



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ  
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

***«Επίδραση της χορήγησης GnRH αγωνιστών στο ωοθηκικό περιβάλλον και τη γονιμότητα γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση» .***

**Γρηγόριος Α. Χατζόπουλος**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**  
**ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

*«Επίδραση της χορήγησης GnRH αγωνιστών στο ωθητικό περιβάλλον και τη γονιμότητα γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση» .*

Γρηγόριος Α. Χατζόπουλος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

(Νομική Κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)





Ημερομηνία αίτησης του κ. Κατζόπουλου Γρηγορίου: 1-10-2007

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 626<sup>9</sup>/22-1-2008

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Γεωργίου Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 28-2-2008

*«Επίδραση της χορήγησης GnRH αγωνιστών στο ωθητικό περιβάλλον και τη γονιμότητα γυναικών που πάσχουν από ενδομητρίωση»*

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 914<sup>9</sup>/3-3-2020**

<b>Αντωνιάκης Γεώργιος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών
<b>Γεωργίου Ιωάννης</b>	Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Παρασκευαΐδης Ευάγγελος,</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Πασχόπουλος Μηνάς</b>	Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Σοφικίτης Νικόλαος,</b>	Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Κατώνης Απόστολος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Πατρών

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 13-3-2020

Ιωάννινα 24-3-2020

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**Άννα Μπατιστάτου**

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας





*Εξαιρετικά Αφιερωμένο*

*Στον εκλιπόντα Πατέρα μου .*

*Στη Μητέρα μου.*

*Στην οικογένεια μου .*

## Πρόλογος

Η ενδομητρίωση αφορά περίπου το 20-40% των γυναικών με προβλήματα υπογονιμότητας. Ακόμη και σε ήπιες περιπτώσεις ενδομητρίωσης έχουν αποδειχθεί άμεσες αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη και τη γονιμοποίηση των ωοκυττάρων, καθώς και στα ποσοστά εμφύτευσης IR και κύησης PR . Σε περιπτώσεις ήπιας ενδομητρίωσης, οι παράγοντες που πιθανά μεσολαβούν διαταράσσοντας τη γονιμότητα των γυναικών περιλαμβάνουν την τοπική παρακρινική δράση των ιντερλευκινών ή άλλων κυτοκινών, τη μεταβολή στη φλεγμονώδη απόκριση ή αυτοάνοσους παράγοντες.Εντούτοις, ο μηχανισμός με τον οποίο η ενδομητρίωση βλάπτει τη γονιμότητα δεν έχει πλήρως καθοριστεί.

Οι κυτοκίνες συνιστούν διαμεσολαβητές της ενδοκυτταρικής επικοινωνίας συμμετέχοντας στις ενδομήτριες-περιτοναϊκές αλληλεπιδράσεις. Το περιτοναϊκό υγρό, το περιτόναιο και οι περιτοναϊκές ενδομητρωσικές βλάβες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, προστατεύοντας από τις περισσότερες φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλούνται από έκτοπα κύτταρα του ενδομητρίου .

Σε ασθενείς με ενδομητρίωση, η πυελική κοιλότητα περιέχει αυξημένο αριθμό υπερδραστικοποιημένων μακροφάγων, τα οποία παράγουν κυτοκίνες που μπορεί να έχουν επιβλαβή επίδραση στα ωοθυλάκια και τα ωκύτταρα ή να οδηγήσουν σε ένα περιβάλλον ακατάλληλο για τη γονιμοποίηση. Επιπλέον, οι ενδομητρωσικές βλάβες παράγουν διαφορετικές κυτοκίνες όπως ιντερλευκίνη, IL-1, IL-6, IL-8 και παράγοντα νέκρωσης όγκων -α (TNF-α) .

Το γεγονός ότι το υγρό των ωοθυλακίων των γυναικών χωρίς ενδομητρίωση περιέχει κυτοκίνες σε υψηλότερες συγκεντρώσεις από ότι στο περιφερικό αίμα, αποδεικνύει τη σημασία τους για την ανοσολογική ρύθμιση της λειτουργίας της ωοθήκης , για την ωορρηξία , για την ποιότητα των ωοκυττάρων , για την προετοιμασία του ενδομητρίου για την εμφύτευση του εμβρύου και για την διατήρηση της κύησης .

Οι μεταβολές στα επίπεδα κυτοκινών μπορεί να αποτελούν σοβαρή αιτία για αποτυχία επίτευξης κύησης ή για πρόωμη αυτόματη αποβολή, ακόμη και σε διαδικασίες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Μια αποτελεσματική θεραπεία για τη συμπτωματική ενδομητρίωση είναι η χορήγηση αγωνιστών Εκλυτικής Ορμόνης Γοναδοτροπινών (GnRH-a) . Η συνεχής έκθεση σε GnRH-a καταλήγει σε μείωση των επιπέδων γοναδοτροπίνης κυκλοφορούντος ορού και σε αναστολή της παραγωγής ορμονών των ωθηκών.

Οι αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών GnRH-a έχουν χρησιμοποιηθεί επί μακρόν για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Ωστόσο, η θεραπεία με GnRH-a, έχει χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.

Εκτιμάται ότι η μακροχρόνια χρήση μιας θεραπείας απευαισθητοποίησης της υπόφυσης μπορεί να μειώνει την απάντηση των ωθηκών στις γοναδοτροπίνες και έτσι να επηρεάζει τα ποσοστά επιτυχίας των προσπαθειών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Συνεπώς η χρήση GnRH-a , πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση σε ασθενείς με μέτρια ενδομητρίωση αποτελεί ακόμη πεδίο επιστημονικής αντιπαράθεσης.

Στην παρούσα μελέτη, ερευνήσαμε τα αποτελέσματα της χορήγησης GnRH-a, μετά από τη λαπαροσκόπηση , σε γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση που υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση και εμβρυομεταφορά

( IVF-ET) . Δεδομένου ότι η GnRH-a μειώνει τη συγκέντρωση κυτοκινών στον ορό και το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση, υποθέτουμε ότι η GnRH-a μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση κυτοκινών στο ωοθυλακικό υγρό και αυτή η δράση μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα των ωοκυττάρων και την γονιμότητα αυτών των γυναικών.

## ***Ευχαριστίες***

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόθερμα όλους , όσους με βοήθησαν με οποιοδήποτε τρόπο, για την ολοκλήρωση της Διδακτορικής μου Διατριβής.

Ειδικότερα τον Αναπληρωτή Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Πατρών κο Απόστολο Καπώνη , ο οποίος ήταν αρωγός σε όλο αυτό το μακρύ δρόμο μέχρι την ολοκλήρωση αυτής της μελέτης.Χωρίς τη συνδρομή του και καθοδήγηση του δε θα είχε ολοκληρωθεί η παρούσα μελέτη.

Τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
κο Ευάγγελο Παρασκευαΐδη,

Τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

κο Ζηκόπουλο Κωνσταντίνο,

Τον Καθηγητή Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κο Ιωάννη Γεωργίου.

Τον Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

κο Μηνά Πασχόπουλο για τις συμβουλές του και τη συνεχόμενη στήριξή του σε αυτό το μακρύ δρόμο.



## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	24
1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	25
1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ	25
1.1.1 Λατρεία της θεάς της γονιμότητας	32
1.2 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	34
1.2.1 Η ιστορία της εξωσωματικής γονιμοποίησης 1961-2010	36
1.3 ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	42
1.3.1 Ορισμοί	42
1.3.2 Δείκτες	42

1.3.3 Τα ποσοστά (ή συντελεστές) γονιμότητας αναλόγως της ηλικίας της μητέρας	44
1.3.4 Πίνακας γονιμότητας	50
1.3.5 Η συγχρονική και διαγενεακή προσέγγιση της γονιμότητας	52
1.3.6 Η έννοια της μέσης γενεάς	54
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 <sup>ο</sup>	62
2. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	63
2.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	63
2.2 Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ	64
2.3 ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	65
2.3.1 Σαλπιγγικός παράγοντας	66
2.3.2 Παράγοντας σχετικός με τη μήτρα	66
2.3.2.1 Κύτταρα και ουσίες που συμβάλλουν στη λειτουργικότητα του ενδομητρίου	67
Ο ρόλος των λευκοκυττάρων του ενδομητρίου	67
Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών στο ενδομήτριο	68
Υποδεκτικό και ανθεκτικό ενδομήτριο στην εμφύτευση	69
Ουσίες που μετατρέπουν το εκκριτικό ενδομήτριο σε υποδεκτικό («παράθυρο εμφύτευσης»)	71
Ουσίες που μετατρέπουν το εκκριτικό ενδομήτριο σε ανθεκτικό	72
Σχετικός με την ενδομητρική αιμορραγία παράγοντας	73
2.3.3 Ωοθηκικός παράγοντας	74
2.3.4 Διαταραχές της εμμήνου ρύσης	74
2.3.5. Ο παράγοντας Ενδομητρίωση	74
2.3.5.1 Αίτια και συνέπειες της ενδομητρίωσης	76
1. Μηχανική παρεμπόδιση	76
2. Γενετική προδιάθεση	78

3. Ενδοκρινικοί παράγοντες	78
α) Ο Υποθαλαμοϋποφυσιακός άξονας	79
β) Το Ωοθυλάκιο	79
γ) Το Ωάριο	81
δ) Το Ωχροό Σωμάτιο	81
4. Δυσπαρεΰνεια	83
5. Αυτόματες εκτρώσεις	83
6. Ελαττωμένο ποσοστό εμφύτευσης	84
2.3.5.2 Επιπολασμός και Επιδημιολογικοί παράγοντες της ενδομητρίωσης	84
2.3.5.3 Παθογένεια	85
2.3.5.4 Ωοθηκικά στεροειδή και ενδομητρίωση	89
2.3.5.5 Παρακρινείς παράγοντες και ενδομητρίωση	90
2.3.5.6 Matrix Metalloproteinases και ενδομητρίωση	92
2.3.5.7 Κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες	93
2.3.5.8 CA-125 αντιγόνο	97
2.3.5.9 Το περιτοναϊκό περιβάλλον στην ενδομητρίωση	98
1. Χαρακτηριστικά του περιτοναϊκού υγρού	100
α) Ποσότητα	100
β) Κυτταρικά στοιχεία του περιτοναϊκού υγρού	101
γ) Διαλυτοί παράγοντες	108
2. Επίδραση του ΠΥ στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην επιβίωση του σπέρματος	109
3. Επίδραση του ΠΥ στην αλληλεπίδραση σπέρματος-ωαρίου.	111
4. Επίδραση του PF στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη	111
5. Προσταγλανδίνες και παράγωγα του περιτοναϊκού υγρού	113
6. Λειτουργικές επιπλοκές	117
7. Θεραπευτικές επιπλοκές	119

2.3.5.10 Ανοσολογική προσέγγιση της ενδομητρίωσης	120
1. Διαταραχή της ανοσοποιητικής ανοχής	121
2. Μεταβολές της χημικής ανοσίας στην ενδομητρίωση	122
3. Μεταβολές της κυτταρικής ανοσίας στην ενδομητρίωση	122
4. Ο ρόλος του ανοσολογικού συστήματος στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης	123
5. Ο ρόλος των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης στην παθογένεση της ενδομητρίωσης	126
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	132
3. ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ - ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	133
3.1 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	134
3.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	135
3.2.1 Όγκος υγρού και κυτταρικά στοιχεία	136
3.2.2 Πηγές των κυτοκινών	138
3.2.3 Εξέλιξη και Διήθηση	140
3.2.4 Αγγειογένεση	153
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	157
4. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	158
4.1 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΚΑΙ ΗΠΙΑΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	159
4.1.1 Φαρμακευτική θεραπεία	159
4.1.2 Χειρουργική θεραπεία	161
4.1.3 Μετεγχειρητική αντιμετώπιση	162
4.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	162

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5	164
5. ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	165
5.1 ART (ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES): ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ	166
5.1.1 IVF (In Vitro Fertilization)	166
5.1.1.1 Ενδείξεις για εξωσωματική γονιμοποίηση	166
5.1.1.2 Στάδια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης	167
5.1.2 ICSI (Intracytoplasmic sperm injection)	168
5.1.3 Άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής	170
5.2 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS (PGD)	170
5.2.1 Ενδείξεις για PGD	171
5.2.2.Τεχνικές λήψης υλικού για PGD	171
5.2.3 Τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του γενετικού υλικού που λαμβάνεται :	172
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6	173
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	174
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7	176
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	177
ΤΙΤΛΟΣ	178
A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	179
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	181
Γ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	187
Γ.1 Σχεδιασμός μελέτης	187

Γ.2 Πρωτόκολλο διέγερσης	189
Γ.3 Δειγματοληψία ωοθυλακικού υγρού, ωοληψία και Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF)	190
Γ.4 Ταξινόμηση και μεταφορά εμβρύων	191
Γ.5 Μέτρηση κυτοκινών	191
Γ.6 Στατιστική ανάλυση	192
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	193
Δ.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης	193
Δ.2 Συγκέντρωση κυτοκινών	193
Δ.3 Ποσοστό γονιμοποίησης, ποσοστό κύησης και ποιότητα εμβρύων	194
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	196
ΣΤ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ	203
Ζ. ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ	204

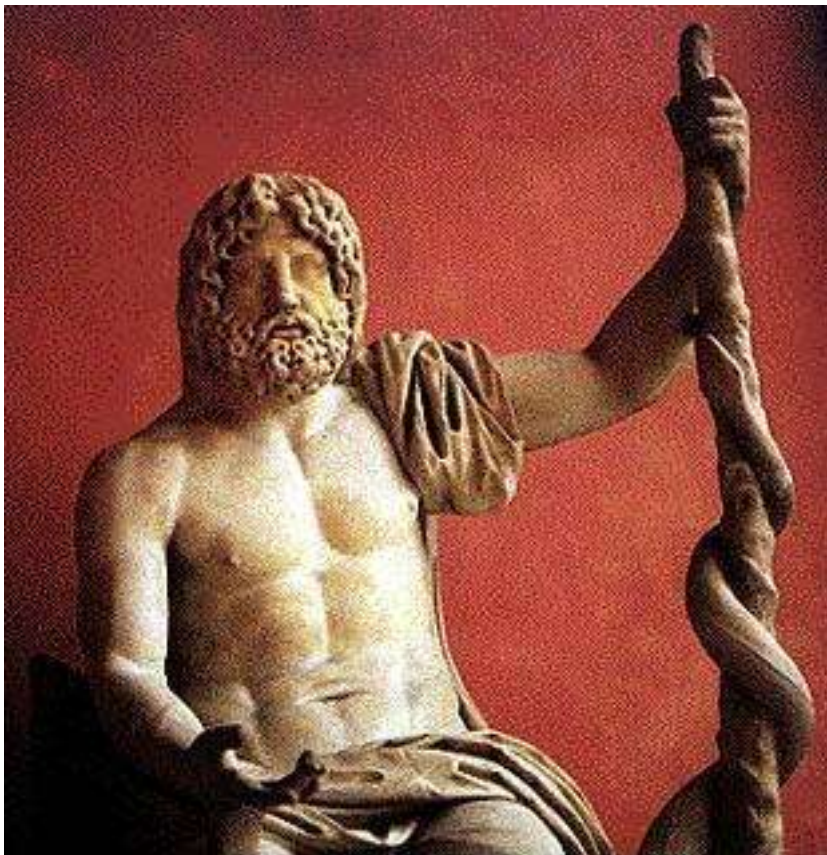
## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1**

# 1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ - ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

## 1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Ιατρική είναι η επιστήμη που ασχολείται με την έρευνα και την εφαρμογή μεθόδων και τεχνικών για την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία των ασθενειών του ανθρώπου. Θεωρείται μια από τις αρχαιότερες των πρακτικών επιστημών, έχοντας τις πρώτες της εφαρμογές στις απαρχές της ίδιας της ανθρώπινης κοινωνίας.



Εικόνα 1. Ασκληπιός. Θεός της Ιατρικής και της Υγείας.

Στην αρχαία Ελλάδα ο θεός της ιατρικής και της υγείας ήταν ο Ασκληπιός. Κατά τη μυθολογία, ο Ασκληπιός ήταν υιός του θεού Απόλλωνα και της Κορωνίδας, κόρης του βασιλιά της Θεσσαλίας, Φλεγύα. Όταν η Κορωνίδα ήταν έγκυος, περιμένοντας το παιδί του Απόλλωνα, ερωτεύτηκε και παντρεύτηκε έναν θνητό, τον Ισχύ. Ο



Απόλλων οργίστηκε με αυτό και διέταξε την αδελφή του, την θεά Άρτεμη, να σκοτώσει την Κορωνίδα, όπως και έγινε. Ενώ το νεκρό σώμα της Κορωνίδας καιγόταν ο Απόλλων έβγαλε το μωρό από την κοιλιά της και το έδωσε στον Κένταυρο Χείρωνα να το μεγαλώσει. Ο Χείρωνας έμαθε στον Ασκληπιό ιατρική και κυνήγι. Το ιερό του ζώο ήταν το φίδι και το σύμβολο του ήταν ένα ραβδί. Στην ελληνική μυθολογία υπήρχε και το πρόσωπο του Μαχάονα. Ήταν ο υιός του θεού Ασκληπιού και της Ηπιόνης και προστάτης των ιατρών. Σήμερα, κανένας ιατρός στην Ελλάδα δεν τον γνωρίζει! Ο Μαχάων συμμετείχε, κατά τον Όμηρο, στον τρωικό πόλεμο και φρόντιζε τους τραυματίες και ασθενείς των Ελλήνων (Αχαιών) [1].

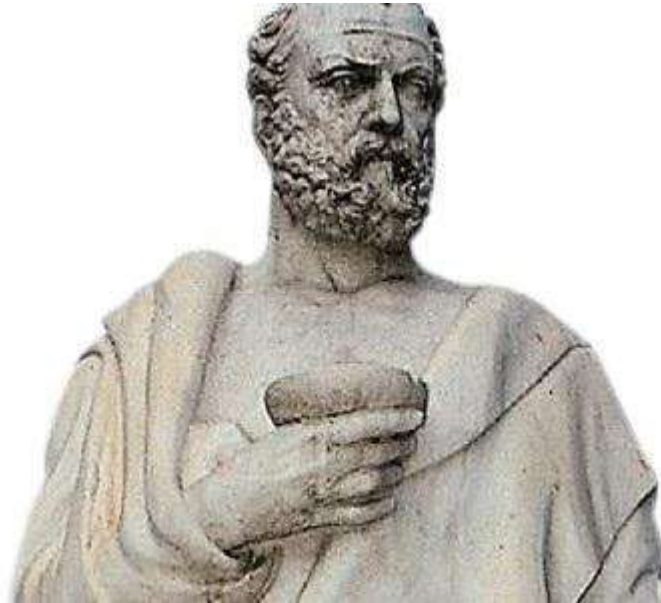
Ο πρώτος που θεμελίωσε την ιατρική ήταν ο φιλόσοφος (μαθητής του Πυθαγόρα) Αλκμαίων (τέλος 6ου – αρχές 5ου αιώνα π.Χ.) από τον Κρότωνα, ελληνική αποικία της Κάτω Ιταλίας. Πρώτος υποστήριξε ότι ο εγκέφαλος είναι το κέντρο των αισθήσεων και των οργανικών λειτουργιών. Ο Αλκμαίων έγραψε το πρώτο ιατρικό βιβλίο: το «Περί Φύσεως» (συνηθισμένος τίτλος για τους παλαιότερους φιλοσόφους). Ο Αλκμαίων, εκτός των άλλων, περιέγραψε το οπτικό νεύρο και την ευσταχιανή σάλπιγγα στο ους. Επίσης, επινόησε χειρουργικά εργαλεία και έκανε χειρουργικές επεμβάσεις στον εγκέφαλο. Ο Χαλκίδιος χαρακτηρίζει τον Αλκμαίων ως πατέρα της ανατομίας, ενώ άλλοι τον χαρακτηρίζουν ως πατέρα της ιατρικής. Ο γράφων τον χαρακτηρίζει παππού της ιατρικής! Ο Αλκμαίων θεμελίωσε την ιατρική, ενώ αργότερα ο Ιπποκράτης την ανήγαγε σε επιστήμη.

Σημαντική είναι και η συμβολή του Εμπεδοκλή στην ιατρική. Ο Εμπεδοκλής (494 – 434 π.Χ.) ήταν από τον Ακράγαντα (ελληνική αποικία της Σικελίας). Ασχολήθηκε με την φυσική, την μουσική και την ιατρική. Στην ιατρική ήταν ο πρώτος που μίλησε για την ανάπτυξη του ανθρώπινου οργανισμού. Είπε πως τα όργανα του ανθρώπου, από την γέννησή του, υφίστανται μια διαδικασία κατά την οποία αναπτύσσονται προοδευτικά και τελειοποιούνται – όπως συμβαίνει γενικά με όλους τους ιστούς του ανθρωπίνου σώματος.

---

[1] Φωτίου Κ. Η Ιατρική στην Αρχαία Ελλάδα. ΕΛΕΥΘΩ 2004; 2(9): 71-82.

Επίσης, σημαντική ήταν και η συμβολή του Διογένη του Απολλωνιάτη (από την Απολλωνία της Κρήτης) που ήταν φιλόσοφος του 5ου αιώνα π.Χ. Ο Διογένης έζησε στην Αθήνα ως ιατρός. Πιθανότατα προχώρησε σε ανατομές σε πτώματα, δεδομένου ότι περιγράφει ανατομικά το κυκλοφορικό σύστημα του ανθρώπου. Στο Ασκληπιείο της Κω, πριν τον Ιπποκράτη, μεγάλος ιατρός ήταν ο Αίνειος (6ος – 5ος αιώνας π.Χ.) [2].



Εικόνα 2. Ιπποκράτης. Ο πατέρας της Ιατρικής.

**Ο Ιπποκράτης (460 – 377 π.Χ.) είναι ο πατέρας της ιατρικής.** Έζησε στο νησί Κω. Ο πατέρας του ήταν ιερέας στο Ασκληπιείο της Κω όπου συνέρρεαν ασθενείς από όλες τις περιοχές της χώρας. Κατά τον Ιπποκράτη η αιτία της ασθένειας βρίσκεται στον ίδιο τον άρρωστο και ο ιατρός χρειάζεται να τον εξετάσει ενδελεχώς για να την βρει. Ο Ιπποκράτης θεμελίωσε την κλινική εξέταση του ασθενή (επισκόπηση, επίκρουση, ψηλάφηση, ακρόαση – με το αυτί τότε) και προχώρησε σε καινοτόμες μεθόδους θεραπείας με βότανα, αφεψήματα κτλ. Ο Ιπποκράτης ασχολήθηκε και με την ανατομία. Επίσης, επινόησε ειδικά χειρουργικά εργαλεία και προχώρησε σε δύσκολες χειρουργικές επεμβάσεις. Τέτοιες ήταν η διάνοιξη του

---

<sup>2]</sup> Λασκαράτος Ι. Ιστορία της Ιατρικής. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα, 2012: 102-147.

θώρακα (θωρακοτομή), ο τρυπανισμός του κρανίου (για εγκεφαλικό οίδημα ή όγκο) κ.α. Τα χειρουργικά εργαλεία που χρησιμοποιούσε ήταν νυστέρια, λαβίδες, ενδοσκοπία (!), κρανιακά εργαλεία για τις επεμβάσεις στο κρανίο, εμβρυουλκοί για τον τοκετό και πολλά άλλα εργαλεία [3].

Ο Ιπποκράτης έγραψε και τον περίφημο όρκο στον οποίο ακόμα και σήμερα ορκίζονται οι απόφοιτοι όλων των ιατρικών σχολών του πλανήτη. Μεταξύ των άλλων ο όρκος λέει: «...Θα συνιστώ στους αρρώστους μου την δίαιτα που η επιστήμη και η κρίση μου θεωρεί σωστότερη και θα διώξω από αυτούς κάθε βλάβη και επιζήμια τροφή. Ποτέ δεν θα τους δώσω δηλητήριο (βλ. σήμερα ευθανασία), ούτε θα τους δώσω λανθασμένες συμβουλές (βλ. σήμερα ιατρικά σφάλματα και ιατρική αμέλεια). Επίσης, δεν θα εμποδίσω τις γυναίκες να συλλάβουν (στην αρχαία Ελλάδα η οικογένεια και τα παιδιά ήταν κάτι ιερό) και δεν θα τις βοηθήσω να κάνουν έκτρωση (βλ. σήμερα ανεπιθύμητες εγκυμοσύνες και αμβλώσεις). Πάνω απ' όλα θα διατηρήσω αγνή τη ζωή μου και αμόλυντη την τέχνη μου. Σε οποίο σπίτι μπω θα προσφέρω μόνον βοήθεια στους αρρώστους και θα απομακρυνθώ από κάθε άδικη πράξη και βέβηλη επαφή. Και ότι ακούσω από εδώ και πέρα κατά την άσκηση των ιατρικών μου καθηκόντων, σχετικά με την κοινή ζωή των ανθρώπων, αν δεν μου επιτρέπεται, θα σιωπώ και θα το κρατήσω μυστικό, καλά φυλαγμένο». Με την τελευταία του φράση ο Ιπποκράτης εισάγει και την έννοια του ιατρικού απορρήτου.

Ο Ιπποκράτης είχε σχολή στην Κω και έγραψε 59 βιβλία. Πρώτος μίλησε για τις ασθένειες οξείας μορφής που, όπως έλεγε, σκοτώνουν τους περισσότερους ασθενείς. Μίλησε και για τις χρόνιες ασθένειες. Επίσης, περιέγραψε πολλές ασθένειες και συμπτώματα όπως την πλευρίτιδα, την πνευμονία, τον «φρενίτιν» (πυρετός με παραλήρημα), τον λήθαργο, τον «καύσον» (υψηλός πυρετός) κτλ. Ο Ιπποκράτης έδωσε τεράστια σημασία στην πρόληψη των ασθενειών και είναι γνωστή η φράση του: «κάλλιον (καλύτερα) τό προλαμβάνειν, παρά τό θεραπεύειν». Παράλληλα, λίγοι γνωρίζουν ότι ο Ιπποκράτης θεμελίωσε ακόμα και την ομοιοπαθητική, αιώνες πριν τον ιδρυτή της. Θεμελίωσε την ομοιοπαθητική με

---

<sup>3</sup>[] Hajar R. History of medicine timeline. Heart Views. 2015; 16(1):43–45.

την περίφημη φράση του: «τα όμοια των ομοίων εισίν ιάματα», δηλαδή το όμοιο μπορεί να θεραπευτεί με το όμοιο [1].

Πέρα από τον Ιπποκράτη, στα μέσα του 5ου π. Χ. αιώνα έζησε ο Φιλόλαος στον Κρότωνα της Κάτω Ιταλίας (ελληνική αποικία). Ο Φιλόλαος ήταν πυθαγόρειος φιλόσοφος και ιατρός. Κατά τον Φιλόλαο τις ασθένειες πρέπει να τις αναζητήσουμε στους χυμούς του ανθρώπου, δηλαδή στο αίμα, στη χολή και στο φλέγμα. Αυτό το δέχεται και η σύγχρονη ιατρική με τις εξετάσεις αίματος, τις βιοχημικές εξετάσεις και την εξέταση πτυέλων (για λοίμωξη ή μακροσκοπικά για καρκίνο ή φυματίωση). Έλεγε, επίσης, ότι η υπερβολική ζέστη ή κρύο, καθώς και η υπερβολική τροφή μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες.

Ακόμα και ο Αριστοτέλης είχε ιατρικές γνώσεις. Οι γονείς του ήταν Ασκληπιάδες και μάλιστα ο πατέρας του Νικόμαχος ήταν ιατρός και από αυτόν έμαθε την ιατρική την οποία μετέδωσε και στον μαθητή του Αλέξανδρο τον Μέγα. Άλλος μεγάλος ιατρός ήταν ο Ηρόφιλος που έζησε τον 3ο αιώνα π. Χ. Ο Ηρόφιλος άσκησε την ιατρική στην Αλεξάνδρεια και ήταν ο πρώτος ανατόμος. Έκανε τομές μάλλον σε ζώα και όχι στον άνθρωπο. Ο Ηρόφιλος διέκρινε τους τένοντες από τα αγγεία, περιέγραψε το νευρικό σύστημα, ξεχώρισε τα κινητικά από τα αισθητικά νεύρα και είπε ότι η έδρα της νόησης είναι ο εγκέφαλος. Επίσης, μελέτησε το ήπαρ, το δωδεκαδάκτυλο (αυτός έδωσε την ονομασία του που σχετίζεται με το μήκος του), τον προστάτη, τον πνεύμονα, τον εγκέφαλο (συσχέτισε τον εγκέφαλο με το νευρικό σύστημα), τα λεμφαγγεία και το ήπαρ. Ο Ηρόφιλος ξεχώρισε το οπτικό νεύρο και μελέτησε τον οφθαλμό, ονοματίζοντας τον αμφιβληστροειδή και κερατοειδή χιτώνα. Μεγάλη σημασία έδωσε στην σωστή διατροφή και στην άσκηση, κάτι που αποδέχεται και η σύγχρονη καρδιολογία. Ο Ηρόφιλος επινόησε και ένα όργανο για τη μελέτη των σφυγμών, γιατί συνειδητοποίησε την διαγνωστική και κλινική τους αξία!!! Την ίδια εποχή με τον Ηρόφιλο, δηλαδή τον 3ο αιώνα π. Χ., έζησε και ο Ερασίστρατος από την Κέα (νησί των Κυκλάδων) που έκανε στην Αλεξάνδρεια

ανατομία και έρευνες πάνω στην καρδιά. Ο Ερασίστρατος θεωρείται ένας από τους θεμελιωτές της ανατομίας [4].

Μετά τον Ιπποκράτη, ο μεγαλύτερος ιατρός της αρχαιότητας ήταν ο Κλαύδιος Γαληνός που ήταν ο ιδρυτής της πειραματικής φυσιολογίας και της περιγραφικής ανατομίας. Ο Γαληνός ήταν Έλληνας. Γεννήθηκε το 129 ή 131 μ.Χ. στην Πέργαμο της Μ. Ασίας. Ο Γαληνός παρακολουθούσε στην ιατρική σχολή τους ιατρούς να εξασκούν το ιατρικό επάγγελμα. Σε ηλικία 14 ετών άρχισε μαθήματα φιλοσοφίας και ιατρικής. Σημειώνεται ότι στην αρχαιότητα η ιατρική ήταν αναπόσπαστο μέρος της φιλοσοφίας. Αργότερα, σε ηλικία 16 ετών, ο Γαληνός άρχισε τις ιατρικές του σπουδές στην Πέργαμο και τις συνέχισε στη Σμύρνη, στην Κόρινθο και στην Αλεξάνδρεια. Στην Αλεξάνδρεια έκανε ανατομία σε ζώα. Το 161 μ.Χ. ο Γαληνός πήγε στη Ρώμη όπου θεράπευσε τον αριστοτελικό φιλόσοφο Εύδημο, την στιγμή που κανένας ιατρός δεν μπορούσε να τον θεραπεύσει. Ο Γαληνός πίστευε ότι η καλή υγεία ήταν αποτέλεσμα της ισορροπίας των 4 χυμών του σώματος: του αίματος, της χολής, της μαύρης χολής και του φλέγματος. Κάθε διαταραχή στην ισορροπία αυτή ή η κακή ανάμειξη των χυμών οδηγεί στην ασθένεια. Στην ανατομία πρώτος, αιώνες πριν τον Δαρβίνο, ανακάλυψε την ομοιότητα μεταξύ ανθρώπου και πιθήκου!!! Έτσι, χρησιμοποίησε πίθηκους από την βόρειο Αφρική για ανατομικές μελέτες. Επίσης, έκανε ανατομία σε χοίρους. Ο Γαληνός μελέτησε την ανατομία της μήτρας, τις οφθαλμοπάθειες και την κίνηση του θώρακα και των πνευμόνων κατά την αναπνοή. Περιέγραψε το ήπαρ και τις βαλβίδες της καρδιάς! Ξεχώρισε τις αρτηρίες από τις φλέβες και είπε ότι στις πρώτες κυκλοφορεί το καθαρό αίμα. Ως τότε πίστευαν ότι στις αρτηρίες κυκλοφορεί αέρας. Ο Γαληνός μίλησε και για την κίνηση των μυών, την αναπνοή, το σπέρμα, τον καρκίνο του πνεύμονα, τους όγκους, την κίρρωση του ήπατος, τους σπασμούς και την επιληψία (την ιερή νόσο των αρχαίων Ελλήνων), το ρίγος, το τρομώδες παραλήρημα, την φυματίωση, τους λίθους στη χολή και τις παθήσεις του σπλήνα [2].

---

<sup>4</sup>[] Cheprasov A. History of Medicine: Origin, Timeline & Summary. (2017, January 28). Retrieved from <https://study.com/academy/lesson/history-of-medicine-origin-timeline-summary.html> [πρόσβαση 10/03/19]

Αξίζει να αναφερθεί και το όνομα του Διοσκουρίδη του Πεδάνιου ο οποίος ήταν Έλληνας ιατρός, βοτανολόγος και φαρμακοποιός του 1ου αιώνα μ.Χ. από τον Ανάζαργο της Κιλικίας. Έγραψε το βιβλίο "Περί ύλης ιατρικής" το 77 μ.Χ. [1].

*Από την μελέτη της ιστορίας της ιατρικής συνάγεται ένα γενικό συμπέρασμα: Η ιατρική είναι μια βαθύτατα ανθρωπιστική και κοινωνική επιστήμη.*

### **1.1.1 Λατρεία της θεάς της γονιμότητας**

Η λατρεία της θεάς της γονιμότητας διατηρήθηκε και αναπτύχθηκε και στις τρεις φάσεις της εποχής του χαλκού, σε συνδυασμό με τη λατρεία κι άλλων θεοτήτων που εισήχθησαν σταδιακά. Στην Πρώιμη και Μέση Εποχή του Χαλκού απεικονίζεται είτε σε ειδώλια είτε ως πλαστική μορφή πάνω σε τελετουργικά ερυθροσιλβωτά αγγεία. Παριστάνεται ως μια ανθρώπινη μορφή με πλούσια κοσμήματα και τονισμένο το στήθος ή μερικές φορές ως μια γυναικεία μορφή που κρατά βρέφος. Κατά την εποχή του Χαλκού αλλά και αργότερα διατηρείται ο τύπος ειδωλίων «της θεάς Ασάρτης». Τα ειδώλια αυτά - τα οποία αφθονούν ως κτερίσματα κατά το 13<sup>ο</sup> αι. - παρουσιάζουν γυμνή γυναίκα με τονισμένα τα διακριτικά σημεία του φύλου και με τα χέρια κάτω από το στήθος.

Με την πάροδο του χρόνου εισήχθησαν νέες μορφές της θεάς της γονιμότητας. Από τη Συρία προήλθε η πτηνόμορφη θεά που παριστάνεται ως κουροτρόφος (γυναίκα που κρατά ένα βρέφος) με πρόσωπο πουλιού και μεγάλα τρυπημένα αυτιά με σκουλαρίκια. Τον 11<sup>ο</sup> αιώνα εισήχθη από την Κρήτη μια άλλη γυναικεία θεότητα, η θεά με τα υψωμένα χέρια. Με την πάροδο του χρόνου η θεά της γονιμότητας έδωσε τη θέση της στη θεά Αφροδίτη. Η λατρεία της Αφροδίτης απέκτησε βαθιές ρίζες στο νησί και καλλιεργήθηκε σε όλη τη διάρκεια της αρχαιότητας [1].



**Εικόνα 3.** Πήλινο ερυθροσιλβωτό ειδώλιο καθιστής γυναίκας που κρατά παιδί. Τέλος Πρώιμης Εποχής του Χαλκού. Κυπριακό Μουσείο, Λευκωσία.



**Εικόνα 4.** Πήλινο ειδώλιο γυναίκας με πτηνόμορφο πρόσωπο η οποία κρατά βρέφος. Ύστερη Χαλκοκρατία. Κυπριακό Μουσείο, Λευκωσία.



**Εικόνα 5.** Ειδώλιο γυμνής γυναίκας του τύπου «Αστάρτης». Ύστερη Χαλκοκρατία. Κυπριακό Μουσείο, Λευκωσία.



**Εικόνα 6.** Πήλινο ειδώλιο της θεάς με υψωμένα χέρια. Η θεά αυτή εισήχθηκε στην Κύπρο τον 11 ο αι. π.Χ. και ταυτίστηκε σταδιακά με την τοπική θεά της γονιμότητας.

## 1.2 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

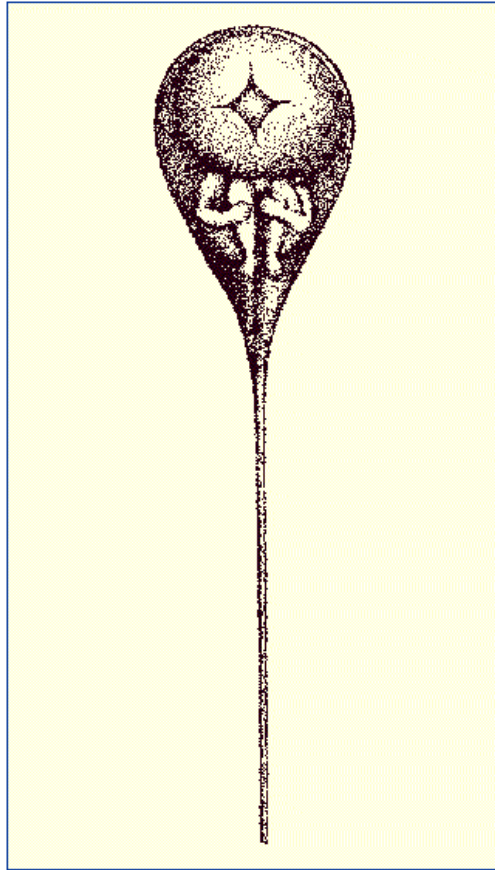


**Εικόνα 7. Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή**

Για αιώνες οι επιστήμονες πίστευαν ότι το σπερματοζωάριο περιείχε έναν “μικρό άνθρωπο” (homunculus) που τοποθετούνταν μέσα στη γυναίκα για να ωριμάσει και να γίνει παιδί. Αυτή ήταν η εύκολη και απλή εξήγηση για τα μυστήρια της σύλληψης. Βεβαίως αυτή η ιδέα είναι λανθασμένη για πολλούς λόγους. Μια σωστή κατανόηση των μηχανισμών της κληρονομικότητας άρχισε με την έρευνα του Αυστριακού μοναχού και βοτανολόγου Gregor Mendel το 1865, του “πατέρα της γενετικής”. Τα πειράματά του με μοσχομπίζελα καθιέρωσαν την ύπαρξη ζευγαριών κληρονομούμενων μονάδων που ονόμασε “παράγοντες”. Τα ευρήματά του ίσχυαν τόσο για φυτά όσο και για ζώα και τον άνθρωπο. Η δουλειά του Mendel, μαζί με της θεωρίες του σύγχρονου του Charles Darwin αποτέλεσαν την βάση για την γενετική έρευνα του 20ου αιώνα. Οι νόμοι του Mendel δεν παρατηρήθηκαν δυστυχώς μέχρι το 1901.

Μια από τις πρώτες μεθόδους της ανθρώπινης παρέμβασης στην ζωική αναπαραγωγή ήταν η τεχνητή γονιμοποίηση.





Εικόνα 8.

Οι Άραβες την εφάρμοζαν από το 1320. Το 1420 ο Γάλλος μοναχός Dom Pinchon επιχείρησε την τεχνητή γονιμοποίηση αυγών ψαριών και το 1780 ο Ιταλός φυσιδίφης Lazzaro Spallanzani πειραματίστηκε με την τεχνητή γονιμοποίηση σε σκύλους. Ο Άγγλος βιολόγος Robert Bakewell, ο ιδρυτής της επιστήμης της ελεγχόμενης ζωικής αναπαραγωγής, δημιούργησε αρκετές νέες ράτσες κτηνοτροφικών ζώων στα τέλη του 18ου αιώνα [5].

Η ανακάλυψη το 1953 του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) από τον Αμερικάνο βιολόγο James D Watson και τον Άγγλο βιολόγο Francis Crick οδήγησε στην νέα επιστήμη της γενετικής μηχανικής. Το DNA «το μόριο της ζωής» είναι μια δομή διπλής έλικας που βρίσκεται εντός κάθε ζωντανού κυττάρου και καθορίζει την γονιδιακή κατάσταση του κάθε ατόμου.

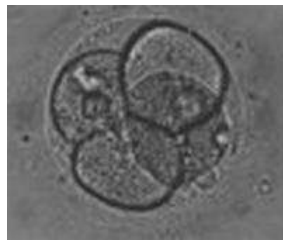
---

<sup>5</sup>] Eskew AM, Jungheim ES. A History of Developments to Improve *in vitro* Fertilization. *Mo Med.* 2017;114(3):156–159.

Η ιστορία της εργαστηριακής γονιμοποίησης (IVF) και της μεταφοράς εμβρύων (ET) χρονολογείται από το 1890 όταν ο Walter Heape ένας καθηγητής ιατρικής στο πανεπιστήμιο του Καίμπριτζ στη Αγγλία, που πραγματοποιούσε έρευνα για την αναπαραγωγή σε διάφορα ζωικά είδη, ανέφερε την πρώτη γνωστή περίπτωση της μετεμφύτευσης εμβρύων στα κουνέλια, πολύ πριν να προταθούν ακόμη οι εφαρμογές της στην ανθρώπινη αναπαραγωγή [6].

### 1.2.1 Η ιστορία της εξωσωματικής γονιμοποίησης 1961-2010

Το 1932 το “Brave new world” δημοσιεύθηκε από τον Aldous Huxley. Σε αυτό το μυθιστόρημα επιστημονικής φαντασίας ο, Huxley περιέγραψε ρεαλιστικά την τεχνική του IVF όπως την γνωρίζουμε.



Εικόνα 9. Γονιμοποιημένο ωάριο

#### 1961

Ο Palmer από τη Γαλλία περιέγραψε την πρώτη ανάκτηση ωαρίων με λαπαροσκοπία.

#### 1965

---

<sup>6</sup>[] Biggers JD. Walter Heape FRS: a pioneer in reproductive biology. Centenary of his embryo transfer experiments. J. Reprod. Fert. 1991; 93: 173-186.

Το 1965, ο Robert Edwards στις ΗΠΑ προσπάθησε να γονιμοποιήσει ανθρώπινα ωκύτταρα in vitro [7]

### **1973**

Η πρώτη εγκυμοσύνη IVF πραγματοποιήθηκε στην Αυστραλία. Δυστυχώς, οδηγήθηκε σε πρόωρη αποβολή [8]

### **1976**

Ο Υ. Menezo ανέπτυξε το πρώτο B2 καλλιεργητικό υλικό. Αυτό το συγκεκριμένο καλλιεργητικό μέσο ανακλούσε το ωοθυλακικό, σαλπινγικό και το μητρικό περιβάλλον των προβάτων, των κουνελιών και των ανθρώπων.

### **1976**

Οι Steptoe και Edwards αναφέρθηκαν σε έκτοπη κύηση μετά από τη μεταφορά ενός ανθρώπινου εμβρύου στο στάδιο του μοριδίου και στο στάδιο της πρώιμης βλαστοκύστης.

### **1978**

Η πρώτη γέννηση από IVF συνέβη στο Όλνταμ της Αγγλίας στις 25 Ιουλίου 1978 από τους Patrick Steptoe and Robert Edwards [9]

### **1979**

Οι Pez και συνεργάτες του, παρακολουθούσαν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων με υπέρηχο.

### **1980**

Η πρώτη γέννηση IVF στην Αυστραλία

### **1981**

Οι Howard και Georgianna Seegar Jones ανήγγειλαν την γέννηση του πρώτου

---

[7] Edwards RG, Donahue RP, Baramki TA, Jones HW Jr. Preliminary attempts to fertilize human oocytes matured in vitro. Am J Obstet Gynecol. 1966 Sep 15; 96(2):192-200.

[8] De Kretzer D, Dennis P, Hudson B, Leeton J, Lopata A, Outch K et al. Transfer of a human zygote. Lancet. 1973 Sep 29; 2(7831):728-9.

[9] Brinsden PR. Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards. Hum Fertil (Camb). 2009;12(3):137-43.

μωρού IVF στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτή η πρώτη γέννηση IVF στις ΗΠΑ επιτεύχθηκε με τη χρήση hMG μια ορμόνη που προκαλεί τεχνητή διέγερση πολλών ωαρίων. Η ομάδα του Clamart στη Γαλλία ανέπτυξαν μια LH που επιτρέπει την ακριβή πρόβλεψη του ιδανικού χρόνου ωοληψίας.

### **1983**

Πρώτη εγκυμοσύνη μετά από τη δωρεά ωαρίων. Πρώτη επιτυχής γέννηση μετά από τη δωρεά ωαρίων. Ο Gleicher και η ομάδα του ανέφεραν την πρώτη κολπική ανάκτηση ωαρίων χρησιμοποιώντας έναν κοιλιακό υπέρηχο.

### **1984**

Πρώτος νόμος για IVF. Η κυβέρνηση της Victoria καθιέρωσε το νόμο στειρότητας IVF το 1984. Η πρώτη νομοθεσία για τη ρύθμιση του IVF και τη σχετική με αυτήν έρευνα των ανθρώπινων εμβρύων. Πρώτη αναφορά εγκυμοσύνης μετά από δια-λαπαροσκοπική διαδικασία GIFT (ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών). Εισαγωγή των GnRH αγωνιστών στο πρωτόκολλο θεραπείας IVF για τον καλύτερο έλεγχο της διέγερσης ωαρίων. Μια αναφορά εγκυμοσύνης μετά από τη μεταφορά κατεψυγμένων-αποψυγμένων εμβρύων

Πρώτη γέννηση μωρού στην Ελλάδα από Έλληνες επιστήμονες [10].

### **1985**

Ανθρώπινη εγκυμοσύνη μετά από in vitro γονιμοποίηση (IVF) με σπερματοζώαρια που ανακτήθηκαν από την επιδιδυμίδα. Πρώτη αναφορά της χρήσης κοιλιακού υπέρηχου για την καθοδήγηση της μεταφοράς εμβρύων. Η πρώτη αναφορά γέννησης με εμβρυομεταφορά μετά από κρυοσυντήρηση εκκολαπτόμενης. Το 1985 η Quinn [11] δημοσίευσε μια φόρμουλα που ονομάστηκε ανθρώπινο σαλπγγικό υγρό (HTF) που μιμείται το in vivo περιβάλλον στο οποίο το έμβρυο εκτίθεται.

---

<sup>10</sup>[ ] Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Ther Clin Risk Manag.* 2006; 2(4):355–364.

<sup>11</sup>[ ] Quinn P, Kerin JF, Warnes GM. Improved pregnancy rate in human in vitro fertilization with the use of a medium based on the composition of human tubal fluid. *Fertil Steril.* 1985 Oct; 44(4):493-8.

**1986**

Η αναφορά του Monash για το IVF σχετικά με την παγκόσμια πρώτη εγκυμοσύνη και γέννηση μωρού μετά από εγχειρητική ανάκτηση σπέρματος από ασθενή με αποφρακτικό σπερματικό αγωγό. Η πρώτη περιγραφή διακολπικής υπερηχογραφίας για την καθοδήγηση της βελόνας και για την ωοληψία. Πρώτη αναφορά εγκυμοσύνης μετά από ενδοσαλπινγική μεταφορά ζυγώτη (ZIFT). Η τεχνική βιοψίας εμβρύων 3ης ημέρας για προεμφυτευτική διάγνωση, αναπτύχθηκε στα ποντίκια από τον καθηγητή Alan Trounson και Leeanda Wilton. Η πρώτη γέννηση μωρού πραγματοποιήθηκε στο εθνικό πανεπιστήμιο Σιγκαπούρης, χρησιμοποιώντας SUZI.

