

DERLEME / REVIEW  
**ADENOMİYOZİS**  
ADENOMYOSIS

Özlem GÜN ERYILMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Zekai Tahir Burak Hastanesi, Ankara

**ÖZ**

Adenomyozis, endometrial bez ve stromal yapıların, myometrium içine invazyonudur. Patofizyolojisi tam olarak aydınlanmamış olmakla birlikte, endometrium ve miyometrium arasındaki sınır bölgede meydana gelen hasarın, ektopik endometrial yerleşime neden olduğu ifade edilmektedir. Doğurganlık çağında ortaya çıkan adenomyozis, en sık menoraji ve dismenore ile kendini gösterir. Endometriozis ile birlikteliği, ortak mekanizmalara sahip olduklarını düşündürmektedir. Son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme kaydedilen ilerleme, tanıdaki başarıyı artırmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Adenomyozis, patofizyoloji, tedavi.

**ABSTRACT**

Adenomyosis is the benign invasion of endometrium into the myometrium. It is mostly observed in the women of reproductive ages. The most frequent symptoms are menorrhagia and dysmenorrhea. The close association of endometriosis and adenomyosis indicates that both entities share similar pathophysiological mechanisms. Recent progress in magnetic resonance imaging is related with increased diagnostic success.

**Keywords:** Adenomyosis, pathophysiology, treatment.

## GİRİŞ

Adenomyozis, endometrial bez ve stromal yapıların, myometrium içine invazyonudur. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, endometrium ve miyometrium arasındaki sınır bölgede meydana gelen hasarın, ek-topik endometrial yerleşime neden olduğu, beraberinde miyometrial hipertrofi ve hiperplaziyi uyardığı ifade edilmektedir (1). İlk olarak 1860 yılında Rokitansky tarafından gösterilen adenomyozis, uterusun genel olarak büyümesine neden olan, sık görülen fakat tanısında halen tartışmalar olan bir patolojidir (2).

## KLİNİK

Anormal uterin kanama (menoraji veya hipermenore) ve dismenore ile kendini gösteren adenomyozis, 40 -50 yaş arasındaki sıklığı ile dikkati çekmektedir. Diğer klinik belirtiler arasında, abdominal kramplar, karın şişliği, bel ağrısı, disparoni, bulantı, kusma ve menstrüel kanama sırasında büyük pıhtıların atılması sayılabilir. Pelvik muayenede, uterus genellikle yumuşaktır ve iridir, sıklıkla normal boyutunun 2-3 katına çıkabilir. Hastaların ortalama üçte birinde hiçbir klinik belirti yoktur.

## PATOFİZYOLOJİ

### 1. Endometriozis ile ilişki

Adenomyozis ve endometriozis ilişkisi sıkça tartışılan konulardan biridir. Endometriozis hastalarında yapılan manyetik rezonans görüntülemesi sonucunda, % 27 oranında adenomyozis ile birliktelik tespit edilmiştir. İnfertil olgularda ise bu oran % 70'e kadar çıkmıştır (3, 4). Başka bir çalışmada, şiddetli disparoni ve dismenoresi olan endometriozis hastalarında % 42.7 oranında adenomyozis belirlenmiştir (5). Retrograd menstürasyona neden olan uterin hiperperistaltizm, adenomyotik uteruslarda da gözlenmiştir. Tüm bu araştırmalar, endometriozis patofizyolojisi ile adenomyozis oluşumu arasında ortak mekanizmaların bulunabileceğini düşündürmektedir.

### 2. Gebelik ve Uterus Travması

Gebelik sayısı arttıkça adenomyozis sıklığı da belirgin olarak yükselir (6). Düşükler ve tekrarlayan küretajlar sonrasında, endometrial-miyometrial sınırdaki meydana gelen hasar, hiperestrogenik ortamın artırdığı peristaltik hareketler ile şiddetlenir ve miyometrium içine endometrial dokuların invajinasyonuna zemin hazırlar (7- 9).

Oksitosin reseptörleri ve adenomyozis ilişkisini inceleyen bir çalışmada, bu reseptörlerin normal uterus oranla adenomyotik uterusda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (10). Bu çalışmada, adenomyotik uterusda, kontraktilitenin kontrol edilemediği ve sonuçta disperistaltik hareketler ile ek-topik endometrial odakların geliştiği ifade edilmiştir. Endometrial travma dışında, gebelik ile ilişkili olarak derin plasental yerleşimin de, adenomyotik oluşumlara neden olabileceği ifade edilmiştir (11- 13). Öte yandan, gebelik ve adenomyozis ilişkisini desteklemeyen yayınlar da mevcuttur. Yenidoğan fare endometriumunda yapılan hasarın, adenomyozis oluşturmadığı gösterilmiştir (14).

