygulanabileceğini planlarken yardımcı ola bilir [22, 79]. MR görüntülemeyi bir tanı aracı olarak kullanmanın dezavantajları yüksek maliyetli olması, işlemin uzun sürmesi ve hastaların randevu tarihinin geç verilmesidir. Daha spesifik olarak, MRG taramalarında genellikle

leiomyomları olmayan büyük bir asimetrik uterus bulunur, hipertrofi ve hiperplazi nedeniyle JZ'nin 8 ila 12 mm arasında yaygın veya fokal kalınlaşması izlenir [62].

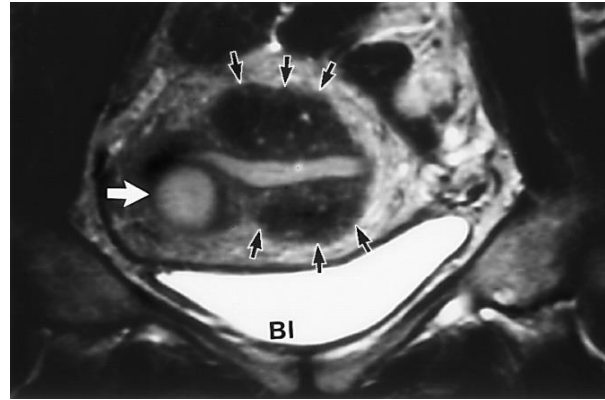
MRG'de adenomyozis teşhisi için üç objektif parametre tanımlanmıştır:

1. JZ kalınlığı ≥ 12 mm
2. JZ'nin maksimum kalınlığı (JZmax)/ toplam maksimum myometrial kalınlık oran $>40\%$
3. JZmax ve JZmin arasındaki fark (JZ'nin maksimum kalınlığı – JZ'nin minimum kalınlığı = JZ farkı) > 5 mm.

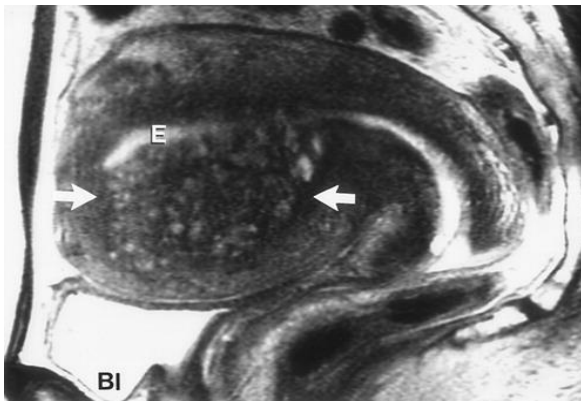
İlk iki kriter, hormonal status ve adet döngüsü bağımlılıkları nedeniyle yeterince doğru olmadıkları için eleştirilmektedir. Bu konuda üçüncü kriterin daha güvenilir olduğu düşünülmektedir[31, 43]. Geç proliferatif veya sekretuar fazda MRG çekilmesi daha uygundur (siklusun 7-28 günleri), erken proliferatif fazda normal myometriumun azalmış sinyali nedeniyle MRG çekimi uygun değildir (siklusun 1-6 günleri) [80] .



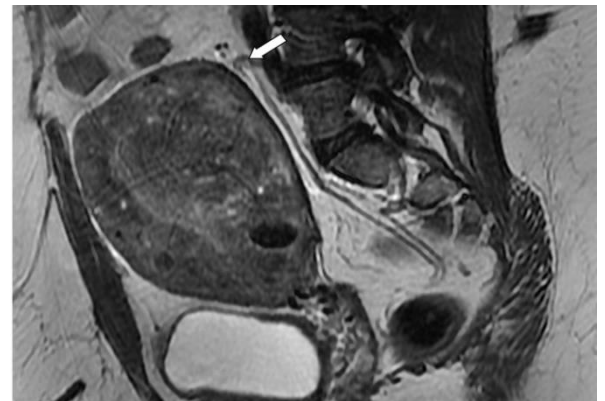
Şekil 4.A



Şekil 4.B



Şekil 4.C



Şekil 4.D

Şekil 4. Normal uterus ve adenomyozisin MR görüntüleri

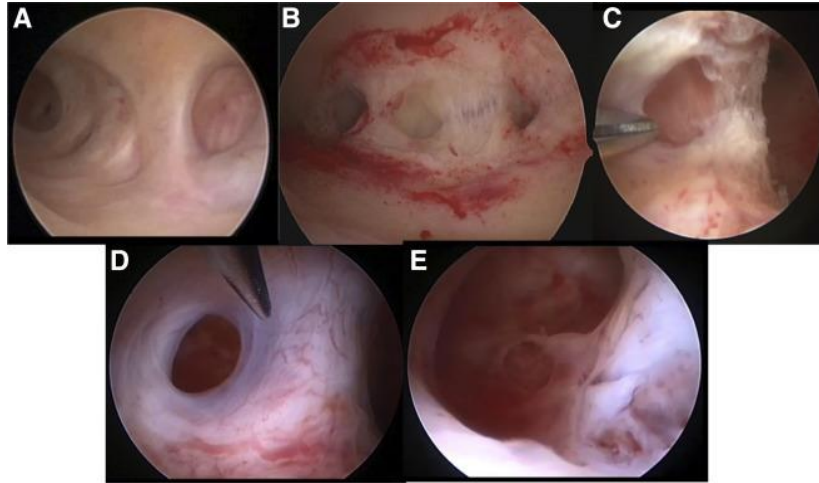
A: Pelvik Sagital T2 ağırlıklı MR görüntüsünde normal uterus. B: Koronal T2 ağırlıklı MR görüntüsü, adenomyozis bulgular ile tutarlı uterusun hem ventral hem de dorsal bölgesinde (siyah oklar) JZ'de fokal kalınlaşma alanları, yüksek sinyal yoğunluğuna sahip çoklu odaklar izleniyor. Ek olarak, iyi sınırlı, düşük sinyal yoğunluğuna sahip kistik bir kitle vardır. C: Sagital T2 ağırlıklı MR görüntüsünde uterus anterior myometrium kaynaklı bazıları yuvarlak, bazıları ise lineer veya parmak benzeri bir görünüme sahip olan çok sayıda parlak odak, heterotopik endometriumu temsil ediyor. D: Sagital T2 ağırlıklı MR görüntüsü pelvis, diffüz adenomyozis zemininde adenomyomu (ok) gösteriyor [76, 77].

