



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ Η ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΗΣ
ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
ΤΩΝ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ**

**ΓΑΖΟΣ ΕΚΤΟΡΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ Η ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΗΣ
ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
ΤΩΝ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ**

**ΓΑΖΟΣ ΕΚΤΟΡΑΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2021

*«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου
Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα»*

N. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γάζου Έκτορα: 8-9-2015

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 781α/29-9-2015

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Βρεκούσης Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία, επιβλέπων

Μέλη:

Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Ναυρόζογλου Ιορδάνης, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στη Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 25-5-2016

«Ο ρόλος και η αποδοχή της υστεροσκοπησης στη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 949^α/30-11-2020

1. Ζηκόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας με έμφαση στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Καλανταρίδου Σοφία, Καθηγήτρια Μαιευτικής -Γυναικολογίας/Στείρωσης του Τμήματος Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
3. Μακρυγιαννάκης Αντώνιος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης
4. Ναυρόζογλου Ιορδάνης, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Γυναικολογική Ογκολογία και Παθολογία του Μαστού του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Στέφος Θεόδωρος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας με έμφαση στην Εμβρυομητρική Ιατρική του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Βρεκούσης Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 8-6-2021

Ιωάννινα 2-11-2021

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατισιάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι προϊόν συλλογικής ερευνητικής και κλινικής εργασίας πολλών ετών. Είναι το αποτέλεσμα της σύνθεσης της θεωρητικής γνώσης και της επιστημονικής καθοδήγησης από τους δασκάλους και καθηγητές μου, με την ερευνητική και κλινική ενασχόλησή μου αρχικά με το γνωστικό αντικείμενο της μαιευτικής-γυναικολογίας και στη συνέχεια με το πολύπλοκο αντικείμενο των καθ' ἑξιν αποβολών όσο και με τις ενδοσκοπικές μεθόδους και τεχνικές. Απαραίτητα συστατικά στοιχεία για την ολοκλήρωση και την ερευνητική επιτυχία της διδακτορικής διατριβής αποτέλεσαν τόσο η επίβλεψη και καθοδήγηση από τους σπουδαίους καθηγητές δίπλα στους οποίους έμαθα, προβληματίστηκα, εξελίχθηκα όσο και το εύφορο έδαφος που προσφέρει η Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων με την πληθώρα επιστημονικού υλικού και την εξελιγμένη υλικοτεχνική υποδομή που διαθέτει.

Χρωστάω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον καθηγητή και φίλο κ. Θωμά Βρεκούση, Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, ο οποίος αποτέλεσε το δάσκαλο που δεν έλειπε ποτέ. Ήταν πάντα εκεί, από την πρώτη στιγμή της έναρξης της διδακτορικής διατριβής, για να κατευθύνει, να διδάξει, να διορθώσει και να επιβραβεύσει κάθε φορά με τον πλέον κατάλληλο τρόπο. Ήταν εκεί, όταν και ακόμη μετά το ξενύχτι της πολυάσχολης εφημερίας, κάπου ανάμεσα στο μαιευτήριο, στην χειρουργική αίθουσα και στην κλινική, πάντα είχε ανοιχτό το γραφείο του για να ακούσει προβληματισμούς, σκέψεις και νέες ιδέες. Η στιβαρότητα των νέων αποδείξεων της ερευνητικής μας εργασίας φέρει την επιστημονική και ακαδημαϊκή του σφραγίδα.

Ευχαριστώ από καρδιάς τον καθηγητή κ. Μηνά Πασχόπουλο, Καθηγητή και Διευθυντή της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος με την ανιδιοτελή προσφορά και βοήθειά του αποτέλεσε την πηγή της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας. Με την προσωπική του μέριμνα κατέστη κατορθωτή η αξιοποίηση ενός εκτενέστατου υλικού υστεροσκοπήσεων πάνω στο οποίο βασίστηκε η αναδρομική μελέτη της παρούσας εργασίας. Απαραίτητη αποδείχθηκε, επίσης, η συμβολή του στη συλλογή του υλικού για την προοπτική μελέτη της εργασίας. Η πλέον καταλυτική του, όμως, συμβολή ήταν η ευστοχία στη διατύπωση εκείνων των καίριων ερωτημάτων που κάθε φορά προωθούσαν την έρευνα ένα βήμα πιο μπροστά. Του χρωστώ ευγνωμοσύνη για την πίστη και την επιμονή του στην αξία της προσπάθειας αυτής.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τον κ. Ιορδάνη Ναυρόζογλου, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων τόσο ως μέλος της τριμελούς επιτροπής όσο και ως κλινικό δάσκαλο στην καθημερινή ιατρική πρακτική και στη χειρουργική αίθουσα. Η συμπαράστασή του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής αλλά και της άσκησής μου ως ειδικευόμενος μαιευτήρας-γυναικολόγος θα με ακολουθούν σε όλη τη μετέπειτα επιστημονική μου εξέλιξη. Η αποφασιστικότητα και η καρτερικότητά του θα είναι για μένα οδηγός σε κάθε μου βήμα.

Δεν θα μπορούσα να ξεχάσω δύο ανθρώπους και δασκάλους, στους οποίους οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ. Αναφέρομαι στον κ. Θεόδωρο Στέφο, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και την κ. Σοφία Καλανταρίδου, Καθηγήτρια Μαιευτικής-Γυναικολογίας και Στείρωσης της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Ευχαριστώ τον καθηγητή μου κ. Στέφο, ο οποίος ως Διευθυντής της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων κατά την έναρξη της διδακτορικής μου διατριβής υποστήριξε και στήριξε πραγματικά την προσπάθειά μου τόσο στον ερευνητικό τομέα όσο και στην κλινική πρακτική. Η κ. Καλανταρίδου με τροφοδότησε με την αρχική ιδέα ενασχόλησης με το πολύπλοκο αντικείμενο των καθ' ἑξιν αποβολών. Η επακόλουθη στενή μας συνεργασία στο Ειδικό Ιατρείο Καθ' ἑξιν αποβολών της Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων εμπλούτισε αποφασιστικά την επιστημονική μου γνώση και εμπειρία.

Επίσης, ευχαριστώ την κ. Βασιλική Σιαφάκα, Επίκουρο Καθηγήτρια του Τμήματος Λογοθεραπείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, η οποία παρείχε τη βασική υποστήριξη στην ψυχολογική μελέτη των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη. Σε κάθε φάση της ερευνητικής εργασίας, προσέφερε με θέρμη την πολύτιμη γνώση και εμπειρία της, εμπνέοντας με την ολιστική αντίληψη στην αντιμετώπιση των ασθενών.

Ευχαριστώ θερμά τους φίλους και συνεργάτες, Ευάγγελο Δημητρίου, μαθηματικό, και Όμηρο Χιωτάκο, τεχνολόγο ιατρικών εργαστηρίων και αυτοδίδακτο ειδήμονα των πληροφορικών συστημάτων, για τη βοήθειά τους στη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης.

Ευχαριστώ τον πατέρα μου, Χρήστο Γάζο, καθηγητή φιλόλογο μέσης εκπαίδευσης, για τη φιλολογική επιμέλεια του κειμένου της διατριβής.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που βρέθηκαν δίπλα μου, συνοδοιπόροι, διαπαιδαγωγώντας με ιδεολογικά και πρακτικά. Πιστεύω ότι η συμβολή τους ήταν καταλυτική στη διαμόρφωση του τρόπου σκέψης και γενικότερα της στάσης ζωής μου. Η κοσμοθεωρητική αντίληψη συνεχούς κίνησης αυτού του κόσμου αποτέλεσε τη βασική πλατφόρμα επιστημονικής μου σκέψης στην ιατρική και στην έρευνα. Αυτοί είναι οι σύντροφοι, οι οποίοι με τη συμπαράσταση, την εποικοδομητική κριτική και την επιμονή με γαλούχησαν σε υψηλότερα ιδανικά και στους οποίους οφείλω ένα τεράστιο ευχαριστώ.

Κλείνοντας, θα ήθελα να επισημάνω ότι στην πορεία μου μέχρι σήμερα τίποτα δεν θα ήταν εφικτό χωρίς την αμέριστη και ανιδιοτελή στήριξη των γονιών μου, Έφης και Χρήστου, που με την ακούραστη και απλόχερη αγάπη τους στάθηκαν δίπλα μου. Χαίρονταν για την κάθε μου επιτυχία περισσότερο από όσο χαιρόμουν εγώ ο ίδιος και στεναχωριόντουσαν με κάθε μου δυσκολία περισσότερο από όσο στεναχωριόμουν ακόμη κι εγώ. Μαζί με την αδερφή μου, Ιωάννα, και τον αδερφό μου, Παναγιώτη, δημιουργούν το περιβάλλον αγάπης και στοργής που με τροφοδοτεί για να πηγαίνω μπροστά έχοντας πάντα «φυλαγμένα τα νώτα μου». Τους ευχαριστώ.

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Τη θεωρητική και πρακτική βάση για την έναρξη της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποτέλεσε η άσκησή μου στην ειδικότητα της μαιευτικής και γυναικολογίας. Η περίοδος της ειδικότητας στη ζωή ενός ιατρού, όπως και προσωπικά σε εμένα, ταυτίζεται με υψηλές επιδιώξεις για απόκτηση γνώσης, με ένταση της μελετητικής προσπάθειας και σύνδεση της θεωρίας με την κλινική ιατρική και την ιατρική πρακτική. Βιώνοντας αυτή την εμπειρία στη Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, με την πλούσια ερευνητική παράδοση και την εργασία σημαντικών ακαδημαϊκών δασκάλων, είχα την κατάλληλη ώθηση, αλλά και το πρόσφορο έδαφος για να ξεκινήσω και το δικό μου ταξίδι στον χώρο της επιστημονικής έρευνας.

Το πρώτο έναυσμα για την ενασχόλησή μου με το αντικείμενο της μετέπειτα διατριβής, τις καθ' έξιν αποβολές, το έλαβα όταν ξεκίνησα τακτικά να παρακολουθώ το Ειδικό Ιατρείο Γυναικολογικής Ενδοκρινολογίας και Καθ' έξιν αποβολών με υπεύθυνη την καθηγήτρια κ. Καλανταρίδου. Ακόμα και όταν η ίδια μετακινήθηκε ακαδημαϊκά στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, ο τότε διευθυντής καθηγητής κ. Στέφος με εμπιστεύθηκε με τη συνέχιση της εργασίας του συγκεκριμένου ιατρείου, υπό την επίβλεψη του επίκουρου καθηγητή κ. Βρεκούση και με την τακτική επίσκεψη της κ. Καλανταρίδου. Η τιμή αυτή προς εμένα, με τροφοδότησε αρχικά με την πεποίθηση ότι θα μπορούσα να ασχοληθώ και ερευνητικά με το αντικείμενο των καθ' έξιν αποβολών.

Επόμενος σημαντικός σταθμός υπήρξε η ενασχόλησή μου με τις ενδοσκοπικές τεχνικές στη γυναικολογία υπό την καθοδήγηση του διευθυντή καθηγητή κ. Πασχόπουλου. Η δική μου όρεξη συνάντησε, για άλλη μία φορά, την αμέριστη στήριξη του δασκάλου που με την προσωπική του επιμονή με ενέταξε ως μέλος στην ομάδα του Ειδικού Ιατρείου Υστεροσκόπησης της κλινικής. Η νέα για εμένα οπτική προσέγγισης των παθολογικών καταστάσεων της γυναικολογίας, αλλά ιδιαίτερα των καθ' έξιν αποβολών, που άνοιξε μπροστά μου η υστεροσκοπική μέθοδος, προσέφερε την κεντρική ιδέα και τα βασικά ερωτήματα για την έναρξη της διδακτορικής διατριβής.

Η μετέπειτα στενή επαφή με τον κ. Βρεκούση, με τις ευρείες του γνώσεις και την εμπειριστατωμένη μεθοδολογία, στάθηκε η βασική συνιστώσα στο στήσιμο και τη διεξαγωγή της διδακτορικής μελέτης. Η μελέτη ξεκίνησε και προχώρησε κάτω από σύνθετες και δύσκολες συνθήκες όπως διαμορφώνονται σε μία πανεπιστημιακή κλινική με έντονη και πολύβουη δραστηριότητα. Αυτή η καθημερινότητα γέμιζε δημιουργικά με την όμορφη συναναστροφή με τους συναδέλφους,

συνειδικευόμενους, μαίες, νοσηλεύτριες, καθηγητές και επιμελητές, αλλά και εμπλουτιζόταν με την απόκτηση γνώσης και εμπειρίας. Μέσα σε όλα αυτά, η έρευνα όχι μόνο δεν αποτέλεσε ένα πάρεργο, αλλά μία όαση και ώθηση για νέα γνώση.

Η απόφαση για την έναρξη αλλά και η προσπάθεια συνέχισης και διεξαγωγής της διδακτορικής μου διατριβής μου αποδεικνύουν πώς ο ερευνητής δεν είναι και δεν μπορεί να είναι αποκομμένος από την άσκηση της ιατρικής επιστήμης, από την πρακτική εφαρμογή των αποτελεσμάτων της έρευνας. Πολύ περισσότερο η ίδια η έρευνα δεν μπορεί και δεν πρέπει να είναι αποκομμένη από την προοπτική της εφαρμογής των αποτελεσμάτων της. Αυτό ισχύει τόσο για την εφαρμοσμένη όσο και για τη βασική έρευνα. Βασικό, δηλαδή, συστατικό της έρευνας είναι η αποκάλυψη και η εφαρμογή των ευρημάτων για τη βελτίωση της ζωής, της υγείας και όλων των πτυχών της φυσικής, βιολογικής και κοινωνικής δραστηριότητας του ανθρώπου.

Κάθε ερευνητής μπορεί να μην είναι εφικτό να αποκαλύψει το σύνολο των παραγόντων που συμβάλλουν στον παραπάνω στόχο, μπορεί, όμως, να εξερευνήσει βασικές πτυχές της αντικειμενικής πραγματικότητας, της φύσης, με ολιστική αντίληψη. Αυτή η προσέγγιση της γνώσης του κόσμου αντιστοιχεί στη διαλεκτική υλιστική μέθοδο. Με αυτή την έννοια, υλιστικοδιαλεκτική μέθοδος στηρίζεται στο ότι η ανθρώπινη νόηση είναι από τη φύση της ικανή να μας δίνει και μας δίνει την απόλυτη αλήθεια που σχηματίζεται από το άθροισμα των σχετικών αληθειών. Κάθε βαθμίδα ανάπτυξης της επιστήμης προσθέτει νέους κόκκους σε αυτό το άθροισμα της απόλυτης αλήθειας, τα όρια της οποίας είναι σχετικά, πότε ευρύνονται και πότε στενεύουν με την παραπέρα ανάπτυξη των γνώσεων.

Τα παραπάνω σημαίνουν ότι ο δρόμος προς την αλήθεια δεν είναι στρωμένος με ροδοπέταλα, όχι μόνο για τον κάθε ξεχωριστό ερευνητή αλλά για το σύνολο της ερευνητικής κοινότητας διαχρονικά. Άλλωστε, η σύγχρονη επιστήμη δεν βαδίζει προς τη μοναδικά σωστή μέθοδο και τη μοναδικά σωστή επιστημονική θεωρία κατευθείαν, αλλά με ζιγκ-ζαγκ, δεν βαδίζει μόνο συνειδητά αλλά και αυθόρμητα, χωρίς να βλέπει πάντα καθαρά τον «τελικό σκοπό» της, αλλά προσεγγίζοντας σε αυτόν ψηλαφητά, με την επιβεβαίωση του πειράματος και της ίδιας της ζωής, με πισωγυρίσματα και ταλαντεύσεις. Σε αυτή την εξέλιξη της ανθρώπινης γνώσης και στην προσέγγιση της αλήθειας, μέσα από τις καθημερινές δυσκολίες και αδυναμίες, προσπαθεί και η παρούσα διδακτορική διατριβή να προσθέσει το λιθαράκι της στο κομμάτι που της αναλογεί, σε ένα συγκεκριμένο τομέα και σε μία δοσμένη χρονική στιγμή.

Περιεχόμενα

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
1.1.Καθ' ἑξιν Αποβολές	25
1.1.1.Εισαγωγή	25
1.1.2.Ορισμός των καθ' ἑξιν αποβολών	26
1.1.3.Άλλοι χρήσιμοι Ορισμοί.....	27
1.1.4.Επίπτωση των καθ' ἑξιν αποβολών	28
1.1.5.Πρόγνωση των ζευγαριών με καθ' ἑξιν αποβολές.....	29
1.1.6.Αίτια και Παράγοντες Κινδύνου	31
1.1.7.Γενετικοί Παράγοντες	31
1.1.8.Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο	33
1.1.9.Ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας – Μητριαίοι παράγοντες.....	34
1.1.10.Μεταβολικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες	44
1.1.11.Κληρονομική Θρομβοφιλία και Διαταραχές της Ινοδύλωσης.....	50
1.1.12.Ανοσολογικοί Παράγοντες.....	52
1.1.13.Ανδρικοί παράγοντες.....	55
1.1.14.Περιβαλλοντικοί παράγοντες και τρόπος ζωής.....	56
1.1.15.Νέες εξελίξεις και θεωρίες για τους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις καθ' ἑξιν αποβολές.....	58
1.1.16.Διάγνωση και Θεραπεία των Καθ' ἑξιν Αποβολών	69
1.1.17.Γενετικοί Παράγοντες	69
1.1.18.Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο.....	71
1.1.19.Ανατομικές Ανωμαλίες της Μήτρας	72
1.1.20.Ενδοκρινικοί και Μεταβολικοί Παράγοντες	78
1.1.21.Κληρονομικές Θρομβοφιλικές Διαταραχές	82
1.1.22.Ανδρικοί Παράγοντες	83
1.1.23.Αντιμετώπιση των ανεξήγητων αποβολών.....	85
1.1.24.Προγεστερόνη	85
1.1.25.Αντιπηκτική Αγωγή.....	85
1.1.26.Θεραπεία λεμφοκυτταρικής ανοσοποίησης.....	85
1.1.27.Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (IVIg).....	86
1.1.28.Αυξητικός παράγοντας των κοκκωδών κυττάρων	86
1.1.29.Χρόνια Ενδομητρίτιδα, Διάγνωση και Θεραπεία – Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	87
1.1.30.Οι ψυχολογικές συνέπειες στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.....	92
1.1.31.Η επίπτωση της κατάθλιψης στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές ..	92
1.1.32.Τα χαρακτηριστικά του άγχους και της κατάθλιψης στις καθ' ἑξιν αποβολές.....	92

1.1.33. Παράγοντες κινδύνου για την ψυχολογική επιβάρυνση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές	93
1.1.34. Η επίδραση του άγχους στις καθ' ἑξιν αποβολές	94
1.2. Υστεροσκόπηση	97
1.2.1. Γενικά για την υστεροσκόπηση	97
1.2.2. Ιστορική περιοδολόγηση	97
1.2.3. Ο υστεροσκοπικός Εξοπλισμός	99
1.2.4. Το Υστεροσκόπιο	99
1.2.5. Τα μέσα διάτασης της ενδομήτριας κοιλότητας	101
1.2.6. Αέρια διατατικά μέσα	101
1.2.7. Υγρά διατατικά μέσα	101
1.2.8. Τα υστεροσκοπικά χειρουργικά εργαλεία	102
1.2.9. Η ενέργεια στην υστεροσκόπηση	102
1.2.10. Ενδείξεις της υστεροσκόπησης	103
1.2.11. Ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία	103
1.2.12. Αναπαραγωγική αποτυχία	104
1.2.13. Συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας	105
1.2.14. Ενδομήτριες συμφύσεις	105
1.2.15. Στεροποίηση	105
1.2.16. Αντενδείξεις υστεροσκόπησης	106
1.2.17. Επιπλοκές της υστεροσκόπησης	107
1.2.18. Μηχανικές επιπλοκές	107
1.2.19. Επιπλοκές σχετιζόμενες με τα μέσα διάτασης	108
1.2.20. Λοίμωξη	109
1.2.21. Αναφυλαξία	109
1.2.22. Η τεχνική της υστεροσκόπησης	110
1.2.23. Η κλασική υστεροσκόπηση	110
1.2.24. Η υστεροσκόπηση με κολποσκοπική προσπέλαση	112
1.2.25. Επεμβατική Υστεροσκόπηση	113
1.2.26. Υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου	115
1.2.27. Άλγος, Άγχος και Ικανοποίηση των ασθενών στην Υστεροσκόπηση	116
1.2.28. Το άλγος της ασθενούς στην υστεροσκόπηση	117
1.2.29. Το άγχος της ασθενούς στην υστεροσκόπηση	122
1.2.30. Η ικανοποίηση της ασθενούς από την υστεροσκόπηση	124
1.3. Η επίπτωση των ανατομικών (συγγενών και επίκτητων) ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' ἑξιν αποβολές – Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση	127
1.3.1. Εισαγωγή	127
1.3.2. Μέθοδος	128

1.3.3.Τύποι αναζητούμενων αποτελεσμάτων	129
1.3.4.Επιλογή των μελετών.....	129
1.3.5.Ταξινόμηση των δεδομένων.....	130
1.3.6.Στατιστική Ανάλυση.....	130
1.3.7.Αποτελέσματα.....	131
1.3.8.Αποτελέσματα της αναζήτησης.....	131
1.3.9.Χαρακτηριστικά των περιλαμβανόμενων μελετών	134
1.3.10.Επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας ανά κατηγορία της χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής μεθόδου	136
1.3.11.Συζήτηση.....	141
1.3.12.Σχολιασμός	142
1.3.13.Βιβλιογραφικές Αναφορές	145
2.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ.....	151
3.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	155
3.1.Υλικό και Μέθοδος	156
3.1.1.Αναδρομική συγκριτική μελέτη παρατήρησης και καταγραφής των υστεροσκοπικών ευρημάτων σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές ...	156
3.1.2.Προοπτική συγκριτική μελέτη.....	157
3.1.3.παρατήρησης και καταγραφής της αποδοχής της υστεροσκόπησης στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές	157
3.2.Στατιστική Ανάλυση.....	159
3.3.Αποτελέσματα.....	161
3.3.1.Αναδρομική συγκριτική μελέτη παρατήρησης και καταγραφής των υστεροσκοπικών ευρημάτων σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές ...	161
3.3.2.Πληθυσμός – Δημογραφικά	162
3.3.3.Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων σε Ομάδα Ελέγχου και Πειραματική Ομάδα	169
3.3.4.Υστεροσκοπικά Ευρήματα σε Ομάδα Ελέγχου και Πειραματική Ομάδα.....	172
3.3.5.Νέα Ομάδα Ελέγχου	176
3.3.6.Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Ηλικιακή Ομάδα	181
3.3.7.Υστεροσκοπικά Ευρήματα και ηλικιακή ομάδα	186
3.3.8.Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων.....	193
3.3.9.Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων	197
3.3.10.Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Αριθμός Αυτόματων Αποβολών	203
3.3.11.Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Αριθμός Αυτόματων Αποβολών...	204

3.3.12.Δευτεροπαθείς Καθ' έξιν αποβολές	207
3.3.13.Συνδυασμός Υστεροσκοπικών Ευρημάτων στην Πειραματική Ομάδα.....	211
3.3.14.Γυναίκες με RPL και χρόνια ενδομητρίτιδα - Αποτελέσματα αγωγής	216
3.4.Αποτελέσματα	223
3.4.1.Προοπτική συγκριτική μελετη	223
3.4.2.παρατηρησης και καταγραφης της αποδοχης της υστεροσκοπησης στις γυναικες με καθ' έξιν αποβολες	223
3.4.3.Πληθυσμός και ομάδες μελέτης	224
3.4.4.Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων	224
3.4.5.Ερωτήσεις σχετικές με το ψυχολογικό προφίλ των δύο ομάδων....	227
3.4.6.Συσχέτιση της κλίμακας HADS (A & D) με το ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την υστεροσκόπηση (SQ) στο γενικό πληθυσμό.	259
3.4.7.Συνολικά για τα αποτελέσματα της μελέτης	269
3.5.Συζήτηση	271
3.5.1.A. Ο ρόλος της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών.....	272
3.5.2.B. Η αποδοχή της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών.....	276
3.6.Συμπεράσματα	279
4.ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	281
5.ABSTRACT	283
6.BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	287

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

- β.1.1. Πληθυσμός της μελέτης
- β.1.2. Ενδείξεις στον πληθυσμό της μελέτης
- β.1.3. Αυτόματες αποβολές στην ομάδα ελέγχου
- β.1.4. Τρόπος τοκετού στην ομάδα ελέγχου
- β.1.5. Τεχνητές εκτρώσεις στην ομάδα ελέγχου
- β.1.6. Διαγνωστικές αποξέσεις στην ομάδα ελέγχου
- β.1.7. Αυτόματες αποβολές στην πειραματική ομάδα
- β.1.8. Τρόπος τοκετού στην πειραματική ομάδα
- β.1.9. Τεχνητές εκτρώσεις στην πειραματική ομάδα
- β.1.10. Διαγνωστικές αποξέσεις στην πειραματική ομάδα
- β.1.11. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων σε Ομάδα Ελέγχου και Πειραματική Ομάδα
- β.1.12. Υστεροσκοπικά Ευρήματα σε Ομάδα Ελέγχου και Πειραματική Ομάδα
- β.1.13. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων στη νέα ομάδα ελέγχου
- β.1.14. Υστεροσκοπικά Ευρήματα στη νέα ομάδα ελέγχου
- β.1.15. Υστεροσκοπικά ευρήματα ανάμεσα στη νέα ομάδα ελέγχου και στην πειραματική ομάδα
- β.1.16. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Ηλικιακή Ομάδα στην ομάδα ελέγχου
- β.1.17. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Ηλικιακή Ομάδα στην πειραματική ομάδα
- β.1.18. Υστεροσκοπικά Ευρήματα και ηλικιακή ομάδα στην ομάδα ελέγχου
- β.1.19. Υστεροσκοπικά Ευρήματα και ηλικιακή ομάδα στην πειραματική ομάδα
- β.1.20. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Τεχνητές Εκτρώσεις στην ομάδα ελέγχου
- β.1.21. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Τεχνητές Εκτρώσεις στην πειραματική ομάδα
- β.1.22. Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Τεχνητές Εκτρώσεις στην ομάδα ελέγχου
- β.1.23. Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Τεχνητές Εκτρώσεις στην πειραματική ομάδα
- β.1.24. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Αυτόματες Αποβολές στην πειραματική ομάδα
- β.1.25. Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Αυτόματες Αποβολές στην πειραματική ομάδα
- β.1.26. Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Τρόπος Τοκετού στην πειραματική ομάδα
- β.1.27. Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Τρόπος Τοκετού στην πειραματική ομάδα

- β.1.28. Υστεροσκοπικά ευρήματα και ύπαρξη προηγούμενου τοκετού στην πειραματική ομάδα
- β.1.29. Συνδυασμός Υστεροσκοπικών Ευρημάτων στην Πειραματική Ομάδα
- β.1.30. Αποτελέσματα τηλεφωνημάτων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπική διάγνωση χρόνιας ενδομητρίτιδας
- β.1.31. Λήψη αγωγής από γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπική διάγνωση χρόνιας ενδομητρίτιδας
- β.1.32. Αποτελέσματα επόμενης κύησης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπική διάγνωση χρόνιας ενδομητρίτιδας
- β.1.33. Συνολικά αποτελέσματα σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπική χρόνιας ενδομητρίτιδας
- β.2.1. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Ηλικία
- β.2.2. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Εμμηνορρυσία
- β.2.3. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Κυήσεις
- β.2.4. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Σεξουαλικά ενεργή
- β.2.5. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Οικογενειακή κατάσταση
- β.2.6. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Εκπαίδευση
- β.2.7. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Επάγγελμα
- β.2.8. Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων – Διαμονή
- β.2.9. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ στα HADS A και HADS D ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.10. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ somatization (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.11. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Obsessive-Compulsive (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.12. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Interpersonal Sensitivity (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.13. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Depression (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.14. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Anxiety (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.15. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Hostility (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.16. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Phobic Anxiety (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.17. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Paranoid Ideation (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.18. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Psychotism (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.19. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Sleep Disorder I - Πρώιμη Αφύπνιση

- (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.20. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Sleep Disorder II - Δυσκολία Επέλευσης (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.21. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Sleep Disorder III - Ανήσυχος ύπνος (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.22. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ Guilt (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.23. Σύγκριση μέσης τιμής σκορ GSI (κλίμακα SCL-90) ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα
- β.2.24. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Γνωρίζετε την πάθησή σας;
- β.2.25. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Γνωρίζετε την αιτία της πάθησής σας;
- β.2.26. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο επώδυνη θεωρείται ότι θα είναι η υστεροσκόπηση;
- β.2.27. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο θεωρείτε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση;
- β.2.28. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή από την υστεροσκόπηση;
- β.2.29. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησής σας από την υστεροσκόπηση;
- β.2.30. Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο πιθανή θεωρείτε ότι είναι η θεραπεία της πάθησής σας μέσα από την υστεροσκόπηση;
- β.2.31. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Άλγος – VAS
- β.2.32. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης-δυσφορίας κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.33. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πιστεύετε ότι χρειάζεται κάποιου είδους αναλγητικό φάρμακο μετά την υστεροσκόπηση;
- β.2.34. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας;
- β.2.35. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν:

- β.2.36. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;
- β.2.37. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η θέση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.38. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.39. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο χρήσιμη πιστεύετε ότι ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω οθόνης;
- β.2.40. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πως θα χαρακτηρίζατε την ΜΗ χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;
- β.2.41. Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης – Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;
- β.2.42. Συσχέτιση HADS A – Πόσο ικανοποιημένη είστε από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης σας;
- β.2.43. Συσχέτιση HADS A- Διάρκεια υστεροσκόπησης
- β.2.44. Συσχέτιση HADS A- Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;
- β.2.45. Συσχέτιση HADS A- Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η θέση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.46. Συσχέτιση HADS A- Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.47. Συσχέτιση HADS A- Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης;
- β.2.48. Συσχέτιση HADS A- Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;
- β.2.49. Συσχέτιση HADS A- Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;
- β.2.50. Συσχέτιση HADS D- Πόσο ικανοποιημένη είστε από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης σας;
- β.2.51. Συσχέτιση HADS D- Διάρκεια υστεροσκόπησης
- β.2.52. Συσχέτιση HADS D- Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;
- β.2.53. Συσχέτιση HADS D- Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η στάση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.54. Συσχέτιση HADS D- Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;
- β.2.55. Συσχέτιση HADS D- Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Καθ' ἑξιν Αποβολές

Εισαγωγή

Οι καθ' ἑξιν αποβολές (recurrent pregnancy loss – RPL) είναι ένα από τα πιο δύσκολα, πολύπλοκα και απογοητευτικά πεδία στην ιατρική της αναπαραγωγής. Αυτό συμβαίνει επειδή η αιτιολογία είναι συχνά άγνωστη και επειδή οι τεκμηριωμένες στρατηγικές διάγνωσης και θεραπείας είναι περιορισμένες. Οι μελέτες σχετικά με την αιτιολογία, τη διερεύνηση και την αντιμετώπιση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές έχουν συχνά αρκετά μειονεκτήματα. Στις κοινές μεθοδολογικές αδυναμίες περιλαμβάνονται η αποτυχία να εφαρμόσουν τα γενικώς αποδεκτά κριτήρια για τον ορισμό των καθ' ἑξιν αποβολών, τα σφάλματα που απορρέουν από τη δυσκολία της διάγνωσης, η χρήση δειγμάτων ελέγχου που τελικά κρίνονται ακατάλληλα, η ανομοιόμορφη παρακολούθηση των ομάδων κοορτής, η ελλιπής ταξινόμηση με βάση τον αριθμό των προηγούμενων αποβολών, η διακοπή των μελετών λόγω πρόωρης ανάλυσης των δεδομένων, η εκ των υστέρων τυχαιοποίηση και η συχνή αποχώρηση των ασθενών από την παρακολούθηση και άρα και από τη μελέτη (1).