**1989**

Πρώτη αναφορά σε βιοψία ανθρώπινων προεμφυτευτικών εμβρύων και επιλογή φύλου μετά από ανάλυση DNA. Πρώτη αναφορά σε χρήση τεχνικών λέιζερ στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για την εφαρμογή τους σε γαμέτες ή έμβρυα.

**1990**

Η πρώτη επιτυχής κρυοσυντήρηση ανθρώπινων εμβρύων με την μέθοδο της υαλοποίησης και γέννηση μωρού. Εγκυμοσύνες μετά από βιοψία προεμφυτευτικών εμβρύων στις οποίες έγινε επιλογή φύλου με ενίσχυση του Y γονιδίου. Πρώτη αναφορά της υποβοηθούμενης εκκόλαψης στα ανθρώπινα έμβρυα [12].

**1991**

Η in vitro ωρίμανση ωαρίων (IVM) σε φυσικό κύκλο, οδήγησε σε εγκυμοσύνη σε ένα πρόγραμμα δωρεάς ωαρίων.

**1992**

Επιτυχής in-vitro γονιμοποίηση και μεταφορά εμβρύων μετά από θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη r-FSH. Αναφορά της πρώτης εγκυμοσύνης μετά από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI) από μια ομάδα στις Βρυξέλλες.

---

<sup>12</sup>[] Frydman R. Development of assisted reproductive medicine in Europe. Fertil Steril. 2018 Jul 1; 110(1):12-13.

**1993**

Πρώτη αναφορά σχετικά με τη χρήση TESE, ορχική εξαγωγή σπέρματος και μικρογονιμοποίηση ICSI.

**1994**

Η πρώτη αναφερόμενη γέννηση μετά από κατάψυξη-απόψυξη ωαρίου και μικρογονιμοποίηση ICSI.

**1995**

Εγκυμοσύνες μετά από ορχική εξαγωγή σπέρματος (TESE) και μικρογονιμοποίηση ICSI σε μη-αποφρακτική αζωοσπερμία [13]

**1996**

Ανακάλυψη ότι μερικά άτομα με μεγάλου βαθμού ολιγοσπερμία παρουσιάζουν ελλείψεις στο Υ-χρωμόσωμα. Πρώτη αναφορά σχετικά με την κυτταροπλασματική μεταφορά.

**1998**

Πρώτη απόδειξη εγκυμοσύνης χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένη r-FSH και GnRH ανταγωνιστή.

**1999**

Πρώτη απρόσμενη εγκυμοσύνη χρησιμοποιώντας προεμφυτευτική γενετική διάγνωση για την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Γέννηση μετά από κρυοσυντήρηση με την μέθοδο της υαλοποίησης (vitrification) ανθρώπινου ωοκυττάρου. Γέννηση πρώτου μωρού στην Ελλάδα μετά από προεμφυτευτική διάγνωση για μεσογειακή αναιμία [12].

**2000**

Οι Oktay και Karlikaya ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν την ωοθηκική μεταμόσχευση ιστού μετά από κατάψυξη.

**2002**

Πρώτη γέννηση ζωντανού βρέφους μετά από βιοψία βλαστοκύστης και PGD ανάλυση. Ψηφίστηκε ο πρώτος νόμος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην Ελλάδα.

---

<sup>13</sup>[ ] Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL et al. Forty years of IVF. Fertil Steril. 2018 Jul 15; 110(2):185-324.e5.

**2004**

Ο Jaques Donnez ανέφερε την πρώτη γέννηση ζωντανού μωρού μετά από ορθοτοπική μεταμόσχευση ωθηκικού ιστού.

**2005**

Ψηφίστηκε ο δεύτερος νόμος στην Ελλάδα, ο οποίος ορίζει τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρονται στην μήτρα.

**2007**

Εισαγωγή της έννοιας της ήπιας θεραπευτικής αγωγής για IVF.

**2010**

Νόμπελ Ιατρικής-Φυσιολογίας για τον πρωτοπόρο της εξωσωματικής γονιμοποίησης Bob Edwards [13].

## 1.3 ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ-ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

### 1.3.1 Ορισμοί

- **Γεννητικότητα:** Ο όρος παραπέμπει συνήθως στη συχνότητα των γεννήσεων σε έναν πληθυσμό, δηλαδή στο αδρό ποσοστό της γεννητικότητας.
- **Γονιμότητα:** Ο όρος έχει διπλή έννοια: τη βιολογική και τη δημογραφική. Στην πρώτη περίπτωση η γονιμότητα δηλώνει την αναπαραγωγική

ικανότητα. Στην δεύτερη την αναπαραγωγική δραστηριότητα του γυναικείου πληθυσμού. Στην αγγλική και γαλλική ορολογία, υπάρχουν δύο διαφορετικοί όροι που εκφράζουν τις προαναφερθείσες έννοιες (Fertilité=fecundity /αντίθετο=sterilité στα γαλλικά και sterility στα αγγλικά, fécondité=fertility/αντίθετο= infécondité στα γαλλικά) [14].

### 1.3.2 Δείκτες

- **Αδρός δείκτης γεννητικότητας:** Λόγος των γεννήσεων ενός έτους προς το μέσο πληθυσμό του ίδιου έτους και γενικότερα, λόγος των γεννήσεων μιας περιόδου στο μέσο πληθυσμό της ίδιας περιόδου. Επομένως αναλογών αριθμός γεννήσεων σε μια χωρική ενότητα στην διάρκεια ενός έτους επί 1.000 κατοίκων της ίδιας χωρικής ενότητας στη διάρκεια του ίδιου έτους.
- **Γενικό (ή ολικό) ποσοστό (ή συντελεστής γονιμότητας):** Ποσοστό γονιμότητας υπολογιζόμενο στο σύνολο της περιόδου αναπαραγωγής της γυναίκας, συνήθως ανάμεσα στα 15 και 50 έτη. Επομένως ο συντελεστής γενικής γονιμότητας δίνει τον αριθμό των γεννήσεων που αντιστοιχούν σε 1000 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας 15-49 ετών. Προκύπτει ως λόγος των γεννήσεων ενός έτους στο μέσο γυναικείο πληθυσμό αναπαραγωγικής ηλικίας κατά τη διάρκεια του ίδιου έτους και, γενικότερα αναλογία των γεννήσεων μιας περιόδου στον αντίστοιχο μέσο πληθυσμό των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (15-50 ετών). Ο δείκτης αυτός μας δίνει μια πρώτη αδρή εικόνα του επιπέδου γονιμότητας, στο βαθμό που κατά τον υπολογισμό του, στον παρονομαστή δεν λαμβάνεται ο συνολικός πληθυσμός ανεξαρτήτως φύλου (όπως στον αδρό δείκτη γεννητικότητας), αλλά ούτε και συνολικός γυναικείος πληθυσμός (είναι απαλλαγμένος από

---

<sup>14</sup>[ ] World Health Organization Total fertility rate (per woman) Retrieved from [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-fertility-rate-\(per-woman\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/total-fertility-rate-(per-woman)) [πρόσβαση 13/03/19]



το τμήμα εκείνο του γυναικείου πληθυσμού που δεν υπόκειται στον «κίνδυνο» της αναπαραγωγής).

Στην μελέτη της γονιμότητας δυνάμεθα να διακρίνουμε την ολική γονιμότητα (γονιμότητα των γυναικών ανεξαρτήτως της οικογενειακής τους κατάστασης), την εντός γάμου γονιμότητα (γονιμότητα των εγγάμων γυναικών) και την εκτός γάμου γονιμότητα (γονιμότητα των μη εγγάμων γυναικών, δηλ. των διαζευγμένων, χήρων και αγάμων).

Δυνάμεθα επίσης να μελετήσουμε την γονιμότητα (ολική, εγγάμων, εκτός γάμου) ανάλογα με την ηλικία της μητέρας, την διάρκεια του γάμου η ακόμη συνδυάζοντας την ηλικία της μητέρας με την διάρκεια του γάμου. Τέλος, μπορούμε να μελετήσουμε την γονιμότητα αναλόγως της σειράς έλευσης των παιδιών (στον παρόντα γάμο, στο σύνολο των γάμων, στη συνολική αναπαραγωγική ζωή της γυναίκας) [15].

### 1.3.3 Τα ποσοστά (ή συντελεστές) γονιμότητας αναλόγως της ηλικίας της μητέρας

Για τον υπολογισμό των **ποσοστών γονιμότητας κατά ηλικιακή ομάδα** διαιρούμε τις γεννήσεις που προέρχονται από γυναίκες συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας (πχ 15 ετών) με τον μέσο πληθυσμό των γυναικών της ίδιας ηλικιακής ομάδας. Το ποσοστά υπολογίζονται στις ηλικίες 15-49 (αναπαραγωγική περίοδος γυναικών) και εκφράζονται επί τις χιλίους. Δείτε τον τύπο στα κελιά με **bold** χαρακτήρες στον πίνακα 1 [16].

<sup>15</sup>[ ] United Nations Total Fertility Retrieved from

<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/fertility/total-fertility.asp> [πρόσβαση 13/03/19]

<sup>16</sup>[ ] United Nations Fertility Data Retrieved from

<https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/fertility/data.asp> [πρόσβαση 13/03/19]

**Σημείωση:** Ο παρακάτω πίνακας 1 περιλαμβάνει δεδομένα του 1995 για την Ελλάδα. Η στήλη του πληθυσμού δεν περιλαμβάνει όλες τις ηλικίες αλλά μόνο αυτές που χρειαζόμαστε εδώ.

**Πίνακας 1. Παρουσίαση του μέσου πληθυσμού των γυναικών και των ποσοστών γονιμότητας ανά ηλικία.**

<b>Ηλικία</b>	<b>Γεννήσεις</b>	<b>Μέσος πληθυσμός γυναικών</b>	<b>Ποσοστά γονιμότητας κατά ηλικία</b>
12	-	66256	
13	-	68866	
14	58	71240	
15	166	72963	<b>2,275</b>
16	403	73873	<b>5,455</b>
17	760	74358	<b>10,221</b>
18	1310	74883	<b>17,494</b>
19	2117	75608	<b>28,000</b>
20	3171	76362	<b>41,526</b>
21	4066	76845	<b>52,912</b>
22	4907	77125	<b>63,624</b>
23	5722	77398	<b>73,930</b>
24	6278	77840	<b>80,653</b>
25	6991	78528	<b>89,026</b>
26	7752	79229	<b>97,843</b>
27	8218	79879	<b>102,881</b>
28	7946	79691	<b>99,710</b>
29	7397	78825	<b>93,841</b>
30	6586	77691	<b>84,772</b>
31	5432	76314	<b>71,180</b>
32	4617	75291	<b>61,322</b>
33	3786	74647	<b>50,719</b>
34	3318	74908	<b>44,294</b>
35	2897	75207	<b>38,520</b>
36	2108	74457	<b>28,312</b>

---

37	1723	73422	<b>23,467</b>
38	1228	72545	<b>16,927</b>
39	849	71947	<b>11,800</b>
40	581	70862	<b>8,199</b>
41	404	69273	<b>5,832</b>
42	244	68385	<b>3,568</b>
43	166	68145	<b>2,436</b>
44	117	68072	<b>1,719</b>
45	65	67063	<b>0,969</b>
46	31	65479	<b>0,473</b>
47	29	65250	<b>0,444</b>
48	12	65851	<b>0,182</b>
49	9	66063	<b>0,136</b>
50	31	64585	
51	-	61079	
52	-	58277	

Για τον υπολογισμό του **συνθετικού δείκτη ολικής γονιμότητας (ICF)** αθροίζουμε τα ποσοστά γονιμότητας κατά ηλικιακή ομάδα και διαιρούμε διά του 1000 (διότι τα ποσοστά αυτά είναι επί τις χιλίους). Δείτε τον τύπο στο παρακάτω κελί.

#### **ICF (παιδιά ανά γυναίκα)**

**1,315**

Για τον υπολογισμό της μέσης ηλικίας στην τεκνοποίηση (μέσο σταθμισμένο) χρειαζόμαστε δύο βοηθητικές στήλες. Τη μέση ηλικία (σταθμιστή) κάθε ηλικιακής ομάδας και τα ποσοστά γονιμότητας κατά ηλικιακή ομάδα. Δημιουργούμε μία τρίτη στήλη με το γινόμενο της μέσης ηλικίας πολλαπλασιασμένο με το κατά ηλικία ποσοστό γονιμότητας. Δείτε τους τύπους στα **bold** κελιά στον πίνακα 2 [17].

<sup>17</sup>[ ] United Nations Mean Age at Childbearing Retrieved from <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/fertility/age-childbearing.asp> [πρόσβαση 13/03/19]

**Πίνακας 2. Παρουσίαση της μέσης ηλικίας κάθε ηλικιακής ομάδας και των ποσοστών και του γινόμενου της μέσης ηλικίας με το κατά ηλικία ποσοστό γονιμότητας.**

	<b>Μέση ηλικία (1)</b>	<b>Γεννήσεις</b>	<b>Μέσος πληθυσμός γυναικών</b>	<b>Ποσοστά γονιμότητας κατά ηλικίας (2)</b>	<b>(3)=(1)*(2)</b>
12		-	66256		
13		-	68866		
14		58	71240		
15	<b>15,5</b>	166	72963	2,275	<b>35,264</b>
16	<b>16,5</b>	403	73873	5,455	<b>90,013</b>
17	<b>17,5</b>	760	74358	10,221	<b>178,864</b>
18	<b>18,5</b>	1310	74883	17,494	<b>323,638</b>
19	<b>19,5</b>	2117	75608	28,000	<b>545,994</b>
20	<b>20,5</b>	3171	76362	41,526	<b>851,281</b>
21	<b>21,5</b>	4066	76845	52,912	<b>1137,602</b>
22	<b>22,5</b>	4907	77125	63,624	<b>1431,540</b>
23	<b>23,5</b>	5722	77398	73,930	<b>1737,345</b>
24	<b>24,5</b>	6278	77840	80,653	<b>1975,989</b>
25	<b>25,5</b>	6991	78528	89,026	<b>2270,152</b>
26	<b>26,5</b>	7752	79229	97,843	<b>2592,838</b>
27	<b>27,5</b>	8218	79879	102,881	<b>2829,217</b>
28	<b>28,5</b>	7946	79691	99,710	<b>2841,739</b>
29	<b>29,5</b>	7397	78825	93,841	<b>2768,303</b>
30	<b>30,5</b>	6586	77691	84,772	<b>2585,538</b>
31	<b>31,5</b>	5432	76314	71,180	<b>2242,157</b>
32	<b>32,5</b>	4617	75291	61,322	<b>1992,967</b>
33	<b>33,5</b>	3786	74647	50,719	<b>1699,077</b>
34	<b>34,5</b>	3318	74908	44,294	<b>1528,155</b>
35	<b>35,5</b>	2897	75207	38,520	<b>1367,472</b>
36	<b>36,5</b>	2108	74457	28,312	<b>1033,375</b>
37	<b>37,5</b>	1723	73422	23,467	<b>880,016</b>
38	<b>38,5</b>	1228	72545	16,927	<b>651,706</b>

39	<b>39,5</b>	849	71947	11,800	<b>466,114</b>
40	<b>40,5</b>	581	70862	8,199	<b>332,061</b>
41	<b>41,5</b>	404	69273	5,832	<b>242,028</b>
42	<b>42,5</b>	244	68385	3,568	<b>151,641</b>
43	<b>43,5</b>	166	68145	2,436	<b>105,965</b>
44	<b>44,5</b>	117	68072	1,719	<b>76,485</b>
45	<b>45,5</b>	65	67063	0,969	<b>44,100</b>
46	<b>46,5</b>	31	65479	0,473	<b>22,015</b>
47	<b>47,5</b>	29	65250	0,444	<b>21,111</b>
48	<b>48,5</b>	12	65851	0,182	<b>8,838</b>
49	<b>49,5</b>	9	66063	0,136	<b>6,744</b>
50		31	64585		
51		-	61079		
52		-	58277		

Τέλος, αθροίζουμε τις ποσότητες της τελευταίας στήλης και διαιρούμε με το άθροισμα των ποσοστών γονιμότητας κατά ηλικία. Δείτε τον τύπο στο παρακάτω κελί. Το μέγεθος αυτό είναι η μέση ηλικία στην τεκνοποίηση.

### **Μέση ηλικία στην τεκνοποίηση σε έτη**

**28,195**

**Σημείωση:** Η διαφορά της μέσης ηλικίας υπολογιζόμενη με βάση τα μονοετή και τα πενταετή ποσοστά γονιμότητας οφείλεται στο γεγονός ότι στην πρώτη περίπτωση λαμβάνεται υπόψη και η κατανομή μέσα σε κάθε πενταετή ηλικιακή ομάδα.

Τα καθ' ηλικία της μητέρας ποσοστά γονιμότητας για μια χρονιά και για μια χωρική ενότητα είναι τα πηλίκα των γεννήσεων ζώντων τέκνων από μητέρες ηλικίας  $x$  προς τον αριθμό των ατόμων-χρόνων ηλικίας  $x$  που εκτίθενται στο «κίνδυνο» του να τεκνοποιήσουν στην ηλικία  $x$ . Αν υποθέσουμε ότι οι γυναίκες ξεκινούν την αναπαραγωγική τους δραστηριότητα στα 15 τους και σταματούν στα 49 τους, η προσμετρώμενη γονιμότητα στην διάρκεια ενός ημερολογιακού έτους

η μιας γενεάς προκύπτει από το άθροισμα 35 ποσοστών γονιμότητας (βλ. Πίνακα 3 και Σχήμα 1) [18].

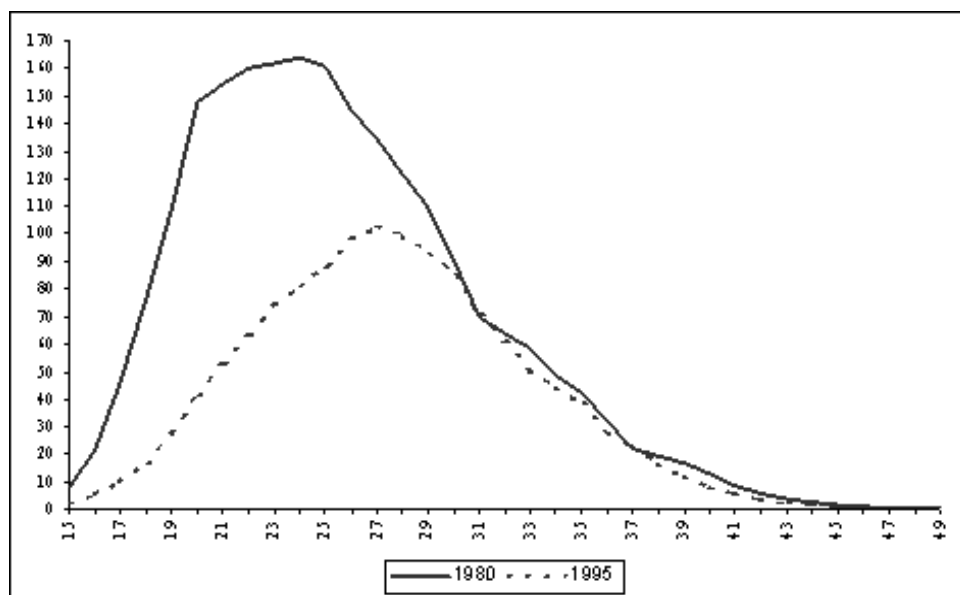
**Πίνακας 3. Ποσοστά γονιμότητας ανά ηλικία της μητέρας στην Ελλάδα το 1980 και 1995.**

<b>Ηλικία</b>	<b>1980</b>	<b>1995</b>
15	8,38	2,28
16	21,41	5,46
17	45,84	10,22
18	77,60	17,49
19	109,69	28,00
20	147,92	41,53
21	154,22	52,91
22	160,47	63,62
23	162,01	73,93
24	164,13	80,65
25	160,89	89,03
26	144,63	97,84
27	134,40	102,88
28	121,89	99,71
29	109,68	93,84
30	89,63	84,77
31	69,58	71,18
32	64,09	61,32
33	58,48	50,72
34	48,85	44,29
35	42,23	38,52
36	32,16	28,31

---

<sup>18</sup>[ ] United Nations Age-specific Fertility Rate Retrieved from <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/dataset/fertility/age-fertility.asp> [πρόσβαση 13/03/19]

37	22,09	23,47
38	19,30	16,93
39	16,59	11,80
40	12,86	8,20
41	8,44	5,83
42	5,95	3,57
43	3,80	2,44
44	2,53	1,72
45	1,75	0,97
46	0,82	0,47
47	0,48	0,44
48	0,48	0,18
49	0,30	0,14
<b>ICF-ΣΔΓ</b>	<b>2,22</b>	<b>1,31</b>
<b>Μέση Ηλικία στην</b>		
<b>τεκνογονία</b>	<b>26,14</b>	<b>28,20</b>



Σχήμα 1. Ποσοστά γονιμότητας ανά ηλικία της μητέρας στην Ελλάδα το 1980 και 1995.

### 1.3.4 Πίνακας γονιμότητας

Ο υπολογισμός των ποσοστών γονιμότητας μας επιτρέπει να δημιουργήσουμε έναν πίνακα γονιμότητας για ένα ημερολογιακό έτος (συγχρονική ανάλυση) ή για μια γενεά (διαγενεακή ανάλυση). Οι βασικοί δείκτες αυτού του πίνακα είναι:

- Ο δείκτης έντασης της γονιμότητας, ήτοι το άθροισμα των ποσοστών γονιμότητας. Στην περίπτωση που υπολογίζεται στην διάρκεια ενός ημερολογιακού έτους αποκαλείται και **συνθετικός δείκτης γονιμότητας** ενώ όταν υπολογίζεται για μια γενεά, ορίζεται ως **διαγενεακή γονιμότητα** (η τελική ένταση της γονιμότητας της γενεάς).
- οι δείκτες κεντρικότητας της κατανομής, δηλ. α) η μέση ηλικία στην τεκνογονία (η άλλως η μέση ηλικία στην απόκτηση των παιδιών): η ηλικία αυτή υπολογίζεται ως ο μέσος σταθμισμένος των ποσοστών γονιμότητας του πίνακα και εκφράζεται σε έτη και, β ) η διάμεση ηλικία στην τεκνογονία, δηλ. η ηλικία εκατέρωθεν της οποίας έχουν τελεσθεί το 50% των γεννήσεων του πίνακα. Οι δείκτες αυτοί υπολογίζονται τόσο στην συγχρονική όσο και στην διαγενεακή ανάλυση.

Ο **συνθετικός η συγχρονικός δείκτης γονιμότητας**, εκφράζεται ως μέσος αριθμός παιδιών/ 1000 γυναίκες. Δίδει τον αριθμό παιδιών που αναμένεται να γεννηθούν από μια «πλασματική» γενεά 1.000 γυναικών, αν ακολουθήσει το πρότυπο αναπαραγωγικότητας ενός έτους, δεχόμενοι αξιωματικά την απουσία θανάτων στη διάρκεια της αναπαραγωγικής τους ζωής. Δίνεται ως άθροισμα των διαδοχικών ποσοστών γονιμότητας που προσμετρούνται στη διάρκεια του συγκεκριμένου έτους. Ο δείκτης αυτός επομένως εκφράζει συνήθως το μέσο αριθμό παιδιών που αναμένεται να αποκτήσει μια γυναίκα μιας πλασματικής γενεάς στο τέλος του αναπαραγωγικού της κύκλου.

Η **διαγενεακή γονιμότητα**, εκφράζεται επίσης ως μέσος αριθμός παιδιών/1000 γυναίκες. Δίνει τον αριθμό παιδιών που έχουν γεννηθεί από μια πραγματική γενεά 1.000 γυναικών μέχρι το τέλος της αναπαραγωγικού τους κύκλου (συνήθως μέχρι τα 45 ή 50 τους έτη). Δίνεται ως άθροισμα των διαδοχικών ποσοστών γονιμότητας κατά ηλικία της μητέρας και προσμετράται στη διάρκεια της αναπαραγωγικής ζωής των γυναικών που ανήκουν στη γενεά αυτή. Ο δείκτης αυτός συνήθως εκφράζει το



μέσο αριθμό παιδιών που απέκτησε μια γυναίκα μιας πραγματικής γενεάς στο τέλος του αναπαραγωγικού της κύκλου [19].

### 1.3.5 Η συγχρονική και διαγενεακή προσέγγιση της γονιμότητας

Ποια τελικά η σχέση ανάμεσα στην συγχρονική και διαγενεακή γονιμότητα?

Για να υπολογίσουμε την διαγενεακή γονιμότητα απαιτείται η συμπλήρωση του πεντηκοστού έτους ηλικίας από τα άτομα της εξεταζόμενης γενεάς. Αντιθέτως, στον υπολογισμό του συνθετικού δείκτη γονιμότητας υπεισέρχονται 35 γενεές στον βαθμό που αυτός προκύπτει από το άθροισμα των 35 κατά ηλικία διαφορετικών ποσοστών γονιμότητας στην διάρκεια ενός έτους.

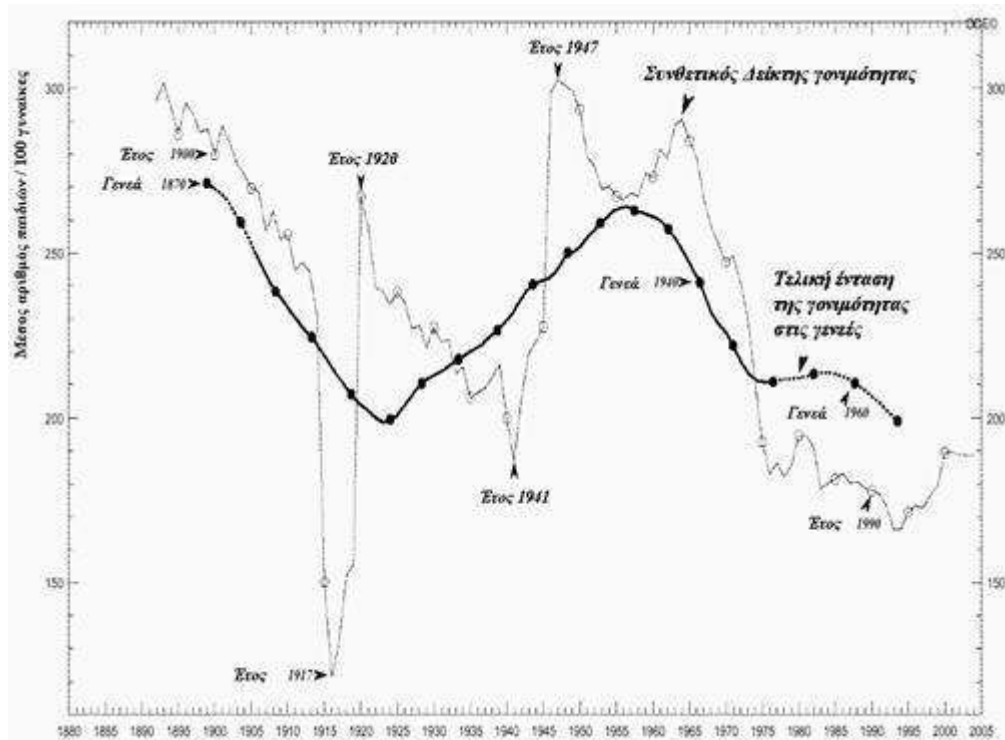
Τίθεται κατ' επέκταση το ερώτημα κατά πόσον οι δύο προαναφερθέντες τρόποι υπολογισμού παρουσιάζουν αντιστοιχίες. Ή, διατυπώνοντας με διαφορετικό τρόπο το ίδιο ερώτημα, στην τελική γονιμότητα ποιας γενεάς αντιστοιχεί ο συνθετικός δείκτης γονιμότητας ενός ημερολογιακού έτους. Για να συγκρίνουμε τους δύο δείκτες πρέπει να τους τοποθετήσουμε στο ίδιο γράφημα. Στην διαγενεακή γονιμότητα της γενεάς  $a$  αντιστοιχεί ο συνθετικός δείκτης γονιμότητας του έτους  $y$ , όπου  $y = a +$  μέση ηλικία στην τεκνογονία της γενιάς μας. Για παράδειγμα ο δείκτης συνθετικής γονιμότητας του έτους 1990 θα πρέπει να αντιστοιχισθεί με την τελική γονιμότητα της γενεάς που έφτασε την συγκεκριμένη χρονιά την μέση ηλικία στην απόκτηση των παιδιών της., στην περίπτωση μας στην γενεά 1965 εάν η μέση ηλικία ανέρχεται σε 25 έτη ( $1965+25=1990$ ). Εάν οι αναπαραγωγικές συμπεριφορές δεν παραμείνουν σταθερές στις διαδοχικές γενεές των γυναικών, τότε οι δύο προαναφερθέντες δείκτες δεν ταυτίζονται.

---

<sup>19</sup>] Μπαλτάς ΠΑ. Η εξέλιξη της γονιμότητας στην Ελλάδα από το 1960 και μετέπειτα: ιδιαιτερότητες και πρόσφατες τάσεις. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. 2015: Διδακτορικό.

Οι αποκλίσεις της πορείας των δυο αυτών δεικτών αναδεικνύουν τις δυσκολίες της δημογραφικής ανάλυσης και τα όρια στην ερμηνεία των διακυμάνσεων των συνθετικών δεικτών. Η σταθερότητα της διαγενεακής γονιμότητας, όπως προαναφέραμε, αποτελεί την ικανή και αναγκαία συνθήκη για να αποτυπωθεί πιστά η διαγενεακή γονιμότητα από τους συγχρονικούς δείκτες. Συνήθως όμως η συνθήκη αυτή δεν πληρείται, στον βαθμό που οι γενεές αλλάζουν τις αναπαραγωγικές τους συμπεριφορές, δηλαδή τον αριθμό των παιδιών που φέρνουν στον κόσμο (ένταση της γονιμότητας) και την μέση ηλικία που τεκνοποιοούν (ημερολόγιο της γονιμότητας).

Κατ' επέκταση, οι διακυμάνσεις της καμπύλης της συγχρονικής γονιμότητας, δύναται να αποδοθούν είτε στην αλλαγή της έντασης της γονιμότητας των γενεών, είτε στην μεταβολή του ημερολογίου της γονιμότητάς τους. Μια πτώση του συνθετικού δείκτη δύναται να οφείλεται είτε από μια άνοδο της μέσης ηλικίας στην τεκνογονία χωρίς καμία μεταβολή της διαγενεακής γονιμότητας, είτε από μια πτώση της έντασης της γονιμότητας των γενεών χωρίς να υπάρχει μεταβολή του ημερολογίου της γονιμότητας, είτε τέλος από μια πτώση της έντασης της γονιμότητας των γενεών και παράλληλα μεταβολή του ημερολογίου (άνοδος της μέσης ηλικίας στην τεκνογονία). Στην δημογραφική ανάλυση, για να ερμηνεύσουμε τις συγκυριακές μεταβολές της ετήσιας (συγχρονικής) γονιμότητας, προσπαθούμε να απομονώσουμε την επίπτωση του ημερολογίου από αυτήν της μεταβολής των αναπαραγωγικών συμπεριφορών.



Σχήμα 2. Συνθετικός δείκτης γονιμότητας και διαγενεακή γονιμότητα στην Γαλλία

Κλείνοντας, θα πρέπει να επισημάνουμε ότι ο ΣΔΓ δεν θα πρέπει να εκλαμβάνεται ως μια προσέγγιση του ιδανικού δείκτη προσμέτρησης της γονιμότητας, δηλαδή της διαγενεακής γονιμότητας. Από την άλλη πλευρά, όταν επιχειρούμε να αναλύσουμε τις προσδιοριστικές παραμέτρους της γονιμότητας και τις επιπτώσεις των δημογραφικών εξελίξεων, οι συγχρονικές παρατηρήσεις και δείκτες (και επομένως ο βασικότερος εξ' αυτών, ο Συνθετικός Δείκτης Γονιμότητας) είναι απαραίτητοι [20].

### 1.3.6 Η έννοια της μέσης γενεάς

Η τελική ένταση της γονιμότητας σε μια πραγματική γενεά γυναικών είναι ο λόγος αριθμός γεννήσεων/ αριθμό των γυναικών που θα υπολογίζαμε σε μια αμετάβλητη

<sup>20</sup>] Κοτζαμάνης Β, Σοφianoπούλου Κ. Γονιμότητα και Αναπαραγωγή στη Μεταπολεμική Ελλάδα. Συγχρονική και διαγενεακή προσέγγιση. Επιθεώρηση Κοινωνικών Ερευνών, 128 Α', 2009, 3-38.

όσον αφορά το πλήθος ομάδα γυναικών, οι οποίες δεν μεταναστεύουν και δεν πεθαίνουν ανάμεσα στα 15 και τα 50 τους, και των οποίων το ποσοστό γονιμότητας σε κάθε ηλικία θα ταυτιζόταν με το προσμετρώμενο στην πρότερα αναφερόμενη πραγματική γενεά.

Ο συνθετικός δείκτης γονιμότητας είναι παράλληλα ο λόγος (πηλίκo) αριθμός γεννήσεων του πίνακα γονιμότητας/ αριθμό των γυναικών του πίνακα (1000 γυναίκες), κατ' αντιστοιχία του ποσοστού γονιμότητας σε μια ηλικία  $x$ , που δεν είναι τίποτε άλλο από το πηλίκo γεννήσεις γυναικών ηλικίας  $x$ /μέσος αριθμός γυναικών ηλικίας  $x$ .

Η μέση γενεά, είναι η γενεά εκείνη, ο πληθυσμός των γυναικών της οποίας, αν διαιρεθεί με το σύνολο των καταγραφόμενων γεννήσεων ενός έτους, μας δίνει τον συνθετικό Δείκτη Γονιμότητας για το έτος αυτό. Ο πληθυσμός της μέσης γενεάς προκύπτει (υπολογίζεται) ως ο μέσος σταθμικός των πληθυσμών ανά ηλικιακή ομάδα των γυναικών εκείνων που δύνανται να κάνουν παιδιά (15-50 ετών) στη διάρκεια του έτους αυτού, λαμβάνοντας ως σταθμιστές τα ποσοστά γονιμότητας ανά ηλικιακή ομάδα.

Ειδικότερα, ας ορίσουμε ως  $F_i^n$  τον πληθυσμό των γυναικών μιας χωρικής ενότητας ηλικίας  $i$  σε συμπληρωμένα έτη την 1η Ιανουαρίου του έτους  $n$ ,  $N_i^n$  τον πληθυσμό των παιδιών που γεννήθηκαν στην διάρκεια του έτους  $n$  από μητέρες ηλικίας  $i$  και ως  $f_i^n$  το ποσοστό γονιμότητας στην ηλικία  $i$  που υπολογίσαμε κατά το έτος  $n$ . Ας υποθέσουμε ότι η ηλικία  $i$  είναι η ηλικία σε τρέχοντα έτη στην διάρκεια του έτους  $n$ : το ποσοστό  $f_i^n$  αντιστοιχεί στην γενιά που γεννήθηκε το έτος  $n - i$ . Στην περίπτωση αυτή θα έχουμε :

$$f_i^n = \frac{N_i^n}{\bar{F}_i^n} = \frac{N_i^n}{(F_{i-1}^n + F_i^{n+1})/2}$$

ορίζοντας ως  $\bar{F}_i^n$  τον μέσο αριθμό των γυναικών της εξεταζόμενης χωρικής ενότητας ηλικίας  $i$  στην διάρκεια του έτους  $n$ :

$$\bar{F}_i^n = \frac{F_{i-1}^n + F_i^{n+1}}{2}$$

Εκ των προαναφερθέντων συνάγεται ότι ο λόγος : σύνολο  $N^n$  των γεννήσεων κατά το έτος  $n$  / συνθετικό δείκτη  $I^n$  του έτους  $n$  είναι ο μέσος σταθμισμένος  $\bar{F}^n$  του μέσου πληθυσμού  $F_i^n$  των διαφορετικών γενεών γυναικών που τέμνουν το έτος  $n$  στις αναπαραγωγικές τους ηλικίες (15 –50 έτη), ο δε συντελεστής στάθμισης του πληθυσμού  $F_i^n$  της γενεάς ηλικίας  $i$  όντας το ποσοστό γονιμότητας  $f_i^n$  το έτος  $n$  :

$$\frac{N^n}{I^n} = \frac{N^n}{\sum_{i=15}^{i=49} f_i^n} = \frac{\sum_{i=15}^{i=49} N_i^n}{\sum_{i=15}^{i=49} f_i^n} = \frac{\sum_{i=15}^{i=49} f_i^n \bar{F}_i^n}{\sum_{i=15}^{i=49} f_i^n}$$

Έτσι, ο συνθετικός δείκτης  $I^n$  του έτους  $n$  είναι ένας πηλίκος. Στον αριθμητή έχουμε τον πληθυσμό των γεννήσεων και στον παρονομαστή πληθυσμό γυναικών : ειδικότερα, είναι το πηλίκος: συνολικός πληθυσμός  $N^n$  των γεννήσεων του έτους  $n$  / το μέσο σταθμισμένο πληθυσμό  $\bar{F}^n$  των διαφορετικών γενεών γυναικών που, στη τέμνουν το έτος  $n$  σε αναπαραγωγικές ηλικίες :

$$I^n = \frac{N^n}{\bar{F}^n}, \quad \text{avec} \quad \bar{F}^n = \frac{\sum_{i=15}^{i=49} f_i^n \bar{F}_i^n}{\sum_{i=15}^{i=49} f_i^n}$$

Αυτός ο μέσος πληθυσμός είναι ο μέσος σταθμισμένος του πληθυσμού των διαφορετικών γενεών γυναικών που, την χρονιά αυτή, έχουν ηλικία 15-19 ετών, ο συντελεστής στάθμισης του πληθυσμού μιας δεδομένης ηλικίας όντας το ποσοστό γονιμότητας στην ηλικία αυτή. Έτσι, ο απόλυτος αριθμός των παρατηρούμενων γεγονότων στην διάρκεια ενός ημερολογιακού έτους είναι το γινόμενο του συνθετικού δείκτη γονιμότητας x τον μέσο πληθυσμό των γυναικών που υπόκεινται στον κίνδυνο τεκνοποίησης [21].

<sup>21</sup>] Κοτζαμάνης Β. Η έννοια της μέσης γενεάς. Retrieved from

[http://www.demography-lab.prd.uth.gr/DDAoG/edu/lessons/6.htm#\\_ftn2](http://www.demography-lab.prd.uth.gr/DDAoG/edu/lessons/6.htm#_ftn2)

[πρόσβαση 13/03/19]

### Τι είναι όμως τελικά ο συνθετικός δείκτης γονιμότητας; (μια δεύτερη άποψη)\*

Ο Συνθετικός Δείκτης Γονιμότητας (ΣΔΓ/ICF) σε μια χωρική ενότητα Α και σε ένα ημερολογιακό έτος  $x$  προκύπτει, όπως ήδη γνωρίζουμε, από το άθροισμα των ποσοστών η συντελεστών γονιμότητας κατά ηλικία της μητέρας που προσμετρώνται το ίδιο έτος. Είναι όμως ταυτόχρονα και το πηλίκο: σύνολο ζώντων γεννήσεων που καταγράφονται το έτος αυτό /μέσο σταθμισμένο πληθυσμό των 35 διαφορετικών γενεών γυναικών που διατρέχουν το ίδιο έτος σε αναπαραγωγικές ηλικίες (15-50 ετών). Έτσι, για παράδειγμα, στην ΕΕ των 15, το 1999, έχουμε 3 998 000 γεννήσεις συνολικά. Το ίδιο έτος, ο μέσος σταθμισμένος πληθυσμός<sup>1</sup> των γυναικών ηλικιακών ομάδων 15-50 ετών είναι 2 726 000. Ο ΣΔΓ ισούται με  $3,998 / 2,726 = 1,47$  παιδιά/γυναίκα.

Οφείλουμε να υπενθυμίσουμε εδώ ότι η μονάδα μέτρησης για τον Συνθετικό δείκτη γονιμότητας είναι ένας μέσος αριθμός παιδιών ανά γυναίκα. Η ίδια μονάδα μέτρησης χρησιμοποιείται και για τον διαγενεακό δείκτη γονιμότητας (η άλλως για την τελική γονιμότητα μιας γενεάς). Το γεγονός ότι και οι δύο δείκτες έχουν την ίδια μονάδα μέτρησης μπορεί να δημιουργήσει (και συχνότατα δημιουργεί) κάποια σύγχυση. Οφείλουμε να επιμείνουμε ότι ο συνθετικός δείκτης γονιμότητας δεν είναι ένα μέτρο του επιπέδου της διαγενεακής γονιμότητας, δεν είναι ένας μέσος των τιμών της διαγενεακής (τελικής) γονιμότητας των 35 γενεών που τέμνουν το έτος  $x$  και γεννήθηκαν πριν από  $x - 49$  έως  $x - 15$  έτη (πχ εάν το έτος που τέμνουν το έτος  $x$  είναι το 1999, των γενεών που τέμνουν το έτος  $x-49=1940$ ,  $x - 15=1984$ ). Είναι μάλιστα δυνατόν σε μια συγκεκριμένη χρονιά  $x$  η τιμή του ΣΔΓ να είναι εκτός των ορίων (δηλαδή να μην συμπεριλαμβάνεται) των τιμών της τελικής γονιμότητας των 35 γενεών που τέμνουν το έτος αυτό σε αναπαραγωγικές ηλικίες. Πχ αν οι ακραίες τιμές της τελικής γονιμότητας της ομάδας των 35 αυτών γενεών που τέμνουν την χρονιά  $x$  είναι 1,8 και 2,3 παιδιά/γυναίκα, είναι δυνατόν ο προσμετρούμενος ΣΔΓ το ίδιο έτος να είναι  $<1,8$  ή  $>2,3$  παιδιά/γυναίκα.

---

Μερικοί δημογράφοι θεωρούν ότι ο ΣΔΓ είναι ένας ατελής δείκτης μέτρησης της γονιμότητας, στο βαθμό που οι τιμές που λαμβάνει αφενός μεν εξαρτώνται από τις τιμές της τελικής γονιμότητας της ομάδας των 35 γενεών που τέμνουν ένα ημερολογιακό έτος  $x$  σε αναπαραγωγικές ηλικίες, αφετέρου δε επηρεάζονται – συνήθως δε εντονότατα – από τις μεταβολές του ημερολογίου της γονιμότητας των προαναφερθέντων γενεών γυναικών. Συχνά μάλιστα, μερικοί δημογράφοι, ανατρέχουν στον δείκτη αυτόν ελλείπει άλλων πληροφοριών για να περιγράψουν την δημογραφική κατάσταση μιας χωρικής ενότητας!!!! Κατά την γνώμη μας, είναι προτιμότερο να δηλώσουμε εξ αρχής ότι ο ΣΔΓ δεν δίνει ένα μέτρο που αντικατοπτρίζει το επίπεδο γονιμότητας: ο ΣΔΓ επηρεάζεται σημαντικά από τις μεταβολές του ημερολογίου της, και, κατ' επέκταση, δεν μπορεί να χρησιμοποιείται ακόμη και μερικώς, ως ένδειξη-μέτρο της έντασης του φαινομένου στις γενεές.

Στην περίπτωση αυτή όμως, πως θα μπορούσαμε να ερμηνεύσουμε τον ΣΔΓ, και κατ' επέκταση τι σημαίνει πχ μια τιμή του  $=1,4$  παιδιά /γυναίκα (είναι πχ η τιμή που λαμβάνει ο δείκτης αυτός έχει στην χώρα μας στην διάρκεια της δεκαετίας του '90)?

Μια τιμή του ΣΔΓ 1,4 παιδιά /γυναίκα, δηλαδή κατά 33% περίπου κατώτερη του ορίου αναπαραγωγής των γενεών (το όριο αυτό είναι 2,05 παιδιά /γυναίκα αν δεν λάβουμε υπόψη την θνησιμότητα των γυναικών ανάμεσα στην γέννησή τους και στο τέλος της αναπαραγωγικής τους περιόδου<sup>2</sup> και 2,1 αν αντιθέτως την λάβουμε υπόψη), σημαίνει ότι έχουμε την χρονιά  $x$  έναν γεννήσεις λιγότερες κατά 33% του μέσου πληθυσμού των γυναικών αναπαραγωγικών ηλικιών του ίδιου έτους. Μπορούμε ακόμη να ισχυριστούμε ότι το πηλίκο ανάμεσα στον ΣΔΓ και το όριο αναπαραγωγής απουσία θνησιμότητας (2,05) είναι ο λόγος ανάμεσα στον πληθυσμό των γυναικών που γεννήθηκαν το έτος  $x$  και τον μέσο πληθυσμό των γενεών των νέων ενηλίκων του ίδιου έτους (κατά μέσο όρο οι νέες ενήλικες έχουν την χρονιά  $x$  μια μέση ηλικία κοντινή της μέσης ηλικίας στην τεκνογονία, που την τελευταία δεκαετία στην χώρα μας αυτή είναι γύρω στα 28 χρόνια). Επομένως ο ΣΔΓ είναι και ένα μέτρο του επιπέδου της αναπλήρωσης των γενεών, στο βαθμό που οι γυναίκες που γεννιούνται την χρονιά  $x$  «οφείλουν» να διασφαλίσουν την αντικατάσταση-αναπλήρωση της γενιάς των νέων ενηλίκων γυναικών που τις έφερα στον κόσμο και ο πληθυσμός των οποίων είναι γνωστός και δεδομένος

(είναι ο μέσος σταθμισμένος των πληθυσμών των γυναικών ηλικιακών ομάδων 15-50 ετών).

Η μόνη «ατέλεια» του δείκτη που προσμετρά στην περίπτωση αυτή το επίπεδο αναπαραγωγής έγκειται στο γεγονός του ότι στηρίζεται στην σύγκριση δύο διαφορετικών πληθυσμών: στον πληθυσμό των γυναικών που γεννήθηκαν το ημερολογιακό έτος  $x$  και στον πληθυσμό ηλικίας 28 περίπου ετών (κατά μέσο όρο) για τις νέες ενήλικες του ίδιου έτους. Η διόρθωση του αναγκαίου για την αναπαραγωγή των γυναικών επιπέδου αναπαραγωγής (από 2,05 σε 2,1 παιδιά/γυναίκα) μας επιτρέπει να λάβουμε υπόψη την παράμετρο θνησιμότητα, όχι όμως και τα μεταναστευτικά ρεύματα. Εάν δεν λάβουμε υπόψη όμως τις μεταναστεύσεις είναι σαν να θεωρούμε ότι η καθαρή μετανάστευση των γυναικών είναι μηδενική μέχρι τα 28 τους. Έτσι, η διαφορά κατά 33% που παρατηρείται κατά την τελευταία δεκαετία στην Ελλάδα ανάμεσα στον ΣΔΓ και το επίπεδο αναπαραγωγής των γενεών θα οδηγήσει, 28 χρόνια αργότερα, σε μέσους πληθυσμούς νέων ενήλικων γυναικών μικρότερους κατά 33% από αυτούς που έχουμε το έτος  $x$  (σήμερα), στην περίπτωση που τα επόμενα 28 χρόνια μετανάστευση της γενεάς που γεννήθηκε σήμερα είναι μηδενική.

