

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**ADENOMİYOTİK DOKUDA AROMATAZ ENZİMİNİN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL METODLA
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR KARTAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET EMİN SOYSAL

2009-DENİZLİ

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**ADENOMİYOTİK DOKUDA AROMATAZ ENZİMİNİN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL METODLA
GÖSTERİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGÜR KARTAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET EMİN SOYSAL

2009-DENİZLİ

Prof.Dr.Mehmet Emin SOYSAL'ın danışmanlığında Dr. Özgür KARTAL tarafından yapılan "Adenomyotik dokuda aromataz enziminin immünohistokimyasal metotla gösterilmesi" başlıklı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr.M.Babür KALELİ



Üye : Prof.Dr.Mehmet Emin SOYSAL



Üye : Prof.Dr.Seyide SOYSAL



Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

09/03/2009


Prof. Dr. Zafer AYBEK
Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Tanım ve insidans	3
Tarihçe	3
Etiyopatogenez	4
Histopatoloji	5
Klinik	7
İlişkili Patoloji	9
Gebelikte Adenomyozis	10
Tanı Yöntemleri	10
Adenomyozisde Tedavi Seçenekleri	12
MATERYAL ve METOD	15
BULGULAR	17
TARTIŞMA	19
SONUÇLAR	28
ÖZET	29
YABANCI DİL (İNGİLİZCE) ÖZETİ	31
KAYNAKLAR	33

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo-1: Endometriozis ve adenomyozis arasındaki histopatolojik farklar	6
Tablo-2: Adenomyozisin tedavi seçenekleri	12
Tablo-3: 1/50 Konsantrasyonda adenomyozis prepatlarının immunohistokimyasal boyama tekniği ile aromataz ekspresyon sonuçları	18

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil-1: Endometrial dokunun immunohistokimyasal boyama görüntüsü	19
Şekil-2: Adenomyotik dokunun immunohistokimyasal boyama görüntüsü.	19
Şekil-3: Plasenta dokusunun immunohistokimyasal boyama görüntüsü(x40) (kontrol grubu)	19
Şekil-4: Adenomyozisin östrojen bağımlı büyüme mekanizması.	22
Şekil-5: Hastalısız endometriumda östrojen metabolizması	23
Şekil-6: Endometriyozis, adenomyozis, myoma uterili hastaların endometriumunda değişen östrojen metobolizması	23

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

mRNA	:Mesenger ribonükleik asit
HLA DR	:Human lökosit antijen
HSP	:Isı şok proteini
NO	:Nitrik oksit
CIN	:Cervikal intraepitelyal neoplazi
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
CA 125	:Karsinojenik antijen
RIA	:Rahim içi araç
DAB	:Diaminobenzidine
HRP	:Horseradish Periksiden
GnRH	:Gonadotropin releasing hormon
17-βHSDII	:17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II
FSH	:Folikül stimüle hormon
cAMP	:Siklik adenzin monofosfat
E2	:Östradiol
A	:Androstenodion
E1	:Östrona
IL-6	:İnterlökin altı
IL-11	:İnterlökin onbir
TNF-α	:Tümör nekroz faktör alfa

GİRİŞ

Adenomyozis, endometriyal bez ve stromanın beraberce miyometriyum içinde bulunmasıdır (1,2).

Ciddi fonksiyonel şikayetler ve ağrıya sebep olup düzeltilmesi için histerektomi gerektirebilen bu hastalık, tanıda pek düşünülmemektedir. Bunun sebebi de adenomyozisin semptomatik bulgularına benzer yakınmalara neden olan diğer pelvik patolojilerin klinik bulguları değiştirmesi veya örtmesidir (3).

Erken yaşlarda infertilitenin ya da pelvik ağrı şikayetleri olan hastaların araştırılması sırasında laparoskopik olarak ya da laparotomi ile görülen şüpheli endometrial odaklardan yapılan histopatolojik inceleme ile endometriyozis tanısı koyulurken, adenomyozis tanısı genellikle ileri yaşlarda hastaların histerektomi spesimenlerinin incelenmesi ile koyulabilmektedir.

Genellikle erken gebelik kayıpları ve infertilite gibi klinik antitelerin etiyolojisinde yer alan endometriyozis, pelvik ağrı ve dismenore gibi belirtilere neden olması sebebi ile çok sayıda araştırmaya konu olmuştur.

Adenomyozis tanısı histerektomi spesimeninde koyulduğundan aynı zamanda tedavisi de yapılmış olmaktadır. Endometriyozisin ise daha genç yaşlarda görülmesi ve nispeten daha çok morbidite oluşturması nedeni ile bilimsel araştırmalar daha çok endometriyozis üzerine yoğunlaşmıştır.

Son zamanlarda yapılan bilimsel çalışmalarda adenomyozisin endometriyozisde olduğu gibi pelvik ağrı, dismenore, menstruel düzensizlik gibi belirtilere yol açmasının yanında, nfertilite ve erken gebelik kayıplarının nedenleri arasında yer aldığı bildirilmesi adenomyozise olan ilgide yoğunlaşmaya sebep olmuştur.

Bu bilimsel araştırmalarda endometriyozis etiyolojisinde ortaya konan ve halen tam olarak netlik kazanmamış bazı teorilerin adenomyozis ile ilişkisinin gösterilmesi

dikkat çekicidir. Adenomyozisin, endometriyozis ile benzer belirtilere ve klinik sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir. Adenomyozisin özellikle infertilite etiolojisindeki rolü nedeni ile daha net tanı ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı ve de hastalığın halen net olarak aydınlatılmayan etiopatogenezi ve insidansı ile ilgili bir fikir birliğinin bulunmaması hastalığa olan ilgiyi arttırmaktadır. Ancak endometriyozis ile kıyaslandığında adenomyozisle ilgili yapılan çalışmalar oldukça azdır (4).

Adenomyozis antitesi uzun yıllar bilinmesine ve hakkında birçok araştırma bulunmasına rağmen görülme sıklığı ilişkili patolojileri, orijin teorileri etiolojik faktörleri, teşhis ve tedavisi konusunda hala net bir konsensusa varılamamıştır (5,6).

Adenomyozis tanısının preoperatif olarak yapılamaması nedeni ile bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Adenomyotik dokularda pozitif olarak bulunan ancak hastalısız dokularda saptanmamış olan aromataz ekspresyonunun adenomyozisli hastaların endometriyumunun enzim boyaması ile incelenmesinin tanıya yardımcı ipuçları verebileceğini düşünerek bu çalışmayı gerçekleştirdik.

GENEL BİLGİLER

TANIM VE İNSİDANS

Adenomyozis endometrial bez ve stromanın miyometriyum tabakası içinde hiperplazik ve hipertofik miyometriyum tabakası ile çevrelenmiş olarak bulunması halidir (1). Fakat tanımda mutlaka belirtilmesi gereken iki önemli nokta; adenomyotik odağın endomyometrial bileşkeden myometrial kalınlığın %25'inden daha uzakta bulunması ve bu odağın çevresinde endomyometrial bileşkede bulunmayan myometrial hipertrofi varlığının eşlik etmesidir (7).

Adenomyozis insidansı ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Ancak bu konu ile ilgili tam bir fikir birliği yoktur. çalışmalarda %7 ile %65 arasında bildirilen sonuçlar mevcuttur. Bu geniş aralığın olası nedenleri kesin tanının ancak histerektomi materyalinin patolojik incelemesi ile konulmasıtanımda farklı ölçütlerin esas alınmış olması, değişik çalışmalarda uterustan alınan kesit sayılarının farklı olması ve operatör tarafından patologa verilen yetersiz klinik bilgi olarak belirtilmektedir (2,8-10).

İki farklı çalışma yapılmış, sırası ile adenomyozis insidansı %50 ve %53,7 olarak bildirilmiştir (11,12). Prospektif bir çalışmada ise kesit sayısı artırıldığında insidansın %30'lardan %60'lara yükseldiği bulunmuştur (13).

TARİHÇE

Patolojik değerlendirmede histerktomi spesimenlerinde adenomyozis en sık rastlanılan tanılardan biridir. Adenomyozis genellikle yüksek östrojen seviyeleri ile bağlantısı olduğu düşünülen leiomyoma, endometrial polip, endometrial hiperplazi gibi durumlarla sıklıkla birliktelik gösterir. Bu durum östrojenin adenomyozis oluşumunda etkili olabileceğini düşündürür.

Adenomyozis 1900'lerde Rokitansky tarafından hiperplastik stroma içine gömülü uzamış endometrial glandların olduğu bir durum olarak tarif edilmiştir. Daha sonra Schatz, Rokitansky tarafından tarif edilen bu durumun aslında leiomyomun bir varyantı olduğunu savunmuş ve bu durumu '*fibroadenoma cysticus et polyposum*'

olarak adlandırmıştır. Takip eden yıllarda Chiari, proksimal fallopian tüp ve uterin kornu bölgesinde uterin kas dokusu içine endometriyal glandların anormal büyümesini tanımlamıştır. Bu durumu "*salpingitis istmica nodozum*" olarak tanımlamıştır. Daha sonra bazı bilim adamları adenomyozisin mülleriyen hücre dağılımındaki embriyonik sapmayı gösterdiğini iddia etmişlerdir. Bu bilim adamları adenomyozisin hiperplastik bazal endometriyumun myometriyal invazyonu sonucu oluştuğunu düşünmüşlerdir. Hauser idiyopatik stromal hiperplazinin adenomyozise neden olduğunu ileri sürmüştür. Von Reclinghausen, adenomyozise, mezonefritik oluşumlardaki bir sapmanın neden olduğunu iddia etmiştir.

Bin dokuzyüzlerin başlarında Mayer kronik endometritin invaziv endometrial hiperplaziden sorumlu olabileceğini bildirmiş ve bu duruma da '*adenomyometritis*' demiştir. Taussing lenfatik yayılımın adenomyozis için de geçerli olduğunu öne sürmüştür. Marcus adenomyozis gelişimini, miyometriyum içinde yer alan totipotent hücrelerin endometrial hücrelere farklılaşarak adenomyotik odaklar oluşturması şeklinde açıklamıştır (4). Günümüzde adenomyozis için net bir tanım yapılmıştır fakat nasıl oluştuğu konusu halen net olarak aydınlatılamamıştır.