Retrospektif yapılan başka bir çalışmada, daha önce yapılan sezaryen operasyonları, endometrial küretaj veya uterus vakum aspirasyon uygulamalarının, adenomyozis riskini arttırmadığı, sadece endometrial hiperplazi olgularında riski yükselttiği tespit edilmiştir (15).

Retrospektif yapılan başka bir çalışmada, daha önce yapılan sezaryen operasyonları, endometrial küretaj veya uterus vakum aspirasyon uygulamalarının, adenomyozis riskini arttırmadığı, sadece endometrial hiperplazi olgularında riski yükselttiği tespit edilmiştir (15).

### 3. Endometrial Yatkınlık

Endometriozise ait hücrelerin, normal yerleşimli uterus içi endometrial hücrelerden çok daha invazif olduğu çalışmalarla desteklenmiş bir gerçektir (16). Hücreler arası birleşmeyi sağlayan E-kaderin eksikliği veya matriks metalloproteinaz (MMP) enziminin etkisiyle miyometrial demetler arası birlikteliğin zayıflaması, invazyonu kolaylaştıran ve hızlandıran etkenlerdir (17, 18). Ayrıca, adenomyozis dokusunun invazyon gücünün normal endometriumunkinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Benzer şekilde, adenomyozise ait stromal hücrelerin, kolajen içine daha hızlı invaze olduğu tespit edilirken, miyositlerin, endometrial hücre invazyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir (20).

### 4. Miyometrial Yatkınlık

Adenomyozisteki düz kas hücreleri ile normal miyometrial düz kas hücrelerinin mikroskopik görünüşleri birbirinden farklıdır. Adenomyotik miyositlerde, hücre hipertrofisi gözlenirken,

aynı zamanda sitoplazmik, nükleer ve interselüler bağlantılarda, farklılıklar gösterilmiştir. Granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinin adenomiyoziste artmış olarak belirlenmesi, artmış protein sentezini ve beraberinde hücre hipertrofini ifade etmektedir (21).

Adenomyotik miyositlerin, invazyonu destekleyen işlevleri daha önce de ifade edilmişti (20). Bu konuda yapılan gen çalışmaları da adenomiyozise ait farklılıkları ortaya koymuştur. Hücre motilitesi, değişimi, apoptoz ve karsinogenezi kontrol eden WNT5A gen ürünleri adenomiyoziste anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (22). Bu genlerin down-regülasyonu ile endometrial invazyonun kolaylaştığı düşünülmüştür. Sinir büyüme faktörü (NGF), kemikle ilişkili sinir faktörü (BDNF), diğer nörotropin reseptörleri ve bunları kodlayan genlerin aşırı ekspresyonu da adenomyotik dokularda gösterilmiştir (23). Bu maddelerin, miyometrial hücrelerin, adenomyotik invazyona adaptasyonu artırdığı ifade edilmiştir (24).

### 5. Hormonal Anormallikler

Endometrium hormona duyarlı bir dokudur. Bu duyarlılık, adenomiyozis patolojisinde de etkindir. Adenomiyozis hastalarında, menstrüel kanada ölçülen östrojen değerlerinin, periferik kan ölçümlerinden fazla olması, lokal hiperöstrojeneminin, adenomiyozis fizyopatolojisinde rol oynadığını göstermiştir (25). Tamoksifen kullanan veya dietilstilbesterona (DES) maruz kalmış hastalarda adenomiyozisin daha sık görülmesi de, hiperöstrojenik etkiyi desteklemektedir (26-28).

Miyometrial hipertrofi ve hiperplazinin de lokal hiperöstrojenik ortamdan beslendiği ifade edilmektedir. Sıçanlara in utero veya neonatal dönemde tamoksifen ve DES verilmesi ile adenomyotik değişiklikler ve miyometrial dejenerasyon olduğu tespit edilirken, bu şekilde adenomiyozisin intrauterin başlayabilme ihtimali gösterilmiştir (23, 29). Hayvan çalışmaları hiperprolaktineminin adenomiyozis oluşumunda etkili olduğu göstermişse de, insan üzerinde böyle bir mekanizma tespit edilememiştir (30).