Όλα τα παραπάνω αντανακλώνται και στην ιστορικά κοπιώδη αναγνώριση και μελέτη των καθ' ἑξιν αποβολών ως διακριτής κλινικής οντότητας. Η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό που σήμερα ονομάζουμε καθ' ἑξιν αποβολές, χρονολογείται στο πρώτο μισό του εικοστού αιώνα. Ο Malpas περιέγραψε ένα πληθυσμό γυναικών στις οποίες μπορούσε να αναγνωριστεί μία ακολουθία αυτόματων εκτρώσεων. Το μοντέλο του στηρίχτηκε στη θεωρία των στατιστικών πιθανοτήτων και θεώρησε ότι οι τρεις διαδοχικές αποβολές δεν θα μπορούσαν να αποδοθούν απλά στην κακή τύχη (2). Ο πρώτος ορισμός των καθ' ἑξιν αποβολών προέκυψε πολύ αργότερα, το 1983, οπότε και περιγράφηκαν ως «επαναλαμβανόμενη πρώιμη αυτόματη απώλεια (wastage) κυήσεων» (3). Με το πέρασμα των χρόνων, αναφέρθηκαν και παράλληλα επικρίθηκαν πολλοί παράγοντες κινδύνου και πολλές διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές. Στη σύγχρονη εποχή παραμένουν αμφιβολίες όχι μόνο σχετικά με τα αίτια, τους παράγοντες κινδύνου και τις θεραπευτικές επιλογές, αλλά ακόμη δεν έχει επιτευχθεί ομοφωνία και κοινή συναίνεση για τον ορισμό των καθ' ἑξιν αποβολών.

Ορισμός των καθ' ἑξιν αποβολών

Τέσσερα βασικά κριτήρια έχουν καθιερωθεί για τον ορισμό των καθ' ἑξιν αποβολών:

- i. Ο ορισμός της κύησης (βιοχημική, με απεικόνιση, με παθολογοανατομική εξέταση, ενδομήτριος).
- ii. Η ηλικία της κύησης μέχρι την οποία η απώλεια της κύησης θεωρείται αποβολή.
- iii. Ο αριθμός των αποβολών.
- iv. Η διαδοχικότητα των αποβολών. (6)

Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) «Η διάγνωση των καθ' ἑξιν αποβολών θα πρέπει να τίθεται μετά την απώλεια δύο ή περισσότερων κυήσεων» (7). Όσον αφορά τα παραπάνω κριτήρια, η ESHRE θεωρεί ως απόδειξη της κύησης την επιβεβαίωσή της μέσω της ανίχνευσης της β-χοριακής γοναδοτροπίνης (b-hCG) ακόμα και σε μη απεικονισμένη κύηση, ακόμα μετά και από μεθόδους τεχνητής γονιμοποίησης (ART), αποκλείοντας τις διαγνωσμένες εξωμητρίους και μύλες κυήσεις. Αποδέχεται ως όριο ηλικίας της κύησης τον ορισμό της σποραδικής αυτόματης αποβολής, δηλαδή τις 24 εβδομάδες, μέχρι τις οποίες προκαλείται η γέννηση θνησιγενούς εμβρύου.

Σχετικά με τη διαδοχικότητα των αποβολών, η ESHRE τοποθετείται ότι δεν υπάρχει καμία παθοφυσιολογική απόδειξη που να συγκλίνει στη διαδοχικότητα. Αντίθετα, τα υπάρχοντα δεδομένα καταδεικνύουν ότι: α) είτε οι αποβολές είναι διαδοχικές είτε όχι, ή δύο αντί για τρεις, το γεγονός αυτό δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (APS) (8) , β) η πιθανότητα φορέας δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών δεν διαφέρει ανάμεσα σε ζευγάρια με δύο ή τρεις διαδοχικές αποβολές και σε αυτά με δύο ή τρεις μη-διαδοχικές αποβολές (9), γ) δεν μεταβάλλεται η πρόγνωση των ανεξήγητων αποβολών ανάλογα με τη διαδοχικότητά τους (10), δ) η επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας ήταν παρόμοια σε γυναίκες που είχαν 3 ή περισσότερες σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν 2 ή περισσότερες αποβολές (11,12).

Η αμερικάνικη εταιρεία αναπαραγωγικής ιατρικής (ASRM) ορίζει ως καθ' ἑξιν αποβολές τις δύο ή περισσότερες διαδοχικές αποτυχημένες κλινικές κυήσεις. Σχετικά με τον ορισμό της κύησης, θέτει ως προϋπόθεση την τεκμηρίωσή της μέσω υπερηχογραφίας ή ιστοπαθολογικής εξέτασης. Η ASRM θέτει ως όριο στην ηλικία της κύησης το πρώτο τρίμηνο και αναφέρει ότι η πλειονότητα αυτών είναι πριν τις

10 εβδομάδες της κύησης. Σημειώνει, επίσης, ότι οι αποβολές θα πρέπει να είναι διαδοχικές (13).

Το βασιλικό κολλέγιο μαιευτήρων και γυναικολόγων του Ηνωμένου Βασιλείου (RCOG) ορίζει ως καθ' ἑξιν αποβολές τις τρεις ή περισσότερες διαδοχικές απώλειες κυήσεων. Συμπεριλαμβάνει όλες τις κυήσεις από τη σύλληψη έως την 24^η εβδομάδα της κύησης. Επίσης, δεν αναφέρει μέθοδο διαπίστωσης της κύησης (4).

Άλλοι χρήσιμοι Ορισμοί

Ως αποβολή (pregnancy loss – miscarriage) ορίζεται η αυτόματη διακοπή (demise) της κύησης πριν επιτευχθεί η βιωσιμότητα του εμβρύου. Για το λόγο αυτό ο ορισμός περιλαμβάνει όλες τις αποβολές (PLs) από τη στιγμή της σύλληψης έως την 24^η εβδομάδα της κύησης. Πρέπει, όμως να σημειωθεί, ότι η πρόοδος στη φροντίδα των νεογνών συνέβαλε ώστε ένα μικρό ποσοστό νεογνών να επιζούν και πριν από την 24^η εβδομάδα της κύησης (4) με αποτέλεσμα διαφορετικοί ορισμοί για τις σποραδικές αυτόματες αποβολές να ισχύουν σε διάφορες περιοχές. Άλλωστε τα αίτια των σποραδικών αποβολών είναι διαφορετικά από αυτά των καθ' ἑξιν αποβολών(5).

Καθ' ἑξιν “πρώιμες” αποβολές (recurrent “early” pregnancy loss – REPL) είναι η απώλεια δύο ή περισσότερων κυήσεων πριν τη 10^η εβδομάδα της κύησης (14).

Πρωτοπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές είναι αυτές χωρίς προηγούμενη επιτυχή βιώσιμη κύηση μετά τις 24 εβδομάδες της κύησης (7).

Δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές είναι αυτές με μία ή περισσότερες κυήσεις που εξελίχθηκαν μετά την 24^η εβδομάδα της κύησης (7).

Αρκετές φορές στη βιβλιογραφία, υπάρχει διαφορά στη χρήση των όρων «απώλεια κύησης» (pregnancy loss) και «αποβολή» (miscarriage), εννοώντας στην πρώτη περίπτωση τον αυτόματο τερματισμό κάθε κύησης, ενώ στη δεύτερη περίπτωση την απώλεια των διαπιστωμένα ενδομήτριων κυήσεων (7). Στο παρόν κείμενο χρησιμοποιούνται οι όροι «αποβολή – pregnancy loss» και «ενδομήτριος αποβολή - miscarriage».

Οι όροι που εμφανίζονται στη βιβλιογραφία ως «επαναλαμβανόμενες» (recurrent) και «καθ' ἑξιν» (habitual) χρησιμοποιούνται στο παρόν κείμενο ως ταυτόσημοι.

Οι όροι «αυτόματη έκτρωση», «βιοχημική κύηση», «ανεμβρυϊκή κύηση» είναι αμφίβολοι και θα πρέπει να αποφεύγονται (14).

Όπως γίνεται φανερό από τα παραπάνω, δεν υπάρχει συναίνεση στον ορισμό των καθ' ἑξιν αποβολών στις μεγαλύτερες επιστημονικές εταιρείες και το γεγονός αυτό αντανακλά και την πολυμορφία στην αντιμετώπιση του ζητήματος τόσο βιβλιογραφικά όσο και ερευνητικά. Η συνεπής χρήση, επομένως, της ορολογίας και η προσεκτική περιγραφή του αναπαραγωγικού ιστορικού των ζευγαριών είναι ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα στην έρευνα των καθ' ἑξιν αποβολών, καθώς είναι βασική προϋπόθεση για τη σύγκριση των μελετών (14).

Επίπτωση των καθ' ἑξιν αποβολών

Η αποβολή είναι μία σχετικά συχνή επιπλοκή στην αρχόμενη κύηση. Αρκετές μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση των σποραδικών τυχαίων αποβολών κυμαίνεται μεταξύ 10-15% (15, 16). Έχει υπολογιστεί, μάλιστα, ότι το 20% των αποβολών μπορεί να ανιχνευθεί μόνο από την παροδική αύξηση της β-hCG πριν την αναμενόμενη εμμηνορρυσία (16). Στην πραγματικότητα οι ανεπιτυχείς κυήσεις, πριν ακόμα μπορέσουν να γίνουν κλινικά ή και βιοχημικά ανιχνεύσιμες, είναι πολύ περισσότερες. Τελικά, μόνο ένα 30% όλων των συλλήψεων επιτυγχάνουν τη γέννηση ενός ζωντανού νεογνού (17).

Από την άλλη, η καταγεγραμμένη βιβλιογραφικά επίπτωση των καθ' ἑξιν αποβολών είναι μεγαλύτερη από την αναμενόμενη τυχαία και μόνο: εάν η συχνότητα των τυχαίων σποραδικών αποβολών είναι 15%, τότε η αναμενόμενη πιθανότητα των τριών διαδοχικών αποβολών είναι $0,15^3 = 0,3\%$, ενώ για δύο διαδοχικές αποβολές η αναμενόμενη πιθανότητα είναι $0,15^2 = 2,25\%$.

Συγκριτικά, λοιπόν, με τα αναμενόμενα από την τύχη ποσοστά επίπτωσης των καθ' ἑξιν αποβολών, στην πραγματικότητα καταγράφεται μία μεγαλύτερη στατιστικά επίπτωση. Το ποσοστό της επίπτωσης των καθ' ἑξιν αποβολών ανέρχεται σε διάφορες μελέτες στο 1-5% (16). Η ακριβής επίπτωση, όμως, των καθ' ἑξιν αποβολών είναι πολύ δύσκολο να υπολογισθεί, εφόσον τόσο ο συνολικός αριθμός των καθ' ἑξιν αποβολών, όσο και το σύνολο των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που προσπαθούν να μείνουν έγκυες είναι ιδιαίτερα δύσκολο να καταμετρηθούν. Επίσης υπάρχουν αδυναμίες και στις υπάρχουσες μελέτες με βάση τις οποίες δεν είναι δυνατό να προκύψει ένα οριστικό αποτέλεσμα για την επίπτωση των καθ' ἑξιν αποβολών. Οι αδυναμίες αυτές αφορούν τόσο υποκειμενικά συστηματικά σφάλματα όσο και αντικειμενικές δυσκολίες.

Τα υποκειμενικά σφάλματα σχετίζονται με τον κάθε φορά χρησιμοποιούμενο ορισμό των καθ' ἑξίν αποβολών. Έτσι όταν περιλαμβάνονται τρεις ή περισσότερες διαδοχικές αποβολές η επίπτωση ανέρχεται σε 0,8-1,3% (18, 19), ενώ ξεπερνά το 3% όταν περιλαμβάνονται δύο ή περισσότερες, μη διαδοχικές αποβολές (20). Αν μάλιστα συμπεριληφθούν όλες οι αποβολές με βιοχημική επιβεβαίωση της κύησης και μόνο, τότε ακόμα και για 3 διαδοχικές αποβολές η επίπτωση αγγίζει το 3%. Πιθανώς η επίπτωση να είναι ακόμα πιο αυξημένη αν για τις καθ' ἑξίν αποβολές δεν απαιτείται διαδοχικότητα.

Οι αντικειμενικές δυσκολίες ἔγκεινται στην πολυπλοκότητα των υπό μελέτη πληθυσμών ώστε να μπορέσουν να συνεκτιμηθούν στον υπολογισμό της επίπτωσης ανά ξεχωριστό πληθυσμό. Τέτοια περίπτωση είναι η ανάγκη συνυπολογισμού των προηγούμενων επιτυχών κυήσεων. Η επίπτωση σε γυναίκες που είχαν επιτυχείς κυήσεις πριν από τις καθ' ἑξίν αποβολές βρίσκεται περίπου στο 0,8-1,4% (21, 22). Ανεξάρτητο παράγοντα φαίνεται, επίσης, να αποτελεί η ηλικία της γυναίκας, καθώς είναι αποδεδειγμένο ότι η προχωρημένη ηλικία συνδέεται με εμβρυϊκές χρωμοσωμικές ανωμαλίες και οδηγεί σε σποραδικές τυχαίες αποβολές (23).

Πρόγνωση των ζευγαριών με καθ' ἑξίν αποβολές

Η πρόγνωση των ζευγαριών με καθ' ἑξίν αποβολές είναι ιδιαίτερα σημαντική όπως επίσης και μία σειρά παράγοντες που διαδραματίζουν ρόλο στον υπολογισμό της. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πιθανότητα αποβολής μιας γυναίκας στην επόμενη κύηση ανέρχεται στο 30% για 2 προηγούμενες αποβολές και στο 33% για 3 προηγούμενες αποβολές (24).

Ανάμεσα στους παράγοντες που παίζουν ρόλο στην πρόβλεψη της πρόγνωσης φαίνεται να είναι το προηγούμενο αναπαραγωγικό ιστορικό, δηλαδή ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο κίνδυνος αποβολής αυξάνεται με κάθε διαδοχική αποβολή. Επομένως ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για τις επόμενες κυήσεις (25, 26, 27, 28). Έτερο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα αποτελεί η ηλικία της μητέρας. Εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την πιθανότητα για αποβολή σε επόμενη κύηση (25, 29). Άλλοι προγνωστικοί παράγοντες είναι η επιτυχία ή η απουσία προηγούμενης κύησης (10), το ιστορικό υπογονιμότητας (30), το φύλλο του

πρώτου νεογνού που γεννήθηκε (31) και το οικογενειακό ιστορικό καθ' έξι αποβολών (32, 33, 34).

Ιδιαίτερα οι μελέτες των *Lund et al., 2012* (25) και *Brigham et al.*(29), 1999 δείχνουν ότι τα ζευγάρια με καθ' έξι αποβολές έχουν μία σχετικά καλή πρόγνωση ειδικά εάν η ηλικία της γυναίκας και ο αριθμός των προηγούμενων αποβολών είναι χαμηλός.

Αίτια και Παράγοντες Κινδύνου

Γενετικοί Παράγοντες

Συγκεκριμένοι γενετικοί παράγοντας εμφανίζουν ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση με την πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών. Οι γενετικές ανωμαλίες των προϊόντων της σύλληψης είναι αναγνωρισμένες αιτίες σποραδικών και καθ' ἑξιν αποβολών. Οι περισσότερες κυήσεις που αποβάλλονται πρώιμα είναι ανώμαλες μορφολογικά (35). Η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στις σποραδικές αποβολές φτάνει στο 45%. Παρόμοια είναι η επίπτωση των χρωμοσωμικών ανωμαλιών και στις καθ' ἑξιν αποβολές που ανέρχεται έως και στο 39% (36). Το ποσοστό των καθ' ἑξιν αποβολών που οφείλονται σε γενετικούς παράγοντες υπολογίζεται σε 2-4%.

Οι γενετικοί παράγοντες, λοιπόν, μπορούν να ομαδοποιηθούν σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το αν αφορούν σε μεταλλάξεις που εμφανίζονται πρωτοπαθώς στο έμβρυο ή σε μεταλλάξεις που προκύπτουν στο έμβρυο δευτεροπαθώς λόγω συγκεκριμένων διαταραχών των γονιδίων των γονέων. Η πρώτη κατηγορία αφορά κατά κύριο λόγο τις σποραδικές τυχαίες αποβολές, χωρίς, όμως, να μπορεί να αποκλειστεί η συμβολή της στις καθ' ἑξιν αποβολές. Η δεύτερη κατηγορία αφορά σε μεταλλάξεις που σε όλες ή στις περισσότερες των περιπτώσεων θα οδηγούν σε γενετικά ανώμαλα έμβρυα, άρα σε αυξημένη πιθανότητα καθ' ἑξιν αποβολών. Η διάκριση και η κατηγοριοποίηση των γενετικών παραγόντων που συμβάλλουν σε καθ' ἑξιν αποβολές έχει ιδιαίτερη σημασία, τόσο για την κατάλληλη μέθοδο διάγνωσης (γονιδιακή ανάλυση των εμβρυϊκών στοιχείων ή του ζευγαριού), όσο και για τη συμβουλευτική του ζευγαριού σε σχέση με την αντίστοιχη πρόγνωση και αντιμετώπιση.

Ανευπλοειδία

Η αυξημένη υψηλή συχνότητα των χρωμοσωμικών ανωμαλιών στις αποβολές του πρώτου τριμήνου, έχει οδηγήσει στη σκέψη ότι θα μπορούσαν να οδηγούν και σε καθ' ἑξιν αποβολές. Οι περισσότερες σποραδικές τυχαίες αποβολές του πρώτου τριμήνου προκύπτουν από τυχαίες αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, ειδικά τρισωμία, μονοσωμία και πολυπλοειδία (5). Εκτεταμένες έρευνες δείχνουν υψηλή συχνότητα ανευπλοειδιών στις αποβολές (37). Ο κίνδυνος της ανευπλοειδίας αυξάνεται τόσο με την ηλικία της μητέρας (38), όσο και με τον αριθμό των προηγούμενων αποβολών (39).

Η ανάλυση αποβολών δείχνει επίσης μία αυξημένη συχνότητα ανευπλοειδιών σε ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές. Η πιθανότητα ανευπλοειδίας στη δεύτερη αποβολή ανήλθε στο 20% μετά από ευπλοειδική αποβολή και στο 70% μετά από ανευπλοειδική αποβολή (40). Χρησιμοποιώντας την προεμφυτευτική γενετική διάγνωση η συχνότητα ανευπλοειδικών εμβρύων ήταν 70% σε ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές (41).

Παρά τα συγκρίσιμα ποσοστά μεταξύ των ανευρισκόμενων ανευπλοειδιών σε σποραδικές και καθ' ἑξιν αποβολές και παρά την ισχυρή συσχέτιση των ανευπλοειδικών ανωμαλιών με την αυξανόμενη ηλικία της μητέρας, είναι σημαντικό να μην παραλειφθούν οι ανευπλοειδίες ως δυνητικός παράγοντας κινδύνου για αποβολές πρώτου τριμήνου καθώς επίσης και για την πιθανή συμβολή τους στις καθ' ἑξιν αποβολές.

Γονικές ισορροπημένες μετατοπίσεις

Η ανάλυση του καρυότυπου των γονέων δείχνει ότι μπορεί να ανιχνευθούν χρωμοσωμικές μεταθέσεις που θέτουν τα ζευγάρια σε αυξημένο κίνδυνο για καθ' ἑξιν αποβολές. Ανώμαλοι καρυότυποι ανευρίσκονται στο 1,9% (42) έως και 3,8% (43) σε ζευγάρια που υποβλήθηκαν σε γενετικό έλεγχο μετά από καθ' ἑξιν αποβολές. Οι φορείς των ισορροπημένων μετατοπίσεων είναι τυπικά ασυμπτωματικοί, καθώς έχουν φυσιολογική ποσότητα γενετικού υλικού σε όλα τα σημεία. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της γαμετογένεσης, ο διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε μη-ισορροπημένους γαμέτες και αυτοί με τη σειρά τους σε σύλληψη με συγγενείς ανωμαλίες. Επομένως σε αυτές τις περιπτώσεις η πιθανότητα αποβολών είναι αυξημένη.

Οι πιο κοινοί τύποι ισορροπημένων μετατοπίσεων είναι οι αμοιβαίες μετατοπίσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν την ανταλλαγή γενετικού υλικού από ένα χρωμόσωμα σε άλλο, και οι μετατοπίσεις του Robertson, στις οποίες οι μακροί βραχίονες δύο ακροκεντρικών χρωμοσωμάτων λανθασμένα μοιράζονται ένα κεντροσώμιο (44). Άλλοι τύποι κληρονομούμενων στο έμβρυο χρωμοσωμικών ανωμαλιών που οδηγούν πιθανώς σε επαναλαμβανόμενες αποβολές είναι οι χρωμοσωμικές αναστροφές και άλλα είδη ισορροπημένων μετατοπίσεων (45). Η επακόλουθη αποβολή έχει φανεί ότι εξαρτάται από τον τύπο τις γονικής γονιδιακής ανωμαλίας. Οι περισσότερες αποβολές προκαλούνται λόγω αμοιβαίων μετατοπίσεων και αναστροφών σε σύγκριση με μετατοπίσεις του Robertson και άλλους τύπους γενικότερα (45,46).

Επίσης, οι ισορροπημένες μετατοπίσεις είναι περισσότερο συχνές σε έμβρυα θηλυκού παρά αρσενικού φύλλου και είναι περισσότερο πιθανό να οδηγήσουν σε

αποβολή εάν η μετατόπιση είναι μητρικής προέλευσης. Είναι χαρακτηριστικό ότι μία φυλοσύνδετη επικρατούσα νόσος, συνδεδεμένη με το Χ χρωμόσωμα, πιθανώς να μην προκαλέσει ή να προκαλέσει ήπια πάθηση σε μία ετερόζυγο γυναίκα, αλλά μπορεί να αποβεί μέχρι και θανατηφόρος σε άνδρα λόγω της έλλειψης του φυσιολογικού συμπληρωματικού γονιδίου (47).

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS) είναι μία αυτοάνοση επίκτητη θρομβοφιλία. Είναι η μόνη αυτοάνοση νόσος που επιβεβαιωμένα προκαλεί καθ' έξιν αποβολές και για την οποία οι καθ' έξιν αποβολές συμπεριλαμβάνονται στα κριτήρια διάγνωσης της νόσου. Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APLs) είναι επίκτητα αντισώματα τα οποία αντιδρούν με τα αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια στα κύτταρα. Αρχικά είχαν συσχετισθεί με θρόμβωση και έμφρακτα του πλακούντα και συνεπώς με την πρόκληση μαιευτικής νοσηρότητας. Η επίπτωση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου στις καθ' έξιν αποβολές είναι 15-20% (47, 48, 49), που είναι πολύ υψηλότερη από την επίπτωση του συνδρόμου (5%) σε μη-έγκυες γυναίκες χωρίς ιστορικό μαιευτικών επιπλοκών (50).

Το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές. Πρωτοπαθές ονομάζεται σε ασθενείς χωρίς κλινική ή εργαστηριακή απόδειξη άλλης πάθησης ή συμπτώματος, εκτός αυτών που συνδέονται με το ίδιο το σύνδρομο. Δευτεροπαθές αποκαλείται όταν σχετίζεται με παθήσεις ή νόσους όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ), κακοήθειες (τραχήλου μήτρας, ωοθηκών), η λήψη φαρμάκων (αντισυλληπτικά δισκία) και λοιμώδεις νόσοι (σύφιλη, HIV).

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα μπορεί να προκαλέσουν μαιευτική νοσηρότητα είναι πολλοί και διαφορετικοί. Πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται: 1) ο περιορισμός της διείσδυσης, λειτουργίας και διαφοροποίησης της τροφοβλάστης, η οποία πιθανώς να οδηγεί σε πρόωμη αποβολή παρά σε θρόμβωση των χοριακών λαχνών, 2) η μειωμένη παραγωγή προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα τα αιμοπετάλια να ενεργοποιούνται ταχύτερα, 3) η αυξημένη παραγωγή θρομβοξάνης από τα αιμοπετάλια, η οποία με τη σειρά της επιταχύνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, 4) η μειωμένη ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C, 5) η διαταραχή της πλακουντιακής πρωτεΐνης ανεξίνης V, 6) η ενεργοποίηση της αλυσίδας του συμπληρώματος στη μητροπλακουντιακή επιφάνεια, η οποία οδηγεί σε φλεγμονώδη απάντηση, 7) η θρόμβωση του μητροπλακουντιακού αγγειακού δικτύου, το οποίο δημιουργεί έμφρακτα του πλακούντα και ακολούθως

πλακουντιακή ανεπάρκεια και 8) ο γενικότερα αυξημένος κίνδυνος θρομβώσεων, ο οποίος συνδέεται περισσότερο με το αντιπηκτικό του λύκου παρά με τα αντισώματα έναντι των καρδιολιπινών (51, 52).

Ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας – Μητριαίοι παράγοντες

Η συσχέτιση μεταξύ των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας με τις καθ' ἑξιν αποβολές έχει τεκμηριωθεί επαρκώς, αλλά η ακριβής επίπτωσή τους στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια (11). Επίσης, οι επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας έχει βρεθεί ότι είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες σε γυναίκες με αποβολές. Όμως, η κλινική τους συσχέτιση με τις καθ' ἑξιν αποβολές δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί (54).

Οι συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης των πόρων του Müller, οι οποίες πιθανώς έχουν συσχετισθεί με τις καθ' ἑξιν αποβολές, περιλαμβάνουν το ενδομήτριο διάφραγμα της μήτρας, τη μονόκερη μήτρα, τη δίκερη μήτρα, τη δίδελφου μήτρα και την καρδίοσχημη ή τοξοειδή μήτρα. Οι επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, οι οποίες πιθανώς σχετίζονται με τις καθ' ἑξιν αποβολές, περιλαμβάνουν τα ινομυώματα, κυρίως τα υποβλεννογόνια, τους ενδομητρικούς πολύποδες, τις συμφύσεις του ενδομητρίου και την ανεπάρκεια του τραχήλου.

Συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας

Επίπτωση

Οι μελέτες που έχουν καταγράψει την επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας εμφανίζουν σημαντικές αποκλίσεις μεταξύ τους. Το γεγονός αυτό οφείλεται κατά ένα μέρος στην έλλειψη ομοφωνίας σχετικά με τα κριτήρια ορισμού των καθ' ἑξιν αποβολών και κατά ένα άλλο μέρος, στην ασυμφωνία μεταξύ των μελετών για τα κριτήρια ορισμού και ταξινόμησης των ίδιων των ανατομικών ανωμαλιών. Επίσης, σε αρκετές μελέτες οι απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν έχουν χαμηλή διαγνωστική ακρίβεια. Η επίπτωση των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (13.3%) συγκριτικά με γυναίκες στο γενικό πληθυσμό (5.5%) (11). Επίσης, όταν για τη διάγνωση των ανωμαλιών διάπλασης χρησιμοποιήθηκαν οι βέλτιστες διαγνωστικές μέθοδοι, η επίπτωση καταγράφηκε παρόμοια σε γυναίκες με τρεις ή περισσότερες αποβολές (15.4%) με τις γυναίκες με 2 ή περισσότερες αποβολές (10.9%) (11, 12).

Πρόσφατα, συστηματικές ανασκοπήσεις ανέφεραν μία σημαντικά μεγαλύτερη επίπτωση των αποβολών σε γυναίκες με συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας συγκριτικά με πληθυσμούς ελέγχου (54, 55). Σε μία μετα-ανάλυση συγκριτικών μελετών, οι γυναίκες με ενδομήτριο διάφραγμα της μήτρας όπως και αυτές με δίκερη μήτρα είχαν αυξημένη πιθανότητα για αποβολή πρώτου τριμήνου συγκριτικά με τους πληθυσμούς ελέγχου. Επίσης, οι γυναίκες με ενδομήτριο διάφραγμα, καρδιόσχημη και δίκερη μήτρα είχαν αυξημένο κίνδυνο για αποβολή δευτέρου τριμήνου σε σύγκριση με τους πληθυσμούς ελέγχου (55).

Με βάση τις παραπάνω μελέτες, έγινε δυνατό να καταγραφεί η επίπτωση της κάθε διαφορετικής συγγενούς ανατομικής ανωμαλίας της μήτρας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Η επίπτωση αυτή συγκρίθηκε με την αντίστοιχη στο γενικό πληθυσμό. Ο πιο κοινός τύπος συγγενούς ανωμαλίας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι το ενδομήτριο διάφραγμα της μήτρας (6,1%). Η επίπτωση του ενδομητρίου διαφράγματος, της δίκερης και της μονόκερης μήτρας είναι τουλάχιστον δύο φορές υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό (11, 54).

Η επίπτωση της διδέλφου μήτρας δεν διαφέρει μεταξύ των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές και του γενικού πληθυσμού γυναικών. Επίσης, η επίπτωση της καρδιόσχημης μήτρας δεν διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών. Περίπου 4-5% των γυναικών φαίνεται να έχουν καρδιόσχημη μήτρα, ανεξάρτητα αν έχουν ή όχι ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών (54, 55). Υπάρχει, όμως, μία σημαντική απόκλιση στην επίπτωση της καρδιόσχημης μήτρας μεταξύ των μελετών που αφορούν τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Είναι πιθανό η απόκλιση αυτή να αντανακλά τη δυσκολία της διαφορικής διάγνωσης της καρδιόσχημης μήτρας είτε από τη φυσιολογική μήτρα, εάν η τοξοειδής προβολή είναι μικρή, είτε από το μερικό διάφραγμα της μήτρας, εάν η τοξοειδής προβολή είναι μεγαλύτερη.

Εμβρυολογική ανάπτυξη της φυσιολογικής μήτρας

Οι παραμεσονεφρικοί πόροι ή πόροι του Müller σχηματίζονται στο έμβρυο την 8^η εβδομάδα της κύησης. Από αυτούς θα δημιουργηθούν στη συνέχεια οι ωαγωγοί, η μήτρα, ο τράχηλος και το άνω τμήμα του κόλπου (56). Στην περίπτωση απουσίας των ορμονών των όρχεων (τεστοστερόνη, αντιμυλλέριος ορμόνη) η διαφοροποίηση των πόρων του Müller σε όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος προκαλεί αμοιβαία σήματα μεταξύ του επιθηλίου και του μεσεγγύματος των πόρων. Το επιθήλιο των πόρων σχηματίζει τη λεπτή στοιβάδα κυλινδρικού επιθηλίου και τους αδένες του ενδομητρίου και το μεσέγγυμα σχηματίζει το στρώμα του ενδομητρίου και το μυομήτριο (57).

Ο σχηματισμός της μήτρας ξεκινάει με τη συνένωση των πόρων του Müller στο ουραίο άκρο τους. Αρχικά οι αυλοί των δύο πόρων διαχωρίζονται μεταξύ τους από ένα διάφραγμα, το οποίο σταδιακά παλινδρομεί για να σχηματιστεί η ενδομήτρια κοιλότητα (56). Αντίθετα, οι ωαγωγοί σχηματίζονται από τα κεφαλικά τμήματα των πόρων που δεν συνενώνονται.

Εμβρυολογική διάπλαση και κατηγοριοποίηση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας

Οι συγγενείς διαταραχές στην ανατομία της μήτρας προκύπτουν κατά το σχηματισμό, τη συνένωση και τη διαφοροποίηση των πόρων του Müller, ή κατά την υποστροφή του διαφράγματος. Επίσης, μπορεί να συμβούν και βλάβες αγενεσίας όπως και σοβαρή υποπλασία της μήτρας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Συνήθως, όμως, αυτές οι βλάβες σχετίζονται με αμηνόρροια και υπογονιμότητα και σπάνια προκαλούν καθ' έξιν αποβολές.

Οι πιο κοινές ανατομικές ανωμαλίες ορίστηκαν και περιγράφηκαν από την αμερικανική εταιρεία αναπαραγωγικής ιατρικής (ASRM – πρώην εταιρεία υπογονιμότητας - AFS) (58). Διάφορες μελέτες και άλλες επιστημονικές εταιρείες περιέγραψαν διαφορετικούς τύπους και άλλα συστήματα κατάταξης των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας, αλλά οι τύποι που περιγράφονται από την ASRM είναι οι περισσότερο διαδεδομένοι και το αντίστοιχο σύστημα κατάταξης είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ακόμα και σήμερα.