ETİYOLOGENEZ

Tüm kaydedilen ilerlemelere rağmen adenomyozisin, nasıl ve hangi olaylar sonucu oluştuğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak elde edilen veriler ışığında en çok endometriyal hücrelerin invaziv potansiyeli ve endomyometriyal bileşkenin zayıflığı ve hiperöstrojenik durum üzerinde durulmaktadır.

Etiyolojik faktörlerden herediteden şüphelenilmiş fakat yeterli çalışma yapılmamıştır. Viral uterin enfeksiyonunun bu konudaki rolü anlaşılamamıştır. İlk araştırmacılar enfeksiyon ve inflamasyonun rolüne inanmışlar fakat son araştırmalar bunu desteklememektedir. Zaman ilerledikçe araştırmacılar infertiliteden multipl gebeliklerden ve en son travmayı suçlamışlardır. Hiperöstrojenizmin invazif endometrial hiperplaziyi tetiklediğine inanılmaktadır (5,6).

Bilindiği gibi insan vücudunda uterus haricindeki kaviteye sahip organların tümünde submukoza vardır ve bu submukoza kaviteyi çevreleyen glandların içeriye

doğru büyümesini önler. Endomyometrial bileşkede zayıflık oluşmasının nedeni uterusda submukoza tabakasının yokluğu olabilir . Endomyometrial bileşkede zayıflık henüz bilinmeyen nedenlerle yenidoğan döneminde endometriumu çevreleyen mezenkimal tabakaların ayrılması ve muhtemelen de innervasyonun düzensiz ve zayıf gelişmesi sonucu oluşabilir. Temeli yenidoğan dönemindeki nöroanatomik bir defekte dayanan endomyometrial bileşkede zayıflık endometrial dokunun anormal gelişimine neden olabilir (4,14).

Edinsel nedenler ise geçirilmiş sezaryen operasyonu, myomektomi, küretaj gibi uterin travmalar olduğu bildirilmektedir(4,15). Ancak karşıt görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur (10,16).

Doğum sonrası endomyometriti takiben oluşan adenomiyozisin inflamasyonla oluştuğu ileri sürülmüştür. Kronik endometrit, myometrial-endometrial sınırı hasara uğratarak, reaktif endometrial hiperplazi ve myometrial invazyon meydana getirmektedir(5). Fakat bu teoriyi destekleyecek net bir bilgi yoktur.

Hastalığın patogenezi ile ilişkili olarak yapılan hayvan deneylerinde yüksek konsantrasyonda prolaktin, östrojen ve progesteronun adenomiyozis gelişiminde endomyometrial bölgede zayıflığa neden olduğu ve invazyonu kolaylaştırdığı bildirilmiştir (17).

Adenomiyozis oluşumunda da immün sistemin rolü olduğunu bildiren çalışmalar da vardır(18,19). Adenomiyozisin etiyojisi ile ilgili bildirilen teorilerden biri de mülleriye kalıntılardan adenomyotik odakların gelişimidir. Adenomiyozisin rektovaginal septumda gözlenmesi ekstrauterin bir bölgede mülleriye kalıntılardan gelişim hipotezini desteklemektedir (20,21).

HİSTOPATOLOJİ

Yapılan çalışmalarda adenomiyozis ve endometriyozisin semptom ve kliniği ve etiopatogenez ile ilgili teoriler açısından benzerlikler ortaya koyulmuştur. Ancak histopatolojik olarak adenomiyozis, endometriyozisten temel farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalar, adenomiyoziste görülen bez ve stromal yapının,

bazal endometriyumla benzer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle adenomyotik odakta hormonal uyarılara yanıt nadirdir ve adet dönemine özgü tekrarlayıcı olaylar izlenmez. Oysa endometriyozisde endometrial odakta bulunan endometrium fonksiyonel özelliktedir, burada tekrarlayıcı olaylar izlenir. Menstruel düzensizlik nedeni ile uygulanan endometrium ablasyonu endometriyozisde etkiliyken adenomyozisde endometrium ablasyonu sonrası adenomyotik odakların proliferatif özellik kazanması bu teoriyi desteklemektedir. Adenomyotik dokuda kanlanma azdır. Endometriyozis ve adenomyozis arasındaki farklar (Tablo-1)'de özetlenmiştir (22,23).

Adenomyozis	Endometriyozis
Bez ve stroma bazal endometriyuma benzer	Bez ve stroma fonksiyonel endometriyuma benzer
Hormonal stimullara nadiren yanıt verir	Hormonal stimullara yanıt verir
Vaskülarizasyondan fakir	Vaskülarizasyondan zengin
Endometrial ablasyon genellikle başarısız	Endometrial ablasyon başarılı

Tablo-1: Endometriyozis ve adenomyozis arasındaki histopatolojik farklar.

Adenomyozis uterusu diffüz veya fokal tarzda tutar. Diffüz tarzda etkilendiğinde uterus simetrik büyümüş ve karakteristik globoid görünüm almıştır. Bu büyüme kısmen miyometriyumda endometrial glandlar ve stromanın varlığı ile fakat esas olarak çevresel miyometriyumun hipertrofi ve/veya hiperplazisinden kaynaklanan kas kütlelerinin artmasıyla oluşur. Adenomyozisli uterusun kesi yüzeyi ektopik endometrial doku ile çevrelenmiş, çaprazvari kalınlaşmış düz kas demetlerinin oluşturduğu karakteristik trabeküler bir görünüme sahiptir. Miyometriyumun tutulmuş kasları çevresel normal kaslarla farkedilemez bir şekilde birleşmiştir ve karakteristik olarak soyulup ayrılmaya dirençlidir. Adenomyozis büyük ölçüde uterus arka duvarını tutar. Bu yüzden adenomyozisli uteruslarda arka duvar daha kalındır (24-26).

Adenomyozisin küçük büyütme mikroskopik görüntüsünde hipertrofiye düz kas demetlerinin endometrial gland ve stroma parçalarını sınırladığı ayırtedilebilir. Glandlar daha çok kistik yapıda dilatedir ve bir miktar tomurcuklanma gösterir. Ancak endometrial hiperplazide rastlanan yapısal ve sitolojik anormalliklerin tüm özelliklerini geliştirebilir. Metaplastik epitele rastlanabildiği durum hariç örtülü epitel genellikle normal bazal glandlarınkine benzer. Daha önemlisi adenomyozis odakları adenokarsinom ile tutulmuş olabilir ve bu fenomeni myometrial invazyondan ayırt etmek son derece güç ama bir o kadar da önemlidir. Adenomyozisi endometrial stromal sarkomadan ayırtetmek önemlidir. (24,27).

KLİNİK

Adenomyozis, esas olarak orta yaş grubunda görülür. ve menapozu takiben azalır veya geriler menarştan önce görülmez. Genel olarak büyümüş uterusu olan kadınların %65'inde menoraji, %25-40'ında dismenore, yaklaşık %20'sinde değişik derecede eşlik eden endometrial hiperplazi vardır. Kanama tekrarlayıcı özelliktedir ve küretaja cevap vermez. Muhtemelen endometrial yüzey düzensizliği ve birlikte görülen venöz tıkanıklıktan kaynaklanır. Güngeçtikce uterusun büyümesi, dismenore ve menoraji üçlüsü adenomyozisi düşündürmelidir. Ancak bu klinik tablonun spesifik olmaması nedeniyle adenomyozis tanısı pek düşünülmez (6,24).

Bütün adenomyotik uteruslar semptomatik değildir. Vakaların %70'inde semptomlara neden olurken %30'u asemptomatiktir (28).

Genellikle adenomyozis diğer patolojilerle birlikte bulunmaktadır. Preoperatif adenomyozis tanısı konan hastaların % 40'ında ameliyat sırasında başka pelvik patolojilere de rastlanmaktadır (5). Sadece adenomyozisi olan semptomatik hastalarda %40–50 menoraji, %15–30 dismenore, % 10–12 metroraji yakınmaları görülmektedir (29-31).

Genellikle adenomyozis rastlantı sonucu bulunan bir durumdur ve asemptomatik olabilir. Miyometriyumla ilgisi yaygın olduğunda ağrı ve genellikle menoraji şeklindedir. Anormal uterin kanama, yüzey alanı büyümüş uterin kavite

nedeniyle meydana gelir. Uterin duvarın geniş katılımı normal uterin muskuler kontraktibiliteye engelleyerek fazla miktarda kanamaya sebep olur. Ağrı genellikle menstruasyonla birlikte şiddetli kramp tarzında veya bıçak saplanır gibidir. Bu dismenoreik durum derin yerleşimli endometrium adacıklarının kanaması sonucu veya endometrial bezlerden menstruel kanama ve premenstruel şişmenin uyardığı myometrial kontraksiyonlar sonucu olabilir (25,28).

Vajinal tuşede uterus yumuşak ve genellikle normalden büyüktür. Genellikle normal büyüklüğünün iki katından fazla değildir. Klasik olarak uterusun ön-arka kutru daha fazla büyümüştür ve bu arka duvarda daha fazla göze çarpar. Diffüz tipte uterus simetrik ve globuler olarak büyümüştür. Premenstruel dönemde büyümüş uterus palpasyona hassastır ve hafif yumuşaktır (25,28,31)

Bird ve ark. menoraji ve dismenore şikâyetleri sadece adenomyozisten kaynaklanan hasta oranını % 18,7 olarak bildirmekte, semptomların sıklık ve şiddeti adenomyozis derece ve yayılımı ile orantılı olduğunu ifade etmektedirler. Menoraji ve dismenorenin tam gelişim mekanizması açık değildir. İlave olarak submuköz adenomyom tarafından bozulmuş kavitesi ve büyümüş uterusu eşlik eden artmış endometrial yüzey, kan akımının artmasına neden olabileceği iddia edilmiştir (29,30,32).

Son yapılan çalışmalarda adenomyozisli kadınlarda menstruel kan kaybını ölçüp, menslerde büyük miktar kan kaybı olduğunu, kan kaybının mefenamik asit verilerek azaltılabileceğini vurgulanmıştır, bu çalışmalar adenomyozisin menorajisinde prostoglandinlerin rolü olabileceğini belirtmektedirler (3,33).

Adenomyozis semptomatik olduğunda, geç reproduktif yıllarda menoraji veya dismenore ile karakterizedir. Bu semptomların nonspesifik olduğundan, benign pelvik hastalıklar için histerektomi geçirmiş hastaları prospektif olarak inceleyen Kilkku ve ark. (34) tarafından gösterilmiş, histolojik olarak tespit edilmiş adenomyozisli grup ile lezyon olmayan kontrol grubu arasında semptomların sıklığı ve pelvik ağrının anatomik lokalizasyonu arasında hiçbir fark olmadığı bildirilmiştir. Adenomyozisi olan hastalarda disparoni de rapor edilmiştir (35).