### 6. Lenfatik İnvazyon

Adenomyotik uterusun patolojik incelemele-

rinde, lenf damarları boyunca izole endometriotik nodüller izlenmiştir. İntra-miyometrial lenfatikler içinde endometrial dokuların gözlenmesi, lenfatik kanalların, invazyon ve yayılımında, malign hastalıklardakine benzer bir mekanizma ile etki gösterebileceğini düşündürmüştür (31).

### 7. Neoanjiogenez

Adenomyotik dokularda yeni damar oluşumlarının artışı, patofizyolojide ileri sürülen mekanizmalardan biridir. Çalışmalar arasında fikir birliği olmamakla birlikte, mikroskobik boyutta damar yoğunluğu artışının, MMP 5 ve 9 artışı ile paralel gittiğini gösteren yayınlar, parakrin etkilerin, hem yeni damar yapımını tetiklediğini hem damar invazyonunu kolaylaştırdığını göstermektedir (32). Adenomiyozis ile MMP ilişkisini gösteren daha ileri bir çalışmada, adenomyotik hasta grubunda, MMP-2 gen polimorfizmi tespit edilmiş ve invazyona izin verecek değişimlerin olabileceğine dikkat çekilmiştir (33).

### TANI

Endometrial ve iç miyometrial bileşkenin incelenmesine olanak sağlayan görüntüleme yöntemleri adenomiyozis tanısı için fikir verir. Kesin tanı ise patolojik inceleme sonucunda, miyometrium içindeki endometrial bezlerin ve stromal dokuların gözlenmesiyle konulur. Tanıda en sık kullanılan yöntemler, transvajinal ultrasonografi (TVS) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemidir. Histerosonografi ve transabdominal ultrasonografi, genellikle yetersiz duyarlılığa sahiptir, pratik kullanımda güven verici değildir ve zaman kaybettirici olabilir. Bilgisayarlı tomografi, yumuşak dokuların değerlendirmelerinden ziyade kemik dokunun incelenmesinde daha başarılı olduğu için, adenomiyozis tanısında etkili değildir.

### 1. Magnetik Rezonans İnceleme

Endometrium, iç miyometrium ve dış miyometrium MR incelemesinde farklı yoğunluk sinyalleri verir (34). Endometriumun miyometrium ile birleştiği yer, junctional zone (JZ), archimiyometrium, iç myometrium, endometrial-miyometrial interfaz, transizyonel bölge veya subendometrial miyometrium olarak adlandırılır ve MR incelemesinde asıl odaklanılan bölgedir. Normal bir

uterusta, JZ, MR incelemesinde düşük yoğunluklu miyometrial bant şeklinde gözlenirken, TVS'de yüksek rezolusyonlu subendometrial halo şeklinde izlenir (35, 36). Bu görüntünün nedeni yoğun su içeriği ve zengin kan damarları varlığı olabilir (37).

Adenomyozis olgularında JZ bölgesinde meydana gelen değişimler, basit kalınlaşma, nodüller dejenerasyon ve fokal adenomyoma şeklinde olabilir (**Şekil I**) (38). JZ kalınlığı ölçümlerinde, adenomyozis için belirlenmiş bir kesme değeri yoktur. Genellikle 5-12 mm arası normal kabul edilirken, >12 mm değerleri adenomyotik kalınlaşma olarak yorumlanır (39). Adenomyoma, yuvarlak veya oval şekilde, sınırları net olmayan, çoğu zaman arka duvara yerleşen intramural kitle görünümündedir. Bu özellikleri ile miyomdan ayırt edilebilir.

Şekil I: *Adenomyozisin manyetik rezonans inceleme görüntüsü.* Uterus büyük, posterior uterin duvar ve junctional zone kalınlaşmış (oklar arası), miyometrium içi dansite artışları mevcut (ok başları) (36).