Ένας άλλος τρόπος παρουσίασης του πρότερου αποτελέσματος συνίσταται στο να ισχυριστούμε ότι ένας Συνθετικός δείκτης γονιμότητας 1,4 παιδιά/γυναίκα σημαίνει το εξής: για να διατηρηθεί ο πληθυσμός των νέων ενηλίκων μετά από 28 περίπου έτη στα τρέχοντα επίπεδα, υποθέτοντας ότι αυτό είναι ευκαταίε και επιθυμητό (βασικά για λόγους που έχουν να κάνουν με την σταθερότητα της οικονομίας), η γενεά που σήμερα έρχεται στον κόσμο θα πρέπει να έχει ένα ποσοστό εισροής μεταναστών<sup>3</sup> κατά 33%<sup>4</sup>, (δηλαδή σε 100 παρόντα άτομα της γενεάς αυτής, 33 θα πρέπει να έχουν γεννηθεί εκτός της χώρας/ χωρικής ενότητας αναφοράς). Εάν το ποσοστό αυτό είναι χαμηλότερο του 33%, θα έχουμε μείωση των νέων ενηλίκων μετά από 28 χρόνια, εάν είναι πιο υψηλό, θα έχουμε την αύξησή τους.

Τι είναι όμως σημαντικότερο για μια αρμονική λειτουργία της κοινωνίας: ένας συνθετικός δείκτης γονιμότητας σχετικά σταθερός στον βραχύ και μέσο χρόνο και



σε ένα επίπεδο γενικώς ικανοποιητικό στο μακρύ χρόνο, η μια «αρμονική» διαγενεακή γονιμότητα; Η «ορθή» απάντηση στην πρότερη ερώτηση είναι αναμφισβήτητη η πρώτη: η θέση και ο ρόλος ενός ατόμου στην κοινωνία σε μια συγκεκριμένη στιγμή δεν εξαρτάται από το έτος γέννησης της μητέρας του (δηλαδή από την ηλικία της), αλλά από το πότε γεννήθηκε το ίδιο (δηλαδή από την ηλικία του). Η, για να είμαστε ακόμη πιο ακριβείς, οι δυο εξαρτήσεις είναι εξίσου σημαντικές και ταυτίζονται όταν οι μεταβολές της μέσης ηλικίας στην τεκνογονία ανάμεσα στις διαδοχικές γενεές είναι μικρές, ενώ, σε αντίθετη περίπτωση, η εξάρτηση ενός ατόμου από το έτος γέννησης (η ηλικία του) είναι σημαντικότερη της εξάρτησης που έχει με το έτος γέννησης της μητέρας του (με την ηλικία της δηλαδή).

Η αστάθεια στον βραχύ χρόνο του Συνθετικού Δείκτη Γονιμότητας προκαλεί εντάσεις όταν οι γενιές που γεννήθηκαν τα χρόνια που ο ΣΔΓ είχε σχετικά χαμηλές τιμές (η αντίθετα σχετικά υψηλές τιμές) φτάνουν σε ηλικίες ιδιαίτερα σημαντικές<sup>5</sup>: ηλικίες εισαγωγής στα διάφορα επίπεδα εκπαίδευσης (πρωτοβάθμια, δευτεροβάθμια, τριτοβάθμια), ηλικία εισόδου στην ενεργή ζωή, στην αγορά των σημαντικών καταναλωτικών αγαθών (κατοικία, αυτοκίνητο) κ.ο.κ. Κατ' αντιστοιχία, επιχειρώντας μια σύγκριση με τη διαγενεακή γονιμότητα, διαπιστώνουμε ότι εξαιτίας της ομαλής εξέλιξής της τελευταίας (που μας επιτρέπει να την προσομοιώσουμε με ένα κινητό μέσο) και της σχετικής σταθερότητάς της μεσοπρόθεσμα, αυτή δεν προκαλεί αντίστοιχες εντάσεις. Ταυτόχρονα, οι περίοδοι που απλώνονται στο χρόνο και που στην διάρκεια των οποίων η διαγενεακή γονιμότητα είναι σχετικά υψηλή (η ακόμη σχετικά χαμηλή), έχουν διάχυτες επιπτώσεις, γιατί συνήθως είναι σαφώς «ανοιγμένες» στον χρόνο. Αντιθέτως, οι επιπτώσεις των περιόδων, στην διάρκεια των οποίων ο ΣΔΓ λαμβάνει «εξαιρετικές» τιμές έχουν μεγαλύτερη διάρκεια (εκτός και εάν έχουμε διορθωτικές κινήσεις με αντισταθμιστικά καθαρά μεταναστευτικά ρεύματα) και οξυμένες επιπτώσεις στο βαθμό που επικεντρώνονται σε μικρά χρονικά διαστήματα (ακραίο παράδειγμα οι επιπτώσεις από την απαγόρευση των εκτρώσεων στην Ρουμανία κατά το 1967-1968). Για όλους τους προαναφερθέντες λόγους, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η εξέλιξη του ΣΔΓ είναι καθοριστική, ενώ αυτή της διαγενεακής γονιμότητας παρουσιάζει μάλλον ακαδημαϊκό ενδιαφέρον.

---

\* Το κεφάλαιο αυτό είναι μετάφραση κειμένου του G. CALOT (Mais qu'es-ce donc qu'un indicateur conjoncturel de fécondité, *Population*, 3, 2001).

<sup>1</sup> Ο συντελεστής στάθμισης του γυναικείου πληθυσμού ηλικίας  $i$  στην διάρκεια του έτους  $x$  είναι το υπολογιζόμενο ποσοστό γονιμότητας στην ηλικία  $i$  κατά το έτος  $x$ .

<sup>2</sup> Συνήθως, σε κάθε 205 παιδιά που γεννώνται έχουμε 100 κορίτσια και 105 αγόρια.

<sup>3</sup> Κατά σύμβαση, ένας μετανάστης είναι ένα άτομο που κατοικεί στην χωρική ενότητα A (στην συγκεκριμένη περίπτωση στην χώρα μας), αλλά έχει γεννηθεί εκτός αυτής.

<sup>4</sup> Ακριβώς κατά  $1/3$  εάν στην γενεά που γεννήθηκε στην χώρα μας το έτος  $n$ , δεν έχει αποδημήσει κανένας μέχρι την ηλικία των 28 ετών.

<sup>5</sup> Τέτοιες ηλικίες είναι εκείνες όπου μικρές διαφορές στην ηλικία που χωρίζουν δύο άτομα αντιπροσωπεύουν μεγάλες διαφορές σε οικονομικά και κοινωνικά επίπεδα (πχ μια διαφορά 5 ετών ανάμεσα σε ένα παιδί ηλικίας 10 ετών και σε ένα άλλο ηλικίας 15 ετών). Σε άλλες ηλικίες, η ίδια διαφορά (μια πενταετία στο παράδειγμά μας) είναι άνευ σημασίας (πχ ανάμεσα στα 40 και τα 45 χρόνια

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°

## 2. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

### 2.1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ

Το έμβρυο μπορεί να θεωρηθεί ως ιστός που «μεταμοσχεύεται» επανειλημμένα και επανειλημμένα γίνεται ανεκτός από τη μητέρα. Το έμβρυο μεταφέρει πατρικό MHC και ελάσσονα Η αντιγόνα που διαφέρουν από αυτά της μητέρας. Πολλές υποθέσεις έχουν προταθεί για να αιτιολογηθεί η ανοχή που φυσιολογικά παρουσιάζεται στο έμβρυο. Ο πλακούντας, ο οποίος είναι ο ιστός που προέρχεται από το έμβρυο, φαίνεται να απομονώνει το έμβρυο μακριά από τα Τ κύτταρα της μητέρας. Τα τροφοβλαστικά κύτταρα που σχηματίζουν το εξωτερικό στρώμα του πλακούντα, το οποίο έρχεται σε επαφή με τους ιστούς της μητέρας, δεν εκφράζουν τις κλασικές MHC πρωτεΐνες, πράγμα που ίσως οφείλεται σε έναν μεταγραφικό αναστολέα, του οποίου το cDNA απομονώθηκε πρόσφατα από τα κύτταρα του πλακούντα αλλά εκφράζουν αντιγόνα του συστήματος TLX (Trophoblast Lymphocyte Cross Reactive). Η μόνη αντιγονική έκφραση MHC είναι ενός μορίου, του αντιγόνου G του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA-G), το οποίο φαίνεται ότι ασκεί προστατευτική δράση [22].

Πρόσφατα αποδείχθηκε και η ύπαρξη μιας ρυθμιστικής πρωτεΐνης της τροφοβλάστης, της CD46, η οποία φαίνεται ότι προστατεύει την τροφοβλάστη από τα κυτταροτοξικά αντισώματα. Εκτός από την τροφοβλάστη, TLX υπάρχουν πάνω στα λεμφοκύτταρα και στο σπερματικό πλάσμα.

Ένας άλλος πιθανός παράγοντας στην ανοχή του εμβρύου είναι η παρουσία υψηλών επιπέδων της α-εμβρυϊκής σφαιρίνης στο αίμα του εμβρύου. Αυτή είναι η εμβρυϊκή μορφή της λευκωματίνης· είναι επίσης ένα φυσικό ανοσοκατασταλτικό μόριο. Αν τα μητρικά λεμφοκύτταρα εισέρχονται στην κυκλοφορία του εμβρύου, η

---

<sup>22</sup>[] Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C. HLA-G and immune tolerance in pncy. FASEB Journal 2005; 19(7):681–693.

α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη μπορεί να τα αποτρέψει από την απόκριση στα αντιγόνα του εμβρύου και το θάνατο αυτού.

Το έμβρυο είναι ως εκ τούτου ανεκτό για δύο βασικούς λόγους: καταλαμβάνει μία θέση η οποία προστατεύεται από ένα μη ανοσογενετικό στρώμα ιστού και το περιβάλλον του είναι ανοσοκατασταλτικό [23].

Επομένως οποιαδήποτε διαταραχή στις περιγραφείσες διαδικασίες αποτελούν αιτίες υπογονιμότητας.

## 2.2 Ο ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΥ ΖΕΥΓΑΡΙΟΥ

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει ορίσει την υπογονιμότητα ως την αδυναμία ενός σεξουαλικά ενεργού ζευγαριού να επιτύχει εγκυμοσύνη **μετά 12 μήνες σεξουαλικής επαφής** χωρίς αντισυλληπτικά μέτρα και 6 μηνών για γυναίκες άνω των 35 ετών. Σημαντικό στοιχείο του ορισμού αυτού είναι ότι η υπογονιμότητα αφορά το ζευγάρι και όχι μεμονωμένα το άτομο.

Βασικός λόγος για αυτό είναι η διαπίστωση ότι στο **30-40%** των περιπτώσεων η υπογονιμότητα αφορά **και τον άνδρα και τη γυναίκα** συγχρόνως, ενώ σε ποσοστό **20-30%** το αίτιο ανευρίσκεται **μόνο στον άνδρα** και στο **30% μόνο στη γυναίκα**. Πρέπει να αναφερθεί ότι σε ένα αρκετά σημαντικό ποσοστό (περίπου 15% των ζευγαριών με υπογονιμότητα) δεν είναι δυνατή η ανεύρεση του αιτίου, παρά τον ενδελεχή έλεγχο (ιδιοπαθής υπογονιμότητα).

Πρωτοπαθής υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται η αδυναμία ενός άτεκνου ζευγαριού να κάνει παιδιά για πρώτη φορά, ενώ ζευγάρια που έχουν ήδη συλλάβει στο παρελθόν και έχουν τεκνοποιήσει ή έχουν κάνει άμβλωση και αντιμετωπίζουν

---

<sup>23</sup>[ ] Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:258391.

μεγάλη δυσκολία στο να επιτύχουν επόμενη κύηση, θεωρείται ότι έχουν δευτεροπαθή υπογονιμότητα [24].

## 2.3 ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Η υπογονιμότητα είναι ένα πολύ-παραγοντικό πρόβλημα υγείας με ποικίλες προσωπικές, οικονομικές και κοινωνικές προεκτάσεις. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ) περίπου το 8-10% των ζευγαριών, αντιμετωπίζουν κάποιο πρόβλημα υπογονιμότητας.

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχει παρατηρηθεί αύξηση της υπογονιμότητας παγκοσμίως. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, στη σημερινή εποχή η υπογονιμότητα δεν προέρχεται μόνο από προβλήματα υγείας αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιλογών του σύγχρονου τρόπου ζωής.

**Ο γυναικείος παράγοντας** ευθύνεται για το 35% των υπογόνιμων ζευγαριών. Τα αίτια διακρίνονται σε : Μορφο-λειτουργικά, Ενδοκρινολογικά, Παθολογικά, Ανοσολογικά, Γενετικά. Πρέπει να γίνουν εξετάσεις προκειμένου να καθοριστεί η αιτία της **υπογονιμότητας**.

Η αντιμετώπιση των περιστατικών γίνεται με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων, όπως επίσης και η διάγνωση και αντιμετώπιση σε σύντομο χρονικό περιθώριο.

Συνοπτικά, για την υπογονιμότητα ενός ζευγαριού ευθύνονται πλήθος παραγόντων, εκ των οποίων οι κυριότεροι είναι οι εξής:

- Αδυναμία παραγωγής υγιών γαμετών
- Αδυναμία υγιών γαμετών να έρθουν σε επαφή με αποτέλεσμα να μην πραγματοποιείται γονιμοποίηση

---

<sup>24</sup>[ ] World Health Organization Infertility definitions and terminology. Retrieved from <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/> [πρόσβαση 20/03/19]

- Αδυναμία εμφύτευσης του εμβρύου στη μήτρα
- Αδυναμία ολοκλήρωσης της εγκυμοσύνης

Τα σημεία που εντοπίζονται τις περισσότερες φορές σαν αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας αφορούν στον υποθάλαμο, την υπόφυση, το θυρεοειδή, τις ωοθήκες, τις σάλπιγγες, το περιτόναιο, τον τράχηλο της μήτρας, τον κόλπο [25].

### **2.3.1 Σαλπιγγικός παράγοντας**

**Ο σαλπιγγικός παράγοντας** αφορά το 25-30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας.

### **2.3.2 Παράγοντας σχετικός με τη μήτρα**

**Ο παράγοντας μήτρα** αφορά το 5-10% των περιπτώσεων (ινομυώματα κυρίως υποβλεννογόνια, ενδομητρικές συμφύσεις, φλεγμονές, αλλοιώσεις της τραχηλικής βλέννης). Δυσλειτουργίες του ενδομητρίου.

#### ***2.3.2.1 Κύτταρα και ουσίες που συμβάλλουν στη λειτουργικότητα του ενδομητρίου***

##### **Ο ρόλος των λευκοκυττάρων του ενδομητρίου**

Το ανθρώπινο ενδομήτριο είναι πλούσια εμπλουτισμένο με λευκοκύτταρα διαφόρων ειδών. Τη συντριπτική πλειοψηφία των λευκοκυττάρων αποτελούν τα λεμφοκύτταρα που είναι συσσωρευμένα σε ομάδες κυρίως στη βασική στιβάδα, ενώ εμφανίζονται μεμονωμένα και στη λειτουργική. Τα Τ-λεμφοκύτταρα και τα φαγοκύτταρα αποτελούν την πλειοψηφία των λεμφοκυττάρων, τα κύτταρα φυσικοί

---

<sup>25</sup>[ ] Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:21.

- φονείς ανευρίσκονται αυξημένα μόνο στην εκκριτική φάση, ενώ τα Β-κύτταρα εμφανίζονται σε μεμονωμένες ομάδες.

Κατά την εμμηνορρυσία, ένας μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων χάνονται και επανεμφανίζονται κατά την παραγωγική φάση του κύκλου. Οι περισσότερες αναφορές συγκλίνουν ότι τα λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των Τ-λεμφοκυττάρων και φαγοκυττάρων προέρχονται από το περιφερικό αίμα με εξαγγείωση. Η διαδικασία της εξαγγείωσής τους από τα αγγεία του ενδομητρίου αρχίζει με τη συγκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τοιχωμάτων των αγγείων.

Στη διαδικασία αυτή εμπλέκονται διάφορα συγκολλητικά μόρια όπως το **ενδοκυτταρικό συγκολλητικό μόριο-1 (ICAM-1)**, το **ενδοαγγειακό συνδετικό μόριο 1 (VCAM-1)**, η **E-Selectin**, καθώς και η **ιντεγκρίνη α<sub>4</sub>β<sub>1</sub>**. Ενώ το ICAM-1 ανιχνεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα όλων των, μικρού και μεσαίου μεγέθους, αγγείων του ενδομητρίου, το VCAM-1 και η E-Selectin ανιχνεύονται στα, μεσαίου μεγέθους, αγγεία της βασικής στιβάδας και του μυομητρίου. Με τον τρόπο αυτό ερμηνεύεται η διαφορετικού μεγέθους εξαγγείωση των λευκοκυττάρων στα διαφορετικά διαμερίσματα του ενδομητρίου. Οι **χυμοκίνες**, που είναι υπεύθυνες για τη διασπορά των λευκοκυττάρων στους ιστούς, αναλαμβάνουν τον εμπλουτισμό του ενδομητρίου.

Επειδή οι κυτταροκίνες **ιντερφερόνη-γ (INF-γ)**, **ιντερλευκίνη-1 (IL-1)** και **ογκονεκρωτικός παράγοντας-α (TNF-α)** προάγουν την παραγωγή των συγκολλητικών μορίων (ICAM-1, ICAM-1 και E-Selectin) στα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro* και επειδή οι κυτταροκίνες αυτές εκφράζονται κυρίως στη βασική στιβάδα του ενδομητρίου, γίνεται φανερό ότι η παρακρινική τους δραστηριότητα επικεντρώνεται κυρίως στη στιβάδα αυτή και λιγότερο στη λειτουργική. Τέλος, επειδή δεν έχουν διαπιστωθεί οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς στα λεμφοκύτταρα, η ορμονική επίδραση γίνεται εμμέσως μέσω των κυτταροκινών ή / και των κυττάρων του στρώματος [26].

---

<sup>26</sup>[] Salamonsen L, Lathbury LJ. Endometrial leukocytes and menstruation. Hum. Reprod. 2000; 6(1): 16-27.

## Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών στο ενδομήτριο

Το ανθρώπινο ενδομήτριο χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλών κυτταρικών ειδών. Τα κύτταρα αυτά διαφοροποιούν τη λειτουργικότητά τους τόσο στις διαφορετικές φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου (παραγωγική - εκκριτική όσο και σύμφωνα με την ανατομική τους διασπορά (επιθήλιο - στρώμα, λειτουργική - βασική στιβάδα). Για την ποιοτική, ποσοτική και χρονική εναρμόνιση είναι αναγκαία η ύπαρξη μικροπεριβαλλόντων που τη λειτουργική τους ενορχήστρωση αναλαμβάνουν με αυτοκρινική / παρακρινική δράση οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτταροκίνες. Η τοπική δράση των αυξητικών παραγόντων και η παρουσία κυτταροκινών που συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη, συμβάλλουν σημαντικά στη δημιουργία μικροπεριβαλλόντων στα οποία κύτταρα δεκτικά στη δράση των κυτταροκινών περιβάλλονται από κύτταρα που τις εκκρίνουν [27].

### Πίνακας 4. Ειδικές επιδράσεις των αυξητικών παραγόντων και των κυτταροκινών στο ανθρώπινο ενδομήτριο.

*Πίνακας. Ειδικές επιδράσεις των αυξητικών παραγόντων και των κυτταροκινών στο ανθρώπινο ενδομήτριο.*

- Διαφοροποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (IL-1, IL-6, INF-γ, TNF-α, EGF, TGF-α, TGF-β, CSF-1, IGF-I, IGF-II).
- Παραγωγή HLA-DR και ICAM-1 (INF-γ).
- Αλλαγή της κυτταρικής μορφολογίας (INF-γ, IL-1, TNF-α, TGF-β).
- Παραγωγή κυτταροσυνδετικών ουσιών (IL-1, INF-γ, TNF-α, TGF-β).
- Βιοσύνθεση κυτταροκινών (IL-1, IL-6, INF-γ, TNF-α, TGF-α, CSF-1, ET-1).
- Δημιουργία χυμοτακτικών μηχανισμών και λεμφοκυτταρικών διηθήσεων (IL-1, INF-γ, TNF-α, TGF-β, χυμοκίνες).
- Οίδημα (IL-1, TNF-α).
- Βιοσύνθεση προσταγλανδίνης E2 (IL-1, TNF-α).

<sup>27</sup>[ ] Akoum A, Lemay A, Paradis I, Rheault N, Maheux R. Secretion of interleukin-6 by human endometriosis cells and regulation by proinflammatory cytokines and steroids. Hum Reprod 1996; 11:2269-75.



- Ενεργοποίηση Τα-λεμφοκυττάρων (IL-1, IL-6).
- Ενεργοποίηση πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων (TNF-α).
- Αγγειογένεση (IL-6, TNF-α, IGF, TGF-β).
- Αποδόμηση του αγγειακού πλέγματος (TNF-α).

### Υποδεκτικό και ανθεκτικό ενδομήτριο στην εμφύτευση

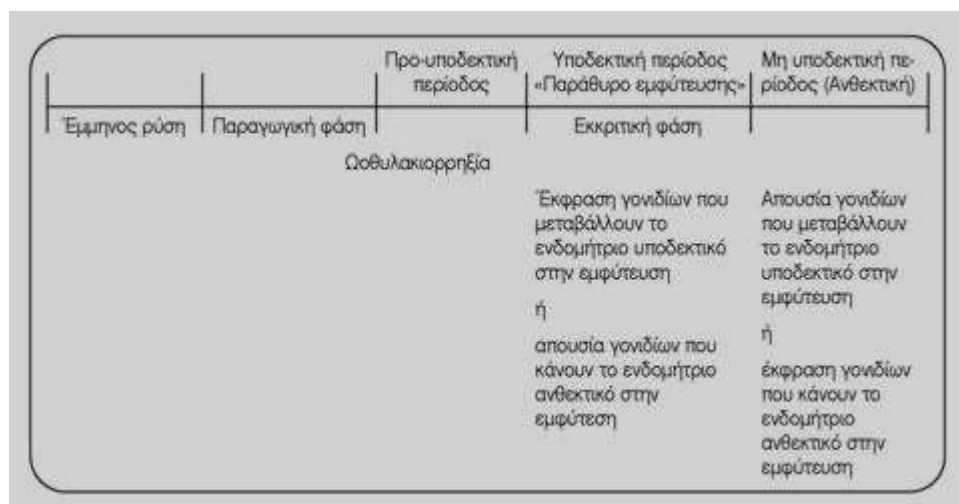
Το ανθρώπινο ενδομήτριο διατρέχει διάφορες φάσεις πολλαπλασιασμού και έκκρισης. Πολύπλοκοι και εν μέρει άγνωστοι μηχανισμοί κατευθύνουν τις διαδικασίες που οδηγούν το ενδομήτριο στις φάσεις αυτές και το προετοιμάζουν για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Η εμφύτευση αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που αρχικά στοχεύει στη φυσική επαφή και αντίδραση μεταξύ της βλαστοκύστης και του ενδομητρίου για να καταλήξει στο σχηματισμό του πλακούντα.

Επομένως, στη διαδικασία της εμφύτευσης συμμετέχουν υποχρεωτικά παράγοντες τόσο από το έμβρυο όσο και από το ενδομήτριο.

Η ύπαρξη της **υποδεκτικότητας** του ενδομητρίου υποδηλοί ότι το ενδομήτριο διατρέχει διάφορες φάσεις όπως η ουδέτερη, η υποδεκτική και η μη αποδεκτική (ανθεκτική). Η υποδεκτική φάση του ενδομητρίου που χαρακτηρίστηκε και ως «**παράθυρο εμφύτευσης**», ακολουθείται από μια φάση που το ενδομήτριο είναι ανθεκτικό στην εμφύτευση. Το «παράθυρο εμφύτευσης» ανοίγει μερικές ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία και κλείνει μερικές ημέρες πριν την εμμηνορροσία.

Η ύπαρξη μιας υποδεκτικής και μιας ανθεκτικής φάσης στο ενδομήτριο δείχνει ότι η εμφύτευση της βλαστοκύστης είναι μια αυστηρά ρυθμιζόμενη διαδικασία. Πιθανολογείται ότι στο ενδομήτριο υπάρχουν δυο ομάδες ουσιών. Στην πρώτη ομάδα υπάρχουν ουσίες που μεταβάλλουν το ενδομήτριο σε υποδεκτικό και στη δεύτερη ομάδα ουσίες που κάνουν το ενδομήτριο ανθεκτικό στην εμφύτευση.

Επομένως, η παρουσία ή απουσία του «παραθύρου εμφύτευσης» εξαρτάται από τη χρονική, ρυθμιστική έκφραση των ουσιών αυτών στο ενδομήτριο [28].



**Σχήμα 3.** Χρονική αλληλουχία του «παραθύρου εμφύτευσης» και της ανθεκτικής, για εμφύτευση, περιόδου στο ανθρώπινο ενδομήτριο κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊακού κύκλου.

### **Ουσίες που μετατρέπουν το εκκριτικό ενδομήτριο σε υποδεκτικό («παράθυρο εμφύτευσης»)**

Στο ανθρώπινο ενδομήτριο περιγράφηκαν κατά την εκκριτική φάση διαφοροποιήσεις στη δομική μορφολογία, στην ενζυμική δραστηριότητα, καθώς και στην έκφραση διαφόρων ειδών πρωτεϊνών. Μερικές από τις ουσίες αυτές όπως οι ιντεγκρίνες, η ιντερλευκίνη-6, η βλεννογλυκοπρωτεΐνη-1 (MUC-1), η τροφινίνη (Trophinin) και η ταστίνη (Tastin), καθώς και η α-κρυσταλλίνη-B (α-crystallin-B) συμβάλλουν στη μετατροπή του ενδομητρίου σε υποδεκτικό («παράθυρο εμφύτευσης»). Στην έκφραση αυτών των ουσιών προστίθεται και μια ανατομική διαφοροποίηση που αποτελούν τα πινοπόδια.

<sup>28</sup>] Yavariabdi A, Bartoli A, Samir C, Artigues M, Canis M. Mapping and characterizing endometrial implants by registering 2D transvaginal ultrasound to 3D pelvic magnetic resonance images. *Comput Med Imaging Graph.* Elsevier 2015; 45: 11 - 25.

Είναι γνωστό ότι η εμφύτευση της βλαστοκύστης πραγματοποιείται πέντε με έξι ημέρες μετά την ωοθυλακιορρηξία. Για την επιτυχή εμφύτευση είναι αναγκαίος ο απόλυτος συγχρονισμός της υποδεκτικότητας τόσο της βλαστοκύστης όσο και του ενδομητρίου.

Το χρονικό διάστημα που η υποδεκτικότητα παραμένει κοινή και στα δύο μέρη, χαρακτηρίζει τη δυνητική παρουσία του λεγομένου «παραθύρου της εμφύτευσης» του ενδομητρίου και πιστεύεται ότι διαρκεί από την 20η - 24η ημέρα του κύκλου.

Επομένως, η δημιουργία του παραθύρου εμφύτευσης στηρίζεται στην παύση της δράσης των ωοθηκικών στεροειδών στο επιθήλιο του ενδομητρίου (διακοπή της ανασταλτικής δράσης της P στη βιοσύνθεση της  $\alpha\beta_3$ ) και στην παρακρινική δράση αυξητικών παραγόντων που παράγονται στο στρώμα με την επίδραση των ωοθηκικών ορμονών [29].

### **Ουσίες που μετατρέπουν το εκκριτικό ενδομήτριο σε ανθεκτικό**

Στους εμμηνορρυσιακούς κύκλους που δεν πραγματοποιείται εμφύτευση, το ενδομήτριο αποβάλλεται με την εμμηνορρυσία. Επομένως το ενδομήτριο φαίνεται να περιέχει ένα απόθεμα ουσιών που το προετοιμάζουν για την εμμηνορρυσία και που η λειτουργία τους αναστέλλεται με την εμφύτευση. Προφανώς, το ίδιο απόθεμα ουσιών, με το κλείσιμο του παραθύρου εμφύτευσης μετατρέπεται το εκκριτικό ενδομήτριο σε ανθεκτικό για εμφύτευση.

Η μετατροπή του υποδεκτικού ενδομητρίου σε ανθεκτικό είναι μια φυσιολογική αλληλουχία που πραγματοποιείται σε κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο και δεν έχει καμία σχέση με τις ουσίες που διατηρούν τη λειτουργικότητα του παραθύρου εμφύτευσης (MUC-1, ιντεγκρίνες, IL-1, IL-6 κ.ά.) και που η πιθανή ανεπάρκεια στη

---

<sup>29</sup>[] Sharma A, Kumar P. Understanding implantation window, a crucial phenomenon [retracted in: J Hum Reprod Sci. 2015 Jul-Sep; 8(3):187]. J Hum Reprod Sci. 2012; 5(1):2–6.

βιοσύνθεση τους σχετίζεται με παθολογική αδυναμία εμφύτευσης του προεμφυτευτικού εμβρύου, δηλαδή με αιτίες υπογονιμότητας.

Οι ουσίες επομένως που μετατρέπουν το υποδεκτικό ενδομήτριο σε ανθεκτικό για εμφύτευση, προϋπάρχουν, η δε λειτουργία τους αναστέλλεται χρονικά, όπως συμβαίνει με την  $\alpha$ -κρυσταλλίνη Β και τον TFN- $\alpha$  [30].

### **Σχετικός με την ενδομητρική αιμορραγία παράγοντας**

Ο παράγοντας αυτός (Endometrial Bleeding Associated Factor, EBAF) που ανήκει στη μεγάλη οικογένεια του TGF- $\beta$ , ανιχνεύεται στην προχωρημένη εκκριτική φάση, ενώ απουσιάζει στην παραγωγική, αρχόμενη και μέση εκκριτική φάση. Ο EBAF (mRNA) ανιχνεύεται επίσης και σε αιμορραγικά ενδομήτρια, ανεξάρτητα φάσης. Η επίδραση του TGF- $\beta$  επικεντρώνεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση και είναι λειτουργικά διπλή. Έτσι, ο αυξητικός παράγοντας μπορεί να δράσει ευοδωτικά ή ανασταλτικά. Η μορφή της εκάστοτε δράσης του εξαρτάται από το είδος της κυτταρικής ομάδας, από τη χρονική φάση επίδρασής του και από τη σύγχρονη παρουσία άλλων αυξητικών παραγόντων. Η κυκλική εξάρτηση της έκφρασης του TGF- $\beta$  mRNA κάνει πιθανή τη συμβολή του αυξητικού παράγοντα στην αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε χρονικές περιόδους που η κυτταρική διαφοροποίηση κυριαρχεί.

Συνδυάζοντας τη χρονική στιγμή έκφρασης του EBAF με τις βασικές ιδιότητες του TGF- $\beta$ , μπορούμε να υποθέσουμε ότι ο παράγοντας ανήκει στις ουσίες εκείνες που κάνουν το ενδομήτριο ανθεκτικό στην εμφύτευση επειδή το προετοιμάζουν για την εμμηνορρυσία [31].

---

<sup>30</sup>[ ] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update. 2006 Nov-Dec;12(6):731-46.

<sup>31</sup>[ ] Kothapalli R, Buyuksal I, Wu SQ, Chegini N, Tabibzadeh S. Detection of ebaf, a novel human gene of the transforming growth factor beta superfamily

### 2.3.3 Ωοθηκικός παράγοντας

Ο ωοθηκικός παράγοντας ευθύνεται για το 15-20% των περιπτώσεων γυναικείας υπογονιμότητας, έλλειψη ωορρηξίας, φλεγμονές, νεοπλάσματα, ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, με αποτέλεσμα να μην εξασφαλίζονται οι ιδανικές συνθήκες για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στη μήτρα.

### 2.3.4 Διαταραχές της εμμήνου ρύσης

Οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως ευθύνονται σε ποσοστό 20% και μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταβολικών νοσημάτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένου ή νόσοι ή και κακοήθεια αυτού [32].

### 2.3.5. Ο παράγοντας Ενδομητρίωση

Ο παράγοντας Ενδομητρίωση που αφορά το 20-50%. Η ενδομητρίωση είναι κοινή ασθένεια των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία και χαρακτηρίζεται ως μια από τις αιτιολογικές γυναικολογικές νόσους. Η βιβλιογραφία για την ενδομητρίωση είναι εκτεταμένη αλλά συχνά αντιφατική ή ανεπαρκής και αντανάκλα την δυσκολία μας να κατανοήσουμε ακόμη και τις πιο βασικές απόψεις κοινών νοσημάτων.

Ο κλασικός ορισμός της ενδομητρίωσης είναι η παρουσία ενδομήτριων αδένων και στρώματος έξω από την κοιλότητα και τους μυς της μήτρας. Δεν είναι σαφές αν και

---

association of gene expression with endometrial bleeding. J Clin Invest.1997 May 15; 99(10):2342-50.

<sup>32</sup>[] Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj S, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol. 1984; 64:151-154.

τα δυο στοιχεία, αδένες και βασική στιβάδα, είναι αναγκαία για τον παθολογικό ορισμό της νόσου. Εξάλλου δεν υπάρχει κανόνας όσον αφορά την παρουσία μεταβολικής δραστηριότητας του παθολογικά εντοπισμένου ιστού.

Η παρουσία ενδομήτριου ιστού μέσα στους μυς της μήτρας ονομάζεται αδενομύωση και χαρακτηρίζεται σε παλαιότερες αναφορές ως εσωτερική "ενδομητρίτις". Επειδή σήμερα είναι γνωστό ότι η παθογένεια, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και τα συμπτώματα της αδενομύωσης διαφέρουν από εκείνα της ενδομητρίωσης, είναι σκόπιμο να διαχωρίζονται οι δυο οντότητες [<sup>33</sup>].

---

<sup>33</sup>[ ] Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology* 1998; 9: 504-510.



1. Ωοθήκη
2. Οπίσθιος δουλάσσειος χώρος
3. Ιερομητρικοί σύνδεσμοι
4. Πλατείς σύνδεσμοι
5. Σάλπιγγες
6. Κυστεομητρική πτυχή
7. Στρογγύλοι σύνδεσμοι
8. Σκωληκκοειδής απόφυση
9. Κόλπος
10. Ορθοκολπικό διάφραγμα
11. Ορθοσιγμοειδές
12. Ορθό
13. Ειλεός
14. Βουβωνικά κανάλια
15. Κοιλιακές ουλές
16. Ουρητήρες
17. Ουροδόχος κύστη
18. Ομφαλός
19. Αιδοίο
20. Περιφερικά σημεία

Σχήμα 4. Ανατομία του ουρογεννητικού συστήματος της γυναίκας.

### 2.3.5.1 Αίτια και συνέπειες της ενδομητρίωσης

#### 1. Μηχανική παρεμπόδιση

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, στις γυναίκες με μέτρια και σοβαρή ενδομητρίωση η παρουσία ωοθηκικών και σαλπιγγικών βλαβών καθώς και βλαβών του μεσοθηλίου του περιτοναίου οδηγούν σε μηχανική παρεμπόδιση της γονιμότητας. Οι ανωτέρω βλάβες περιλαμβάνουν επίσης, την απόφραξη των σαλπίγγων και τη βλάβη των κροσσών. Μπορεί να προκληθούν στερεές περισαλπιγγικές συμφύσεις που να εμποδίζουν τους κροσσούς στην παραλαβή του ωαρίου, στερεές περιωοθηκικές συμφύσεις που να ακινητοποιούν πλήρως την

ωοθήκη ή ακόμη και βλάβες του ωοθηκικού παρεγχύματος λόγω δημιουργίας ενδομητριωτικών κυστών. Η θεραπεία εκλογής στις ανωτέρω περιπτώσεις είναι η χειρουργική. Επειδή δε, η ενδομητρίωση συνήθως δεν προκαλεί εκτεταμένες βλάβες στο σαλπιγγικό επιθήλιο όπως η πυελική φλεγμονή, η πρόγνωση μετά την επέμβαση εφ' όσον ακολουθηθεί η σωστή τεχνική είναι αρκετά καλή [34]. Η χορήγηση ή όχι επικουρικής φαρμακευτικής αγωγής και το πότε είναι ο καταλληλότερος χρόνος χορήγησής της είναι αμφιλεγόμενα σημεία και οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι αντιφατικές.

Αρκετοί παράγοντες έχουν ερευνηθεί με σκοπό να εξηγηθεί η επίπτωση της ήπιας ενδομητρίωσης στην γονιμότητα (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5. Πιθανές αιτίες υπογονιμότητας στην ελάχιστη και ήπια ενδομητρίωση.**

Πιθανές αιτίες υπογονιμότητας στην ελάχιστη και ήπια ενδομητρίωση		
<b>Ενδοκρινολογικές</b>	* Προβλήματα ωοθυλακικής ανάπτυξης	Κυτταροτοξική επίδραση στα σπερματοζώαρια στα ωάρια και στα έμβρυα
	* Ανωοθυλακιόρρηξη	
	* Σύνδρομο LUF	
	* Ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης	
<b>Φλεγμονώδεις Ανοσολογικές</b>	* Υπερπρολακτιναιμία	
	* Αυξημένο περιτοναϊκό υγρό	
	* Αυξημένα μακροφάγα	
	* Αυξημένη ενεργοποίηση μακροφάγων	
	* Αυξημένα επίπεδα προσταγλανδινών	
* Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών		
<b>Αυξημένη συχνότητα αυτομάτων εκτρώσεων</b>		
<b>Γενετική προδιάθεση</b>		

Αυτοί περιλαμβάνουν ενδοκρινολογικές και ανοσολογικές διαταραχές όπως επίσης και την ανάπτυξη αυτοάνοσων μηχανισμών και την αύξηση της συχνότητας των αυτόματων εκτρώσεων. Επιπλέον έχει αναφερθεί και η ύπαρξη γενετικού παράγοντα στην ενδομητρίωση. Στη συνέχεια θα αναλυθούν οι μηχανισμοί με τους

<sup>34</sup>[ ] Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal and mild endometriosis. N Engl J Med 1997;337:217-222



οποίους θεωρείται ότι επηρεάζει η ελάχιστη και η ήπια ενδομητρίωση τη γονιμότητα.

## **2. Γενετική προδιάθεση**

Μελέτες σε δίδυμα και σε οικογένειες έχουν επιβεβαιώσει ότι υπάρχει γενετική επιβάρυνση. Όμως δεν έχουν γίνει μελέτες χαρτογράφησης των γονιδίων, τα εμπλεκόμενα γονίδια δεν έχουν απομονωθεί και δεν είναι σαφές με ποιον τρόπο επηρεάζεται η γονιμότητα. Έχει τεκμηριωθεί ότι η ενδομητρίωση είναι συχνότερη σε συγγενείς 1ου βαθμού των πασχουσών και έχει θεωρηθεί ότι υπάρχει ένας πολυγονιδιακός ή πολυπαραγοντικός κληρονομικός μηχανισμός. Έχει διατυπωθεί επίσης η υπόθεση ότι, υπάρχει μια σχέση μεταξύ των υπευθύνων γονιδίων για τη γονιμότητα και των γονιδίων που συμμετέχουν στη φαινοτυπική έκφραση της ενδομητρίωσης [35].

## **3. Ενδοκρινικοί παράγοντες**

Οι ενδοκρινικοί παράγοντες που εμπλέκονται, περιλαμβάνουν προβλήματα στην ωρίμανση του ωαρίου, ανωθυλακιορρηξία, σύνδρομο LUF, ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης και υπερπρολακτιναιμία. Όταν ανασκοπούμε την εκτεταμένη βιβλιογραφία σχετικά με τις ενδοκρινικές ανωμαλίες στην ενδομητρίωση, οφείλουμε να έχουμε κατά νου τρεις (3) βασικές αρχές: α) Η περιγραφή μιας ενδοκρινικής ανωμαλίας δεν συνεπάγεται ότι αποτελεί και αιτία υπογονιμότητας. β) Προκειμένου να τεκμηριωθεί η αιτιολογική σχέση πρέπει η ενδοκρινική ανωμαλία να είναι συχνότερη σε γυναίκες με ενδομητρίωση, συγκριτικά με

---

<sup>35</sup>[] Coxhead D, Thomas E. Familiar inheritance of endometriosis in a British population. A case control study. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 13(1): 42-44.

υπογόνιμες γυναίκες άλλων κατηγοριών και γ) η ενδοκρινική ανωμαλία πρέπει να είναι σταθερά και όχι σποραδικά παρούσα στους καταμήνιους κύκλους [36].

#### **α) Ο Υποθαλαμοϋποφυσιακός άξονας**

Έχει παρατηρηθεί μια διφασική έκκριση της LH σε ασθενείς με ενδομητρίωση, με μια αρχική αιχμή ακολουθούμενη από μια 2η αιχμή μετά από 2-3 ημέρες. Επίσης έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα LH στην ωοθυλακική φάση. Σε ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν επίσης παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα προλακτίνης και σε μια ελεγχόμενη μελέτη μάλιστα, μετά από διέγερση με TRH οι γυναίκες με ενδομητρίωση εμφάνισαν διπλάσια επίπεδα προλακτίνης απ' ότι οι γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα. Έχει ακόμη παρατηρηθεί μια εκσεσημασμένη και μεγάλης διάρκειας νυκτερινή εκκριτική αιχμή της προλακτίνης [37].

#### **β) Το Ωοθυλάκιο**

Οι 2 κύριοι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να επηρεάσει η ενδομητρίωση την ωοθηκική λειτουργία είναι: ή παρεμβαίνοντας στην ανάπτυξη του ωοθυλακίου ή μεταβάλλοντας το χρόνο της ωοθυλακιορρηξίας. Η ανωοθυλακιορρηξία παρατηρείται στο 10-17% των περιπτώσεων της ενδομητρίωσης. Σε γυναίκες με ενδομητρίωση έχει επίσης παρατηρηθεί ότι, υπάρχουν περισσότερα και μικρότερα ωοθυλάκια τη στιγμή της αιχμής της LH συγκριτικά με γυναίκες της ομάδας

---

<sup>36</sup>[] Parente Barbosa C, Bentes De Souza AM, Bianco B, Christofolini DM. The effect of hormones on endometriosis development. *Minerva Ginecol.* 2011 Aug; 63(4):375-86.

<sup>37</sup>[] Brosens IA, Koninckx PR, Corveleyn PA. A study of plasma progesterone, oestradiol-17 beta, prolactin and LH levels and of the luteal appearance of the ovaries in patients with endometriosis and infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85:246-50.

ελέγχου. Όμως, δεν υπάρχουν αναφορές σχετικές με ανώμαλη έκκριση οιστρογόνων κατά την ωοθυλακική φάση σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

Αντίθετα υπάρχουν αρκετές αναφορές σχετικά με τη συνύπαρξη της ενδομητρίωσης με το σύνδρομο του Ωχρινοποιημένου Άρρηκτου Ωοθυλακίου (LUF). Στο σύνδρομο αυτό, ενώ ο κύκλος είναι φυσιολογικός, μετά την αιχμή της LH δεν συμβαίνει ωοθυλακιορρηξία. Το άρρηκτο ωοθυλάκιο όμως, συμπεριφέρεται ως φυσιολογικό ωχρό σωματίο παράγοντας μια εικόνα ωοθυλακιορρηκτικής υπογονιμότητας. Σε υπερηχογραφικές μελέτες, διαπιστώθηκε ότι το σύνδρομο LUF εμφανίζεται με μικρή συχνότητα σε γόνιμες γυναίκες και με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Όμως, σε περισσότερο λεπτομερείς μελέτες, ο συνδυασμός υπερηχογραφικών και ενδοκρινικών δεδομένων δεν τεκμηρίωσε το προηγούμενο εύρημα.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι, υπάρχουν ανίσχυρες ενδείξεις περί αυξημένης συχνότητας του συνδρόμου LUF στην ενδομητρίωση και ακόμη λιγότερες ενδείξεις ότι το σύνδρομο αυτό είναι υπεύθυνο για την υπογονιμότητα σε περιπτώσεις ήπιας ενδομητρίωσης [38].

### **γ) Το Ωάριο**

Το ποσοστό γονιμοποίησης in vitro μας επιτρέπει μια ποσοτική εκτίμηση της λειτουργίας των ωαρίων. Οι Wardle et al. [39] συνέκριναν το ποσοστό

---

<sup>38</sup>[ ] Balasch J, Vanrell JA. Mild endometriosis and luteal function. Int J Fertil 1985; 30:4-6

<sup>39</sup>[ ] Wardle PG, Mclaughlin EA, Mcdermott A., Mitchell JD, Ray BD, Hull MGR. Endometriosis and Ovulatory Disorder: reduced fertilisation in vitro compared with tubal and unexplained infertility. The Lancet, 1985; 326(8449):236-239.

γονιμοποίησης ανά ωάριο και ανά ζεύγος σε ασθενείς με ενδομητρίωση και σε ασθενείς με ανεξήγητη υπογονιμότητα καθώς και με σαλπιγγικό παράγοντα υπογονιμότητας. Το ποσοστό γονιμοποίησης ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερο στα ζευγάρια με ενδομητρίωση. Στη συνέχεια, οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν βελτίωση του ποσοστού γονιμοποίησης μετά από θεραπεία της νόσου. Έτσι, οι ερευνητές συμπέραναν ότι πιθανόν να υπάρχει μια άγνωστη λειτουργική ανωμαλία στα ωάρια, η οποία προκαλεί την υπογονιμότητα. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω συμπεράσματα είναι ότι άλλοι ερευνητές δεν κατόρθωσαν να αναπαράγουν τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών. Συνεπώς μπορούμε να πούμε ότι δεν υπάρχει αναμφισβήτητη ένδειξη για την ύπαρξη ανωμαλίας των ωαρίων στην ενδομητρίωση, η οποία να είναι υπεύθυνη για την υπογονιμότητα.

#### **δ) Το Ωχροό Σωματίο**

Το 1966 ο Grant [40] πρώτος περιέγραψε διαταραχές της ωχρινικής φάσης σε ασθενείς με ενδομητρίωση, στη συγκεκριμένη μελέτη η διάγνωση είχε στηριχθεί στο θερμομετρικό διάγραμμα ή στη βιοψία ενδομητρίου που έδειχνε ασύγχρονη ανάπτυξη. Ακολούθως υπήρξαν μελέτες στις οποίες παρατηρήθηκε χαμηλή προγεστερόνη στο μέσον της ωχρινικής φάσης, καθώς και άλλες στις οποίες παρατηρήθηκε βραδύτερη αύξηση της προγεστερόνης κατά την ωχρινική φάση. Στη συνέχεια οι Ayers et al. [41] παρατήρησαν ότι στις ασθενείς με ενδομητρίωση υπήρξε αυξημένη έκκριση προγεστερόνης στην ωοθυλακική φάση και υπέθεσαν ότι αυτό οφείλονταν σε καθυστερημένη ωχρινόλυση.

---

<sup>40</sup>[ ] Grand A. Additional sterility factors in endometriosis. *Fertil Steril* 1966; 17: 514.

<sup>41</sup>[ ] Ayers JWT, Birenbaum DL, Jiamam Menon KM. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil Steril* 1987; 47(6): 925-929.