Anovulasyon gibi başka faktörler adenomyozisteki menometrorajinin sekonder gelişme ihtimalini bildirmiştir. Endometrial hiperplazi ve karsinoma adenomyotik kadınlarda yüksek sıklıkta rapor edilmiş ve ovulatuvar disfonksiyon gibi hiperöstrojenik-hipoprogesteronal hormonal cevabı akla getirmektedir (30).

Postmenapozal kanama için çıkarılan uterusların adenomyozis oranı % 2-6 olması ilginçtir (29-31). Adenomyozis muhtemelen bu tür kanamalardan sorumlu değildir. Çünkü ektopik odağın histolojik tablosu genelde atrofiktir(29,31)Adenomyozisin semptomları aşağıda özetlenmiştir.

Adenomyoziste izlenen semptomlar:

Anormal uterin kanama %50

Sekonder dismenore %30

Normalden büyük uterus

Kronik pelvik ağrı

Sekonder dispareni

Adenomyozisin infertilite ve erken gebelik kaybı etiolojisindeki rolü tam olarak anlaşılacakla birlikte, bir çok çalışmada vazodilatör etkisi olan bir otokoid nitrik oksite (NO) dikkat çekilmiştir (36,37). Adenomyozisli hastalarda normalden yüksek düzeylerde NO düzeyleri saptanmıştır (38). NO'nun birçok in vitro çalışmada insan spermatozonunu ve embriyonel gelişimini etkilediği bildirilmiştir (39,40). Eğer yüksek düzeylerde NO mevcutsa, anormal implantasyonla sonuçlanabileceği bildirilmiştir (41).

Endometriyozisde, infertilite ve erken gebelik kaybına neden olduğu bildirilen sperm fagositozu, sperm motilitesinde bozulma, fertilizasyonun engellenmesi, embriyo implantasyonunun ve gelişiminin bozulması gibi immün aracılı mekanizmalarla gerçekleştiği öne sürülen durumlar adenomyozisli olgularda da gösterilmiştir. Adenomyozisin erken gebelik kayıpları ve infertilite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (4,9,41).

İLİŞKİLİ PATOLOJİ

Benson ve Sneed , hastaların %19,8'inde CİN bulmuştur. Buna mukabil Molitor , adenomyotik uterusunda sadece %1,4 CİN bildirmiştir (25,29).

Adenomyotik uterus %60–80 ilave bir pelvik patoloji ile birlikte. Bu hastaların %35-55'inde mevcut olan ve en sık rastlanan leiomyomadır. Adenomyozisli tüm kadınların sadece %6-20'sinde peritoneal endometriyozis bildirilmiştir (5,29,30).

Adenomyozisli hastalarda endometrial patoloji sıktır. Bu uteruslarda %2,3 benign endometrial polip görülmektedir. Endometrial hiperplazi adenomyotik uterusunda genel popülasyondan daha yaygındır ve %7-100'e kadar geniş bir dağılım bildirilmektedir (30,33).

Molitor 281 adenomyozisli vakanın sadece %3,5'unda atipik hiperplazi bildirmiş ektopik endometriumda %44 atipik hiperplazi geri kalanlarda atrofik veya proliferatif görünüm olduğunu göstermiş, bu hasta serisinde %1,4 adenokarsinom ve %1,4 karsinoma in situ göstermiştir (42,43).

GEBELİKTE ADENOMİYOZİS

Sezaryen histerektomi esnasında elde edilen 151 uterusu incelemiş, 27 vakada (%17,2) sıklıkta adenomyozisle karşılaşmıştır (22).

Adenomyozis gebelikte sık ortaya çıkmakta, ancak nadiren obstetrik veya cerrahi problemlere neden olmaktadır (5,35).Gebelerde adenomyozis seyrek olup obstetrik ya da cerrahi komplikasyonlarla uterusun rüptürü, uterusun atoni, ciddi postpartum hemoraji ve doğum komplikasyonları ile sıkı bir ilişki gösterir .En sık görülen uterus rüptürü olup, daha seyrek olarak da plasenta inkreata tespit edilmiştir (5,6,44,45).

TANI YÖNTEMLERİ

Multipar ve 4.-5. dekatta, muayenesinde normalden büyük ve hassas bir uterus olan, anormal uterusun kanaması ve sekonder dismenoresi olan hastada ön tanılardan

birisi de adenomyozistir. Kesin tanı, tedaviyi de sağlayan histerektomidir ve uterusun patolojik incelemesini gerektirir.

Ancak genç yaşlarda infertilite, kronik erken gebelik kaybı, pelvik ağrı dismenore, menstruel düzensizlik gibi çeşitli nedenlerle tetkik edilen hastalarda adenomyozis olasılığının altını çizen çalışmalar, tanı için alternatif ve noninvaziv radyolojik ve biyokimyasal tanı yöntemlerini geliştirilmesi gerektiğini şaret etmektedir.

Abdominal sonografinin adenomyozisin tanısında yeri olmamakla birlikte transvajinal sonografinin spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi düşük bir yöntem olarak saptanmıştır Literatürde, histerosalpingografinin tipik görünümü radyolojik olarak tarif edilmiştir Tanı başarısı %25 olarak bulunmuştur (46,47).

Transvajinal sonografide miyometriyum içerisinde sınırları net olmayan hipoekoik alanlar bulunmasının en prediktif veri olduğu bulunmuş. Adenomyozis tanısında artmış uterus boyutları, miyometriyum simetrisi ve miyometriyum ekojenitesi bakımından değerlendirilmiştir Adenomyozis tanısında transvajinal sonografinin başarısı, uterusun üçyüz mililitreden az volümde olması ve dörtten az myom nodülü içermesi halinde en yüksek bulunmuştur. Türkiyede yapılan bir çalışmada transvajinal sonografinin diffüz adenomyozisi belirlemede sensitivitesi %88,8, spesifitesi %88,3 bulunmuştur (48,49).

Literatürde MRG'de görülen iç myometrial kalınlaşma ile adenomyozis tanısı konabileceğini bildiren çalışmalarda, kalınlığın değerlendirilmesinde hangi kriterin esas alınacağı ve kalınlığın ne kadar olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur(47,48,50). Adenomyozis, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniğinde, uterusu normal miyometriyum anatomisinin bozulması ile karakterizedir Magnetik rezonans görüntüleme en iyi sonuçlara sahip radyolojik yöntem olarak dikkat çekmektedir. Bilhassa diffüz adenomyozis ve leiomyom ayırıcı tanısında güvenilirliği en üst düzeyde bulunmuştur. Fakat maliyetinin yüksk oluşu ve yaygın bir yöntem olmayışı kullanımını kısıtlamaktadır (51). Transvajinal sonografi ile MRG'nin adenomyozis tanısındaki etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki

yöntemin eşit etkinlikte olduğu fakat MRG'nin adenomiyozis tanısını ekarte etmede daha etkili olduğu bildirilmiştir (47).

Adenomiyozisin tanısında kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Tanıda en iyi bilinen belirteç CA-125'tir. Nonspesifik oluşu, standardize edilemeyişi kullanımını sınırlar. Sistin amino peptidaz ve lösin amino peptidaz gibi potansiyel belirteçlerin adenomiyozisin tanısında kullanılabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte henüz pratikte kullanılmamaktadır (4).

Transvajinal sonografi ve histeroskopi eşliğinde iğne biopsisi de bir alternatif olarak sunulmaktadır. Ancak bu yöntemle tanıdaki başarı oranı alınan biopsi sayısına ve hastalığın uterustaki yaygınlığına ve hekimin deneyimine bağlıdır (12,52).

ADENOMİYOZİSDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bütün ilerlemelere rağmen adenomiyozis için kesin tedavi seçeneği histerektomidir. Ancak gebelik arzusu olan, opere olmak istemeyen ve operasyon için önemli kontrendikasyonları bulunan adenomiyozisli hastaların tedavisinde alternatif tedavi seçenekleri vardır. Tedaviler medikal ve cerrahi olarak sınıflandırılabilir. Uygulanan tedavilerde hastanın beklentisinin ve hekimin deneyiminin belirleyici olduğu belirtilmektedir (53,54). Tedaviler (Tablo-2)'de özetlenmiştir.

Medikal Tedaviler	Cerrahi Teknikler
-Bromokriptin -Danazol -Danazol/levonorgestrel içeren RİA -GnRH analogları -Matriks metalloproteinaz inhibitörü (ONO-4817)	<i>a) Konservatif cerrahi tedaviler</i> -Endomyometrial ablasyon/rezeksiyon -Laparoskopik elektrokoagülasyon -Myometrial eksizyon ya da myomektomi -Uterin arter embolizasyonu <i>b) Radikal cerrahi tedavi</i> -Histerektomi

Tablo-2: Adenomiyozisin tedavi seçenekleri

Hayvan çalışmalarında adenomyotik odaklarda antiprogestasyonel bir ajan olan RU-486 ve bromokriptinin adenomyotik dokunun küçülmesine yol açtığı gösterilmiştir. Topikal olarak rahim içi araçla birlikte danazol ve levonorgestrel kullanımının adenomyozisli hastalarda başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada antiprostoglandin ilaçlarla semptomların giderilmesinde başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir (54). Başka bir çalışmada ise danazol içeren rahim içi araçların tedavideki etkinliğine bakılmış ve tedavi sonunda hastaların şikâyetlerinde azalma, adenomyozisde yüksek seviyelerde bulunduğu söylenen serum CA-125 düzeylerinde düşme ve adenomyozis ile birlikte bulunan endometrial hiperplazide düzelme olduğu saptanmıştır (55). İnfertil hastalarda konservatif cerrahi tedavi öncesinde kullanılabilmesi bildirilmiştir (56). Başka bir çalışmada matriks metalloproteinaz inhibitörü olan ONO-4817'nin adenomyozis gelişimindeki inhibitör etkisi bildirilmiştir (57).