2.9.4.3. Histerosalpingografi (Hsg)

Adenomyozis görüntüleme teşhisine ilişkin ilk rapor 1949 yılında histerosalpingografi (HSG) kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada, kontrast madde endometrial kavitenin ötesinde, myometriumun içindeki genişlemiş endometrial bezlere uzadığı gözlemlendi. Ancak sensitivitenin düşük olması nedeniyle histerosalpingografi (HSG) asla adenomyozis teşhisi için birincil olarak kullanılmadı [81].

2.9.4.4. Histeroskopi

Histeroskopik görünümde hipervaskülarizasyon, çilek deseni, endometrial defektler ve submukozal hemorajik kistler gibi endometrial değişiklikler adenomyozis düşündürür [82].



Şekil 5: Histeroskopik adenomyotik görüntüler (sub-endometriyal eksplorasyondan sonra patognomik hale gelmiştir).

A: uterus septumunda görünür endometrial defektler. B: insizyondan sonra farklı kistik yapılar görünür hale gelmiştir. C: T-uterus yan duvarının insizyonu adenomyotik kistin varlığını ortaya çıkarmıştır. D: kist oluşumu, hala küçük bir açıklık var. E: bu defektin açılması kistin iç görüntüsünü gösteriyor [84].

2.10. Adenomyozis Tedavisi

Tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken ilk şey doğurganlık istemidir. Histerektomi kesin tedavidir. Diğer seçenekler uterus korunurken ağır, ağrılı adet kanaması gibi birincil semptomları hedefler.

2.10.1. Medikal Tedavi

Medikal tedavide steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) birincil tıbbi ilaçlardan biridir. Bu ilaçlar adet sırasında ağrılı kramplardan sorumlu tutulan, prostaglandinler üreten siklooksijenaz enzimini hedef alır[85]. Oral doğum kontrol hapları (OKS'ler), levonorgestrel rahim içi araç (RİA), danazol gibi hormonal ve aromataz inhibitörleri, GnRH analogları ile çeşitli medikal tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu tedaviler, endometrial proliferasyona neden olan östrojenik etkileri azaltmayı amaçlar. Yan etki profilinin az olması ve genel başarı oranlarının yüksek olması nedeni ile levonorgestrel RİA'lar genellikle birincil tedavi olarak kabul edilir [11, 86] .

2.10.2. Minimal İnvaziv/Cerrahi Tedavi

İleride fertilitte istemi olup tıbbi tedavi başarısız olan hastalar için birçok girişimsel radyolojik prosedür seçenekleri mevcuttur. MRG-eşliğinde ve yüksek yoğunluklu odaklanmış USG eşliğinde fokal hastalık odağına termal ablasyon yapılabilir [87]. Uterin arter embolizasyonu bir bütün olarak uterus için kan akışını azaltır, böylece nekrozu indükleyerek tüm uterus hacmini küçültür [88-90]. Bu tedaviler doğurganlığı korumayı amaçlarken, aynı zamanda infertilite riski geliştirir. İleride fertilitte istemi olmayan hastalara histerektomiye alternatif olarak daha az invaziv endometrial ablasyon düşünülebilir. Bu işlemin dezavantajı yüzeysel olması nedeniyle daha derin adenomyotik odakların hedeflenememesidir. Fertilitteyi korumak amaçlanan durumlarda adenomyomektomi ve parsiyel histerektomi daha invaziv seçeneklerdir. Bu seçenekler, daha derin odakların hedeflenmesine olanak tanır, ancak sonraki skarlaşma, adenomyozis risk faktörü olan endo-myometrial birleşkeyi bozarak, hastalık rekürrensine neden olabilir. Ek olarak, dikkate alınması gereken hususlar değişmiş uterus anatomisi gelecekteki artan uterus rüptürü, erken membran rüptürü, erken doğum ve spontan düşük gibi gebelik komplikasyonları potansiyelini artırır [3, 70]. Histerektomi, adenomyozis için kesin tedavi olmaya devam ediyor [4].

2.11. Ayırıcı Tanı

Adenomyozisin ayırıcı tanısı yapılacak hastalıklar listesi kalabalıktır. Adenomyozisin belirti ve semptomları AUK, dismenore ve infertilite ile karakterize olan diğer hastalıklarla benzerlik gösterir. FİGO sınıflandırma sistemi FİGO Yönetim Kurulu Sistemi tarafından onaylanmıştır. FİGO sınıflandırma sisteminde kısaltması PALM-COEIN göre düzenlenmiş olan 9 ana kategori var: polip; adenomyozis; leiomyom; malignite ve hiperplazi; koagülopati; ovulyasyon disfonksiyonu; endometrial; iyatrojenik; ve henüz sınıflandırılmamış. Genel olarak, PALM grubunun bileşenleri, yapısal varlıklardır. Görüntüleme teknikleri ve/veya histopatoloji ile görsel olarak ölçülebilir. COEIN grubunun bileşenleri ise görüntüleme teknikleri ve/veya histopatoloji ile görsel olarak görüntülenemiyor(yapısal olmayan) [91]. Adenomyozis sıklıkla ayırıcı tanı içinde olan durumlarla birlikte görülür. En çok leiomyoma(50%), endometriozis (11%), ve endometrial polip (7%) [92].

3. MATERYAL-METHOD

Çalışmamızda 2020 ekim -2021 mart tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran, histerektomi yapılan hastaların pre-operatif serum inflamasyon parametrelerini araştırdık.