Στον αντίποδα των προαναφερθεισών μελετών, υπάρχουν άλλες μελέτες στις οποίες δεν παρατηρήθηκε καμία ανωμαλία στην ωχρινική φάση. Τα ίδια ευρήματα παρατηρήθηκαν επίσης και σε ασθενείς με ενδομητρίωση, που υποβλήθηκαν σε προγράμματα πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας για εξωσωματική γονιμοποίηση [42, 43].

Συμπερασματικά, οι ενδείξεις που υπάρχουν δεν είναι ισχυρές αναφορικά με τη θεωρία ότι η υπογονιμότητα που συσχετίζεται με την ενδομητρίωση οφείλεται σε ενδοκρινικές διαταραχές. Υπάρχουν 2 ενδεχόμενα: Το πρώτο είναι να υποθέσουμε ότι οι όποιες ενδοκρινικές διαταραχές εμφανίζονται, οφείλονται σε απ' ευθείας δράση της ενδομητρίωσης στις ωθήκες και το δεύτερο είναι ότι η ενδομητριωτικές βλάβες εκκρίνουν κάποιους χυμικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν άμεσα τον υποθαλαμοϋποφυσιακό άξονα. Υπάρχει επιπλέον ένδειξη ότι η έκφραση των υποδοχέων της LH είναι ανώμαλη στα ωοθυλάκια και στα ωχρά σωματίδια γυναικών με ενδομητρίωση. Επίσης υπάρχει ένδειξη ότι τα περιτοναϊκά μακροφάγα γυναικών με ενδομητρίωση επηρεάζουν την έκκριση της προγεστερόνης από τα κοκκώδη και τα ωχρινικά κύτταρα. Η σημασία αυτών των παρατηρήσεων όσον αφορά την πρόκληση υπογονιμότητας χρήζει τεκμηρίωσης.

#### **4. Δυσπαρέυνεια**

Ένας ακόμη παράγοντας που έχει αναφερθεί ότι επηρεάζει την γονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση είναι και η δυσπαρέυνεια που προκαλείται από τη νόσο και επηρεάζει την συχνότητα των σεξουαλικών επαφών τις "γόνιμες" ημέρες.

---

<sup>42</sup>[ ] Kusuhara K. Luteal function in infertile patients with endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1992 Jul; 167(1):274-7.

<sup>43</sup>[ ] Moeloek FA, Moegny E. Endometriosis and luteal phase defect. Asia Oceania J Obstet Gynaecol. 1993 Jun; 19(2):171-6.

## 5. Αυτόματες εκτρώσεις

Μερικές αναδρομικές μελέτες, συνέδεσαν την ήπια ενδομητρίωση με αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων 1ου τριμήνου [44], μάλιστα σε μια μελέτη παρατηρήθηκε ελάττωση στη συχνότητα των αυτομάτων εκτρώσεων μετά την θεραπεία της ενδομητρίωσης [45]. Όμως, ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες που ακολούθησαν δεν τεκμηρίωσαν τα αρχικά ευρήματα και την αιτιολογική σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και αυτομάτων εκτρώσεων [46]. Δεδομένου ότι, το προηγούμενο αναπαραγωγικό ιστορικό είναι μια σημαντική μεταβλητή της φυσικής ιστορίας της ενδομητρίωσης, είναι αδύνατο να συμπεράνουμε ότι οι αυτόματες εκτρώσεις αποτελούν υπεύθυνο μηχανισμό για την υπογονιμότητα.

## 6. Ελαττωμένο ποσοστό εμφύτευσης

Είναι υπό συζήτηση η αιτιολογική σύνδεση ανάμεσα στις ενδομητριοτικές αλλοιώσεις και την υπογονιμότητα, όπως επίσης και η αξία της εκτομής ή της εξάχνωσης των αλλοιώσεων για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Πειστικά δεδομένα σχετικά με το ζήτημα αυτό προέκυψαν μόλις πρόσφατα, από μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 341 υπογόνιμων ασθενών με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, συγκρίνοντας τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, με την εκτομή ή την εξάχνωση των ορατών αλλοιώσεων. Η χειρουργική επέμβαση βρέθηκε ότι ενισχύει την αναπαραγωγική ικανότητα [34].

---

<sup>44</sup>[ ] Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1983 May; 39(5):656-60.

<sup>45</sup>[ ] Groll M. Endometriosis and spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 1984 Jun; 41(6):933-5.

<sup>46</sup>[ ] Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril*. 1986 Jan;45(1):18-22.

Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι οι εμφυτεύσεις του ενδομητρίου, από τις οποίες μπορούν να εκκριθούν διάφορες κυτοκίνες, ίσως συμμετέχουν στη μείωση της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα πάνω στις κυτοκίνες και το ρόλο τους στην υπογονιμότητα είναι ακόμη ατελή και επομένως απαιτείται μελλοντική έρευνα που θα αποκαλύψει τον κρίσιμο ρόλο τους.

### **2.3.5.2 Επιπολασμός και Επιδημιολογικοί παράγοντες της ενδομητρίωσης**

Η ενδομητρίωση είναι νόσος η οποία συναντάται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση αναφέρεται μεταξύ 25 και 29 ετών, αλλά ο αριθμός αυτός επηρεάζεται από τη διαγνωστική μέθοδο. Δεδομένου ότι η ακριβής διάγνωση απαιτεί σήμερα λαπαροσκόπηση καθώς και άλλες ενδοσκοπικές τεχνικές, είναι πιθανή η παρουσία υποκλινικής μορφής της νόσου και σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας. Η επίπτωση εμφανίζεται παρόμοια μεταξύ των γυναικών από διάφορες φυλές [47]. Έχει επίσης αναφερθεί οικογενής τάση προς την ενδομητρίωση. Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της μεγάλης πιθανότητας κάποιου γενετικού παράγοντα, ο οποίος μεταβιβάζεται με πολυγονικό και πολυπαραγοντικό τρόπο [48].

### **2.3.5.3 Παθογένεια**

Ο ρόλος του ανοσολογικού συστήματος καθώς και τοπικών περιτοναϊκών παραγόντων είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Είναι επίσης ευρύτερα αποδεκτό πως η παλίνδρομος έμμηνος ρύση και η επακόλουθη εμφύτευση των ενδομήτριων

---

<sup>47</sup>[ ] Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. J Fla Med Assoc. 1987 Sep; 74(9):671-5.

<sup>48</sup>[ ] Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. Am J Obstet Gynecol 137:332–337, 1980.

κυττάρων σε έκτοπες θέσεις αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες της παθογένειας της νόσου. Αρκετοί πιστεύουν πως ο συνδυασμός δεδομένων από διαφορετικές μεταξύ τους θεωρίες μαζί με την ανοσολογική προσέγγιση της νόσου ίσως αποτελεί ένα βήμα προς την αιτιολόγηση της παθογένειας [49].

Ανεξάρτητα από το ποια θεωρία ιστογένεσης είναι ορθή, πρέπει να συντρέξουν και άλλοι παράγοντες για να εκδηλωθεί η νόσος. Η αντίστροφη εμμηνορρυσία είναι τεκμηριωμένο φαινόμενο, που συμβαδίζει τόσο με τη θεωρία της μετεμφύτευσης όσο και με το επαγωγικό μοντέλο της ενδομητρίωσης. Επίσης επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν το ρόλο της αντίστροφης εμμηνορρυσίας στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης: Η παρατεταμένη, κανονική, εμμηνορρυσία οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση ενδομητρίωσης [50].

Χαμηλά επίπεδα ενδομητρίωσης παρατηρούνται σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά από το στόμα επί μακρά χρονικά διαστήματα, σε πολύτοκες, σε γυναίκες με όψιμη εμμηναρχή ή ακανόνιστους καταμήνιους κύκλους, και η ανωμαλία συναντάται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με εμμηνορρυσία [51]. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου συμφωνούν με την αντίστροφη εμμηνορρυσία κατά το ότι οι βλάβες είναι συνηθέστερες στις εξαρτημένες περιοχές της πυέλου.

---

<sup>49</sup>] Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Mar;30(1) 41-61.

<sup>50</sup>] Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 May; 96(1):21-34.

<sup>51</sup>] Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun;202(6):534.e1-6.



Εκτός του βαθμού της αντίστροφης ροής, μπορεί να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην έναρξη της νόσου. Ανώμαλη ανοσολογική απόκριση μπορεί να καταλήξει σε ανικανότητα αποβολής αναρροφημένων καταμήνιων υπολειμμάτων, πράγμα που αυξάνει την πιθανότητα ενδομητρίωσης. Ανωμαλίες κυτταροτοξικότητας από κύτταρα T, δραστηριότητα φυσικών φονικών κυττάρων, λειτουργία κυττάρων B και εναπόθεση συμπληρώματος έχουν παρατηρηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Εξάλλου μπορεί να υπάρχουν αντιγονικές διαφορές μεταξύ του ενδομητρίου γυναικών με ενδομητρίωση και του ενδομητρίου φυσιολογικών γυναικών [52].

Άλλοι ενδεχόμενοι αιτιολογικοί παράγοντες, είναι η ικανότητα του ενδομητρίου να εμφυτεύεται με την παρουσία ενός ή περισσότερων από τους παράγοντες, που είναι κρίσιμοι για την εμφύτευση. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως η φιβρονεκτίνη, η λαμινίνη, και οι τύποι I και IV του κολλαγόνου, οι κυτταρικοί υποδοχείς ιντεγκρίνης και οι ενδομήτριες γλυκοπρωτεΐνες [53].

Αφού συντελεστεί η έκτοπη τοποθέτησή του, το ενδομήτριο πρέπει να διατηρηθεί και η αύξησή του να διεγερθεί για να προκύψει ενδομητρίωση. Αν λείψουν οι προϋποθέσεις αυτές, η πιθανότητα ενδομητρίωσης περιορίζεται. Γενικώς τα εμφυτεύματα ενδομητρίου συμπεριφέρονται ως φυσιολογικό ενδομήτριο όσο αφορά την απόκριση τους στις ορμόνες, δηλαδή το οιστρογόνο διεγείρει την αύξησή τους και η προγεστερόνη την αναχαιτίζει. Δεν είναι όμως σπάνιο να συμπεριφέρονται τα εμφυτεύματα με ανώμαλο και απρόβλεπτο τρόπο. Τα

---

<sup>52</sup>[ ] Oosterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx P. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:45-51.

<sup>53</sup>[ ] Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates endometrial stromal cell adhesion formation to fibronectin. *Fertil Steril* 1999;72:336-340.

περισσότερα εμφυτεύματα ενδομητρίου δεν παρουσιάζουν τις κυκλικές ιστολογικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν το φυσιολογικό ενδομήτριο [54].

Μια άλλη μεταβλητή είναι ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων. Στα τρωκτικά έχει διαπιστωθεί η παρουσία επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και υποδοχέων EGF τόσο σε εύτοπο όσο και σε έκτοπο ενδομήτριο. Ο EGF, ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγων Ι και η αυξητική ορμόνη διεγείρουν την αύξηση των κυττάρων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου του ανθρώπου *in vitro*. Ο αυξητικός παράγων από αιμοπετάλια οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου του ανθρώπου κατά δόσοεξάρτητο τρόπο. Τέλος, ο αυξητικός παράγων από μακροφάγα κύτταρα (MDGF) ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου και η μέγιστη διέγερση της αύξησης σημειώνεται όταν MDGF και οιστρογόνο συνυπάρχουν μέσα στο θρεπτικό υλικό [55].

Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι ενδεχομένως απαιτείται συνδυασμός παραγόντων, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται το ορμονικό περιβάλλον και ο αριθμός και η εκκριτική ικανότητα των κυττάρων που παραμένουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα, για να υποστηριχθεί η αύξηση του έκτοπου ενδομητρίου και έτσι να προκληθεί κλινική ενδομητρίωση.

Φαίνεται ότι η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και σήμερα μια σύνθετη θεωρία παλίνδρομης εμμηνορρυσίας με εμφύτευση ενδομητρικών τεμαχίων σε

---

<sup>54</sup>[ ] Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, Ryan IP, Tseng JF, Jaffe RB, et al. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 1999 Jul;5(7):651-5.

<sup>55</sup>[ ] Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity *in vitro*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 May;66(5):1044-9.

συνδυασμό με παράγοντες του περιτοναίου, που διεγείρουν την κυτταρική ωρίμανση, είναι η πιο αποδεκτή θεωρία για την παθογένεια της ενδομητρίωσης [50].

#### **2.3.5.4 Ωοθηκικά στεροειδή και ενδομητρίωση**

Η ανταπόκριση της ενδομητρίωσης στα στεροειδή είναι σύνθετη, αλλά οι περισσότεροι ερευνητές επισημαίνουν ότι η ωρίμανση και η διασπορά της νόσου εξαρτάται από το στεροειδικό περιβάλλον και την έκθεση στα οιστρογόνα. Η ενδομητρίωση εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων της γυναίκας σε συσχέτιση με την παραγωγή ωοθηκικών στεροειδών και σπάνια εμφανίζεται πριν την έναρξη της ωοθηκικής στεροειδογένεσης [56].

Σε αντίθεση, μικρότερη συχνότητα της νόσου παρατηρήθηκε σε γυναίκες με μειωμένη έκκριση οιστρογόνων επακόλουθο εντατικής άσκησης ή καπνίσματος, ενώ ενεργείς ενδομητριωτικές εστίες συνήθως εξαφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση. Η οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης εμπλέκεται στην υποτροπή της νόσου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ειδάλλως “de novo” ανάπτυξη μετεμμηνοπαυσιακής ενδομητρίωσης είναι σπάνια [57].

Όπως το φυσιολογικό ενδομήτριο, ο έκτοπος ιστός εμφανίζεται οιστρογονικά εξαρτώμενος για την ανάπτυξή του και υποχωρεί σε περιπτώσεις μη επαρκών συγκεντρώσεων των ορμονών. Δεδομένης της καθαρής σχέσης ανάπτυξης και

---

<sup>56</sup>[ ] Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, Hull MGR. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:426-429.

<sup>57</sup>[ ] Zanello M, Borghese G, Manzara F, Degli Esposti E, Moro E, Raimondo D et al. Hormonal Replacement Therapy in Menopausal Women with History of Endometriosis: A Review of Literature. Medicina (Kaunas). 2019 Aug 14; 55(8): 1-9.

υποχώρησης της ενδομητρίωσης ανάλογα με την έκθεση σε οιστρογόνα, η θεραπεία των ασθενών στηρίζεται στη δημιουργία ενός υπό-οιστρογονικού περιβάλλοντος. Μια χαμηλότερη έκθεση σε οιστρογόνα μπορεί να επιτευχθεί θεραπευτικά με τη χρήση GnRH αγωνιστών, οι οποίοι μειώνουν τη λειτουργικότητα των ωοθηκών [58]. Εναλλακτικά δαναζόλη και προγεσταγόνα έχουν χρησιμοποιηθεί για μείωση της ωοθηκικής λειτουργίας και της επίδρασης των οιστρογόνων στους ιστούς. Η συνολική ανταπόκριση της ενδομητρίωσης στα στεροειδή ποικίλλει, λόγω κυτταρικών και βιοχημικών μεταβολών που συμβαίνουν στις αλλοιώσεις και αναχαιτίζουν την προσπάθεια ανάπτυξης στρατηγικών για τη θεραπεία της νόσου. Οι υποδοχείς για τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη στον έκτοπο ιστό, παρουσιάζουν ανωμαλίες, είναι ελλιπείς και ανενεργοί [59]. Έτσι λοιπόν η νόσος παρουσιάζει ποικίλη ανταπόκριση στην θεραπεία με στεροειδή, τα οποία καταστέλλουν την εξάπλωση της αλλά δεν εξαφανίζουν το έκτοπο ενδομήτριο.

### **2.3.5.5 Παρακρινείς παράγοντες και ενδομητρίωση**

Φυσιολογικά, η επικοινωνία μεταξύ στρώματος-επιθηλίου είναι σημαντική για τη συνολική ανταπόκριση των ιστών στα στεροειδή, στο δε ενδομήτριο το στρώμα εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία σε αυτές τις ορμόνες σε σχέση με τα αδενικά στοιχεία. Ανώμαλο στρώμα παρουσιάζεται συχνά στις έκτοπες εστίες της ενδομητρίωσης και μπορεί σε κάποιο βαθμό να περιορίζεται η ευαισθησία στα στεροειδή. Μεταξύ διαφόρων πεπτιδίων και πρωτεϊνών που παράγονται είτε από φυσιολογικό ή έκτοπο ενδομήτριο, υπάρχουν διάφοροι παράγοντες και κυτοκίνες, που μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στη συμπεριφορά των κυττάρων στους

---

<sup>58</sup>[ ] Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat Endocrinol*. 2004;3(2):83-9.

<sup>59</sup>[ ] Shao R, Cao S, Wang X, Feng Y, Billig H The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis. *Am J Transl Res*. 2014 Jan 15; 6(2):104-13.

αναπαραγωγικούς ιστούς [60]. Η έκφραση πολλών από αυτούς τους βιολογικούς μεσολαβητές αλλάζει κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου ως ανταπόκριση στην ωθητική λειτουργία.

Παρακρινείς παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν δραματικά την κυτταρική συμπεριφορά, δρώντας συνεργατικά με τα ωθητικά στεροειδή. Για παράδειγμα, αρκετές από τις δράσεις της οιστραδιόλης στο ενδομήτριο, όπως η σύνθεση DNA και η κυτταρική αναπαραγωγή, μπορεί να τις αντιγράψει και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF). Ο EGF μπορεί να αλληλεπιδρά με μια ευρεία ποικιλία επιθηλιακών κυττάρων και κυττάρων του συνδετικού ιστού. Η έκθεση σε οιστρογόνα αυξάνει τα επίπεδα τόσο του EGF όσο και των EGF υποδοχέων στην καρκινωματώδη μήτρα. Στο ανθρώπινο ενδομήτριο η μέγιστη δράση του EGF εμφανίζεται στο τέλος της παραγωγικής φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου [61] και EGF υποδοχείς και παράγοντες είναι παρόντες στις ενδομητριωτικές εστίες [62].

Άλλοι αυξητικοί παράγοντες όπως οι IGF-II και μέλη της οικογένειας των insulin-like GF βοηθούν επίσης σε συνέργεια με τα οιστρογόνα για να προκαλέσουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου. Αυτοί οι παρακρινείς παράγοντες έχουν βρεθεί στο

---

<sup>60</sup>] Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, Falconer H, Fulop V, Mwenda JM, et al. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis. *Front Biosci* 2009; 1: 444-454.

<sup>61</sup>] Imai T, Kurachi H, Adachi K, Adachi H, Yoshimoto Y, Homma H et al. Changes in epidermal growth factor receptor and the levels of its ligands during menstrual cycle in human endometrium. *Biol Reprod.* 1995 Apr;52(4):928-38.

<sup>62</sup>] Prentice A, Thomas EJ, Weddell A, McGill A, Randall BJ, Horne CH. Epidermal growth factor receptor expression in normal endometrium and endometriosis: an immunohistochemical study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 May;99(5):395-8.

περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση και επιδρούν στην ανάπτυξη του ενδομητριωσικού ιστού. Επιπρόσθετα, αρκετοί άλλοι τοπικά παραγόμενοι αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την ανάπτυξη των ενδομητριωσικών κυττάρων και είναι παρόντες στους ενδομητριωσικούς ιστούς και το περιτοναϊκό υγρό ασθενών που πάσχουν από τη νόσο.

Οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες και τα στεροειδή σπάνια δρουν ανεξάρτητα, περισσότερο δρουν συνεργικά ώστε να επιτύχουν μια δυναμική ισορροπία στη διάρκεια της ωρίμανσης των κυττάρων ή σε συσχετισμό με την κυτταρική διαφοροποίηση και λειτουργία.

### **2.3.5.6 Matrix Metalloproteinases και ενδομητρίωση**

Στο φυσιολογικό ενδομήτριο, ο τύπος έκφρασης των Matrix Metalloproteinases (MMPs) δείχνει ότι τα ένζυμα αυτά δρουν ως διαμεσολαβητές για τη διάσπαση και τον εκφυλισμό των εξωκυτταρικών επιθηλίων στη διάρκεια ωρίμανσης τους ενδομητρίου. Διευκολύνουν επίσης την αποσύνθεση των ιστών και επανορθώνουν τη διαδικασία κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Είναι γνωστό ότι η αρχική αυτή εισβολή έχει ως αποτέλεσμα την εγκατάσταση έκτοπου ενδομητριωσικού ιστού με τη συμβολή της κατάλυσης των εξωκυτταρικών επιθηλίων ως αποτέλεσμα δράσης των MMPs και η παρουσία των MMPs αποτελεί ένα σημαντικό μηχανικό σύνδεσμο μεταξύ της δυναμικής αναδιοργάνωσης του φυσιολογικού ενδομητρίου και της εισβολής και εγκατάστασης έκτοπου ενδομητριωσικού ιστού [63]. Μεταβολή στην έκκριση ή υπερέκκριση αυτών των ενζύμων μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση παθολογικών καταστάσεων, που συνδέονται με καταστροφή εξωκυτταρικών επιθηλίων συμπεριλαμβανομένης και της ενδομητρίωσης [64]. Σε

---

<sup>63</sup>] Cox KE, Piva M, Sharpe-Timms KL. Differential regulation of matrix metalloproteinase-3 gene expression in endometriotic lesions compared with endometrium. Biol Reprod. 2001; 65: 1297-1303

<sup>64</sup>] Sillem M, Prifti S, Koch A, Neher M, Jauckus J, Rennebaum B. Regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in uterine endometrial cells of

ώριμους ιστούς οι MMPs βρίσκονται υπό αυστηρή ρύθμιση της λειτουργίας τους και εκφράζονται μόνο σε περιόδους ολικής κατασκευής ιστών όπως κατά τη διάρκεια τους εμμηνορρυσιακού κύκλου.

### **2.3.5.7 Κυτοκίνες και αυξητικοί παράγοντες**

Μολονότι η παλινδρόμηση του εμμηνορρυσιακού υλικού εμφανίζεται στο 90% των γυναικών, η ενδομητρίωση διαγιγνώσκεται μόνο σε ποσοστό 10% των γυναικών. Η ασυμφωνία αυτή εγείρει ερωτήματα πάνω στα χαρακτηριστικά του παλινδρομούντος ορθοτοπικού ενδομητρίου σε ασθενείς με ενδομητρίωση, τα οποία μπορεί να συνδέονται άμεσα με τη σύμφυση και τον πολλαπλασιασμό του σε έκτοπες εστίες.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη παραγωγή IL-6 από τα ενδομητριωσικά κύτταρα, αν συγκριθούν με τα φυσιολογικά κύτταρα, τόσο σε βασικές συνθήκες, όσο και μετά από διέγερση με κυτοκίνες. Οι Tseng et al. [65] εξέτασαν το ορθοτοπικό ενδομήτριο ασθενών με ενδομητρίωση και βρήκαν ότι η παραγωγή IL-6, τόσο υπό βασικές συνθήκες, όσο και μετά από διέγερση με IL-1β, ήταν αυξημένη σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση. Είναι μια σημαντική αφητηρία για μελλοντική έρευνα, διότι υποστηρίζει ότι τα κύτταρα του ενδομητρίου που προέρχονται από γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να λειτουργούν διαφορετικά από εκείνα που προέρχονται από φυσιολογικές γυναίκες.

---

patients with and without endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95: 167–174.

<sup>65</sup>] Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murao JT, Schriock ED, Landers DV et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996;81: 1118-22.

Προκειμένου να εμφυτευθούν και να αναπτυχθούν, τα ενδομητριωσικά κύτταρα πρέπει να εγκαταστήσουν σχέσεις κύτταρο προς κύτταρο ή κύτταρο προς εξωκυτταρικό στρώμα (ECM). Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, τα μόρια που σχετίζονται με την κυτταρική σύμφυση έχουν μεγάλη σημασία. Μία πρόσφατη μελέτη έδειξε καθαρά ότι τα κύτταρα του ενδομητρικού στρώματος είναι τα κρίσιμα κύτταρα στην πρόσφυση του ενδομητρικού ιστού πάνω στη μεσοθηλιακή επιφάνεια του περιτοναίου, ενώ τα κύτταρα του επιθηλίου του ενδομητρίου αποτυγχάνουν να προσκολληθούν στο μεσοθήλιο [66]. Για τις περισσότερες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στα ενδομητρικά κύτταρα και το εξωκυτταρικό στρώμα μεσολαβούν οι επιφανειακοί υποδοχείς της οικογένειας των ιντεγκρινών, οι οποίοι μπορούν να μεταδώσουν τα ενδοκυτταρικά σήματα. Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η ίδια η κυτταρική σύμφυση διεγείρει την έκφραση των χυμοκινών.

Οι Garcia-Velasco και Arici [67] έδειξαν ότι η αύξηση της δόσης της IL-8 διεγείρει την ικανότητα των κυττάρων του ενδομητρικού στρώματος να προσκολληθούν σε μια πρωτεΐνη του εξωκυτταρικού στρώματος, τη φιμπρονεκτίνη. Έδειξαν επίσης ότι η πρόσφυση των κυττάρων του στρώματος του ενδομητρίου σε διαφορετικές πρωτεΐνες του εξωκυτταρικού στρώματος επάγει με ποικίλους τρόπους την έκφραση του γονιδίου για την IL-8 και την έκκριση πρωτεΐνης, ενώ σε αυτή τη διαδικασία μεσολαβεί η ιντεγκρίνη. Η IL-8 ίσως να σχετίζεται με τη διαδικασία της εμφύτευσης των ενδομητριωμάτων, στο πλαίσιο της παθογένεσης της ενδομητρίωσης.

---

<sup>66</sup>[ ] Groothuis PG, Koks CA, de Goeij AF, Dunselman GA, Arends JW, Evers JL. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil Steril*. 1999 Jun; 71(6):1119-24.

<sup>67</sup>[ ] Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 expression in endometrial stromal cells is regulated by integrin-dependent cell adhesion. *Mol Hum Reprod* 1999;5: 1135-40.



Σύμφωνα με τη θεωρία του Sampson [68] για την παλινδρόμηση του εμμηνορυσιακού υλικού, ένας από τους παράγοντες που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην επιβίωση και εμφύτευση των παλινδρομούντων κυττάρων του ενδομητρίου είναι η ελαττωματική κυτταρική ανοσία, κυρίως επί της ισχυρής δράσης των κυττάρων NK (natural killers). Αρκετοί ερευνητές έδειξαν μείωση στη δραστηριότητα των κυττάρων NK στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση, συγκριτικά με γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση. Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι η ισχύς του μηχανισμού της παλινδρόμησης των ενδομητρικών κυττάρων σε γυναίκες με ενδομητρίωση ίσως να οφείλεται στην ελαττωματική δράση του συστήματος ανοσίας σε τοπικό επίπεδο. Οι Oosterlynck et al. [69] βρήκαν ότι υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του μεταμορφωτικού αυξητικού παράγοντα β (TGFβ) στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση. Ο TGFβ ίσως είναι μια κυτοκίνη που αναστέλλει τη δράση των κυττάρων NK στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση.

Η σύμφυση των κυττάρων με τη μεσολάβηση ειδικών μορίων είναι ουσιαστική για διάφορους ανοσολογικούς λόγους, που συμπεριλαμβάνουν την κυτταροτοξικότητα έναντι του ενδομήτριου μέσω κυττάρων NK. Προσφάτως, οι Somigliana [70] και συν ανέφεραν ότι οι διαλυτοί μοριακοί μεσολαβητές της διακυτταρικής σύμφυσης (sICAM)-1 εμφάνιζαν αδιάκοπη ροή από την επιφάνεια του ενδομητρικού στρώματος ασθενών με ενδομητρίωση προς το μέσο καλλιέργειας. Η αυξημένη απελευθέρωση του sICAM μπορεί να είναι ο λόγος

---

<sup>68</sup>[ ] Sampson J. Peritoneal endometriosis is due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-429.

<sup>69</sup>[ ] Oosterlynck D, Meuleman M, Waer M, Koninckx P. Transforming growth factor-β activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet-Gynecol* 1994; 83: 287-92.

<sup>70</sup>[ ] Somigliana S, Vigano P, Gaffuri B, Guarneri D, Busacca M, Vigbali M. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules *Hum-Reprod* 1996;11:1190-94.

εξαιτίας του οποίου τα στρωματικά κύτταρα του ενδομητρίου ασθενών με ενδομητρίωση διαφεύγουν από την ανοσοεπιτήρηση και, επομένως, εμφυτεύονται σε έκτοπες εστίες. Ακόμη πιο ενδιαφέρον είναι ότι στην παραγωγή sICAM από τα μακροφάγα των ασθενών με ενδομητρίωση επιδρούν αυξητικά η INF $\gamma$  και η IL-6 .

Η IL-12 επιδρά πάνω στα T $\alpha$  και NK κύτταρα, επάγοντας την παραγωγή κυτοκινών (πρωτίστως INF $\gamma$ ), ενισχύοντας την κυτταροτοξικότητα των NK και ευνοώντας την απάντηση των T-βοηθητικών κυττάρων. Οι συγκεντρώσεις της IL-12 στο ΠΥ είναι χαμηλές, ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία ενδομητρίωσης, όμως είναι εντοπίσιμες. Παρουσιάστηκε πρόσφατα ότι η χορήγηση IL-12 σε ποντίκια μπορούσε να προλάβει σημαντικά την εμφύτευση έκτοπου ενδομητρίου [71].

Δε φαίνεται ότι υπάρχει άμεση ανασταλτική δράση της IL-12 επί των ενδομητρικών κυττάρων, καθώς αυτά δε διαθέτουν υποδοχείς για την IL-12. Μία πιθανή εξήγηση για τα αποτελέσματα αυτά είναι ότι η IL-12 ίσως να ενισχύει και να εντείνει τη κυτταρολυτική δράση των κυττάρων NK, αλλά και των κυττάρων T. Από αυτά τα δεδομένα ενισχύεται η νέα ιδέα ότι με τον έλεγχο της δραστηριότητας των κυτοκινών στο ΠΥ μπορεί να αντιμετωπιστεί η εγκατάσταση της ενδομητρίωσης.

Η ανοσολογική ενεργοποίηση των κυττάρων καταλήγει σε ένα καταρράκτη φλεγμονωδών κυτοκινών. Αυτές οι κυτοκίνες διαθέτουν πλειοτροπικές και πλεονάζουσες ιδιότητες που επιτείνουν τη χημειοταξία αναρίθμητων κυτταρικών τύπων στην περιοχή της φλεγμονής.

#### **2.3.5.8 CA-125 αντιγόνο**

---

<sup>71</sup>[ ] Itoh H, Sashihara T, Hosono A, Kaminogawa S, Uchida M. Interleukin-12 inhibits development of ectopic endometriotic tissues in peritoneal cavity via activation of NK cells in a murine endometriosis model. Cytotechnology. 2011 Mar;63(2):133-41.

Τα ενδομήτρια κύτταρα εκφράζουν το αντιγόνο CA-125, το οποίο συνδέεται με το κοιλοτικό επιθήλιο και την νεοπλασματική παραγωγή του. Οι Barbieri et al. [72] έδειξαν αύξηση των συγκεντρώσεων του CA-125 στον ορό ασθενών με σοβαρή ενδομητρίωση, και άλλες μελέτες προτείνουν ότι αυτό το αντιγόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης παρουσίας της νόσου [73,74]. Τα επίπεδα του CA-125 στο ΠΥ είναι υψηλότερα αυτών του ορού, αλλά δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη συγκέντρωση του αντιγόνου στο ΠΥ γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση. Αντίθετα οι Barbati et al. [75] χρησιμοποιώντας μια μέθοδο ανοσοφθορισμού βρήκαν ότι τα επίπεδα CA-125 στο ΠΥ είναι περισσότερο αξιόπιστος δείκτης της νόσου σε σχέση με τα επίπεδα του ορού. Το CA-125 παίζει ρόλο στη παθογένεση της νόσου αλλά χρησιμεύει και στην εκτίμηση της έκτασης της νόσου καθώς και στην ανταπόκρισής της στην θεραπεία.

### **2.3.5.9 Το περιτοναϊκό περιβάλλον στην ενδομητρίωση**

---

<sup>72</sup>] Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril*. 1986 May;45(5):630-4.

<sup>73</sup>] Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta analysis. *Fertil Steril* 1998; 70(6):1101-8.

<sup>74</sup>] Hompes P, Koninckx P, Kennedy S, van Kamp GF, Verstraeten RA, Cornillie F. Serum CA-125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem* 1996;42: 1871-74.

<sup>75</sup>] Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, Ventura R, Montanino G. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994 Mar;61(3):438-42.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ενώ είναι πιθανό το περιτοναϊκό περιβάλλον να συντελεί στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, ταυτόχρονα μπορεί και να μεταβάλλεται από τη νόσο. Έχει προταθεί ότι οι ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν αλλαγμένο περιτοναϊκό περιβάλλον, το οποίο επηρεάζει τα συμπτώματα της νόσου [76].

Το τοπικό περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται τα ενδομητριωτικά εμφυτεύματα βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση. Το περιτόναιο είναι η πιο εκτεταμένη ορώδης μεμβράνη στο ανθρώπινο σώμα. Η επιφάνειά του είναι γενικά ίση με αυτή του δέρματος. Αποτελείται από δύο στοιβάδες: μία στοιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού στην οποία βρίσκονται κολλαγόνο, ελαστικές ίνες, λιποκύτταρα και μακροφάγα και μια μεσοεπιθηλιακή στοιβάδα που αποτελείται από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα.

Το περιτοναϊκό υγρό προέρχεται κυρίως από διαπίδυση στοιχείων του πλάσματος και από εκκρίσεις των ωοθηκών. Άλλες πηγές είναι το υγρό των ωαγωγών, η παλίνδρομη εμμηνορρυσία και εκκρίσεις των μακροφάγων. Νερό, ηλεκτρολύτες και άλλα στοιχεία μικρού μοριακού βάρους μεταφέρονται ελεύθερα μέσω του περιτοναίου καθώς είναι μεμβράνη υψηλής διαπερατότητας. Το περιτόναιο είναι εφοδιασμένο με αγγειακά και λεμφικά στελέχη, τα οποία προσφέρουν πλούσιο δίκτυο τριχοειδών [77].

Ο ρόλος της ενδομητρίωσης σε συνδυασμό με τις φλεγμονώδεις αλλαγές στο τοπικό περιτοναϊκό περιβάλλον έχει προσλάβει αρκετό ενδιαφέρον. Αλλαγές στην ποσότητα όπως και στις συγκεντρώσεις ποικίλων κυττάρων, ορμονών και άλλων συστατικών έχει παρατηρηθεί στη διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορρυσιακού κύκλου και στην ενδομητρίωση. Έχει προταθεί ότι η κυτταρική βιοχημική σύσταση

---

<sup>76</sup>[ ] Syrop CH, Halme J. Peritoneal fluid environment and infertility. *Fertil Steril*. 1987 Jul;48(1):1-9.

<sup>77</sup>[ ] Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1996 Sep-Oct;2(5):385-98.

του περιτοναϊκού υγρού (ΠΥ) έχει κριτική σημασία στην παθογένεση της ενδομητρίωσης [78].

Το περιτοναϊκό υγρό (ΠΥ) παρέχει ένα ανοσολογικά δυναμικό περιβάλλον, που συνδέεται με το αναπαραγωγικό και το ανοσολογικό σύστημα. Οι ανωμαλίες του ΠΥ στην ενδομητρίωση μπορεί επίσης να συνδέονται με την επαγόμενη στειρότητα. Τα συστατικά του ΠΥ μπορεί να αλληλεπιδρούν ενάντια στην ωθητική λειτουργία, τη μεταφορά και την επιβίωση των γαμετών, στη σχέση σπέρματος - ωαρίου, στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και εμφύτευση. Έχει δειχθεί ότι το ΠΥ έχει αρνητική επίπτωση στη σύλληψη του ωαρίου από τους κροσσούς στην επιβίωση του σπέρματος, στην αλληλεπίδραση σπέρματος-ωοκυττάρου και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη [77]. Οι αγωγοί και οι ωθήκες βρίσκονται εντός του ΠΥ. Τα ωάρια εκτίθενται στο περιτοναϊκό περιβάλλον ακόμα και μετά τη σύλληψή τους από τον κώδωνα γιατί οι αγωγοί επικοινωνούν ελεύθερα με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Το σπέρμα εκτίθεται σε παράγοντες του ΠΥ πριν και κατά τη διάρκεια της γονιμοποίησης. Το έμβρυο επίσης, καθώς τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του συμβαίνουν στη σάλπιγγα, εκτίθεται επίσης στα κυτταρικά και διαλυτά συστατικά του ΠΥ.

## **1. Χαρακτηριστικά του περιτοναϊκού υγρού**

### *α) Ποσότητα*

Το περιτοναϊκό υγρό είναι ένα υπερδιήθημα του πλάσματος. Η ανθρώπινη περιτοναϊκή κοιλότητα συνήθως περιέχει 5-20ml από ορώδες αχυρόχρουν έκκριμα που η ποσότητά του ποικίλλει ανάλογα με τις φυσιολογικές καταστάσεις που βρίσκεται ο οργανισμός. Στις γυναίκες η ποσότητά του μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου φτάνοντας τα μέγιστα επίπεδα μετά την ωορρηξία. Γενικά η ποσότητα του ΠΥ αυξάνει στην παραγωγική φάση φτάνοντας

---

<sup>78</sup>[ ] Koutsilieris M, Allaire-Michaud L, Fortier M, Lemay A. Mitogen(s) for endometrial-like cells can be detected in human peritoneal fluid. *Fertil Steril.* 1991 Nov;56(5):888-93.

στο μέγιστο βαθμό κατά την πρώιμη εκκριτική φάση με μείωση στο τέλος της ωχρινικής φάσης του κύκλου. Η ποσότητά του εξαρτάται από τη δραστηριότητα των οιστρογόνων, την αγγείωση του ωχρού σωματίου και την παραγωγή ορμονών [79]. Η ενδομητρίωση μπορεί να μεταβάλλει την ποσότητα του ΠΥ. Με αυξημένη παραγωγή υγρού από τις ωθήκες έχουμε μεταβολή της διαπερατότητας της μεσοεπιθηλιακής μεμβράνης και μεταβολή της κολλοειδοσμητικής πίεσης με ακόλουθη αλλαγή των πρωτεϊνικών συστατικών του. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση από 17 μελέτες έγινε συλλογή ΠΥ σε διαφορετικές φάσεις του εμμηνορροϊκού κύκλου. Σε 5 από αυτές βρέθηκε αυξημένη ποσότητα ΠΥ στην ενδομητρίωση και σε 11 καμία μεταβολή. Στην μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες με αύξηση του ΠΥ, αυτό βρέθηκε αυξημένο σε κάθε στιγμή του εμμηνορροϊκού κύκλου. Οι αλλαγές στην ημέρα του κύκλου, ακατάλληλα επιλεγμένα controls και διαφορετική τεχνική στη συλλογή ΠΥ, εξηγούν τις διαφορές που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις μελέτες [77]. Από το άλλο μέρος δυο καλά σχεδιασμένες μελέτες του ΠΥ στην ενδομητρίωση, στις οποίες επιχειρήθηκε η συλλογή μεταξύ 8-12 και 13-18 ημερών του κύκλου, απέτυχαν να δείξουν αύξηση του ΠΥ ανάμεσα σε ασθενείς με ενδομητρίωση [80, 81].

---

<sup>79</sup>[ ] Syrop CH, Halme J. Cyclic changes of peritoneal fluid parameters in normal and infertile patients. *Obstet Gynecol.* 1987 Mar;69(3 Pt 1):416-8.

<sup>80</sup>[ ] Rock JA, Dubin NH, Ghodgaonkar RB, Bergquist CA, Erozan YS, Kimball AW Jr. Cul-de-sac fluid in women with endometriosis: fluid volume and prostanoid concentration during the proliferative phase of the cycle--days 8 to 12. *Fertil Steril.* 1982 Jun;37(6):747-50.

<sup>81</sup>[ ] Rezai N, Ghodgaonkar RB, Zacur HA, Rock JA, Dubin NH. Cul-de-sac fluid in women with endometriosis: fluid volume, protein and prostanoid concentration during the periovulatory period--days 13 to 18. *Fertil Steril.* 1987 Jul;48(1):29-32.

### *β) Κυτταρικά στοιχεία του περιτοναϊκού υγρού*

Το περιτοναϊκό υγρό περιέχει πληθώρα "επιπλεόντων" κυττάρων όπως μακροφάγα, μεσοεπιθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα. Πολυμορφοπύρρηνα φυσιολογικά υπάρχουν σε μικρούς αριθμούς και αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό σε περιπτώσεις πυελικής φλεγμονής.. Με κάθε τρόπο οι μεταβολές του αριθμού των περιτοναϊκών κυττάρων και η αναπαραγωγική δυσλειτουργία μπορεί να αλληλεπιδρούν.

Μακροφάγα: τα μακροφάγα έλκονται στο περιτοναϊκό περιβάλλον περισσότερο από κάθε άλλο τύπο κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών κυκλοφορούν ως μονοκύτταρα και έπειτα μεταναστεύουν σε διάφορες κοιλότητες του σώματος έως ότου ενεργοποιηθούν ως φαγοκύτταρα. Τα μακροφάγα συμβάλλουν στους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού με την αναγνώριση, φαγοκυττάρωση και καταστροφή των μικροοργανισμών. Συμβάλλουν επίσης στην παραγωγή της κυτταρικής ωρίμανσης και βιωσιμότητας με παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων.

Άλλες λειτουργίες τους είναι η αφομοίωση και εξέλιξη των περιτοναϊκών συντριμμάτων όπως σπέρμα και ενδομήτριος ιστός και η παρουσία αντιγόνων στα Τα-λεμφοκύτταρα. Εκκρίνουν επίσης διάφορες ουσίες όπως αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες, προστανοειδή, στοιχεία του συμπληρώματος και υδρολυτικών ενζύμων. Απελευθερώνουν ακόμα μικρές ποσότητες ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου, όπως του υπεροξειδίου, περοξειδίου του υδρογόνου και στοιχειακό οξυγόνο [82].

Η ενδομητρίωση προκαλεί μια τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Δεδομένου ότι τα μακροφάγα είναι τα κυρίαρχα εμπύρρηνα κύτταρα στο ΠΥ, είναι πιθανόν να αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι αυτή της φλεγμονής.

---

<sup>82</sup>[ ] Nathan CF. Secretory products of macrophages. J Clin Invest. 1987 Feb;79(2):319-26.

Έλκονται χημειοτακτικά και απελευθερώνονται μέσω μικρών πόρων του αγγειακού τοιχώματος και εισερχόμενα στην περιτοναϊκή κοιλότητα εκδηλώνουν τις φαγοκυτταρικές και εκκριτικές τους λειτουργίες. Εξαιτίας αυτών η σχέση μεταξύ μακροφάγων και ενδομητρίωσης έχει ερευνηθεί εξονυχιστικά. Οι μελέτες επιβεβαίωσαν τον αυξημένο αριθμό, τη συγκέντρωση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων σε αυτές τις γυναίκες <sup>[83]</sup>. Φυσιολογικά το ΠΥ περιέχει λεμφοκύτταρα σε συγκέντρωση 0,5-2,0 X 10<sup>6</sup> ml εκ των οποίων το 85% είναι μακροφάγα. Η συγκέντρωσή τους ποικίλλει κατά τη διάρκεια του κύκλου της γυναίκας με μεγαλύτερη αύξηση κατά την εμμηνορρυσία. Επάγεται έτσι η υπόθεση ότι τα μακροφάγα είναι παρόντα στο ΠΥ σε μεγάλο βαθμό ως απάντηση στην παλίνδρομη εμμηνορρυσία. Αυξημένος επίσης αριθμός τους υπάρχει στο λυκηθικό τμήμα των ωαγωγών σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Η έκταση της ενδομητρίωσης γενικά δεν φαίνεται να επηρεάζει τον αριθμό των μακροφάγων παρόλο που υπάρχει μια τάση για μεγαλύτερη συγκέντρωση σε γυναίκες με ελάχιστα ή με ήπια στάδια της νόσου.

Ο αυξημένος αριθμός μακροφάγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα των γυναικών με ενδομητρίωση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα χρόνιας διέγερσης από ενδομητριωτικά εμφυτεύματα ή εκτεταμένης παρουσίας συντριμμάτων εμμηνορρυσίας. Η περιτοναϊκή φλεγμονή μειώνεται καθώς η ενδομητρίωση εξελίσσεται. Η κυτταροτοξικότητα των περιτοναϊκών μακροφάγων είναι μικρότερη σε σοβαρή μορφή της νόσου παρά σε περιπτώσεις ελαχίστης νόσου.

Τα μακροφάγα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν δείξει ικανότητα παραγωγής "tumor necrosis" (TNF), "macrophage-derived growth factor" (MDGF), ιντερλευκίνης-1 και φιβρονεκτίνης. Οι παράγοντες αυτοί δρουν έμμεσα ενάντια στη γονιμότητα και αυξάνουν την παραγωγικότητα των ενδομητριωτικών εμφυτευμάτων. Με την ενεργοποίηση του μακροφάγου ξεκινά η

---

<sup>83</sup>[] Fukaya T, Sugawara J, Yoshida H, Yajima A. The role of macrophage colony stimulating factor in the peritoneal fluid in infertile patients with endometriosis. *Obstet-Gynecol* 1994;83:287-292.



φαγοκυτταρική του δράση η οποία εκδηλώνεται με ποικίλες αλλαγές: αύξηση δραστηριότητας ενζύμων όπως η οξεική φωσφατάση, μυελοπεροξειδάση και η αμινοπεπτιδάση της λευκίνης, αύξηση φαγοκυτταρικής δυνατότητας και αύξηση μεγέθους του κυττάρου. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την ενεργοποίηση των μακροφάγων σε σχέση με την ενδομητρίωση και τη στείρωση και πρότειναν ότι ο αριθμός και η συγκέντρωσή τους είναι στοιχεία λιγότερο σημαντικά από τον αριθμό ενεργοποίησής τους. Οι Halme et al. [84] έδειξαν ότι μακροφάγα συλλεγόμενα από την περιτοναϊκή κοιλότητα στείρων γυναικών με ενδομητρίωση ήταν μεγαλύτερα και περισσότερο ενεργά (46% έναντι 15%) από μακροφάγα γόνιμων γυναικών. Προτείνουν λοιπόν ότι αυτή η αυξημένη δραστηριότητα των μακροφάγων είναι αποτέλεσμα της παρουσίας των ενδομητριωσικών εμφυτευμάτων και μπορεί να συμβάλλουν στη στειρότητα. Επακόλουθες μελέτες της ίδιας ομάδας επιβεβαίωσαν τον αυξημένο αριθμό μεγάλων και ώριμων μακροφάγων στη περιτοναϊκή κοιλότητα γυναικών με ενδομητρίωση και αυξημένη δυνατότητα φαγοκυττάρωσης και παραγωγής αντισωμάτων. Τα μακροφάγα ασθενών με ενδομητρίωση είναι περισσότερο διαφοροποιημένα σε σχέση με τα μακροφάγα των ομάδων ελέγχου.

Τα μακροφάγα επιφέρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες, την ανακατασκευή των ιστών και τη νεοαγγείωση όπως είναι οι ινοβλάστες, τα κύτταρα έκκρισης παραγόντων IL-1, TNF $\alpha$ , MDGF και η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1). Μελέτες έχουν δείξει αύξηση αυτών των παραγόντων σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Οι Fahih et al. [85] ανέφεραν την παρουσία IL-1 στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση

---

<sup>84</sup>[ ] Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj MH, Raj S. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Feb 1;145(3):333-7.