Adenomyozisde GnRH analoglarının kullanımı ile konservatif cerrahi uygulamaların kolaylaştığı ve cerrahi uygulamalara bağlı kan kayıpları ve anemi oranlarının azaldığı, gebelik oranlarının ise arttığı bildirilmektedir (58,59). Adenomyozisli hastalarda antiprostoglandin etki gösteren ajanların menoraji, dismenore, pelvik ağrı gibi semptomları gidermede etkili oldukları bildirilmiştir (53). İnfertil olan adenomyozisli hastalarda laparoskopik eşliğinde sitoredüktif cerrahi ile yapılan tedavinin gebelik şansını arttırdığı bildirilmiştir (60).

Koruyucu cerrahi tekniklerdeki tedavi seçimi hekimin deneyimine, hastanın yaşına, gebelik arzusuna, hastalığın uterusu yaygınlığına ve lokalizasyonuna, bağlıdır. Tedavi seçenekleri endomyometrial ablasyon/rezeksiyon, myometrial eksizyon, laparoskopik myometrial elektrokoagülasyon, olarak sıralanabilir. Endomyometrial ablasyon/rezeksiyon menstruel semptomları ortadan kaldırmaya yönelik olarak uygulanmaktadır, bu tedavi hastalığın endomyometrial bölgeye yakın olması durumunda etkilidir. ve ayrıca gebelik arzusu bulunmayan hastalarda uygulanmalıdır. Tedaviyi takiben gebelik oluşması halinde rüptür riski vardır. Laparoskopik elektrokoagülasyon myometrial odaklar etrafında nekroz oluşturarak adenomyozis odaklarının küçültülmesi esasına dayanır. Elektrokoagülasyon cerrahi

eksizyon kadar etkili değildir ve skar dokusu daha geniş olmaktadır ve gebelikte uterin rüptür riski artmaktadır. Bundan dolayı kırk yaş üstü gebelik arzusu olmayan ve eksizyon ya da histerektomi istemeyen hastalar için uygundur. Semptomların tekrarında işlem yenilenebilir. Myometrial eksizyon ya da myometrektomi diğer bir konservatif cerrahi tekniğidir. Bu tedavi sonrasında oluşan skar dokusunun az olması ve gebelikte uterusun genişlemesini engelleyici bir durum oluşturmadığı için gebelik arzusu bulunan hastalarda uygun tedavi seçeneğidir. Ancak bu tedavi için uterusun önemli bir kısmının tutulmamış olması gereklidir. Cerrahi sonrası tedavinin etkinliği MRG ya da renkli Doppler sonografi ile kontrol edilmelidir. (53). Myometrektomi ile tedavi edilen 18–34 yaşlan arasındaki sekiz adenomyozisli hastada tedaviden bir yıl sonra %50 oranında gebelik elde edildiği bildirilmiştir (61).

Uterin arter embolizasyonunun adenomyozis tedavisinde postpartum hemoraji, postoperatif hemoraji, servikal gebelik, arteriovenöz malformasyonlar gibi çeşitli nedenlerle oluşan uterin kanamaların kontrolünde ya da semptomatik leiomyom tedavisinde bir alternatif olarak kullanılabileceğini bildiren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalarda hastalara MRG ile adenomyozis tanısı konmuş ve uterin arter embolizasyonu tedavisi sonrası yeniden MRG ile değerlendirilmişlerdir. Tedavi sonrasında hastaların semptomlarının gerilediği, MRG'de uterus boyutlarında küçülme ve iç myometrial kalınlıkta azalma olduğu saptanmıştır (62).

MATERYAL VE METOD

2006–2008 yılları arası Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde farklı nedenlerle yapılan hysterektomi spesimenlerinin patoloji sonuçlarında adenomyozis bulunan hastaların preparatları Yrd. Doç.Dr. Metin Akbulut tarafından randomize olarak seçildi ve retrospektif olarak incelendi. Endometrial bez ve stroma miyometriyum tabakası içinde hiperplazik ve hipertofik miyometriyum tabakası ile çevrelenmiş olarak görüldüğü zaman adenomyozis tanısı konuldu. Hematoksilen-eozin ile boyanmış ve adenomyozis olarak raporlanmış preparatlar yeniden kesildi, incelendi. *R&D Systems Cell&Tissue Staining Kit* vasıtasıyla aromataz ekspresyonu araştırıldı. R&D Systems, hücre ve dokuların histolojik ve sitolojik spesimenlerinde antijen aramaya dayalı bir boyama kitidir. Bu kit primer IgG antikorunu kullanır ve bu antikorlar farelerden elde edilmiştir. Kısaca primer antikorla Avidin-Biotin Kompleks formasyonunu inceler. Enzimatik konversiyonun gözlenmesi kromojenik bir substrat olan 3,3' Diaminobenzidine (DAB)'ın kahverengi bir renge dönüşmesiyle elde edilir. DAB, Horseradish Peroksiden (HRP) ile presipite olur, kahverengine döner ve ışık mikroskopunda görünür hale gelir. Sekonder biotinilate edilmiş antikor ve yüksek sensitiviteli Streptavidin konjugasyonu ile işlem tamamlanır. Bu sayede yüksek tespit etme sensitivitesine sahip olur.

R&D sistemi hücre ve doku boyama kiti hem kriopresipitat hem de parafin bloklarında çalışır. Elimizdeki kit kullanıma hazır formattadır ve predilue Sekonder Biotinilate Antikorları, HSS-HRP solüsyonlarını içerir ve bu sayede boyama prosedüründe ekstra basamakları elimine eder, elle boyama tekniğinde zamandan kazandırır, güvenilirliği maksimize eder ve hatalı yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik oranlarını azaltır.

Boyama Prosedürü

1. Daha önceden hematoksilen-eozin ile boyanmış preparatlar kontrol edilir, parafin bloktan tekrar kesilir, bir gece önceden etüve konur. Yaklaşık 20 dakika xylene solüsyonunun içinde bekletilir, ardından sırayla 2 dk %90, %80, %70, %60 alkol solüsyonundan geçirilir.

2. Aromataz ekspresyonu aranacak bölge elmas ile çizilir. Bunun amacı, antikor ve boyama kitlerini konsantre bir şekilde preparatın üzerine eklemektir.
3. *Peroksidaz Blocking Reagent* preparatın üzerine 1,3 damla damlatılır ve 5 dk beklenir.
4. Buffer solüsyonu ile çalkalanır ve daha sonra 5 dk Buffer solüsyonunda bekletilir. Bu işlem sırasında nazik davranılır aksi takdirde hidrojen peroksit dokuyu slaytın üzerinden siler.
5. *Serum Blocking Reagent G* 1–3 damla damlatılır ve 15 dk beklenir. Slâytlardan boya nazikçe uzaklaştırılır ve bunun için distile su kullanılır. Buffer kullanılmaz.
6. 15 dk 1–3 damla *Avidin Blocking Reagent* eklenir.
7. Buffer ile çalkalanır 5 dk, slaytlar drene edilir, buffer uzaklaştırılır.
8. 1–3 damla *Biotin Blocking Reagent* eklenir ve 15 dk beklenir.
9. Buffer solüsyonu ile çalkalanır, 5 dk sonra Buffer uzaklaştırılır.
10. Primer antikor ile örnek 1 saat enkübe edilir. Antikorum konsantrasyonu üretici firmanın önerileri doğrultusundadır.
11. Buffer ile çalkalanır ve 3 kez 5 dk Buffer solüsyonunda bekletilir. Slaytlar drene edilir.
12. 1–3 damla *Biotinylated Scondary Antibody* eklenir ve 45 dk enkübe edilir.
13. 3 kez 5dk Buffer solüsyonunda bekletilir.
14. 30 dk 1–3 damla HSS-HRP solüsyonunda bekletilir.
15. 3 kez 2 dakika Buffer solüsyonunda çalkalanır.
16. DAB kromojeni konsantrasyonu ayarlanır. Her bir slayt için 100 ml konulur. 2 ml kromojen Buffer solüsyonuna 2 damla DAB kromojeni eklenir.
17. Her bir preparata 100 ml DAB kromojeni ve solüsyonu karışımından eklenir ve 20 dk enkübe edilir.
18. Distile suda 5 dk bekletilir.
19. Hematoksilen solüsyonundan 3 kez birer saniye geçirilir. Aşırı boyama DAB boyamayı maskeleyebilir.
20. Preparatlar kurumaya bırakılır.
21. Sırayla %60, %70, %80, %90 alkol solüsyonunda 2 dk bekletilir.
22. Xylen solüsyonunda 20 dk bekletilir ve ışık mikroskopunda preparatlar incelemeye hazır hale getirilir.

Antikor 1/50 oranında dilüe edilerek preparatlar aromataz ekspresyonu açısından incelendi.

Boyama işleminin etkinliğinde pozitif kontrol olarak her boyama prosedüründe plasentaya ait preparatlar kullanılmıştır. Plasentada aromataz enziminin mutlaka bulunduğu gerçeğinden yola çıkarak, plasentanın (+) olarak değerlendirildiği grupta diğer slaytlar aromataz ekspresyonu yönünden incelenmiştir.

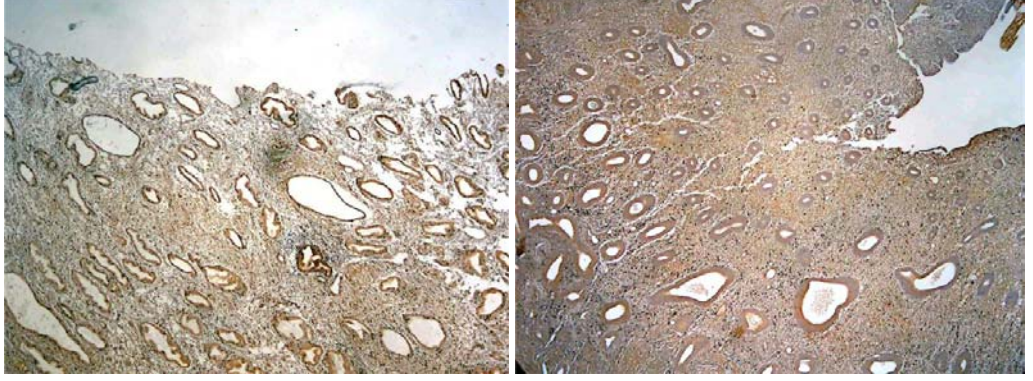
BULGULAR

Toplam 30 preparatta 1/50 konsantrasyonda adenomyozis odaklarında immunohistokimyasal boyama tekniği ile aromataz ekspresyonu hem stroma hem de gland epiteli için %100 pozitif olarak saptandı. Aynı preparatlarda endometrial epitelde de aromataz enzim ekspresyonu %100 pozitif olarak saptanmıştır. Sonuçlar (Tablo-3)'de gösterilmiştir.