Retrospektif dosya taraması şeklinde gerçekleştirilen çalışmada histerektomi sonrası histopatoloji sonucu adenomyozis gelen 50 hasta ve histopatoloji sonucu adenomyozis gelmeyen (diğer benign jinekolojik hastalıklar) 58 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi. Tüm hastaların pre-operatif serum inflamasyon parametreleri (CRP, prokalsitonin ve CA125) seviyeleri tarandı. Adenomyozis tanılı hastaların laboratuvar sonuçlarını kontrol grubu hastaların sonuçları ile karşılaştırıldı. Bu sonuçları CRP referans değerleri (0-5 mg/l), prokalsitonin referans değerleri(0-0.046 ug/l) ve CA125 referans değerleri (0-35 U/ml) ile kıyasladık. Hasta serum CRP, Prokalsitonin ve CA125 seviyeleri sarı kapaklı vakumlu plastik jelli tüplere alınıp 15 dakika bekletildikten sonra santrifüj edilip, daha sonra CRP Roche HITACHI Cobas C 702, Prokalsitonin ve CA125 ise Roche HITACHI Cobas E 801 tipi cihazlarda çalışılmıştır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi ve demografik özellikleri kayıt altına alındı. Hastalara ait veriler; CRP, prokalsitonin ve CA125 seviyeleri hastane elektronik arşiv veri tabanı olan 'ENLİL HBYS' kullanılarak elde edildi.

3.1. İstatiksel Analiz

Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama+/-standart sapma ve ortanca(min-max), nominal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi, nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Analizler SAS University Edition 9. 4 programı ile yapıldı. Tüm karşılaştırılmalarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 58 (%53.7) kontrol grubu , 50 (%46.3) adenomyozis tanılı hasta dahil edildi. İki grup arasında demografik özellikler(yaş, gravide, parite ve VKİ) ve serum inflamasyon parametreleri (CRP, Prokalsitonin ve CA125) karşılaştırıldı. Tablo 3 ve 4'te bu değerlerin istatistiksel karşılaştırması görülmektedir.

Tablo 3. Adenomyozisli hastaların demografik özelliklerinin kontrol grubu ile istatistiksel karşılaştırılması

	Adenomyozis(n=50)	Kontrol(n=58)	p
Yaş(yıl)	51.86±6.23	50.22±6.30	0.179
Gravida (sayı)	5.82±2.61	6.30±3,25	0.221
Parite(sayı)	4.55±2.10	5.24±2.41	0.436
VKİ (kg/m2)	30.6±5.40	29.9±5.20	0.371

Tablo 4. Adenomyozis tanılı ve kontrol grubu hastaların serum CRP, prokalsitonin ve CA125 değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması

	Adenomyozis (n=50)	Kontrol grup (n=58)	p
CRP	3.49±3.20	3.28±2.42	0.691
Prokalsitonin	0.03(0.02-0.04)	0.03(0.02-0.03)	0.600
CA125	16.5(11.53-28.5)	15.2(10.98-21.1)	0.046

* Veriler ortalama ± standart sapma olarak ve ortanca (minimum– maksimum) olarak verilmiştir.

Çalışmamızda adenomyozisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında demografik özellikler açısından fark tespit edilmedi .Adenomyozisli hastaların yaş ortalaması 51.86±6.23, kontrol grubununki ise 50.22±6.30 olarak tespit edildi (p=0.179).

Adenomyozisli hastaların gravide sayısı 5.82±2.61, kontrol grubununki ise 6.30±3,25 olarak tespit edildi (p=0.221).

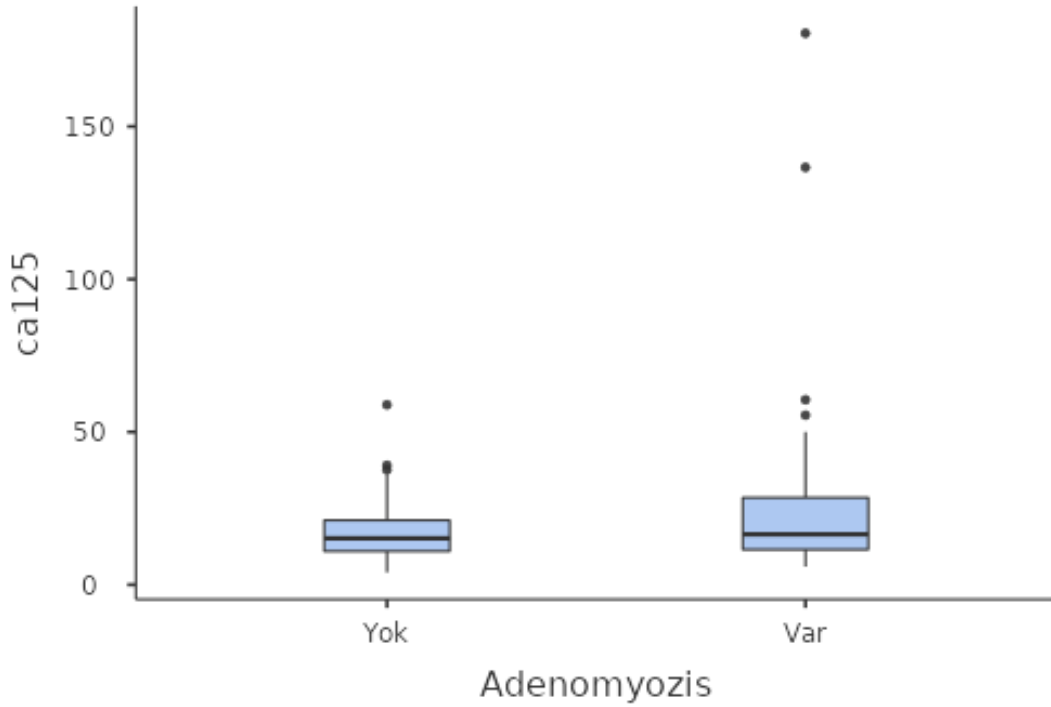
Adenomyozisli hastaların parite sayısı 4.55±2.10, kontrol grubununki ise 5.24±2.41 olarak tespit edildi (p=0.436).

Adenomyozisli hastaların VKİ'si 30.6 ± 5.40 , kontrol grubunki ise 29.9 ± 5.20 olarak tespit edildi ($p=0.371$).