Διαταραχές στο σχηματισμό του ενός πόρου του Müller – Μονόκερη μήτρα

Η αγενεσία ή η υποπλασία του ενός εκ των δύο των παραμεσονεφρικών πόρων προκαλεί το σχηματισμό της μονόκερης μήτρας η οποία θα εξελιχθεί από τον ετερόπλευρο πόρο (59). Παρ' όλα αυτά, το 74% των περιπτώσεων μονόκερης μήτρας φέρουν ένα υποτυπώδες κέρασ, το οποίο μπορεί να έχει ή όχι κοιλότητα και μπορεί να επικοινωνεί ή όχι με την ετερόπλευρη ενδομήτρια κοιλότητα (60).

Διαταραχές στη συνένωση των πόρων του Müller – Δίδελφος και Δίκερη μήτρα

Η δίδελφος μήτρα σχηματίζεται όταν οι δύο πόροι αποτυγχάνουν να συνενωθούν πλήρως και ο καθένας αναπτύσσεται σε μία ξεχωριστή κοιλότητα με το δικό της κέρασ και τράχηλο. Η δίκερη μήτρα σχηματίζεται όταν οι δύο πόροι συνενώνονται στο ουραίο άκρο, αλλά η συνένωση αυτή δεν ολοκληρώνεται μέχρι το κεφαλικό άκρο και τελικά τα δύο κέρατα παραμένουν διαχωρισμένα (61). Σε αυτή την

περίπτωση, σχηματίζονται δύο κέρατα με ενιαία κοιλότητα και κοινό τράχηλο. Οι διαφορές στο εύρος της συνένωσης οδηγεί σε μία μεγάλη ποικιλία διαχωρισμού μεταξύ των δύο κεράτων (62).

Διαταραχές στην παλινδρόμηση του διαφράγματος – Ενδομήτριο Διάφραγμα και Καρδιόσχημη/Τοξοειδής μήτρα

Το ενδομήτριο διάφραγμα δημιουργείται όταν οι πόροι του Müller συνενώνονται πλήρως και σχηματίζουν μία φυσιολογική εξωτερική εμφάνιση της μήτρας, αλλά ο ιστός μεταξύ των πόρων δεν απορροφάται, ή απορροφάται μόνο μερικώς (61). Το διάφραγμα μπορεί να είναι πλήρες αν εκτείνεται από τον πυθμένα έως και τον τράχηλο ή μερικό εάν δεν εκτείνεται πέραν του έσω τραχηλικού στομίου (63). Η ιστολογική εξέταση του διαφράγματος αποκαλύπτει ακανόνιστα οργανωμένο ιστό λείων μυικών ινών που περιέχει αυξημένη ποσότητα συνδετικού ιστού, κυρίως στο κεφαλικό του άκρο, με ασυνήθιστα χαρακτηριστικά στο αγγειακό δίκτυο (64).

Στην καρδιόσχημη μήτρα, στην εσωτερική επιφάνεια του πυθμένα της μήτρας προβάλλει μία προπέτεια ευρείας βάσης και μικρού μήκους εντός της ενδομήτριας κοιλότητας (65). Δεν υπάρχουν γενικώς αποδεκτά κριτήρια για την ποσοτική μέτρηση της προβολής. Οι περισσότερες μελέτες περιγράφουν το περίγραμμα του πυθμένα ως φυσιολογικό, κυρτό ή ελαφρά επίπεδο. Αποτέλεσμα είναι να μην μπορεί να διακριθεί με βεβαιότητα η τοξοειδής από το μερικό ενδομήτριο διάφραγμα ή από την ήπια μορφή της δίκερης μήτρας (66). Ενδεχομένως η συνένωση των δύο πόρων ολοκληρώθηκε πλήρως και το τοξοειδές έπαρμα αποτελεί απλά ένα υπόλειμμα της ατελούς υποστροφής του διαφράγματος. Οι ιστολογικές εξετάσεις αναδεικνύουν παρόμοια σύσταση από λείο μυϊκό ιστό και παρόμοια αγγείωση με το ενδομήτριο διάφραγμα και επομένως συμπεραίνουν την κοινή εμβρυολογική τους καταγωγή (62).

Διαταραχές στη διαφοροποίηση των πόρων του Müller – Μήτρα σχήματος Ταυ

Φυσιολογικά, οι συνενωμένοι πόροι του Müller διαφοροποιούνται για να σχηματίσουν μία μήτρα με σφαιρική – καμπύλη κοιλότητα. Όμως, το σώμα της μήτρας παραμορφώνεται και η κοιλότητα εμφανίζει πιο στενό και κυλινδρικό αυλό, παίρνοντας το σχήμα του γράμματος Ταυ, σε ασθενείς που εκτέθηκαν στη δισυλβαστρική (DES) στη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής,

Νέα μοντέλα ταξινόμησης των συγγενών δυσπλασιών της μήτρας

Πρόσφατα έγινε προσπάθεια από την ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρωπίνης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) (67) και δημιουργήθηκε ένα νέο σύστημα κατηγοριοποίησης και κατάταξης για τις συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας. Η προσπάθεια ολοκληρώθηκε μέσα από μία σύνθετη διαδικασία που βασίστηκε στο σύστημα εξασφάλισης συναίνεσης – DELPHI (67). Το σύστημα αυτό, αν και συμπεριλαμβάνει όλες τις πιθανές συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες με βάση την εμβρυολογική τους καταγωγή, δεν έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες έως τώρα μελέτες και, επομένως, δεν διευκολύνει τη συγκεντρωτική και συγκριτική ανάλυση των μέχρι τώρα δεδομένων.

Αίτια των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας

Έως τώρα, πολύ λίγα δεδομένα είναι διαθέσιμα για να αποκτήσουμε μία ικανοποιητική εικόνα των αιτιών και των παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στη δημιουργία των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας.

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί ως πιθανά τερατογόνα, όπως η θαλιδομίδη, λοιμώδεις παράγοντες και η ιονίζουσα ακτινοβολία. Οι αποδείξεις, όμως, που συνδέουν τους παράγοντες αυτούς με τις συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές είναι ελλιπείς (68). Αντίθετα, η επίδραση των οιστρογονικών ενδοκρινικών τροποποιητών στην ανάπτυξη της μήτρας σχήματος T είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Η διαιθυλστυλβεστρολη (DES) είναι ένα συνθετικό οιστρογόνο που χορηγούνταν έως τη δεκαετία του '70, για να αποτρέψει πιθανές αποβολές. Η έκθεση στην DES κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής επηρεάζει τη μορφολογία της μήτρας πυροδοτώντας αλλαγές τόσο στην τοποθεσία όσο και στην ποσότητα έκφρασης των γονιδίων HOXA/Hoxa, τα οποία με τη σειρά τους επιδρούν στην ανάπτυξη των πόρων του Müller (69).

Επίσης ως αιτιολογικοί παράγοντες των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας έχουν ενοχοποιηθεί και γενετικοί παράγοντες, αλλά μόλις το 1,9% των ασθενών που είχαν καθ' έξιν αποβολές έφεραν σημαντικές χρωμοσωμικές μετατοπίσεις (70). Το δεδομένο αυτό υποστηρίζει τον ισχυρισμό ότι οι περισσότερες γυναίκες με συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας έχουν ένα φυσιολογικό καρυότυπο και ότι η όποια γενετική βάση για αυτές τις ανωμαλίες, βρίσκεται σε μεταλλάξεις στο μοριακό επίπεδο. Ένα από τα μέχρι τώρα ευρήματα είναι ότι οι μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες που παράγονται από τα HOXA γονίδια συμβάλλουν στην πρόκληση συγγενών ανωμαλιών της μήτρας (71).

Παρά τις παραπάνω ανακαλύψεις, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο πώς μία τροποποιημένη πρωτεΐνη μπορεί να οδηγήσει σε συγγενή ανωμαλία της μήτρας. Μόνο το 10% των ανατομικών ανωμαλιών μπορούν να αποδοθούν σε κληρονομικότητα ανάμεσα σε οικογένειες (72) και επομένως οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας πιο πιθανώς προκαλούνται από ένα μείγμα διαφορετικών γονιδίων και επίκτητων επιδράσεων (73).

Πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας προκαλούν καθ' έξιν αποβολές

Πολλοί λίγοι είναι σήμερα γνωστά για τους υπεύθυνους μηχανισμούς, μέσα από τους οποίους οι συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας προκαλούν καθ' έξιν αποβολές. Οι παράγοντες που κατά καιρούς έχουν προταθεί είναι η μειωμένη ευενδοτότητα της ενδομήτριας κοιλότητας, η ανεπάρκεια του τραχήλου και η μειωμένη ποσότητα μυϊκών ινών του ενδομητρίου (74). Οι παράγοντες αυτοί θα ήταν περισσότερο πιθανό να προκαλούν προβλήματα αργότερα στην κύηση, όταν το μέγεθος του εμβρύου θα ήταν μεγαλύτερο. Είναι, ωστόσο, αβέβαιο αν προκαλούν αποβολές νωρίς στην κύηση, πριν την 24^η εβδομάδα αυτής.

Από την άλλη πλευρά, σε γυναίκες με ενδομήτριο διάφραγμα, η αποβολή βρέθηκε να συμβαίνει συχνότερα στα έμβρυα που είχαν εμφυτευθεί στο διάφραγμα, παρά σε αυτά που είχαν εμφυτευθεί στα τοιχώματα της μήτρας (75). Οι διαφορές στην αναλογία συνδετικού και μυϊκού ιστού, στην αγγείωση και στη δομή του ενδομητρίου, όπως ανευρέθηκαν από ιστολογικές μελέτες, υποστηρίζουν το ίδιο συμπέρασμα (76). Ένας ακόμα παθογενετικός μηχανισμός που έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση καθ' έξιν αποβολών σε γυναίκες με συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας είναι η τροποποιημένη αιματική ροή (66). Πιθανώς, η απουσία ή η τροποποίηση των μητριάων αρτηριών στη μονόκερη μήτρα ή οι διαταραχές στη συνένωση των πόρων του Müller προκαλούν μεταβολές στην αιματική ροή, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αποβολή (77).

Επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας

Οι επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας οι οποίες σχετίζονται με τις καθ' έξιν αποβολές είναι τα ινομυώματα, οι ενδομητρικοί πολύποδες, οι ενδομητρικές συμφύσεις και η ανεπάρκεια του τραχήλου. Οι παθήσεις αυτές αναπτύσσονται μετά την εφηβεία και τις περισσότερες φορές οι αιτίες τους παραμένουν άγνωστες. Οι επίκτητες ανωμαλίες ανευρίσκονται συνήθως στο 12% των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές, αλλά η συχνότητά τους κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 1-

33%. Η διακύμανση αυτή οφείλεται κατά κύριο λόγο στα διαφορετικά κριτήρια και στις διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται (78).

Ινομύματα

Τα ινομύματα είναι καλοήθεις όγκοι του μυομητρίου αποτελούμενοι από λείο μυϊκό ιστό, οι οποίοι μπορεί να μεγεθυνθούν και να διεισδύσουν σε άλλα τμήματα της μήτρας. Τα ινομύματα έχουν ιστολογικά και λειτουργικά διαφορετικές ιδιότητες από το υπόλοιπο μυομήτριο. Τέτοιες ιδιότητες είναι η περιεκτικότητά τους σε ανώμαλα μυοκύτταρα και ασυνήθιστη εξωκυττάρια ουσία, η πυκνότητά τους σε υποδοχείς οιστρογόνων, προγεστερόνης και αυξητικών παραγόντων, η έκφραση και η δραστηριότητα των παραγόμενων πρωτεϊνών και ενζύμων, η έκφραση αυξητικών παραγόντων και η δυνατότητα εκφυλιστικών αλλαγών (79, 80).

Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι τα υποβλεννογόνια ινομύματα αυξάνουν σημαντικά τη συχνότητα των αποβολών. Η συχνότητα αποβολών σε γυναίκες με υποβλεννογόνια ινομύματα άγγιζε έως και το 47%. Από την άλλη μεριά, οι μελέτες αυτές ανέφεραν ότι δεν υπήρχε καμία επίδραση στη συχνότητα των αποβολών σε γυναίκες με τοιχωματικά ινομύματα. Ανάμεσα σε γυναίκες με ινομύματα που διατάρασσαν την ενδομήτρια κοιλότητα, το 42% των κυήσεων κατέληξαν σε αποβολή πρώτου τριμήνου (78).

Παράγοντες κινδύνου για τη δημιουργία και την ανάπτυξη των ινομυμάτων αποτελούν η ατοκία, η πρώιμη εμμηναρχή η προχωρημένη ηλικία και η παχυσαρκία (81). Ιστολογικές, χρωμοσωμικές και μοριακές αναλύσεις των ινομυμάτων ανέδειξαν χρωμοσωμικές μεταθέσεις και ύπαρξη ρυθμιστικών γονιδίων με τη δυνατότητα να επηρεάσουν τη μεγέθυνση και την ανάπτυξή τους. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η τροποποίηση της μεθυλίωσης του DNA στην περιοχή εκκίνησης ενός υποδοχέα οιστρογόνων, με αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση του υποδοχέα (81, 82, 83).

Η ανάπτυξη των ινομυμάτων περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός αρχικού μυομητρικού κυττάρου που ακολουθείται από τον ταχύ πολλαπλασιασμό αυτού του κυττάρου σε ένα καλοήθη όγκο. Η έκθεση των κυττάρων αυτών στα οιστρογόνα και στην προγεστερόνη οδηγεί στην ταχεία αναπαραγωγή τους και ρυθμίζεται από διάφορα μόρια, όπως αυξητικοί παράγοντες, ιντερλευκίνες και συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας (81, 83). Από την άλλη πλευρά, παραμένουν ακόμη άγνωστοι οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε ένα αρχικό ανώμαλο κύτταρο.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ινομύματα πιθανώς πυροδοτούν αποβολές, δεν είναι γνωστοί. Οι θεωρίες, όμως, που περισσότερο έχουν αναπτυχθεί και μελετηθεί αφορούν είτε στην πρόκληση ανώμαλων συσπάσεων της μήτρας, λόγω των ανώμαλων δομικών ιδιοτήτων των μυοκυττάρων στα ινομύματα (84), είτε στις αλλαγές του ενδομητρίου που συμβάλλουν στην αποτυχία εμφύτευσης(85).

Ενδομητρικοί Πολύποδες

Οι πολύποδες είναι καλοήθεις όγκοι του ενδομητρίου, οι οποίοι περιέχουν τόσο αδενικά όσο και στρωματικά στοιχεία, συμπεριλαμβάνοντας και αιμοφόρα αγγεία. Οι πολύποδες μπορεί να είναι έμμισχοι ή άμισχοι. Οι πολύποδες μπορεί να έχουν ένα λειτουργικό ενδομήτριο, το οποίο απαντά στα ορμονικά ερεθίσματα όπως και το υπόλοιπο ενδομήτριο, ή μπορεί να καλύπτονται από ένα μη λειτουργικό ενδομήτριο (86).

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι οι πολύποδες είναι η λιγότερο συχνή επίκτητη ανατομική ανωμαλία στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Μία σημαντική μετα-ανάλυση αναφέρει ότι το ποσοστό των πολυπόδων σε ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές έφτανε μόλις το 2,4%, ενώ σε αντίθεση η συχνότητα αυτών σε ασυμπτωματικές προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες άνω των 20 ετών ήταν 7,6% και άνω των 30 ετών άγγιζε το 10% (87). Η αυξανόμενη επίπτωση των πολυπόδων με την ηλικία περιπλέκει τις συγκρίσεις μεταξύ ερευνών που χρησιμοποιούν ασθενείς διαφορετικών ηλικιών.

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πολυπόδων είναι η προχωρημένη ηλικία και η παχυσαρκία σε προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς (87). Επίσης, οι πολύποδες εμφανίζουν χαρακτηριστικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες, όπως χρωμοσωμικές μεταθέσεις στις ίδιες περιοχές που καταγράφονται και για τα ινομύματα. Όπως τα ινομύματα, οι πολύποδες πολλαπλασιάζονται ως απάντηση στα οιστρογόνα, στην προγεστερόνη σε αυξητικούς παράγοντες και σε κυτοκίνες (80). Επίσης, Η αυξημένη δραστηριότητα της αρωματάσης πιθανώς να συνεισφέρει στη μεγέθυνσή τους μέσω της τοπικής παραγωγής οιστρογόνων (88). Πιθανώς, Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και με τις κυτοκίνες ενισχύοντας την τοπική αγγειογένεση (89). Παρά τα ευρήματα αυτά, οι αποδείξεις για ένα συγκεκριμένο μηχανισμό που οδηγεί στη δημιουργία των πολυπόδων παραμένουν αμφίβολες.

Ο ρόλος των πολυπόδων στην πρόκληση καθ' έξιν αποβολών δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι πολύποδες συχνά συμπεριλαμβάνονται μαζί με τα ινομύματα ως παράγοντες στην πρόκληση αποβολών (90) και οι περισσότερες μελέτες τους καταγράφουν ως ευρήματα μαζί με τις άλλες επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας σε

γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (70, 91). Επομένως, ο ρόλος των πολυπόδων στην πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ενδομητρικές Συμφύσεις

Οι ενδομήτριες συμφύσεις συνδέουν μεταξύ τους τα διάφορα τοιχώματα της μήτρας. Στην πλήρη τους ανάπτυξη υπάρχουν περιοχές όπου τα τοιχώματα της μήτρας έχουν συνενωθεί, εξαφανίζοντας πλήρως ή μερικώς την ενδομητρική κοιλότητα και τις φυσιολογικές στοιβάδες του ενδομητρίου (92). Στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές οι συμφύσεις είναι, συνήθως, ινώδεις ταινίες που εκτείνονται ανάμεσα στα τοιχώματα. Οι ταινίες αυτές μπορεί να είναι λεπτές χορδές ενδομητρικού ιστού, ινομυωματώδεις συνδέσεις που καλύπτονται από ανώμαλο ενδομήτριο ή ινώδης συνδετικός ιστός χωρίς καθόλου επικάλυψη ενδομητρίου (93).

Η επίπτωση των συμφύσεων του ενδομητρίου σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές αναφέρεται ότι βρίσκεται στο 5,5%. Αντίθετα, συμφύσεις ανευρέθηκαν μόνο στο 1,5-3% των γυναικών που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση με ένδειξη που δε σχετίζεται με ενδομήτρια παθολογία (94). Ανάμεσα στις μελέτες, η επίπτωση των συμφύσεων του ενδομητρίου στις καθ' ἑξιν αποβολές παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση από 0,5% έως 28% (95). Ένα τμήμα αυτής της διακύμανσης οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια ταξινόμησης και στις διαφορετικές διαγνωστικές εξετάσεις που εφαρμόστηκαν. Επίσης, θα μπορούσαν και άλλοι παράγοντες να οδηγούν στη δημιουργία συμφύσεων, όπως η συχνότητα των τεχνητών εκτρώσεων, οι εφαρμοζόμενες τεχνικές για την κένωση της ενδομήτριας κοιλότητας και η επίπτωση της φυματίωσης του ενδομητρίου (95).

Η αιτία της δημιουργίας των ενδομητρικών συμφύσεων είναι η καταστροφή της βασικής στοιβάδας του ενδομητρίου (95). Περισσότερες από 90% των συμφύσεων του ενδομητρίου διαγνώσθηκαν μετά από άξηση του ενδομητρίου λόγω τεχνητής διακοπής της κύησης ή λόγω επιπλοκών μετά από γεννήσεις και αυτόματες αποβολές (95). Επίσης, έως και 40% των ασθενών που εξετάσθηκαν υστεροσκοπικά μετά από απόξηση του ενδομητρίου, έπασχαν από συμφύσεις (96).

Ως προδιαθεσικοί παράγοντες των συμφύσεων του ενδομητρίου μετά από ενδομήτρια απόξηση έχουν αναφερθεί η ενδομήτρια λοίμωξη ή φλεγμονή και η κληρονομικότητα. Ο βασικός παράγοντας, όμως, είναι η κύηση. Η κύηση ευαισθητοποιεί το ενδομήτριο σε φυσικά τραύματα, ώστε η απόξηση ευκολότερα μετατοπίζει ή καταστρέφει τη βασική στοιβάδα (97). Οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι εκτεθειμένες στην ανάπτυξη συμφύσεων εάν η κάθε αποβολή

συνοδεύεται με απόξεση. Όχι μόνο είναι αυξημένη η συχνότητα των ενδομητρικών συμφύσεων σε γυναίκες μετά από δύο ή και περισσότερες αποξέσεις μετά από αποβολή, αλλά επίσης οι συμφύσεις είναι πιο σοβαρές(98).

Ο πιο πιθανός μηχανισμός, με τον οποίο οι ενδομητρικές συμφύσεις προκαλούν αποβολές, είναι η ελαχιστοποίηση του διαθέσιμου χώρου στην ενδομητρική κοιλότητα και ο περιορισμός της ευενδοτότητάς της (95). Επίσης, οι μήτρες με ενδομήτριες συμφύσεις ίσως έχουν και ελαχιστοποιημένη αγγειακή πυκνότητα, λόγω της αντικατάστασης του φυσιολογικού ενδομητρίου από ινώδη συνδετικό ιστό και λόγω της ταυτόχρονης πιθανής ίνωσης του μυομητρίου. Η μειωμένη αγγειακή πυκνότητα, πιθανώς, μειώνει την αιματική ροή προς το ενδομήτριο(99, 100, 101). Συγκεντρωτικά, όλοι οι παραπάνω παράγοντες φαίνεται να παρεμβαίνουν στη φυσιολογική διεύθυνση και ανάπτυξη του πλακούντα(93, 95, 101).

Ανεπάρκεια Τραχήλου

Η ανεπάρκεια του τραχήλου στη διάρκεια της κύησης περιπλέκει περίπου το 1% του μαιευτικού πληθυσμού (102). Επίσης, έχει αναφερθεί ότι αποτελεί το 8% των καθ' έξιν αποβολών στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (103). Μπορεί, επίσης, να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό, ο οποίος είναι ένας σημαντικός παράγοντας νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας.

Ωστόσο, δεν υπάρχει σαφής ορισμός για την ανεπάρκεια του τραχήλου, γεγονός το οποίο εμποδίζει την ανάπτυξη της γνώσης γύρω από τη συγκεκριμένη παθολογία. Οι ορισμοί που έχουν διαχρονικά χρησιμοποιηθεί είναι: «το ιστορικό ανώδυνης διαστολής του τραχήλου που έχει ως αποτέλεσμα μία αποβολή στο δεύτερο ή στο πρώιμο τρίτο τρίμηνο. Η αποβολή αυτή συμβαίνει χωρίς αντίσταση στη δίοδο από τον τράχηλο και με απουσία συσπάσεων, αιμορραγίας ή άλλων αιτιών καθ' έξιν αποβολών» (104), «η επαναλαμβανόμενη αποβολή στο δεύτερο ή στο πρώιμο τρίτο τρίμηνο λόγω της αποτυχίας του τραχήλου να διατηρήσει την κύηση μέχρι τέλους» (105) και «η φυσική διαταραχή στην ισχύ του τραχηλικού ιστού που είναι είτε συγγενής είτε επίκτητη» (106).

Η αιτιολογία της ανεπάρκειας του τραχήλου μπορεί να ταξινομηθεί ως εξής: 1) μηχανική αποτυχία του τραχήλου να παραμείνει κλειστός ενάντια στην αυξανόμενη διαστατική πίεση της μήτρας και 2) λειτουργική αποτυχία εξαιτίας της πρώιμης ωρίμανσης του τραχήλου (107).

Συγκεκριμένες μελέτες ανέδειξαν την ανεπάρκεια του τραχήλου ως ένα από τους παράγοντες κινδύνου για πρόκληση καθ' έξιν αποβολών, κυρίως στο δεύτερο

τρίμηνο της κύησης. Παρά το γεγονός αυτό, η ανεπάρκεια τραχήλου δεν περιλαμβάνεται στις περισσότερες μελέτες που αφορούν τις καθ' ἑξιν αποβολές και τις αιτίες τους. Επομένως, δεν υπάρχουν αξιόπιστα επιδημιολογικά δεδομένα για την επίπτωση στις καθ' ἑξιν αποβολές (78). Πιθανές αιτίες είναι αφενός η κατά κύριο λόγο πρόκληση πρόωρου τοκετού παρά αποβολής και αφετέρου η δυσκολία στη διάγνωση της ανεπάρκειας του τραχήλου εκτός κύησης.

Μεταβολικοί και ενδοκρινικοί παράγοντες

Διάφορες ενδοκρινικές και μεταβολικές διαταραχές, όπως η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας, ο Σακχαρώδης Διαβήτης και το Σύνδρομο Πολυκυστικών ωοθηκών, όταν παραμένουν αρρυθμιστες ή χωρίς θεραπεία, έχουν συσχετιστεί με αυτόματες αποβολές (4, 7, 108). Ωστόσο, όταν η θεραπεία και η ρύθμισή των αντίστοιχων νοσημάτων είναι επαρκής, δεν αυξάνεται ο κίνδυνος για καθ' ἑξιν αποβολές (109). Η επίπτωση των μεταβολικών και ενδοκρινικών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό και στις καθ' ἑξιν αποβολές δεν διαφέρει σημαντικά. (110).

Θυρεοειδική δυσλειτουργία

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι ζωτικής σημασίας για την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Η διαταραχή των θυρεοειδικών ορμονών και τα αυξημένα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής περοξειδάσης (anti-TPO) σχετίζονται με διαταραχή στην ωοθυλακιογένεση, στη σπερματογένεση, στη γονιμοποίηση και στην εμβρυογένεση. Με βάση αυτά τα ευρήματα, φαίνεται ότι η θυρεοειδική λειτουργία και η θυρεοειδική αυτοανοσία μπορεί να διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην υπογονιμότητα και στις αποβολές (111).

Υπερθυρεοειδισμός

Ο υπερθυρεοειδισμός, πιο συχνά η νόσος Graves, ανευρίσκεται στο 0,1-0,4% των εγκύων γυναικών. Οι έγκυες αυτές έχουν αυξημένο κίνδυνο για αρκετές επιπλοκές της κύησης, όπως σποραδικές τυχαίες αποβολές, προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να διερεύνησαν και να περιέγραψαν τη συσχέτιση μεταξύ του υπερθυρεοειδισμού και των καθ' ἑξιν αποβολών (7).

Υποθυρεοειδισμός

Ο αρρύθμιστος υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με φτωχά μαιευτικά αποτελέσματα(112), ανάμεσα στα οποία περιλαμβάνονται η αποβολή, ο πρόωρος τοκετός, το μικρό βάρος γέννησης και η υπέρταση της κύησης (113). Ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός έχει συσχετισθεί με πρόωρο τοκετό, αυξημένη ανάγκη για φροντίδα του νεογνού σε μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών και νεογνική δυσχέρεια μετά τον τοκετό (114). Από την άλλη, δεν υπάρχει καμία διαφορά στην επίπτωση των αποβολών ή των αρνητικών μαιευτικών αποτελεσμάτων σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές και στους πληθυσμούς ελέγχου (115). Αυτό αφορά τόσο τον αρρύθμιστο υποθυρεοειδισμό όσο και τον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, ανεξάρτητα από το στάτους των αντισωμάτων.

Θυρεοειδική Αυτοανοσία

Τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα που κυρίως έχουν μελετηθεί είναι αυτά έναντι της θυρεοειδικής περοξειδάσης (anti-TPO). Οι μελέτες έχουν αναδείξει ότι τα αντισώματα αυτά σχετίζονται περισσότερο με τις καθ' έξιν αποβολές συγκριτικά με τα αντισώματα έναντι του θυρεοειδούς αδένου (anti-TG) (116). Η συσχέτιση μεταξύ των anti-TPO και των καθ' έξιν αποβολών είναι επαρκώς τεκμηριωμένη. Γενικότερα, οι πιθανότητες αποβολής με αντιθυρεοειδικά αυτοαντισώματα (αντιθυραϊοσφαιρινικά - antiTG, έναντι της περοξειδάσης - antiTPO, έναντι του υποδοχέα της TSH – antiTSHr) είναι αυξημένες σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Επιπλέον, έχει βρεθεί αυξημένη πιθανότητα αποβολής σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές ακόμα και εάν είχαν ευθυρεοειδική λειτουργία (117). Τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα έχουν ανευρεθεί θετικά σε ποσοστό 28,75% σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές συγκριτικά με το 13% σε πληθυσμούς ελέγχου (118). Επίσης, οι τίτλοι των αντισωμάτων ανάμεσα σε γυναίκες με δύο ή περισσότερες και 3 ή περισσότερες αποβολές δεν παρουσιάζουν διαφορά. Συμπερασματικά, είναι επιβεβαιωμένη η συσχέτιση συνολικά μεταξύ των διάφορων παραγόντων της θυρεοειδικής αυτοανοσίας και των καθ' έξιν αποβολών (7).

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOs)

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών είναι, ίσως, η πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με την επίπτωσή του να ανέρχεται σε 8-18% (119). Το σύνδρομο πήρε το όνομά του από την υπερηχογραφική πολυκυστική εικόνα των ωοθηκών, η οποία είναι αποτέλεσμα της διαταραγμένης ωοθυλακικής ανάπτυξης και της δυσλειτουργίας της ωοθυλακιορρηξίας. Παρόλο που ο ορισμός του συνδρόμου εστιάζει στην ωοθήκη, το σύνδρομο συσχετίζεται με μία ευρεία γκάμα ενδοκρινικών και μεταβολικών διαταραχών. Οι μεταβολικές καταστάσεις περιλαμβάνουν την ακμή, το δασυτριχισμό, την παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και τις καρδιαγγειακές παθήσεις (120). Οι διαταραχές του συνδρόμου στο αναπαραγωγικό σύστημα περιλαμβάνουν τις ανώμαλες αιμορραγίες από τη μήτρα, τη διαταραχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου με ολιγομηνόρροια ή και αμηνόρροια, τις διαταραχές στην ανάπτυξη του ενδομητρίου και τις διαταραχές στην αναπαραγωγή όπως η υπογονιμότητα και πιθανώς οι καθ' έξιν αποβολές.

Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών σχετίζεται με αρκετές μαιευτικές επιπλοκές, όπως σακχαρώδης διαβήτης της κύησης, υπέρταση της κύησης, προεκλαμψία, και πιθανώς αποβολή (121). Η σύνδεση του συνδρόμου με τις αποβολές δεν είναι επιβεβαιωμένη. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την ποικιλία των παραγόντων που συνδέονται τόσο με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών όσο και με τις καθ' έξιν αποβολές, όπως η παχυσαρκία, η υπερινσουλιναίμια, η υπερέκκριση της ωχρινότροπου ορμόνης, ο υπερανδρογονισμός και η θρομβοφιλία (122).

Από την άλλη πλευρά, οι πολυκυστικές ωοθήκες είναι η πιο συχνά ανευρισκόμενη υπερηχογραφική εικόνα σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές (123). Η επίπτωση της εικόνας πολυκυστικών ωοθηκών στις καθ' έξιν αποβολές ανέρχεται σε 40%-82% σε σχέση με το 10% σε πληθυσμούς ελέγχου (124, 125, 126). Ωστόσο, η μορφολογία αυτή δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για αποβολή στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές που έχουν ωοθυλακιορρηξία που συλλαμβάνουν αυτόματα (124). Οι μέχρι τώρα περιορισμένες μελέτες, δεν επιτρέπουν την ευθεία συσχέτιση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών με τις καθ' έξιν αποβολές. Αν και καταγράφεται μία σταθερή συσχέτιση στην επίπτωση, δεν είναι γνωστός ο παθογενετικός μηχανισμός με βάση τον οποίο ένα ποσοστό μόνο των γυναικών που πάσχουν από το σύνδρομο οδηγούνται σε καθ' έξιν αποβολές.