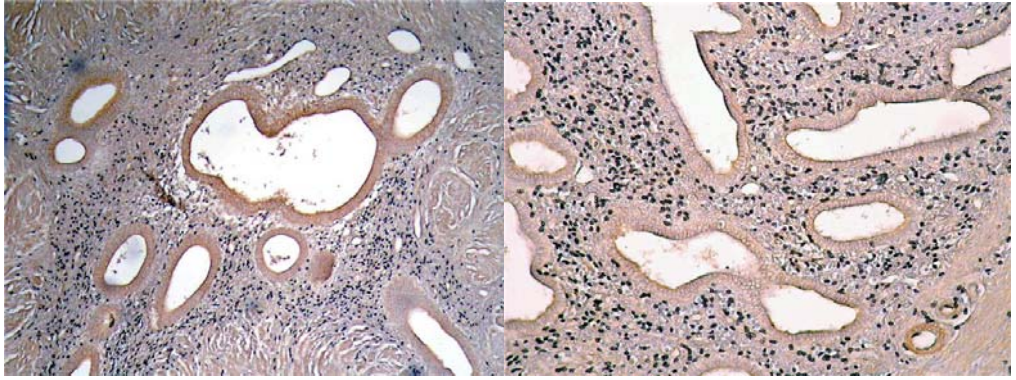
Tablo-3: 1/50 Konsantrasyonda adenomyozis prepatlarının immunohistokimyasal boyama tekniği ile aromataz ekspresyon sonuçları

Sıra No	Patoloji No	Adenomyozis dokusu		Endometrial epitel
		Stroma	Gland	
1	207H07	(+)	(+)	(+)
2	302H07	(+)	(+)	(+)
3	376H07	(+)	(+)	(+)
4	378H07	(+)	(+)	(+)
5	437H07	(+)	(+)	(+)
6	44H07	(+)	(+)	(+)
7	459H07	(+)	(+)	(+)
8	460H07	(+)	(+)	(+)
9	489H07	(+)	(+)	(+)
10	685H07	(+)	(+)	(+)
11	908H07	(+)	(+)	(+)
12	929H07	(+)	(+)	(+)
13	1224H07	(+)	(+)	(+)
14	1721H07	(+)	(+)	(+)
15	1893H07	(+)	(+)	(+)
16	2049H07	(+)	(+)	(+)
17	2203H07	(+)	(+)	(+)
18	1086H07	(+)	(+)	(+)
19	1763H07	(+)	(+)	(+)
20	1931H07	(+)	(+)	(+)
21	1520H07	(+)	(+)	(+)
22	659H07	(+)	(+)	(+)
23	607H07	(+)	(+)	(+)
24	1102H07	(+)	(+)	(+)
25	1891H07	(+)	(+)	(+)
26	1869H07	(+)	(+)	(+)
27	125H08	(+)	(+)	(+)
28	1085H08	(+)	(+)	(+)
29	103H08	(+)	(+)	(+)
30	1069H06	(+)	(+)	(+)

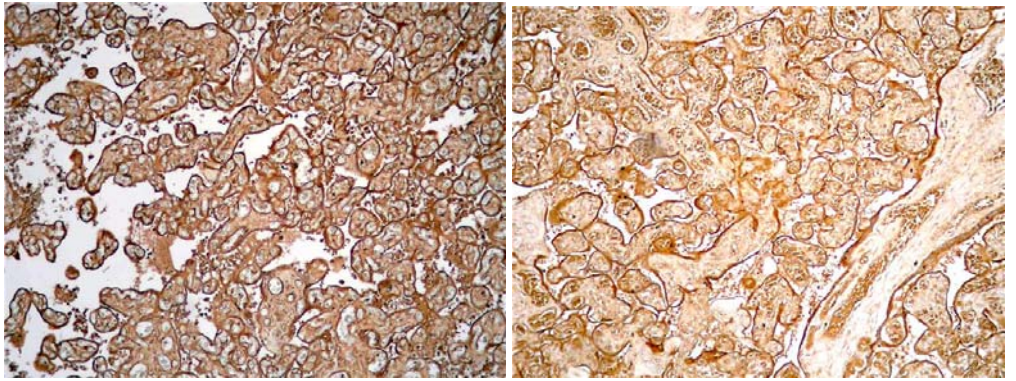
İmmünohistokimyasal boyama tekniği ile boyadığımız preparatların resimleri (Şekil-1-3)'de gösterilmiştir.



Şekil-1: Endometrial dokunun immünohistokimyasal boyama görüntüsü.



Şekil-2: Adenomyotik dokunun immünohistokimyasal boyama görüntüsü.



Şekil-3: Plasenta dokusunun immünohistokimyasal boyama görüntüsü(x40) (kontrol grubu).

TARTIŞMA

Tüm kaydedilen ilerlemelere rağmen adenomyozisin, nasıl ve hangi olaylar sonucu oluştuğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak elde edilen veriler ışığında en çok endometriyal hücrelerin invaziv potansiyeli ve endomyometriyal bileşkenin zayıflığı ve hiperöstrojenik durum üzerinde durulmaktadır.

Ciddi fonksiyonel şikayetler ve ağrıya sebep olup düzeltilmesi için histerektomi gerektirebilen bu hastalık, tanıda pek düşünülmemektedir. Bunun sebebi de adenomyozisin semptomatik bulgularına benzer yakınmalara neden olan diğer pelvik patolojilerin klinik bulguları değiştirmesi veya örtmesidir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adenomyozisin endometriyozisde olduğu gibi menstruel düzensizlik, dismenore, pelvik ağrı, gibi semptomlara yol açmasının yanı sıra infertilite ve erken gebelik kayıplarının etiyolojisinde de yer aldığı bildirilmesi adenomyozise olan ilgiyi artmıştır.

Bu çalışmalarda endometriozis etiyolojisinde ortaya konan ve halen netlik kazanmamış bazı teorilerin adenomyozis ile ilişkisinin gösterilmesi dikkat çekicidir. Adenomyozisde özellikle infertilite etiyolojisindeki rolü nedeni ile alternatif tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı, ve de hastalığın halen aydınlatılmayan etiyopatogenezi ve insidansı ile ilgili bir konsensüsün bulunmaması hastalığa olan ilgiyi arttırmaktadır

Adenomyotik odaklarda bazal endomerium dokusunda daha fazla östrojen ve progesteron reseptörü bulunduğu bilinmektedir. Bilindiği gibi östrojen reseptörü hücre aracılı büyüme için esastır. Bu bağlamda yüksek östrojen aktivitesi endometrial hücrelerin invaziv potansiyelini açıklayabilir.

Adenomyotik dokularda da tıpkı yüksek östrojen aktivitesi olduğu bilinen fibroidler ve endometriyozisli hastaların ötopik ve ektopik endometriyumlarında olduğu gibi aromataz ve östrojen sülfataz enzim aktivitesinin mevcut olduğu

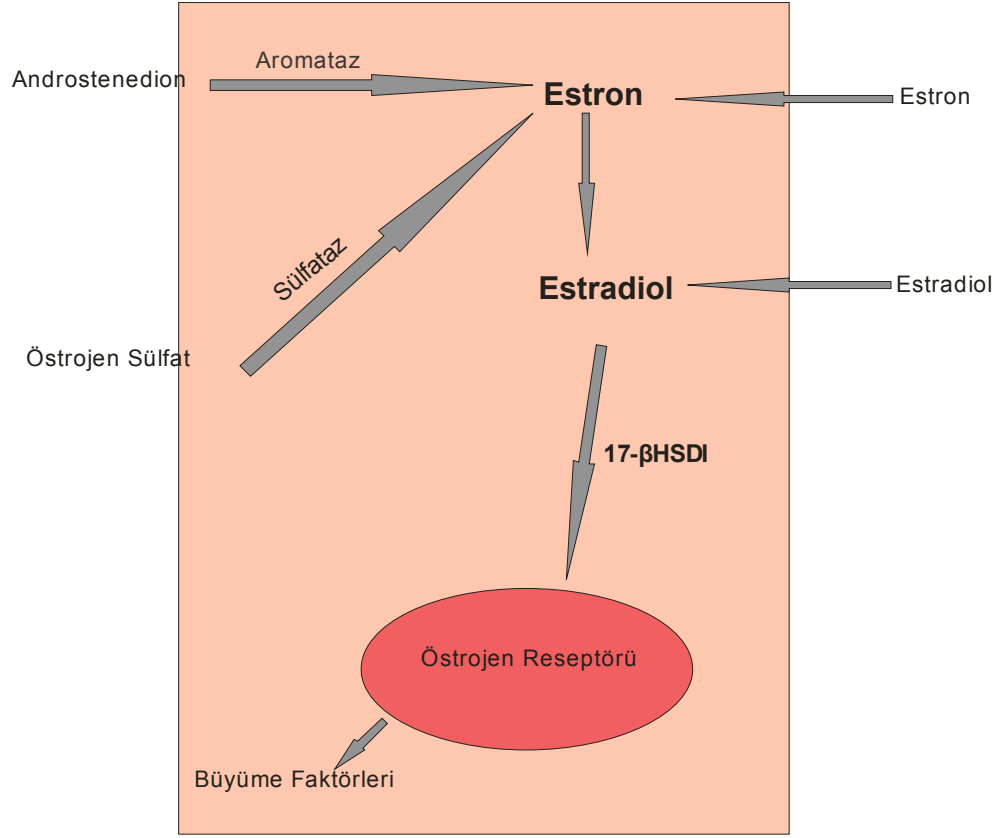
düşünülmektedir. Adenomyozisli kadınların adet kanlarında daha yüksek östrojen seviyelerine rastlanmış olması bu bulguyu desteklemektedir

Adenomyozis, endometriyal bez ve stromanın beraberce miyometriyum içinde bulunmasıdır. Adenomyozis östrojen reseptörü ve genindeki polimorfizmle ilişkilidir. Adenomyotik doku aromatik ve sulfat enzimleri kadar steroid reseptörleri de içermektedir. Salınan östrojenle birlikte lokalize üretilen östrojenler, reseptörleri aracılığıyla doku büyümesini stimüle ederler (63).

Endometrium CA, endometriyozis, adenomyozis, myoma uteri gibi östrojen bağımlı uterin hastalıklar östrojen reseptörlerinin yanı sıra androjenleri östrojenlere çeviren aromataz enzimini de içerirler. Bu durum dolaşımdaki östrojen konsantrasyonuna lokal östrojen üretiminin katkıda bulunduğunu düşündürür.