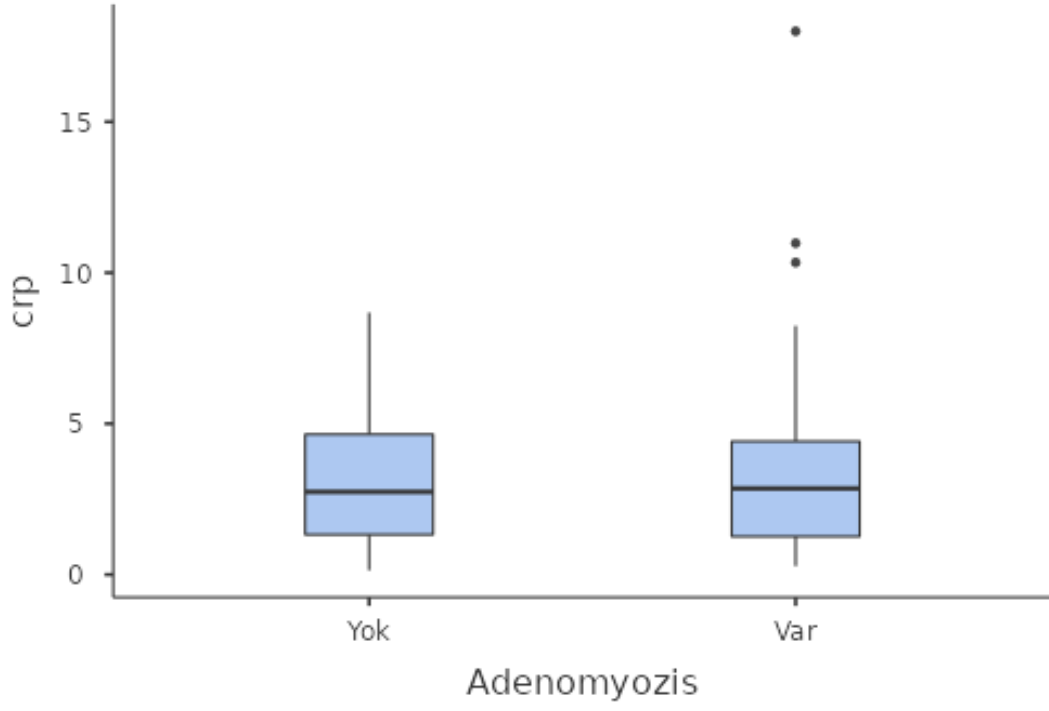
İnflamasyon parametrelerinden olan serum CRP düzeyi adenomyoziste 3.49 ± 3.20 kontrol grubunda 3.28 ± 2.42 olarak bulundu. İki grub arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.691$).

Serum prokalsitonin düzeyleri adenomyoziste 0.03 ($0.02-0.04$), kontrol grubu hastalarda 0.03 ($0.02-0.03$) olarak bulundu. Bu değer her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p=0.600$).

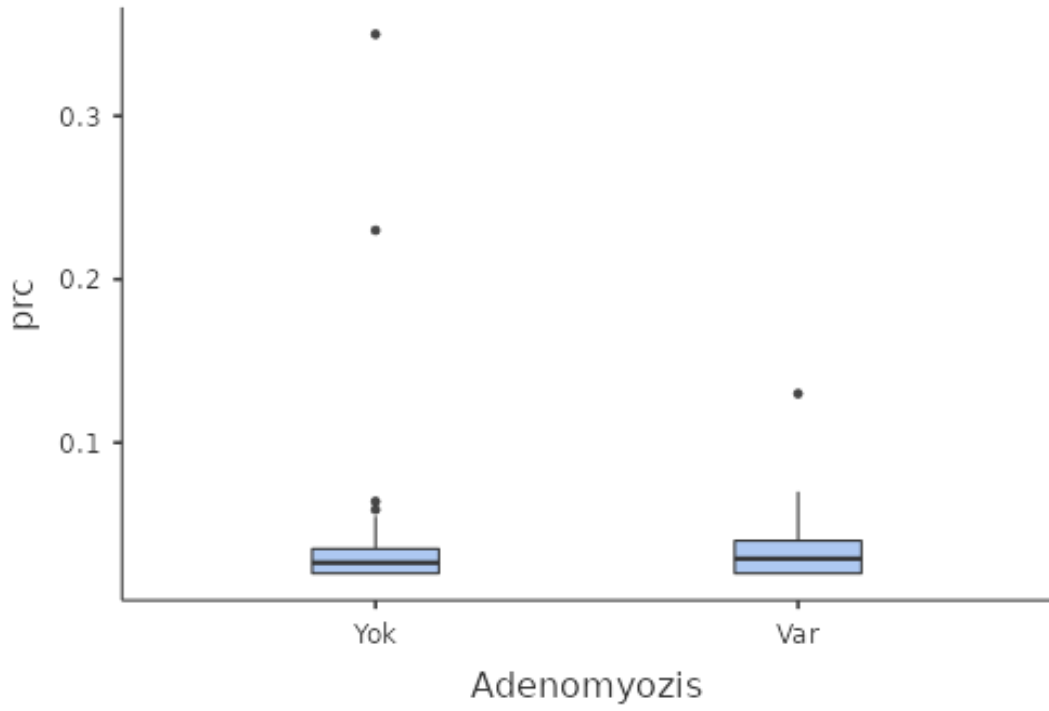
Serum CA125 düzeyleri adenomyoziste 16.5 ($11.53-28.5$), kontrol grubu hastalarda 15.2 ($10.98-21.1$) olarak bulundu. Serum CA125 düzeyi adenomyozis tanılı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslamada yüksek bulundu ($p=0.046$).



Şekil 6. Adenomyozisli hastalarda CA125 düzeyi



Şekil 7. Adenomyozisli hastalarda CRP düzeyi



Şekil 8: Adenomyozisli hastalarda Prokalsitonin düzeyi

5. TARTIŞMA

Retrospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamızda adenomyozis tanılı hasta grubu ile kontrol grubundaki hastalar arasında yaş, gravida, parite ve VKİ parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Yine gruplar arasında CRP ve prokalsitonin ortalama değerleri açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama CA125 değeri ise adenomyozis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti.