Διαταραχές Μεταβολισμού της Ινσουλίνης

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο αρρύθμιστος σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με πρώιμες αποβολές. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) νωρίς στην κύηση, αυξάνουν τον κίνδυνο για αποβολή και για συγγενείς ανωμαλίες του εμβρύου. Ο αυξημένος κίνδυνος αποβολής με αρρύθμιστο σακχαρώδη διαβήτη, φαίνεται να προκύπτει δευτεροπαθώς μέσω της υπεργλυκαιμίας, της μητρικής αγγειοπάθειας και πιθανώς άλλων ανοσολογικών παραγόντων. Δεν υπάρχει κίνδυνος αποβολής σε γυναίκες με καλά ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Αντίσταση στην Ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μία κατάσταση στην οποία η ικανότητα της ινσουλίνης να προάγει την απορρόφηση της γλυκόζης και τη χρησιμοποίησή της από τα κύτταρα, τους ιστούς και τα όργανα, είναι χαμηλότερη από το φυσιολογικό. Τα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν τιμές γλυκόζης που είναι είτε ήπια αυξημένες είτε φυσιολογικές (127). Δεν είναι γνωστό αν η διαταραχή αυτή έγκειται στους υποδοχείς της ινσουλίνης στα κύτταρα ή στην πορεία της δράσης της από τους υποδοχείς και μετά, αλλά είναι σίγουρο ότι η τελική επίδρασή της στους ιστούς και όργανα στόχους είναι μειωμένη. Αποτέλεσμα είναι η δημιουργία ενός είδους μεταβολικού συνδρόμου με προδιάθεση για μεγάλη ποικιλία εκδηλώσεων.

Πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την αυξημένη επίπτωση της αντίστασης στην ινσουλίνη σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές σε σύγκριση με πληθυσμούς ελέγχου. Η επίπτωση αυτή ανευρίσκεται σε 17,6-27% στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές συγκριτικά με 5,4-9,5% σε πληθυσμούς γυναικών χωρίς αποβολές (128, 129, 130). Σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φαίνεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει ιδιαίτερο ρόλο (122). Ο μηχανισμός, όμως, μέσα από τον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει καθ' ἑξιν αποβολές δεν είναι ακόμα γνωστός και αντίστοιχα δεν έχει γίνει εφικτό να προσδιοριστούν οι πιθανότητες πρόγνωσης με γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και αντίσταση στην ινσουλίνη.

Διαταραχές Προλακτίνης

Η προλακτίνη είναι μία ορμόνη κριτικής σημασίας για τη γυναικεία αναπαραγωγή. Η προλακτίνη παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου και στην έκκριση της προγεστερόνης, παρόλο που ο συγκεκριμένος μηχανισμός δεν είναι ακόμα σαφής (131).

Μία μελέτη ανέδειξε ότι η θεραπεία με βρωμοκρυπτίνη σε ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές και υπερπρολακτιναιμία βελτίωσε σημαντικά τη συχνότητα των αποβολών (132). Ωστόσο, η επίπτωση της υπερπρολακτιναιμίας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές βρέθηκε παρόμοια με αυτή σε πληθυσμούς ελέγχου (133). Συνολικά, οι μελέτες σχετικά με την επίδραση της προλακτίνης στις καθ' ἑξιν αποβολές δεν είναι επαρκείς για να εξαχθούν τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Επιπλέον, οι διαταραχές της προλακτίνης πιθανώς σχετίζονται με άλλες καταστάσεις, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών, η παχυσαρκία και το στρες, που περιπλέκει ακόμα περισσότερο την αναζήτηση ευθείας συσχέτισης μεταξύ της προλακτίνης και των καθ' ἑξιν αποβολών (7).

Ανεπάρκεια της Ωχρινικής Φάσης

Ως ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης ορίζεται η κατάσταση της ανεπαρκούς έκθεσης σε προγεστερόνη, με αποτέλεσμα να μην επιτρέπεται η δημιουργία του φυσιολογικού εκκριτικού ενδομητρίου. Επομένως δεν μπορεί να επιτευχθεί η φυσιολογική εμφύτευση και ανάπτυξη του εμβρύου (134).

Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί για την πρόκληση της ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης, όπως η ανεπαρκής ανάπτυξη του ωθυλακίου, η διαταραχή στην ωθυλακιόρρηξία, η μειωμένη λειτουργία του ωχρού σωματίου και η ανώμαλη υποδεκτικότητα του ενδομητρίου (110). Επίσης πιστεύεται ότι οι ιατρικές παθήσεις που τροποποιούν τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης – ωθηκών και την έκκριση των γοναδοτροπινών, μπορούν να προκαλέσουν ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν αρκετές ενδοκρिनοπάθειες, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωθηκών και οι διαταραχές της προλακτίνης (58, 135).

Στο παρελθόν έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες διαγνωστικές εξετάσεις για την ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης. Τέτοιες είναι η ιστολογική εξέταση βιοψιών του ενδομητρίου, η διάρκεια της ωχρινικής φάσης, η βασική θερμοκρασία του σώματος και η προγεστερόνη στον ορό του αίματος. Η χρήση διαφορετικών διαγνωστικών μεθόδων οδήγησε σε διαφορετικά συμπεράσματα όσον αφορά την επίπτωσή της

ανεπάρκειας. Συγκεκριμένα, στις διάφορες μελέτες η επίπτωση της ανεπάρκειας της ωχρινικής φάσης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές έχει καταγραφεί από 17,2-38,6% (136, 137). Οι μελέτες, όμως, που χρησιμοποίησαν πληθυσμούς ελέγχου, δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της επίπτωσης στις καθ' ἑξιν αποβολές και στους πληθυσμούς ελέγχου (131, 138). Τελικά, η ανεπάρκεια της ωχρινικής φάσης, με βάση τη μέτρηση της προγεστερόνης στον ορό του αίματος στο μέσο της ωχρινικής φάσης, βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται με το αποτέλεσμα της επόμενης κύησης (139).

Υπερομοκυστιναιμία

Ως υπερομοκυστιναιμία ορίζεται η μέτρηση αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα του αίματος. Έχει περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου για φλεβοθρόμβωση και για δυσμενή μαιευτικά αποτελέσματα, όπως βλάβες του νευρικού σωλήνα, προεκλαμψία και αποκόλληση του πλακούντα. Τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης του πλάσματος καθορίζονται από πολλούς παράγοντες, όπως οι βιταμίνες B6 και B12, το φολλικό οξύ, οι μεταλλάξεις του MTHFR, ο υποθυρεοειδισμός και η προχωρημένη ηλικία (140). Όλοι αυτοί οι παράγοντες έχουν, επίσης, ενοχοποιηθεί για συσχέτιση με τις καθ' ἑξιν αποβολές.

Το συμπέρασμα μίας αρχικής μετα-ανάλυσης (141) ότι η υπερομοκυστιναιμία σχετίζεται με τις καθ' ἑξιν αποβολές, δεν επιβεβαιώθηκε από τις πιο πρόσφατες μελέτες (142, 143). Περισσότερο πιθανή φαίνεται να είναι η συσχέτιση της υπερομοκυστιναιμίας με τις καθ' ἑξιν αποβολές σε γυναίκες που έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (122, 144). Συνολικά, ασυμφωνία στα αποτελέσματα των διάφορων μελετών δεν επιτρέπει τη συσχέτιση της υπερομοκυστιναιμίας με τις καθ' ἑξιν αποβολές.

Ανεπάρκεια της βιταμίνης D

Η σχέση της ανεπάρκειας της βιταμίνης D με μαιευτικές επιπλοκές έχει μελετηθεί διεξοδικά. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου για διαβήτη της κύησης, προεκλαμψία και γέννηση χαμηλού βάρους νεογνών (145). Σε αντίθεση, πολύ λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την ανεπάρκεια της βιταμίνης D σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Παρά το γεγονός ότι κάποιες μελέτες έχουν δείξει μία σημαντική επίπτωση (47,4%) της ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (146), δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι αυτή είναι παράγοντας κινδύνου.

Κληρονομική Θρομβοφιλία και Διαταραχές της Ινοδύλωσης

Οι κληρονομικές θρομβοφιλίες αφορούν καταστάσεις οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου. Οφείλονται σε γενετικές μεταλλάξεις στις λειτουργικές πρωτεΐνες στην αλυσίδα της πήξης. Αυτές περιλαμβάνουν τον παράγοντα V-Leiden, τη μετάλλαξη PT G20210A του γονιδίου της προθρομβίνης, τις ανεπάρκειες των πρωτεϊνών C και S, την ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, τη μετάλλαξη της μεθυλ-τετραϋδοφολικής ρεντουκτάσης (MTHFR).

Στην κύηση, η επαρκής διείσδυση του πλακούντα μπορεί να παρεμποδιστεί από τη θρόμβωση των σπυροειδών αρτηριών και του μεσολάχιου χώρου στη μητρική πλευρά του πλακούντα. Οι προκαλούμενες διαταραχές στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία μπορεί να οδηγήσουν σε εμβρυϊκή απώλεια, περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου, αποκόλληση του πλακούντα ή προεκλαμψία. Η σχέση των θρομβοφιλικών και ινοδωλυτικών διαταραχών με τις αποβολές είναι λιγότερο σαφής.

Υπάρχουν πολλές και αντικρουόμενες βιβλιογραφικές αναφορές όσον αφορά της συσχέτιση των θρομβοφιλιών και των καθ' έξιν αποβολών. Αρκετές μετα-αναλύσεις και αναδρομικές μελέτες έχουν καταγράψει διάφορα επίπεδα συσχέτισης μεταξύ των θρομβοφιλικών και ινοδωλυτικών διαταραχών και των καθ' έξιν αποβολών (147). Ωστόσο, προοπτικές μελέτες δεν κατάφεραν να δείξουν μία αντίστοιχη θετική συσχέτιση (148, 149).

Μετάλλαξη του παράγοντα V-Leiden

Η μετάλλαξη του παράγοντα V-Leiden (1691G→A) αφήνει ανενεργό τον παράγοντα V παρά τη δράση της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C. Οι μελέτες για τη συσχέτισή του παράγοντα V-Leiden με τις καθ' έξιν αποβολές συνοψίστηκαν και αναλύθηκαν για την εγκυρότητα και τη χρησιμότητά τους. Τα συμπεράσματα από αυτή την ανάλυση ήταν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ του γονότυπου F5 c.1691G>A του παράγοντα V Leiden και της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden με τον κίνδυνο για αποβολή στην επόμενη εγκυμοσύνη. Επίσης οι φορείς της μετάλλαξης του παράγοντα V Leiden έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για μία επακόλουθη αποβολή σε σχέση με τους μη φορείς (150).

Μετάλλαξη της Προθρομβίνης

Η μετάλλαξη 20210G→A στο γονίδιο που κωδικοποιεί την προθρομβίνη αυξάνει τις συγκεντρώσεις της προθρομβίνης στο πλάσμα του αίματος και με αυτό τον τρόπο αυξάνει τον κίνδυνο θρομβώσεων. Έχει καταγραφεί μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης της προθρομβίνης και των καθ' έξιν αποβολών (147, 151). Παρ' όλα αυτά δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της μετάλλαξης και του κινδύνου αποβολής στην επόμενη κύηση (150).

Ανεπάρκεια Πρωτεΐνης C και S, Αντιθρομβίνης και παράγοντα XII

Οι ανεπάρκειες των αντιπηκτικών και ινοδωλυτικών πρωτεϊνών είναι λιγότερο συχνές αλλά πιο στενά συνδεδεμένες με θρομβοεμβολική νόσο. Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας των πρωτεϊνών C και S και της αντιθρομβίνης με τις καθ' έξιν αποβολές (147). Ωστόσο, μία μετα-ανάλυση βρήκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανεπάρκειας του παράγοντα XII με τις καθ' έξιν αποβολές (152).

Μετάλλαξη της μεθυλ-τετραϋδοφολικής ρεντουκτάσης (MTHFR)

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της MTHFR έχουν ταξινομηθεί ως παράγοντας κληρονομικής θρομβοφιλίας, αλλά οι μεταλλάξεις δεν περιλαμβάνονται στο έλεγχο ρουτίνας για τον κίνδυνο θρομβώσεων. Ενώ κάποιες μελέτες (153) έχουν αναφέρει τη συσχέτιση της μετάλλαξης 677C→T της MTHFR με τις καθ' έξιν αποβολές, άλλες μελέτες (147) δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα. Επίσης, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των άλλων μεταλλάξεων της MTHFR και των καθ' έξιν αποβολών (153).

Συνοψίζοντας τα ευρήματα των μελετών σχετικά με τις κληρονομικές θρομβοφιλίες και τις καθ' έξιν αποβολές, η πιθανότητα της μεταξύ τους συσχέτισης είναι ασθενής. Η επίπτωση της κληρονομικής θρομβοφιλίας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές δεν είναι σαφώς καταγεγραμμένη. Με βεβαιότητα, όμως, η κληρονομική θρομβοφιλία προδιαθέτει τις έγκυες γυναίκες σε θρομβοεμβολική νόσο.

Ανοσολογικοί Παράγοντες

Η κατανόηση του μηχανισμού της ανοσιακής ανοχής της μητέρας προς το αναπτυσσόμενο έμβρυο, παραμένει μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στο πεδίο της ανοσολογίας. Θεωρητικά το έμβρυο θα έπρεπε να απορριφθεί από τον οργανισμό της μητέρας ως ένας ξένος οργανισμός που θα ενεργοποιούσε την ανοσιακή της απάντηση. Επειδή, όμως, αυτό δεν συμβαίνει στην πραγματικότητα, πρέπει να αποσαφηνιστεί ο μηχανισμός πίσω από την ανοχή αυτή ή από την αποτυχία για απόρριψη του αλλοάνοσου εμβρύου. Με τον ίδιο τρόπο θα μπορούσε να εξηγηθεί ένας παθογενετικός μηχανισμός για την κατάρρευση της ανοσιακής ανοχής της μητέρας στις καθ' έξιν αποβολές.

Με βάση την παραπάνω θεωρία, αλλοάνοσοι παράγοντες, ίσως προκαλούν καθ' έξιν αποβολές. Ο μηχανισμός θα μπορούσε να είναι παρόμοιος με αυτόν της απόρριψης του αλλογενούς μοσχεύματος από μεταμοσχευμένους ασθενείς. Εάν η βλαστοκύστη είναι αναπτυξιακά φυσιολογική και άθικτη, θα έπρεπε να παραμένει προστατευμένη από τα τροφοβλαστικά κύτταρα. Ωστόσο, σε ορισμένες κυήσεις, η τροφοβλάστη είναι γενετικά παραμορφωμένη και όχι πλήρως άθικτη, με αποτέλεσμα αντιγόνα πατρικής προέλευσης να εκτίθενται στο ανοσιακό σύστημα της μητέρας, το οποίο οδηγεί σε απόρριψη τύπου μοσχεύματος. Μία δευτεροπαθής ανοσιακή απάντηση θα αναμενόταν να προκαλέσει πρόωμη απόρριψη του εμβρύου σε περιπτώσεις καθ' έξιν αποβολών.

Εναλλακτικά, γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές, ίσως έχουν έλλειψη βασικών συστατικών που παρέχουν ανοσιακή προστασία στο έμβρυο. Τέτοια είναι διάφορες ρυθμιστικές πρωτεΐνες και κυττάρια, όπως τα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA), τα ειδικά αντιγόνα ιστοσυμβατότητας ανδρικού ιστού (HY), τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA), οι κυτοκίνες, ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF) και τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK) (154, 155).

Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (HLA)

Η περιοχή των λευκοκυτταρικών αντιγόνων στο ανθρώπινο γονιδίωμα περιλαμβάνει πολλά σημεία που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 6 και περιέχει τη μεγαλύτερη πολυμορφία γονιδίων. Αλλάγια των HLA κληρονομούνται μαζί περισσότερο ή λιγότερο συχνά από ότι θα συνέβαινε σε άλλα ανεξάρτητα μεταξύ τους γονίδια. Αυτό συμβαίνει επειδή έχουν μεταξύ τους διάφορους βαθμούς σύνδεσης, η οποία καθορίζεται από τη γενετική απόσταση των διάφορων σημείων HLA. Επομένως, όταν βρίσκουμε ένα HLA αλληλίο να σχετίζεται με καθ' έξιν

αποβολές, αυτό σημαίνει ότι έχουμε ανισορροπία σε κάποιο άλλο σημείο της περιοχής HLA.

Η πιθανή συσχέτιση μεταξύ HLA και καθ' ἑξιν αποβολών διακρίνεται σε τρεις κύριες κατηγορίες, εξαιτίας των διαφορετικών μηχανισμών, οι οποίοι μπορούν να επηρεάσουν το ανοσιακό σύστημα:

1. HLA ιστοσυμβατότητα ανάμεσα στους συντρόφους
2. Επίπτωση των HLA
3. HLA-C και HLA-G ανάμεσα στους συντρόφους, τα οποία είναι το μόνο που εκφράζονται από τα κύτταρα της τροφοβλάστης.

Ιστοσυμβατότητα των HLA αλληλίων μεταξύ των συντρόφων

Η αρχική θεωρία στηρίζεται στο ότι η αυξημένη HLA ιστοσυμβατότητα μεταξύ των συντρόφων θα περιορίζε την πιθανότητα παραγωγής από τη μητέρα των λεγόμενων «αντισωμάτων παρεμπόδισης», τα οποία προτάθηκε ότι προστατεύουν από την απόρριψη του εμβρύου. Από τις μέχρι τώρα μελέτες, δεν έχει βρεθεί αυξημένη HLA ιστοσυμβατότητα μεταξύ των συντρόφων στις καθ' ἑξιν αποβολές (156).

Επίπτωση των HLA αλληλίων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές

Μόνο τα αλλήλια της τάξης II (HLA-DR) έχει φανεί να έχουν αυξημένη επίπτωση σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές σε σχέση με πληθυσμούς ελέγχου (154). Επίσης, έχει καταγραφεί ο αυξημένος κίνδυνος για αποβολή σε επόμενη κύηση στις γυναίκες με δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές, με αρσενικό παιδί στην προηγούμενη επιτυχή κύηση και με ένα από τα τρία αλλήλια της τάξης II (DRB1*15:01; -DQB1*05:01/05:02 -DRB3*03:01). Εάν, μάλιστα, ήταν φορέας δύο αλληλίων, είχε ακόμα πιο αυξημένο κίνδυνο (159). Τα παραπάνω δεδομένα συγκλίνουν σε μία ισχυρή συσχέτιση των HLA αλληλίων της τάξης II μητρικής προέλευσης και των καθ' ἑξιν αποβολών (7).

HLA-C και HLA-G σε ζευγάρια

Η δράση των φυσικών φονικών κύτταρων (NK) πιστεύεται ότι τροποποιείται από συγκεκριμένες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ειδικών υποδοχέων στα NK κύτταρα και HLA-C ή HLA-G, τα οποία είναι τα μόνα HLA γονίδια που κωδικοποιούνται στην τροφοβλάστη. Από τις διάφορες ετερογενείς έως τώρα μελέτες, προκύπτει ότι υπάρχει μία ασθενής συσχέτιση των HLA-G με τις καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Αντι- ΗΥ αντισώματα

Τα αντισώματα αυτά κατευθύνονται εναντίον αντιγόνων ελάσσονος ιστοσυμβατότητας τα οποία εκφράζονται σε όλα τα εμπύρηννα ανδρικά κύτταρα. Η ανεύρεση αντι- ΗΥ αντισωμάτων στον ορό γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές μπορεί να παρουσιάζει μία αρνητική προγνωστική επίδραση (158).

Αντιπυρηνικά Αντισώματα (ANA)

Τα αντιπυρηνικά αντισώματα κατευθύνονται έναντι ποικίλων συστατικών του κυτταρικού πυρήνα και ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Έχει ανευρεθεί αυξημένη επίπτωση των ANA σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (159, 160), συγκριτικά με πληθυσμούς ελέγχου. Επίσης, έχει καταγραφεί υψηλότερη συχνότητα αποβολών συγκριτικά με γυναίκες ANA αρνητικές. Ωστόσο, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί η παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ της παρουσίας των ANA και των καθ' ἑξιν αποβολών (159).

Κύτταρα – Φυσικοί Φονείς (NK)

Η διαταραχή του ανοσιακού μηχανισμού που λαμβάνει χώρα στην εμβρυομητρική μονάδα μπορεί να εμπλέκει και την αυξημένη δραστηριότητα των φυσικών φονικών κυττάρων. Πιθανώς, τα NK κύτταρα ρυθμίζουν τη διείσδυση και ανάπτυξη της τροφοβλάστης και του πλακούντα και ελέγχουν την τοπική ανοσοτροποποίηση. Ωστόσο, μέχρι σήμερα έχει προκύψει μόνο μία ασθενής συσχέτιση μεταξύ των NK κυττάρων με τις καθ' ἑξιν αποβολές. Αυτό ισχύει για τα NK κύτταρα που υπάρχουν τόσο στο περιφερειακό αίμα όσο και στις ενδομήτριες βιοψίες. Επιπλέον, φαίνεται ότι δεν υπάρχει δυνατότητα πρόγνωσης για τις επόμενες κηήσεις (7).

Αντισπερματικά αντισώματα

Τα αντισπερματικά αντισώματα έχουν περιγραφεί σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, αλλά τα αποτελέσματα διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες μελέτες και επομένως η συσχέτιση παραμένει ασαφής (7).

Ανδρικοί παράγοντες

Μέχρι πρόσφατα, οι καθ' ἑξιν αποβολές θεωρούνταν ένα ιατρικό ζήτημα που περιοριζόταν αποκλειστικά στις αιτίες του γυναικείου παράγοντα. Οι πιθανοί ανδρικοί παράγοντες δεν έχουν μελετηθεί στον ίδιο βαθμό. Το βασικό ερώτημα, λοιπόν, που τίθεται είναι εάν η ποιότητα των αρσενικών γαμετών διαδραματίζει κάποιο ρόλο στις καθ' ἑξιν αποβολές.

Παράγοντες που ανευρίσκονται στη συμβατική ανάλυση σπέρματος

Το σπέρμα από άντρες με ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών στο ζευγάρι, εμφανίζει σημαντικά μειωμένη βιωσιμότητα, φυσιολογική μορφολογία, συνολική προωθητική κινητικότητα και υψηλότερη μέση ποσοστιαία αναλογία συγκριτικά με πληθυσμούς ελέγχου (161). Παίρνοντας υπόψη ότι η ποιότητα του σπέρματος επηρεάζεται από αρκετούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, ναρκωτικά, αλλά και από την επαγγελματική έκθεση, προτάθηκε ότι σε ζευγάρια με καθ' ἑξιν αποβολές θα πρέπει να ελέγχονται και οι ανδρικοί παράγοντες(162). Βρέθηκε, λοιπόν, ότι ο κίνδυνος για καθ' ἑξιν αποβολές ήταν σημαντικά αυξημένος όταν υπήρχε έκθεση σε καπνό, αλκοόλ και επαγγελματική έκθεση (161).

Πολλοί παράγοντες στη συμβατική ανάλυση σπέρματος έχουν αναλυθεί, αλλά δεν κατέστη εφικτό κάποιος από αυτούς να ταυτοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας για πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών. Τέτοιοι παράγοντες με αντικρουόμενα ευρήματα στις διάφορες μελέτες είναι ο όγκος του σπέρματος και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων, το ποσοστό των κινητών σπερματοζωαρίων και το ποσοστό της φυσιολογικής τους μορφολογίας, η συγκέντρωση και η κινητικότητα του σπέρματος (163,164). Τελικά δεν έχει αναδειχθεί μία σαφής συσχέτιση στα ευρήματα της συμβατικής ανάλυσης σπέρματος (7).

Γενετικές βλάβες των σπερματοζωαρίων

Οι γενετικοί παράγοντες του σπέρματος ποικίλουν. Αφορούν τις διαγραφές του Y χρωμοσώματος, την ακεραιότητα της χρωματίνης και τις βλάβες του DNA. Όσον αφορά τις χρωμοσωμικές ανωμαλίες και τις μικροδιαγραφές του Y χρωμοσώματος, δεν αναδείχθηκε κάποια συσχέτισή τους με τις καθ' ἑξιν αποβολές. Από την άλλη πλευρά, αρκετές μελέτες ανέφεραν ως συστηματικό εύρημα τον κατακερματισμό του DNA (163, 164). Έχει διαπιστωθεί σημαντική αύξηση στη συχνότητα αποβολών σε άντρες με έντονη βλάβη του σπερματικού DNA. Επίσης, έχει καταγραφεί ότι ο κατακερματισμός του σπερματικού DNA είχε

αρνητική επίδραση στα κλινικά αποτελέσματα σχετικά με την κύηση και την αποβολή (165, 166).

Η βασική αιτία βλάβης του DNA είναι το οξειδωτικό στρες, το οποίο φαίνεται ότι επιδεινώνεται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την παχυσαρκία, την υπερβολική άσκηση και κάποιες περιβαλλοντικές τοξίνες (167). Με τη σειρά του ο κατακερματισμός του σπερματικού DNA προκαλεί ουσιαστικές επιπτώσεις στην εμβρυογένεση, στην εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη (168). Η γονιμοποίηση ενός ωαρίου από ένα κατεστραμμένο σπερματοζώαριο μπορεί να προκαλέσει αύξηση της καταστροφής του DNA στο εμβρυϊκό γενετικό υλικό. Αυτό θα μπορούσε να εκδηλωθεί είτε ως θανατηφόρο αποτέλεσμα σε ένα έμβρυο είτε ως μία παιδική ασθένεια, εάν τα γενετικά λάθη δεν είναι θανατηφόρα (169). Αυτού του είδους οι βλάβες συμβαίνουν σε έμβρυα με φυσιολογικό αριθμό και μορφολογία χρωμοσωμάτων και με αυτό τον τρόπο πιθανώς να συμβάλουν σε ανεξήγητες καθ' έξιν αποβολές.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες και τρόπος ζωής

Επαγγελματικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η έκθεση σε συγκεκριμένους επαγγελματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποβολής σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Τέτοιοι παράγοντες είναι: τα βαρέα μέταλλα, η έλλειψη ιχνοστοιχείων (170) και τα παρασιτοκτόνα (171). Επίσης, έχει αναδειχθεί ότι η έκθεση σε οργανικούς διαλύτες (172) και αναισθητικά αέρια (173) ενέχει αυξημένο κίνδυνο για πρόκληση σποραδικών αποβολών. Επιπλέον, η υψηλής έντασης επαγγελματική δραστηριότητα έχει ενοχοποιηθεί ότι προκαλεί αυξημένο κίνδυνο αποβολών (174).

Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει ισχυρή συσχέτιση με δυσμενή μαιευτικά και νεογνικά αποτελέσματα, ανάμεσα στα οποία περιλαμβάνονται ο πρόωρος τοκετός, ο εμβρυϊκός θάνατος, το χαμηλό βάρος γέννησης και οι συγγενείς ανωμαλίες. Ο συμβολή του καπνίσματος σε καθ' έξιν αποβολές δεν είναι αποσαφηνισμένος. Η σχετική έρευνα δεν έχει καταφέρει να αναδείξει συσχέτιση του καπνίσματος της γυναίκας με τις καθ' έξιν αποβολές (174), ενώ έχει αναδειχθεί η συσχέτιση του παθητικού καπνίσματος με τις καθ' έξιν αποβολές (175) και του καπνίσματος του πατέρα με την πρόκληση σποραδικών αποβολών (176).

Κατανάλωση αλκοόλ

Έχει πιθανολογηθεί ότι η κατανάλωση αλκοόλ στη διάρκεια της κύησης αυξάνει τον κίνδυνο για αποβολή. Έχει φανεί, μάλιστα, ότι η συσχέτιση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη. Δεν υπάρχουν, όμως, μέχρι σήμερα δεδομένα σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην πρόγνωση των ζευγαριών με καθ' ἑξιν αποβολές. Συνολικά, η κατανάλωση αλκοόλ είναι ασθενής παράγοντας κινδύνου για μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές, συμπεριλαμβάνοντας και την αποβολή (7).

Λήψη καφεΐνης

Στη βιβλιογραφία έχει καταγραφεί μία δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της λήψης καφεΐνης και των όψιμων αποβολών. Μόνο μία αναδρομική μελέτη έχει περιγράψει μία σημαντική και δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της λήψης καφεΐνης πριν και στην αρχή της κύησης με τις καθ' ἑξιν αποβολές (177). Συνολικά, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για το εάν η λήψη καφεΐνης είναι παράγοντας κινδύνου για καθ' ἑξιν αποβολές.

Σωματικό Βάρος

Η παχυσαρκία ($BMI >30 \text{ kg/m}^2$) έχει μία σημαντική επίδραση στην αναπαραγωγική υγεία της γυναίκας και σχετίζεται με υπογονιμότητα, μαιευτικές επιπλοκές και αποβολές. Έχει αναφερθεί μία μεγαλύτερη επίπτωση των καθ' ἑξιν αποβολών σε παχύσαρκες γυναίκες (178) και αντίστροφα μία μεγαλύτερη συχνότητα αποβολής στις παχύσαρκες γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (179). Συμπερασματικά, η μητρική παχυσαρκία είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Το μειωμένο σωματικό βάρος ($BMI <18.5 \text{ kg/m}^2$) βρέθηκε ότι συσχετίζεται σημαντικά με τις σποραδικές τυχαίες αποβολές πρώτου τριμήνου (180). Τα δεδομένα, όμως, που υπάρχουν για τη συσχέτιση του χαμηλού σωματικού βάρους με τις καθ' ἑξιν αποβολές είναι ελάχιστα και δεν μπορεί να υποστηριχτεί αυξημένος κίνδυνος για τις ελλιποβαρείς γυναίκες (7).

Νέες εξελίξεις και θεωρίες για τους παθογενετικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στις καθ' έξιν αποβολές

Στην πρόσφατη ερευνητική προσπάθεια συγκαταλέγονται αρκετές καινοτόμες μελέτες, οι οποίες είτε προσπαθούν να περιγράψουν ολοκληρωμένα τους παθογενετικούς μηχανισμούς που λαμβάνουν χώρα πίσω από τους διάφορους παράγοντες κινδύνου των καθ' έξιν αποβολών, είτε προσπαθούν να ενιαιοποιήσουν την αντίληψη για τους αιτιολογικούς παράγοντες των καθ' έξιν αποβολών. Οι περισσότερες από αυτές τις προσπάθειες στηρίζονται στη διερεύνηση της μοριακής βιολογίας, στην ανάλυση του DNA και στο σύνθετο ρόλο που διαδραματίζουν μία μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνών (181).

Η αντίληψη του «Πρωτεϊνώματος»

Το πρωτεϊνώμα είναι όλη η σειρά πρωτεϊνών που μπορούν να εκφραστούν από ένα γονιδίωμα, έναν οργανισμό, έναν ιστό ή ένα κύτταρο σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Η ανάλυση του πρωτεϊνώματος είναι χρήσιμο εργαλείο στην αναγνώριση της τροποποιημένης πρωτεϊνικής έκφρασης στην παθογένεση των ασθενειών (182).

Μέσα από αυτή την ανάλυση μπορεί να ανακαλυφθούν όχι μόνο οι πρωτεΐνες που διαδραματίζουν ρόλο στη φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη, αλλά και οι τροποποιημένες μορφές τους που πιθανώς εμπλέκονται στην πρόκληση των καθ' έξιν αποβολών. Πολύ περισσότερο θα μπορούσε να καταγραφεί η διαταραχή ολόκληρης της αλυσίδας έκφρασης και δράσης των τροποποιημένων πρωτεϊνών. Η θεωρία αυτή, αν αποδειχτεί, πιθανώς να αναδείξει την αιτιολογική συσχέτιση ορισμένων γνωστών ή και άγνωστων προς το παρόν παραγόντων κινδύνου για τις καθ' έξιν αποβολές. Θα μπορούσε επίσης να συνδέσει διάφορους παράγοντες κινδύνου μέσω κοινών πρωτεϊνικών παθογενετικών μηχανισμών.

Η μεθυλίωση του DNA

Η μεθυλίωση του DNA είναι η διαδικασία κατά την οποία διάφορες μεθυλομάδες προστίθενται στο μόριο του DNA. Η μεθυλίωση μπορεί να τροποποιήσει τη δραστηριότητα ενός τμήματος του DNA χωρίς να μεταβάλει την αλληλουχία των βάσεων στην αλυσίδα του. Η περισσότερο γνωστή διαδικασία μεθυλίωσης του DNA είναι η προσθήκη της μεθυλομάδας στον πέμπτο άνθρακα της κυτοσίνης με αποτέλεσμα τη δημιουργία της μεθυλκυτοσίνης, που είναι άτυπα γνωστή ως η

«Πέμπτη βάση του DNA». Όταν η μεθυλίωση εντοπίζεται σε ένα γονιδιακό εκκινητή, συνήθως εμποδίζει τη μεταγραφή του.