Androjenlerin ana kaynağı olan delta-4-androstenedione aromataz enzimi ile östrona çevrilir. Dolaşımda en fazla bulunan östron-3-sulfat östrojenin diğer bir kaynağıdır. Östron-3-sulfatı östron'a çeviren östron sulfataz enzimi adenomyotik dokularda bulunur. Lokal östron aktivitesi daha yüksek olan 17-beta-östradiol çevrilir. Dolaşımdaki östrojenle lokal üretilen östrojen, östrojen reseptörleri aracılığıyla doku büyümesini uyarır (Şekil-4).

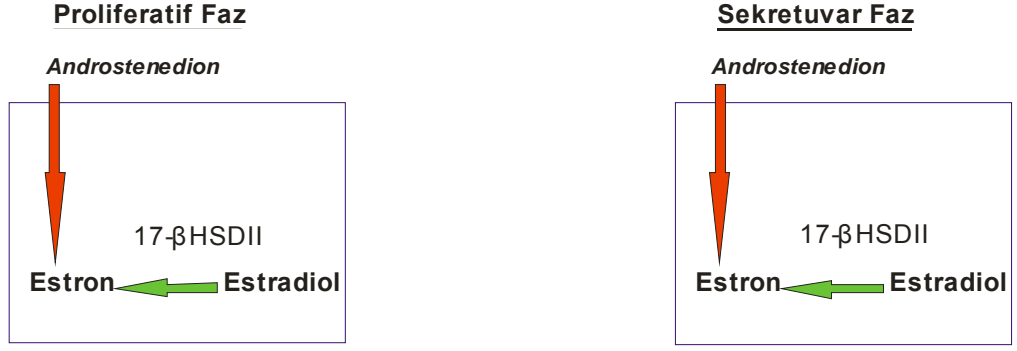
Aromataz enziminin ana komponenti olan sitokrom p450'nin mRNA'sı adenomyotik dokuda tespit edilmiştir. Sitokrom p450 proteini çalışmalarla adenomyotik dokuların gland hücrelerinde gösterilmiştir (64).



Şekil-4: Adenomyozisin östrojen bağımlı büyüme mekanizması.

Östradiol ve östronun birbirine dönüşümü endometriumda meydana gelir. Östradiolün östrona dönüşümü oksidatif bir reaksiyonla 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II baskınlığında inaktive olur. Proliferatif faz sırasında mRNA miktarı ve 17-βHSDII aktiviteleri hastalıklı ve hastaliksız endometriumlarda düzeyleri birbirine benzerdir; ancak sekretuar fazda mRNA ve 17-βHSDII aktivitesi hastalıklı endometriumda 4-6 kat artmışken hastaliksız endometriumda sekretuar fazda bu değerler değişmemiştir. Kinetik çalışmalar 17-βHSDII'deki artışına mRNA transkripsiyonundaki artışın sebep olduğunu düşündürmektedir.

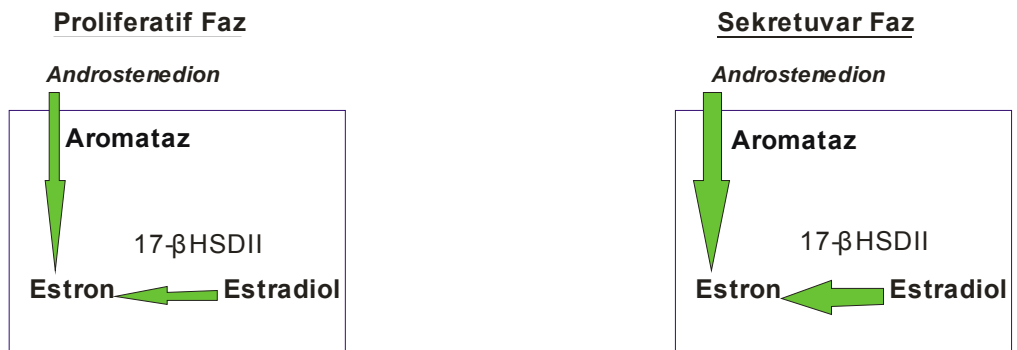
Bunlar ele alındığında hastaliksız endometriumlarda histolojik olarak birbirine benzerlik gösterir, (Şekil-5)'de özetlenmeye çalışılmıştır.



Şekil-5: Hastaliksız endometriümda östrojen metabolizması. (Kırmızı oklar bu basamağın aktif olmadığını yeşil oklar ise basamağın aktif olduğunu gösteriyor.)

Hastalıklı endometriümler östrojen metabolizması açısından farklılık gösterir, (Şekil-6)'da kısaca özetlenmeye çalışılmıştır

Adenomyozisin literatürde geçen sıklığının %5 ile %70 arasında olması ve adenomyozisin klinik bulgularının nonspesifik olmasından dolayı tanıda güçlükler yaşanmaktadır. Bununla birlikte spesifik tanı aracı olmayıp, kesin tanı ancak doku örneklerinin postoperatif incelenmesiyle konulmaktadır. Bu nedenle tanıya yardımcı yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada amacımız postoperatif olarak adenomyozis tanısı alan doku preparatlarının endometriümlerinde de aromataz enzimini araştırarak herhangi bir korelasyon olup olmadığını öğrenmekti. Olası bir korelasyonun preoperatif olarak adenomyozisin tanısının konulmasında (endometrial doku örnekleme + aromataz enziminin boyanması) yardımcı olabileceğini ön gördük.



Şekil-6: Endometriyozis, adenomyozis, myoma uterili hastaların endometriumunda değişen östrojen metabolizması. (Yeşil oklar basamakların aktif olduğunu göstermektedir).

Adenomyozis; etiyolojisinde yüksek östrojen seviyelerinin rol oynadığı hastalıklarla birliktelik gösterir. Adenomyozisin endometriyozis, leiomyom, endometrial polip, atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomla birliktelikleri gösterilmiştir.

Androstenedion ve testosteron'un östron ve östradiol dönüşümü, ovaryen granuloza hücreleri, plasental sinsityotrofoblast, adipoz doku, cilt fibroblastları ve beyin gibi bir takım insan dokularında eksprese olan aromataz enzimi tarafından katalizlenir.

Üreme çağındaki kadınlarda overler östrojen biosentezi için en önemli kaynaktır ve bu östrojen biosentezi siklik bir şekilde gerçekleşir. FSH'nın granuloza hücre membranındaki kendi çift G protein reseptörüne bağlanmasıyla intrasellüler cAMP seviyeleri artar. Aromataz geninin proksimal promoter II bölgesinde lokalize olan, iki transkripsiyon faktörü yani steroidojenik faktör I ve cAMP'ye yanıt verip bağlanan proteinin birbirine bağlanması artar Böylece aromataz ekspresyonu ve preovulatar follikülden östrojen sekresyonu artmış olur (65-67).

Östradiol (E2) direk olarak overden veya ekstraplandüler bölgelerden (adipoz doku ve cilt) üretilir. Ekstraplandüler aromataz aktivitesinin primer substratı, adrenal veya ovaryan orjinli androstenediondur. GnRH analogu alan kadınlarda veya post menopozal kadınlarda, androstenedionun primer kaynağı adrenal bezdir. Androstenedion (A) aromataz enzimi vasıtasıyla, adipoz dokuda ve cilt dokusunda östrona (E1) dönüşür. Östron daha sonra 17-Beta-Redüktaz aktivitesi ile periferal dokularda östradiol (E2) dönüşür. Bundan dolayı postmenopozal dönemde veya ovaryan supresyon periodunda periferal aromataz, sirküle olan östradiolün (E2) major kaynağıdır.

Postmenopozal kadında östrojen formasyonu ekstraplandüler dokularda örneğin adipoz dokuda ve ciltte gerçekleşir. Overlerdeki aromataz ekspresyonunun cAMP düzenlemesinin tersine bu bölgelerdeki düzenleme, primer olarak adipoz doku ve cilt fibroblastlarındaki promoter 1-4'ü kullanan sitokinler (IL-6, IL-11, TNF-alfa) ve glikokortikoidler tarafından yapılır (67). Yağ dokusu ve ciltteki aromatazın major substratı adrenal orjinli androstenediondur. Postmenopozal kadında dolaşan androstenedionun yaklaşık %2'si söz konusu periferik dokularda daha sonra östradiol çevrilecek olan östrona dönüştürülür. Bu dönüşüm sonunda östradiol, seviyesi endometrial hiperplazi hatta karsinom yapacak kadar yüksek seviyelere çıkabilir. Bu mekanizmada aromataz enziminin rolü olduğu açıktır.

Aromataz enzimi, prekürsör steroidlerin östron ve östrodiol çevrilmesinde anahtar enzim iken, endometriumdaki 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II enzimi biyolojik olarak aktif olan östradiolün inaktif steroid olan östrona dönüşümünü katalizler. Adenomyozisin östrodiol bağımlı bir hastalık olmasından dolayı anormal aromataz ekspresyonu ve 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II eksikliğinin dokuda gösterilmesi hastalığın patolojisi açısından çok önemlidir.

Yakın zamana kadar östrojen aktivitesinin klasik olarak sadece endokrin mekanizmalar içinde olduğu, diğer bir deyişle ister over tarafından sekrete edilsin ister adipoz dokuda üretilsin östrojenik etkinin, kan yoluyla gelip hedef dokuya girmesinden sonra oluşabileceği düşünülürdü.

Meme kanserindeki aromataz ekspresyonu çalışmaları bu dokuda östrojenin etkilerinde parakrin mekanizmaların da önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (68,69). Çalışmalar meme yağ dokusu fibroblastlarında aromataz aktivitesi ile oluşan östrojenin çevre dokudaki malign meme epitel hücrelerinin büyümesini hızlandırdığını göstermiştir (70).

Leiomyoma düz kas hücresinin sitoplazmasında, endometriyotik stromal hücrelerde veya adenomyotik dokunun stromal hücrelerinde aromataz aktivitesi (71) ile üretilen östrojen, etkilerini aynı hücrenin nükleer reseptörlerine bağlanarak

gösterebilir (72,73). Diğer yandan hastaliksız endometrium ve miyometriyum aromataz ekspresyonu göstermez.