Literatur taramalarında Baykuş ve ark. 'Histerektomi olgularında adenomyozis insidansı' konulu çalışmasında adenomyozisli olguların yaş ortalaması 49,9±8,15, ortalama gravide sayısı 5.8±2.9, ortalama parite sayısı 4.4±2.1 olarak tespit edilmiştir [93]. Yine 'Histerektomi olgularında adenomyozis prevalansı' ve ilişkili faktörler'in araştırıldığı bir başka çalışmada adenomyozis yaş ortalaması 55,31±9,70 olarak bildirilmiştir [94].

Çalışmamızda adenomyozis grubunda hastaların yaş ortalaması 51.86±6.23 iken kontrol grubunda bu değer 50.22±6.3 olduğu görüldü. Adenomyozis grubunda ortalama gravide sayısı 5.82±2.61, ortalama parite sayısı 4.55±2.10 ve ortalama VKİ'si 30.6±5.40 olarak gözlemlenirken kontrol grubunda ortalama gravide sayısı 6.30±3,25, ortalama parite sayısı 5.24±2.41 ve ortalama VKİ'si 29.9±5.20 idi. Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı düzeyde fark olmadığı ve bulguların literatur ile uyumlu olduğu görüldü.

Litaratür taramasında adenomyozisli hastaların serum CRP seviyeleri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma adenomyozisli hasta grubunda serum CRP seviyelerinin ölçüldüğü ilk çalışmadır.

Lermann ve ark. yaptığı 164 olgudan oluşan bir vaka kontrol çalışmasında endometriozisli hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte daha yüksek CRP seviyelerinin olduğu görüldü.

Abrao ve ark.yaptığı 50 olguluk bir çalışmada endometriozisli hasta grubunda (özellikle evre III ve IV) daha yüksek CRP düzeyleri görülmüştür[95, 96]. Bu çalışmalardan yola çıkarak biz de adenomyozisli hastalarda serum CRP seviyelerini araştırdık.

Çalışmamızda adenomyozisli hastalarda serum CRP seviyelerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gözlemlenmiştir.

Literatürde adenomyozisli hastalarda serum prokalsitonin seviyelerinin araştırıldığı herhangi bir çalışma tesbit edilmemiştir. Çalışmamız adenomyozisli hasta grubunda serum

prokalsitonin seviyelerinin ölçüldüğü ilk çalışma olup, adenomyozisli hastalarda serum prokalsitonin seviyeleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır.

Shet ve ark. yaptığı uterus boyutunun büyük(>12-24 hafta) ve ya hacminin fazla (240-1600 cm³) olduğu, histopatolojik olarak şiddetli adenomyozis tanısı kanıtlanmış 50 olguluk çalışmada uterus boyut ve hacminin artmış CA125 ile ilişkisi gösterilmiştir[10].

İbrahim A. Abdelazim ve ark. 1000 IU/ml üzerinde CA125 seviyelerini şiddetli adenomyozis gibi iyi huylu jinekolojik durumlarda gözlemlemiştir. Şiddetli adenomyoziste uterus büyüklüğü ile artmış CA125 seviyesi arasında korelasyon tespit edilmiştir [97].

Kicheol Kil ve ark. yaptığı 2149 olguluk 'CA125'in adenomyoz ve myom ayırıcı tanısında faydası' konulu çalışmasında olgular 7 subgruba bölünmüştür: N (normal), M (myom), ME (myom+endometriozis), A (adenomyozis), AM (adenomyozis+myom), AE (adenomyozis+endometriozis), AEM (adenomyozis+endometriozis+myom) CA125 değerinin adenomyozis olan gruplarda (A,AE,AM,AEM) adenomyozis olmayan gruplardan (N,ME,M) yüksek olduğu gözlemlendi. Ayrıca, ortalama CA125 seviyelerinin myomu olan gruplarda(M, AM, ME ve AME) myomu olmayan(A,AE) gruplardan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. CA125 adenomyozisli hastaların tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır [98].

Caixia Jiang ve ark. 304 olguluk çalışmasında CA 125, PLT, NLR ve modifiye CA125 markerlerinin (CA125 a ve CA125 b) adenomyozisten kaynaklı pelvik dens adhezyonlarla (PDA) doğru orantılı olduğu sonucuna varılmıştır[99]. Bu çalışmada adenomyozis grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmamakla beraber, adenomyozisli hastalarda CA125 değerinin arttığı gözlemlenmesi bakımından önemlidir.

Kabawat ve ark. inflamasyon ve adezyon alanlarında önemli ölçüde artmış CA125 ekspresyonu belirlemiştir [100].

Y. Zhou ve ark. 95 olguluk 'Serum CA125 testlerinin uterus adenomyozisi tanısındaki değeri' konulu çalışmasında serum CA125 testi, uterin adenomyozis tanısının yanı sıra adenomyozis ve uterus leiomyomu arasındaki ayırıcı tanıda da büyük rolü olduğu sonucuna varmışlar [101].

Çalışmamızda CA125 değerinin belirtilen literatür taramaları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Adenomyozis tanısında pratik ve non-invazif bir yöntem olarak halen geçerliliğini devam ettirmektedir.

H. Halila ve ark. adenomyozis ve leiomyom tanısı ile histerektomi uygulanmış 22 olguluk bir çalışmada bulunan preoperatif ve postoperatif CA125 değerleri arasında anlamlı düzeyde fark gözlemlenmemiş, değerler normal referans aralığında tespit edilmiştir. CA125 seviyelerinin adenomyozis tanısında yardımcı olarak kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır[102] . Bu sonuç yukarıda belirttiğimiz literatür taramaları ve bizim sonucumuzla eşleşmemektedir.

Çalışmamızın retrospektif oluşu, kısa bir zaman diliminde araştırmanın yapılması ve dahil edilen hasta sayının az olması en önemli kısıtlılığı gibi gözükmemektedir. Fakat CRP ve prokalsitonin değerlerinin adenomyozisin ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini araştıran ilk çalışma olması avantajları olarak ön plana çıkmaktadır.