## 2. Transvajinal ultrasonografi

Sonografik incelemede, adenomyozis, hipoekoik ve heterojenik miyometrium şeklinde görülür (**Şekil II**) (40). Hipoekoik alanlar, miyo-

Şekil II: *Adenomyozisin transvajinal ultrasonografi görüntüsü.* Uterus büyük, posterior miyometrium kalınlaşmış, endometrium ve miyometrium arasındaki sınır düzensizleşmiş (36).



metrial düz kas hücre hiperplazisini gösterirken, heterojenik alanlar da küçük, heterotropik endometrial dokunun yansımasıdır. Miyometrium içinde 5 mm'den daha küçük kistik görüntüler, genişlemiş endometrial bezlerin ve/veya kanama odaklarının belirtisidir. Bu kistik görünüm, hastaların % 50'sinden daha azında gözlenir. TVS bulguları içinde, genel olarak büyümüş uterus ve posterior duvar genişlemesi dikkati çeker. Genişlemiş posterior duvar içinde, düzensiz kistik boşluklarla birlikte, hipoekojen miyometrial görünüm mevcuttur. Endometrium ile miyometrium arası geçiş, bazı bölgelerde netliğini kaybetmiştir (41). Adenomyozis tanısında TVS duyarlılığı % 80-86 ve özgünlüğü % 50-96 arasında değişebilir (42).

Ultrasonografinin etkinliğini artırmak amacıyla, Doppler çalışmaları da yapılmıştır (43). Özellikle leiomyom ayırıcı tanısında, Doppler ultrasonografinin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır. Adenomyomların % 87'sinde, vaskülarizasyonun, kitle içinde ve çevresinde gelişigüzel dağıldığı gözlenirken, leiomyomda bu dağılımın kitlenin çevresinde odaklandığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada, adenomyomlarda pulsatilite indeksi >1.17 tespit edilirken, bu değer leiomyomlarda <1.17 olarak ölçülmüştür.

## ADENOMYOZİS ve İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Endometriozis ve adenomyozis arasındaki ilişkinin belirlenmesini takiben, adenomyozisin, infertiliteye yol açabileceği düşüncesi destek kazanmıştır (44, 45). Disperistaltik uterus kasılmalarının, spermin utero-tubal transportunda bozulmalara yol açtığı ifade edilmiştir. Bu durum, histerosalpingografi ile nesnel olarak gösterilmiştir (44).

İn vitro fertilizasyon (IVF) hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, adenomyozis saptanan olguların abortus oranları, adenomyozis bulunmayan olguların abortus oranlarından anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (46). Benzer bir çalışmada, adenomyozis belirlenen IVF hastalarında implantasyon başarısızlığının arttığı tespit edilmiştir (47).

## TEDAVİ

Tedavi ilkeleri, klinik belirtilere ve infertilite varlığına göre değişir.



## 1. Tıbbi Tedavi

Tıbbi tedavide amaç, ektopik endometriozis odaklarının büyümesini ve etkinliğini durdurmaktır. Bu amaçla kullanılan ajanlar, **Tablo I**'de özetlenmiştir. Çoğu zaman, tıbbi tedavi sonrasında, klinik belirtiler yeniden oluştuğu için hasta memnuniyetine ulaşmak mümkün olmaz. Bu nedenle, cerrahi yöntemler, hastalar tarafından daha sık talep edilir.

Tablo I. Adenomyoziste kullanılan medikal tedaviler ve etki mekanizmaları (36).

Medikal uygulama	Mekanizma	Etki
Non-steroidal anti inflammatuar ilaçlar	Ağrı ile ilgili sitokin salınımını baskılar.	Belirtiler azalır.
Oral kontraseptifler	Endometrial doku desidualizasyonu ve atrofi	Belirtiler azalır.
GnRH agonisti	Hipofiz-over aks down regülasyonu ve hipöstrojenizm	Belirtiler azalır ve hastalıklı doku küçülür.
Aromatoz inhibitörleri	Östrojen sentezinin baskılanması	Belirtiler azalır.
GnRH antagonistleri	GnRH reseptör blokajı	Hastalıklı doku küçülür.
Progesteron antagonistleri	Anti-progesteron etki	Hastalıklı doku küçülür.
Selektif progesteron reseptör modulatorları	Östrojen bağımlı endometrium kalınlaşmasını baskılar	Belirtiler azalır.
Levonorgestrel salınan intrauterin sistemler	Endometrial doku desidualizasyonu ve atrofi	Belirtiler azalır.
Androjenler	Steroidogenez baskılanması	Belirtiler azalır.
Anjiogenez inhibitörleri	Deneysel	Deneysel

Gonadotropin Releasing Hormone Analogları (GnRH-a), özellikle diffüz adenomyozisin tedavisinde etkilidir. Imaoka ve arkadaşlarının 6 ay süre ile uyguladıkları GnRH-a tedavisinde, miyometrial JZ kalınlığı ve asimetrik adenomyozis odakları anlamlı şekilde gerilemiştir (48).