Çalışmamızın sonuçları, incelenen postoperatif preparatların tamamında adenomyozisli hastaların endometriumlarında aromataz aktivitesi olduğunu göstermiştir. Dolayısı ile preoperatif endometrial örnekleme yapılarak elde edilen preparatların, aromataz enzim boyası ile boyanmasının adenomyozis tanısını destekleyecek bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz. Negatif boyamanın adenomyozisi ekarte edeceğini düşünmekle birlikte, pozitif boyanma durumunda endometriyozis, endometrial hiperplazi, karsinom ve polip gibi patolojilerin ekarte edilmesi gerekecektir. Ancak görülebileceği gibi adenomyozis dışındaki diğer patolojiler preoperatif değerlendirme sırasında ultrasonografi, biopsi ve patolojik incelemeler ile tanınabilmektedir. Bu nedenle bu tür incelemelerle birlikte ele alındığında pozitif boyanma adenomyozisin preoperatif tanısında oldukça güçlü bir veri sağlayacaktır.

Adenomyozisli hastalarda genetik polimorfizm hormonal etiyoloji ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, sonuçları çelişkili olup tanı amacı ile kullanılabilecek veri içermemektedir.

Literatür incelendiğinde adenomyozisli hastalarda myometrial doku ve endometrial dokuyu inceleyen tek bir çalışma olduğunu gördük. Kitawaki ve arkadaşları(74) yaptığı bu çalışmada endometriyozisli, adenomyozisli ve leiomyomlu hastalara ait doku örneklerini normal endometrium dokularıyla karşılaştırmıştır. Bu çalışmada endometriyozisin periton implantları [n:10], miyometriyumdaki adenomyotik odak [n:10], endometriyozisli hastaların endometrial dokusu [n:10], leiomyomlu hastaların endometrial dokusu [n:10], servikal karsinoma insitulu hastaların endometrial dokusu [n:10] incelenmiştir. Kitawaki çalışma sonuçlarını yorumlarken bahsedilen hastalıkların hepsini genelleterek hastalıklı doku örneklerinin endometriumlarında aromataz enzim ekspresyonu olduğunu öne sürmüştür. Bununla birlikte söz konusu çalışma incelendiğinde adenomyozisli hastaların endometrial doku örneklerinin çalışmaya dahil edilmediği anlaşılmaktadır. İlgili literatürde yaptığımız araştırmalarda gördüğümüz kadarıyla adenomyotik doku

ve adenomyozisli hastaların endometrial dokusunda eş zamanlı olarak aromataz enziminin ekspresyonu gösterilmemiştir.

Kitawaki ve arkadaşları'nın sonuçlarına göre adenomyotik dokudaki aromatazın enzimatik özellikleri diğer insan dokularındakilerle benzer özellikler taşımaktadır. Ayrıca, bu enzimin aktivitesi danazol ile etkili bir şekilde inhibe edilmektedir. Antigonadotropik etkilerinin yanı sıra danazol direkt olarak da lokal östrojen seviyelerini düşürmektedir (74).

Daha önceki çalışmalara dayanarak normal endometrial dokularda aromataz enziminin varlığı öngörüldüğünde, progesteronlar gibi bazı steroidlerle aromataz enziminin aktivitesinin regülasyonunu araştıran bir çok çalışma yapılmıştır (75-77).

Bununla birlikte bu çalışmaların çoğunda endometriyozis, adenomyozis ve leiomyom lu hastalara ait endometrial dokular normal endometrial dokusuymuş gibi kabul edilmiştir. Ancak Kitawakinin çalışmasında hastalısız normal endometrial dokularda menstrüel siklus boyunca aromataz enzim aktivitesi tespit edilmemiş dolayısıyla hormonal bir regülasyonun varlığı da gösterilememiştir.

Cullen'in (78) öne sürdüğü ve genel kabul gören teoriye göre adenomyozis ötopik endometriumun miyometriyum içine direkt invazyonu sonrası ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamız sonucunda ortaya çıkan bulgular adenomyozisli hastalarda aromataz enziminin aktivitesinin hem adenomyotik dokuda hem de ötopik endometrial dokuda var olduğunu göstermektedir (Şekil-1-3). Dolayısıyla adenomyozisli hastalarda ötopik endometrial dokuyla adenomyotik doku arasında bir ilişkinin olduğu düşünülebilir

Yamatu'nun (79) yaptığı bir çalışma myoma uterili hastalarda myom nodülünü örten endometriumdaki östron-sulfataz enziminin aktivitesinin karşı taraftaki endometrial dokudaki östron-sulfataz enzim aktivitesinden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç yukarıda belirtilen öngörüğü indirek olarak desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız adenomyozisli hastalarda adenomyotik dokunun yanı sıra endometriumun da %100 olarak aromataz enzim boyaması ile pozitif boyandığını göstermekte olup literatürde bu konudaki ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımız, preoperatif endometrium örnekleme ile elde edilecek doku örneklerinin aromataz enzim boyaması yöntemi ile incelenmesinin adenomyozis tanısının preoperatif olarak konulabilmesi açısından önemli bir yardımcı teknik olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu konu ile ilgili daha yüksek vaka sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Toplam 30 preparatta 1/50 konsantrasyonda adenomyozis odaklarında immunohistokimyasal boyama tekniği ile aromataz ekspresyonu hem stroma hem de gland epiteli için %100 pozitif olarak saptandı. Aynı preparatlarda endometrial epitelde de aromataz enzim ekspresyonu %100 pozitif olarak saptandı. Çalışma sonuçlarımız, preoperatif endometrium örnekleme ile elde edilecek doku örneklerinin aromataz enzim boyaması yöntemi ile incelenmesinin adenomyozis tanısının preoperatif olarak konulabilmesi açısından önemli bir yardımcı teknik olabileceğini düşündürmektedir. Böylece adenomyozisin kesin tanısının konulabilmesi için histerektomiye gerek kalmayacaktır.

ÖZET

**ADENOMİYOTİK DOKUDA AROMATAZ ENZİMİNİN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL METODLA GÖSTERİLMESİ**

Dr. Özgür KARTAL

Adenomyozis, endometriyal bez ve stromanın beraberce miyometriyum içinde bulunmasıdır. Ciddi fonksiyonel şikâyetler ve ağrıya sebep olup düzeltilmesi için histerektomi gerektirebilen bu hastalık, tanıda pek düşünülmemektedir. Bunun sebebi de adenomyozisin semptomatik bulgularına benzer şikâyetlere neden olan diğer pelvik patolojilerin klinik bulguları değiştirmesi veya örtmesidir. Adenomyozis tanısı histerektomi spesimeninde koyulduğunda aynı zamanda tedavisi de yapılmış olmaktadır. Öte yandan hastalığa preoperatif olarak tanı konulmasını sağlayabilecek kesin bir tanı yöntemi yoktur.

Adenomyotik dokularda pozitif olarak bulunan ancak hastaliksız dokularda saptanmamış olan aromataz ekspresyonunun, adenomyozisli hastaların endometriumunun enzim boyaması ile incelenmesinin tanıya yardımcı ipuçları verebileceğini düşünerek bu çalışmayı gerçekleştirdik.2006–2008 yılları arası Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde farklı nedenlerle yapılan histerektomi spesimenlerinin patoloji sonuçlarında adenomyozis bulunan hastaların prepatlarından 30 tanesi randomize olarak seçildi ve retrospektif olarak incelendi.

Toplam 30 preparatta 1/50 konsantrasyonda adenomyozis odaklarında immunohistokimyasal boyama tekniği ile aromataz ekspresyonu hem stroma hem de gland epiteli için %100 pozitif olarak saptandı. Aynı preparatlarda endometrial epitel de de aromataz enzim ekspresyonu % 100 pozitif olarak saptandı.Çalışma sonuçlarımız, preoperatif endometrium örnekleme ile elde edilecek doku örneklerinin aromataz enzim boyaması yöntemi ile incelenmesinin adenomyozis tanısının preoperatif olarak konulabilmesi açısından önemli bir yardımcı teknik olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu konu ile ilgili daha yüksek vaka sayısı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY
POINT OUT THE AROMATASE ENZYME BY USING
IMMUNOHCHEMICAL METHODS IN ADENOMYOTIC
TISSUES

Dr.Özgür KARTAL

Adenomyozis is presented together with endometrial glands and stroma in the myometrium. This disease causes severe functional complaints including pain and hysterectomy can sometimes be needed for treatment. However, adenomyozis is not often thought as one of hysterectomy indications, because other pelvic pathologies that have similar symptoms cover signs of adenomyosis. Treatment is simultaneously done when it is defined in hysterectomy specimen. Otherwise there is not an absolute test for true diagnosis before surgery for this disease.

Aromatase expression is positive in adenomyotic tissues while it is negative for normal endometrial tissues. For this reason, we conducted this study to investigate whether positive aromatase enzyme expression in endometriums of adenomyotic patients can contribute to diagnosis of adenomyosis.

Following hysterectomy, randomly choosed 30 specimens of adenomyosis were retrospectively investigated between years of 2006 – 2008 at Pamukkale University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Clinic. In 30 specimens including focal adenomyozis with 1/50 concentration, aromatase expression with immunostaining was indicated as 100% of positive in both stromal and gland epithelial tissues. Also aromatase enzyme expression was 100% of positive in endometrial epithelial tissues of the same specimens.

Our results show that study of aromatase enzyme with immunostaining on endometrial specimens obtaining by endometrium sampling before surgery procedure can be used as a helpful test for the diagnosis of adenomyosis. Furthermore it needs to conduct other prospective studies with more case amount in greater details.

KAYNAKLAR

1. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis *Hum Reprod* 1998;4: 312-322.
2. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20: 511-521.
3. Fraser IS. Menorrhagia-a pragmatic approach to the understanding of causes and the need for investigations. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;11: 3-7.
4. Metalliotakis IM, Kourtis AI, Panidis DK. Adenomyosis. *Obstet Gynecol Clinics of North America* 2003;30: 63-82.
5. Azziz R. Adenomyosis: Current perspectives. *Obstet Gynecol Clinics of North America* 1989;16: 221-235.
6. Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol* 1962;83: 1541-1563.
7. Hendrickson MR, Kempson RL. Nonneoplastic conditions of the myometrium and uterine serosa. In: Bennington JL, editor. *Surgical pathology of the uterine corpus*. Philadelphia: Saunders, W.B.; 1990. p. 452-453.
8. Hesla J.S, Rock J.A. Endometriosis. In: Rock J.A., Jones H.W.III. eds. *Te Linde's Operative Gynecology*. 9th ed. Chapter 25. Lippincott Williams and Wilkins. 2003; 595-637.
9. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *HumReprod* 1997;12: 1275-1279.
10. Vavilis D, Agorastas T, Tzafetas J, Loufopoulos A, Vakiani M, Constantinidis T et al. Adenomyosis at hysterectomy: prevalance and relationship to

operativ findings and reproductive and menstrual factors. Clin Exp Obstet Gynecol 1997;24: 36-38.