Η μεθυλίωση του DNA είναι από τους βασικούς μηχανισμούς τροποποίησης του γενετικού υλικού και παίζει ένα σημαντικό ρόλο στην εμβρυϊκή εμφύτευση και ανάπτυξη (183). Η ανώμαλη μεθυλίωση του DNA σχετίζεται με αποβολή, προεκλαμψία, ανώμαλη εμβρυϊκή ανάπτυξη και συγγενείς ανωμαλίες (184).

Ανάμεσα στις εκατοντάδες διαφορετικές περιοχές μεθυλίωσης του DNA σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, έχουν ανευρεθεί περιοχές που τροποποιούν συγκεκριμένους παράγοντες μεταγραφής. Οι παράγοντες μεταγραφής οδηγούν με τη σειρά τους σε αυξομειώσεις των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) και των ιντερλευκινών, ανάλογα με το ποσοστό μεθυλίωσης των γονιδίων τους. Το αποτέλεσμα είναι η τροποποιημένη ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων. Η όλη διαδικασία καταλήγει σε ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης της μητέρας με αποτέλεσμα την «ανοσοκαταστολή» και την παραμονή της κύησης. Εναλλακτικά, η διαταραχή της όλης διαδικασίας θα είχε ως αποτέλεσμα την αποτυχία της ανοσιακής ανοχής και την πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών (185).

Καινοτόμα γονίδια και μεταλλάξεις

Αμέτρητα γονίδια εμπλέκονται στη διασφάλιση της επιτυχούς αναπαραγωγικής διαδικασίας. Επομένως, οι μεταλλάξεις τους θα μπορούσαν να είναι η αιτιολογία σε μοριακό επίπεδο για πιθανούς φαινοτύπους σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (186). Οι παραλλαγές των γονιδίων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές σχετίζονται με βιολογικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην προσκόλληση των κυττάρων, στην αλληλεπίδραση τροφοβλάστης και ενδομητρίου, στο μηχανισμό της πήξης, στη διαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας, στην αγγειογένεση, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην τροποποίηση του ανοσιακού μηχανισμού (187). Επίσης, έχει αναφερθεί η συσχέτιση των καθ' ἑξιν αποβολών με πολυμορφισμούς του γονιδίου που κωδικοποιεί τη συνθετάση (eNOS) του νιτρικού οξέος. Η πρωτεΐνη αυτή έχει μία μεγάλη ποικιλία ρυθμιστικών λειτουργιών στην αναπαραγωγή, όπως η λειτουργία των σαλπίνγων, η ωοθυλακιορρηξία, η διείσδυση και διαφοροποίηση της τροφοβλάστης, η εμφύτευση της βλαστοκύστης, η εγκατάσταση του συστήματος της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας και η ρύθμιση της αιματικής κυκλοφορίας της μήτρας (188).

Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι υπάρχουν ακόμα πολλά περιθώρια αλλά και απαιτήσεις ανίχνευσης πιθανών μεταλλάξεων και πολυμορφισμών που εμπλέκονται στη σύλληψη, στην εμφύτευση, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και τελικά στην αναπαραγωγή. Οι διαταραχές αυτές, πιθανώς, να συσχετίζονται με κίνδυνο για πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών.

Ο ρόλος του μικρο-RNA

Το μικρο-RNA (miRNA) είναι ένα μικρό μόριο (21-24 νουκλεοτίδια), το οποίο δεν κωδικοποιείται και δρα στη διακοπή της μετάφρασης του RNA. Τα μικρο-RNA λειτουργούν συνδεδεμένα στα μόρια του mRNA με αποτέλεσμα τα μόρια του mRNA να «σιωπούν» μέσω διάφορων διαδικασιών (189). Περισσότερα από 1.500 μικρο-RNA στοχεύουν περισσότερα από 5.000 γονίδια, τα οποία πιθανώς ρυθμίζουν την κύηση. Έχει βρεθεί ότι γονιδιακοί πολυμορφισμοί των μικρο-RNA είναι παρόντες σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Τα περισσότερα από αυτά ρυθμίζουν ή επηρεάζουν τη φυσιολογική κυτταρική απόπτωση, την επιβίωση των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων και την προώθηση της κυτταρικής ανάπτυξης (190). Επομένως, πολυμορφισμοί των μικρο-RNA ίσως εμπλέκονται στις καθ' ἑξιν αποβολές (191).

Η φθαρτοποίηση του ενδομητρίου και ο έλεγχος της εμφύτευσης

Ο μηχανισμός των αλλαγών του ενδομητρίου στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου και στην πρώιμη κύηση, δηλαδή στη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου, δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Τα κύτταρα του ενδομητρίου φαίνεται ότι σχηματίζουν ένα «σημείο ελέγχου» για την ποιότητα του ενδομητρίου, με αποτέλεσμα τη διαδικασία της εμφύτευσης για τα φυσιολογικά έμβρυα και την ταχύτατη απόπτωση του ενδομητρίου (εμμηνορρυσία) για τα ανώμαλα έμβρυα (192).

Το πρότυπο αυτό υποστηρίζει ότι η μεγάλη συχνότητα εμβρυϊκών ανευπλοϊδειών, άλλων μεταλλάξεων και μωσαϊκισμών, μαζί με τις κυκλικές αλλαγές του ενδομητρίου δίνει τη δυνατότητα να δημιουργηθούν πολλαπλά σημεία «ποιοτικού ελέγχου» στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, ώστε να περιορίσει την άσκοπη σπατάλη δυνάμεων του μητρικού οργανισμού. Πρόσφατες παρατηρήσεις έχουν προτείνει ότι σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, η ανώμαλη φθαρτοποίηση θα μπορούσε να καταστήσει το ενδομήτριο υπερβολικά ανεκτικό στην εμφύτευση, αλλά χωρίς την ικανότητα να διατηρήσει την κύηση (193).

Χρόνια Ενδομητρίτιδα και ο ρόλος της στην πρόκληση παθολογικών καταστάσεων – Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Εισαγωγή

Εδώ και σχεδόν ένα αιώνα και με βάση την εργασία του Henry Tissier το 1900, υπήρχε ομοφωνία ότι η υγιής ενδομήτρια κοιλότητα είναι στείρα μικροοργανισμών (194). Σε αντίθεση πάντως με τη συμβατική γνώση ότι το ανθρώπινο ενδομήτριο είναι ένας στείρος ιστός, αρκετές πρόσφατες μελέτες προτείνουν την ενδομήτρια παρουσία αυτοχθόνων πληθυσμών μικροοργανισμών, χρησιμοποιώντας τις σύγχρονες τεχνολογίες ανάλυσης του μικροβιώματος. Αυτοί οι πληθυσμοί φτάνουν μόνο σε ένα 30% συμφωνίας με τους αντίστοιχους του κόλπου και του ενδοτραχήλου (195).

Οι μικροβιακές κοινότητες στο ανώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας δεν έχουν καθοριστεί ολοκληρωμένα τόσο στις υγιείς γυναίκες όσο και στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις (196). Επίσης, είναι γνωστό ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες το κυκλικό ενδομήτριο κατοικείται από ένα μεγάλο φάσμα ανοσιακών κυττάρων, στα οποία περιλαμβάνονται μακροφάγα, κύτταρα – φυσικοί φονείς και διάφοροι τύποι Τ λεμφοκυττάρων. Η σύσταση και η πυκνότητα αυτών των κυττάρων ποικίλει περιοδικά στη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Αυτή η χρονικά καθορισμένη διακύμανση πιστεύεται ότι διαδραματίζει ρόλο στην ανακατασκευή του ιστού που απαιτείται για να διατηρηθεί η υποδεκτικότητα του ενδομητρίου (197).

Με βάση τις παραπάνω σκέψεις υπάρχουν επιστημονικές μελέτες που προτείνουν ότι μία κατάσταση υποκλινικής ενδομητρίτιδας είναι πιο κοινή παθολογική κατάσταση απ' ό,τι γενικά αναμενόταν (198). Η κατάσταση αυτή έχει επικρατήσει να ονομάζεται από την επιστημονική κοινότητα χρόνια ενδομητρίτιδα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων χρόνιας ενδομητρίτιδας δεν παράγει κάποια κλινική συμπτωματολογία και η επίπτωση στο γενικό πληθυσμό παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάμεσα στις διάφορες μελέτες (199), ενώ υπάρχουν παραλλαγές στα ποσοστά της επίπτωσης ανάλογα με τις διάφορες σχετιζόμενες παθήσεις.

Ορισμός

Η ενδομητρίτιδα είναι μία μολυσματική και φλεγμονώδης διαταραχή του ενδομητρίου. Η ενδομητρίτιδα κατατάσσεται ιστολογικά σε δύο κατηγορίες (200). Η πρώτη είναι η οξεία ενδομητρίτιδα που χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό μικροαποστημάτων, εισβολή των ουδετερόφιλων στο επιφανειακό επιθήλιο του

ενδομητρίου, στις αδενικές κοιλότητες και στην ενδομήτρια κοιλότητα. Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών έδειξαν ότι η οξεία ενδομητρίτιδα δεν σχετίζεται με μειωμένες γεννήσεις ή αυξημένη υπογονιμότητα, αλλά κυρίως με πυελικό άλγος και οξεία φλεγμονώδη νόσο της πυέλου (201). Από την άλλη πλευρά βρίσκεται η χρόνια ενδομητρίτιδα, τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της οποίας είναι η επιφανειακή οιδηματώδης αλλαγή του ενδομητρίου, η αυξημένη πυκνότητα των στρωματικών κυττάρων, η δυσανάλογη ωρίμανση μεταξύ του επιθηλίου και του στρώματος και η διήθηση από ενδομητρικά στρωματικά πλασματοκύτταρα (200, 202). Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτά και συστηματοποιημένα κριτήρια διάγνωσης, όπως επίσης και κοινά αποδεκτός ορισμός για τη χρόνια ενδομητρίτιδα (203, 204).

Σε ευθεία αντίθεση με την οξεία ενδομητρίτιδα, η οποία εκδηλώνεται με πυρετό, κοιλιακό άλγος και κολπική υπερέκκριση, τα συμπτώματα της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι ανεπαίσθητα και απαρατήρητα, όπως πυελική δυσφορία, περιστασιακή σταγονοειδής κολπική αιμόρροια και κολπική λευκόρροια (202). Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι μία για καιρό παραμελημένη γυναικολογική πάθηση, για την οποία πρόσφατες μελέτες ρίχνουν νέο φως, καθώς υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον που εστιάζεται στην πιθανή συσχέτισή της με την αναπαραγωγική αποτυχία (205).

Οι μικροοργανισμοί στη χρόνια ενδομητρίτιδα

Η κύρια αιτία της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι η μικροβιακή μόλυνση της ενδομήτριας κοιλότητας. Στη διεθνή βιβλιογραφία, πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την ανεύρεση και καταγραφή των μικροοργανισμών στο ενδομήτριο, χρησιμοποιώντας τόσο τις παραδοσιακές μεθόδους των καλλιέργειών όσο και τις πιο σύγχρονες των μοριακών τεχνικών για την ανακάλυψη του μικροβιώματος (206).

Σε γυναίκες με άθικτο τον παρθενικό υμένα παρατηρήθηκαν μικρόβια όπως τα υποχρεωτικά αναερόβια *Jonquetella* και *Fusobacterium*. Στις γυναίκες αυτές τα διάφορα είδη λακτοβάκιλλων αποτελούσαν μόνο το 10% του συνόλου (196). Αντίθετα, σε όλες τις υπόλοιπες γυναίκες κυριαρχούσαν τα είδη των λακτοβάκιλλων παράλληλα με μεγάλη ανάπτυξη των αναερόβιων *Gardnerella vaginalis*, *Veillonella*, *Prevotella* και *Sneathia*. Ανιχνεύθηκαν και άλλα μικρόβια με μικρότερη επίπτωση, αλλά μεγαλύτερη επίπτωση συγκριτικά με τον ενδοτράχηλο, όπως *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Ralstonia*, *Corynebacterium*, *Kocuria* και οικογένειες των *Corynebacteriales* και *Clostridiales*. Αντίθετα τα μυκοπλάσματα και τα ουρεοπλάσματα σπάνια ανιχνεύθηκαν σε αντίθεση με τον ενδοτράχηλο (196).

Επίσης, έχουν ανιχνευθεί και ενδομήτρια μικρόβια που περισσότερο συσχετίζονται με συγκεκριμένες παθήσεις. Στην ενδομήτρια υπερπλασία και στον καρκίνο του ενδομητρίου ανιχνεύθηκαν περισσότερο συχνά: *Anaerostipes*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Ruminococcus*, *Anaerotruncus*, *Atopobium*, *Bacteroides* και *Porphyromonas* (207). Στις γυναίκες με καθ'έξιν αποβολές και επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης ανιχνεύθηκαν: *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* και λοιμώξεις ιογενούς αιτιολογίας, (208, 209, 210, 211). Σε κάποιες αναπτυσσόμενες χώρες το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης είναι ένας μικροοργανισμός που προκαλεί χρόνια κοκκιωματώδη ενδομητρίτιδα, που χαρακτηρίζεται από ανεπαρκώς ανεπτυγμένο κοκκίωμα με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις (212).

Λόγω του μεγάλου αριθμού και της ποικιλίας όλων των ως άνω μικροοργανισμών, είναι εκ των πραγμάτων δύσκολο να αποδείξουμε τη σημαντικότητα του καθενός ή ακόμα και την πιθανή συνεργατικότητα τους για την πρόκληση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Πόσο μάλλον για την πρόκληση συγκεκριμένων κλινικών καταστάσεων και παθήσεων. Για το λόγο αυτό η εκτίμηση ότι σε γυναίκες με προβλήματα υπογονιμότητας διαδραματίζει μεγαλύτερο ρόλο η αφθονία των λακτοβάκιλλων παρά η ύπαρξη κάποιου συγκεκριμένου μικροβίου, πιθανώς να είναι ουσιαστική για τη συνέχεια των ερευνών. Έτσι φαίνεται ότι ένα μη-κυριαρχούμενο από λακτοβάκιλλους ενδομήτριο μικροβίωμα (<90%) σχετίζεται με δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα σε σύγκριση με γυναίκες στις οποίες το ενδομήτριο μικροβίωμα κυριαρχείται από λακτοβάκιλλους σε ποσοστό >90% (213).

Παθοφυσιολογία της φλεγμονής στη χρόνια ενδομητρίτιδα

Αρκετοί παράγοντες κινδύνου έχουν προταθεί σε σχέση με την πρόκληση της ενδομητρίτιδας. Ανάμεσα σε αυτούς συγκαταλέγονται η χρήση ενδομητρίων σπειραμάτων, η κατακράτηση στοιχείων της κύησης, η πολυτοκία, και τα περιστατικά οξείας ενδομητρίτιδας. Έχει προταθεί ότι οι ανιόντες μικροοργανισμοί από το κατώτερο γεννητικό σύστημα θα μπορούσαν να εποικίσουν την κοιλότητα της μήτρας. Ωστόσο, οι μηχανισμοί του ξενιστή αναμένεται να εμποδίσουν τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή των μικροοργανισμών. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την τραχηλική βλέννη, το ενδομητρικό επιθήλιο με τα ανοσιακά κυτταρικά (ουδετερόφιλα, μακροφάγα, φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα) και τα στοιχεία του ενδογενούς ανοσιακού συστήματος, όπως τα φυσικά αντιμικροβιακά πεπτιδία. Μία κατάλληλη και ισορροπημένη φλεγμονώδης απάντηση παίζει κυρίαρχο ρόλο στην εκρίζωση των μικροβιακών εισβολών.

Στο φυσιολογικό ενδομήτριο τα Β λεμφοκύτταρα αντιστοιχούν σε λιγότερο από 1% του συνολικού λευκοκυτταρικού πληθυσμού. Τα ενδομητρικά Β λεμφοκύτταρα ανευρίσκονται κυρίως στη βασική στοιβάδα ως κεντρικά κύτταρα σε μία μοναδική λεμφοκυτταρική συνάθροιση, περιβαλλόμενα από Τ λεμφοκύτταρα και μακροφάγα (214). Αντίθετα, στη χρόνια ενδομητρίτιδα ένας μεγάλος αριθμός Β λεμφοκυττάρων εισχωρούν τόσο στη λειτουργική όσο και στη βασική στοιβάδα του ενδομητρίου. Αυτός ο υπερπληθυσμός των Β κυττάρων συσσωρεύεται στο ενδομητρικό στρώμα, παραβιάζει το αδενικό επιθήλιο και διεισδύει βαθύτερα στις αδενικές κοιλότητες (215). Επιπρόσθετα, το εκκριτικό ενδομήτριο με χρόνια ενδομητρίτιδα περιέχει ένα μεγαλύτερο ποσοστό φυσικών φονικών (NK) κυττάρων σε σύγκριση με αυτό χωρίς ενδομητρίτιδα παράλληλα με την αύξηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν μία τροποποιημένη λευκοκυτταρική σύνθεση σε αυτή την πάθηση (216).

Στη χρόνια ενδομητρίτιδα τα ενδοθηλιακά και επιθηλιακά κύτταρα του ενδομητρίου εκφράζουν ασυνήθιστα πολλά συνδετικά μόρια και χημοκίνες που εμπλέκονται στην εξαγγείωση και μετανάστευση των Β κυττάρων. Αυτά τα φλεγμονώδη μόρια εισάγονται στα κύτταρα του ενδομητρίου από μικροβιακά αντιγόνα (215). Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν ότι η μικροβιακή λοίμωξη της ενδομητρικής κοιλότητας πυροδοτεί μία ασυνήθιστη ανοσιακή απάντηση του ενδομητρίου. Αυτή η ανώμαλη ανοσιακή απάντηση παρέχει ένα κατάλληλο μικροπεριβάλλον για τη στρατολόγηση κυκλοφορούντων Β κυττάρων στο στρώμα του ενδομητρίου και την εισχώρηση αυτών των λεμφοκυττάρων στις αδενικές περιοχές. Θα μπορούσε επίσης, ένα μέρος των στρατολογημένων Β κυττάρων να διαφοροποιηθεί σε στρωματικά πλασματοκύτταρα (205).

Παρόμοια με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, η ιντερευκίνη-1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α) είναι αυξημένα στην ενδομητρική κοιλότητα ασθενών με χρόνια ενδομητρίτιδα (217). Η έκθεση στον TNF-α είναι γνωστό ότι προκαλεί τη σύνθεση των οιστρογόνων στα αδενικά κύτταρα του ενδομητρίου, το οποίο πιθανώς συμβαδίζει με την ανεύρεση των μικροπολυπόδων στην υστεροσκοπική εικόνα του ενδομητρίου (218). Τα ενδομητρικά στρωματικά πλασματοκύτταρα στη χρόνια ενδομητρίτιδα εκφράζουν μεγάλα επίπεδα ανοσοσφαιρινών, αλλά πολύ σπάνια η τοπική ανοσοαπάντηση στη χρόνια ενδομητρίτιδα αναπτύσσεται σε συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Οι τιμές των λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και η θερμοκρασία του σώματος παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα (219).

Επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας

Η καταγεγραμμένη επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κυμαίνεται από 8% έως 72% (220, 222). Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που υπεβλήθησαν σε υστεροσκόπηση και ενδομήτρια βιοψία, χρησιμοποιώντας τις βέλτιστες μεθόδους διάγνωσης, ανέρχεται στο 24,4% (226).

Πιθανές καταστάσεις που προκαλούνται από τη χρόνια ενδομητρίτιδα

A) Ανώμαλες αιμορραγίες από τη μήτρα

Υπάρχουν αρκετές μελέτες στη βιβλιογραφία που συσχετίζουν τη χρόνια ενδομητρίτιδα με τις ανώμαλες ενδομήτριες αιμορραγίες (220, 221, 222). Η λοίμωξη του αναπαραγωγικού συστήματος είναι συνήθως μία υποεκτιμώμενη, αλλά σχετικά κοινή αιτία αιμορραγίας από το αναπαραγωγικό σύστημα. Η αιμορραγία μετά τη σεξουαλική επαφή, η μηνορραγία και η μητρορραγία είναι πιθανόν συμπτώματα σχετιζόμενα με λοιμώξεις (223).

Η χρόνια ενδομητρίτιδα μπορεί να διαγνωσθεί όταν διενεργηθεί ενδομήτρια βιοψία για την εκτίμηση της ενδομήτριας αιμορραγίας (224). Σε μία μελέτη, το κύριο σύμπτωμα κλινικά σε γυναίκες με διαπιστωμένη χρόνια ενδομητρίτιδα ήταν η κοιλιακή αιμορραγία στο 94% (202). Από την άλλη, έχουν υπάρξει πολλές μελέτες που υπολογίζουν την επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε γυναίκες με ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία από 12% έως και 56,9% (225, 226, 227).

Ταυτόχρονα αποκαλύπτονται και άλλα στοιχεία σχετικά με την ποικιλία των διαταραχών που πιθανόν να δημιουργεί η χρόνια ενδομητρίτιδα και ότι μάλιστα αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με το διαφορετικό φορτίο μικροοργανισμών που φέρει η κάθε γυναίκα. Έχουν ανιχνευθεί, για παράδειγμα, διακριτά μικροβιακά προφίλ στο ενδομήτριο γυναικών που πάσχουν από δυσλειτουργική αιμορραγία και δυσμηνόρροια. Αυτό έχει ως επακόλουθο τη σκέψη ότι οι ενδομήτριοι οργανισμοί συνεισφέρουν και μάλιστα με διαφορετικό τρόπο στην κλινική συμπτωματολογία (196).

Από την άλλη μεριά υπάρχουν μελέτες που με τα συμπεράσματά τους στέκουν απέναντι στα παραπάνω δεδομένα. Πιστεύουν πως δεν μπορεί να στηριχθεί ο ισχυρισμός ότι η εποίκιση της ενδομήτριας κοιλότητας από μικροοργανισμούς συνεισφέρει στην υγεία της αιμόστασης (206). Επίσης, παρά το γεγονός ότι η

βλάβη που εμφανίζεται στη χρόνια ενδομητρίτιδα συσχετίζεται συχνά με μεσοκυκλική αιμορραγία, η κλινική σημασία της διάγνωσης δεν έχει ακόμη διεξοδικά εκτιμηθεί και αναλυθεί (228).

Β) Πάχυνση ενδομητρίου – Υπερπλασία - Καρκίνος

Ήδη υπάρχει η γνώση ότι συγκεκριμένα στελέχη ενός ιού, του HPV, αποτελούν τον αιτιολογικό παράγοντα για πολλά είδη καρκίνων στο ανθρώπινο σώμα, ανάμεσα σε άλλα και για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Εύλογα γεννιέται λοιπόν το ερώτημα, εάν και άλλοι μικροοργανισμοί ευθύνονται ή συνδέονται πιθανώς με την καρκινογένεση σε άλλους ιστούς. Ήδη έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι ο εποικισμός του ενδομητρίου με βακτήρια σχετιζόμενα με τη βακτηριακή κολπίτιδα προωθούν την καρκινογένεση μέσω παθοφυσιολογικών αλλαγών στο μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου που σχετίζονται με μικρόβια (206). Πρόσφατες μελέτες συνέκριναν το ενδομήτριο μικροβίωμα σε ασθενείς με καρκίνο και υπερπλασία του ενδομητρίου με το μικροβίωμα του ενδομητρίου σε ασθενείς με καλοήθεις παθήσεις της μήτρας (229). Πρόσθετα, έχουν αναφερθεί διαφορές ανάμεσα σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου με ή χωρίς χρόνια ενδομητρίτιδα (230).

Επιπλέον, έχει διατυπωθεί ότι σε γυναίκες με χρόνια ενδομητρίτιδα, η υπερπλασία του ενδομητρίου είναι η τρίτη σε συχνότητα ανευρισκόμενη παθολογική οντότητα (226) και ότι η συσχέτιση μεταξύ της υπερηχογραφικής πάχυνσης τους ενδομητρίου και της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ανώμαλη κολπική αιμορραγία είναι ιδιαίτερα υψηλή (231). Έχουν καταγραφεί και ακόμα πιο συγκεκριμένα ευρήματα, όπως η ανεύρεση συγκεκριμένων μικροβίων στο αναπαραγωγικό σύστημα γυναικών με υπερπλασία και καρκίνο του ενδομητρίου, τα οποία συγκριτικά διαφέρουν με τα ανευρισκόμενα μικρόβια σε ασθενείς με καλοήθεις παθήσεις, συστήνοντας ένα ρόλο της μόλυνσης και της φλεγμονής στην έναρξη του καρκίνου του ενδομητρίου (207).

Γ) Αναπαραγωγική αποτυχία

(καθ' ἑξιν αποβολές – υπογονιμότητα - επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης)

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η εμφύτευση αποτελεί μία φυσιολογική διαδικασία που περιλαμβάνει διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως λευκοκύτταρα, κυτοκίνες, χημοκίνες και άλλους ενδομήτριους παράγοντες. Όλα αυτά τα κύτταρα και μόρια διαδραματίζουν ένα ρόλο ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της ανοσοαπάντησης και την ανάπτυξη της τροφοβλάστης. Η παρουσία

της χρόνιας ενδομητρίτιδας μπορεί να τροποποιήσει την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου δημιουργώντας ένα ανεπαρκές μικροπεριβάλλον που παρεμβάλλεται στη φυσιολογική εμφύτευση.

Πρόσφατα δεδομένα προτείνουν ότι το ένα τρίτο των υπογόνιμων γυναικών με ενδομητρίτιδα εκφράζουν υψηλά επίπεδα των υποδοχέων των οιστρογόνων, της προγεστερόνης και του πυρηνικού δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού στα κύτταρα του επιθηλίου και του στρώματος (227). Τα ευρήματα αυτά, μαζί με την αυξημένη έκφραση των γονιδίων αντι-απόπτωσης, υποδεικνύουν την παρουσία μιας φαινοτυπικής αλλαγής όσον αφορά τη συνέχιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στην εκκριτική φάση (232).

Η χρόνια ενδομητρίτιδα, επίσης, μεταβάλλει τη συστατικότητα της μήτρας τόσο στην περιωθηλακιορρηκτική όσο και στη μεσοωχρινική φάση (233). Αναστρέφεται δηλαδή η φυσιολογική παλίνδρομος σύσπαση της μήτρας, που υπό κανονικές συνθήκες συμβάλλει στην άνοδο των σπερματοζωαρίων προς τις σάλπιγγες (234). Αυτή η τροποποιημένη ικανότητα σύσπασης της μήτρας θα μπορούσε σε ένα βαθμό να επιδεινώσει την υπογονιμότητα και να οδηγήσει σε κάποια από τα συμπτώματα που έχουν οι γυναίκες με χρόνια ενδομητρίτιδα, όπως το πυελικό άλγος και η δυσμηνόρροια.

Γ1) Επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υπογονιμότητα και στις επαναλαμβανόμενες αποτυχιές εμφύτευσης

Ήδη από το 1978 έχει αναφερθεί η πιθανή συμβολή της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υπογονιμότητα (235). Ωστόσο, ακόμη και σήμερα η επίδραση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην εμφύτευση είναι αμφιλεγόμενη. Το μεγαλύτερο τμήμα των μελετών πάνω στην επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υπογονιμότητα, αφορά ζευγάρια με επαναλαμβανόμενες αποτυχιές εμφύτευσης (recurrent implantation failure – RIF) μετά από προσπάθεια εξωσωματικής (in vitro fertilization – IVF). Οι σημαντικότερες μελέτες, λοιπόν, καταγράφουν την επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υπογονιμότητα από 14% έως 57,5% (210, 236, 237). Η σημαντική απόκλιση των υπαρχόντων δεδομένων θα μπορούσε να αποδοθεί στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν από τις μελέτες για τις επαναλαμβανόμενες αποτυχιές εμφύτευσης και τη χρόνια ενδομητρίτιδα, καθώς και από το διαφορετικό επίπεδο εμπειρίας των γιατρών μεταξύ των διαφόρων κέντρων.

Παρόλα αυτά, οι παραπάνω μελέτες συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα έχει μία αρνητική επίδραση στην υποδεκτικότητα του ενδομητρίου, συμβάλλοντας στην υπογονιμότητα, καθώς επίσης και ότι η επαρκής απάντηση

του ενδομητρίου στην αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει σημαντικά το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα (238).

Γ2) Επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στις καθ' έξιν αποβολές

Αρκετές μελέτες με σημαντικά κλινικά, ιστοπαθολογικά και στατιστικά στοιχεία συσχετίζουν τη χρόνια ενδομητρίτιδα με τις καθ' έξιν αποβολές (221, 239, 240). Ήδη από το 1967 είχε ενοχοποιηθεί η χρόνια ενδομητρίτιδα ως παράγοντας κινδύνου σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές (241), κάτι το οποίο, όμως, ξεχάστηκε τις επόμενες δεκαετίες αλματώδους ανάπτυξης των μεθόδων τεχνητής γονιμοποίησης. Επέστρεψε στο προσκήνιο της έρευνας τα τελευταία χρόνια, κυρίως με αφορμή τις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (199, 226).

Οι μελέτες στη βιβλιογραφία εμφανίζουν μεγάλες αποκλίσεις ευρημάτων όσον αφορά την επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στις καθ' έξιν αποβολές. Τα ποσοστά της επίπτωσης κυμαίνονται από 9% (242, 243) έως 42,9% (240) και 52,8% (244). Μία σημαντική μελέτη με υψηλής ποιότητας κριτήρια διάγνωσης προσδιορίζει την επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές σε 27% (236). Επίσης, έχει βρεθεί μία τάση για μεγαλύτερη συχνότητα αποβολών σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές και χρόνια ενδομητρίτιδα όταν αυτή δεν θεραπεύεται (245).

Συμπερασματικά, Η χρόνια ενδομητρίτιδα σχετίζεται με περιορισμένα αναπαραγωγικά αποτελέσματα. Τα δεδομένα αναδεικνύουν ότι αυτή η πάθηση μεταβάλλει το μικροπεριβάλλον του ενδομητρίου σε διάφορα επίπεδα. Προάγει μεταβολές στην ανοσοϊκανότητα των κυτταρικών πληθυσμών του ενδομητρίου, επηρεάζει την παραγωγή φλεγμονωδών διαμεσολαβητικών μορίων και έχει αρνητική επίδραση στη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου (246). Όλα τα παραπάνω επηρεάζουν την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου δυσχεραίνοντας τόσο την εμφύτευση όσο και τη διατήρηση της κύησης και επομένως αυξάνουν τον κίνδυνο για υπογονιμότητα και για καθ' έξιν αποβολές.

Διάγνωση και Θεραπεία των Καθ' έξιν Αποβολών

Γενετικοί Παράγοντες

Διάγνωση

Γενετική ανάλυση του ιστού της κύησης

Η ανευπλοϊδία είναι αναγνωρισμένη αιτία αποβολών και ο κίνδυνος ανευπλοϊδικών πρώιμων αποβολών αυξάνεται με την αυξανόμενη μητρική ηλικία. Η συχνότητα ανεύρεσης ανευπλοϊδειών σε αποβαλλόμενα έμβρυα είναι συγκρίσιμη μεταξύ σποραδικών και καθ' έξιν αποβολών. Η γενετική ανάλυση του ιστού της κύησης μπορεί αφενός να παρέχει στο ζευγάρι μία αιτιολογία της συγκεκριμένης αποβολής ή αφετέρου να καθορίσει εάν χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση. Η επίδραση όμως του αποτελέσματος της γενετικής ανάλυσης του ιστού της κύησης δεν επηρεάζει την περαιτέρω λήψη αποφάσεων όσον αφορά τη διερεύνηση και την αντιμετώπιση των καθ' έξιν αποβολών, ούτε επηρεάζει την πρόγνωση. Αρκετοί συγγραφείς έχουν προτείνει την έναρξη της διερεύνησης με τη γενετική ανάλυση των προϊόντων της σύλληψης μετά από τη δεύτερη αποβολή και μόνο μετά από την ανάδειξη της ευπλοϊδίας να προχωρεί η περαιτέρω διερεύνηση (247, 248).