6. SONUÇ

Adenomyozis tanılı hasta grubu kontrol grubundan daha yüksek CA125 seviyesine sahiptir. Bu durum adenomyozis ayırıcı tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilceği konusunda umut vericidir. Daha pahalı ve uygulaması zor magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanımını azaltmakta faydalı olabileceği görölmektedir, ancak bu bulguların prospektif kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2014;78(1):1-9. Epub 2014/05/24. doi: 10.1159/000358919. PubMed PMID: 24853333.
2. Erdoğan F, Sayan CD, Yeral Mİ, Özkan ZS, Sağsöz N. Histerektomi sonrası adenomyozis ve leiomyoma tanıları alan hastaların pre-operatif inflamasyon parametrelerinin karşılaştırılması. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2019;11(4):555-60.
3. Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: A Clinical Review of a Challenging Gynecologic Condition. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016;23(2):164-85. Epub 2015/10/03. doi: 10.1016/j.jmig.2015.09.018. PubMed PMID: 26427702.
4. Gunther R, Walker C. Adenomyosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
5. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(12):1805-12. Epub 2003/06/19. doi: 10.1172/jci18921. PubMed PMID: 12813013; PubMed Central PMCID: PMC161431.
6. Chan YL, Tseng CP, Tsay PK, Chang SS, Chiu TF, Chen JC. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Critical care (London, England)*. 2004;8(1):R12-20. Epub 2004/02/21. doi: 10.1186/cc2396. PubMed PMID: 14975050; PubMed Central PMCID: PMC420058.
7. Rasjad IS, Tjokropawiro BA. The Role of Procalcitonin as a Prognostic Variable in Ovarian Cancer Patients at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya. *Indonesian Journal of Cancer*. 2021;15(3):107-11.
8. Olt G, Berchuck A, Bast RC, Jr. The role of tumor markers in gynecologic oncology. *Obstetrical & gynecological survey*. 1990;45(9):570-7. Epub 1990/09/11. doi: 10.1097/00006254-199009000-00002. PubMed PMID: 1697940.
9. Malkasian GD, Jr., Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR, Jr., Podratz KC, Stanhope CR, et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(2):341-6. Epub 1988/08/01. doi: 10.1016/s0002-9378(88)80081-4. PubMed PMID: 2457318.
10. Sheth SS, Ray SS. Severe adenomyosis and CA125. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;34(1):79-81. Epub 2013/12/24. doi: 10.3109/01443615.2013.832178. PubMed PMID: 24359057.

11. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):603-16. Epub 2006/03/28. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.012. PubMed PMID: 16563872.
12. 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. Epub 2006/03/28. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.017. PubMed PMID: 16563868.
13. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1972;112(5):583-93.
14. Kolstad KW. *Adenomyosis The Disease, Diagnosis and Treatment* 2014.
15. Uduwela AS, Perera MA, Aiqing L, Fraser IS. Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstetrical & gynecological survey*. 2000;55(6):390-400. Epub 2000/06/07. doi: 10.1097/00006254-200006000-00025. PubMed PMID: 10841317.
16. 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. Epub 2018/03/24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.024. PubMed PMID: 29566851.
17. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Panazza S, Crosignani PG. Adenomyosis: a *deja vu*? *Obstetrical & gynecological survey*. 1993;48(12):789-94.
18. Zaloudek C, Norris HJ. *Mesenchymal tumors of the uterus. Blaustein's pathology of the female genital tract*: Springer; 1994. p. 487-528.
19. Sandberg EC, Cohn F. Adenomyosis in the gravid uterus at term. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1962;84(11):1457-65.
20. Hendrikson M. Non-neoplastic conditions of the myometrium and uterine serosa. *Haines and Taylor Obstetrical and Gynecological Pathology*. 1987;405.
21. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Human reproduction update*. 1998;4(4):312-22.
22. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2010;89(11):1374-84.
23. Cockerham AZ. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2012;57(3):212-20.
24. Abbott JA. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2017;40:68e81.

- 25.Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone J. Sonographic findings in patients with adenomyosis: can sonography assist in predicting extent of disease? *American Journal of Roentgenology*. 2002;179(2):379-83.
- 26.Sammour A, Pirwany I, Usubutun A, Arseneau J, Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2002;54(4):213-6.
- 27.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.
- 28.Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2014;101(2):472-87. e8.
- 29.Kriplani A, Mahey R, Agarwal N, Bhatla N, Yadav R, Singh MK. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma: four cases. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(3):343-8. Epub 2011/05/07. doi: 10.1016/j.jmig.2011.02.001. PubMed PMID: 21545959.
- 30.Dogan E, Gode F, Saatli B, Seçil M. Juvenile cystic adenomyosis mimicking uterine malformation: a case report. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;278(6):593-5.
- 31.Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, De Felice G, Di Felicianantonio M, Luciano A, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(3):248. e1-. e7.
- 32.Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biomedicine online*. 2014;28(6):704-13.
- 33.Grimbizis GF, Mikos T, Miliaras D, Kioussis G, Theodoridis TD, Tsolakidis D, et al. Management of atypical polypoid adenomyomas. A case series. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;215:1-5.
- 34.Heatley M. Atypical polypoid adenomyoma: a systematic review of the English literature. *Histopathology*. 2006;48(5):609-10.
- 35.Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997;12(6):1275-9. Epub 1997/06/01. doi: 10.1093/humrep/12.6.1275. PubMed PMID: 9222017.
- 36.Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstetrics and gynecology*. 2000;95(5):688-91. Epub 2000/04/25. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00659-6. PubMed PMID: 10775730.
- 37.Harris WJ, Daniell JF, Baxter JW. Prior cesarean section. A risk factor for adenomyosis? *The Journal of reproductive medicine*. 1985;30(3):173-5. Epub 1985/03/01. PubMed PMID: 3999065.