11. Lewinski H. Beitrag zur frage der adenomyosis. Zentralbl Gynakol 1931;55: 2163-2166.

12. Kistner RW. Principles and practice of gynecology. Chicago: Year Book Medical Publishers 1964;35: 225-232.

13. Bird CC, McElin TW, Manalo-Esrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. Am J Obstet Gynecol 1972;112: 583-593.

14. Parrot E, Buttervorth M, Green A, White IN, Greaves P. Adenomyosis: a result of disordered stromal differentiation. Am J Pathol 2001;159: 623-630.

15. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis Am J Obstet Gynecol 2002;187: 543-544.

16. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. Hum Reprod 2001;16: 2418-2421.

17. Ficicioğlu C, Tekin HI, Arioğlu PF, Okar I. A murine model of adenomyosis: the effects of hyperprolactinemia induced by fluoxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhibitor, on adenomyosis induction in Wistar albino rats. Acta Eur Fertil 1995;26: 75-79.

18. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? Hum Reprod Update 1998;4: 360-367.

19. Ohta Y, Hamatani S, Suzuki T, Ikeda K, Kiyokawa K, Shiokawa A et al. Clear cell adenocarcinoma arising from a giant cystic adenomyosis: a case report

with immunohistochemical analysis of laminin-5 gamma2 chain and p53 overexpression. *Pathol Res Pract* 2008;204: 677-682.

20. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Bassil S, Casans-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104: 1014-1018.

21. Donnez J, Nisolle M, Squifflet J. Ureteral endometriozis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil steril* 2002;78: 440-441.

22. Sandberg EC, Cohn F. Adenomyosis in the gravid uterus at term. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84: 1457-1465.

23. Haber G, Ferenczy A. Electrosurgical solutions to gynecological problems. *Contemp Obstet Gyneco* 1993;1: 25-36.

24. Blaustein A. *Pathology of the Female Genital Tract*, 5th ed. Springer-Verlag New York, 2002

25. Williams TJ. Endometriozis; Adenomyosis. In: Thompson JD, Rock JA: *Te Linde's Operative Gynecology*. Seventh Edition. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1992.

26. Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. *Novak's Textbook of Gynecology*. Eleventh Edition. Williams and Wilkins. Baltimore (USA) 1988.

27. Fox H. Non - neoplastic conditions of the miyometriyum and uterine serosa; in: Hanes and Taylor *Obstetrical and Gynaecological Pathology*. Third Edition. Churchill Livingstone. Edinburgh. UK. 1987.

28. Korczyński J, Sobkiewicz S. Adenomyosis. Diagnostic technique and treatment. *Ginekol Pol.* 2001;72: 317-321

29. Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: A reappraisal of symptomatology. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76: 1044-1057.
30. McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstet Gynecol Annu* 1974;3: 425-441.
31. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:547-555.
32. Ben Hamouda S, Ouerdiane N, Ben Zina H, Masmoudi A, Ennine I, Bouguerra B, Sfar R. Adenomyosis at hysterectomy Tunis *Med* 2007;85: 559-562.
33. Yeniel O, Cirpan T, Ulukus M, Ozbal A, Gundem G, Ozsener S, Zekioglu O Adenomyosis: prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34: 163-167.
34. Kilku P, Erkkola R, Grönroos M: Nonspecificity of symptoms related to adenomyosis: A prospective comparative survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63: 229-231.
35. Owolabi TO, Strickler RC. Adenomyosis: A neglected diagnosis. *Obstet Gynecol* 1977;50: 424-427.
36. Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;85: 1037-1044.
37. Lipari CW, Garcia JE, Zhao Y, Thrift K, Vaidya D, Rodriguez A. Nitric oxide metabolite production in the human preimplantation embryo and successful blastocyst formation. *Fertil Steril* 2008 Mar 28.

38. Ota T, Igarashi S, Hatazawa J. Endothelial nitric oxide synthase in the endometrium during the menstrual cycle in patients with endometriozis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1998;69: 303-308.
39. Zini A, De Lamirande E, Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human sperm capacitation in vitro. *J Androl* 1995;16: 424-431.
40. Lee QP, Juchau MR. Dymorphogenic effect of nitric oxide (NO) and NO-synthase inhibition: studies with intra-amniotic injections of sodium nitroprusside and NG-monomethyl-L-arginine. *Teratology* 1994;49: 452-464.
41. Ota T, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Hum Reprod* 1998;4: 360-367.
42. Molitor JJ: Adenomyosis: A clinical and pathologic appraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 275-284.
43. Yao SZ, Chen SQ, Xie HZ, Niu G, Chen YQ, Liu DQ et al. Analysis of 216 cases of total laparoscopic hysterectomy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2005;40: 595-597.
44. Villa G, Mabrouk M, Guerrini M, Mignemi G, Colleoni GG, Venturoli S, Seracchioli R. Uterine rupture in a primigravida with adenomyosis recently subjected to laparoscopic resection of rectovaginal endometriosis: case report. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15: 360-361.
45. Azziz R. Adenomyosis in pregnancy: A review. *J Reprod Med* 1986;31: 224-227.
46. Siegler AM. Hysterography and hysteroscopy of in infertile patient. *J Reprod Med* 1977;78: 143-148.

47. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19: 505-512.
48. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril* 2001;76: 588-594.
49. Koçak I., Yanık F, Üstün C. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of diffuse adenomyosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998;62: 293-294.
50. Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zakarian R, Aldis AE, Bret PM. Diffuse uterine adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology* 1995;197: 609-614.
51. Reinhold C, Tazafoli F, Wang L. imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod* 1998;4: 337-349.
52. Brosens JJ, Barker FG. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril* 1995;63: 1347-1349.
53. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod* 1998;4: 323-336.
54. Korczyński J, Sobkiewicz S. Adenomyosis. Diagnostic technique and treatment *Ginekol Pol* 2001;72: 317-521.
55. Tamaoka Y, Orikasa H, Sakakura K, Kamei K, Nagatani M, Ezawa S. Direct effect of danazol on endometria! hyperplasia in adenomyotic women: treatment with danazol containing intrauterine device. *Hum Cell* 2000;13: 127-133.

56. Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, Ando A, Miyasaka M, Yoshida M, Shawki OA. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000;74: 412-413.

57. Mori M, Yamasaki S, Masui F, Matsuda M, Sasabe H, Zhou YF. Suspension of development of experimentally induced uterine adenomyosis by a novel matrix metalloproteinase inhibitor, ONO-4817, in mice. *Exp Biol Med* 2001;226: 429-433.

58. Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin releasing hormone agonist and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chin Med J* 2000;113: 442-445.

59. Akira S, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis. *Med Sci Monit* 2009;15: 1-4.

60. Nezhat CH, Kane L, Abolfathian P, Nezhat CR. Successful pregnancy in a series of patients with adenomyosis, *Obstetrics & Gynecology* 2001;97: 4-22.

61. Strizhakov AN, Davydov AI. Myometrectomy—a method of choice for the therapy of adenomyosis patients in the reproductive period. *Akush Ginekol (Mosk)* 1995;5: 31-33.

62. Jha RC, Takahama J, Imaoka I, Korangy JS, Spies JB, Cooper C, Ascher S. Adenomyosis: MRI of uterus treated with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181: 851-856.

63. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12:49-56.

64. Demura M, Reierstad S, Innes JE, Bulun SE. Novel promoter I.8 and promoter usage in the CYP19 (Aromatase) gene. *Reprod Sci* 2008;15: 1044-1053.

65. Micheal MD, Micheal LF, Simpson ER. A CRE-like sequence that binds CREB and contributes to cAMP dependent regulation of the proximal promoter of the human aromatase P450 (CYP 19) gene. *Mol Cell Endocrinol* 1997;134: 147-156.

66. Micheal MD, Kilgore MW, Morohaski KI, Simpson ER, Ad4BP/SF-1 regulates cyclic AMP-Induced transcription from the proximal promoter (PII) of the human aromatase P450 (CYP 19) gene in the ovary. *J Biol Chem* 1995;270: 13561-13566.

67. Simpson ER, Mehendro MS, Means GD, Kilgore MW, Hinshelwood MM, Grahm-lorence S et al. Aromatase cytochrome P450 the enzyme responsible for oestrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994;15: 342-355.

68. Bulun SE, Price TM, Mahendro MS, Aitken J, Simpson ER, A link between breast cancer and local oestrogen biosynthesis suggested by quantification of breast adipose tissue Aromatase cytochrome P450 transcripts using competitive polymerase chain reaction after reverse transcription. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77: 1622-1628.

69. Bulun SE, Chen D, Lu M, Zhao H, Cheng Y, Demura M, Yilmaz B. Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;106: 81-96.

70. Yue W, Wang JP, Hamilton CR, Demers LM, Santen RJ. In situ aromatization enhances breast tumor oestradiol levels and cellular proliferation. *Cancer Res* 1998;58: 927-932.

71. Ishikawa H, Fencki V, Marsh EE, Yin P, Chen D, Cheng YH, Reisterd S, et al. CCAAT/enhancer binding protein beta regulates aromatase expression via multiple and novel cis-regulatory sequences in uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:981-991.

72. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE, Aromatase expression in endometriozis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 174-179.

73. Bulun SE, Simpson ER, Word RA, Demers LM. Expression of the CYP 19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78: 736-743.

74. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:493-502.

75. Tseng L, Mazella J, Funt MI, Mann WJ, Stone ML. Preliminary studies aromatase in human neoplastic endometrium, *Obstet Gynecol* 1984;63: 150-154.

76. Tseng L. Östrojen synthesis in human endometrial epithelial glands and stromal cells. *J Steroid Biochem* 1984;20: 877-881.

77. Taga S, Yoshida N, Sekiba K. Distribution and cyclic change of aromatase cytochrome P-450 activity in human uteri. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37: 741-745.

78. Cullen TS. Adenomyoma of uterus. Philadelphia: WB Saunders Co 1908.

79. Yamamoto T, Noguchi T, Tamura T, Kitawaki J, Okada H. Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 734-738.