Είναι δυνατό να εξακριβωθεί εάν μία πρώιμη αποβολή συνέβη λόγω μίας γενετικής ανωμαλίας του εμβρύου χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους. Η συμβατική καριοτυπική ανάλυση έχει περιορισμένες δυνατότητες λόγω της πιθανής αποτυχίας της καλλιέργειας του ιστού και της πιθανής ανάμειξης ιστού της μητέρας, την οποία δεν δύναται να διακρίνει. Ο *in situ* υβριδισμός με τη χρήση φλουοροσκεΐνης (FISH) έχει επίσης περιορισμένες δυνατότητες ανάλυσης επειδή διερευνά συγκεκριμένα χρωμοσώματα. Ο συγκριτικός γονιδιακός υβριδισμός που βασίζεται σε πίνακες και σειρές (Array CGH) είναι η προτιμώμενη τεχνική μέθοδος, καθώς αποφεύγει τους παραπάνω περιορισμούς (249).

Γενετική ανάλυση των γονέων

Η ανάλυση του καριοτύπου των γονέων με καθ' έξιν αποβολές μπορεί να αναδείξει έναν πιθανό παράγοντα κινδύνου και να τους παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πρόγνωση σε επόμενες κυήσεις. Όσον αφορά την πρόγνωση, ακόμα και αν ανευρεθεί μία γονική γενετική ανωμαλία, μπορεί να υπάρχει ένας

αυξημένος κίνδυνος για νέα αποβολή, αλλά η συσσωρευτική συχνότητα επιτυχούς κύησης είναι αρκετά καλή (250). Επίσης, ο καρυότυπος δεν έχει τη δυνατότητα να προβλέψει εάν στην επόμενη κύηση προκύψει έμβρυο με μη-ισορροπημένη μετατόπιση.

Με βάση τα παραπάνω, η ανάλυση του καρυότυπου του ζεύγους προτείνεται μόνο με βάση τον υπολογισμό του εξειδικευμένου κινδύνου. Παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι το ιστορικό γέννησης ενός παιδιού με συγγενή ανωμαλία, η ύπαρξη απογόνου με γνωστή μη-ισορροπημένη χρωμοσωμική ανωμαλία και η ανακάλυψη μετατόπισης στη γενετική ανάλυση των στοιχείων της αποβολής (251).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση

Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (preimplantation genetic testing –PGT) για μονογονιδιακές βλάβες και μεταθέσεις των σωματικών χρωμοσωμάτων είναι μία πλέον καθιερωμένη μέθοδος εναλλακτικά προς τις επεμβατικές προγεννητικές διαγνωστικές μεθόδους με στόχο να αποφευχθεί ο τερματισμός της κύησης σε ζευγάρια με υψηλό κίνδυνο κληροδότησης γενετικών ανωμαλιών.

Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση μείωσε τη συχνότητα των αποβολών, αλλά δεν βελτίωσε ή ακόμη και χειροτέρευσε τις πιθανότητες για επιτυχή κύηση (252, 253). Το σίγουρο είναι ότι σε όλα τα ζευγάρια με ανώμαλα γενετικά αποτελέσματα από την ανάλυση του καρυότυπου των στοιχείων της κύησης ή των γονέων, θα πρέπει να προσφέρεται γενετική συμβουλευτική που να εξηγεί τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε επιλογής (254).

Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο

Διάγνωση

Η διερεύνηση του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές μπορεί να παρέχει τη διάγνωσή του και την αντίστοιχη θεραπεία για τις καθ' ἑξιν αποβολές, καθώς είναι ένας σαφώς επιβεβαιωμένος παράγοντας κινδύνου. Επιπλέον, η διάγνωση και θεραπεία του συνδρόμου μπορεί να εμποδίσει την εκδήλωση σοβαρών επιπλοκών της κύησης που σχετίζονται με αυτό, όπως η προεκλαμψία, η καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη, η αποκόλληση του πλακούντα και η νεογνική θνησιμότητα (255).

Η διερεύνηση γίνεται με βάση το διεθνές σύμφωνο ταξινόμησης των κριτηρίων του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (52). Όλα τα εργαστηριακά κριτήρια του συνδρόμου (αντιπηκτικό λύκου, αντισώματα έναντι καρδιολιπινών, αντισώματα έναντι της β₂ γλυκοπρωτεΐνης) συσχετίστηκαν με την πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών (256), ενώ η βελτίωση των αντισωμάτων έναντι της β₂ γλυκοπρωτεΐνης μετά από θεραπεία συσχετίστηκε με βελτιωμένα αποτελέσματα της κύησης (257).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Οι μέχρι τώρα μελέτες δεν είναι αρκετές για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα της αντιπηκτικής θεραπείας βελτιώνοντας τη συχνότητα επιτυχών κυήσεων στις καθ' ἑξιν αποβολές. Παρόλα αυτά, η ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) προτείνει ότι οι γυναίκες που πληρούν τα κριτήρια του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου με τρεις ή περισσότερες καθ' ἑξιν αποβολές να λαμβάνουν ασπιρίνη πριν από τη σύλληψη και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους με τη διαπίστωση της κύησης (7). Επίσης, η υδροξυχλωροκίνη έχει φανεί να είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη των σοβαρών μαιευτικών επιπλοκών που συνδέονται με το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, αλλά δεν έχει αποδεδειγμένα αποτελέσματα στις καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Ανατομικές Ανωμαλίες της Μήτρας

Διάγνωση

Με βάση την υψηλή επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' ἑξιν αποβολές είναι απαραίτητη η διαγνωστική απεικόνιση της μήτρας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (70). Επομένως, οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για παρουσία συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας (68) και η ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) συστήνει ότι όλες οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές θα πρέπει να ελέγχονται για την ανατομία της μήτρας (7). Υπάρχει μεγάλη ποικιλία διαφορετικών απεικονιστικών τεχνικών για τη διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας. Οι διαγνωστικές μέθοδοι έχουν διαφορετικές δυνατότητες και περιορισμούς για τη διάγνωση των διάφορων ανατομικών ανωμαλιών.

Υστεροσκόπηση

Η υστεροσκόπηση θεωρείται ο «χρυσός κανόνας» για τη διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, επειδή επιτρέπει τον έλεγχο της ανατομίας υπό άμεση όραση (11). Επιπρόσθετα, σε πολλές ανωμαλίες είναι δυνατό ο υστεροσκόπος να προχωρήσει σε θεραπεία σε «ένα χρόνο» (11, 258). Ωστόσο, η αξιοπιστία της υστεροσκόπησης στη διαφορική διάγνωση της δίκερης μήτρας από το ενδομήτριο διάφραγμα είναι περιορισμένη και είναι απαραίτητη η επιπρόσθετη διεξαγωγή λαπαροσκόπησης για να πραγματοποιηθεί επισκόπηση και της εξωτερικής επιφάνειας της μήτρας (11, 258). Είναι η μόνη εξέταση που μπορεί με βεβαιότητα να θέσει τη διάγνωση των ενδομήτριων συμφύσεων και επιπλέον να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπισή τους. Είναι, επίσης, η καλύτερη διαγνωστική τεχνική για την απεικόνιση των υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων και των ενδομητρικών πολυπόδων (264).

Το κύριο μειονέκτημα της υστεροσκόπησης είναι ότι αποτελεί μία επεμβατική τεχνική αν και σήμερα μπορεί να πραγματοποιηθεί σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου κάτω από τοπική ή και καθόλου αναισθησία (259). Ο υστεροσκοπικός έλεγχος της μήτρας συνήθως πραγματοποιείται σε ασθενείς όταν δεν έχει διαγνωσθεί η αιτία των καθ' ἑξιν αποβολών μετά από μία εξονυχιστική διερεύνηση, όταν είναι απαραίτητη η επεμβατική υστεροσκόπηση ή όταν υπάρχει έλλειψη των διαγνωστικών μεθόδων που έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα αλλά είναι λιγότερο επεμβατικές.

Τρισδιάστατο Υπερηχογράφημα

Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα της μήτρας επιτρέπει την απεικόνιση του εσωτερικού και εξωτερικού περιγράμματος της μήτρας, έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και δεν είναι επεμβατικό (11). Από τις έως τώρα μελέτες, φαίνεται ότι είναι πολύ ακριβής διαγνωστική μέθοδος για τη διάγνωση και ταξινόμηση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας και ίσως είναι η μόνη απαραίτητη εξέταση για τη διερεύνηση της ανατομίας της μήτρας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (260). Το μειονέκτημά του είναι το κόστος του εξοπλισμού και η απαραίτητη εμπειρία του ιατρού στην εκτέλεση της εξέτασης.

Η υπερηχοϋστερογραφία

Η υπερηχοϋστερογραφία χρησιμοποιεί την έγχυση υγρού για να ενισχύσει την απεικονιστική δυνατότητα του υπερηχογραφήματος. Είναι μία ασφαλής διαδικασία που παρέχει αρκετές πληροφορίες για την ανατομία της μήτρας και είναι ακριβής στη διάγνωση και την ταξινόμηση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας (261). Επίσης, μπορεί να εξαλείψει την ανάγκη της λαπαροσκόπησης πριν την υστεροσκόπηση για τη διατομή του διαφράγματος της μήτρας (262). Από την άλλη πλευρά, μπορεί να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, αλλά η έγχυση του υγρού στην ενδομητρική κοιλότητα μπορεί να προκαλέσει ένα δυσάρεστο αίσθημα στις ασθενείς (262).

Υστεροσαλπιγγογραφία

Η υστεροσαλπιγγογραφία παρέχει παρόμοιες πληροφορίες με την υπερηχοϋστεροσκόπηση. Δεν μπορεί να διακρίνει το εξωτερικό περίγραμμα της μήτρας και χρησιμοποιείται κυρίως για την απεικόνιση της ανατομίας και της διαβατότητας των σαλπίγγων (263). Έχει καλή ευαισθησία στο να διακρίνει έντονες ανωμαλίες της μήτρας, αλλά η ειδικότητά της είναι μικρή για την ακριβή διάγνωση και ταξινόμησή τους (11). Έχει τη δυνατότητα να θέσει την υποψία ενδομήτριων συμφύσεων αλλά δεν επαρκεί χωρίς συνδυασμό με άλλη τεχνική απεικόνισης της ενδομήτριας κοιλότητας (264). Επίσης, αρνητικό θεωρείται το έντονο κοιλιακό άλγος σε μεγάλο τμήμα γυναικών που υποβάλλονται σε υστεροσαλπιγγογραφία. Αντενδείκνυται σε υποψία ενδομήτριας φλεγμονής.

Δισδιάστατο υπερηχογράφημα

Το κλασικό υπερηχογράφημα δύο διαστάσεων, διακολπικό ή διακοιλιακό, ίσως είναι χρήσιμο στο να θέσει την υποψία κάποιας ανατομικής ανωμαλίας της μήτρας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (258). Φαίνεται να είναι εξίσου καλή τεχνική με τις υπόλοιπες μεθόδους υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για την απεικόνιση

των ινομυωμάτων και των ενδομητρικών πολυπόδων (264). Επίσης, μπορεί να συμβάλλει στην απεικόνιση των πιθανών νεφρικών ανατομικών ανωμαλιών, οι οποίες πολλές φορές συνοδεύουν τις συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας λόγω κοινής εμβρυολογικής προέλευσης (265). Το διακολπικό υπερηχογράφημα έχει, επίσης, καθοριστικό ρόλο στην εκτίμηση της ανεπάρκειας του τραχήλου κατά τη διάρκεια της κύησης (266). Οι απεικονιστικοί περιορισμοί του υπερηχογραφήματος αφορούν την ευαισθησία και την ειδικότητα απεικόνισης, διάγνωσης και ταξινόμησης των συγγενών ανωμαλιών της ανατομίας της μήτρας (11).

Μαγνητική Τομογραφία

Η μαγνητική τομογραφία έχει προταθεί ως η βέλτιστη διαγνωστική τεχνική, η οποία επιτρέπει την ταυτόχρονη απεικόνιση της ενδομήτριας κοιλότητας και του πυθμένα της μήτρας. Έχουν, όμως, διατυπωθεί αμφιβολίες σχετικά με την ικανότητά της να αντικαταστήσει το συνδυασμό υστεροσκόπησης και λαπαροσκόπησης ως «χρυσό κανόνα» (12). Η ακρίβεια στη διάγνωση και ταξινόμηση των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας δεν έχει ακόμη εκτιμηθεί (11) και πιθανώς χρειάζεται μεγαλύτερη σχετική εμπειρία από την πλευρά του απεικονιστή διαγνώστη. Τέλος, η μαγνητική τομογραφία έχει πρόσθετο απεικονιστικό ρόλο στη διερεύνηση των πιθανών συνοδών ανατομικών ανωμαλιών των νεφρών (265).

Ειδική σημείωση είναι απαραίτητη να γίνει για τη διάγνωση της ανεπάρκειας του τραχήλου, η οποία είναι μία αναγνωρισμένη αιτία αποβολών κυρίως στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης (267). Στο παρελθόν είχαν προταθεί διάφορες μέθοδοι και τεχνικές διάγνωσης της, όπως η υστεροσκοπική μέτρηση του μήκους του τραχηλικού καναλιού και η υστεροσκοπική εκτίμηση της απώλειας της φυσιολογικής στένωσης του έσω τραχηλικού στομίου. Επί του παρόντος, όμως, δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη αντικειμενική εξέταση διαπίστωσής της (7). Η διάγνωση της ανεπάρκειας του τραχήλου στις έγκυες γυναίκες μπορεί να υποπτευθεί με την ελάττωση του μήκους του τραχήλου σε επαναλαμβανόμενα διακολπικά υπερηχογραφήματα (266). Αντίθετα σε μη έγκυες γυναίκες η διάγνωσή της είναι ουσιαστικά κλινική και στηρίζεται στο ιστορικό προηγούμενης αποβολής με τα απαιτούμενα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (104).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Η θεραπευτική επιλογή για τις ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας είναι οι χειρουργικές επεμβάσεις ανάπλασης της ανατομίας της μήτρας, αλλά εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της ανατομικής δυσμορφίας (7).

Ενδομήτριο Διάφραγμα

Η υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος της μήτρας είναι η θεραπεία εκλογής (268). Η θεραπευτική αυτή επιλογή στηρίζεται στη χαμηλή νοσηρότητα, στην ευκολία της επέμβασης και στη μικρή πιθανότητα δημιουργίας ενδομητρικών συμφύσεων (269). Επίσης, έχει καταγραφεί μειωμένος κίνδυνος αποβολών σε γυναίκες που υπεβλήθησαν σε υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος (55). Όσον αφορά τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, έχει ανευρεθεί αυξημένη συχνότητα επιτυχούς επόμενης κύησης σε αυτές που υπεβλήθησαν σε υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος συγκριτικά με αυτές που δεν χειρουργήθηκαν (270).

Από την άλλη, κάποιες μελέτες που αναφέρουν μειωμένο κίνδυνο αποβολών μετά από υστεροσκοπική ανάπλαση της ενδομήτριας κοιλότητας με διάφραγμα (271), βρίσκουν επίσης μειωμένη και τη συχνότητα κυήσεων μετά την επέμβαση, έχοντας αρνητική επίπτωση στη γονιμότητα (272). Με βάση τα παραπάνω, η ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) δεν συστήνει την υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος της μήτρας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, παρά μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών (7).

Μονόκερη μήτρα

Η αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας στη μονόκερη μήτρα δεν είναι εφικτή. Η εκτομή του ετερόπλευρου υποτυπώδους κέρατος θα μπορούσε να επιτευχθεί με στόχο την αποφυγή διαταραχών της εμμηνορρυσίας, όπως αιματόμητρα, και μίας πιθανής εξωμήτριας κύησης (273).

Δίκερη μήτρα

Στο παρελθόν είχε προταθεί ότι η πλαστική ανάπλαση της δίκερης μήτρας είχε πολύ καλά αποτελέσματα σχετικά με τις γεννήσεις παιδιών και θα μπορούσε να βοηθήσει τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (274). Οι μελέτες αυτές, όμως, πραγματοποιήθηκαν σε μικτούς πληθυσμούς που περιλάμβαναν γυναίκες με ή χωρίς ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών. Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι η ανάπλαση της μήτρας, λαπαροσκοπική ή με λαπαροτομία, δεν αύξησε τη συχνότητα κυήσεων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, αλλά κυρίως μείωσε τη συχνότητα των πρόωρων

τοκετών και του χαμηλού βάρους γέννησης (270). Με βάση τα παραπάνω, δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις για οφέλη από την πλαστική αποκατάσταση της μήτρας σε γυναίκες με δίκερη μήτρα και καθ' ἑξιν αποβολές (7, 78).

Δίδελφους μήτρα

Η χειρουργική ενοποίηση της διδέλφουδος μήτρας έχει περιγραφεί και συστήνεται από συγγραφείς μόνο σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές στις οποίες κανένας άλλος παράγοντας κινδύνου δεν μπορεί να ταυτοποιηθεί (275). Δεν έχει αποσαφηνιστεί, όμως, εάν αυτού του είδους η επέμβαση μπορεί να έχει αποτελέσματα, βελτιώνοντας τη συχνότητα επιτυχών κυήσεων (78).

Τοξοειδής μήτρα και μήτρα σχήματος T

Η χειρουργική πλαστική αποκατάσταση της τοξοειδούς μήτρας και της μήτρας σχήματος T είναι αμφιλεγόμενες επεμβάσεις όσον αφορά την επιτυχία τους στη μείωση της συχνότητας των αποβολών στις καθ' ἑξιν αποβολές. Ακόμη και η αναγκαιότητά τους κρίνεται αμφίβολη, αφού δεν έχει αναδειχθεί συσχέτιση αυτών των ανατομικών παραλλαγών της μήτρας με τις καθ' ἑξιν αποβολές. Ακόμα και στις ελάχιστες πραγματοποιηθείσες μελέτες, φαίνεται ότι οι γυναίκες αυτές δεν έχουν όφελος από αυτού του είδους τις επεμβάσεις (78).

Ινομύματα

Τα υπορογόνια και τα ενδοτοιχωματικά ινομύματα θεωρούνται ότι δεν αποτελούν παράγοντες κινδύνου για πρόκληση αποβολών (78). Η ινομωματαεκτομή για τα τοιχωματικά ινομύματα δεν μείωσε τον κίνδυνο αποβολής στην επόμενη κύηση σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές σε σύγκριση με πληθυσμούς ελέγχου χωρίς ινομωματαεκτομή. Αντίθετα, οι γυναίκες με τέτοιου τύπου ινομύματα μπορούν να επιτύχουν υψηλά ποσοστά επιτυχών κυήσεων χωρίς χειρουργική παρέμβαση (276).

Η ινομωματαεκτομή των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων συστήνεται στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με συμπτώματα που θέλουν να τεκνοποιήσουν (78). Ωστόσο, υπάρχουν αμφιλεγόμενα δεδομένα για το εάν η επέμβαση αυτή μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Η ινομωματαεκτομή των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων στις καθ' ἑξιν αποβολές φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα αποβολών αλλά χωρίς στατιστικώς σημαντική διαφορά (277, 278).

Η συνήθης τεχνική αφαίρεσης των υποβλεννογόνιων ινομωμάτων είναι η υστεροσκοπική. Φαίνεται να έχει μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα από την τεχνική της λαπαροσκοπικής και της λαπαροτομίας. Σχετίζεται, όμως, με

αυξημένη μετεγχειρητική εμφάνιση ενδομήτριων συμφύσεων και αυξημένο κινδύνο ρήξης της μήτρας σε επόμενη κύηση (279). Άλλες μέθοδοι που έχουν εφαρμοστεί για την αντιμετώπιση των ινομυωμάτων είναι η καταστροφή των ινομυωμάτων με τη χρήση υπερήχων ή άλλων μορφών ενέργειας με ενδομήτρια ή εξωσωματική τοποθέτηση των αντίστοιχων συσκευών (280, 281). Είναι αρκετά σύγχρονες τεχνικές, αλλά δεν έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους όσον αφορά τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα.

Ενδομήτριοι Πολύποδες

Η εκτομή των ενδομητρικών πολυπόδων δεν έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει όφελος στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Η υστεροσκοπική πολυπεκτομή μπορεί να τεθεί ως εκλογή εάν δεν έχει διαγνωσθεί κάποιος άλλος παράγοντας κινδύνου (78, 282). Φαίνεται, επίσης, ότι το μέγεθος του πολύποδα έχει σημασία, αφού πολύποδες μεγέθους μικρότερου από 1cm υποστρέφουν συνήθως αυτόματα μέσα στο επόμενο έτος (282).

Ενδομήτριες Συμφύσεις

Η χειρουργική αφαίρεση των συμφύσεων του ενδομητρίου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς όσον αφορά τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα στις καθ' ἑξιν αποβολές. Η σύσταση για αφαίρεση των ενδομητρικών συμφύσεων αφορά τις γυναίκες στις οποίες δεν έχει αναδειχθεί άλλος παράγοντας κινδύνου (78, 283). Σε κάθε περίπτωση, όταν επιχειρείται υστεροσκοπική λύση των ενδομητρικών συμφύσεων πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα για την αποφυγή δημιουργίας συμφύσεων εκ νέου. Σχετικά, έχουν δοκιμαστεί διάφορες μέθοδοι, όπως η χρήση φραγμών, ορμονικών διεγερτών και άλλων αντισυμφυτικών παραγόντων (93).

Ανεπάρκεια Τραχήλου

Η περίδεση του τραχήλου λόγω ανεπάρκειας του τραχήλου έχει χρησιμοποιηθεί ως μέθοδος. Βασικός της σκοπός είναι η πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με ιστορικό αποβολής δευτέρου τριμήνου, τοκετού με σοβαρή προωρότητα και υπερηχογραφικής μείωσης του μήκους τραχήλου στη διάρκεια της κύησης. Αν και η περίδεση του τραχήλου έχει δοκιμαστεί σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και κλινική διάγνωση ανεπάρκειας τραχήλου, με ή χωρίς ταυτόχρονη συγγενή ανατομική ανωμαλία της μήτρας (284), δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να συσταθεί ως μέτρο αντιμετώπισης αυτής της κατάστασης (59).

Ενδοκρινικοί και Μεταβολικοί Παράγοντες

Θυρεοειδική Λειτουργία

Διάγνωση

Θυρεοειδική Αυτοανοσία – Υπερθυρεοειδισμός - Υποθυροξιναιμία

Ο έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας είναι επιβεβλημένος στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές, τόσο στα πλαίσια της διερεύνησης για παράγοντες κινδύνου, αλλά και για την πρόληψη επιπλοκών κατά τη διάρκεια της πιθανής επόμενης κύησης. Έχει αποδειχθεί, ήδη, μία σαφής συσχέτιση μεταξύ των καθ' έξιν αποβολών και της θυρεοειδικής αυτοανοσίας (7), καθώς επίσης και μεταξύ του υπερθυρεοειδισμού και της υποθυροξιναιμίας με διάφορες επιπλοκές της κύησης (285), ανάμεσα στις οποίες συγκαταλέγονται οι σποραδικές αποβολές, η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός.

Κλινικός και υποκλινικός Υποθυρεοειδισμός

Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με μαιευτικές επιπλοκές καθώς επίσης και με επιβλαβείς επιδράσεις στην νευρογνωστική ανάπτυξη του εμβρύου (7). Επίσης, η κύηση εμφανίζει μία σειρά φυσιολογικές μεταβολές στη λειτουργία του οργανισμού της μητέρας, οι οποίες απαιτούν αυξημένες τιμές θυρεοειδικών ορμονών (286), όπως της θυροξίνης και της τριιωδοθυρονίνης. Για το λόγο αυτό οι τιμές της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να συγκρίνονται με προσαρμοσμένες για την κάθε φάση της κύησης τιμές, όπως 2.5 mU/l για το πρώτο τρίμηνο και 3.0 mU/l για το υπόλοιπο της κύησης (287). Η θεραπεία ενδείκνυται σε κάθε κύηση (285).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός

Οι συστάσεις για τη θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού είναι αντικρουόμενες ανάμεσα στις διάφορες επιστημονικές εταιρείες. Η ευρωπαϊκή εταιρεία του θυρεοειδούς, στις κατευθυντήριες οδηγίες της για την αντιμετώπιση του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού στην κύηση, προτείνει ότι στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό θα πρέπει να χορηγείται θεραπευτική αγωγή, διότι έχει φανεί ότι μειώνει τις ανεπιθύμητες καταστάσεις και τη συχνότητα των αποβολών. Από την άλλη, η αμερικάνικη εταιρεία για το θυρεοειδή προτείνει τη θεραπεία με TSH>2,5 mU/l και ταυτόχρονη παρουσία αυτοαντισωμάτων ή όταν TSH>10 mU/l. Δεν

προτείνει αγωγή στις περιπτώσεις γυναικών με αρνητικά αντισώματα και φυσιολογικές τιμές TSH (288).

Δεν έχει φανεί στατιστική διαφορά στη συχνότητα επιτυχούς επόμενης κύησης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, μεταξύ αυτών με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που έλαβαν ή όχι αγωγή και ευθυρεοειδικών γυναικών (289). Επίσης, η αγωγή με λεβοθυροξίνη στην κύηση ίσως συνδέεται με την πρόκληση νευροαναπτυξιακών διαταραχών, καθώς πρόσφατα αναφέρθηκε ότι οι υψηλές τιμές θυροξίνης συσχετίζονται με μειωμένη φαιά ουσία και χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης στα παιδιά (290). Η ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) προτείνει ότι αν και η θεραπεία του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με λεβοθυροξίνη ίσως μειώνει τον κίνδυνο αποβολών, οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται για να ισοζυγίζουν τα πιθανά οφέλη με τους κινδύνους (7).

Θυρεοειδική Αυτοανοσία

Δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας σε γυναίκες με θυρεοειδική αυτοανοσία και καθ' ἑξιν αποβολές. Μόνο σε μία μελέτη (115) καταγράφηκε η διαφορά στον κίνδυνο αποβολών μεταξύ ευθυρεοειδικών γυναικών με αυτοανοσία υπό αγωγή και υποθυρεοειδικών γυναικών, χωρίς, όμως, στατιστική σημαντικότητα. Συμπερασματικά δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να υποστηρίζουν τη θεραπευτική αγωγή σε ευθυρεοειδικές γυναίκες με αυτοαντισώματα (7).

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Διάγνωση

Δεν ενδείκνυται η εξέταση και η αξιολόγηση των γυναικών για την ύπαρξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, αφού δεν έχει αποδειχθεί ότι η διάγνωσή του μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση των επόμενων κυήσεων (7). Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου είναι αμφιλεγόμενα και πολλές επιστημονικές εταιρείες έχουν προτείνει κατά καιρούς διάφορα συνδυασμένα κριτήρια (291).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Αν και δεν έχει αποδειχθεί ευθεία συσχέτιση μεταξύ του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και των καθ' ἑξιν αποβολών, έχουν μελετηθεί αρκετές προτάσεις αντιμετώπισης. Η μετορφίνη σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών φάνηκε να μειώνει τη συχνότητα αποβολών (127). Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν μελέτες πάνω σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και σύνδρομο πολυκυστικών

ωοθηκών. Επίσης, έχει προταθεί ότι η πρόκληση ωοθηλακιορρηξίας μετά από καταστολή της υπόφυσης θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο αποβολών (292). Αντίθετα, η διέγερση των ωοθηκών με ορμόνες εκλυτικές των γοναδοτροπινών και με κιτρική κλομιφαίνη δεν είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Διάγνωση

Αν και έχει φανεί ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει αρκετά μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και πιθανώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου, η καλύτερη μέθοδος διάγνωσής της δεν έχει αποσαφηνιστεί (7). Η μέτρηση της γλυκόζης και της ινσουλίνης νηστείας δεν φάνηκε να μπορεί να βοηθήσει σχετικά με την πρόγνωση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) δεν βρέθηκε να έχει στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αφορά την ευαισθησία, την ειδικότητα και την πρόγνωση (294). Μόνο η εξέταση της ανοχής στη γλυκόζη έχει φανεί ότι σχετικά αξιόπιστα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, αφού έχει καλύτερη προγνωστική αξία σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους (127, 130).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Η μετφορμίνη είναι ένας υπογλυκαιμικός παράγοντας που χρησιμοποιείται στο σακχαρώδη διαβήτη και είναι ασφαλής και αποτελεσματικός και για το διαβήτη της κύησης. Η μετφορμίνη βελτιώνει τα περιγεννητικά αποτελέσματα σε γυναίκες με αντίσταση στην ινσουλίνη (127, 291). Επίσης, μειώνει τον κίνδυνο αποβολών σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης χωρίς σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (130). Επιπλέον, η χορήγηση μετφορμίνης στο πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο νεογνικών βλαβών (293).

Διαταραχές της προλακτίνης

Διάγνωση

Τα έως τώρα δεδομένα δεν μπορούν να αποδείξουν τη συσχέτιση της προλακτίνης με τις καθ' ἑξιν αποβολές και επομένως δεν συστήνεται ο έλεγχος των τιμών της προλακτίνης στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών (7). Ο έλεγχος αυτός συστήνεται μόνο στις γυναίκες που έχουν κλινικά συμπτώματα υπερπρολακτιναιμίας, όπως η ολιγομηνόρροια και η γαλακτόρροια.

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Όπως και στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπερπρολακτιναιμίας, η βρωμοκρυπτίνη είναι αποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή για την επαναφορά των επιπέδων της προλακτίνης στα φυσιολογικά επίπεδα στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Επίσης, η βρωμοκρυπτίνη θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική στην αύξηση των πιθανοτήτων για επιτυχή κύηση σε αυτές τις γυναίκες (295). Η βρωμοκρυπτίνη, επομένως, μπορεί να προταθεί ως θεραπεία σε γυναίκες με υπερπρολακτιναιμία και καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Ανεπάρκεια της βιταμίνης D

Διάγνωση

Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ανάγκη διερεύνησης των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές για την ανεπάρκεια της βιταμίνης D, παρά την εμφανιζόμενη αυξημένη επίπτωση σε αυτές της γυναίκες και την υπαρκτή πιθανότητα συσχέτισης της ανεπάρκειας με τις καθ' ἑξιν αποβολές. (7).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Λαμβάνοντας υπόψη την υψηλή συχνότητα ανεπάρκειας της βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες, αλλά και την πιθανή συσχέτιση της ανεπάρκειας με μαιευτικές επιπλοκές, φαίνεται ότι η χορήγηση υποκατάστατων της βιταμίνης D σε έγκυες γυναίκες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό, και χαμηλό βάρος γέννησης (296). Τα αποτελέσματα της υποκατάστασης δεν έχουν μελετηθεί σε γυναίκες με ανεπάρκεια της βιταμίνης D και καθ' ἑξιν αποβολές, ούτε σε έγκυες γυναίκες σχετικά με τον κίνδυνο αποβολής. Τελικά, με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η χορήγηση της βιταμίνης D σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές μπορεί να προταθεί, ακόμα και με την απουσία δεδομένων για την αποτελεσματικότητά της (7).