**2. Levonorgestrel Salınlı İntrauterin Sistemler**, endometrial desidualizasyon ve takip eden atrofi sayesinde adenomyozisteki menorajiyi tedavi eder. Levonorgestrel ile estrogen reseptörleri azalır, uterus boyutları küçülür ve kontraktilite düzeni normale döner (49). Uterusun küçülmesi, menorajiyi düzelttiği gibi dismenoreye de olumlu etkide bulunur. Prostaglandin sentezinin progesterin etkisi ile baskılanması, dismenorenin düzelmesini sağlayan diğer bir etkidir.

**3. Uterin Arter Embolizasyonu**, adenomyozis ile ilişkili klinik belirtilerin gerilemesi ve uterus boyutunun küçülmesi yönünde oldukça etkili bir yöntemdir. Özellikle menoraji ve dismenorenin giderilmesinde kayda değer sonuçlar elde edilmiştir. Embolizasyon sonrası yapılan MRI ölçümleri, uterus boyutlarındaki küçülmenin anlamlı sonuçlarını göstermiştir (50). Benzer

bir çalışma; uterin arter embolizasyonu yapılan hastaların 12 aylık takibi sonucunda, klinik belirtilerin % 92 oranında gerilediğini göstermiştir (51).

**4. Endometrial Ablasyon**, endometrial dokunun tahrip edilerek, fonksiyonel kanamaya neden olan doku hacminin azaltılmasıdır. Öncesinde, sonohisterografi veya histeroskopi ile uterin kavite değerlendirilmeli, şüpheli polip, miyom veya malignansi ekarte edilmelidir. Medikal tedavilerin çeşitlenmesi, yaygınlaşması ve ablasyon sonrası histerektomi ihtiyacının, adenomyosis hastalarında daha fazla olması nedeniyle, ablatif uygulamalar son yıllarda azalmıştır (52).

**5. Histerektomi**, şiddetli klinik belirtileri olan ve doğurganlığını tamamlamış bulunan hastalarda tercih edilir. Mümkünse minimal cerrahi yöntemler kullanılmalıdır. Overlerin bırakılması, menopoza bağlı vazomotor ve ürogenital belirtileri geciktirmek adına tavsiye edilmektedir.

## SONUÇ

Adenomyozis, semptomları, infertilite ile ilgisi ve cerrahi tedavi gereksinimi nedeni ile kadın doğum pratiğinde, önemini korumaktadır. Nedeni halen tam olarak anlaşılabilen adenomyozis, reproduktif yaşlarda daha sık görülmesinden dolayı, fertilitiyi koruma uygulamalarının odağındadır. Bu amaçla, histerektomiye alternatif medikal tedavilerin araştırılmasına ve geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. Hum Reprod Update 2012;18(4):374–92.
2. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, et al. An update on adenomyosis Diagnostic and Interventional Imaging (2013) 94, 3—25.
3. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod 2006;21(4):1101–2.
4. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. Hum Reprod 2005;20(8):2309–16.