<sup>85</sup>[ ] Fakih H, Baggett B, Holtz G, Tsang KY, Lee JC, Williamson HO. Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1987 Feb;47(2):213-7.

αλλά χωρίς ομάδα ελέγχου. Η IL-1 επιδρά στο έμβρυο ποντικίου διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των βλαστών, την εναπόθεση κολλαγόνου και το σχηματισμό ινικής.

Η παραγωγικότητα αυτή των μακροφάγων μπορεί να είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της ενδομητρίωσης. Πρόσφατα με τη χρήση συγκαλλιέργειών άνοσων και ενδομητριωσικών κυττάρων, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις επιδράσεις μονοκυττάρων περιφερικού αίματος σε γυναίκες με και χωρίς ενδομητρίωση. Μονοκύτταρα ασθενών με ενδομητρίωση προκαλούσαν πολλαπλασιασμό αυτόλογων ενδομήτριων κυττάρων, ενώ μονοκύτταρα γόνιμων γυναικών προκαλούσαν καταστολή του πολλαπλασιασμού αυτού [86]. Αυτό αποδεικνύεται και από μελέτες στις οποίες περιτοναϊκά μακροφάγα γυναικών με ενδομητρίωση παρήγαγαν σημαντικά φιβρονεκτίνη, έναν αυξητικό παράγοντα των βλαστών, σε σχέση με μακροφάγα υγιών γυναικών. Η αύξηση του αριθμού των μακροφάγων σε γυναίκες με ενδομητρίωση και χωρίς μηχανικό αίτιο στειρότητας μπορεί να επιδράσει στην μεταφορά του ωαρίου και του ζυγώτη ή στην επιβίωση του σπέρματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα [87].

Από μελέτες σε έμβρυα ποντικών τα περιτοναϊκά μακροφάγα έχουν αρνητική επίδραση στη γονιμότητα και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αυτή η επίδραση μπορεί ή να προέρχεται από άμεση δράση των κυττάρων ή από χημικούς παράγοντες των

---

<sup>86</sup>[ ] Braun DP, Muriana A, Gebel H, Rotman C, Rana N, Dmowski WP. Monocyte-mediated enhancement of endometrial cell proliferation in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1994 Jan;61(1):78-84.

<sup>87</sup>[ ] Chacho KJ, Chacho MS, Andresen PJ, Scommegna A. Peritoneal fluid in patients with and without endometriosis: prostanoids and macrophages and their effect on the spermatozoa penetration assay. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jun; 154(6):1290-9.

μακροφάγων. Πιθανοί τέτοιοι παράγοντες είναι οι προσταγλανδίνες, οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες.

Ενδομητρικά κύτταρα: η ιστογένεση της ενδομητρίωσης εξηγείται σύμφωνα με τη θεωρία του Sampson [68] με την εμφύτευση ενδομήτριου ιστού ως αποτέλεσμα παλινδρόμησης αυτών των κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Αρχικά πιστεύαμε ότι η παλίνδρομη εμμηνορρυσία ήταν σπάνιο φαινόμενο, ενώ στη συνέχεια αποδεικνύεται ότι συμβαίνει αρκετά συχνά.

Μεσοεπιθηλιακά κύτταρα: το μεσοθήλιο ένα απλό πλακώδες επιθήλιο που βρίσκεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Έχει βρεθεί ότι ανθρώπινα περιτοναϊκά κύτταρα είναι σε θέση να παράγουν αυξητικούς παράγοντες αιμοποίησης είτε άμεσα IL-1, MCP-2, αυξητικό παράγοντα πολυμορφοκυττάρων ( G-CSF), παράγοντα διέγερσης μακροφάγων (M-CSF), IL-8, IL-6 είτε ως απάντηση σε ποικιλία ερεθισμάτων TNF, IL-1 και επιθηλιακού αυξητικού παράγοντα ( EGF) [88]. Ακόμα εκκρίνουν Ca-125 από τις κορυφαίες επιφάνειές τους [89]. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα έχουν κριτικό ρόλο για τη ρύθμιση μιας περιτοναϊκής φλεγμονής και της αναγέννησης των ιστών.

Λεμφοκύτταρα (άλλα ανοσοποιητικά κύτταρα): Σημαντικά αυξημένος αριθμός T-λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων, λίγων μόνο B λεμφοκυττάρων και όχι πλασματοκυττάρων έχουν βρεθεί στο ΠΟΥ γυναικών με ενδομητρίωση όταν

---

<sup>88</sup>[ ] Lanfrancione L, Boraschi D, Ghiara P, Falini B, Grignani F, Peri G, et al. Human peritoneal mesothelial cells produce many cytokines (granulocyte colony-stimulating factor [CSF], granulocyte-monocyte-CSF, macrophage-CSF, interleukin-1 [IL-1], and IL-6) and are activated and stimulated to grow by IL-1. *Blood*. 1992 Dec 1;80(11):2835-42.

<sup>89</sup>[ ] Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck van Papendrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol*. 1994 Mar; 47(3):263-5.

συγκρίθηκαν με φυσιολογικές γυναίκες. Αυξημένο ποσοστό βοηθητικών και κατασταλτικών T - λεμφοκυττάρων βρέθηκαν σε δείγματα ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση, υποδεικνύοντας κυτταρική ανοσολογική αντίδραση στη περιτοναϊκή κοιλότητα αυτών των γυναικών [90].

Τα NK κύτταρα αντιπροσωπεύουν έναν κυτταρικό πληθυσμό που έχει ως λειτουργία να δρα ως "φρουρός" του βιολογικού συστήματος έναντι εισβολής ξένων αντιγονικών στοιχείων. Η δράση των NK κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι μειωμένη στην ενδομητρίωση και παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση της δραστηριότητάς τους σε σοβαρές μορφές της νόσου. Επίσης στην ενδομητρίωση, παρά την μείωση της λειτουργικότητας των NK κυττάρων, η ποσοστιαία αναλογία των περιφερικών NK-κυττάρων ούτε μεταβάλλεται ούτε αυξάνεται. Δεν είναι γνωστό γιατί συμβαίνει αυτή η μείωση δράσης αυτών των κυττάρων στην ενδομητρίωση. Μια πιθανότητα για την εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι ότι αποτελεί απόρροια δράσης διαλυτών παραγόντων του ορού και του ΠΥ στις προσβεβλημένες γυναίκες. In vitro η δραστηριότητα των NK κυττάρων μειώνεται κατόπιν επίδρασης ορού ή ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση [91]. Είναι ενδιαφέρον ότι ο αριθμός των περιτοναϊκών λευκοκυττάρων είναι δραματικά αυξημένος σε γυναίκες με ενδομητρίωση σταδίου I και II.

#### γ) Διαλυτοί παράγοντες

Προσταγλανδίνες (PG's). Οι PG's του περιτοναϊκού υγρού έχουν εκτενώς μελετηθεί. Υπάρχουν πολλές πηγές παραγωγής PG's στην περιτοναϊκή κοιλότητα όπως τα μακροφάγα, οι περιτοναϊκές επιφάνειες, τα ωοθυλάκια και τα

---

<sup>90</sup>[ ] Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1988 Aug;50(2):216-22.

<sup>91</sup>[ ] Kanzaki H, Wang HS, Kariya M, Mori T. Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Jul;167(1):257-61.

ενδομητριωσικά εμφυτεύματα [92]. Λόγω της μικρής ζωής τους οι φυσιολογικά ενεργές PG's σπάνια μετρούνται. Σε αντίθεση οι μεταβολίτες των PG's E και F, η 6-κετοπροσταγλανδίνη, Fia (6 keto-PGFia ή 6-KF) και η θρομβοξάνη B2 (TXB2) έχουν μετρηθεί ως αποτέλεσμα δράσης των ενεργών προδρόμων τους PGE, PGF2a, PGI2 και TXA2, αντίστοιχα. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες δεν παρατηρείται καμία σημαντική κυκλική μεταβολή των επιπέδων τους [79].

Τα μέχρι τώρα δεδομένα για τις PG's στην ενδομητρίωση είναι δύσκολο να ερμηνευθούν. Υπάρχουν αντικρουόμενες αναφορές για τα επίπεδα των PGF2a και PGE2 στο PF γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση. Μερικές από αυτές έχουν αποτύχει να παρουσιάσουν κάποια διαφορά [87], ενώ άλλες έχουν αυξημένα επίπεδα κατά τον εμμηνορροϊκό κύκλο [93] και άλλες μόνο στην εκκριτική φάση [94]. Οι Moon et al. [95] απέδειξαν την παρουσία PGF2a σε ανθρώπινα ενδομητριωτικά εμφυτεύματα. Προτείνουν λοιπόν ότι αυτοί οι μεσολαβητές, που συμμετέχουν στη σύσπασση των λείων μυϊκών ινών μπορεί να προκαλέσουν στείρωση μεταβάλλοντας τη λειτουργικότητα των σαλπίνγων.

---

<sup>92</sup>] Ylikorkala O, Viinikka L. Prostaglandins and Endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1983; 62(sup113): 105-7.

<sup>93</sup>] Badawy SZ, Marshall L, Cuenca V. Peritoneal fluid prostaglandins in various stages of the menstrual cycle: role in infertile patients with endometriosis. *Int J Fertil.* 1985;30(2):48-52.

<sup>94</sup>] De Leon FD, Vijayakumar R, Brown M, Rao CV, Yussman MA, Schultz G. Peritoneal fluid volume, estrogen, progesterone, prostaglandin, and epidermal growth factor concentrations in patients with and without endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1986 Aug;68(2):189-94.

<sup>95</sup>] Moon YS, Leung PC, Yuen BH, Gomel V. Prostaglandin F in human endometriotic tissue. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Oct 1;141(3):344-5.

Οι PG's επιδρούν και στην εμφύτευση των εμβρύου. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η αυξημένη συσταλτικότητα της μήτρας που έχει ως απόρροια την απώλεια του εμβρύου. Η αύξηση των PG's συνδέεται και με παρέμβαση στην ωορρηξία όπως και στην αύξηση της κινητικότητας της σάλπιγγας και έτσι το έμβρυο φθάνει στην ενδομήτρια κοιλότητα πριν προλάβει να ετοιμαστεί το ενδομήτριο για την εμφύτευση. Συνοπτικά προτείνεται ότι ίσως τα επίπεδα TXB2, 6- KF, PGF2a είναι αυξημένα στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση. Το ερώτημα αν αποτελούν δείκτες ή όχι οι παράγοντες υπογεννητικότητας παραμένει αναπάντητο. Ίσως ως απάντηση σε φλεγμονώδη αντίδραση με ή χωρίς συνυπάρχουσα επίδραση στη γονιμότητα της γυναίκας [96].

## **2. Επίδραση του ΠΥ στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην επιβίωση του σπέρματος**

Είναι ξεκάθαρο ότι τα μακροφάγα είναι πρωταρχικά υπεύθυνα για τη φυσιολογική φαγοκυττάρωση κυτταρικών συντριμμάτων και του σπέρματος στην πύελο. Μέχρι τις ημέρες μας, μόνο μια μελέτη έχει δείξει αυξημένη φαγοκυττάρωση σπέρματος στο PF γυναικών με ενδομητρίωση και στείρωση. Οι Muscato et al. [97] παρουσίασαν περιτοναϊκά μακροφάγα να φαγοκυτταρώνουν το σπέρμα in vitro και έδειξαν επίσης ότι μακροφάγα γυναικών με ενδομητρίωση ήταν πιο ενεργά από αυτά γυναικών χωρίς τη νόσο. Σε ασθενείς με αντισπερμικά αντισώματα, ο αυξημένος αριθμός μακροφάγων μπορεί να προάγει τη φαγοκυττάρωση του

---

<sup>96</sup>[ ] Hahn DW, Carraher RP, Foldesy RG, McGuire JL. Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1986 Nov;155(5):1109-13.

<sup>97</sup>[ ] Muscato JJ, Haney AF, Weinberg JB. Sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages: a possible cause of infertility in endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1982;144:503-510.

σπέρματος. Οι Olive et al. [98] πρότειναν ότι αυτό μπορεί να προκαλέσει στειρώση χωρίς παρουσία μηχανικού κωλύματος. Για την τοξικότητα του σπέρματος σε ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν γίνει πολλές έρευνες, όπου μελετήθηκαν η κινητικότητα, η ικανότητα γονιμοποίησης, η ακροσωμιακή αντίδραση και η αλληλεπίδραση των γαμετών. Ο Burke [99] βρήκε μειωμένη κινητικότητα in vitro όταν προστέθηκε ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση. Οι Oak et al. [100] επώασαν φυσιολογικό σπέρμα σε ΠΥ και βρήκαν σημαντική μείωση της κινητικότητας παρουσία ενδομητρίωσης όταν συγκρίθηκε με τις ομάδες ελέγχου. Οι Leach et al. [101] χρησιμοποιώντας στον υπολογιστή ένα σύστημα ανάλυσης του σπέρματος δεν βρήκαν επίδραση του ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση στην κινητικότητα μετά από 6 ώρες επώασης.

### **3. Επίδραση του ΠΥ στην αλληλεπίδραση σπέρματος-ωαρίου.**

Η τοξικότητα στο σπέρμα ως απόρροια τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης μπορεί να είναι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους η ενδομητρίωση συνδέεται με τη στειρώση.

---

<sup>98</sup>] Olive DL, Weinberg JB, Haney AF. Peritoneal macrophages and infertility: the association between cell number and pelvic pathology. *Fertil Steril.* 1985 Dec;44(6):772-7.

<sup>99</sup>] Burke RK Effect of peritoneal washings from women with endometriosis on sperm velocity. *J Reprod Med.* 1987 Oct;32(10):743-6.

<sup>100</sup>] Oak MK, Chantler EN, Williams CA, Elstein M. Sperm survival studies in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *Clin Reprod Fertil.* 1985 Dec;3(4):297-303.

<sup>101</sup>] Leach RE, Arneson BW, Ball GD, Ory SJ. Absence of antisperm antibodies and factors influencing sperm motility in the cul-de-sac fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1990 Feb;53(2):351-3.

#### 4. Επίδραση του PF στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Οι Steinleiter et al. [102] βρήκαν ότι ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση εγχέομενο ενδοπεριτοναϊκά σε hamsters προκάλεσε μείωση στην ανάκτηση ωαρίων και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Ο αιτιολογικός παράγοντας αποδείχτηκε θερμοευαίσθητος. Σε άλλη μελέτη, οι Steinleiter et al. [103] κατόπιν προετοιμασίας ωοθηκών ποντικών για παραγωγή ωαρίων και ζευγάριμα ενέχυσαν στην περιτοναϊκή κοιλότητα αρχικά ενεργά και στη συνέχεια μη ενεργά και αδρανή μακροφάγα. Ο αριθμός των ωοκυττάρων και των συλληφθέντων εμβρύων μειώθηκε με τα ενεργά μακροφάγα, αλλά αυτή η επίδραση αναστρεφόταν με τα απενεργοποιημένα μακροφάγα και δεν βρέθηκε όταν τοποθετήθηκαν μακροφάγα σε κατάσταση ηρεμίας.

Άλλες μελέτες έχουν αποτύχει να παρουσιάσουν κάποια εχθρική δράση του ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση στη γονιμότητα και την εμβρυϊκή ανάπτυξη σε ποντίκια. Αναφέρθηκε ότι το ΠΥ αυτών των ασθενών προκαλεί μείωση της γονιμότητας σε μοντέλο ποντικού και ακόμα μείωση δυνατότητας του εμβρύου για κυτταρικό διαχωρισμό και πολλαπλασιασμό [104]. Πρόσφατα σε δύο άλλες μελέτες η θεραπεία της ενδομητρίωσης εξουδετέρωσε την εμβρυοτοξικότητα του ΠΥ και τα

---

<sup>102</sup>[ ] Steinleitner A, Lambert H, Kazensky C, Danks P. Peritoneal fluid from endometriosis patients affects reproductive outcome in an in vivo model. *Fertil Steril*. 1990 May;53(5):926-9.

<sup>103</sup>[ ] Steinleitner A, Lambert H, Lauredo I. Heterologous transplantation of activated murine peritoneal macrophages inhibits gamete interaction in vivo: a paradigm for endometriosis-associated subfertility. *Fertil Steril*. 1990 Oct;54(4):725-9.

<sup>104</sup>[ ] Morcos RN, Gibbons WE, Findley WE. Effect of peritoneal fluid on in vitro cleavage of 2-cell mouse embryos: possible role in infertility associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1985 Nov;44(5):678-83.



επίπεδα των εμβρυοτοξικών παραγόντων που άμεσα συνδέονται με τα κλινικά στάδια της ενδομητρίωσης [105, 106]. Ο λόγος αυτών των ευρημάτων δεν έχει ξεκαθαριστεί και αμφιβολίες εγείρονται για το αν το μοντέλο ποντικού έχει ευαισθησία για πρόβλεψη της τοξικότητας ανάμεσα στα ανθρώπινα έμβρυα. Συνοπτικά το ΠΥ ασθενών με ενδομητρίωση έχει βρεθεί να είναι τοξικό για τα έμβρυα in vitro και in vivo. Ο υποκείμενος μηχανισμός και η κλινική σπουδαιότητα αυτού παραμένουν άγνωστα.

## 5. Προσταγλανδίνες και παράγωγα του περιτοναϊκού υγρού

Η προέλευση των προσταγλανδινών και προστανοειδών του περιτοναϊκού υγρού δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα. Πιθανές πηγές είναι τα μακροφάγα, το ίδιο το περιτόναιο και η παλίνδρομη εμμηνορρυσία. Τα μακροφάγα έχουν δυνατότητα βιοσύνθεσης προσταγλανδινών όπως η θρομβοξάνη Az (TXA2). Οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες που εκκρίνονται από τα μακροφάγα ασκούν παρακρινικές επιδράσεις με διέγερση του παρακείμενου περιτοναίου και του ενδομητρικού ιστού ώστε να παράγει και να εκκρίνει προσταγλανδίνες. Η συγκέντρωση και ο πληθυσμός των μακροφάγων στο περιτοναϊκό υγρό αυξάνεται αλλά και ενεργοποιείται σε γυναίκες που πάσχουν από ενδομητρίωση. Σε αντίθεση, γυναίκες με απόφραξη σαλπίνγγων έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση μακροφάγων.

---

<sup>105</sup>[ ] Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1992 Jul;167(1):265-70.

<sup>106</sup>[ ] Tzeng CR, Chien LW, Chang SR, Chen AC. Effect of peritoneal fluid and serum from patients with endometriosis on mouse embryo in vitro development. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1994 Sep;54(3):145-8.

Τα επίπεδα των προσταγλανδινών επίσης δεν αυξάνονται σε γυναίκες με χρόνια πυελική φλεγμονώδη νόσο [<sup>107</sup>].

Η PGE 2 και ένα παράγωγο της παθολογικής οδού που μεταβολίζει η 5-λιποξυγενάση, το 12-HETE (12L - ύδροξυ-5,8,10,14-εικοσιτετρανοϊκό οξύ). Η αυξημένη αυτή παραγωγή από το περιτόναιο γυναικών, που πάσχουν από ενδομητρίωση μπορεί, να υποβοηθείται από παρακρινικές δράσεις κυτοκινών και άλλων διεγερτικών ουσιών που εκκρίνονται από τον αυξημένο αριθμό μεγάλων και ενεργών μακροφάγων. Επίσης γνωρίζουμε ότι ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αυξάνει τα επίπεδα των TXA2 και PGE2.

Το έκτοπο ενδομήτριο των ενδομητριωτικών εμφυτευμάτων αποτελεί πηγή παραγωγής PGs στο περιτοναϊκό υγρό. Ενδομητριωτικές πυελικές εστίες έχουν υψηλότερη συγκέντρωση προσταγλανδινών συγκριτικά με το φυσιολογικό ενδομήτριο. Επίσης οι ενδομητριωτικοί ιστοί έχουν τη δυνατότητα σύνθεσης PGs και προστανοειδών *in vitro* από πρόδρομη μορφή του αραχιδονικού οξέως που προέρχεται από το φυσιολογικό ενδομήτριο. Οι ενδομητριωτικοί ιστοί έχουν οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς μέσω των οποίων δρουν οι στεροειδείς ορμόνες επιδρώντας στη δυνατότητα μερικών ενδομητριωτικών εστιών για παραγωγή προσταγλανδινών. Κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου οι συγκεντρώσεις των PGE και PGF είναι υψηλότερες στην ωχρινική φάση κατόπιν έκθεσης σε οιστρογόνα και προγεστερόνη [<sup>108</sup>]. Η οιστραδιόλη μπορεί να επηρεάσει τη γονιδιακή έκφραση για την παραγωγή της κυκλοξυγενάσης II (Cox-

---

<sup>107</sup>[ ] Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wilson L Jr. Peritoneal fluid prostaglandins and prostanoids in women with endometriosis, chronic pelvic inflammatory disease, and pelvic pain. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Feb 15;148(4):391-5.

<sup>108</sup>[ ] Chen DB, Yang ZM, Hilsenrath R, Le SP, Harper MJ. Stimulation of prostaglandin (PG) F2 alpha and PGE2 release by tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 alpha in cultured human luteal phase endometrial cells. *Hum Reprod.* 1995 Oct;10(10):2773-80.

II) στα ενδομήτρια κύτταρα του στρώματος αλλά και στα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα.

Υπάρχουν αναφορές με αυξημένα επίπεδα PGF2a σε γυναίκες με ενδομητρίωση, αν και σε άλλες μελέτες η αύξηση παρατηρήθηκε μόνο κατά τη διάρκεια της εκκριτικής και όχι της παραγωγικής φάσης του κύκλου. Αυξημένα επίπεδα PGE2 βρέθηκαν σε γυναίκες με ενδομητρίωση όταν συνεκτιμήθηκαν οι δύο φάσεις του κύκλου, αλλά όχι κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης. Τα επίπεδα των PGF2a και PGE2 ήταν σημαντικά υψηλότερα σε γυναίκες με ερυθρές και μελανές περιτοναϊκές αλλοιώσεις από ότι στην ομάδα ελέγχου οι μελανές περιτοναϊκές αλλοιώσεις έχουν υψηλότερα επίπεδα PGE2. Ακόμα και αν υπάρχει διαφορά στην ποσότητα περιτοναϊκού υγρού σε φυσιολογικές γυναίκες και σε γυναίκες με ενδομητρίωση, η συνολική ποσότητα των PGF2a και PGE2 στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση δεν ήταν αυξημένη [109].

Σε δύο μελέτες, σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις της ποσότητας τους που υπάρχει στο περιτοναϊκό υγρό, βρέθηκε για τη θρομβοξανή B2 (TXB2), και για την 6 keto-προσταγλανδίνη F1a (6 keto-PGF1a), το σταθερό μεταβολίτη της προστακυκλίνης. Οι Rapkin και Bhattacharjee [110] δεν βρήκαν διαφορά στα επίπεδα του 6 keto-PGF1a, παρά μόνο αύξηση του TXB2 στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση και χρόνια πυελικό άλγος, σε σχέση με ενδομητριωτικούς ασθενείς χωρίς χρόνια πυελικό άλγος. Έτσι τα υπάρχοντα δεδομένα δεν συνηγορούν για αλλαγές μεταξύ TXB2 και 6 keto-PGF1a στο περιτοναϊκό υγρό ενδομητριωσικών ασθενών εκτός ευκαιριακών περιπτώσεων και πιθανά σε περιπτώσεις ενδομητρίωσης συνοδευόμενες από πυελικό άλγος. Σε

---

<sup>109</sup>] Karck U, Reister F, Schäfer W, Zahradnik HP, Breckwoldt M. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. Prostaglandins. 1996 Jan;51(1):49-60.

<sup>110</sup>] Rapkin A, Bhattacharjee P. Peritoneal fluid eicosanoids in chronic pelvic pain. Prostaglandins. 1989 Oct;38(4):447-52.

ασθενείς που παρακολουθούνται για περισσότερο από δύο χρόνια τα μέσα επίπεδα PGF2a, του περιτοναϊκού υγρού, και της οιστραδιόλης ήταν αυξημένα σε γυναίκες με ενδομητρίωση που απέτυχαν να συλλάβουν παρά σε εκείνες που έμειναν έγκυες. Μερικές μελέτες προτείνουν ότι οι συγκεντρώσεις TXB2 αυξάνουν ανάλογα της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης.

Πάντως πρέπει να σημειωθεί ότι η σοβαρότητα της ενδομητρίωσης όπως παρουσιάζεται στο σύστημα ταξινόμησης που πρότεινε η American Fertility Society (AFS) [11] είναι περισσότερο ενδεικτική για την έκταση των συμφύσεων (συνέπεια της ενδομητρίωσης) παρά για τη διασπορά ενεργών ενδομητριωσικών εμφυτευμάτων.

- Στάδιο I (ελάχιστη)

Περιορισμένες βλάβες, μόνο επιφανειακές αλλοιώσεις και πιθανόν λίγες μεμβρανώδεις συμφύσεις

- Στάδιο II (Ηπια)

Επιπλέον, κάποιες βαθιές εστίες εντοπίζονται στο δουγλάσσειο χώρο.

- Στάδιο III (Μέτρια)

Όπως και παραπάνω, συν την παρουσία ενδομητριωμάτων στις ωθήκες και πιο συμφύσεις

- Στάδιο IV (Σοβαρή)

Όπως και παραπάνω, συν μεγάλα ενδομητριώματα, εκτεταμένες συμφύσεις.

---

<sup>111</sup>[1] Wiegerick MAHM, Van Dop PA, Brosens IA. The staging of peritoneal endometriosis by the type active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification. Fertil Steril 1993;60:461-464

Τα παράγωγα της παθολογικής οδού της 5-λιποξυγενάσης έχουν επίσης εξεταστεί στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση. Διάφορες μελέτες δεν σημείωσαν κάποια αξιοσημείωτη διαφορά στα επίπεδα της λευκοτριένης B4 (LTB4) στο περιτοναϊκό υγρό αυτών των γυναικών [112].

Έτσι στις περισσότερες γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν βρεθεί μικρές ή και καμία διαφορά στα επίπεδα των εικοσανοειδών που μετρήθηκαν όταν συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου. Οι διαφορές αυτές είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων. Τα δείγματα περιτοναϊκού υγρού από γυναίκες με ενδομητρίωση συχνά περιέχουν ερυθροκύτταρα, που αυξάνουν με αυτό τον τρόπο έτσι τα κυτταρικά συστατικά που έχουν ικανότητα παραγωγής προστανοειδών. Η διαφορά μεταξύ των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των προστανοειδών επηρεάζει την ειδικότητα της κάθε μεθόδου καθώς και τα μετρούμενα επίπεδα της ουσίας. Μπορεί επίσης να μην ελέγχεται η φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου και αυτό επιδρά στην ποσότητα του περιτοναϊκού υγρού, στην ποσότητα των στεροειδικών ορμονών και στην παραγωγή προστανοειδών. Έτσι η συγκέντρωση ενός προστανοειδούς μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένη, αλλά η συνολική του ποσότητα στο περιτοναϊκό υγρό μπορεί να μη διαφέρει από τις φυσιολογικές γυναίκες.

Όλα αυτά τα παραπάνω δεν αποκλείουν σε καμία περίπτωση το ρόλο της αυξημένης παραγωγής εικοσανοειδών από ενδομητριωτικούς ιστούς στην παθογένεση της στείρωσης ή και του πυελικού άλγους στις γυναίκες με ενδομητρίωση [110].

## **6. Λειτουργικές επιπλοκές**

---

<sup>112</sup>[] Pungetti D, Lenzi M, Travisani D, Cantiero D, Maurizio G, Sarti G, et al. Prostanoids in peritoneal fluid of infertile women with pelvic endometriosis and PID. Acta Eur Fertil. 1987 May-Jun;18(3):189-92.

Εάν πράγματι τα εικοσανοειδή του περιτοναϊκού υγρού είναι αυξημένα σε γυναίκες με ενδομητρίωση, ο ρόλος της κάθε ουσίας θα πρέπει να καθοριστεί. Ανάμεσα στις δυνατές παθοφυσιολογικές επιδράσεις που επιφέρει αυτή η αύξηση, ενδιαφέρον παρουσιάζουν:

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων, η ωχρινόλυση, η δυσλειτουργία των ωαρίων μετά τη μεταφορά τους και τη συλλογή τους από τον κώδωνα. Στα ποντίκια, υψηλά επίπεδα PGF<sub>2a</sub> προκαλούν ωχρινόλυση με επακόλουθη μείωση της προγεστερόνης. Έτσι ώστε για να έχουμε ανάπτυξη και ωρίμανση των ωοθυλακίων απαιτείται παρέμβαση. Η PGF<sub>2a</sub> προκαλεί απώλεια λειτουργικότητας του ωχρού σωματίου στους πιθήκους και στους ανθρώπους, μολονότι η δράση αυτή είναι παροδική. Μία υψηλή συγκέντρωση PGE<sub>2</sub> και PGF<sub>2a</sub> στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση ασκεί ωχρινολυτική δράση και ακόμα συνιστά παράγοντα δυσλειτουργίας των ωοθυλακίων λόγω του ότι αυτή η αύξηση συνοδεύεται με μείωση της ικανότητας του ωχρινικού ιστού για στεροειδογένεση *in vitro*. Πάντως η ωοθυλακική δυσλειτουργία γυναικών με ενδομητρίωση είναι ίδια με αυτή που βρέθηκε σε γυναίκες με υπογονιμότητα, χωρίς όμως ενδομητρίωση [113]. Η αύξηση των PG's στο περιτοναϊκό υγρό δρα στην κινητικότητα των ωαγωγών και κατ' επέκταση στη συλλογή του ωαρίου. Σε ποντίκια, στα οποία δόθηκαν ενδοπεριτοναϊκά μεγάλες δόσεις PG's, η συλλογή των ωοκυττάρων από το ωοθυλάκιο ήταν μικρότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης οι συγκεντρώσεις PGE<sub>2</sub> και PGF<sub>2a</sub> ποικίλλουν στα διάφορα τμήματα της σάλπιγγας κατά τη διάρκεια του ωοθυλακιορρηκτικού κύκλου, καθώς το απομακρυσμένο άκρο της σάλπιγγας είναι ιδιαίτερα δραστήριο στη φάση της παραγωγής των ωοθυλακίων [109]. Η PGF<sub>2a</sub> διεγείρει ενώ η PGE<sub>2</sub> χαλαρώνει της λείες μυϊκές ίνες των ωαγωγών. Έτσι αυξημένα επίπεδα PGF<sub>2a</sub> οδηγούν σε δυσλειτουργική κινητικότητα του ωαγωγού και δεν επιτυγχάνεται συγχρονισμός μεταξύ της

---

<sup>113</sup>[ ] Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L. Peritoneal fluid prostaglandins in patients with endometriosis. *Contrib Gynecol Obstet.* 1987;16:60-5.

ανάπτυξης του ενδομητρίου και της ωριμότητας της βλαστοκύστης κατά την άφιξη της στην ενδομήτρια κοιλότητα [114].

Άλλη πιθανή λειτουργική δυσλειτουργία, που προκαλεί η αύξηση των εικοσανοειδών στο περιτοναϊκό υγρό, είναι ο ρόλος τους στη παθογένεση του πυελικού άλγους. Παρόλο που η PGE2 και η προστακυκλίνη, υπερευαισθητοποιούν τις νευρικές απολήξεις, τα επίπεδα των προστανοειδών αυτών δεν είναι αυξημένα στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με χρόνιο πυελικό άλγος με ή χωρίς ενδομητρίωση [115].

## 7. Θεραπευτικές επιπλοκές

Αν η παραγωγή και τα αυξημένα επίπεδα των προστανοειδών του περιτοναϊκού υγρού είναι υπεύθυνα για μερικά από τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης (στείρωση, πυελικό άλγος), η μείωση των επιπέδων αυτών θα έπρεπε να ανακουφίσει τις γυναίκες από αυτά. Ποντίκια με πειραματικά προκαλούμενη ενδομητρίωση θεραπεύτηκαν με τον αναστολέα της σύνθεσης PG's, την ινδομεθακίνη, σε διάφορα στάδια της νόσου. Μόνη της χορηγούμενη η ινδομεθακίνη κατά τη διάρκεια της ωορρηκτικής φάσης, αποκατέστησε την υπογονιμότητα σε μερικά ποντίκια [116]. Δεν υπάρχει όμως δημοσιευμένη μελέτη που να δείχνει ότι η χρήση του αναστολέα σύνθεσης των PG's, αποκαθιστά τη

---

<sup>114</sup>[ ] Sgarlata CS, Hertelendy F. Prostaglandins and endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1986 Apr;154(4):964-5.

<sup>115</sup>[ ] Rakhila H, Bourcier N, Akoum A, Pouliot M. Abnormal Expression of Prostaglandins E2 and F2α Receptors and Transporters in Patients with Endometriosis. Biomed Res Int. 2015;2015:808146.

<sup>116</sup>[ ] Dargenio R, Corbucci MG, Lamanna MA, Garcea N. Indomethacin and fertility in experimental endometriosis. Acta Eur Fertil. 1992 Mar-Apr; 23(2):85-8.

γονιμότητα σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Η ναπροξίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της δευτεροπαθούς δυσμηνόρροιας σε γυναίκες με ενδομητρίωση αλλά αυτό μπορεί να μην σχετίζεται με την ποσότητα των PG's στο περιτοναϊκό υγρό [117]. Πάντως οι αναστολείς σύνθεσης PG's συμμετέχουν ως βοήθημα στη θεραπεία με ειδικές ορμόνες ή στην χειρουργική αποκατάσταση της ενδομητρίωσης.

### **2.3.5.10 Ανοσολογική προσέγγιση της ενδομητρίωσης**

Όπως έχουμε ήδη επισημάνει η ενδομητρίωση αποτελεί μια αινιγματική νόσο άγνωστης αιτιολογίας και παθογένειας. Αν και οι απόψεις για την ταυτότητα της έχουν αλλάξει τα τελευταία χρόνια, η ενδομητρίωση γενικά θεωρείται μια γυναικολογική πυελική δυσλειτουργία.

Τα 20 τελευταία χρόνια αυξανόμενες μελέτες και ενδείξεις συσχετίζουν την ενδομητρίωση με το ανοσολογικό σύστημα. Έτσι, αλλαγές στην χημική και κυτταρική ανοσία παρατηρήθηκαν τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πιθήκους με ενδομητρίωση.

Η πιο συνηθισμένη αλλαγή στη χημική ανοσία είναι η συχνή εμφάνιση πολλαπλής κατηγορίας και ειδικότητας αυτοαντισωμάτων έναντι διαφορετικών κυτταρικών συστατικών. Από την άλλη, όσον αφορά την κυτταρική ανοσία, οι παρατηρήσεις αφορούν την αυξημένη δραστηριότητα των μακροφάγων και τη μειωμένη λειτουργικότητα των natural Killer cells (N-K cells) [118].

---

<sup>117</sup>[ ] Kauppila A, Rönnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1985 Mar;65(3):379-83.

<sup>118</sup>[ ] Wilson TJ, Munnery L, Hertzog PJ, Wood EC, Biotech DAM, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril* 1994;62:1086-1088.



Πολλές από τις αλλαγές αυτές μπορούν να διαπιστωθούν τόσο τοπικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα όσο και στην συστηματική κυκλοφορία. Αυτό αποτελεί μια έμμεση ένδειξη ότι η ενδομητρίωση μπορεί να θεωρηθεί συστηματική νόσος, αν και παραμένει αδιευκρίνιστο, αν οι προαναφερθείσες αλλαγές αποτελούν αιτία ή αποτέλεσμα της νόσου.

Αν η ενδομητρίωση, σύμφωνα με την παραπάνω θεωρία, είναι συστηματική νόσος του ανοσολογικού συστήματος, με κύριες αλλά όχι αποκλειστικές εκδηλώσεις στην γυναικεία πύελο, τότε η ανάπτυξή της φαίνεται ότι έχει να κάνει με μια διαταραχή του ομοιοστατικού μηχανισμού που ελέγχει την αλληλεπίδραση μεταξύ ανοσολογικού συστήματος και αυτοαντιγόνων [119].

### **1. Διαταραχή της ανοσοποιητικής ανοχής**

Κάτω από μερικές συνθήκες, η ανοσολογική ανοχή στα αυτοαντιγόνα καταργείται. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα διασταυρωμένης αντίδρασης μεταξύ ξένων αντιγόνων και αυτοαντιγόνων, αποτυχία διαγραφής κάποιων T-λεμφοκυττάρων μηχανισμών που σαν σκοπό έχουν την καταστολή των αυτοανοσοκυττάρων.

Αρκετοί παράγοντες μπορεί να συνεισφέρουν στη διαταραχή της ανοσοανοχής και στην εγκατάσταση αυτοάνοσων παθήσεων συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της κληρονομικότητας και της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Μερικές φορές η ανοσοαπάντηση έναντι αυτοαντιγόνων είναι ωφέλιμη για τον οργανισμό, όπως για παράδειγμα, η μείωση και η καταστροφή των άχρηστων και γηρασμένων ερυθροκυττάρων ή ακόμα και καταστροφή κακοηθών κυττάρων. Λίγα όμως έχουν γίνει ακόμη κατανοητά, γύρω από τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς

---

<sup>119</sup>[] Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Freiberg J. Is endometriosis an autoimmune disease?. *Obstet Gynecol* 1987; 70:115-122.

και τα όρια αυτοαντοχής, σε περιπτώσεις όπου αυτόλογοι ιστοί αναπτύσσονται σε έκτοπες θέσεις, όπως π.χ. στην ενδομητρίωση [120].

## **2. Μεταβολές της χημικής ανοσίας στην ενδομητρίωση**

Η πρώτη μελέτη που ανακοινώθηκε σχετικά με την ανοσολογική λειτουργία στην ενδομητρίωση, παρατηρούσε αυξημένη λειτουργικότητα Β-κυττάρων και μειωμένη Τα-κυττάρων σε γυναίκες με αδενομείωση και ενδομητρίωση.

Ακόλουθες μελέτες προσδιόρισαν IgG και IgA αυτοαντισώματα έναντι ενδομητρικών και ωθηκικών ιστών στο πλάσμα αλλά και στις τραχηλικές και κολπικές εκκρίσεις γυναικών με ενδομητρίωση. Τα αυτοαντισώματα αυτά πιο συχνά αφορούν αυτοαντισώματα για φωσφολιπίδια, ιστόνες και νουκλεοτίδια. Τέτοια ποικίλα αυτοαντισώματα συνιστούν πολυκλωνική ενεργοποίηση Β κυττάρων [121].

## **3. Μεταβολές της κυτταρικής ανοσίας στην ενδομητρίωση**

Η κυτταροτοξικότητα των λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος έναντι στα αυτόλογα ενδομητρικά κύτταρα σχετίζεται κυρίως με τα Nk cells και φαίνεται ότι η κυτταροτοξικότητα αυτή είναι σημαντικά μειωμένη όταν τα NK cells εξαντλούνται από εξειδικευμένα μονοκλωνικά αντισώματα. Η δραστηριότητα των NK cells της περιτοναϊκής κοιλότητας εμφανίζεται επίσης μειωμένη στην ενδομητρίωση σε

---

<sup>120</sup>[ ] Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. Hum Reprod Update. 1996 Sep-Oct;2(5):371-84.

<sup>121</sup>[ ] Gorai I, Ishikawa M, Onose R, Hirahara F, Minaguchi H. Antiendometrial autoantibodies are generated in patients with endometriosis. Am J Reprod Immunol. 1993 Mar;29(2):116-23.

σχέση με τη σοβαρότητά της. Όλα αυτά δείχνουν ένα έλλειμμα λειτουργικότητας των NK cells στην ενδομητρίωση [122].

Επειδή το πλάσμα όσο και το περιτοναϊκό υγρό περιέχει μια ποικιλία εκκριμάτων από τα μονοκύτταρα μακροφάγα, είναι πιθανό η λειτουργία των NK cells στην ενδομητρίωση να ρυθμίζεται από τις εκκρινόμενες από τα μονοκύτταρα κυτοκίνες.

Η κυτταρική ανοσία που σχετίζεται με τα μακροφάγα έχει επίσης ερευνηθεί στις γυναίκες με ενδομητρίωση. Η κυτταροτοξικότητα των μακροφάγων του περιτοναίου είναι αυξημένη σε γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση από ότι σε φυσιολογικές γυναίκες, ενώ είναι σημαντικά μειωμένη στη σοβαρή ενδομητρίωση από ότι στις ήπιες μορφές της νόσου [123]. Αυτή η μείωση φαίνεται να είναι εξαρτημένη απ' τις προσταγλαδίνες, μια και μπορεί ν' αναστραφεί *in vitro* με την προσθήκη αναστολέων της σύνθεσης προσταγλαδινών, όπως η ινδομεθακίνη.

#### **4. Ο ρόλος του ανοσολογικού συστήματος στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης**

Από τις μελέτες που έχουν γίνει είναι φανερό ότι η λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος διαφέρει στις γυναίκες με ενδομητρίωση από τις υγιείς γυναίκες, αλλά μένει να καθοριστεί αν αυτές οι αλλαγές στο ανοσολογικό σύστημα αποτελούν αιτία ή επακόλουθο της ενδομητρίωσης.

---

<sup>122</sup>[ ] Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem*. 2011;18(2):200-8.

<sup>123</sup>[ ] Braun DP, Gebel H, Rotman C, Rana N, Dmowski WP. The development of cytotoxicity in peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1992 Jun;57(6):1203-10.

Σύμφωνα με μια υπόθεση, οι αλλαγές στην κυτταρική ανοσία μεταφερόμενες γενετικά ή επηρεαζόμενες από το περιβάλλον, προδιαθέτουν στην έκτοπη εμφύτευση ενδομητρικών κυττάρων. Έτσι, ενδομητρικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, που φυσιολογικά μπορούν να μεταφερθούν στην περιτοναϊκή κοιλότητα όλων των γυναικών, στις μεν υγιείς γυναίκες καταστρέφονται από το τοπικό ανοσολογικό σύστημα (κυρίως από τα μακροφάγα και τα NK cells), ενώ στις γυναίκες με ενδομητρίωση, το διαταραγμένο ανοσολογικό σύστημα επιτρέπει την έκτοπη εμφύτευση των κυττάρων [124]. Είναι ίσως πιθανόν η διαταραχή αυτή να μην είναι τίποτε άλλο παρά μία υπερφόρτωση του τοπικού ανοσολογικού συστήματος από αυξημένα παλινδρομούμενα ενδομητρικά κύτταρα εξαιτίας ενός κωλύματος στη ροή της εμμήνου ρύσεως, όπως π.χ. μια τραχηλική στένωση.

Τα έκτοπα ενδομητρικά κύτταρα με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα ήδη υπάρχοντα και τα μεταφερόμενα λόγω της "φλεγμονής" του περιτοναίου μακροφάγα, τα οποία οδηγούν και παρουσιάζουν αντιγόνα ενδομητρικών ιστών στα T-κύτταρα. Κάτω από την επίδραση σχετιζόμενων με τα μακροφάγα κυτοκινών, τα T-κύτταρα αναπτύσσονται και διαφοροποιούνται λειτουργικά σε υποομάδες με διαφορετικές προτεραιότητες, και τα NK cells γίνονται πιο ενεργά. Με τη σειρά τους, τα T-κύτταρα και τα NK cells μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των B- κυττάρων [125].

Τα ενεργοποιημένα B-κύτταρα παράγουν αυτοαντισώματα έναντι των ενδομητριωτικών κυττάρων ή έναντι φωσφολιπιδίων, ιστονών και νουκλεοτιδίων

---

<sup>124</sup>[ ] Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:795976.

<sup>125</sup>[ ] Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A, et al. Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Feb;44(2):191-198.

των ενδομητριωσικών κυττάρων. Τα αυτοαντισώματα με τη σειρά τους μπορούν να μειώσουν τη γονιμότητα επηρεάζοντας τη σύλληψη ωαρίων ή την εμφύτευση και αυξάνοντας τη συχνότητα των αποβολών.

Αν, σύμφωνα με μια άλλη υπόθεση, η ενδομητρίωση θεωρηθεί σαν αυτοάνοση πάθηση, μένει να καθοριστεί αν τα αυτοαντισώματα δείχνουν μια έλλειψη της ανοσοανοχής ή μια αποκτηθείσα ευαισθητοποίηση σε αντιγονικούς καθοριστές που κανονικά δεν εκφράζονται. Η έλλειψη ανοσοανοχής μπορεί να θεωρηθεί επακόλουθο της έλλειψης κατασταλτικών T-κυττάρων ή έκθεσης σε διεγέρτες B-κυττάρων.

Η ενδομητρίωση σαν συνέπεια ανοσολογικής δυσλειτουργίας, κατά κύριο λόγο, πρέπει να εστιαστεί στη διερεύνησή της πάνω στα μακροφάγα κι αυτό γιατί το σύστημα των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων παίζει έναν βοηθητικό ρόλο στη ρύθμιση τόσο της χημικής όσο και της κυτταρικής ανοσίας με τη βοήθεια και των εκκρινόμενων από τα μακροφάγα προϊόντων [126].

Μια άλλη συνέπεια της ανοσολογικής δυσλειτουργίας, που συνεισφέρει στα συμπτώματα της ενδομητρίωσης, είναι η αυξημένη σύνθεση και έκκριση μερικών κυτοκινών από τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα.

Ειδικά αυτό το φαινόμενο δεν περιορίζεται στο πυελικό περιβάλλον, τα ευρήματα της νόσου είναι τόσο τοπικά όσο και συστηματικά. Για παράδειγμα, αυξημένα επίπεδα 1L-1, 1L-6, 1L-8 και TNF, που παράγονται απ' τα μονοκύτταρα, συμμετέχουν με διάφορους μηχανισμούς στην εγκατάσταση βλαβών που παρατηρούνται στην ενδομητρίωση. Έτσι, τα προϊόντα αυτά των ενεργοποιημένων μακροφάγων σε γυναίκες με ενδομητρίωση φαίνεται να παίζουν

---

<sup>126</sup>[] McLaren J, Dealthy G, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Decreased levels of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. Hum Reprod 1997;12:1307-1310.

πολλαπλό και σημαντικό ρόλο τόσο στην εκδήλωση της νόσου όσο και στα κλινικά συμπτώματα [127].

## **5. Ο ρόλος των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης στην παθογένεση της ενδομητρίωσης**

Κλινικές παρατηρήσεις και *in vitro* πειράματα αναδεικνύουν την διηθητική και μεταστατική ικανότητα των ενδομήτριων κυττάρων. Ανάλογα με την κυτταρική μετάσταση είναι πιθανόν ότι τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης έχουν ένα κεντρικό ρόλο στην διήθηση και μετάσταση των κυττάρων του ενδομητρίου [128]. Τα μόρια προσκόλλησης είναι γνωστό ότι έχουν ένα σπουδαίο και εξακριβωμένο ρόλο στην cell to ECM και cell to cell επικοινωνία ενώ ουσιαστικός είναι ο ρόλος τους στην εκδήλωση αλλεργικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων [129].