Κληρονομικές Θρομβοφιλικές Διαταραχές

Διάγνωση

Στη βιβλιογραφία καταγράφεται μόνο μία ασθενής συσχέτιση ή και καθόλου συσχέτιση μεταξύ των κληρονομικών θρομβοφιλιών και των καθ' έξιν αποβολών. Ο θρομβοφιλικός έλεγχος στη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών περιλαμβάνεται μόνο στις περιπτώσεις που συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου για κληρονομική θρομβοφιλία (297), όπως προηγούμενη εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, άλλοι τύποι θρομβοεμβολικής νόσου και αντίστοιχο οικογενειακό ιστορικό. Επίσης, επειδή συμβαίνει φυσιολογικά μία μεταβολή των επιπέδων των δεικτών της θρομβοφιλίας στη διάρκεια της κύησης (298), χρήσιμο είναι να επιλέγεται η κατάλληλη στιγμή για την πραγματοποίηση των εξετάσεων. Η διενέργεια του θρομβοφιλικού ελέγχου πρέπει να γίνεται τουλάχιστον έξι εβδομάδες μετά το τέλος της εγκυμοσύνης (7).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Οι μέχρι τώρα μελέτες δεν έχουν αναδείξει βελτίωση του κινδύνου αποβολής μετά από αντιπηκτική αγωγή με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία και καθ' έξιν αποβολές (299). Επίσης, μόνο μία μικρή μελέτη ανέδειξε βελτίωση των επιτυχών κυήσεων μετά από χορήγηση φυλλικού οξέος σε γυναίκες με υπερομοκυστιναιμία και καθ' έξιν αποβολές (300). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, δεν προτείνεται κάποιου είδους αντιπηκτική ή άλλη αγωγή στις γυναίκες με κληρονομική θρομβοφιλία και καθ' έξιν αποβολές, εκτός αν συντρέχει λόγος πρόληψης θρομβοεμβολικού επεισοδίου (7).

Ανδρικοί Παράγοντες

Διάγνωση

Υπάρχει μία μέτρια συσχέτιση μεταξύ των καθ' έξιν αποβολών και του σπέρματος χαμηλής ποιότητας. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα στις περιπτώσεις που η πτώση της ποιότητας του σπέρματος οφείλεται σε υψηλή ανεύρεση κατακερματισμένου DNA (165, 166). Επίσης, υπάρχει σαφής συσχέτιση μεταξύ της καταστροφής του σπερματικού DNA και του ανθυγιεινού τρόπου ζωής (169). Οι παράγοντες κινδύνου για αυτό περιλαμβάνουν το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ, την παχυσαρκία και την έντονη σωματική άσκηση. Επομένως, δεν έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία η εκτίμηση του κατακερματισμού του σπερματικού DNA, εκτός και εάν τέτοια ανάγκη προκύψει μετά από την αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου από τον τρόπο ζωής του άντρα (7).

Αντιμετώπιση – Θεραπεία

Τρόπος ζωής

Η βελτίωση του τρόπου ζωής, εννοώντας οι άντρες να αποφεύγουν βλαβερές συνήθειες και να ακολουθήσουν έναν περισσότερο υγιεινό τρόπο ζωής, θα μπορούσε να μειώσει τις πιθανότητες αποβολής και να αυξήσει τις πιθανότητες για επιτυχή κύηση στα ζευγάρια με καθ' έξιν αποβολές. Σε αυτές τις παρεμβάσεις περιλαμβάνονται η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και η απώλεια βάρους.

Φαρμακευτικές ουσίες

Η διακοπή λήψης συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών θα μπορούσε να περιορίσει τις βλαβερές επιδράσεις στην ποιότητα του σπέρματος. Συνταγογραφούμενα φάρμακα με δυσμενή επίδραση και καταστροφή του σπέρματος είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς των υποδοχέων της σεροτονίνης (SSRIs), τα κορτικοστεροειδή, διάφορα αντιβιοτικά, τα αντιφλεγμονώδη και η κωδεΐνη (301). Οι βλάβες που προκαλούν είναι αναστρέψιμες, οπότε η διακοπή τους θα μπορούσε να συμβάλει σε βελτιωμένα αποτελέσματα όσον αφορά την κύηση.

Κιρσοκήλη

Η χειρουργική εκτομή της κιρσοκήλης φαίνεται ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα σε υπογόνιμους άνδρες, αλλά δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες όσον αφορά τις

καθ' ἕξιν αποβολές (302). Η κισσοκήλη είναι αρκετά συχνό εύρημα σε άντρες με υπογονιμότητα και οδηγεί σε επηρεασμένη ποιότητα σπέρματος και αυξημένη καταστροφή του σπερματικού DNA (167). Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα όσον αφορά στα αποτελέσματα επιτυχών κυήσεων μετά από ενδοκυτταροπλασματική έγχυση του σπέρματος (ICSI) από άντρες με χειρουργηθείσα κισσοκήλη. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, δεν μπορεί να συσταθεί με βεβαιότητα η επέμβαση σε περιπτώσεις καθ' ἕξιν αποβολών (7).

ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

Η δίαιτα με αντιοξειδωτικά έχει προταθεί ότι θα μπορούσε να βελτιώσει τις παραμέτρους του σπέρματος (303) μέσω της μείωσης των ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Ωστόσο, οι μελέτες που περιλάμβαναν ασθενείς με καθ' ἕξιν αποβολές, δεν έδειξαν βελτίωση μεταξύ των ζευγαριών που ακολούθησαν αντιοξειδωτική θεραπεία και των πληθυσμών ελέγχου. Επίσης, η μείωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου θα μπορούσε να ρίξει την ποιότητα του σπέρματος, αφού αυτές είναι απαραίτητες για τη λειτουργία του (304). Δεν υπάρχει, επομένως, ένδειξη για αγωγή με αντιοξειδωτική θεραπεία σε άντρες με επηρεασμένη ποιότητα σπέρματος και καθ' ἕξιν αποβολές (7).

Αντιμετώπιση των ανεξήγητων αποβολών

Προγεστερόνη

Η χορήγηση προγεστερόνης σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές έχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε μελέτες έχει ανευρεθεί ότι η προγεστερόνη αύξησε τις πιθανότητες επιτυχούς κύησης (305), ενώ σε άλλες φάνηκε ότι δεν βελτιώνει τα περιγεννητικά αποτελέσματα στις καθ' ἑξιν αποβολές (306). Οι πιο πρόσφατες μεταanalύσεις δεν μπόρεσαν να διαπιστώσουν τη χρησιμότητας της υποκατάστασης της προγεστερόνης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, διότι συμπεριέλαβαν στην ανάλυσή τους και τις παλαιότερες συγκριτικές μελέτες με χαμηλότερα ποιοτικά κριτήρια (307). Η ευρωπαϊκή εταιρεία ανθρώπινης αναπαραγωγής και εμβρυολογίας (ESHRE) συμπεραίνει ότι η κολπική χορήγηση προγεστερόνης δεν βελτιώνει την πιθανότητα επιτυχούς κύησης σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Αντιπηκτική Αγωγή

Η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές ανεξαρτήτως του θρομβοφιλικού στάτους έχει μελετηθεί και αποδείχθηκε ότι δεν μπορεί να προσφέρει κάποιο όφελος (299, 308). Για το λόγο αυτό πρέπει να αποτρέπεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Θεραπεία λεμφοκυτταρικής ανοσοποίησης

Η θεραπεία λεμφοκυτταρικής ανοσοποίησης σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές έτυχε ευρείας εφαρμογής τη δεκαετία του 1980 (309). Η θεωρία ότι αυτού του είδους η ανοσοποίηση θα εμπόδιζε τον οργανισμό της μητέρας να παράγει αντισώματα έναντι του αλλογενούς εμβρύου, δεν επιβεβαιώθηκε μέχρι σήμερα (310). Αντίθετα ήρθαν στο φως κίνδυνοι που θα μπορούσαν να αυξηθούν με τη θεραπεία με αλλογενή κύτταρα, όπως η νεογνική αλλοάνοση θρομβοπενία, η εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση και πιθανώς οι αιματολογικές κακοήθειες μακροπρόθεσμα (311). Με βάση τα παραπάνω, η θεραπεία λεμφοκυτταρικής ανοσοποίησης δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές διότι αφενός δεν βελτιώνει τα αποτελέσματα και αφετέρου ενέχει πιθανώς δυσμενείς επιδράσεις (7).

Ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών (I.V.Ig)

Η σκέψη ότι η κατάλληλη παρέμβαση στον ανοσιακό μηχανισμό ίσως βοηθήσει τις γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές βασίστηκε στην ύπαρξη της πολύπλοκης φυσιολογικής συμβολής του ανοσοποιητικού συστήματος στην εμφύτευση, διατήρηση και ανάπτυξη της κύησης. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρινών είναι γνωστό ότι μειώνει τη συμπτωματολογία σε αρκετές αυτοάνοσες και αντιφλεγμονώδεις παθήσεις και θεωρήθηκε ότι θα μπορούσε να μειώσει τις πιθανότητες αποβολών. Μέχρι σήμερα, όμως, δεν έχει αποδειχθεί η βελτίωση των επιτυχών κύσεων σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές (312). Ένα μικρό ενδεχόμενο υπάρχει για περαιτέρω έρευνες όσον αφορά τις δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές (313).

Αυξητικός παράγοντας των κοκκωδών κυττάρων

Ο αυξητικός παράγοντας των κοκκωδών κυττάρων (granulocyte colony-stimulating factor (GC-SF) πιθανώς να προάγει την ανάπτυξη της τροφοβλάστης και θεωρήθηκε ότι μπορεί να λειτουργεί ως αντι-εκτρωτικός παράγοντας, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι γνωστός. Η αγωγή με τον GC-SF αύξησε την πιθανότητα επιτυχούς κύησης σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές (314). Ωστόσο, οι αποδείξεις είναι ακόμα περιορισμένες και δεν μπορεί με βεβαιότητα και ασφάλεια να προταθεί η χορήγηση του GC-SF σε γυναίκες με ανεξήγητες καθ' ἑξιν αποβολές (7).

Χρόνια Ενδομητρίτιδα, Διάγνωση και Θεραπεία – Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Διάγνωση

Η διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι μία πρόκληση. Η κατάσταση αυτή συσχετίζεται με μία υποκλινική ή μία μόλις ανεπαίσθητη συμπτωματολογία που περιλαμβάνει την δυσλειτουργική ενδομήτρια αιμορραγία, την πυελική δυσφορία, την κολπική λευκόρροια όπως και μη διαγνωστικά υπερηχογραφικά ευρήματα (316, 317). Θα μπορούσε ακόμη και η μόνη συμπτωματολογία να είναι η υπογονιμότητα, οι καθ' ἑξίν αποβολές και οι επαναλαμβανόμενες αποτυχιές εμφύτευσης μετά από εξωσωματική, καταστάσεις που έχουν συσχετιστεί με τη χρόνια ενδομητρίτιδα (315).

Ιστολογική εξέταση ενδομήτριων βιοψιών

Η κλασική μέθοδος διάγνωσης θεωρείται η λήψη ενδομήτριας βιοψίας και η ιστοπαθολογική της εξέταση. Η ιστολογική εξέταση έχει χρησιμοποιηθεί από τις περισσότερες μελέτες ως ο «χρυσός κανόνας» για τη διάγνωση της πάθησης και ως μέτρο σύγκρισης της αποτελεσματικότητας των υπόλοιπων διαγνωστικών μεθόδων. Στην ιστοπαθολογική εξέταση, η παρουσία ενδομητρικών στρωματικών πλασματοκυττάρων αντιπροσωπεύει τον κύριο διαγνωστικό δείκτη (203, 218).

Ωστόσο, η ακρίβεια της ιστολογικής διάγνωσης μπορεί να επηρεαστεί από καταστάσεις όπως η φλεγμονώδης μονοκυτταρική διήθηση, ο πολλαπλασιασμός των στρωματικών κυττάρων, η πλασματοκυτταροειδής εμφάνιση των στρωματικών κυττάρων και η εξεσημασμένη προφθαρτοειδής αντίδραση στην ωχρινική φάση (201, 220). Οι δυσκολίες αυτές είναι περισσότερο έκδηλες με τη χρήση των παραδοσιακών χρωστικών τεχνικών, όπως της εωσίνης-αιματοξυλλίνης, οδηγώντας σε μικρότερη πιθανότητα ανεύρεσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε δείγματα βιοψιών (223, 315). Έχει αναφερθεί μέχρι και ότι η ιστολογική εξέταση μπορεί να οδηγήσει σε υποδιάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας (316). Οι βασικοί περιορισμοί της μεθόδου είναι: 1) η εξάρτηση από το μέγεθος του δείγματος της βιοψίας, 2) η εμπειρία του διαγνώστη ιατρού, 3) η φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου κατά την οποία έγινε η λήψη της βιοψίας και 4) η άγνωστη κλινική σημασία της ανεύρεσης μικρού αριθμού πλασματοκυττάρων (κάτω από το όριο θετικοποίησης που χρησιμοποιεί το κάθε διαγνωστικό εργαστήριο) (316).

Επί του παρόντος, η ιστοπαθολογική εξέταση των βιοψιών του ενδομητρίου είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος επιβεβαίωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Οι περισσότερες δυσκολίες ανεγείρονται στην περίπτωση θετικοποίησης άλλων διαγνωστικών μεθόδων χωρίς την επιβεβαίωση της ιστολογικής εξέτασης. Παρ' όλα αυτά, η ιστολογική εξέταση παραμένει η βασική μέθοδος για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας.

Η μικροβιολογική καλλιέργεια

Η μικροβιολογική καλλιέργεια είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας από τις υπόλοιπες κλασσικές μεθόδους. Είναι η μοναδική τεχνική που παρέχει αντικειμενική πληροφόρηση σχετικά με τα ενδομήτρια παθογόνα (317). Με αυτό τον τρόπο επιτρέπει και τη στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία.

Οι βασικοί περιορισμοί της ενδομήτριας καλλιέργειας είναι ο μακρύς χρόνος αναμονής του αποτελέσματος, ο κίνδυνος επιμόλυνσης του δείγματος με κοιλιακά βακτήρια και το γεγονός ότι οι εν δυνάμει παθογόνοι μικροοργανισμοί δεν μπορούν όλοι να καλλιεργηθούν (209, 225).

Παρά τα αναφερόμενα μειονεκτήματα, οι καλλιέργειες του ενδομητρίου μπορούν να είναι μία σημαντική συμπληρωματική μέθοδος διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας με τη θετικοποίησή τους να προσφέρει τη δυνατότητα κατευθυνόμενης θεραπείας.

Η υστεροσκόπηση

Η υστεροσκοπική διάγνωση είναι η μόνη τεχνική που είναι προσιτή στους γυναικολόγους, οι οποίοι είναι οι γιατροί που αρχικά θα έρθουν σε επαφή με τις ασθενείς με την υποψία της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Η υστεροσκόπηση θεωρείται «ο χρυσός κανόνας» για τη διάγνωση της ενδομήτριας παθολογίας στις περιπτώσεις της ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας, της υποψίας ενδομήτριων βλαβών όπως τα ινομύματα και οι πολύποδες, η υπογονιμότητα και οι καθ' έξιν αποβολές (319, 320). Επιπλέον, επειδή η χρόνια ενδομητρίτιδα θα μπορούσε να σχετίζεται με αυτές τις παθήσεις, η υστεροσκόπηση θα μπορούσε να αποτελέσει το «πρώτο ερέθισμα» για να εγερθεί η υποψία της χρόνιας ενδομητρίτιδας (317, 321).

Βασικό μειονέκτημα της υστεροσκοπικής διάγνωσης παραμένει η υποκειμενικότητα. Η έλλειψη συμφωνίας σχετικά με τα υστεροσκοπικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη χρόνια ενδομητρίτιδα, επιβάλλει την παραπέρα μελέτη για την αξιοπιστία της υστεροσκόπησης στη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας.

Πρόσφατα, χρησιμοποιώντας μεθόδους επίτευξης ομοφωνίας (Delphi), έγινε προσπάθεια να ενισχυθούν τα καταγεγραμμένα διαγνωστικά κριτήρια από διάφορες μελέτες (322). Συμφωνία επιτεύχθηκε στα παρακάτω υστεροσκοπικά κριτήρια για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας:

1. «όψη φράουλας» - μεγάλες περιοχές υπεραϊμικού ενδομητρίου αναμειγμένες με λευκά κεντρικά σημεία,
2. εστιακή υπεραϊμία - μικρές περιοχές υπεραϊμικού ενδομητρίου,
3. αιμορραγικές κηλίδες - μικρές ερυθρές περιοχές με οξύαιχμα και ακανόνιστα όρια πιθανώς σε συνέχεια με τριχοειδή αγγεία,
4. μικροπολύποδες - μικρές διογκώσεις του ενδομητρίου μικρότερες του 1mm με διακριτό συνδετικό αγγειακό μίσχο και
5. ωχρή πάχυνση του ενδομητρίου στην ωοθυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, οφειλόμενη στο οίδημα του στρώματος - εικόνα που προσομοιάζει με το φυσιολογικό ωχρινικό ενδομήτριο.

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (RT-PCR) αποτελεί μία νέα διαγνωστική μέθοδο που βασίζεται στην ανίχνευση του DNA των μικροοργανισμών οι οποίοι είναι τα δυνητικά παθογόνα της ενδομητρικής κοιλότητας. Πρόσφατα έχει καταγραφεί η υψηλή αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της RT-PCR σε σύγκριση και με τις άλλες τρεις κλασσικές μεθόδους διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας συνδυασμένες μαζί. Η RT-PCR κατάφερε να ξεπεράσει τα συστηματικά λάθη των υπόλοιπων τεχνικών (316). Άλλα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι: 1) η υψηλή ευαισθησία και η ικανότητα ανίχνευσης βακτηρίων που παρασιτούν σε μικρές ποσότητες στην ενδομητρική κοιλότητα, γεγονός που πιθανώς περιορίζει τις δυνατότητες καλλιέργειας (316), 2) δεν απαιτεί ζωντανά βακτήρια. Αυτό σημαίνει ότι μπορεί να πραγματοποιηθεί σε «παγωμένα» δείγματα, μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την πιθανότητα επιμόλυνσης κατά τη μεταφορά και το χειρισμό των δειγμάτων (323) και 3) τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα σε σύντομο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τις καλλιέργειες που μπορεί να απαιτούν και ημέρες (324).

Παρά τη διαφαινόμενη υψηλή ευαισθησία και αξιοπιστία της RT-PCR, υπάρχουν και αρκετοί περιορισμοί στη χρήση της που θα πρέπει να καταγραφούν για να υπάρξει η δυνατότητα υπερκερασμού τους. Το κύριο μειονέκτημα είναι η χαμηλή αρνητική προγνωστική αξία (316). Επίσης, η RT-PCR δεν μπορεί να επιβεβαιώσει αν το αποτέλεσμα προέρχεται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, άρα και από παθογόνα. Περιορισμός εντοπίζεται επίσης, στη δυνατότητα ανίχνευσης μικροβίων που δεν περιλαμβάνονται στα προκατασκευασμένα σετ ανίχνευσης (325). Επομένως, τα ριζοσπατικά νέα δεδομένα χρειάζονται περαιτέρω επιβεβαίωση (322) και συστηματική προσπάθεια για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί της μεθόδου.

Θεραπεία

Η αυξημένη επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων από το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αλλά και σε πολλές από τις περιπτώσεις της ενδομητρίας παθολογίας έθεσε το ερώτημα ποιες μπορεί να είναι οι καταλληλότερες προσεγγίσεις στην αντιμετώπισή της (225).

Ήδη έχουν διατυπωθεί προτάσεις για το όφελος των προβιοτικών και της αντιμικροβιακής θεραπείας σε γυναίκες με διαταραχές της εμμηνορρυσίας (196, 228). Το συμπέρασμα, για το οποίο υπάρχουν οι περισσότερες αποδείξεις, είναι ότι η ιστολογική και η υστεροσκοπική εικόνα της χρόνιας ενδομητρίτιδας βελτιώνονται μετά τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής ακόμα και όταν οι καλλιέργειες του ενδομητρίου είναι αρνητικές (228, 244, 326). Από την αντιμικροβιακή αγωγή φαίνεται να ευνοούνται περισσότερο οι γυναίκες με διαταραχές αναπαραγωγής, όπως η υπογονιμότητα και οι καθ' έξιν αποβολές. Τα ίδια δεδομένα προέκυψαν για τη χρόνια ενδομητρίτιδα είτε με ιστολογική είτε υστεροσκοπική διάγνωση (238, 244).

Μία σημαντική παρατήρηση, όμως, είναι ότι η αντιβιοτική αγωγή ωφελεί κυρίως τις γυναίκες των οποίων το ενδομήτριο ομαλοποιήθηκε μετά το πέρας της αγωγής (ιστολογικά ή υστεροσκοπικά). Αντίθετα, δεν παρουσίασαν παρόμοιο όφελος οι γυναίκες που έλαβαν αγωγή αλλά είτε δεν ελέγχθηκαν εκ των υστέρων, είτε δεν υπήρξε ομαλοποίηση του ενδομητρίου στον επαναληπτικό έλεγχο, (210, 238, 243, 327). Για το λόγο αυτό, έχει προταθεί ότι μία εξέταση ελέγχου (υστεροσκόπηση ή βιοψία και ιστολογία) πιθανώς να είναι απαραίτητη για να επιβεβαιώνει την υποστροφή της χρόνιας ενδομητρίτιδας, ειδικά σε περιπτώσεις γυναικών που θα προχωρήσουν σε εξωσωματική γονιμοποίηση (238).

Το είδος της αντιμικροβιακής αγωγής αφορά διάφορα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και σε συγκεκριμένες δοσολογίες όπως:

- Για gram αρνητικά βακτήρια, σιπροφλοξασίνη, 500 mg X 2/ ημέρα/ 10 ημέρες,
- Για gram θετικά βακτήρια, αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ, 1 g X2/ ημέρα/ 8 ημέρες,
- Για Mycoplasma και U. urealyticum, γιοσαμυκίνη, 1 g X2/ ημέρα/ 12 ημέρες και σε περίπτωση επιμονής, μινοκυκλίνη, 100 mg X2/ ημέρα/ 12 ημέρες,
- Με αρνητικές καλλιέργειες, άρα χωρίς γνωστό παθογόνο, χορηγήθηκε κεφτριαξόνη, 250 mg εφάπαξ ενδομυϊκά και στη συνέχεια δοξυκυκλίνη, 100 mg X2/ ημέρα/ 14 ημέρες σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη, 500 mg X2/ ημέρα/ 14 ημέρες (210).
- Ο συνδυασμός της οφλοξασίνης, 400mg X2/ ημέρα/ 14 ημέρες με τη μετρονιδαζόλη, πέτυχε 73% ιστοπαθολογική θεραπεία
- Η μονοθεραπεία δοξυκυκλίνης, 100mg X2 /ημέρα /14 ημέρες οδήγησε σε ιστολογική εκκαθάριση των ανοσοϊστοχημικά ανευρισκόμενων πλασματοκυττάρων σε ποσοστό 96% (199).

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η αντιμετώπιση της χρόνιας ενδομητρίτιδας πιθανώς να έχει όφελος στα αναπαραγωγικά αποτελέσματα γυναικών με υπογονιμότητα ή με καθ' ἑξίν αποβολές, αυξάνοντας τις πιθανότητες επιτυχούς επόμενης κύησης. Ζήτημα περαιτέρω μελέτης, όμως, αποτελούν το ακριβές δοσολογικό σχήμα, καθώς επίσης η ανάγκη και ο τρόπος επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Οι ψυχολογικές συνέπειες στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές

Η κατάθλιψη είναι η κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως (328) και σχετίζεται με δυσθεώρητα ατομικά και κοινωνικοοικονομικά βάρη. Αρκετές μελέτες έχουν υπολογίσει την επίπτωση της μείζονος κατάθλιψης στο γενικό πληθυσμό να αγγίζει το 3,3% (329). Η επίπτωση της μείζονος κατάθλιψης στον υποπληθυσμό των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, 20-49 ετών, επίσης έχει υπολογιστεί στο 3,8% (330).

Η επίπτωση της κατάθλιψης στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με την κατάθλιψη στις καθ' έξιν αποβολές είτε συμπεριέλαβαν μικρούς πληθυσμούς, είτε χρησιμοποίησαν διαφορετικές κλίμακες μέτρησης και δεν συμπεριέλαβαν πληθυσμούς ελέγχου (331, 332). Η καταγεγραμμένη επίπτωση της κατάθλιψης στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές ποικίλει ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, κυμαινόμενη από το 15% (332) έως το 33% (333). Επίσης, έχουν καταγραφεί μεγαλύτερα αποτελέσματα κατάθλιψης σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές συγκριτικά με πληθυσμούς ελέγχου (334), καταγράφοντας τα σκορ του στρες που ανέφεραν οι ίδιες οι γυναίκες με βάση ειδικά δομημένα κλίμακα (perceived stress scale - PSS). Παρόμοια έχει αναφερθεί μεγαλύτερη επίπτωση υψηλών επιπέδων άγχους σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές (41,2%) συγκριτικά με τον πληθυσμό ελέγχου (23,2%). Η πιθανότητα για μέτρια προς σοβαρή κατάθλιψη ήταν πέντε φορές υψηλότερη στον πληθυσμό των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές (335).

Τα χαρακτηριστικά του άγχους και της κατάθλιψης στις καθ' έξιν αποβολές

Οι αντιδράσεις πένθους των γυναικών μετά την αποβολή έχουν καταγραφεί σε αρκετές μελέτες (336, 377, 338). Μία αποβολή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα συναισθηματικού πόνου και η διαδικασία του πένθους ίσως διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και αρκετά χρόνια.

Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να διαλευκάνουν τους παράγοντες που επηρεάζουν αυτό το είδος του πόνου. Η ανασφάλεια για κάθε επόμενη κύηση δημιουργεί σε αυτές τις γυναίκες αντικρουόμενα συναισθήματα σε κάθε επόμενη κύηση. Σαν προστατευτικό μηχανισμό, οι γυναίκες με αποβολές μπορεί να απομακρύνουν τον εαυτό τους από μία νέα εγκυμοσύνη, ξεκινώντας τη διαδικασία του πένθους κατά τη χρονική απομάκρυνση από την κύηση και στην αναμονή μίας νέας αποτυχίας. Εάν, μάλιστα, οι αποβολές είναι επαναλαμβανόμενες, αυτή η αντιφατικότητα των συναισθημάτων μπορεί να προκαλέσει εξελισσόμενα συναισθηματικά προβλήματα (339). Επίσης, συχνά είναι τα συναισθήματα ενοχής μετά από μία αποβολή. Μετά από μία αποβολή, μερικές γυναίκες ίσως βιώσουν αισθήματα αυτοκατηγορίας, τα οποία στη συνέχεια μπορούν να επηρεάσουν την ένταση του πένθους (338). Κατά την προσπάθεια μερικών γυναικών να βρουν νόημα ή αιτία για την αποβολή, πιθανώς να αποδώσουν την κατηγορία στον εαυτό τους (340).

Οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές έχουν διαφορετικό υπόβαθρο αλλά και τρόπο εκδήλωσης των συναισθηματικών συμπτωμάτων συγκριτικά με τις γυναίκες με μία αποβολή. Οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, επιτυγχάνοντας αυτόματες συλλήψεις αλλά και επαναλαμβανόμενες αποτυχίες απόκτησης παιδιού, βιώνουν χαρά και ενθουσιασμό στην προοπτική της προσθήκης ενός νέου μέλους στην οικογένειά τους, αλλά αυτά τα συναισθήματα διαρκούν μέχρις ότου απογοητευτούν όταν σε μία επόμενη χρονική στιγμή να έχουν κολπική αιμορραγία ή να επιβεβαιωθεί υπερηχογραφικά η αποβολή. Τα ζητήματα που απασχολούν τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι πολλά και σύνθετα. Με αυτό το φόντο, οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές ομολογούν αισθήματα κοινωνικής απομόνωσης, ανάγκης να είναι γονείς, μειωμένης σεξουαλικής ευχαρίστησης και απόρριψης του τρόπου ζωής χωρίς παιδί (341).

Παράγοντες κινδύνου για την ψυχολογική επιβάρυνση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές

Το πένθος και το άγχος που βιώνουν οι γυναίκες μετά από μία ή περισσότερες αποβολές συνθέτουν ένα πολύπλοκο φαινόμενο. Επίσης, οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι μία ετερογενής ομάδα ατόμων, σχετικά με τα συναισθήματα που βιώνουν. Έχει γίνει προσπάθεια να συνδεθούν τα ψυχολογικά συμπτώματα και το διαφορετικό επίπεδο έκφρασής τους με άλλες μεταβλητές, όπως η αιτία των αποβολών, η χρονική απόσταση των αποβολών, η προσωπική εμπειρία της διαγνωστικής και θεραπευτικής διαδικασίας, η διάρκεια της κύησης, η ηλικία της υποψήφιας μητέρας και ο αριθμός των αποβολών (342).

Είναι πιθανό, γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές με μικρότερη χρονική απόσταση από την πρώτη αποβολή και με μία αιτία που είναι σχετικά εύκολα αντιμετωπίσιμη, να μη βιώνουν υψηλά επίπεδα άγχους (341). Η ηλικία της κύησης πριν την αποβολή, έχει περιγραφεί ως παράγοντας κινδύνου (336, 338), αλλά όλες οι μελέτες δεν συμφωνούν σε αυτό το συμπέρασμα (343). Το ίδιο αμφιλεγόμενα είναι και τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της μητρικής ηλικίας και του άγχους στις καθ' ἑξιν αποβολές. Έχει καταγραφεί τόσο αρνητική (338), όσο και καμία συσχέτιση (344). Επίσης, έχει προταθεί ότι ίσως η ψυχολογική επιβάρυνση των καθ' ἑξιν αποβολών εντείνεται σε μεγαλύτερης ηλικίας γυναίκες από το φόβο ότι δεν θα καταφέρουν τελικά να γεννήσουν (345). Αναφορικά με τον αριθμό των αποβολών, δεν επιβεβαιώνονται τα δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης του επιπέδου του πένθους και του στρες με τον αριθμό των αποβολών (346). Αντίθετα, οι γυναίκες με μεγαλύτερο αριθμό αποβολών μπορεί να δείχνουν χαμηλότερο ψυχολογικό στρες λόγω του γεγονότος ότι μετά από τις επαναλαμβανόμενες αποβολές, η γυναίκα ίσως προετοιμάζεται για μία νέα απώλεια (347).

Πρόσθετος παράγοντας θα μπορούσε να είναι ότι το άγχος που βιώνουν οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με το επίπεδο της υποστηρικτικής φροντίδας από το ιατρικό προσωπικό. Άλλοι εξωτερικοί παράγοντες που πιθανώς επιδρούν στο άγχος των γυναικών είναι τα αποτελέσματα της διαγνωστικής διαδικασίας, η πρόγνωση, η εμπειρία και τα αποτελέσματα της επακόλουθης θεραπευτικής αντιμετώπισης (341).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω σχετικά αντικειμενικά αλλά και αντικρουόμενα συμπεράσματα, έχει προταθεί ότι ένας υποκειμενικός παράγοντας, όπως ο βαθμός σύνδεσης ή και προσκόλλησης με την εγκυμοσύνη, ίσως είναι ένας πολύ σημαντικότερος προγνωστικός δείκτης συγκριτικά με άλλες αντικειμενικές μεταβλητές (339).

Η επίδραση του άγχους στις καθ' ἑξιν αποβολές

Το άγχος προκαλεί αποδεδειγμένα αρνητικές φυσιολογικές αλλαγές, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την έναρξη και την πρόοδο διάφορων παθήσεων (348). Πρόσφατες μελέτες πάνω στην επίδραση του ψυχολογικού στρες στα αποτελέσματα της κύησης έχουν παρουσιάσει αντικρουόμενα δεδομένα. Ενώ κάποιες μελέτες πρότειναν ότι το άγχος μείωσε τις πιθανότητες σύλληψης και αύξησε τον κίνδυνο για αποβολή (349, 350), άλλες δήλωσαν ότι το άγχος δεν ήταν

έναν σημαντικό παράγοντα για την επίτευξη και τη διατήρηση της κύησης (351, 352). Τα μετααναλυτικά αποτελέσματα ανέδειξαν ότι η συσχέτιση μεταξύ του άγχους και της επιτυχούς κύησης ήταν αρκετά ασθενής (353).

Η ευρεία γκάμα ερωτηματολογίων που έχουν χρησιμοποιηθεί στις διάφορες μελέτες για την καταγραφή του άγχους, κάνει ιδιαίτερα δύσκολη την ευθεία σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ένα σημαντικό μειονέκτημα των ερωτηματολογίων αυτών είναι τα σφάλματα λόγω του γεγονότος ότι στηρίζονται στη μνήμη των ασθενών για τα συναισθήματά τους (334). Επιπρόσθετα, εξαρτώνται από την υποκειμενική αντίληψη του άγχους μεταξύ των ατόμων, η οποία με τη σειρά της επηρεάζεται από την προσωπικότητα, τον τρόπο ζωής και τις προσωπικές εμπειρίες.