- 38.Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *The Journal of reproductive medicine*. 2014;59(1-2):20-4. Epub 2014/03/07. PubMed PMID: 24597282.
- 39.Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2001;16(11):2418-21. Epub 2001/10/27. doi: 10.1093/humrep/16.11.2418. PubMed PMID: 11679531.
- 40.Cohen I, Beyth Y, Shapira J, Tepper R, Fishman A, Cordoba M, et al. High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1997;44(3):200-5. Epub 1997/01/01. doi: 10.1159/000291520. PubMed PMID: 9359649.
- 41.Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2008;121(6):501-8.e3. Epub 2008/05/27. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.044. PubMed PMID: 18501231.
- 42.Güzel A, Akselim B, Erkılnç S, Kokanalı K, Tokmak A, Dolmuş B, et al. Risk factors for adenomyosis, leiomyoma and concurrent adenomyosis and leiomyoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2015;41(6):932-7. Epub 2015/02/07. doi: 10.1111/jog.12635. PubMed PMID: 25656315.
- 43.Luciano DE, Exacoustos C, Albrecht L, LaMonica R, Proffer A, Zupi E, et al. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyosis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2013;20(6):803-10.
- 44.Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):572-9.
- 45.Yang JH, Wu MY, Chang DY, Chang CH, Yang YS, Ho HN. Increased interleukin-6 messenger RNA expression in macrophage-cocultured endometrial stromal cells in adenomyosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;55(3):181-7.
- 46.Wang F, Li H, Yang Z, Du X, Cui M, Wen Z. Expression of interleukin-10 in patients with adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2009;91(5):1681-5.
- 47.Tokyol C, Aktepe F, Dilek FH, Sahin O, Arioz DT. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis. *International journal of gynecological pathology*. 2009;28(2):148-56.
- 48.Li B, Chen M, Liu X, Guo S-W. Constitutive and tumor necrosis factor- α -induced activation of nuclear factor- κ B in adenomyosis and its inhibition by andrographolide. *Fertility and sterility*. 2013;100(2):568-77.
- 49.Huang FJ, Kung FT, Chang SY, Hsu TY. Effects of short-course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases. *The Journal of reproductive medicine*. 1999;44(8):741-4. Epub 1999/09/14. PubMed PMID: 10483548.

50. Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Ikenoue T, Mori N. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 1992;46(2):133-7. Epub 1992/06/01. doi: 10.1016/0952-3278(92)90219-9. PubMed PMID: 1502250.
51. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. Obstetrics and gynecology clinics of North America. 1989;16(1):221-35. Epub 1989/03/01. PubMed PMID: 2664619.
52. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. Fertility and sterility. 2013;99(1):231-40. Epub 2012/09/25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.038. PubMed PMID: 22999795.
53. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. Seminars in reproductive medicine. 2020;38(2-03):129-43. Epub 2020/10/09. doi: 10.1055/s-0040-1716687. PubMed PMID: 33032339; PubMed Central PMCID: PMC7932680.
54. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013;73(9):924-31. Epub 2014/04/29. doi: 10.1055/s-0033-1350840. PubMed PMID: 24771944; PubMed Central PMCID: PMC3859152.
55. Matsumoto Y, Iwasaka T, Yamasaki F, Sugimori H. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium. Obstetrics and gynecology. 1999;94(1):71-7. Epub 1999/07/02. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00279-3. PubMed PMID: 10389721.
56. Enatsu A, Harada T, Yoshida S, Iwabe T, Terakawa N. Adenomyosis in a patient with the Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Fertility and sterility. 2000;73(4):862-3. Epub 2000/03/25. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00643-3. PubMed PMID: 10731555.
57. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. Hum Reprod Update. 2014;20(3):386-402. Epub 2013/10/22. doi: 10.1093/humupd/dmt052. PubMed PMID: 24140719.
58. Rabinovici J, Stewart EA. New interventional techniques for adenomyosis. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2006;20(4):617-36. Epub 2006/08/29. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.02.002. PubMed PMID: 16934530.
59. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? Human reproduction (Oxford, England). 2014;29(3):473-9. Epub 2014/01/11. doi: 10.1093/humrep/det451. PubMed PMID: 24408315.
60. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. Fertility and sterility. 2010;94(4):1223-8. Epub 2009/08/01. doi:

10.1016/j.fertnstert.2009.06.049. PubMed PMID: 19643403; PubMed Central PMCID: PMC3150965.

61.Vavilis D, Agorastos T, Tzafetas J, Loufopoulos A, Vakiani M, Constantinidis T, et al. Adenomyosis at hysterectomy: prevalence and relationship to operative findings and reproductive and menstrual factors. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 1997;24(1):36-8. Epub 1997/01/01. PubMed PMID: 9107456.

62.Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2011;18(4):428-37. Epub 2011/05/31. doi: 10.1016/j.jmig.2011.04.004. PubMed PMID: 21622029.

63.Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2130-6. Epub 2009/03/10. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.097. PubMed PMID: 19268938.

64.Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Human Reproduction*. 2014;29(3):473-9.

65.Zhao L, Zhou S, Zou L, Zhao X. The expression and functionality of stromal caveolin 1 in human adenomyosis. *Human Reproduction*. 2013;28(5):1324-38.

66.Long X, Jiang P, Zhou L, Zhang W. Evaluation of novel serum biomarkers and the proteomic differences of endometriosis and adenomyosis using MALDI-TOF-MS. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2013;288(1):201-5.

67.Ohara R, Michikami H, Nakamura Y, Sakata A, Sakashita S, Satomi K, et al. Moesin overexpression is a unique biomarker of adenomyosis. *Pathology international*. 2014;64(3):115-22.

68.Brosens JJ, Barker FG. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis. *Fertility and sterility*. 1995;63(6):1347-9.

69.Vercellini P, Cortesi I, De Giorgi O, Merlo D, Carinelli SG, Crosignani PG. Transvaginal ultrasonography versus uterine needle biopsy in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998;13(10):2884-7.

70.Abbott JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-A)-Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2017;40:68-81. Epub 2016/11/05. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.006. PubMed PMID: 27810281.