Η εμφύτευση σε έκτοπες θέσεις του παλινδρομούντος κατά την εμμηνορρυσία ενδομητρίου, αποτελεί τον κυριότερο μηχανισμό της παθογένεσης του ενδομητρίου. Μέρος της διαδικασίας της εμφύτευσης είναι και η συνεργική δράση μεταξύ του παλινδρομούντος ενδομητρίου και των περιτοναϊκών εξωκυτταρικών matrix (ECM). Η προσκόλληση ενδομητρικών κυττάρων στην ECM δια μέσου μορίων προσκόλλησης, πχ ιντεγκρίνες φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Στοιχεία της ECM, όπως laminin, collagen IV , fibronectin, tenasin καθώς και οι integrins έχουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση

---

<sup>127</sup>[ ] Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 1993; 43: 45–50.

<sup>128</sup>[ ] Starzinski-Powitz A, Handrow-Metzmacher H, Kotzian S. The putative role of cell adhesion molecules in endometriosis: can we learn from tumour metastasis? *Mol Med Today.* 1999 Jul;5(7):304-9.

<sup>129</sup>[ ] Lessey BA, Young SL. Integrins and other cell adhesion molecules in endometrium and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15(3):291-9.

των κυτταρικών μεταβολών που αφορούν την κυκλική απάντηση και σχηματισμό του ενδομήτριου ιστού. Βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση [<sup>130</sup>].

Επιπλέον μηχανισμοί της ρύθμισης των IL-8 και MCR-1, οι οποίοι είναι ισχυροί χημειοτακτικοί παράγοντες, φαίνεται να συνδέονται με την κυτταρική προσκόλληση στην ECM, το οποίο είναι ένα σημαντικό συμβάν και οδηγεί στην διέγερση της έκφρασης των IL-8 και MCR-1. Οι ανωτέρω εξεργασίες υποβοηθούνται από τις ιντεγκρίνες. Οι ιντεγκρίνες είναι κυτταρικές επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες, οι οποίες δρουν ως υποδοχείς για εξωκυτταρικές matrix πρωτεΐνες.

Αυτές δεσμεύουν την ECM με τον κυτταροσκελετό και σχηματίζουν πλάκες προσκόλλησης με διάφορα μόρια. Η έκφραση μερικών από αυτές τις πρωτεΐνες έχει περιγραφεί σε φυσιολογικό ενδομήτριο και είναι σημαντικές για την δράση μεταξύ αδενικών και στρωματικών στοιχείων. Χρησιμοποιώντας ανοσοιστοχημικές μεθόδους έχει διερευνηθεί η πρωτεΐνη έκφρασης των ιντεγκρινών alpha1, alpha2beta1, alpha3beta2, alpha3alpha6, beta1, beta2 και beta3. Η παρουσία των alpha2beta (collagen- laminin receptor) και alpha3beta1 integrins (collagen- laminin- fibronectin receptor) στην βάση των μεσοθηλιακών κυττάρων in vitro υπαινίσσεται ένα ρόλο για αυτά τα μόρια στην προσκόλληση της βασικής μεμβράνης [<sup>131</sup>].

---

<sup>130</sup> Witz CA. Cell adhesion molecules and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):173-82.

<sup>131</sup> van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, van der Linden EP, Ramaekers FC, Evers JL. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril.* 1994 Jan;61(1):85-90.

Η παρουσία επιπλέον των μορίων αυτών στην επιφάνεια των κυττάρων της περιτοναϊκής κοιλότητας *in vivo* υπαινίσσεται μια δυναμική εστία για κυτταρική προσκόλληση σε μερικές διεργασίες όπως η ενδομητρίωση.

Μεταβαλλόμενη έκφραση των *beta1* integrins και των *cadherins* παρατηρήθηκε σε εμμηνορρυσιακούς κύκλους ασθενών με ενδομητρίωση.

Το διακυτταρικό μόριο (ICAM-1) είναι μέλος της οικογένειας της ανοσοσφαιρίνης (Ig) και λειτουργεί ως σύνδεσμος για το λεμφοκυτταρικό αντιγόνο (LFA-1).

Το ICAM-1 είναι μια *γλυκοπρωτεΐνη* και αποτελείται από 5 εξωκυτταρικά στοιχεία. Μπορεί να εκφραστεί από αιμοποιητικά και από μη αιμοποιητικά κύτταρα πολλών σειρών, όπως αγγειακά, ενδοεπιθηλιακά κύτταρα κλπ.

Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι ICAM-1 εκφράζεται σε καλλιέργειες στρωματικών ενδομητρικών κυττάρων. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι η NK κυτταρική καθοδηγούμενη ανοσολογική αναγνώριση των ενδομητρικών στοιχείων, η οποία όταν είναι πλημμελής θεωρείται ως το σημαντικότερο ερέθισμα για την έναρξη και εξέλιξη της ενδομητρίωσης είναι LFA-1, ICAM-1 εξαρτώμενη [<sup>132</sup>].

Η ενδομητρίωση οφείλεται στη εμφύτευση ενδομητρικών κυττάρων τα οποία φτάνουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα από την παλίνδρομο έμμηνο ρύση.

Το άθικτο ανοσολογικό σύστημα είναι ικανό να εξαφανίσει αυτά τα έκτοπα κύτταρα, τα οποία κανονικά φτάνουν στο περιτόναιο. Έτσι η ενδομητρίωση συνδέεται με μια έλλειψη της ανοσολογικής clearance και ειδικά της NK κυτταρικής καθοδηγούμενης δράσης.

---

<sup>132</sup> Viganó P, Pardi R, Magri B, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on cultured human endometrial stromal cells and its role in the interaction with natural killers. *Am J Reprod Immunol.* 1994 Oct;32(3):139-45.



Η απελευθέρωση των ICAM-1 επιτρέπει στα ενδομητρικά επιπλέοντα κύτταρα να αποφύγουν τον ανοσοέλεγχο και να εμφυτευθούν σε έκτοπα σημεία.

Προς το παρόν δεν είναι τελείως εξακριβωμένο εάν η αύξηση των ICAM-1 είναι μια κληρονομούμενη ιδιότητα των ενδομήτριων στρωματικών κυττάρων σε γυναίκες με προχωρημένα στάδια ενδομητρίωσης ή το αποτέλεσμα αυτής καθ' εαυτής της πάθησης, συνέπεια φλεγμονωδών διαδικασιών [<sup>133</sup>].

Οι περιτοναϊκές βλάβες συνδέονται με πρώιμα φλεγμονώδη στάδια της ενδομητρίωσης και απελευθερώνουν αυξημένες ποσότητες ICA-1 και ICAM-1.

Έτσι εξέταση αυτών των παραμέτρων ή άλλων που έχουν αναφερθεί ανωτέρω μπορεί να συμβάλει σε μια λειτουργική σταδιοποίηση της πάθησης και η σχέση τους με το Ca-125, τον πλέον χρησιμοποιούμενο δείκτη της ενδομητρίωσης, σε διάφορα στάδια της πάθησης θα πρέπει να εκτιμηθεί, διότι ίσως έτσι αυξάνεται η διαγνωστική αξία των δεικτών [<sup>134</sup>].

Εκτεταμένες έρευνες γίνονται για την κατανόηση του ρόλου του ΠΥ και της σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση στείρωσης. Τα αναφερόμενα ευρήματα μας εξαναγκάζουν να λέμε ότι το ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση είναι σε κατάσταση "προ-φλεγμονώδης". Παρόλο που το γεγονός αυτό είναι αναμφισβήτητο, οι

---

<sup>133</sup> Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod.* 1998 Dec;4(12):1150-6.

<sup>134</sup> Amaral VF, Ferriani RA, Sá MF, Nogueira AA, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva AC et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J.* 2006 Jul 6;124(4):223-7.

ερευνητές διχάζονται στο αν αυτές οι αλλαγές προκαλούν ενδομητρίωση ή συνοδεύουν ως συνέπεια τη νόσο, δεδομένου ότι τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρρηνα έλκονται χημειοτακτικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα λόγω της ενδομητρίωσης. Πρόσφατα έχει αναγνωρισθεί η παρουσία τριών προφλεγμονωδών χημειοτακτικών παραγόντων για τα μονοκύτταρα / μακροφάγα (MCP-1) και για τα πολυμορφοπύρρηνα (IL-8 growth regulated a) στο ΠΥ. Οι συγκεντρώσεις των IL-8 και MCP-1 είναι αυξημένες στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση και σχετίζονται ακόμα και με τη σοβαρότητα της νόσου [135]. Στην περιτοναϊκή κοιλότητα υπάρχουν αρκετοί ιστοί στους οποίους μπορεί να υπολογιστούν τα αυξημένα επίπεδα IL-8 και MCP-1. Εκτός των μεσοθηλιακών κυττάρων και τα περιτοναϊκά μακροφάγα και τα ίδια τα ενδομητριωτικά κύτταρα είναι σημαντικές πηγές αυτών των χημειοτακτικών κυτοκινών.

Δεν είναι γνωστό ποια είναι η επίδραση του ΠΥ στην στειρότητα που εμφανίζουν οι γυναίκες με ενδομητρίωση. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να παρουσιάζουν ένα παράγοντα στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση που να έχει τη δυνατότητα επαγωγής έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Τα μέχρι τώρα στοιχεία υποδεικνύουν ότι οι αλλαγές στο περιτοναϊκό περιβάλλον, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διακοπή της ωορρηξίας και παραγωγής ωοθυλακίων, της σύλληψης και πιθανά της εμφύτευσης [136]. Αντικρουόμενες αναφορές υπάρχουν πάνω στις εχθρικές επιδράσεις του ΠΥ στην αναπαραγωγική ικανότητα του οργανισμού και οι μελέτες θα πρέπει να σχεδιαστούν πάλι με νέο πλάνο για την εφαρμογή τους. Ανακεφαλαιώνοντας θα λέγαμε ότι ο ενδομητριωτικός ιστός παρέχει μια αντιγονική διέγερση των λευκοκυττάρων του ΠΥ που επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη συγκέντρωση επιπλέον λευκοκυττάρων στην περιτοναϊκή

---

<sup>135</sup>] Ulukus M, Ulukus EC, Tavmergen Goker EN, Tavmergen E, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 and monocyte chemotactic protein 1 in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):687-93.

<sup>136</sup>] Mulayim N, Arici A. The relevance of the peritoneal fluid in endometriosis-associated infertility. *Hum Reprod*. 1999; 14(2): 67-76.

κοιλότητα. Όταν ενεργοποιούνται αυτά τα κύτταρα ελευθερώνουν δραστικά προϊόντα (κυτοκίνες) που επιδρούν στην εξέλιξη της νόσου και στη γονιμότητα.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

### 3. ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ - ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Η συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας είναι από καιρό γνωστή. Η αυξημένη επίπτωση της ενδομητρίωσης σε γυναίκες που εμφανίζουν υπογονιμότητα οδήγησε αρκετούς συγγραφείς στη διατύπωση της υπόθεσης ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας. Αυτή η σχέση, είναι εύκολο να τεκμηριωθεί στην περίπτωση της μέτριας και της σοβαρής ενδομητρίωσης που προσβάλλει τις ωοθήκες ή προκαλεί συμφύσεις που επηρεάζουν την κινητικότητα των σαλπίνγγων και τη συλλογή του ωαρίου μετά την ωοθυλακιορρηξία και γενικά, όταν προκαλεί μηχανική παρεμπόδιση της γονιμότητας [137]. Αντίθετα, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί ο ρόλος της ελάχιστης και της ήπιας ενδομητρίωσης στην πρόκληση υπογονιμότητας. Αυτή η ασαφής σχέση έχει οδηγήσει σε σύγχυση σχετικά με την ιδανική αντιμετώπιση μιας υπογόνιμης γυναίκας με συνυπάρχουσα ενδομητρίωση.

Πολλοί συγγραφείς πιστεύουν ότι ακόμη και η ήπιας μορφής ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα. Κατά της υπόθεσης αυτής είναι το γεγονός ότι άλλες μελέτες απέτυχαν να τεκμηριώσουν θετική σχέση μεταξύ συντηρητικής θεραπείας της ενδομητρίωσης και βελτίωσης της υπογονιμότητας. Η μη ύπαρξη οφέλους από τη συντηρητική θεραπεία της ήπιας ενδομητρίωσης μπορεί να οφείλεται σε προβλήματα της θεραπείας και όχι σε έλλειψη αιτιολογικής σχέσης της ήπιας μορφής ενδομητρίωσης με την υπογονιμότητα.

Σε γυναίκες με υπογονιμότητα, η λαπαροσκοπικά διαγνωσμένη ενδομητρίωση απαντάται σε ποσοστό 20-50%, έναντι μόνον 2-10% σε γόνιμες γυναίκες. Επίσης, η ανά κύκλο γονιμότητα των γυναικών με ενδομητρίωση είναι μικρότερη από ότι του γενικού πληθυσμού. Η μακροχρόνια όμως αθροιστική συχνότητα κύησης είναι

---

<sup>137</sup>[ ] Bulletti C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. J Assist Reprod Genet. 2010 Aug;27(8):441-7.

αρκετά υψηλή σε γυναίκες με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία [138].

Η διάγνωση της ενδομητρίωσης σε μια υπογόνιμη γυναίκα φέρνει αντιμέτωπο τον Γυναικολόγο με μια σειρά ερωτημάτων:

- Υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας ή πρόκειται περί απλής συνύπαρξης;
- Πρέπει να θεραπεύεται η ενδομητρίωση;
- Πρέπει να προτιμάται η χειρουργική ή η συντηρητική θεραπεία;
- Πότε πρέπει να καταφεύγουμε στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή;

### 3.1 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Προτεινόμενος μηχανισμός υπογονιμότητας σχετιζόμενης με ενδομητρίωση [139]:

1. Ατελής λειτουργία της ωθήκης και του ωαγωγού
  - 1) ανατομική παραμόρφωση και σαλπιγγική απόφραξη
  - 2) αποτυχία στην παραγωγή ωαρίου  
ατελής ανάπτυξη του ωοθυλακίου  
άρρηκτο ωχρινοποιημένο θυλάκιο (LUF)  
βλάβη (**defect**) στην ωχρινική φάση
2. Ανοσολογική βλάβη
  - 1) αυτοανοσία
  - 2) αντιενδομητρικά αντισώματα

---

<sup>138</sup> Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):535-49.

<sup>139</sup> The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril.* 2006 Nov; 86(5): S156-60.

3. Διαφοροποιημένα χαρακτηριστικά του περιτοναϊκού υγρού
  - 1) ενεργοποιημένα μακροφάγα
  - 2) προσταγλανδίνες
  - 3) κυτοκίνες

### **3.2 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΟΚΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ**

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι το περιτοναϊκό υγρό (ΠΥ) των γυναικών με ενδομητρίωση περιέχει αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων μακροφάγων που εκκρίνουν μια ποικιλία τοπικών προϊόντων, όπως είναι οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες. Αναφέρεται ότι ένας αριθμός κυτοκινών αυξάνεται στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση. Λόγω του ότι το περιτοναϊκό περιβάλλον μπορεί να ελέγχεται από τοπικά ρυθμιζόμενους παράγοντες, οι κυτοκίνες θεωρείται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Αυτό το κεφάλαιο εξετάζει ένα πιθανό παθογενετικό μηχανισμό που συνδέει τις κυτοκίνες με την ενδομητρίωση

Η ενδομητρίωση σχετίζεται με υπογονιμότητα, ακόμη και μεταξύ των προσβεβλημένων γυναικών που εμφανίζουν παραγωγή ωαρίων και έχουν ανατομικώς βατούς ωαγωγούς. Ο ακριβής μηχανισμός με την επίδραση του οποίου η ενδομητρίωση συνδέεται με την υπογονιμότητα δεν είναι γνωστός, όμως τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν ότι στην παθοφυσιολογία υπεισέρχεται ένας ανοσολογικός μηχανισμός εκτροπής. Σημαντική γενική ιδέα είναι αυτή που θέλει την ενδομητρίωση να είναι μια τοπική πυελική φλεγμονώδης διαδικασία, κατά την οποία διαφοροποιείται η λειτουργία κυττάρων με ανοσολογική συμπεριφορά μέσα στο περιτοναϊκό περιβάλλον. Πρόσφατες μελέτες ενισχύουν αυτή την ιδέα, υποστηρίζοντας ότι το περιτοναϊκό υγρό (ΠΥ) των γυναικών με ενδομητρίωση

περιέχει αυξημένο αριθμό ενεργοποιημένων μακροφάγων, τα οποία εκκρίνουν μια ποικιλία τοπικών ουσιών, όπως οι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτοκίνες [98, <sup>140</sup>].

Οι μελέτες αναφέρουν αρκετές αυξημένες κυτοκίνες στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση, εμπλέκοντας με αυτό τον τρόπο τις κυτοκίνες με την ανάπτυξη και την εξέλιξη τόσο της ενδομητρίωσης, όσο και της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Σε αυτή την εργασία επιχειρείται μια ανασκόπηση των σύγχρονων απόψεων για το ρόλο των κυτοκινών πάνω στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.

### **3.2.1 Όγκος υγρού και κυτταρικά στοιχεία**

Το περιτοναϊκό υγρό εξαρτάται από τη ωοθυλακική δραστηριότητα, την αγγειοβρίθεια του ωχρού σωματίου και την ορμονική δραστηριότητα. Ο όγκος του ΠΥ μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαφοροποιείται κατά τη διάρκεια του κύκλου, φθάνοντας στα 20ml τη στιγμή της ωορρηξίας [<sup>141</sup>].

Έχουν περιγραφεί αλλαγές στον όγκο του υγρού, καθώς και η παρουσία διαφόρων κυττάρων, ορμονών και άλλων συστατικών κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού κύκλου, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις [76]. Οι Syrop και Halme [79] ανέλυσαν τον όγκο του ΠΥ σε 426 ασθενείς και βρήκαν ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση είχαν μεγαλύτερο όγκο ΠΥ από τις γόνιμες γυναίκες της ομάδας ελέγχου, εκείνες που εμφάνισαν συμφύσεις ή εκείνες που εμφάνισαν ανεξήγητη στειρότητα. Ο όγκος του ΠΥ στις γυναίκες με ανεξήγητη στειρότητα ήταν επίσης

---

<sup>140</sup>[ ] Dunselman GA, Hendrix MG, Bouckaert PX, Evers JL. Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of women. J Reprod Fertil. 1988 Mar;82(2):707-10.

<sup>141</sup>[ ] Maathuis JB, Van Look PFA, Michie EA. Changes in volume, total protein and ovarian steroid concentrations of peritoneal fluid throughout the human menstrual cycle. J Endocrinol 1978;76:123–33.

μεγαλύτερος από αυτόν στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Επομένως, ο αυξημένος όγκος ΠΥ ίσως σχετίζεται όχι μόνο με την ενδομητρίωση, αλλά και με τη μακρόχρονη, ανεξήγητη στειρότητα.

Το ΠΥ περιέχει διάφορα ανεξαρτήτως κινούμενα κύτταρα, όπως μακροφάγα, μεσοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα. Φυσιολογικά, το ΠΥ περιέχει λευκά αιμοσφαίρια σε συγκέντρωση της τάξης των 0.5 ως 2.0 ·10<sup>6</sup>/ml, σχεδόν το 85% των οποίων είναι μακροφάγα. Οι Halme et al. [142] υποστήριξαν ότι η ενεργοποίηση των μακροφάγων του περιτοναίου έχει ίσως κορυφαία συνεισφορά στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στην περιτοναϊκή κοιλότητα των γυναικών με ενδομητρίωση είναι ισχυροί παραγωγοί κυτοκινών. Επομένως, το ΠΥ περιέχει ένα πλούσιο μείγμα κυτοκινών [143, 144].

### 3.2.2 Πηγές των κυτοκινών

Τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση ίσως αντανακλούν την αυξημένη σύνθεση κυτοκινών από τα περιτοναϊκά μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα, τα έκτοπα εμφυτεύματα ενδομητρικού ιστού και/ή μεσοθηλιακά

---

<sup>142</sup>[ ] Halme J, Becker S, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:85–90.

<sup>143</sup>[ ] Halme J. Release of tumor necrosis factor-α by human peritoneal macrophages in vivo and vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1718–25.

<sup>144</sup>[ ] Rana N, Gebel H, Braun DP, Rotman C, House R, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996;65:925–30.



κύτταρα του περιτοναίου, καθώς όλα είναι ικανά για παραγωγή κυτοκινών [145, 146]. Η κύρια πηγή κυτοκινών θεωρείται πως είναι τα μακροφάγα, τα οποία προέρχονται από το μυελό των οστών, κυκλοφορούν ως μονοκύτταρα και έτσι μεταναστεύουν σε διάφορες κοιλότητες του σώματος. Χημειοτακτικές ουσίες, στις οποίες περιλαμβάνονται οι MCP-1, RANTES και IL-8, διευκολύνουν τη συγκέντρωση των μακροφάγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Τα Τ-λεμφοκύτταρα εμπλέκονται επίσης στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Τα Τ-helper κύτταρα μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες, τον τύπο 1 (Th1) και τον τύπο 2 (Th2). Τα κύτταρα Th1 παράγουν IL-2, IL-12 και INF $\gamma$ , που είναι ισχυροί διεγέρτες της ανοσίας μέσω κυτταρικής δράσης. Τα Th2 κύτταρα παράγουν κυρίως IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13, που εμπλέκονται στην καταστολή της ανοσίας μέσω κυτταρικής δράσης. Οι Hsu et al. [147] διερεύνησαν την έκφραση των Th1 (IL-2 και INF  $\gamma$ ) και Th2 (IL-4 και IL-10) στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και το ΠΥ ασθενών με ενδομητρίωση. Βρήκαν ότι η έκκριση κυτοκινών από τα κύτταρα Th1 και Th2 διαφοροποιείται στις γυναίκες με ενδομητρίωση. Η αλλαγή στο λόγο Th1/Th2 προς την κατεύθυνση των Th2 ίσως συμβάλλει στη διαταραχή κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού στην ενδομητρίωση.

---

<sup>145</sup>[ ] Tabibzadeh S, Santhanam V, Sehgel PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN- $\beta$ 2 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 $\beta$ . J Immunol 1989;142:3134–9.

<sup>146</sup>[ ] Betjes MGH, Tuk CW, Struik DG, Krediet RT, Arisz L, Hart M, et al. Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1, and medium conditioned by macrophages co-cultured with *Staphylococcus epidermidis*. J Infect Dis 1993;168:1202–10.

<sup>147</sup>[ ] Hsu CC, Yang BC, Wu MH, Huang KE. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. Fertil Steril 1997;67:1059–64.

Πρόσφατες μελέτες ισχυρίζονται ότι τα εμφυτεύματα ενδομητρικού ιστού παράγουν επίσης κυτοκίνες [27, 65, <sup>148</sup>]. Η ιντερλευκίνη 6 εκκρίνεται από μια ποικιλία κυτταρικών τύπων, που περιλαμβάνει επιθηλιακά κύτταρα ενδομητρίου [<sup>149</sup>], μακροφάγα (η κύρια πηγή IL-6 στο ΠΥ), και άλλα λευκοκύτταρα [<sup>150</sup>, <sup>151</sup>]. Πρόσφατα, οι Tsudo et al. [148] έδειξαν ότι τα κύτταρα του ενδομητρίου εκφράζουν το mRNA της IL-6 λόγω ιδιοσύστασής τους και έτσι παράγουν πρωτεΐνη IL-6, ενώ η προσθήκη TNFα ενεργοποιεί το γονίδιο για την παραγωγή IL-6 με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Όταν συνέκριναν την παραγωγή IL-6 από μακροφάγα και ενδομητριωτικά κύτταρα του στρώματος σε ασθενείς με ενδομητρίωση, βρήκαν ότι είναι παρόμοια τα επίπεδα IL-6 που προέρχονται από τα κύτταρα στρώματος σε ένα ενδομητρίωμα και από τα μακροφάγα, τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες, όσο και σε συνθήκες ενεργοποίησης υπό TNFα. Τα ευρήματα δείχνουν ότι ο ενδομητρικός ιστός ίσως είναι ακόμη μία σημαντική πηγή αυτής της κυτοκίνης.

### 3.2.3 Εξέλιξη και Διήθηση

---

<sup>148</sup>[ ] Tsudo T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril* 2000;73:205–11.

<sup>149</sup>[ ] Laird SM, Li TC, Bolton AE. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture. *Hum Reprod* 1993; 8:793–8.

<sup>150</sup>[ ] Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. Interferon-gamma and interleukin-6 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1994; 32:180 –3.

<sup>151</sup>[ ] Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61:294 –9.

Οι Surrey και Halme [152], μελετώντας τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών κυττάρων ενδομητρίου από καλλιέργεια μικρής διάρκειας στο ελεύθερο κυττάρων κλάσμα του ΠΥ από ασθενείς με ενδομητρίωση, παρουσίασαν ένα άμεσο φαινόμενο διέγερσης. Το φαινόμενο δείχνει ότι παράγοντες μέσα στο ΠΥ ενέχονται στην εξέλιξη της ενδομητρίωσης . Διάφορες κυτοκίνες, όπως η IL-8 και ο TNFα, προκαλούν αυξητικά φαινόμενα στα ενδομήτρια και ενδομητριωσικά κύτταρα [153, 154]. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι το αυξημένο επίπεδο των κυτοκινών στο ΠΥ προάγει την εξέλιξη και επέκταση των ενδομητριωσικών εμφυτευμάτων στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Οι Iwabe et al. [155] αποκάλυψαν ότι τα επίπεδα της IL-8 στο ΠΥ ενισχύουν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του στρώματος που προέρχονται από ωοθηκικά ενδομητριώματα. Στα στρωματικά κύτταρα του ενδομητριώματος ανιχνεύτηκε μια έκφραση του mRNA του υποδοχέα τύπου A για την IL-8. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η IL-8 μπορεί να υποστηρίξει την εξέλιξη της

---

<sup>152</sup>[ ] Surrey ES , Halme J. Effect of peritoneal fluid from endometriosis patients on endometrial stromal cell proliferation in vitro. *Obstet Gynecol* 1990; 76:792–7.

<sup>153</sup>[ ] Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E, Olive DL. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 1201–5.

<sup>154</sup>[ ] Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Tanikawa M, Terakawa N. Tumor necrosis factor-α promotes proliferation of the endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:824 –9.

<sup>155</sup>[ ] Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:924–30.

ενδομητρίωσης. Οι συγγραφείς έλεγξαν την ορθότητα της υπόθεσης ότι ο αυξημένος TNFα στο ΠΥ των ασθενών με ενδομητρίωση ίσως συμβάλλει στην εξέλιξη της ενδομητρίωσης επάγοντας την παραγωγή IL-8. Ο TNFα προάγει τη γονιδιακή και πρωτεϊνική έκφραση της IL-8 στα κύτταρα του στρώματος των ενδοκρινικών κυττάρων [154], ενώ ενεργοποίησε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών. Αυτό το φαινόμενο διέγερσης, με πρωταγωνιστή τον TNFα, καταργήθηκε με την προσθήκη αντισωμάτων, είτε αντι-TNFα, είτε αντι-IL-8. Επομένως, ίσως η δράση του TNFα στα στρωματικά κύτταρα να οφείλεται στη μεσολάβησή του στα πολλαπλασιαστικά φαινόμενα που προκαλεί η IL-8. Στα κύτταρα αυτά εντοπίστηκαν οι εκφράσεις των υποδοχέων τύπου I και II για τον TNFα. Το δεδομένο αυτό δείχνει ότι η δράση του TNFα, για την οποία μεσολαβεί η IL-8, ίσως να μην είναι μόνο παράγοντας έναρξης, που διευκολύνει τη σύμφυση των ενδομητρικών κυττάρων στο περιτόναιο, όμως, ταυτόχρονα, συμβάλλει στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης.

Σήμερα πιστεύεται ότι στη φλεγμονώδη απάντηση μεσολαβεί η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB. Ο NF-kB δεσμεύεται φυσιολογικά στο κυτταρόπλασμα· η δέσμευση αυτή εμποδίζει τη μετακίνησή του στον πυρήνα . Τα προφλεγμονώδη ερεθίσματα επάγουν τη φωσφορυλίωση του IκB, που απελευθερώνει τον NF-kB. Αυτός μετακινείται στον πυρήνα, όπου και επάγει τη μεταγραφή προφλεγμονωδών κυτοκινών, καθώς και πρωτεϊνών/ενζύμων, που ενέχονται στην παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species). Με αυτό τον τρόπο κινητοποιείται ο μοριακός και κυτταρικός μηχανισμός που εμπλέκεται στη φλεγμονή. Οι Sakamoto et al. [156] έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του NF-kB έχει συσχετιστεί με την επαγόμενη από τον TNFα έκφραση της IL-8 στα

---

<sup>156</sup>] Sakamoto Y, Harada T, Horie S, Iba Y, Taniguchi F, Yoshida S, et al. Tumor necrosis factor alpha induced interleukin-8 (IL-8) expression in endometriotic stromal cells probably through nuclear factor-kB activation: Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment reduced IL-8 expression. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:730-735.

ενδομητριωτικά κύτταρα . Άρα, ο NF-kB ίσως να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης.

Η αρωματάση P-450 είναι ένα ενζυμικό σύμπλεγμα που καταλύει το σχηματισμό οιστρογόνων από τα ανδρογόνα στεροειδή C-19. Με τη χρήση μιας ευαίσθητης RT-PCR τεχνικής, η ανάλυση αποκάλυψε ότι το ορθοτοπικό ενδομήτριο και το φυσιολογικό πυελικό περιτόναιο των ασθενών χωρίς ενδομητρίωση δεν εξέφραζε τα αντίγραφα της P-450. Αντιθέτως, το ορθοτοπικό ενδομήτριο και τα περιτοναϊκά εμφυτεύματα των ασθενών με ενδομητρίωση εξέφραζαν τα αντίγραφα [157]. Το αποτέλεσμα δείχνει ότι υπάρχει πιθανότητα η αύξηση των εμφυτευμάτων να προάγεται από την αυτοκρινή ή παρακρινή παραγωγή οιστρογόνων σε τοπικό επίπεδο. Ακόμη πιο ενδιαφέρον ήταν το γεγονός ότι οι κυτοκίνες της οικογένειας IL-6, όπως η IL-6, η IL-11, ο ανασταλτικός παράγοντας λευχαιμίας και η ογκοστατίνη M, εμφανίστηκαν ως ισχυροί διεγέρτες της έκφρασης της αρωματάσης σε καλλιέργεια λιπιδίων κυττάρων του στρώματος [158].

Προσφάτως, οι Yoshioka et al. [159] ανέφεραν ότι ο πολλαπλασιασμός των ενδομητρικών κυττάρων του στρώματος αναστέλλεται από την IL-6, όταν τα κύτταρα βρίσκονταν στην εκκριτική φάση, αλλά όχι όταν βρίσκονταν στην παραγωγική φάση. Αντιθέτως, η αρνητική ρύθμιση από την IL-6 δεν

---

<sup>157</sup>[ ] Noble L, Simpson E, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:174 –9.

<sup>158</sup>[ ] Zhao Y, Nichols JE, Bulun SE, Mendelson CR, Simpson ER. Aromatase P450 gene expression in human adipose tissue: role of a Jak/STAT pathway in regulation of the adipose-specific promoter. *J Biol Chem* 1995;270:16449 –57.

<sup>159</sup>[ ] Yoshioka H, Harada T, Iwabe T, Nagano Y, Taniguchi F, Tanikawa M, et al. Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1088 –94.

παρατηρήθηκε στα στρωματικά κύτταρα ενδομητριωσικών ιστών, δείχνοντας με αυτό τον τρόπο ότι τα ενδομητριωσικά κύτταρα έχουν διαφορετικά βιολογικά χαρακτηριστικά από τα ορθοτοπικά ενδομητρικά κύτταρα.

Οι Yoshida et al. [160] εξέτασαν το ρόλο του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων (HGF) στη διεισδυτική δυνατότητα των ενδομητριωσικών κυττάρων. Έδειξαν ότι ο υποδοχέας Met/HGF εκφράστηκε από τα στρωματικά κύτταρα, τόσο του ενδομητρίου, όσο και των ενδομητριωσικών εστιών. Μολονότι ο HGF δε διεγείρει τον πολλαπλασιασμό, ωστόσο αύξησε τις δραστηριότητες των στρωματικών κυττάρων ως προς τη διείσδυση, δρώντας αυτοκρινώς, αλλά και παρακρινώς. Τα φαινόμενα ερεθισμού του HGF μπορεί εν μέρει να επηρεάζονται από την αύξηση της παραγωγής uPA στα κύτταρα αυτά. Τα αποτελέσματα έδειξαν την πιθανή εμπλοκή του μονοπατιού Met/HGF στην παθογένεση της ενδομητρίωσης.

Μια υψηλής ευαισθησίας δοκιμασία, με τη χρησιμοποίηση ανοσο-απορροφούμενης ουσίας συνδεδεμένης με ένζυμο, κατέστησε δυνατή τη μέτρηση ενός αριθμού κυτοκινών στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση. Πρόκειται για τις ακόλουθες ουσίες: ιντερλευκίνη-1 (IL-1) [85,105], IL-4 [147], IL-5 [127], IL-6

---

<sup>160</sup> [] Yoshida S, Harada T, Mitsunari M, Iwabe T, Sakamoto Y, Tsukihara S, et al. Hepatocyte growth factor (HGF)/Met system promotes endometrial and endometriotic stromal cell invasion via autocrine and paracrine pathway. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:823-832.

[150,<sup>161</sup>,<sup>162</sup>], IL-8 [<sup>163</sup>,<sup>164</sup>], IL-10 [<sup>165</sup>,<sup>166</sup>], IL-12 [<sup>167</sup>,<sup>168</sup>], IL-13 [126], IL-15 [<sup>169</sup>], IL-16 [<sup>170</sup>,<sup>171</sup>], IL-18 [<sup>172</sup>], ιντερφερόνη γ (INF γ) [150], παράγοντας νέκρωσης του

---

<sup>161</sup>[ ] Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, Watson JM, Martinez-Maza O. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil Steril* 1992;58:302–6.

<sup>162</sup>[ ] Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1431–7.

<sup>163</sup>[ ] Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995;63:929–32.

<sup>164</sup>[ ] Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996;2:40–5.

<sup>165</sup>[ ] Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1522–6.

<sup>166</sup>[ ] Ho HN, Wu MY, Chao KH, Chen CD, Chen SU, Yang YS. Peritoneal interleukin-10 increases with decrease in activated CD41 T lymphocytes in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12:2528–33.

<sup>167</sup>[ ] Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, Bahtiyar OM, Olive DL, Arici A. The peritoneal fluid levels of interleukin-12 in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1998;39:152–6.

---

<sup>168</sup> [] Mazzeo D, Vigano P, Di Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina Bordignon P. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:911–6.

<sup>169</sup> [] Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Vasiliadis S, Selam B, Mahutte NG. Increased levels of interleukin-15 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: inverse correlation with stage and depth of invasion. *Hum Reprod* 2003;18:429-32.

<sup>170</sup> [] Zhang X, Lin J, Deng L, Chen Z, Chen L. Peritoneal fluid and serum concentration of interleukin-16 in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:297-298.

<sup>171</sup> [] Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:878-882.

<sup>172</sup> [] Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Vasiliadis S, Mahutte NG. Altered expression of interleukin-18 in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2003;80:889-94.



όγκου  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) [105, 173], RANTES [174], χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1) [175, 176], ενεργοποιητικός παράγοντας αποικιών μακροφάγων (MCSF) [83], μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας  $\beta$  (TGF $\beta$ ) [69], παράγοντας αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) [177 178], αυξητικός

---

<sup>173</sup>[ ] Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:593–7.

<sup>174</sup>[ ] Khorram O, Taylor RN, Ryan IP, Schall TJ, Landers DV. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1545–9.

<sup>175</sup>[ ] Akoum A, Lemay A, Brunet C, Hebert J. Cytokine-induced secretion of monocyte chemotactic protein-1 by human endometriotic cells in culture. The Groupe d'Investigation en Gynecologie. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:594–600.

<sup>176</sup>[ ] Akoum A, Lemay A, McColl S, Turcot Lemay L, Maheux R. Elevated concentration and biologic activity of monocyte chemotactic protein-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996;66:17–23.

<sup>177</sup>[ ] McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:220 –3.

<sup>178</sup>[ ] McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996;98:482–9.

παράγοντας ηπατοκυττάρων (HGF) [160, <sup>179</sup>], λεπτίνη [<sup>180</sup>], παράγοντας άωρων κυτταρικών μορφών (SCF) [<sup>181</sup>], αυξητικός παράγοντας ινσουλίνης (IGF-1) [<sup>182</sup>], ερυθροποιητίνη [<sup>183</sup>], οστεοπροτεγερίνη [<sup>184</sup>], ανασταλτικός παράγοντας

---

<sup>179</sup> Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Taki Y, Fujimoto A, Suenaga A, Maruyama M, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Hepatocyte growth factor concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1611-1613

<sup>180</sup> Matarase G, Alvigi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, Fontana S, Lechler RJ, Bloom SR, De Placido G. Increased levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrin Metab* 2000;85:2483-2487

<sup>181</sup> Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Igarashi T, Okagaki R, Yakai Y, Matsumi H, Hiroi H, Fujiwara T, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Stem cell factor (SCF) concentration in peritoneal fluid of women with or without endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2000;44:231-235

<sup>182</sup> Kim JG, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY, Lee JY. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP-3 protease activity in the peritoneal fluid of patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2000;73:996-1000.

<sup>183</sup> Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, Yokomizo R, Noda T, Kimura Y, Okamura K. Erythropoietin concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2001;16:945-948.

<sup>184</sup> Harada M, Osuga Y, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Yoshino O, Morimoto C, Fujiwara T, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi o, Taketani Y. Concentration of osteoprogenin (OPG) in peritoneal fluid is increased in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:2188-2191.

μετανάστευσης μακροφάγων [185] και επιθηλιακό ουδετεροφιλικό ενεργοποιητικό πεπτίδιο [186]. Μια σειρά από μελέτες αναφέρουν ότι το επίπεδο πολλών κυτοκινών αυξάνεται στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση (Πίνακας 6). Οι κυτοκίνες ίσως ρυθμίζουν τη δράση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ΠΥ ή ίσως δρουν άμεσα στο έκτοπο ενδομήτριο, όπου μπορεί να συμμετέχουν με διάφορους ρόλους στην παθογένεση και την παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης.

**Πίνακας 6. Παρουσίαση των μελετών που αναφέρονται σε αύξηση των κυτοκινών σε ασθενείς με ενδομητρίωση.**

Αύξηση κυτοκινών σε ασθενείς με ενδομητρίωση			
IL-1	Fakih et al. [85]	Fertil Steril	1987
	Taketani et al. [105]	Am J Obstet Gynecol	1992
IL-5	Koyama et al. [127]	Int J Obstet Gynecol	1993
IL-6	Koyama et al. [127]	Int J Obstet Gynecol	1993
	Rier et al. [162]	J Clin Endocrinol Metab	1995
	Harada et al. [173]	Am J Obstet Gynecol	1997
IL-8	Ryan et al. [163]	Fertil Steril	1995
	Rana et al. [144]	Fertil Steril	1996
	Iwabe et al. [155]	Fertil Steril	1998
IL-10	Ho et al. [166]	Hum Reprod	1997
	Punonnen et al. [165]	Am J Obstet Gynecol	1996

<sup>185</sup>[ ] Mahutte NG, Matalliotakis I, Goumenou AG, Koumantakis GE, Vasiliadis S, Arici A. Elevations in peritoneal fluid macrophage migration inhibitory factor are independent of the depth of invasion or stage of endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:97-101.

<sup>186</sup>[ ] Suzumori N, Katano K, Suzumori K. Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil-activating peptide-78 correlate with the severity of endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81:305-308

IL-12+p40	Vigano et al. [ <sup>187</sup> ]	J Clin Endocrinol Metab	1998
IL-15	Arici et al. [169]	Hum Reprod	2003
IL-16	Zhang et al. [170]	Acta Obstet Gynecol Scand	2005
	Koga et al. [171]	Fertil Steril	2005
IL-18	Arici et al. [172]	Fertil Steril	2003
TNF $\alpha$	Taketani et al. [105]	Am J Obstet Gynecol	1992
	Harada et al. [173]	Am J Obstet Gynecol	1997
TGF $\beta$	Oosterlynck et al. [69]	Obstet Gynecol	1994
RANTES	Khorram et al. [174]	Am J Obstet Gynecol	1993
VEGF	McLaren et al. [177]	Hum Reprod	1996
MCP-1	Arici et al. [ <sup>188</sup> ]	Fertil Steril	1997
	Jolicoeur et al. [ <sup>189</sup> ]	Am J Pathol	1998
HGF	Osuga et al. [179]	Hum Reprod	1999
	Yoshida et al [160]	J Clin Endocrinol Metab	2004
Leptin	Matarase et al. [180]	J Clin Endocrinol Metab	2000
SCF	Osuga et al. [181]	Am J Reprod Immunol	2000
IGF-1	Kim et al. [182]	Fertil Steril	2000
Erythropoietin	Matsuzaki et al. [183]	Hum Reprod	2001
Osteoprogenin	Harada et al. [184]	Hum Reprod	2004

<sup>187</sup>[ ] Viganó P, Mazzeo D, Blasio AM, Sinigaglia F, Vignali M, Panina Bordington P. Interleukin-12 and its free p40 subunit regulate immune recognition of endometrial cells: potential role in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:911-916

<sup>188</sup>[ ] Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. Fertil Steril 1997;67:1065-72.

<sup>189</sup>[ ] Jolicoeur C, Boutouil M, Drouin R, Paradis I, Lemay A, Akoum A. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 in the endometrium of women with endometriosis. Am J Pathol. 1998 Jan;152(1):125-33.

MMIF	Mahutte et al. [185]	Fertil Steril	2004
EN-AP-78	Suzumori et al. [186]	Fertil Steril	2004

Τα μακροφάγα της περιτοναϊκής κοιλότητας απελευθερώνουν αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες ως απάντηση σε μία φλεγμονώδη επίδραση. Η παλίνδρομη εμμηνορρυσία και η ωθηλακιορρηξία μπορεί να εκπροσωπούν τέτοιου είδους επιδράσεις. Διαλυτοί κυτταρικοί μεσολαβητές, οι κυτοκίνες προκαλούν άμεσα μια ποικιλία βιολογικών δράσεων όπως η μετατροπή της κυτταρικής ωρίμανσης σε χημειοταξία και επαγωγή της γονιδιακής έκφρασης.

Οι αυξητικοί παράγοντες και μεσολαβητές φλεγμονής όπως IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1 και ιντερφερόνη  $\gamma$  (IFN - $\gamma$ ) είναι αυξημένοι στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση και κάνουν πιθανή τη συμμετοχή τους στην εξέλιξη της νόσου. Παρόλο που μερικοί ερευνητές βρίσκουν διαφορές στη δράση της IL-1 στο ΠΥ ή στην *in vitro* IL-1 μεταξύ γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση [190], υπάρχει ομοφωνία στο ότι η IL-1 είναι αυξημένη στην ενδομητρίωση [85,105]. Η IL-1 επάγει τη σύνθεση PG's, τον πολλαπλασιασμό των T-λεμφοκυττάρων και αύξηση της παραγωγής, από τα B λεμφοκύτταρα, ανοσοσφαιρινών. Τα αυξημένα επίπεδα των κυτοκινών σε ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν διεγερτική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την εναπόθεση κολλαγόνου, υποδεικνύοντας τη συμμετοχή τους στη παθογένεση της ενδομητρίωσης [85]. Ύστερα από θεραπεία της νόσου μειώνονται και τα επίπεδα των κυτοκινών στο ΠΥ.

Οι αυξητικοί παράγοντες που υπάρχουν στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση διεγείρουν την αναπαραγωγή των ενδομήτριων κυττάρων περισσότερο από ότι σε

---

<sup>190</sup> Awadalla SG, Friedman CI, Haq AU, Roh SI, Chin NW, Kim MH. Local peritoneal factors: their role in infertility associated with endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1987 Nov;157(5):1207-14.

φυσιολογικούς ανθρώπους. Οι αυξητικοί παράγοντες που εκκρίνονται από μακροφάγα (TGF,  $\beta$ , MDGF, PDGF) παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη και συντήρηση του έκτοπου ενδομητριωσικού ιστού. Ο PDGF είναι ένας παράγοντας που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και έχει σημαντική δόσοεξαρτώμενη δράση στον πολλαπλασιασμό των ενδομητριωσικών κυττάρων [55]. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί πλήρως αν οι ειδικοί αυξητικοί παράγοντες που ελευθερώνονται από περιτοναϊκά μακροφάγα γυναικών με ενδομητρίωση είναι υπεύθυνα για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αγγειογενετικοί παράγοντες που ελευθερώνονται από τα περιτοναϊκά μακροφάγα, μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης.

Στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση, οι αγγειογενετικοί παράγοντες ελευθερώνονται από ενδομήτρια κύτταρα, κατόπιν παλίνδρομης εμμηνορρυσίας ή από τις έκτοπες ενδομητριωσικές αλλοιώσεις. Μέχρι τώρα αρκετοί αγγειογενετικοί παράγοντες έχουν απομονωθεί όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF), η αγγειογενίνη, TGF- $\alpha$  και - $\beta$ , TNF- $\alpha$ , EGF και IL-8 [191]. Η ανάπτυξη της ενδομητρίωσης απαιτεί την πλούσια αιμάτωση της περιοχής που εγκαθίσταται. Μπορεί να υποθεθεί ότι η απελευθέρωση των αγγειογενετικών παραγόντων στην περιτοναϊκή κοιλότητα αυξάνει την μικροαγγειοποίηση του τοιχωματικού περιτοναίου. Τα δεδομένα υποστηρίζονται και από την παρατήρηση ότι το ΠΥ ασθενών με ενδομητρίωση προάγει την ανάπτυξη των ενδομητρικών κυττάρων. Η επίδρασή της μπορεί να αποδοθεί στη μείωση δράσης των τοπικών NK κυττάρων που καταστρέφουν τα παλινδρομούντα προϊόντα της εμμηνορρυσίας και ακόμα να είναι αποτέλεσμα αύξησης της αγγειογενετικής δραστηριότητας στο ΠΥ [177]. Ο ρόλος των κυτοκινών και των αυξητικών παραγόντων στη παθογένεση της ενδομητρίωσης συνεχώς κερδίζει έδαφος. Η μείωση της εμβρυοτοξικότητας συνδέεται με πτώση των συγκεντρώσεων των κυτοκινών όπως βρέθηκε στο ζυγωτικό κύτταρο εμβρύου ποντικού. Η έκφραση του mRNA της IL-1 στα ανθρώπινα πνευτικά μακροφάγα μπορεί να ρυθμιστεί *in vitro* από εξωγενώς

---

<sup>191</sup>[ ] Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science*. 1987 Jan 23; 235(4787):442-7.

χορηγούμενη προγεστερόνη. Τα περιτοναϊκά μακροφάγα από το άλλο μέρος, παρόλη την έκκριση IL-1, ρυθμίζουν την παραγωγή της προγεστερόνης από τα κοκκιώδη κύτταρα. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία για αυξημένες συγκεντρώσεις αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών στο ΠΥ γυναικών με ενδομητρίωση που παίζουν διπλό ρόλο: ενώ επάγουν τον πολλαπλασιασμό των ενδομητριωτικών εμφυτευμάτων, αναστέλλουν ταυτόχρονα τα πρώιμα στάδια αναπαραγωγής του εμβρύου.