- 5.** Gonzalez M, de Mattos L, Goncalves M, et al. Patients with adenomyosis are more likely to have deep endometriosis. *Gynecol Surg* 2012; <http://dx.doi.org/10.1007/s10397-012-0746-4>.
- 6.** Li X, Liu X, Guo SW. J. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):485-94.
- 7.** Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(4):529–38.
- 8.** 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(3):543–4.
- 9.** Parkar W, Meekins JW, Nicol A. Adenomyosis following endometrial resection: a retrospective study. *J Obstet Gynecol* 1998;18(6):564-5.
- 10.** Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril* 2010;94(7):2541–6.
- 11.** Juang C-M, Chou P, Yen M-S, Twu N-F, Horng H-C, Hsu W-L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *Brit J Obstet Gynaecol* 2007;114(2):165–9.
- 12.** Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009;91(2):325–30.
- 13.** Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009;24(9):2341-7.
- 14.** Mehaseb MK, Bell SC, Habiba MA. Neonatal administration of tamoxifen causes disruption of myometrial development but not adenomyosis in the C57/BL6J mouse. *Reproduction* 2010;139(6):1067–75.
- 15.** Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod* 2001;16(11):2418–21.
- 16.** Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online* 2012;24(5):496–502.
- 17.** Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *Am J Pathol* 1997;150(2):461–7.
- 18.** Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003;9(2):139–47.
- 19.** Benagiano G, Brosens I. The endometrium in adenomyosis. *Women's Health* 2012;8(3):301–18.
- 20.** Mehaseb MK, Taylor AH, Pringle JH, Bell SC, Habiba M. Enhanced invasion of stromal cells from adenomyosis in a three-dimensional coculture model is augmented by the presence of myocytes from affected uteri. *Fertil Steril* 2010;94(7):2547–51.
- 21.** Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril* 2010;93(7):2130–6.
- 22.** Mehaseb MK, Taylor A, Habiba M. Gene expression profiling of adenomyotic uteri identifies defects in both the inner and outer myometrium. 11th World Congress on Endometriosis. Montpellier, France, 2011:355.
- 23.** Green AR, Edwards RE, Greaves P, White IN. Comparison of the effect of oestradiol, tamoxifen and raloxifene on nerve growth factor- $\alpha$  expression in specific neonatal mouse uterine cell types using laser capture microdissection. *J Mol Endocrinol* 2003;30(1):1–11.
- 24.** Taylor AH, Hawes MP, Kalathy V, Abbas MS, Mehaseb MK, Habiba MA. Differential regulation of the neurotrophins, NGF and BDNF, and their receptors in the myometrium of women affected by adenomyosis. *Endocrine Abstracts, Society for Endocrinology.* Birmingham, 2011;25:P117(Abstract).
- 25.** Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989;41(11):1849–50.
- 26.** Ezaki K, Motoyama H, Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. *Obstet Gynecol* 2001;98 (5 Pt 1):815–9.
- 27.** Greaves P, White IN. Experimental adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(4):503–10.
- 28.** Kawahara R, Matsuda M, Mori T. Increase in the number of integrin $\beta$ 1-immunoreactive monocyte-lineage cells in experimentally-induced adenomyosis in mice. *Life Sci.* 2003;73(7):907-16.
- 29.** Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, Bardis N, Balinakis P, Anaf V. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2):113-8.
- 30.** Li T, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62(4):229–35.
- 31.** Moreira L, de Carvalho EC, Caldas-Bussiere MC. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase. *Vet Res Commun* 2011;35(5):261-9.

- 32.** Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *Am J Roentgenol* 1983;141(6):1119–28.
- 33.** Zhang Y, Zhou L, Li TC, Duan H, Yu P, Wang HY. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1469-77.
- 34.** Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2000;15(1):76–82.
- 35.** Mehaseb MK, Bell SC, Brown L, Pringle JH, Habiba M. Phenotypic characterisation of the inner and outer myometrium in normal and adenomyotic uteri. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71(4):217–24.
- 36.** Reuter KL. Overview Imaging adenomyosis. *emedicine. medscape.com/article/405260-overview-imaging-adenomyosis.*
- 37.** Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(2):206-11.
- 38.** Chopra S, Lev-Toaff AS, Ors F, Bergin D. Adenomyosis: Common and Uncommon Manifestations on Sonography and Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med* 2006;25(5):617–27.
- 39.** Piketty M, Chopin N, Dousset B, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* 2008;24(3):602-7.
- 40.** Reeves MF, Goldstein RB, Jones KD. Communication of adenomyosis with the endometrial cavity: visualization with saline-infusion sonohysterography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):115—9.
- 41.** Chiang CH, Chang MY, Hsu JJ. Tumor vascular pattern and blood flow impedance in the differential diagnosis of leiomyoma and adenomyosis by color Doppler sonography. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(5):268-75.
- 42.** Kissler S, Hamscho N, Zangos S, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis – a cause for infertility. *Brit Obstet Gynaecol* 2006;113(8):902-8.
- 43.** Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human Reproduction* 2005;20(8):2309–16.
- 44.** Chiang CH, Chang MY, Shiao CS, Hou HC, Hsieh T 'ST, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *Assist Reprod Genet* 1996;16(7):369–72.
- 45.** Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *Obstet Gynaeco Res* 2010;36(3):611-8.
- 46.** Imaoka I, Ascher SM, Sugimura K. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J Magn Reson Imaging* 2002;15(3):285–90.
- 47.** Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best practice and research. Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(4):603–16.
- 48.** Kim MD, Won JW, Lee DY, Ahn CS. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids. *Clin Radiol* 2004;59(6):520–6.
- 49.** Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging *Am J Roentgenol* 2001;177(2):297–302.
- 50.** Riley KA, Davies MF, Harkins GJ. Characteristics of patients undergoing hysterectomy for failed endometrial ablation. *JSLs* 2013;17(4):503-7.