71.Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research*. 2019;8. Epub 2019/03/29. doi: 10.12688/f1000research.17242.1. PubMed PMID: 30918629; PubMed Central PMCID: PMC6419978.

72.Özçelik K. Serum, endometrial doku ve periton sıvısındaki sitokin seviyelerinin endometriozis ve adenomyozis tanısındaki yeri. 2010.

73. Arya S, Burks HR. Juvenile Cystic Adenomyoma, a Rare Diagnostic Challenge: Case Reports and Literature Review. *F&S Reports*. 2021.
74. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):511-21.
75. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;199(1):151-8. Epub 1996/04/01. doi: 10.1148/radiology.199.1.8633139. PubMed PMID: 8633139.
76. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: a sonographic diagnosis. *Radiographics*. 2018;38(5):1576-89.
77. Reinhold C, Tafazoli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Human reproduction update*. 1998;4(4):337-49.
78. Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(5):1206-13. Epub 2011/04/23. doi: 10.2214/ajr.10.4877. PubMed PMID: 21512093.
79. Tamai K, Koyama T, Umeoka S, Saga T, Fujii S, Togashi K. Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):583-602. Epub 2006/03/28. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.009. PubMed PMID: 16564228.
80. Takeuchi M, Matsuzaki K. Adenomyosis: usual and unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR imaging techniques. *Radiographics*. 2011;31(1):99-115. Epub 2011/01/25. doi: 10.1148/rg.311105110. PubMed PMID: 21257936.
81. Goldberger MA, Marshak RH, Hermel M. Roentgen diagnosis of adenomyosis uteri. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1949;57(3):563-8. Epub 1949/03/01. doi: 10.1016/0002-9378(49)90243-4. PubMed PMID: 18110660.
82. Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):557-67. Epub 2006/03/24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.019. PubMed PMID: 16554185.
83. Puttemans P, Molinas R, Gordts S, Peperstraete L, Campo R, Brosens I, et al. Hysteroscopic images of an isolated lesion of unknown origin in a young infertile patient. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2005;12(2):104-5.
84. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(3):380-8. e1.
85. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*.

2003;(4):Cd001751. Epub 2003/10/30. doi: 10.1002/14651858.cd001751. PubMed PMID: 14583938.

86.Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1999;60(3):173-5. Epub 2000/01/20. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00075-x. PubMed PMID: 10640162.

87.Kim KA, Yoon SW, Lee C, Seong SJ, Yoon BS, Park H. Short-term results of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for patients with adenomyosis: symptomatic relief and pain reduction. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1152-5. Epub 2010/10/26. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.024. PubMed PMID: 20970127.

88.Kim MD, Won JW, Lee DY, Ahn CS. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids. *Clinical radiology*. 2004;59(6):520-6. Epub 2004/05/18. doi: 10.1016/j.crad.2003.11.018. PubMed PMID: 15145722.

89.Smeets AJ, Nijenhuis RJ, Boekkooi PF, Vervest HA, van Rooij WJ, Lohle PN. Long-term follow-up of uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(4):815-9. Epub 2011/07/01. doi: 10.1007/s00270-011-0203-1. PubMed PMID: 21717251.

90.Liang E, Brown B, Kirsop R, Stewart P, Stuart A. Efficacy of uterine artery embolisation for treatment of symptomatic fibroids and adenomyosis - an interim report on an Australian experience. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2012;52(2):106-12. Epub 2012/01/10. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01399.x. PubMed PMID: 22221154.

91.Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011;113(1):3-13. Epub 2011/02/25. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011. PubMed PMID: 21345435.

92.McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstetrics and gynecology annual*. 1974;3(0):425-41. Epub 1974/01/01. PubMed PMID: 4608783.

93.Baykuş Y, Deniz R, Kavak EÇ, ÇILGIN H, ARPACI H, ARDIÇ N, et al. Histerektomi Olgularında Adenomyozis İnsidansı. *Kafkas Journal of Medical Sciences*. 2018;8(2):128-32.

94.ŞENTÜRK M, BUDAK M, ÇAKMAK Y, DURUKAN Ö, POLAT M. Histerektomi olgularında adenomyosis prevalansı ve ilişkili faktörler. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2015;46(4):102-5.

95.Lermann J, Mueller A, Körber F, Oppelt P, Beckmann MW, Dittrich R, et al. Evaluation of high-sensitivity C-reactive protein in comparison with C-reactive protein as biochemical serum markers in women with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2010;93(7):2125-9.

96. Abrão MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England). 1997;12(11):2523-7. Epub 1998/01/22. doi: 10.1093/humrep/12.11.2523. PubMed PMID: 9436699.
97. Abdelazim IA, AbuFaza M, Hamed ME, Bekmukhambetov Y, Zhurabekova G, Shikanova S. Severe adenomyosis with unexpectedly high CA-125: report of a rare case. *Przeegląd Menopauzalny= Menopause Review*. 2020;19(3):144.
98. Kil K, Chung J-E, Pak HJ, Jeung I-C, Kim JH, Jo HH, et al. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;185:131-5.
99. Jiang C, Liu C, Guo J, Chen L, Luo N, Qu X, et al. CA125 modified by PLT and NLR improves the predictive accuracy of adenomyosis-derived pelvic dense adhesion. *Medicine*. 2017;96(19):e6880. Epub 2017/05/11. doi: 10.1097/md.0000000000006880. PubMed PMID: 28489790; PubMed Central PMCID: PMC5428624.
100. Kabawat SE, Bast RC, Jr., Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1983;2(3):275-85. Epub 1983/01/01. doi: 10.1097/00004347-198303000-00005. PubMed PMID: 6196309.
101. Zhou Y, Wu B, Li H. [The value of serum CA125 assays in the diagnosis of uterine adenomyosis]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 1996;31(10):590-3. Epub 1996/10/01. PubMed PMID: 9275451.
102. Halila H, Suikkari AM, Seppälä M. The effect of hysterectomy on serum CA 125 levels in patients with adenomyosis and uterine fibroids. *Human reproduction* (Oxford, England). 1987;2(3):265-6. Epub 1987/04/01. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136529. PubMed PMID: 3474239.