### 3.2.4 Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση, που είναι η διαδικασία της δημιουργίας νέων τριχοειδών αγγείων, επισυμβαίνει σε μια ποικιλία φυσιολογικών και παθολογικών καταστάσεων. Συνίσταται στα ακόλουθα βήματα: διάλυση της βασικής μεμβράνης από πρωτεάση προερχόμενη από κύτταρα του αγγειακού ενδοθηλίου μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των ενδοθηλιακών κυττάρων σχηματισμός του τριχοειδικού αυλού [192]. Το κάθε βήμα ρυθμίζεται από διάφορους αγγειογενετικούς παράγοντες. Πιθανώς η νεοαγγειογένεση είναι απαραίτητη για την αύξηση του μεγέθους του εμφυτεύματος, πέρα από τα 2-3 mm<sup>3</sup>, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός όγκου [193].

Στην παθογένεση της ενδομητρίωσης ίσως εμπλέκεται και ένας αγγειογενετικός μηχανισμός. Θεωρείται δεδομένο ότι η περαιτέρω ανάπτυξη αυτών των έκτοπων ενδομητρικών εστιών θα εξαρτηθεί από την ανάπτυξη τριχοειδικού δικτύου,

---

<sup>192</sup>[ ] Folkman J, Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. Nature 1980;288: 551–6.

<sup>193</sup>[ ] Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis. N Engl J Med 1995;333:1757– 64.

σύμφωνα με αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι οι όγκοι εξαρτώνται από την αγγειογένεση [194].

Ο παράγοντας αύξησης του αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF) είναι μια πρωτεΐνη συνδεδεμένη με ηπαρίνη, μεγέθους 30-46 KDa, που είναι ενεργή με τη μορφή ομοδιμερούς συνδεδεμένου με δισουλφίδιο [195] και είναι ισχυρός μιτογόνος, μορφογόνος και χημειοτακτικός παράγοντας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα [196]. Η αγγειογενετική δραστηριότητα του ΠΥ, όπως και τα επίπεδα του VEGF στο ΠΥ, είναι αυξημένη στις γυναίκες με ενδομητρίωση [197].

Οι Mc Laren et al. [178] έδειξαν ότι τα μακροφάγα του ΠΥ είναι η κύρια πηγή του VEGF, ενώ τα αντι-VEGF αντισώματα εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων, που προάγεται από παράγοντες των μακροφάγων τα οποία απομονώθηκαν στο ΠΥ των γυναικών με ενδομητρίωση. Η μελέτη του Mc Laren υποστηρίζει πως τα ενεργοποιημένα μακροφάγα είναι κύρια πηγή του VEGF στην ενδομητρίωση και ότι η οιστραδιόλη και η προγεστερόνη ρυθμίζουν άμεσα την έκφραση. Εφόσον η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από έντονη αγγειογένεση

---

<sup>194</sup>[ ] Subik P. Vascularization of tumors: a review. *J Cancer Res Clin Oncol* 1982;103:211–26.

<sup>195</sup>[ ] Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *Endocrinol Rev* 1992;13:18 –32.

<sup>196</sup>[ ] Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, Olander JV, Eppley BL, Delfino JJ, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989;84:1470–8.

<sup>197</sup>[ ] Oosterlynck DJ, Meuleman H, Sobis M, Vandeputte M, Koninckx PR. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:778–82.



μέσα και γύρω από τον έκτοπο ιστό, τα αυξημένα επίπεδα του VEGF στο ΠΥ και η παρουσία VEGF-θετικών μακροφάγων μέσα στον έκτοπο ιστό είναι κλινικώς σημαντικά για την πάθηση αυτή. Επομένως, η αγγειογένεση που επάγεται από τον VEGF είναι ίσως μια κρίσιμη παράμετρος στην παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης.

Η IL-8, που είναι χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετερόφιλων και αγγειογενετικός παράγοντας, επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του ανθρώπινου μελανώματος και γλοιώματος [198, 199]. Οι Arici et al. ανέφεραν ότι η IL-8 παράγεται στο ανθρώπινο ενδομήτριο in vivo, κυρίως σε αδενικά κύτταρα [200] και ότι, ως ένας πιθανός αυτοκρινής αυξητικός παράγοντας, επάγει τον πολλαπλασιασμό των στρωματικών κυττάρων του ενδομητρίου [153]. Οι Iwabe et al. [154] έδειξαν ότι η IL-8 επιδρά έντονα τόσο σε ενδομητριωτικά, όσο και σε φυσιολογικά κύτταρα του ενδομητρίου.

Ο TNF, ένα προϊόν της έκκρισης των ενεργοποιημένων μακροφάγων και ισχυρός επαγωγός της ανάπτυξης νέων αγγείων [201] διεγείρει επίσης και τον πολλαπλασιασμό των στρωματικών κυττάρων του ενδομητρίου [154]. Αυτές οι

---

<sup>198</sup>] Schadendorf D, Moller A, Algermissen B, Worm M, Sticherling M, Czarnetzki BM. IL-8 produced by human malignant melanoma cells in vitro in an essential autocrine growth factor. *J Immunol* 1993;151: 2667–75.

<sup>199</sup>] Yamanaka R, Tanaka R, Yoshida S, Saitoh T, Fujita K. Growth inhibition of human glioma cells modulated by retrovirus gene transfection with antisense IL-8. *J Neurooncol* 1995;25:59–65.

<sup>200</sup>] Arici A, Seli E, Senturk LM, Gutierrez LS, Oral E, Taylor HS. Interleukin-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1783–7.

<sup>201</sup>] Leibovich SJ, Polverini PJ, Shepard HM, Wiseman DM, Shively V, Nuseir N. Macrophage-induced angiogenesis is mediated by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Nature* 1987;329:630 –2.

αγγειογενετικές κυτοκίνες ίσως παίζουν κάποιο ρόλο στην αγγειογένεση της ενδομητρίωσης

Οι Harada et al. [173], καθώς και οι Iwabe et al. [155], έδειξαν ότι η έκταση των ερυθρών, επιφανειακών, ενδομητριωσικών αλλοιώσεων συνδέθηκε με αυξημένα επίπεδα IL-6, IL-8 και TNF $\alpha$  στο ΠΥ. Οι ερυθρές αλλοιώσεις, όπως οι ερυθρές, δίκην φλόγας (flame like) αλλοιώσεις, οι αδενόμορφες αλλοιώσεις και τα ερυθρά αγγεία, κατατάσσονται ως ενεργές αλλοιώσεις της ενδομητρίωσης, διότι η αγγειογένεση είναι πιο έντονη στις ερυθρές αλλοιώσεις, από ότι στις λευκές ή στις μελανές αλλοιώσεις, καθώς επίσης και διότι οι πρώιμες ερυθρές αλλοιώσεις εισβάλλουν στο εξωκυτταρικό στρώμα. Άρα, οι κυτοκίνες μπορούν να παίξουν κάποιο ρόλο στα πρώιμα στάδια της ενδομητρίωσης.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

## 4. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Υπάρχει πλειάδα άρθρων που υποστηρίζουν ότι η φαρμακευτική ή /και η εγχειρητική θεραπεία της ελάχιστης και της ήπιας ενδομητρίωσης βελτιώνει τη γονιμότητα, αν και μερικά από αυτά δεν έχουν ομάδες ελέγχου και δεν έχουν χρησιμοποιήσει life table ανάλυση. Επιπλέον, σε περιπτώσεις ήπιας ενδομητρίωσης που επιλέχθηκε η απλή αναμονή, επιτεύχθηκε αξιόλογο ποσοστό κύησης, συγκρίσιμο με εκείνο που επιτεύχθηκε κατόπιν θεραπείας.

Οι Badawy et al. [202] αναφέρουν αθροιστική συχνότητα κύησης 90% μετά από 5 χρόνια αναμονής, σε γυναίκες με ελάχιστη και ήπια ενδομητρίωση χωρίς τη λήψη οποιασδήποτε θεραπείας. Όμως, δεν πρέπει να παραγνωρίζουμε το γεγονός ότι η ενδομητρίωση είναι εξελισσόμενη νόσος και συνεπώς η θεραπεία της ελάχιστης και της ήπιας μορφής, ακόμη και αν δεν προσφέρει άμεσα στην βελτίωση της γονιμότητας, εμποδίζει την επέκταση των βλαβών και μ' αυτόν τον τρόπο προσφέρει έμμεσα στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, που πέραν πάσης αμφιβολίας, προκαλεί η σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση.

Απ' όσα αναφέρθηκαν προηγουμένως συμπεραίνεται ότι παρ' ότι υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί, βάσει των οποίων η ήπια ενδομητρίωση προκαλεί υπογονιμότητα, κανείς απ' αυτούς δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι υπεύθυνος σε *in vivo* συνθήκες. Αυτό οφείλεται και στις μεθοδολογικές δυσκολίες της πειραματικής απόδειξης μιας τέτοιας σχέσης. Για να διερευνηθεί περαιτέρω αυτή υπόθεση, θα μπορούσε κάποιος να προσεγγίσει το θέμα από μια διαφορετική σκοπιά: Αν η θεραπεία της ήπιας ενδομητρίωσης προάγει την γονιμότητα, αυτό σημαίνει ότι η νόσος έχει σχέση αίτιου και αιτιατού με την υπογονιμότητα.

---

<sup>202</sup>[ ] Badawy SZ, ElBakry MM, Samuel F, Dizer M. Cumulative pregnancy rates in infertile women with endometriosis. J Reprod Med. 1988 Sep;33(9):757-60.

## **4.1 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ ΚΑΙ ΗΠΙΑΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ**

### **4.1.1 Φαρμακευτική θεραπεία**

Όλες οι μορφές φαρμακευτικής θεραπείας εμποδίζουν τη σύλληψη. Επομένως, κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν είναι δυνατόν να προαχθεί η γονιμότητα και άρα η χορήγησή της μπορεί να φανεί επωφελής είτε με την πρόληψη της επιδείνωσης της νόσου, ώστε να μην φτάσει σε κάποιο στάδιο που να εμποδίζει μηχανικά πλέον τη γονιμότητα, είτε με βελτίωση της γονιμότητας μετά την θεραπεία.

Σχετικά μικρός αριθμός μελετών έχει δημοσιευθεί αναφορικά με τη φυσική ιστορία της ενδομητρίωσης. Σ' όλες αυτές τις μελέτες έχει παρατηρηθεί επιδείνωση της νόσου σε ποσοστό 23-47% και αντίθετα στασιμότητα ή βελτίωση σε ποσοστό 27-53%. Οι μηχανισμοί της επιδείνωσης της νόσου και ιδιαίτερα η δημιουργία των συμφύσεων, δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί και ως εκ τούτου είναι αδύνατον να γίνει πρόγνωση αν και ποιες από τις ασθενείς θα εμφανίσουν επιδείνωση της νόσου.

Επειδή όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η σχέση μεταξύ ελάχιστης και ήπιας ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας δεν είναι σαφής, υπάρχει μικρή αποδοχή της υπόθεσης ότι η φαρμακευτική αγωγή προλαμβάνει την επιδείνωση της νόσου, γεγονός το οποίο ούτως ή άλλως θα συνέβαινε σ' ένα ποσοστό ασθενών για τις οποίες η λήψη φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί υπερθεραπεία. Επιπλέον όλες οι υπάρχουσες ενδείξεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι, η όποια βελτίωση είναι παροδική. Μια λογικότερη προσέγγιση του θέματος θα ήταν να γίνει προσπάθεια να επιτευχθεί κύηση πριν συμβεί επιδείνωση της νόσου.

Μια απόδειξη ότι η φαρμακευτική αγωγή είναι αποτελεσματική θα ήταν αν μετά την αγωγή αυξανόταν τα ποσοστά κύησης. Ικανός αριθμός σωστά σχεδιασμένων μελετών έχει δημοσιευθεί από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, οι οποίες

ασχολούνται με το ανωτέρω ερώτημα. Το 1993 οι Hughes et al. [203] δημοσίευσαν μια ανάλυση όλων των τυχαιοποιημένων μελετών των σχετικών με τις καθιερωμένες μορφές φαρμακευτικής αγωγής για την υπογονιμότητα που οφείλεται στην ενδομητρίωση. Η σχετική πιθανότητα κύησης συγκρίνοντας την ομάδα που έλαβε αγωγή με την ομάδα που δεν έλαβε ήταν 0,85, επιβεβαιώνοντας έτσι τα μεμονωμένα συμπεράσματα των περισσότερων μελετών.

Με βάση το σκεπτικό ότι όλα τα είδη της φαρμακευτικής αγωγής εμποδίζουν τη σύλληψη και επομένως καθυστερούν τη γονιμότητα οι Overton et al. [204], χορήγησαν υψηλές δόσεις διυδρογεστερόνης κατά την ωχρινική φάση του κύκλου προσπαθώντας να εφαρμόσουν μια φαρμακευτική αγωγή αλλά ταυτόχρονα να μην εμποδίσουν την πιθανή σύλληψη. Όπως και στις προηγούμενες μελέτες δεν παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού κύησης. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η αγωγή αυτή είναι η κατάλληλη λύση για γυναίκες που παρουσιάζουν συμπτωματική ενδομητρίωση και επιθυμούν ταυτόχρονα να μην καθυστερήσουν την προσπάθειά τους για επίτευξη εγκυμοσύνης.

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη [205], δείχνει ότι η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας και ενδομήτρια σπερματέγχυση είναι αποτελεσματικότερη από

---

<sup>203</sup>[ ] Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 1993 May;59(5):963-70.

<sup>204</sup>[ ] Overton CE, Lindsay PC, Johal B, Collins SA, Siddle NC, Shaw RW et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of luteal phase dydrogesterone (Duphaston) in women with minimal to mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1994 Oct;62(4):701-7.

<sup>205</sup>[ ] Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1997 Jul;68(1):8-12.

την αναμονή, για την επίτευξη κύησης σε περιπτώσεις ελαχίστης ενδομητρίωσης. Σύμφωνα με τα ευρήματα της ανωτέρω μελέτης, η αντιμετώπιση αυτή μπορεί να ακολουθείται αμέσως μετά τη λαπαροσκόπηση, τουλάχιστον σε σχετικά νέες γυναίκες. Αυτή η λιγότερο "επιθετική" αγωγή προτιμάται και από τις ασθενείς έναντι της εξωσωματικής γονιμοποίησης η οποία έχει περισσότερες φαρμακευτικές και χειρουργικές δυνητικές επιπλοκές. Το ποσοστό επιτυχίας (τοκετοί ζώντων τέκνων) της πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας και ενδομητρίου σπερματέγχυσης στην προαναφερθείσα μελέτη ήταν 11% και επομένως τα οφέλη από την εν λόγω αγωγή δεν θα πρέπει να υπερεκτιμώνται.

#### **4.1.2 Χειρουργική θεραπεία**

Τα δεδομένα της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης μελέτης των Marcoux et al. [34], που συμφωνούν επίσης με τα αποτελέσματα 6 επιπλέον μη τυχαιοποιημένων μελετών, υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της διεγχειρητικής καταστροφής (εξάχνωσης ή καυτηρίασης) της ελαχίστης και της ήπιας ενδομητρίωσης ως βασικής θεραπείας για την προαγωγή της γονιμότητας. Όλες οι ανωτέρω μελέτες συμπεραίνουν ότι η χειρουργική θεραπεία υπερτερεί της αναμονής και της φαρμακευτικής θεραπείας, επομένως είναι σκόπιμο η ασθενής να έχει ενημερωθεί και να έχει δώσει την συγκατάθεσή της για την εφαρμογή θεραπείας πριν τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση [206].

#### **4.1.3 Μετεγχειρητική αντιμετώπιση**

Μετά την προαναφερθείσα χειρουργική αντιμετώπιση και σε διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών, περίπου το 30% των ασθενών θα συλλάβει. Εκείνες που δεν θα συλλάβουν μπορεί να υποβληθούν σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας

---

<sup>206</sup>[] Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001398.

και ενδομήτριο σπερματέγχυση ή σε εξωσωματική γονιμοποίηση [207]. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από την επιθυμία του ζεύγους, την ηλικία της γυναίκας, οικονομικούς παράγοντες και διάφορους άλλους λόγους που πρέπει να συζητηθούν αναλυτικά με το ζεύγος.

## **4.2 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ**

Οι περιπτώσεις με μέτρια και σοβαρή ενδομητρίωση είναι σπανιότερες από τις περιπτώσεις με ελαχίστη και ήπια. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η ελάχιστη χειρουργική αντιμετώπιση είναι η θεραπεία επιλογής. Η λαπαροσκοπική αντιμετώπιση υπερέχει της κλασικής λαπαροτομίας.

Σε χειρουργική θεραπεία ενδομητριωμάτων, οι Adamson & Pasta [208] αναφέρουν αθροιστική συχνότητα κύησης μετά από 3 έτη παρακολούθησης περίπου 50%, ποσοστό ιδιαίτερα ικανοποιητικό. Όμως, σε περιπτώσεις που η νόσος κατελάμβανε σχεδόν ολόκληρο τον δουλάσειο, τότε το ποσοστό ανέρχονταν μόνο στο 30%.

Η μετεγχειρητική φαρμακευτική αγωγή δεν προσφέρει κανένα επιπρόσθετο όφελος, ακόμη και σε σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση. Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση που υποβάλλονται σε μετεγχειρητική αγωγή με GnRH-a σχεδόν πάντα εμφανίζουν υποτροπές μετά το τέλος της υποφυσιακής καταστολής. Αν η φαρμακευτική θεραπεία έχει κάποια θέση στην αντιμετώπιση της μέτριας και

---

<sup>207</sup>[ ] Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, et al. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53 Suppl 1:33-9.

<sup>208</sup>[ ] Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Dec;171(6):1488-504.



της σοβαρής ενδομητρίωσης μένει να αποδειχθεί με μια μεγάλη, placebo-ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη.

Τα ενδομητριώματα με διάμετρο > 5cm πρέπει να εξαιρούνται πριν την έναρξη των προσπαθειών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, επειδή η ύπαρξη μεγάλων κυστών δυσχεραίνει την παρακολούθηση της ωθηκικής διέγερσης με διακολπικό υπερηχογράφημα, οι κύστες μπορεί να δυσχεράνουν την ωληψία και το υγρό τους να ασκήσει τοξική δράση στα ωάρια αν έλθει σε επαφή με το ωοθυλακικό υγρό. Υπάρχει όμως και το μειονέκτημα της καταστροφής και υγιούς ωθηκικού ιστού κατά την διάρκεια της εξαίρεσης των μεγάλων ενδομητριωμάτων, έστω και αν γίνουν προσεκτικοί χειρουργικοί χειρισμοί [209].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

---

<sup>209</sup>[ ] Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. Hum Reprod. 2009 Mar;24(3):496-501.

## 5. ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΜΕ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Σε ασθενείς με ελάχιστη ή ήπια ενδομητρίωση, η λαπαροσκοπική καταστροφή των εστιών οδηγεί σε ποσοστά κύησης αρκετά υψηλά, επομένως είναι λογικό να συσταθεί αναμονή για 1-2 έτη πριν την κατάληξη στην εξωσωματική γονιμοποίηση, εκτός αν η γυναίκα είναι >35 ετών οπότε πρέπει να συζητηθεί με το ζευγάρι το ενδεχόμενο η αναμονή να επηρεάσει αρνητικά τα αποτελέσματα της πιθανής μελλοντικής εξωσωματικής γονιμοποίησης και να ληφθεί εξατομικευμένη απόφαση για κάθε περίπτωση. Η μέτρια και η σοβαρή ενδομητρίωση είναι δυσκολότερα αντιμετωπίσιμες. Το κλινικό δίλημμα είναι και σ' αυτή την περίπτωση μεταξύ αναμονής μετά την χειρουργική αντιμετώπιση ή άμεσης καταφυγής στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι Adamson & Pasta [208] συνιστούν αναμονή για 2-3 έτη πριν την καταφυγή στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή δεδομένου ότι διαπίστωσαν αθροιστική συχνότητα κύησης μετά τριετή αναμονή  $60\pm 8\%$  μετά από λαπαροσκοπική χειρουργική χωρίς επικουρική φαρμακευτική αγωγή και  $50\pm 9\%$  μετά από λαπαροτομία. Τα ίδια βεβαίως αποτελέσματα θα είχαν επιτευχθεί με 2-3 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης, οπότε μένει να τεκμηριωθεί με προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη η υπεροχή της μίας η της άλλης μεθόδου.

Σε περιπτώσεις μέτριας και σοβαρής ενδομητρίωσης επιβάλλεται η παροχέτευση ή η αφαίρεση των μεγάλων ενδομητριομάτων πριν την εξωσωματική γονιμοποίηση ώστε να μην παρεμποδίζεται η διακοιλιακή ωληψία και να μην επηρεάζεται η ανάπτυξη των εμβρύων από την επαφή του περιεχομένου των ενδομητριομάτων με το καλλιεργητικό υλικό. Πρέπει βεβαίως, να λαμβάνεται υπ' όψιν η ανάγκη παραμονής όσον το δυνατόν περισσότερου υγιούς ωθηκικού ιστού, συνεπώς η χειρουργική επέμβαση πρέπει να είναι συντηρητική όσον αφορά τους χειρισμούς στο ωθηκικό παρέγχυμα. Σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσών ενδομητριοσικών κύστεων <5 cm είναι προτιμότερο να προχωρούμε σε εξωσωματική γονιμοποίηση παρά να υποβάλλεται η ασθενής σε επανειλημμένες χειρουργικές επεμβάσεις, οι οποίες όσο συντηρητικές και αν είναι στο τέλος θα αφήσουν ελάχιστο υγιές ωθηκικό παρέγχυμα [209].

## 5.1 ART (ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUES): ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

### 5.1.1 IVF (In Vitro Fertilization)

**IVF (In Vitro Fertilization):** Εξωσωματική Γονιμοποίηση. Είναι μια μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κατά την οποία η γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζωάριο γίνεται στο εργαστήριο, και κατόπιν ο ζυγώτης μεταφέρεται στη μήτρα [<sup>210</sup>].

- Πρώτη in vitro γονιμοποίηση ανθρώπινων ωοκυττάρων από τον Edwards και τους συνεργάτες του το 1969.
- Γέννηση του πρώτου «παιδιού του σωλήνα», Louise Brown από την ομάδα των Steptoe και Edwards το 1978.

#### 5.1.1.1 Ενδείξεις για εξωσωματική γονιμοποίηση

A. Ενδείξεις από το γυναικείο παράγοντα : Προβλήματα σαλπίγγων (Βλάβες σαλπίγγων μη επιδεχόμενες χειρουργείου, Αποτυχία μικροχειρουργικής επέμβασης, Αφαίρεση σαλπίγγων λόγω εξωμητρίου κυήσεως), Προβλήματα ωοθηκών (βαριά προβλήματα ανωορρηξίας), Ενδομητρίωση

B. Ενδείξεις από τον ανδρικό παράγοντα : Ολιγοσπερμία, Μικρή κινητικότητα, Ανώμαλη μορφολογία, Αντισπερματικά αντισώματα, Αζωοσπερμία, Διαταραχές στύσης

Γ. Ενδείξεις και από τους δύο : Ηλικία, Αποτυχία απλών μεθόδων τεχνητής αναπαραγωγής για αντιμετώπιση προβλημάτων ενός εκ των δύο, Αγνώστου αιτιολογίας υπογονιμότητα που δεν ευοδώθηκε με απλές μεθόδους, Κληρονομικές

---

<sup>210</sup>] Huang JY, Rosenwaks Z. Assisted reproductive techniques. Methods Mol Biol. 2014;1154:171-231.

παθήσεις για τις οποίες πρέπει να γίνει προεμφυτευτική διάγνωση, Δωρεές γαμετών

Δ. Πρόβλημα τραχηλικής βλέννης

Ε. Θεραπεία για καρκίνο (Κατάψυξη εμβρύων πριν την έναρξη ακτινοβολιών ή χημειοθεραπείας) [211].

### **5.1.1.2 Στάδια της Εξωσωματικής Γονιμοποίησης**

1. Διέγερση των Ωοθηκών
2. Ωοληψία
3. Γονιμοποίηση – Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη (Assisted Hatching)
4. Εμβρυομεταφορά

### **5.1.2 ICSI (Intracytoplasmic sperm injection)**

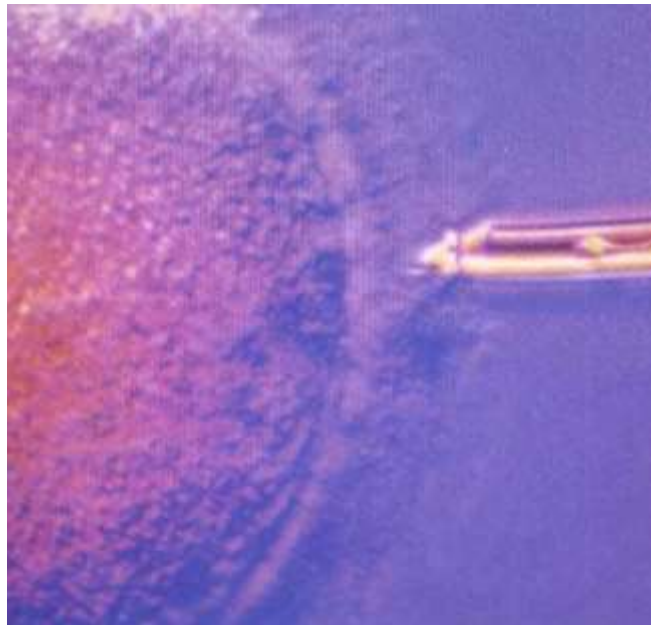
**ICSI (Intracytoplasmic sperm injection)** : Ενδοωαριακή ένεση σπερματοζωαρίου ή μικρογονιμοποίηση. Είναι μια τεχνική που επιστρατεύεται προκειμένου την επιτυχή γονιμοποίηση σε περίπτωση σοβαρής ολιγοασθενοσπερμίας.

Ενδείξεις για ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI) :

---

<sup>211</sup>[ ] Huang LN, Tan J, Hitkari J, Dahan MH. Should IVF be used as first-line treatment or as a last resort? A debate presented at the 2013 Canadian Fertility and Andrology Society meeting. *Reprod Biomed Online*. 2015 Feb;30(2):128-36.

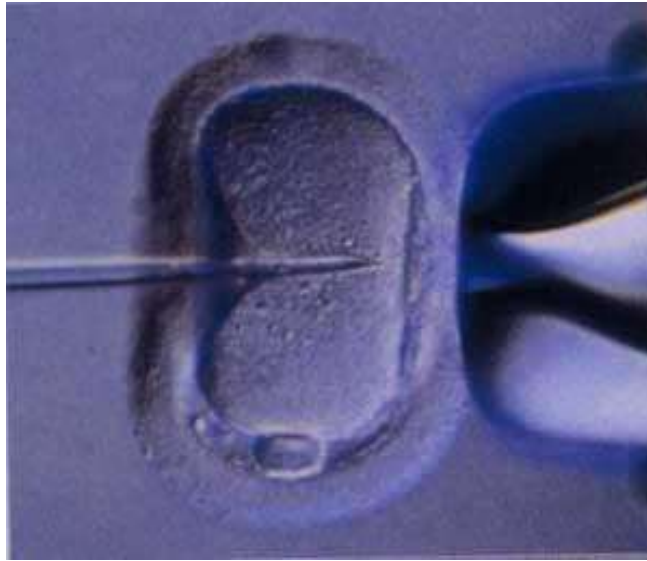
- Ιστορικό αποτυχίας γονιμοποίησης των ωαρίων ή χαμηλό ποσοστό γονιμοποίησης σε προηγούμενες προσπάθειες.
- Το σπέρμα μετά την ειδική επεξεργασία δεν περιέχει περισσότερα από 1 εκατομμύριο κινητά σπερματοζωάρια
- Παρατηρείται σοβαρό πρόβλημα συγκόλλησης των σπερματοζωαρίων
- Υπάρχει χρόνια φλεγμονή στο σπέρμα που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με αντιβιοτικά
- Γλομποζωοσπερμία: απουσία ακροσώματος, αδυναμία διάβασης της διαφανούς ζώνης [212].



**Εικόνα 10. Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (Μέθοδος ICSI)**

---

<sup>212</sup>[ ] Strowitzki T. Different indications for IVF and ICSI. Gynakologe. 2000; 33: 777-81.



**Εικόνα 11. Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίου (Μέθοδος ICSI)**

Άλλες τεχνικές για επιτυχή γονιμοποίηση σε περίπτωση σοβαρής ολιγοασθενοσπερμίας (Μικροχειρισμοί στους γαμέτες)

- ZD: Τρύπημα της ζώνης (Zona Drilling)
- PZD: Μερική εκτομή της ζώνης (Partial Zonal Dissection)
- SUZI: Τοποθέτηση σπερματοζωαρίων κάτω από τη ζώνη (Subzonal Sperm Injection)

### **5.1.3 Άλλες τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής**

- GIFT: Σαλπινγική μεταφορά γαμετών
- ZIFT: Σαλπινγική μεταφορά ζυγωτών
- IUI: Σπερματέγχυση
- Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα των τεχνικών
- Προβλήματα που προκύπτουν
- Πιθανές λύσεις στο μέλλον
- Ποσοστά Επιτυχίας

## 5.2 ΠΡΟΕΜΦΥΤΕΥΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ - PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS (PGD)

Εξαιτίας των μεθόδων που αναπτύχθηκαν για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας προέκυψε η ανάγκη ελέγχου του ζυγώτη. Αυτός ο έλεγχος γίνεται με τη διαδικασία του PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis- Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση) [213].

- Τί είναι : Μια κλινική διαγνωστική μέθοδος
- Πού εφαρμόζεται : Σε γόνιμα ζευγάρια με αυξημένο αναπαραγωγικό κίνδυνο και σε υπογόνιμα όταν υπάρχει υποψία ανευπλοειδίας
- Τί ελέγχει : Γενετικές ανωμαλίες
- Στόχος : Η εμφύτευση μόνο των υγιών εμβρύων και η βελτίωση των αποτελεσμάτων της IVF.

### 5.2.1 Ενδείξεις για PGD

- Αμφότεροι οι σύζυγοι φέρουν την ίδια αυτοσωμική υπολειπόμενη γενετική διαταραχή
- Το θήλυ άτομο φέρει μια φυλοσύνδετη υπολειπόμενη διαταραχή
- Ο ένας εκ των δύο συζύγων φέρει μία ισοζυγισμένη χρωμοσωμική μετάθεση
- Η μητέρα είναι άνω των 38 ετών
- Ζευγάρια που βρίσκονται σε αναπαραγωγικό κίνδυνο και παρουσιάζουν προβλήματα γονιμότητας

---

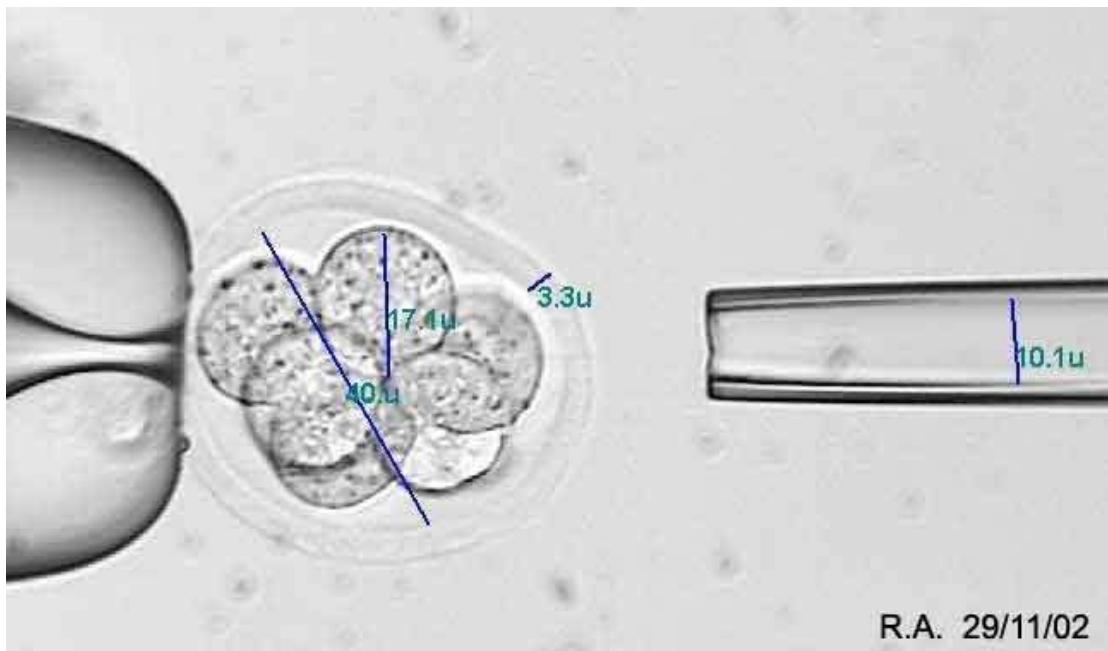
<sup>213</sup>[ ] Geraedts JP, De Wert GM. Preimplantation genetic diagnosis. Clin Genet. 2009 Oct;76(4):315-25.

- Ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποβολές / διακοπές κύησης λόγω ασθένειας του εμβρύου
- Ζευγάρια με ηθικούς / θρησκευτικούς ενδοιασμούς ως προς το ενδεχόμενο διακοπής κύησης λόγω ασθένειας του εμβρύου
- Περιπτώσεις ανδρικής στειρότητας λόγω έλλειψης σπερματικού πόρου, κατάσταση σχετιζόμενη με την ινοκυστική νόσο.

Η προεμφυτευτική διάγνωση μπορεί να εφαρμοστεί σε 3 ομάδες γενετικών νόσων : Μονογονιδιακά νοσήματα, Φυλοσύνδετα νοσήματα, Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.

### 5.2.2.Τεχνικές λήψης υλικού για PGD

- Διάτρηση της Διαφανούς Ζώνης
- Βιοψία πολικών σωματίων
- Βιοψία στο στάδιο της αυλάκωσης
- Βιοψία στο στάδιο της βλαστοκύστης



Εικόνα 12. Λήψη υλικού για PGD με διάτρηση της διαφανούς ζώνης.



### 5.2.3 Τεχνικές που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του γενετικού υλικού που λαμβάνεται :

- FISH (Fluorescent in situ Hybridisation - Φθορίζων in situ Υβριδισμός)
- PCR (Polymerase Chain Reaction - Τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης)
- CGH (Comparative Genomic Hybridisation - Συγκριτικός Γονιδιωματικός Υβριδισμός)
- Microarrays (Μικροακτίνες) - DNA chips [<sup>214</sup>].

---

<sup>214</sup> Cooper AR, Jungheim ES. Preimplantation genetic testing: indications and controversies. Clin Lab Med. 2010 Sep;30(3):519-31.

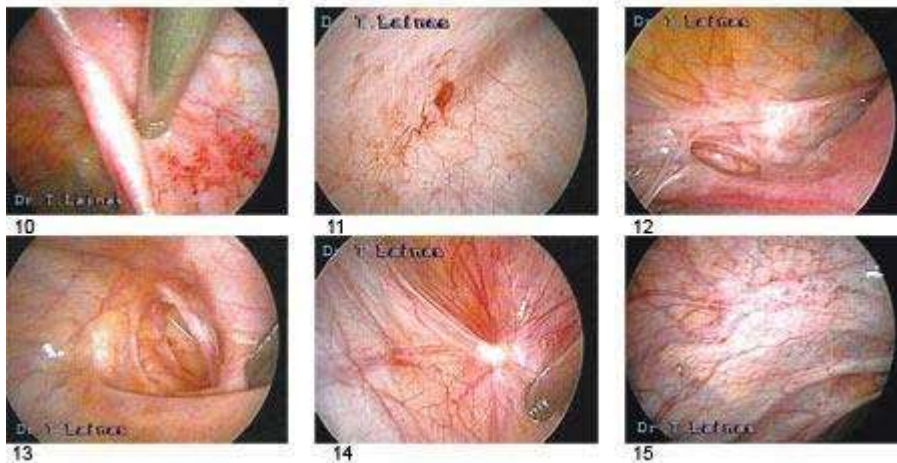
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι κυτοκίνες που παράγονται από πολλούς κυτταρικούς τύπους στο ΠΥ, παίζουν ένα ποικίλο ρόλο στη διαμόρφωση του περιβάλλοντος του περιτοναίου, το οποίο προάγει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Η εντατική βασική έρευνα πάνω στον ειδικό ρόλο αυτών των κυττάρων, καθώς και διαλυτών παραγόντων, μπορεί να βελτιώσει το επίπεδο της κατανόησής μας για την ενδομητρίωση και να έχει ως αποτέλεσμα νέα θεραπευτικά μοντέλα για την πάθηση αυτή.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα στοιχεία, φαίνεται ότι δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως ο μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο προκαλείται η υπογονιμότητα σε ασθενείς με ελαχίστη και ήπια ενδομητρίωση αν και υπάρχουν πολλές σχετικές θεωρίες. Αντίθετα σε περιπτώσεις με μέτρια και σοβαρή ενδομητρίωση η μηχανική παρεμπόδιση της γονιμότητας είναι ο κατ' εξοχήν υπεύθυνος μηχανισμός.

Η λαπαροσκόπηση είναι βασική διαδικασία στην προσέγγιση της υπογονιμότητας επειδή επιτρέπει τη διάγνωση και την ταυτόχρονη θεραπεία πολλών νόσων και καταστάσεων που προκαλούν υπογονιμότητα, μεταξύ των οποίων και η ενδομητρίωση. Η ενδεδειγμένη θεραπεία για όλα τα στάδια της ενδομητρίωσης είναι η χειρουργική. Η φαρμακευτική θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναποτελεσματική όσον αφορά την υπογονιμότητα. Σε περιπτώσεις σοβαρής ενδομητρίωσης η θεραπεία εκλογής είναι η εξωσωματική γονιμοποίηση μετά από εγχειρητική αφαίρεση των βλαβών και με τη χρήση ενός πρωτοκόλλου παρατεταμένης καταστολής της υπόφυσης με GnRH-a. (Εικόνες 10,11,12,13,14,15)



**Εικόνα 13. (Εικόνες 10,11,12,13,14,15)**



**Εικόνα 14.**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7**

**ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΤΙΤΛΟΣ**

Τα ποσοστά κλινικών κυήσεων σε γυναίκες με μέτριας βαρύτητας ενδομητρίωση που τους χορηγήθηκαν GhRh-a για τρεις μήνες, μετά τη λαπαροσκοπική θεραπεία δεν αυξήθηκαν σε σχέση με τις γυναίκες που δεν τους χορηγήθηκε φαρμακευτική θεραπεία, μετά από Εξωσωματική Γονιμοποίηση - Εμβυομεταφορά.

## A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Αντικείμενο:** Να διευκρινίσουμε τη δράση των GnRh-a στην γυναικεία γονιμότητα με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση σε γυναίκες που πραγματοποίησαν Εξωσωματική Γονιμοποίηση - Εμβυομεταφορά.

**Σχεδιασμός:** Προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη.

**Υλοποίηση:** Σε τρία Τριτοβάθμια Νοσοκομεία.

**Ασθενείς:** Τετρακόσιες υπογόνιμες γυναίκες με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση τεκμηριωμένη με λαπαροσκόπηση, οι οποίες υποβλήθηκαν σε μια προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Διακόσιες γυναίκες με σαλπιγγικό παράγοντα υπογονιμότητας χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

**Μέθοδοι:** Οι ασθενείς με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση, χωρίστηκαν τυχαιοποιημένα σε δύο ομάδες: α) ασθενείς που τους χορηγήθηκαν GnRh-a για τρεις μήνες πριν τη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης (ομάδα A; n=200) και β) ασθενείς που δε τους χορηγήθηκαν GnRh-a (Ομάδα B; n=200).

**Υπολογισμοί παραμέτρων:** TNF-A, IL-1β, IL-6, & IL-1-ra, μετρήθηκαν στο ωοθυλακικό υγρό (FF) σε όλες τις γυναίκες. Ο Δείκτης Γονιμοποίησης (FR), Ο Δείκτης Εμφύτευσης (IR), η ποιότητα των εμβρύων, τα ποσοστά κλινικά επιβεβαιωμένων κυήσεων (PR) αξιολογήθηκαν.

**Αποτελέσματα:** Η χορήγηση GnRH-a μείωσε σημαντικά τη συγκέντρωση κυτοκινών στο ωοθυλακικό υγρό (FF). Οι γυναίκες της Ομάδας B παρουσίασαν μειωμένα ποσοστά γονιμοποίησης (FR) (61,7, 95%CI: 59,2-62,4) σε σύγκριση με τις γυναίκες της Ομάδας A (72,7, 95%CI: 70,5-74,9) και με τις γυναίκες με σαλπιγγική υπογονιμότητα (74,7, 95%CI: 72,00-77,24) αντίστοιχα. Η ποιότητα των εμβρύων, IR, και το ποσοστό των κυήσεων PR δεν βελτιώθηκαν σημαντικά στις γυναίκες της Ομάδας A.

**Συμπεράσματα:** Η χορήγηση GnRH-a για τρεις μήνες σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ενδομητρίωση μειώνει τη συγκέντρωση κυτοκινών στο ωοθυλακικό υγρό (FF) οδηγώντας σε βελτιωμένο ποσοστό γονιμοποίησης μετά την

πραγματοποίηση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ωστόσο, το ποσοστό κύησης δεν μεταβλήθηκε μετά τη χορήγηση της GnRH-a.

**Λέξεις-κλειδιά:** κυτοκίνες· ενδομητρίωση· ποσοστό γονιμοποίησης· θυλακοειδές υγρό· Εκλυτική Ορμόνη Γοναδοτροπινών (GnRH-a).

**Κλινική δοκιμασία ID:NCT01269125**



## B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ενδομητρίωση επηρεάζει περίπου το 20-40% των γυναικών με προβλήματα υπογονιμότητας [33, <sup>215</sup>]. Ακόμη και σε ήπιες περιπτώσεις ενδομητρίωσης έχουν αποδειχτεί άμεσες αρνητικές επιπτώσεις στην ανάπτυξη και τη γονιμοποίηση των ωοκυττάρων, καθώς και στα ποσοστά εμφύτευσης IR και κύησης PR [<sup>216</sup>, <sup>217</sup>]. Εντούτοις, ο μηχανισμός με τον οποίο η ενδομητρίωση βλάπτει τη γονιμότητα δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Η σοβαρή ενδομητρίωση σχετίζεται με την πυελική εμφύτευση και με κάποια διαταραχή της πυελικής ανατομίας οδηγώντας σε πιθανή μηχανική ή ανατομική διαταραχή της γονιμότητας [<sup>218</sup>]. Σε περιπτώσεις ήπιας ενδομητρίωσης, οι συνεπαγόμενοι παράγοντες που μεσολαβούν βλάπτοντας τη γονιμότητα των γυναικών περιλαμβάνουν την τοπική παρακρινική δράση των

---

<sup>215</sup>[ ] Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24: 235-8.

<sup>216</sup>[ ] Barnhart K, Dunsmoor Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148-55.

<sup>217</sup>[ ] Falconer H, Sundqvist J, Gemzell-Danielsson K, von Schoultz B, D'Hooghe TM, Fried G. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-Mullerian hormone. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 582-8.

<sup>218</sup>[ ] Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Ramohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995; 10: 91-7.

ιντερλευκινών ή άλλων κυτοκινών, τη μεταβολή στη φλεγμονώδη απόκριση ή αυτοάνοσους παράγοντες [219, 220].

Οι κυτοκίνες συνιστούν διαμεσολαβητές της ενδοκυτταρικής επικοινωνίας συμμετέχοντας στις ενδομήτριες-περιτοναϊκές αλληλεπιδράσεις. Το περιτοναϊκό υγρό, το περιτόναιο και οι περιτοναϊκές ενδομητριωτικές βλάβες παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση και ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, προστατεύοντας από τις περισσότερες φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλούνται από έκτοπα κύτταρα του ενδομητρίου. Σε ασθενείς με ενδομητρίωση, η πυελική κοιλότητα περιέχει αυξημένο αριθμό υπερδραστικοποιημένων μακροφάγων, τα οποία παράγουν κυτοκίνες που μπορεί να έχουν αρνητική επίδραση στα ωοθυλάκια και τα ωοκύτταρα [221] ή να οδηγήσουν σε ένα περιβάλλον ακατάλληλο για γονιμοποίηση [222]. Επιπλέον, οι ενδομητριωτικές βλάβες παράγουν διαφορετικές κυτοκίνες όπως ιντερλευκίνη, IL-1, IL-6, IL-8 και TNF-α [154, 155, 173, 223]. Το γεγονός ότι το υγρό των ωοθυλακίων

---

<sup>219</sup>[ ] Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 1-10.

<sup>220</sup>[ ] Mahutte NG, Arici A. New advances in the understanding of endometriosis related infertility. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 73-83.

<sup>221</sup>[ ] Anderson DJ, Hill JA. Cell-mediated immunity in infertility. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 17: 22-30.

<sup>222</sup>[ ] Sueldo CE, Lambert H, Steinleitner A, Rathwick, G, Swanson JA. The effect peritoneal fluid from patients with endometriosis on murine sperm-oocyte interaction. *Fertil Steril* 1987;48: 697-9.

<sup>223</sup>[ ] Lebovic DI, Shifren JL, Ryan IP, Mueller MD, Korn AP, Darney PD, et al. Ovarian steroid and cytokine modulation of human endometrial angiogenesis. *Hum Reprod*. 2000; 15 (Suppl 3): 67-77.

των γυναικών χωρίς ενδομητρίωση περιέχει κυτοκίνες σε υψηλότερες συγκεντρώσεις από ότι στο περιφερικό αίμα, αποδεικνύει τη σημασία τους για την ανοσολογική ρύθμιση της λειτουργίας της ωοθήκης, για την ωορρηξία, για την ποιότητα των ωοκυττάρων, για την προετοιμασία του ενδομητρίου για την εμφύτευση του εμβρύου και για την διατήρηση της κύησης. Οι μεταβολές στα επίπεδα κυτοκινών μπορεί να αποτελούν σοβαρή αιτία για αποτυχία επίτευξης κύησης ή για πρώιμη αυτόματη αποβολή, ακόμη και σε διαδικασίες εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Μια αποτελεσματική θεραπεία για τη συμπτωματική ενδομητρίωση είναι η χορήγηση αγωνιστών Εκλυτικής Ορμόνης Γοναδοτροπινών (GnRH-a) [224]. Η συνεχής έκθεση σε GnRH-a καταλήγει σε μείωση των επιπέδων γοναδοτροπίνης ορού και σε αναστολή της παραγωγής ορμονών των ωοθηκών. Ο μηχανισμός δράσης της GnRH-a για τον μετριασμό της ενδομητρίωσης που συνδέεται με υπογονιμότητα θα μπορούσε να σχετίζεται με: i) μείωση του περιτοναϊκού υγρού και μείωση στις συγκεντρώσεις ορού IL-1, IL-6 και TNF-a ii) την αποκατάσταση των ελαττωμένων ποσοστών ορού μεταλλοπρωτεϊνάσης-I iii) αυξημένη απόπτωση των κυττάρων του ενδομητρίου iv) ευεργετική επίδραση στην αποκατάσταση της ενδομητριακής έκφρασης  $\alpha\beta_3$ -ιντεγκρίνης.

Σε περιπτώσεις σοβαρής ενδομητρίωσης που συνδέεται με υπογονιμότητα, η συνδυασμένη προσέγγιση λαπαροσκοπικής χειρουργικής με μετεγχειρητική θεραπεία με GnRH-a θα πρέπει να θεωρηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής, δεδομένου ότι στη διεθνή βιβλιογραφία έχει αναφερθεί ένα μέσο ποσοστό κύησης 50% μετά απ' αυτή την προσέγγιση [225]. Σε περιπτώσεις ήπιας ενδομητρίωσης, η

---

<sup>224</sup>[ ] Vercellini P, Crosigniani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotropin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 1999; 106: 672-7.

<sup>225</sup>[ ] Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update*. 2002 Jan-Feb;8(1):89-94.

καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών για τη βελτίωση της γονιμότητας δεν είναι αποτελεσματική και δεν πρέπει να παρέχεται μόνο για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η καταστροφή των ενδομητριωτικών βλαβών και λύση των συμφύσεων είναι αποτελεσματική για τη βελτίωση της γονιμότητας σε σύγκριση με μόνο τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση.

Από την άλλη πλευρά, η θεραπεία με GnRH-a, μετεγχειρητικά, έχει χρησιμοποιηθεί σε γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Αρκετές μελέτες [<sup>226</sup>, <sup>227</sup>] έχουν διαπιστώσει σημαντικά υψηλότερα ποσοστά κυήσεων σε εξέλιξη μετά από παρατεταμένη χρήση GnRH-a πριν από IVF-ET (εξωσωματική γονιμοποίηση και εμρυομεταφορά) [<sup>228</sup>], ενώ άλλες [<sup>229</sup>, <sup>230</sup>] έχουν δείξει ότι η

---

<sup>226</sup>[ ] Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 699-704.

<sup>227</sup>[ ] Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inagaki S, Shibata H, Narita O, et al. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 113-7.

<sup>228</sup>[ ] Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 812-7.

<sup>229</sup>[ ] Baylor SR, Seiber MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women: a prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988; 33: 179-83.

<sup>230</sup>[ ] Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C, et al. Buserelin acetate versus expectant management in the treatment of infertility

θεραπεία με GnRH-a δεν βελτιώνει το ποσοστό κύησης σε υπογόνιμες γυναίκες με ενδομητρίωση [224, 231, 232]. Επιπλέον, οι Rickes et al. [233], το 2002, έδειξαν ότι το ποσοστό κύησης των κύκλων ART (Assisted Reproductive Techniques: Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής) μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με προχωρημένη ενδομητρίωση μετά από μετεγχειρητική θεραπεία με GnRH-a, ενώ οι ασθενείς με στάδιο II ενδομητρίωσης δεν ωφελήθηκαν ιδιαίτερα απ' αυτή τη θεραπεία.

Μία αναδρομική συστηματική μελέτη Cochrane βασισόμενη σε τρεις μικρές μελέτες (N=165) έδειξε ότι η χορήγηση GhRh-a για 3-6 μήνες αύξησαν τη γονιμότητα γυναικών με ενδομητρίωση [234]. Ωστόσο αυτές οι μελέτες έχουν συμπεριλάβει γυναίκες με διαφορετικής βαρύτητας ενδομητρίωση, η οποία μπορεί να επηρεάσει διαφορετικά τα αποτελέσματα. Επιπροσθέτως θεωρεί ότι η μακροχρόνια

---

associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 1345-50.

<sup>231</sup>[ ] Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1205-7.

<sup>232</sup>[ ] Fabregues F, Balasch J, Creus M, Civico S, Carmona F, Puerto B, et al. Long term down regulation does not improve PRs in an in vitro fertilization program. Fertil Steril 1998; 70: 46-51.

<sup>233</sup>[ ] Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased PRs after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogues in patients with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 757-62.

<sup>234</sup>[ ] Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 25: CD004635.

καταστολή της υπόφυσης πιθανά να προκαλεί χαμηλότερη απάντηση των ωοθηκών στη χορήγηση γοναδοτροφινών, επηρεάζοντας τα ποσοστά επιτυχίας των προσπαθειών Υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [235]. Συνεπώς η χρήση GnRH-a , πριν την Εξωσωματική Γονιμοποίηση σε ασθενείς με μέτρια ενδομητρίωση είναι ακόμη υπό μελέτη.

Στην παρούσα μελέτη, προσπαθούμε να τεκμηριώσουμε το συλλογισμό για τη χορήγηση GnRH-a, μετά από λαπαροσκόπηση, σε γυναίκες με ήπια ενδομητρίωση που υποβλήθηκαν σε μέθοδο IVF-ET. Δεδομένου ότι η GnRH-a μειώνει τη συγκέντρωση κυτοκινών στον ορό [155, 236] και το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση [105], υποθέτουμε ότι η GnRH-a μπορεί επίσης να μειώσει τη συγκέντρωση κυτοκινών στο ωοθυλακικό υγρό και αυτή η δράση μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του ωοκυττάρου και την γονιμότητα αυτών των γυναικών.

## **Γ. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **Γ.1 Σχεδιασμός μελέτης**

Αυτή η προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου πραγματοποιήθηκε σε Τρία Τριτοβάθμια Νοσοκομεία (στο Τμήμα Μαιευτικής και Γυναικολογίας στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πατρών Ελλάδα και Totori Yonago,

---

<sup>235</sup> Griesinger G, Venetis CA, Marx T, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. Oral contraceptive pill pretreatment in ovarian stimulation with GnRH antagonists for IVF: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008; 90: 1055-63.

<sup>236</sup> Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003; 80: 300-304.

Ιαπωνία). Η ομάδα μελέτης αποτελούνταν από 400 υπογόνιμες γυναίκες (περισσότερο από ένα έτος σεξουαλικών προσπαθειών χωρίς επιτυχία γονιμοποίησης), ηλικίας 29-38 ετών, με λαπαροσκοπικά τεκμηριωμένη ενδομητρίωση που παραπέμφθηκαν στη μονάδα Εξωσωματικής Γονιμοποίησης των αντίστοιχων Τμημάτων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής για τη θεραπεία της υπογονιμότητας κατά τη διάρκεια μιας Δεκαπενταετούς περιόδου (Μάιος 2004-Δεκέμβριος 2018). Η εγγραφή των συμμετεχόντων έγινε απ' τους ακόλουθους τρεις συγγραφείς Α.Κ., Γ.Χ.Κ.Ζ. και Μ.Π. Κατά τη διάρκεια της λαπαροσκόπησης ο χειρουργός τεκμηρίωσε την επέκταση της νόσου, την κατανομή των ενδομητριωτικών βλαβών εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας και την παρουσία ή απουσία ενεργών ενδομητριωτικών βλαβών (ερυθρές αγγειοβριθείς περιοχές). Όλες οι ενεργές ενδομητριωτικές βλάβες καυτηριάστηκαν με διπολική διαθερμία. Όλες οι λαπαροσκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν 4 έως 6 μήνες πριν από την έναρξη οποιουδήποτε κύκλου για υπογονιμότητα. Οι γυναίκες με υπερηχογραφικά στοιχεία ενδομητρίωματος των ωοθηκών > 2 εκ. σε μέση διάμετρο, στη πρώιμη ωοθυλακική φάση με επίπεδα FSH (Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη) > 12 mIU/ml αποκλείστηκαν απ' τη μελέτη. Περιπτώσεις υπογονιμότητας ανδρικού παράγοντα ορίστηκαν ως συγκέντρωση των σπερματοζωαρίων μικρότερη από  $10 \times 10^6$ / ml και σπέρματα με φυσιολογική μορφολογία μικρότερη από 4% (Kruger, αυστηρά κριτήρια) αποκλείστηκαν επίσης απ' τη μελέτη. Μόνο οι γυναίκες με ενδομητρίωση μέσης βαρύτητας (ASRM stage I-II) συμπεριλήφθησαν στη συγκεκριμένη μελέτη [237].

Όλες οι γυναίκες που αποφάσισαν να υποβληθούν σε προσπάθεια IVF-ET τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα με τη χορήγηση ή όχι της θεραπείας με GnRH-a, μετά τη λαπαροσκόπηση (Σχ. 1). Η τυχαιοποίηση γίνεται με τη καταχώρηση σε ένα διαδικτυακό πρόγραμμα τυχαιοποίησης. Η τυχαία σειρά κατανομής και η εκχώρηση των συμμετεχόντων σε παρεμβάσεις έγιναν από τον Α.Κ και Γ.Χ.

---

<sup>237</sup>[ ] Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67: 817-21.

Η πρώτη ομάδα (Ομάδα Α) αποτελούνταν από 200 γυναίκες, στις οποίες χορηγήθηκε μία δόση GnRH-a, 3.75 mg s.c, (λευπρολίδη, Daronda, 3.75, Abbott, Hellas) κάθε 28 ημέρες σε τρεις δόσεις (Σχ. 1). Προτιμήσαμε να χορηγήσουμε προθεραπευτικά στις ασθενείς της μελέτης GnRH-a για μια περίοδο 3 μηνών, διότι έχει ήδη αναφερθεί ότι τα ποσοστά κύησης μετά από IVF-ET είναι παρόμοια σε ασθενείς με ενδομητρίωση που τους έχει χορηγηθεί προθεραπευτικά GnRH-a για 10 έως 90 ημέρες ή περισσότερο από 90 ημέρες [226, 238]. Η πρώτη δόση χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της πρώιμης ωοθυλακιοϊόδους φάσης. Εν τω μεταξύ ο χρόνος από τη τελευταία δόση GnRH-a και πρόκλησης με γονατροφίνες σε αυτή την ομάδα ήταν 2,1+/-1,3μήνες. Η δεύτερη ομάδα (Ομάδα Β) αποτελούνταν από 200 υπογόνιμες γυναίκες με ενδομητρίωση που δεν έλαβαν GnRH-a, εν τω μεταξύ ο χρόνος που μεσολάβησε από το χειρουργείο έως τη πρόκληση ωορρηξίας ήταν 1,9+/-0,7 μήνες. Επιπλέον, 200 γυναίκες με σαλπινγκική υπογονιμότητα, τεκμηριωμένη με λαπαροσκόπηση, χωρίς προηγούμενο ιστορικό χειρουργικής επέμβασης στις ωοθήκες, υδροσαλπίνγων και/ή ενδομητρίωσης, χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Οι τρεις ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά τη μέση ηλικία των γυναικών, τον BMI (Δείκτης Μάζας Σώματος) και τη διάρκεια της υπογονιμότητας (Πίνακας Ι).

Λαμβάνοντας υπόψη προηγούμενες μελέτες, υπολογίστηκε ένα αρχικό ποσοστό κύησης 21% για τις γυναίκες που δεν έλαβαν GnRH. Το αναμενόμενο ποσοστό κύησης για τις γυναίκες στην ομάδα GnRH ορίστηκε σε 34%. Προκειμένου να αποκτήσουμε στατιστική ισχύ 80% με ένα ίσο δύο-πλευρών προς 0,05, είναι απαραίτητες περίπου 184 γυναίκες ανά ομάδα για να αποδειχθεί η ανωτερότητα της GnRH σε σύγκριση με τη θεραπευτική αγωγή χωρίς GnRH.

---

<sup>238</sup> Caruso A, Rawlings RG, Radmeuslla E. The effect of GnRH agonistsuppression in infertility treatment outcome in patients with endometriosis [abstract]. In: 53rd Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine, October 18–27, 1997, Cincinnati, OH. Abstract P-166. Fertil Steril 1997;68(suppl);S172–3.



Η Εθνική Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (RN: 2003, 89) και όλοι οι συμμετέχοντες ήταν πλήρως ενημερωμένοι και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους. Η μελέτη καταχωρήθηκε στις κλινικές μελέτες με ID:NCT01269125.

## **Γ.2 Πρωτόκολλο διέγερσης**

Όλες οι γυναίκες της ομάδας ελέγχου Γ και της ομάδας Β υπεβλήθησαν σε έλεγχο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (COH) μετά από καταστολή με GnRH-a (λευπρολίδη, 20 IU/ημέρα) σε μακρύ πρωτόκολλο με έναρξη στη μέση ωχρινική φάση. Η χορήγηση της ανασυνδυασμένης ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (rFSH, GONAL-F, Serono, Geneva, Switzerland) ξεκίνησε μετά από τουλάχιστον 14 ημέρες θεραπείας με λευπρολίδη και όταν τα επίπεδα οιστραδιόλης (E2) ορού ήταν λιγότερα από 100 pmol/l και το πάχος του ενδομητρίου ήταν μικρότερο από 5 χιλιοστά. Η έναρξη καταστολής στις γυναίκες της ομάδας Α ξεκίνησε 30 με 45 ημέρες μετά την τρίτη δόση GnRH-a. Μια αρχική δόση ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης των 150 IU (rFSH, GONAL-F, Serono, Γενεύη, Ελβετία) εξατομικεύθηκε από την 6η ημέρα του κύκλου σύμφωνα με τις τιμές οιστραδιόλης (E2) και τις υπερηχογραφικές μετρήσεις των ωοθυλακίων. Μια ωοθυλακιορρηκτική δόση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (HGG)(Ovitrelle ,Merk-Serono) χορηγήθηκε υποδορίως όταν η μέση διάμετρος κατά μέσο όρο δύο με τεσσάρων ωοθυλακίων ήταν μεγαλύτερη από 16 χιλιοστά και η συγκέντρωση οιστραδιόλης του πλάσματος ήταν υψηλότερη από 1500 pmol/l.

Σε όλες τις γυναίκες στην ωχρινική φάση χορηγήθηκε φυσική προγεστερόνη για την υποστήριξη αυτής (Ultrogestan, Faran, Athens, Greece), 600 mg ημερησίως κολπικά σε τρεις διαιρεμένες δόσεις, αρχής γενομένης την επομένη της εμβρυομεταφοράς.

## **Γ.3 Δειγματοληψία ωοθυλακικού υγρού, ωοληψία και Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF)**

Τα δείγματα απ' το ωοθυλακικό υγρό (FF) συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της ωοληψίας. Από κάθε ασθενή ελήφθη δείγμα απ' το ωοθυλακικό υγρό από τα πρώτα ένα έως τρία ώριμα ωοθυλάκια, διαμέτρου 18-20 χιλιοστών. Οι TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 και IL-1- $\gamma$ α μετρήθηκαν στο ωοθυλακικό υγρό όλων των γυναικών (μετρήσεις δευτερεύοντος αποτελέσματος) (Πίνακας IV. Συμπληρωματικός Πίνακας). Για την αποφυγή τυχόν αλλοιώσεων των κυτοκινών, χρησιμοποιήθηκαν μόνο δείγματα απαλλαγμένα από αίμα. Τα δείγματα απ' το ωοθυλακικό υγρό συγκεντρώθηκαν και τοποθετήθηκαν σε αποστειρωμένους σωλήνες. Υπεβλήθησαν σε φυγοκέντρηση για 10 λεπτά σε 500xg και τα φυγοκεντρίμενα μέρη αποθηκεύτηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$  μέχρι την περαιτέρω ανάλυση. Η εξωσωματική γονιμοποίηση πραγματοποιήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις. Τα ποσοστά γονιμοποίησης εκτιμήθηκαν για κάθε γυναίκα 24 ώρες μετά την ωοληψία (μέτρηση αρχικού αποτελέσματος) (Πίνακας II).

#### **Γ.4 Ταξινόμηση και μεταφορά εμβρύων**

Η ποιότητα των εμβρύων και το ποσοστό κλινικών κύσεων ήταν επίσης μετρήσεις αρχικού αποτελέσματος. Η ανάπτυξη των εμβρύων αξιολογήθηκε δύο ημέρες μετά την ωοληψία. Ο αριθμός των βλαστομεριδίων και η αναλογία του όγκου των εμβρύων και ο κατακερματισμός χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση. Τα έμβρυα με κλάσματα  $< 10\%$ ,  $< 10-20\%$ ,  $< 20-30\%$  και  $> 30\%$  αξιολογήθηκαν ως βαθμίδα 1,2,3 και 4 αντίστοιχα. Δύο έμβρυα με τον υψηλότερο αριθμό βλαστομεριδίων και την καλύτερη μορφολογία μεταφέρθηκαν σε κάθε κύκλο. Τα υπόλοιπα έμβρυα υψηλής ποιότητας κρυοσυντηρήθηκαν την ίδια ημέρα.

Η κύηση διαγνώστηκε με ποσοτική  $\beta$ -hCG, δύο εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά. Η κλινική κύηση επιβεβαιώθηκε με την παρατήρηση της καρδιακής δραστηριότητας του εμβρύου με διακολπικό υπερηχογράφημα, τέσσερις εβδομάδες μετά από ένα θετικό τεστ εγκυμοσύνης. Το ποσοστό κλινικής κύησης και η ποιότητα των εμβρύων αξιολογήθηκαν σε όλες τις γυναίκες (Πίνακας II και Πίνακας III). Το ποσοστό κύησης ορίστηκε ως η ύπαρξη της διαηχογραφήματος οπτικοποιημένης καρδιακής δραστηριότητας ανά κύκλο που ξεκινούσε.

## Γ.5 Μέτρηση κυτοκινών

Η μέθοδος ELISA (δοκιμή ενζυματικής ανοσοαπορρόφησης) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση του επιπέδου κυτοκίνης. Ο TNF-α μετρήθηκε από το Quantikine™ Human TNF-α Immunoassay, DTA50, R&D Systems Minneapolis N, USA. Ο συντελεστής μεταβλητής (CV) για αυτή την μέθοδο ήταν 4.5%. IL-1β μετρήθηκαν με το Quantikine™ Human IL-1β Immunoassay, DLB50, RD Systems. Ο CV ήταν μικρότερος <3%. IL-6 μετρήθηκε με το Cytoscreen US™ ultrasensitive, Immunoassay Kit, ASY-03S, Biosource International, Camarillo, CA, USA. Ο CV ήταν 3.5%. IL-8 Μετρήθηκε με το Quantikine™ Human IL-8 Immunoassay, D800, R&D Systems. Ο CV ήταν 5.5pg/ml. IL-1 μετρήθηκε με το Quantikine™ Human IL-1-ρα Immunoassay, DRA00, R&D Systems. Ο CV παράγοντας διακύμανσης ήταν 4%.

## Γ.6 Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήσαμε ποσοστά να περιγράψουμε τα δυαδικά αποτελέσματα για κάθε μία από τις τρεις ομάδες. Περιγράψαμε συνεχείς μεταβλητές για κάθε ομάδα με τον μέσο όρο και την τυπική απόκλιση τους (SD). Εξακριβώσαμε κατά πόσον οι συνεχείς μεταβλητές διανέμονταν φυσιολογικά απ' το τεστ Shapiro-Wilk. Για να συγκρίνουμε τα δυαδικά αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων υπολογίσαμε τον λόγο των πιθανοτήτων (OR) με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) και χρησιμοποιήσαμε τον στατιστικό έλεγχο  $\chi^2$  (Chi-square test) για στατιστική εγκυρότητα. Υπολογίσαμε τις πιθανές διαφορές στις συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των ομάδων με τον έλεγχο t (t-test) για ανεξάρτητες μεταβλητές και τον μη-παραμετρικό Mann-Whitney U έλεγχο, ανάλογα με την περίπτωση. Η P-τιμή < 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Σύμφωνα με τις διαφορές που παρατηρούνται στα αρχικά αποτελέσματα, προκειμένου να αποκτήσουμε στατιστική ισχύ 80% με ένα ίσο δύο-πλευρών προς 0,05, είναι απαραίτητες περίπου 185 γυναίκες ανά ομάδα για να καθιερωθεί οποιαδήποτε υπεροχή της χορήγησης GnRH-a σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν GnRH-a.



## **Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **Δ.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης**

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα από τον έλεγχο υπερδιέγερσης των ωοθηκών (COH) από γυναίκες με ενδομητρίωση και την ομάδα ελέγχου παρουσιάζονται στον Πίνακα I. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον δείκτη μάζας σώματος (BMI), στη διάρκεια της υπογονιμότητας, στις μονάδες γοναδοτροπίνης που χρησιμοποιήθηκαν για διέγερση και στον αριθμό των ωοθυλακίων και ωοκυττάρων μεταξύ των τριών ομάδων των γυναικών που συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη ( $p > 0,05$ ). Μια μεγαλύτερη ποσότητα γοναδοτροπινών χορηγήθηκε στις γυναίκες της ομάδας A ( $2.458 \pm 1087,5$ ), οι οποίες έλαβαν την GnRH-a μακράς-δράσης, σε σύγκριση με τις γυναίκες της ομάδας B ( $2027,7 \pm 927,3$ ) και τις γυναίκες με σαλπιγγική υπογονιμότητα ( $2128,9 \pm 1035,7$ ). Ένας μεγαλύτερος αριθμός ωοθυλακίων αναπτύχθηκε και αύξησε τον αριθμό των ωοκυττάρων που αναρροφήθηκαν στις γυναίκες με σαλπιγγική υπογονιμότητα ( $13,8 \pm 7,3$ ;  $12,8 \pm 4,5$ , αντίστοιχα) σε σύγκριση με τις γυναίκες με ενδομητρίωση (ομάδα A:  $9,7 \pm 5,4$ ,  $9,8 \pm 7,3$ ; ομάδα B:  $9,8 \pm 6,8$ ,  $7,7 \pm 5,4$ , αντίστοιχα). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ( $p > 0,05$ ).

### **Δ.2 Συγκέντρωση κυτοκινών**

Οι συγκεντρώσεις κυτοκινών στα δείγματα ωοθυλακικού υγρού (FF) σε όλες τις ομάδες που μελετήθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα IV (συμπληρωματικός πίνακας). Οι γυναίκες της ομάδας B παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα κυτοκινών του ωοθυλακικού υγρού (FF) σε σύγκριση με τις γυναίκες με σαλπιγγική υπογονιμότητα ( $p < 0,001$ ). Οι γυναίκες που έλαβαν GnRH-a μακράς-δράσης (ομάδα A) παρουσίασαν σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κυτοκινών του ωοθυλακικού υγρού (FF) σε σύγκριση με εκείνες που δεν έλαβαν παρόμοια αγωγή (ομάδα B). Οι γυναίκες της ομάδας A παρουσίασαν παρόμοια επίπεδα κυτοκινών με την ομάδα ελέγχου (γυναίκες με σαλπιγγική υπογονιμότητα). Ειδικότερα, η χορήγηση GnRH-a μείωσε τη συγκέντρωση κυτοκινών των γυναικών με ενδομητρίωση σε παρόμοια επίπεδα με των γυναικών με παράγοντα σαλπιγγικής υπογονιμότητας. Αυτό παρατηρήθηκε στην περίπτωση των TNF-a, IL-1, IL-6 και

IL-8 ( $p < 0,001$ ). Στην περίπτωση της IL-1-ra, αν και τα αντίστοιχα επίπεδα ήταν χαμηλότερα στις γυναίκες της ομάδας A απ' ό τι στις γυναίκες της ομάδας B, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ( $p = 0,24$ ).

### **Δ.3 Ποσοστό γονιμοποίησης, ποσοστό κύησης και ποιότητα εμβρύων**

Στις γυναίκες με ενδομητρίωση τα ποσοστά γονιμοποίησης και κύησης ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με τις γυναίκες με σαλπιγγική υπογονιμότητα (Πίνακας II, III). Ωστόσο, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μόνο στο ποσοστά γονιμοποίησης ,μεταξύ των γυναικών με ενδομητρίωση που έλαβαν GnRH-a (ομάδα A) και των γυναικών με ενδομητρίωση που δεν έλαβαν GnRH-a (ομάδα B) (ομάδα A: 72,7, 95% CI: 70,50-74,90 έναντι ομάδας B: 61,7, 95% CI: 59,20-64,20,  $p < 0,05$ ). Οι γυναίκες με παράγοντα σαλπιγγικής υπογονιμότητας παρουσιάστηκαν με υψηλότερο ποσοστό γονιμοποίησης (74,7, 95% CI: 72,00-77,40) σε σύγκριση με τις γυναίκες της ομάδας B ( $p < 0,05$ ) (Πίνακας II).

Η ποιότητα των εμβρύων δεν βελτιώθηκε μετά τη χορήγηση GnRH-a πριν την προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Συγκεκριμένα, το ποσοστό των εμβρύων της βαθμίδας A ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα A: 24,5, 95% CI: 21,5-27,50· ομάδα B: 21,6, 95% CI: 18,8-24,40· και την ομάδα ελέγχου: 26, 95% CI: 22,70-29,30) (Πίνακας II). Παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες της ομάδας A παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό κύησης από τις γυναίκες της ομάδας B, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων (ομάδα A: 18,4%, 95CI: 14,6-22%; Ομάδα B: 17%, 95CI: 13-21%; ομάδα Γ: 19,3%, ci95% 15,5-23,1). Παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες της ομάδας A παρουσίασαν υψηλότερο ποσοστό κύησης από τις γυναίκες της ομάδας B, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (OR: 1,16, 95% CI: 0,73-1,84,  $p = 0,52$ ) (Πίνακας II).

## E. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών έχει συγκεντρωθεί ένα αυξανόμενο σύνολο στοιχείων καταδεικνύοντας την άμεση σύνδεση της ενδομητρίωσης με την γυναικεία υπογονιμότητα. Οι γυναίκες με ενδομητρίωση παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων στο περιτοναϊκό και ωοθυλακικό υγρό [<sup>239</sup>, <sup>240</sup>].

Οι ενδομητριοτικές εμφυτεύσεις, οι οποίες μπορούν να παράγουν διάφορες κυτοκίνες, μπορεί να συμβάλλουν στη μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα σε ασθενείς με ενδομητρίωση [219]. Οι κυτοκίνες είναι πολυπεπτίδια παρόμοια με ορμόνες τα οποία φέρεται ότι προάγουν στη παθογένεση και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης [<sup>241</sup>, <sup>242</sup>] και για το σημαντικό ρόλο τους στη διαδικασία της ωοθυλακιογένεσης, της γονιμοποίησης και της πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου

---

<sup>239</sup>[ ] Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome: in vivo studies investigating the role of interleukin-1b, interleukin-6, and vascular endothelial growth factor. *Fertil Steril* 1999; 71: 482–9.

<sup>240</sup>[ ] Hou Z, Sun L, Gao L, Liao L, Mao Y, Liu J. Cytokine array analysis of peritoneal fluid between women with endometriosis of different stages and those without endometriosis. *Biomarkers*. 2009; 14: 604-18.

<sup>241</sup>[ ] Wu M, Ho H. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 49(5):285-296.

<sup>242</sup>[ ] Harada T, Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, Makrydimas G, Sofikitis N, Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Terakawa N. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 29-38. *Sel*

[<sup>243</sup>]. Η δυσλειτουργική έκκριση κυτοκινών μπορεί να συνδέεται με την ανώμαλη ωορρηξία και ανώμαλη παραγωγή ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) [<sup>244</sup>].

Η ωορρηξία θεωρείται μια τοπική φλεγμονώδης εκδήλωση που ακολουθείται από αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις. Επιλέξαμε να μελετήσουμε τις TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 και IL-8 ως διαμεσολαβητές κυτταροτοξικότητας και φλεγμονής και την IL-1- $\alpha$  ως ανοσοκατασταλτικό παράγοντα. Διαταραχή στη συγκέντρωση των ανωτέρω κυτοκινών, είναι μια πιθανή αιτία στη διαταραχή του ανοσο-ενδοκρινικού μηχανισμού απάντησης της ωοθήκης και ένας καταιγισμός από διαταραχές στεροειδικών ενζύμων που οδηγούν σε ενδομητρίωση και υπογονιμότητα. Όπως ήταν αναμενόμενο απ' τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών [<sup>245</sup>, <sup>246</sup>], υπήρχαν στο ωοθυλακικό υγρό (FF) αυξημένες συγκεντρώσεις ιντερλευκινών IL-1, IL-6, IL-8 και TNF- $\alpha$  στις γυναίκες με ενδομητρίωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χορήγηση GnRh- $\alpha$ , δημιουργεί ένα υποοιστρογονικό περιβάλλον, μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και την

---

<sup>243</sup> Zolti M, Bider D, Seidman DS, Machiach S, Ben-Rafael Z. Cytokine levels in follicular fluid of polycystic ovaries in patients treated with dexamethasone. *Fertil Steril* 1992; 57: 501–504.

<sup>244</sup> Hammadeh ME, Ertan AK, Baltas S, Braemert B, Georg T, Rosenbaum P, et al. Association between Interleukin Concentration in FF and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) Outcome. *AJRI* 2001; 45: 161–7.

<sup>245</sup> Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 67–74.

<sup>246</sup> Wunder DM, Mueller MD, Birkhauser MH, Bersinger NA. Increased ENA-78 in the FF of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 336–42.



αγγειογενετική αντίδραση, οδηγώντας σε αξιοσημείωτη απόπτωση σε γυναίκες με ενδομητρίωση [247].

Στην παρούσα μελέτη, στις γυναίκες που χορηγήθηκε μακρύ πρωτόκολλο με GnRh-a, είχαν στατιστικά σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κυτοκινών στο ωοθυλακικό υγρό (ίδια ποσοστά με την ομάδα ελέγχου με υπογονιμότητα σαλπιγγικού παράγοντα) σε σύγκριση με αυτές που δεν τους χορηγήθηκαν GnRh-a. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η GnRH-a μειώνει τη συγκέντρωση κυτοκινών, υποθέσαμε ότι η θεραπεία με GnRH-a σε γυναίκες με ενδομητρίωση θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα των ωοκυττάρων τους και τη γονιμότητά τους. Στην παρούσα μελέτη, οι γυναίκες με ενδομητρίωση παρουσίασαν χαμηλότερα ποσοστά γονιμοποίησης και κύησης, καθώς και χαμηλότερη ποιότητα ωοκυττάρων και εμβρύων, σε σύγκριση με τις γυναίκες με πρόβλημα σαλπιγγικής υπογονιμότητας. Η χορήγηση GnRH-a για τρεις μήνες σε γυναίκες με ενδομητρίωση διαπιστώθηκε ότι βελτιώνει τη γονιμότητά τους επηρεάζοντας κυρίως το ποσοστό γονιμοποίησης. Οι μειωμένες συγκεντρώσεις κυτοκινών πιθανώς επηρέασαν το ωοθυλακικό περιβάλλον, βελτιώνοντας την ωοθυλακιογένεση και την ποιότητα των ωοκυττάρων (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Πολλές πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν αυτά τα δεδομένα που δείχνουν την παρουσία διαφορετικών κυτοκινών στο ωοθυλακικό υγρό και τη σημασία τους για το μέγεθος των ωοθυλακίων και τη διαδικασία της ωορρηξίας [248, 249].

---

<sup>247</sup>[ ] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod* 2010; 25: 642-53.

<sup>248</sup>[ ] Malizia BA, Wook YS, Penzias AS, Usheva A. The human ovarian FF level of interleukine-8 is associated with follicular size and patient age. *Fertil Steril* 2010; 93: 537-43.

<sup>249</sup>[ ] Ledee N, Lombroso R, Lombardelli L, Selva J, Dubanchet S, Chaouat G, et al. Cytokines and chemokines in FFs and potential of the corresponding embryo: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Hum Reprod* 2008; 23: 2001-9.

Από την άλλη πλευρά, το υγρό των ωοθυλακίων (FF) περιέχει μια ποικιλία αυτοκρινών και παρακρινών παραγόντων που ευθύνονται για τη ρύθμιση της ανάπτυξης των ωοκυττάρων, για την ωοθυλακιογένεση και την ωορρηξία. Οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της λειτουργίας των ωοθηκών· ωστόσο, οι πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο ανοσοποιητικό και το ενδοκρινικό σύστημα μπορούν να ελέγξουν τη διαδικασία γονιμοποίησης και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη [250]. Εξάλλου, τα καλά μορφολογικά χαρακτηριστικά ενός εμβρύου μπορεί να μην αντανακλούν πραγματικά ένα έμβρυο «καλής ποιότητας» και δεν μπορούν να προσδιορίσουν επαρκώς τη δυνατότητα εμφύτευσης ενός εμβρύου. Οι Pellicer et al. (1995) έδειξαν ότι, αν και τα έμβρυα από ασθενείς με ενδομητρίωση δεν διέφεραν ως προς τον μέσο αριθμό βλαστομεριδίων σε σύγκριση με εκείνα από ασθενείς με σαλπιγγική υπογονιμότητα 48 ώρες μετά τη γονιμοποίηση, 24 ώρες κατόπιν αυτής, τα έμβρυα παρουσίασαν μειωμένους αριθμούς βλαστομεριδίων με ταυτόχρονη αύξηση παλινδρόμησης των εμβρύων [218]. Το τελευταίο εύρημα υποδηλώνει ότι η υπογονιμότητα σε γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να συνδέεται με μεταβολές εντός του ωοκυττάρου, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε έμβρυα με λιγότερες πιθανότητες εμφύτευσης. Η με μακρό πρωτόκολλο απευαισθητοποίηση της υπόφυσης μπορεί να μειώσει την ανταπόκριση των ωοθηκών στις γοναδοτροφίνες [251].

---

<sup>250</sup>[ ] Vujsic S, Lepej SZ, Emedi I, Bauman R, Remenar A, Tiljak MK. Ovarian follicular concentration of IL-12, IL-15, IL-18 and p40 subunit of IL-12 and IL-23. Hum Reprod 2006; 21: 2650-5.

<sup>251</sup>[ ] Decler W, Osmanagaoglu K, Verschueren K, Comhaire F, Devroey P. RCT to evaluate the influence of adjuvant medical treatment of peritoneal endometriosis on the outcome of IVF. Hum Reprod 2016; 31: 2017-23.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι στις γυναίκες που χρησιμοποιήθηκαν GnRh-a για τρεις μήνες χρειάστηκαν περισσότερες μονάδες γοναδοτροφινών σε σχέση με αυτές που δε χρησιμοποίησαν. Η διαφορά όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επίσης ο αριθμός των ωοθυλακίων και των συλλεγμένων ωοθυλακίων δε διαφέρει σε σχέση με τις γυναίκες με ενδομητρίωση. Καλύτερα ποσοστά γονιμοποίησης στις γυναίκες που έλαβαν GnRh-a για τρεις μήνες πριν τη προσπάθεια Εξωσωματικής γονιμοποίησης δεν ήταν ικανά να αποκαταστήσουν τη γονιμότητα της γυναίκας με μέτριας βαρύτητας ενδομητρίωση. Η ποιότητα των εμβρύων, ο δείκτης εμφύτευσης και οι κλινικές κυήσεις δεν είχαν στατιστικά διαφορές μεταξύ των γυναικών με ενδομητρίωση οι οποίες έλαβαν ή όχι GnRh-a. Υποστηρίζοντας τα δεδομένα μας, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη έδειξε ότι μεταξύ βραχέος και μακρού πρωτοκόλλου δεν υπάρχει διαφορά στα ποσοστά κυήσεων μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή [252]. Σε αντίθεση με τα δεδομένα μας, οι Sallam et al. διαπίστωσαν σε μια βάση δεδομένων μετα-ανάλυσης Cochrane ότι η χορήγηση GnRH-a βελτιώνει στο τετραπλάσιο το ποσοστό κλινικής κύησης στις γυναίκες με ενδομητρίωση [234]. Αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται: i) στη διαφορετική διάρκεια της χορήγησης GnRH-a· ii) στο διαφορετικό στάδιο της ενδομητρίωσης· iii) στα δείγματα διαφορετικού μεγέθους μεταξύ των μελετών· και iv) στις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας. Στην παρούσα μελέτη, προβαίνουμε σε διάγνωση και ταυτόχρονα καυτηριάζουμε την ενδομητριωτική βλάβη πριν από οποιαδήποτε θεραπεία της υπογονιμότητας· μια θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να επηρεάζει τα αποτελέσματά μας. Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι, αν και η χορήγηση GnRH-a βελτίωσε την ποιότητα των ωοκυττάρων, αυτή η θεραπεία ήταν ανεπαρκής για τη βελτίωση του ποσοστού κύησης των γυναικών με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση (ASRM stage I-II).

---

<sup>252</sup>[] Kong H, Bu Z, Guo Y, Wang F, Shi H, Hu L, et al. Efficacy and safety of in vitro fertilization (IVF)/ intracytoplasmic sperm injection (ICSI) among patients with endometriosis after a shortened protocol of long-term pituitary down regulation. *Med Sci Monit* 2019; 25: 4377-83.

Η παρούσα κλινική μελέτη είναι μια δυναμική κλινική μελέτη. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε είναι τυφλή μελέτη. Υπάρχει ομοιογένεια από γυναίκες με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση (ASRM stage I-II) και οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έγιναν με ακριβώς τις ίδιες συνθήκες (Εμβρυομεταφορά δυο εμβρύων τρίτης ημέρας, του ιδίου πρωτοκόλλου πρόκλησης ωορρηξίας). Αυτοί είναι οι λόγοι που χρειάστηκαν δεκαπέντε έτη να ολοκληρωθεί η κλινική δοκιμή, περιλαμβάνοντας μια ενεργή πληθυσμιακή ομάδα. Το μεγάλο χρονικό διάστημα ολοκλήρωσης της κλινικής δοκιμής είναι ένας περιορισμός. Στα πρώτα χρόνια της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν πιο επιθετικά σχήματα ωορρηξίας. Ένας άλλος περιοριστικός λόγος είναι ο καυτηριασμός των ενεργών ενδομητριωμάτων που είχε πραγματοποιηθεί σε όλες τις γυναίκες με ενδομητρίωση, μπορεί να αποκρύψει οποιοδήποτε όφελος από τη μακρά χρήση GnRh-a. Πιστεύουμε ότι αυτή η θεραπευτική προσέγγιση ήταν η ιδανική για γυναίκες με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση. Από την άλλη μεριά δεν αντιμετωπίζονται λαπαροσκοπικά όλες οι γυναίκες με ενδομητρίωση, δε είναι gold standard, σε γυναίκες ασυμπτωματικές και σε αυτές που υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα. Επιπροσθέτως δεδομένα αποβολών ή ζώντων νεογνών δεν παρουσιάζονται. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης, οι κυτοκίνες του ωοθλακικού υγρού δεν μετρώνται πριν και μετά τη χορήγηση GnRh-a, επομένως δε μπορούμε να συμπεράνουμε οριστικά ότι οι GnRh-a μειώνουν τα επίπεδα των κυτοκινών.

Με τη παρούσα μελέτη αναμένουμε να δημιουργήσουμε μελλοντικές κατευθυντήριες γραμμές για την αντιμετώπιση υπογόνιμων γυναικών με μέσης βαρύτητας ενδομητρίωση που θα κάνουν υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Σύμφωνα με τα δικά μας δεδομένα καλύτερα να πραγματοποιήσουν τη προσπάθεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής άμεσα μετά τη λαπαροσκόπηση, επειδή η χορήγηση GnRh-a δεν αυξάνουν το δείκτη γονιμότητας. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι οι γυναίκες με μέτριας βαρύτητας ενδομητρίωση παρουσιάζουν προβλήματα γονιμότητας. Οι γυναίκες με μέτριας βαρύτητας ενδομητρίωση μετά από μακρύ πρωτόκολλο με GnRh-a, έχουν μειωμένη συγκέντρωση κυτοκινών στο ωοθλακικό υγρό και καλύτερα αποτελέσματα στους δείκτες γονιμοποίησης μετά από προσπάθεια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής συγκρινόμενες με γυναίκες με ενδομητρίωση οι

οποίες δεν έλαβαν θεραπεία. Ωστόσο δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη ποιότητα των εμβρύων, στα ποσοστά εμφύτευσης, κλινικών κυήσεων μεταξύ αυτών των γυναικών.

## ΣΤ. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ

**Απόστολος Καπώνης:** Σχεδιασμός μελέτης· οργάνωση διάταξης· εκτέλεση· σύνταξη χειρογράφου· κριτική συζήτηση

**Γρηγόριος Χατζόπουλος:** Οργάνωση διάταξης, εκτέλεση, απόκτηση δεδομένων

**Λέανδρος Λάζαρος:** Οργάνωση διάταξης, εκτέλεση, σύνταξη χειρογράφου, κριτική συζήτηση

**Μηνάς Πασχόπουλος:** Οργάνωση διάταξης, εκτέλεση, απόκτηση δεδομένων

**Fuminory Tanigouchi:** Σχεδιασμός μελέτης· σύνταξη χειρογράφου· αναθεώρηση άρθρου

**Αθηνά Τατσιώνη:** Στατιστική ανάλυση, ανάλυση και ερμηνεία δεδομένων, σύνταξη χειρογράφου

**Tasuku Harada:** Σύλληψη και σχεδιασμός μελέτης· σύνταξη χειρογράφου· αναθεώρηση άρθρου, τελική έγκριση

**Βαγγέλης Παρασκευαΐδης:** Τελική έγκριση της έκδοσης προς δημοσίευση

**Ιωάννης Γεωργίου:** Οργάνωση διάταξης, εκτέλεση· αναθεώρηση άρθρου, τελική έγκριση

**Κωνσταντίνος Ζηκόπουλος:** Οργάνωση διάταξης, εκτέλεση, τελική έγκριση

## Ζ. ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Πίνακας I. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και δεδομένα απ' τον κύκλο COH (Έλεγχος Υπερδιέγερσης των Ωοθηκών) του πληθυσμού της μελέτης και της ομάδας ελέγχου (mean values  $\pm$  SD) (SD: Τυπική Απόκλιση).

	Ομάδα Α (χορήγηση GnRH-a)	Ομάδα Β (μη-χορήγηση GnRH-a)	Ομάδα ελέγχου (παράγοντας υπογονιμότητας σαλπιγγικός)	
Νο. Άτομα	200	200	200	
Ηλικία (έτη)	34.8 $\pm$ 3.8	32.8 $\pm$ 2.9	36.4 $\pm$ 2.1	NS
ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 $\pm$ 2.9	23.7 $\pm$ 2.2	24.4 $\pm$ 1.9	NS
Έτη υπογονιμότητας	2.7 $\pm$ 1.3	2.9 $\pm$ 1.7	2.5 $\pm$ 1.9	NS
Χρόνος μεταξύ της χορήγησης των GnRh-a και της εξωσωματικής	2.1 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 0.7		NS
Μονάδες γοναδοτροπινών που χορηγήθηκαν	2458.7 $\pm$ 1087.5	2027.7 $\pm$ 927.3	2128.9 $\pm$ 1035.7	NS
Αριθμός ωοθυλακίων	9.7 $\pm$ 5.4	9.8 $\pm$ 6.8	13.8 $\pm$ 7.3	NS
Αριθμός ωαρίων	8.3 $\pm$ 7.3	7.7 $\pm$ 5.4	11.8 $\pm$ 4.5	NS

Πίνακας II. Δείκτης γονιμότητας, ποιότητα εμβρύων και ο Δείκτης εμφύτευσης από την ομάδα Α (γυναίκες με ενδομητρίωση στις οποίες χορηγήθηκαν GnRh-a), Ομάδα Β (γυναίκες στις οποίες δεν χορηγήθηκαν GnRh-a ) και ομάδα Γ (γυναίκες με σαλπιγγικό παράγοντα). Mann-Whitney U test χρησιμοποιήθηκε για όλες τις συγκρίσεις (Pa: P μονάδες για την

Ομάδα A vs. Ομάδα Γ; P<sub>b</sub>: P μονάδες για την Ομάδα B vs. Group C; P<sub>c</sub>: P μονάδες για την Ομάδα A vs. για την Ομάδα B).

	Ομάδα A	Ομάδα B	Ομάδα Γ	P <sub>a</sub>	P <sub>b</sub>	P <sub>c</sub>
<b>Ποσοστά Γονιμοποίησης</b>	72.7 (70.5-74.90)	61.7 (59.20-64.20)	74.7 (72.00- 77.40)	0.640	<0.05	<0.05
<b>Mean 95% CI, Έμβρυα 1<sup>ης</sup> βαθμίδας</b>	24.5 (21.50- 27.50)	21.6 (18.80-24.4)	26 (22.70-29.30)	0.15	0.007	0.23
<b>Ποσοστά Εμφύτευσης</b>	18.4 (14.6-22.2)	17 (13-21)	19.3 (15.5-23.1)	0.671	0.46	0.563
<b>Mean 95% CI,</b>						

<sup>a</sup> Ο δείκτης γονιμοποίησης, ο ποιοτικός δείκτης των εμβρύων και ο δείκτης εμφύτευσης πραγματοποιήθηκαν σε 187 γυναίκες της A Ομάδας και σε 185 της B Ομάδας.

**Πίνακας III. Μετρήθηκαν οι κυήσεις σε κάθε μία ομάδα. Σχετικός κίνδυνος (OR) and 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) μετρήθηκαν σε κάθε σύγκριση.**



## Ομάδα Α Ομάδα Β

	<b>Ομάδα Α</b> (Χορήγηση GnRh-A)	<b>Ομάδα Β</b> (δεν χορηγήθηκαν GnRh-A)	<b>OR(95%CI)</b>	<b>P-value</b>
<b>Έγκυος/ Όχι</b>	53/134	47/138	1.16 (0.73,1.84)	0.52

## Ομάδα Α vs Ομάδα Γ

	<b>Ομάδα Α</b> (Χορήγηση GnRh-A)	<b>Ομάδα Γ</b> (δεν χορηγήθηκαν GnRh-A)	<b>OR(95%CI)</b>	<b>P-value</b>
<b>Έγκυος/ Όχι</b>	53/134	67/133	0.78 (0.51,1.21)	0.27

## Ομάδα Β vs Ομάδα Γ

	<b>Ομάδα Β</b> (δεν χορηγήθηκαν GnRh-A)	<b>Ομάδα Γ</b> (δεν χορηγήθηκαν GnRh-A)	<b>OR(95%CI)</b>	<b>P-value</b>
<b>Έγκυος/Όχι</b>	47/138	67/133	0.78(0.51,1.21)	0.27

Πίνακας IV. Συμπληρωματικός πίνακας: Μέσες τιμές και τυπική απόκλιση της συγκέντρωσης κυτοκινών που ανιχνεύθηκαν σε δείγματα ωοθυλακικού υγρού από τις γυναίκες του πληθυσμού της μελέτης και από γυναίκες της ομάδας ελέγχου. Το τεστ Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκε για όλες τις συγκρίσεις, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. (Pa: P τιμή για P-τιμή για την ομάδα A έναντι της ομάδας ελέγχου· Pb: P τιμή για P-τιμή για την ομάδα B έναντι της ομάδας ελέγχου· Pc: P τιμή για P-τιμή για την ομάδα A έναντι της ομάδας B)

	Ομάδα A	Ομάδα B	Ομάδα Γ	Pa	Pb	Pc
<b>TNF-a (pg/mL)</b>	20.4±6.9	37.6±6.6	21.5 ± 4.4	0.190	<.001*	<.001
<b>IL-1β (pg/mL)</b>	2.9±1.1	9.3±3	2.8 ±0.8	0.16*	<.001	<.001
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	15.7±5.2	31.1±6.5	13.7±4.4	0.03	<.001	<.001
<b>IL-8 (pg/mL)</b>	230.1±66.4	346.0±59.6	240±46.7	0.79*	<.001*	<.001*
<b>IL-1ra (pg/mL)</b>	165.6±42.6	182±46	150.7±39.6	0.09	<.001	0.24

a\* t-test χρησιμοποιήθηκε για αυτή τη σύγκριση