Με βάση τον παραπάνω προβληματισμό, στην προσπάθεια αντικειμενικής διερεύνησης του άγχους έχουν αξιοποιηθεί αντικειμενικοί και ποσοτικοί δείκτες, οι οποίοι πιθανώς μεσολαβούν μεταξύ άγχους και της πρόκλησης αποβολών μέσω του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων. Ανάμεσα σε αυτούς τους δείκτες είναι η κορτιζόλη του ορού και του σάλιου. Ακόμα, όμως, και με αυτό τον τρόπο δεν μπόρεσε να αποσαφηνιστεί ο ρόλος του στρες στις καθ' έξιν αποβολές (334, 352, 354). Επίσης, η συσχέτιση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού με την επίδραση του άγχους στο αυτόνομο νευρικό σύστημα των γυναικών υπέδειξε έναν πιθανό παθογενετικό μηχανισμό που συνδέεται με τα αίτια των καθ' έξιν αποβολών (355).

Σε κάθε περίπτωση, το άγχος είναι ένας σοβαρός παράγοντας που επηρεάζει τη ζωή και τον τρόπο ζωής των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές. Στόχος θα πρέπει να είναι η ψυχολογική υποστήριξη των γυναικών αυτών με κατάλληλα μέτρα, ώστε να ανταπεξέλθουν με τον περισσότερο ομαλό τρόπο στις πιθανές περιπέτειες της πολυδαίδαλης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης, της πιθανής επόμενης αποτυχίας αλλά και της σύνθετης διαδικασίας μίας επιτυχούς κύησης και της ανατροφής ενός παιδιού. Άλλωστε, έχει ανευρεθεί σημαντική βελτίωση στα αποτελέσματα της επόμενης κύησης με στενή παρακολούθηση και υποστήριξη σε μία εξειδικευμένη κλινική καθ' έξιν αποβολών (24).

Υστεροσκόπηση

Γενικά για την υστεροσκόπηση

Η υστεροσκόπηση είναι η επισκόπηση της εσωτερικής κοιλότητας και επιφάνειας του τραχήλου και της μήτρας. η υστεροσκόπηση αποτελεί ενδοσκοπική μέθοδο, όπως όλες οι υπόλοιπες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στην ιατρική για την επισκόπηση μίας εσωτερικής κοιλότητας.

Το υστεροσκόπιο είναι ένα μακρύ και στενό τηλεσκόπιο, το οποίο συνδέεται με μία πηγή φωτισμού για να φωτίσει την περιοχή που θα επισκοπηθεί. Με την ασθενή σε θέση λιθοτομής, επισκοπείται ο τράχηλος της μήτρας με τη χρήση κολποδιαστολέα. Το περιφερικό άκρο του ενδοσκοπίου διαπερνά το ενδοτραχηλικό κανάλι υπό άμεση όραση και το εργαλείο προωθείται στην ενδομήτρια κοιλότητα. Η ταυτόχρονη δίοδος κάποιου διατακτικού μέσου, υγρού ή αερίου, είναι απαραίτητη για τη διάταση της ενδομήτριας κοιλότητας ώστε να επιτρέψει την όραση και την κίνηση. Στο εγγύς άκρο του υστεροσκοπίου συνδέεται μία κάμερα που συλλαμβάνει και μεταδίδει την εικόνα σε μία τηλεοπτική οθόνη, διευκολύνοντας την παρακολούθηση της όλης διαδικασίας.

Η υστεροσκόπηση είναι, λοιπόν, η ενδοσκοπική μέθοδος θέασης του ενδοτραχηλικού καναλιού και της ενδομητρικής κοιλότητας. Η υστεροσκόπηση θεωρείται στη σημερινή εποχή ο «χρυσός κανόνας» για την επισκόπηση του ενδοτραχήλου και του ενδομητρίου καθώς επίσης και για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών παθολογικών καταστάσεων που εντοπίζονται σε αυτές τις περιοχές.

Ιστορική περιοδολόγηση

Η πρακτική εφαρμογή και η υψηλή αποτελεσματικότητα της υστεροσκόπησης δεν ήταν πάντα δεδομένα. Χρειάστηκε το πέρασμα ενός μακρού χρονικού διαστήματος από την αρχική «ιδέα» έως την «τελειοποίηση» της μεθόδου, ώστε να ξεπεραστούν προκαταλήψεις, ταλαντεύσεις, επιστημονικές και τεχνικές αδυναμίες. Η ιστορική εξέλιξη της υστεροσκόπησης αναδεικνύει τη διαλεκτική σχέση μεταξύ της επιστημονικής – ιατρικής γνώσης και της τεχνολογίας, δηλαδή την πραγματική σύνδεση που διέπει τη σχέση θεωρίας και πράξης σε κάθε ανθρώπινη δραστηριότητα.

Η χρήση ενός εργαλείου για την επισκόπηση της ενδομήτριας κοιλότητας προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Philipp Bozzini το 1807. Παρά την ευφυή διορατικότητα του νεαρού τότε ιατρού για τις δυνατότητες εξέλιξης του πρώτου υστεροσκοπίου η ιδέα του, η εφεύρεσή του και οι εφαρμογές της έμειναν για πολλά χρόνια ακόμα μακριά από το επιστημονικό κοινό. Το 1869 ο D. Commander Pantaleoni, ο οποίος θεωρείται ο πατέρας της σύγχρονης υστεροσκόπησης, επανέφερε την ιδέα του υστεροσκοπίου με βάση τα παραδείγματα του λαρυγγοσκοπίου και του οφθαλμοσκοπίου. Το σημαντικότερο πρόβλημα που εντόπιζε ήταν η αναγκαία χρήση του φωτός για την θέαση μίας σκοτεινής κοιλότητας. Ο Pantaleoni ξεπέρασε αυτή τη δυσκολία στηριζόμενος στην εφεύρεση του ενδοσκοπίου από τον παριζιάνο Desormeaux ο οποίος τελειοποίησε το φωτισμό αποφεύγοντας ταυτόχρονα τη θέρμανση του εργαλείου (356).

Παρά τις παραπάνω προσπάθειες, η υστεροσκόπηση δεν έγινε ευρέως αποδεκτή από την ιατρική κοινότητα. Αντίθετα, σε πολλές περιπτώσεις χλευάστηκε για την αποτελεσματικότητά της συγκρινόμενη με το δάχτυλο του γυναικολόγου. Μόνο αργότερα, στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, η υστεροσκόπηση έγινε ευρέως γνωστή και αποδεκτή με τη διδακτορική διατριβή του Charles David για τη διάγνωση και τη θεραπεία των ενδομήτριων παθήσεων με τη βοήθεια του υστεροσκοπίου. Η αφορμή για την εξέλιξη και την κατασκευή νέων και καλύτερων εργαλείων και εξαρτημάτων είχε ήδη δοθεί. Όμως, οι παραγωγικές και τεχνολογικές δυνατότητες ήταν ακόμα ανώριμες για να εξυπηρετήσουν τις μελλοντικές δυνατότητες της υστεροσκόπησης (356).

Στη δεκαετία του 1970 η τεχνολογική εξέλιξη επέτρεψε τη δημιουργία φακών μικρότερης διαμέτρου με αποτέλεσμα να δοθεί η δυνατότητα για υστεροσκοπικές εξετάσεις ευρείας κλίμακας γυναικών (357). Τα «σύγχρονα» τότε μειονεκτήματα ήταν η ανάγκη χρήσης κολποδιαστολέα και λαβίδας σύλληψης του τραχήλου που επέβαλλαν τη χρήση αναισθησίας ή άλλων ειδών αναλγησίας (358). Η αδυναμία εκτέλεσης επεμβατικών πράξεων καθιστούσε ακόμα την υστεροσκόπηση μία υποκειμενική εξέταση που εξαρτιόταν από τη διαγνωστική εμπειρία του υστεροσκόπου (357).

Μόνο στις αρχές της δεκαετίας του 1990 κατάφεραν να κατασκευαστούν υστεροσκόπια ακόμα μικρότερης διαμέτρου. Τα νέα υστεροσκόπια επέτρεψαν αφενός την ταυτόχρονη είσοδο επεμβατικών εργαλείων στην ενδομήτρια κοιλότητα και αφετέρου τη διέλευση διά του ενδοτραχηλικού καναλιού χωρίς την ανάγκη αναισθησίας ή ακόμα και αναλγησίας. Οδήγησαν σε χρήση της υστεροσκόπησης σε ευρύτατη πλέον κλίμακα και με άπλετες δυνατότητες ταυτόχρονα (357). Το μόνο σίγουρο είναι ότι η εξέλιξη της υστεροσκόπησης δεν σταμάτησε στην τελευταία

δεκαετία του προηγούμενου αιώνα. Στις αρχές της νέας χιλιετίας δεν έχουμε ακόμα βρει όσα ήταν να βρούμε και ούτε ξέρουμε κιόλας τι θα βρούμε ακόμα. Αντίθετα η υστεροσκοπική εξέλιξη είναι δεδομένη όσο οι επιστημονικές γνώσεις διευρύνονται ραγδαία και η εξέλιξη της τεχνολογίας βαδίζει πιο γοργά από ποτέ.

Ο υστεροσκοπικός Εξοπλισμός

Το Υστεροσκόπιο

Η οπτική του υστεροσκοπίου - Το τηλεσκόπιο

Η οπτική του υστεροσκοπίου αποτελείται από τρία μέρη: το προσοφθάλμιο, τον κυλινδρικό σωλήνα και τον αντικειμενικό φακό. Το εστιακό μήκος και το περιφερικό άκρο του εργαλείου είναι σημαντικά για την επισκόπηση. Οι οπτικές γωνίες του τηλεσκοπίου περιλαμβάνουν μία ευρεία γκάμα όπως 0°, 12°, 15°, 30° και 70°. Το υστεροσκόπιο 0 μοιρών παρέχει πανοραμική εικόνα, ενώ το γωνιώδες παρέχει τη δυνατότητα επισκόπησης δομών σε μία κοιλότητα ανώμαλου σχήματος ή πίσω από εμπόδια.

Το περίβλημα του τηλεσκοπίου ή θήκη του υστεροσκοπίου

Η εξωτερική διάμετρος του υστεροσκοπίου αναφέρεται στη διάμετρο του περιβλήματος, δηλαδή της θήκης του υστεροσκοπίου που περικλείει το τηλεσκόπιο, τους διαύλους των διατακτικών μέσων και τα κανάλια διέλευσης των εργαλείων. Η διάμετρος της θήκης του υστεροσκοπίου ποικίλει από 3,1mm έως 10mm. Υστεροσκοπικές θήκες μικρότερου εύρους μειώνουν την ανάγκη για διαστολή του τραχήλου και προκαλούν μικρότερο πόνο. Σε γενικές γραμμές, εισάγοντας ένα υστεροσκόπιο μεγαλύτερης διαμέτρου από 5mm απαιτείται διαστολή του τραχήλου και οι περισσότεροι ασθενείς θα αισθανθούν πόνο και έντονη δυσφορία δημιουργώντας την ανάγκη αναισθησίας ή τουλάχιστον αναλγησίας.

Η θήκη του υστεροσκοπίου διαφέρει μεταξύ διαγνωστικής και επεμβατικής υστεροσκόπησης. Τα διαγνωστικά υστεροσκόπια έχουν μόνο κανάλι εισόδου των υγρών, ενώ στις επεμβατικές θήκες είναι απαραίτητο και το κανάλι εξόδου ώστε να απομακρύνονται προσμίξεις αίματος και ιστών που μειώνουν την οπτική ευκρίνεια. Ταυτόχρονα, με το κανάλι εξόδου των υγρών αποφεύγεται η υπερφόρτωση του ασθενούς με υγρά μέσω του αγγειακού συστήματος της μήτρας. Το εύρος των επεμβατικών υστεροσκοπίων μεγεθύνεται περαιτέρω από την

ύπαρξη ενός ή περισσότερων καναλιών εργασίας για τη διέλευση των επεμβατικών εργαλείων.

Τύποι υστεροσκοπίων

Οι διάφοροι τύποι υστεροσκοπίων περιλαμβάνουν τα άκαμπτα υστεροσκόπια, που είναι τα περισσότερα διαδεδομένα στην κλινική πρακτική, τα εύκαμπτα υστεροσκόπια, τα υστεροσκόπια επαφής και τα μικροκολπούστεροσκόπια. Το κάθε ένα έχει διαφορετική χρήση και τεχνικά χαρακτηριστικά αλλά και διαφορετικούς περιορισμούς που καθορίζονται από το σκοπό χρήσης του και από τις ιδιότητες των υλικών που χρησιμοποιούνται.

Το άκαμπτο υστεροσκόπιο είναι το πιο ευρέως διαδεδομένο υστεροσκοπικό εργαλείο. Η μεγάλη ποικιλία διαμέτρων επιτρέπει τη χρήση του τόσο σε εξωτερικό ιατρείο όσο και σε αίθουσα χειρουργείου. Μπορεί να παρέχει πολύ καθαρή εικόνα και ταυτόχρονα επιτρέπει τη χρήση επεμβατικών εργαλείων. Οι χρησιμοποιούμενες υστεροσκοπικές διάμετροι απαιτούν καθόλου έως ελάχιστη διαστολή του τραχήλου ώστε το άκαμπτο υστεροσκόπιο να είναι πολύ καλά ανεκτό από την ασθενή με ελάχιστη ή και καθόλου αναλγησία.

Το εύκαμπτο υστεροσκόπιο χρησιμοποιείται κυρίως για υστεροσκόπηση σε εξωτερικό ιατρείο. Διακρίνεται για την ευλυγισία του και το άκρο του έχει δυνατότητα στροφής 120°-160°. Είναι περισσότερο χρήσιμο σε μήτρα με ανώμαλο σχήμα και στην πλοήγηση γύρω από ενδομήτρες αλλοιώσεις. Χρησιμοποιείται για διαγνωστικές και επεμβατικές υστεροσκοπήσεις. Η διέλευση του ενδοτραχηλικού καναλιού είναι πιο εύκολη και atraumaticή με το εύκαμπτο υστεροσκόπιο, αλλά η παρεχόμενη εικόνα παραποιείται σχετικά από την ευλυγισία του, με αποτέλεσμα η ποιότητα της εικόνας να μειώνεται. Στα μειονεκτήματά του συγκαταλέγεται και η πιο εύκολη καταστροφή του λόγω της κάμψης των φακών.

Η πηγή φωτισμού

Η διέλευση του φωτός είναι απαραίτητη για να γίνει ορατή η σκοτεινή ενδομήτρια κοιλότητα. Σήμερα χρησιμοποιούνται πηγές «ψυχρού» φωτισμού με στοιχεία αλογόνου, με τις καλύτερες ιδιότητες να προσφέρει το ξένο (xenon). Γενικά, μία ισχύς 175watt είναι αρκετή για την υστεροσκόπηση, ενώ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500watt γιατί ενέχεται ο κίνδυνος υπερθέρμανσης του τηλεσκοπίου και της θήκης. Το φως μεταφέρεται από την πηγή στο εγγύς άκρο του τηλεσκοπίου με καλώδιο οπτικών ινών. Η συνήθης διάμετρος των 5mm είναι επαρκής για την αγωγή της αναγκαίας ποσότητας φωτός (359).

Τα μέσα διάτασης της ενδομήτριας κοιλότητας

Για την πανοραμική επισκόπηση της ενδομήτριας κοιλότητας είναι κριτικής σημασίας η χρήση διατατικών μέσων. Το μέσο διατείνει την κατά τα άλλα «εικονική» κοιλότητα. Οι ενδομήτριες πιέσεις που απαιτούνται για την επαρκή θέαση της κοιλότητας εξαρτώνται από τον μυϊκό τόνο και το πάχος της μήτρας. Επίσης, η διαθλαστική ικανότητα του κάθε μέσου επηρεάζει τη μεγέθυνση και την όραση της ενδομήτριας κοιλότητας. Η επιλογή του ενός ή του άλλου διατατικού μέσου δεν επηρεάζει σε γενικές γραμμές την ευαισθησία, την ειδικότητα και τη διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκοπησης. Εξαίρεση αποτελεί η ελάχιστα μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια με τη χρήση του διοξειδίου του άνθρακα σε περιπτώσεις παρουσίας αίματος (360).

Αέρια διατατικά μέσα

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αέριο διατατικό μέσο είναι το διοξείδιο του άνθρακα. Το διοξείδιο του άνθρακα έχει ταχεία απορρόφηση και κάθαρση από τον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της αναπνοής. Η διαθλαστική του ικανότητα επιτρέπει επαρκή ευκρίνεια και διατείνει επαρκώς το πεδίο με χαμηλές πιέσεις. Η διόδός του από το στενό αυλό του υστεροσκοπίου είναι εύκολη, ιδιότητα που το κάνει ιδανικό για τη διαγνωστική υστεροσκοπηση.

Από την άλλη, το διοξείδιο του άνθρακα στερείται της δυνατότητας απομάκρυνσης του αίματος με αποτέλεσμα τη θόλωση του οπτικού πεδίου στην επεμβατική υστεροσκοπηση. Για τη χρήση του διοξειδίου του άνθρακα είναι απαραίτητος ο υστεροσκοπικός εμφυσητήρας που ρυθμίζει τη ροή και την ενδομήτρια πίεση. Το γενικά αποδεκτό ύψος ενδομήτριας πίεσης είναι τα 100mmHg, που εξασφαλίζονται με ταχύτητα ροής 40-60 ml/min. Μεγαλύτερες πιέσεις και ταχύτητες είναι επικίνδυνες για εμβολισμό, καρδιακή αρρυθμία και ανακοπή (361).

Υγρά διατατικά μέσα

Η χρήση διαλυμάτων υγρών ως διατατικών μέσων επιτυγχάνει την απομάκρυνση του αίματος, των φυσαλίδων, της βλέννης και των θρυμμάτων του ιστού από το οπτικό πεδίο. Η συνήθης απαιτούμενη πίεση είναι 75mmHg και σπάνια χρειάζεται να φτάσει στα 100mmHg. Η υψηλότερη ενδομήτρια πίεση μπορεί να προκαλέσει είσοδο των υγρών ενδαγγειακά (362). Για τη συνεχή ροή των υγρών, η θήκη του υστεροσκοπίου είναι εφοδιασμένη με δύο αυλούς εισόδου και εξόδου των υγρών. Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα σύνδεσης με ειδική αντλία διατήρησης της πίεσης

και μέτρησης του ισοζυγίου των υγρών σε πραγματικό χρόνο ώστε να αποφεύγονται οι επιπλοκές από την υπερφόρτωση του οργανισμού με υγρά.

Ο φυσιολογικός ορός χλωριούχου νατρίου (0,9% NaCl) είναι ισότονο, αγωγίμο, χαμηλού ιζώδους διάλυμα, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση. Είναι συμβατός με μηχανική και με διπολική ηλεκτρική ενέργεια, καθώς επίσης και με laser. Το βασικό του πλεονέκτημα είναι ότι καθιστά πολύ δύσκολη την εμφάνιση επιπλοκών από την ενδαγγείωση των υγρών (362). Τα μειονεκτήματά του είναι ή εύκολη ανάμειξη με το αίμα, το οποίο δυσχεραίνει την ορατότητα στην αιμορραγία κάνοντας αναγκαίες τις αυξημένες πιέσεις για την εκκαθάριση του οπτικού πεδίου, και η πολύ υψηλή αγωγιμότητά του, η οποία τον καθιστά επικίνδυνο για χρήση με τη μονοπολική διαθερμία.

Τα μη ηλεκτρολυτικά διαλύματα υγρών, όπως η μαννιτόλη 5%, η σορβιτόλη 3% και η γλυκίνη 1,5% είναι υπότονα, μη-αγωγίμα, χαμηλού ιζώδους υγρά που χρησιμοποιούνται για διαγνωστική και επεμβατική υστεροσκόπηση. Είναι συμβατά μόνο με τη μονοπολική διαθερμία. Το σημαντικότερο μειονέκτημά τους είναι ο υψηλότερος κίνδυνος για πρόκληση υπονατριαιμίας λόγω της ενδαγγειακής τους απορρόφησης.

Τα υστεροσκοπικά χειρουργικά εργαλεία

Πολλά και διαφορετικά χειρουργικά εργαλεία είναι συμβατά με το επεμβατικό υστεροσκόπιο, τόσο άκαμπτα όσο και ημιάκαμπτα – εύκαμπτα. Μερικά από αυτά είναι το ψαλίδι, η λαβίδα βιοψίας, η λαβίδα σύλληψης, τα ηλεκτρόδια σε σχήμα νυστεριού (ακίδα) και αγκύλης (ρεζεκτοσκόπιο) και ο τεμαχιστής (morcellator). Οι εξελίξεις στο σχεδιασμό και παραγωγή νέων εργαλείων είναι ταχύτατες, είτε αφορούν νέους τύπους είτε αφορούν μικρότερες διαμέτρους, με αποτέλεσμα οι δυνατότητες της υστεροσκόπησης συνεχώς να διευρύνονται.

Η ενέργεια στην υστεροσκόπηση

Η μονοπολική διαθερμία χρησιμοποιείται στην επεμβατική υστεροσκόπηση είτε για διατομή με ευθεία ηλεκτρόδια και αγκύλες (ρεζεκτοσκόπιο) είτε για αιμόσταση με ευρείας επιφάνειας ηλεκτρόδια (μπάλα, κύλινδρος). Για τη χρήση της μονοπολικής ηλεκτροχειρουργικής είναι προϋπόθεση η εφαρμογή μη-αγωγιμων διαστατικών μέσων, όπως τα μη ηλεκτρολυτικά υγρά μαννιτόλη, σορβιτόλη και γλυκίνη.

Η διπολική διαθερμία έφερε μεγαλύτερη ασφάλεια στην υστεροσκόπηση, πρώτον λόγω της δυνατότητας χρήσης των ηλεκτρολυτικών υγρών και άρα μείωσης του κινδύνου υπονατριαιμίας και δεύτερον διότι επιτρέπει τη μείωση της κυκλοφορίας και διασποράς της ηλεκτρικής ενέργειας σε μακρινές αποστάσεις στον οργανισμό της ασθενούς. Σήμερα είναι διαθέσιμη μία ευρεία γκάμα διπολικών υστεροσκοπικών εργαλείων για διατομή και αιμόσταση. Τα τελευταία χρόνια τα διπολικά εργαλεία γίνονται διαθέσιμα σε όλο και μικρότερες διαστάσεις, επιτρέποντας επεμβάσεις σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου.

Ενδείξεις της υστεροσκόπησης

Το σημαντικότερο συγκριτικό πλεονέκτημα της υστεροσκόπησης στη διάγνωση των παθολογικών καταστάσεων από τη μήτρα και τον τράχηλο, είναι η μοναδική ικανότητα να προσφέρει εικόνες της ενδομητρικής κοιλότητας και του ενδοτραχήλου υπό άμεση όραση και σε πραγματικό χρόνο. Το γεγονός αυτό έχει καταστήσει την υστεροσκόπηση ως την ενδεικνυόμενη διαγνωστική μέθοδο σε μία σειρά παθολογικές καταστάσεις. Εφαρμόζεται τόσο ως διαγνωστικό εργαλείο πρώτης γραμμής ή ως συμπληρωματική μέθοδος επιβεβαίωσης όσο και ως χειρουργική μέθοδος θεραπείας. Οι ενδείξεις της υστεροσκόπησης αφορούν μία μεγάλη ποικιλία παθολογικών καταστάσεων.

Ανώμαλη ενδομήτρια αιμορραγία

Η υστεροσκόπηση στη σύγχρονη ιατρική πρακτική έχει αντικαταστήσει τη βασική μέθοδο της διαστολής και απόξεσης στην διάγνωση της ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας (363). Η διεθνής ομοσπονδία γυναικολογίας και μαιευτικής (International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO) έχει εκδώσει ένα σύστημα κατάταξης των αιτίων της ανώμαλης ενδομήτριας αιμορραγίας για τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν είναι έγκυες, με το ακρωνύμιο “PALM-COEIN” (364). Στην πρώτη ομάδα συγκαταλέγονται οι δομικές βλάβες της μήτρας, όπως πολύποδες, αδеноμύωση, ινομυώματα, καρκίνος ή υπερπλασία (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy and hyperplasia – PALM) και στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν λειτουργικές βλάβες και συστηματικές παθήσεις, όπως οι διαταραχές πήκτικότητας, η διαταραχή της ωοθυλακιωρρηξίας και του ενδομητρίου, οι ιατρογενείς και άλλες παθήσεις (coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic and not yet classified – COEIN). Όπως γίνεται εύκολα φανερό, στην περίπτωση κινδύνου βλαβών στην ενδομήτρια κοιλότητα, η υστεροσκόπηση είναι η διαγνωστική μέθοδος επιλογής (365).

Στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ενδομήτρια αιμορραγία, η υστεροσκόπηση είναι επίσης η εξέταση εκλογής. Ο κίνδυνος του καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία από τη μήτρα έχει καταγραφεί στο 2,7% χωρίς υπερηχογραφική πάχυνση του ενδομητρίου (366) και αγγίζει το 7,3% εάν το πάχος του ενδομητρίου στον υπέρηχο είναι περισσότερο από 5mm (367). Για το λόγο αυτό, οι μελέτες κατέληξαν στην πρόταση ότι όλες οι γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία από τη μήτρα πρέπει να υποβάλλονται σε υστεροσκόπηση με ταυτόχρονη κατευθυνόμενη λήψη βιοψιών.

Η υστεροσκοπική διάγνωση των ενδομήτριων βλαβών σε γυναίκες με ενδομήτρια αιμορραγία έχει βρεθεί ότι έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα που αγγίζουν το 94% και 89% αντίστοιχα (368). Μία σημαντική μετα-αναλυτική έρευνα ανέδειξε την ευαισθησία και την ειδικότητα στις τέσσερις βασικές παθολογικές οντότητες που οδηγούν σε ενδομήτρια αιμορραγία (369). Η ευαισθησία και η ειδικότητα της υστεροσκόπησης σε γυναίκες με αιμορραγία του ενδομητρίου βρέθηκαν να είναι: για τους πολύποδες 95,4% και 96,4%, για τα υποβλεννογόνια ινομυώματα 97% και 98,9%, για την υπερπλασία του ενδομητρίου 75,2% και 91,5% και για τον καρκίνο του ενδομητρίου 82,6% και 99,7%. Τα παραπάνω δεδομένα αποδεικνύουν την υψηλή διαγνωστική ακρίβεια της υστεροσκόπησης που σε συνδυασμό με την ιστοπαθολογική εξέταση των λαμβανόμενων βιοψιών μπορεί να αξιοποιηθεί με υψηλή ασφάλεια τόσο για τον αποκλεισμό παθήσεων και κυρίως του καρκίνου και της υπερπλασίας, όσο και για την επιβεβαίωση της παθολογικής αιτίας της αιμορραγίας.

Αναπαραγωγική αποτυχία

Στις περιπτώσεις γυναικών με πτωχά αναπαραγωγικά αποτελέσματα, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα ενδομήτριας παθολογίας που πιθανώς να συμβάλλει στην αποτυχία της αναπαραγωγής. Συγκεκριμένες ανωμαλίες της μήτρας και βλάβες του ενδομητρίου συσχετίζονται με την αναπαραγωγική αποτυχία. Επομένως, στην υπογονιμότητα, στις καθ' έξιν αποβολές και στις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης η υστεροσκόπηση έχει πολλά να προσφέρει. Επί του παρόντος, η υστεροσκόπηση δεν θεωρείται η διαγνωστική μέθοδος πρώτης γραμμής, πρόταση που στηρίζεται στη σχετικά επεμβατική της φύση συγκριτικά με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους (7). Είναι όμως απαραίτητη η χρήση της υστεροσκόπησης στην περίπτωση που άλλες διαγνωστικές μέθοδοι ανέδειξαν κάποια ενδομήτρια παθολογία σε γυναίκες με πτωχά αναπαραγωγικά αποτελέσματα (365).

Συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας

Περίπου το 1-2% όλων των γυναικών, το 4% των υπογόνιμων γυναικών και το 10-15% των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές έχουν κάποια ανωμαλία διάπλασης των πόρων του Müller. Η ταξινόμηση, η εμβρυολογική καταγωγή και τα προκαλούμενα προβλήματα των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας, αναπτύχθηκαν παραπάνω αναλυτικά. Αξίζει, όμως, να αναφερθεί ξανά ότι η υστεροσκόπηση είναι ο «χρυσός κανόνας» στη διάγνωσή τους (11).

Παρά το γεγονός αυτό και λόγω της σχετικής της επεμβατικότητας, η υστεροσκόπηση δεν συστήνεται για γυναίκες με υπογονιμότητα ή καθ' ἑξιν αποβολές χωρίς προηγούμενη ένδειξη ή υποψία άλλης απεικονιστικής εξέτασης (7). Επίσης, δεν συστήνεται κάποια διερεύνηση για γυναίκες χωρίς αναπαραγωγικά προβλήματα ή αυτές που δεν έχουν ακόμα ξεκινήσει προσπάθειες τεκνοποίησης. Από την άλλη πλευρά, η υστεροσκόπηση δίνει τη δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης συγκεκριμένων ανωμαλιών της μήτρας, όπως το ενδομήτριο διάφραγμα, που πιθανώς να προσφέρει βελτιωμένα αποτελέσματα στις γυναίκες με αποτυχία αναπαραγωγής (258, 274).

Ενδομήτριες συμφύσεις

Το σύνδρομο Asherman – Fritz αναγνωρίστηκε το 1948 ως συμφύσεις του ενδομητρίου. Οι ενδομητρικές συμφύσεις συνήθως συσχετίζονται κλινικά με αμηνόρροια, υπογονιμότητα και καθ' ἑξιν αποβολές. Η υστεροσκόπηση είναι ο χρυσός κανόνας για τη διάγνωση (264) και θεραπεία των συμφύσεων του ενδομητρίου χάρη στο βασικό της πλεονέκτημα που είναι η λύση τους υπό άμεση όραση (78).

Στειροποίηση

Η μη αναστρέψιμη στειροποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί διατραχηλικά με υστεροσκοπική μέθοδο. Η τεχνική αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή επώδυνων επεμβάσεων, τη μείωση της νοσηρότητας και την ελαχιστοποίηση του χρόνου αποθεραπείας. Η διαδικασία αφορά σε τοποθέτηση ελαστικών μικροενθεμάτων στα έσω σαλπγγικά στόμια με αποτέλεσμα τη δημιουργία τοπικών συμφύσεων και τον αποκλεισμό της σαλπγγικής διόδου.

Αντενδείξεις υστεροσκόπησης

Απόλυτη αντένδειξη για τη διεξαγωγή της υστεροσκόπησης είναι η οξεία φλεγμονώδης νόσος της πυέλου με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα την οξεία ενδομητρίτιδα. Σε αυτή την περίπτωση η υστεροσκόπηση μπορεί είτε να ωθήσει μεγάλο μικροβιακό φορτίο ενδαγγειακά προκαλώντας σηψαιμία, είτε να διασπείρει τη λοίμωξη ενδοπεριτοναϊκά οδηγώντας σε οξεία περιτονίτιδα.

Η κύηση είναι σχετική αντένδειξη για την πραγματοποίηση υστεροσκόπησης. Είναι πολύ πιθανό να προκαλέσει είτε ρήξη των υμένων είτε αποκόλληση του φθαρτού και του δημιουργούμενου πλακούντα. Ωστόσο, σε αρχόμενη κύηση, μπορεί να επιχειρηθεί υστεροσκοπική αφαίρεση ενός ενδομήτριου σπειράματος (369) με αυξημένο, όμως, κίνδυνο αποβολής.

Επιπλέον, υπάρχουν σχετικές αντενδείξεις που εξαρτώνται από το είδος της επέμβασης. Η καταστροφή του ενδομητρίου με χρήση ενέργειας (ablation) πρέπει να συσχετιστεί με την πιθανή επιθυμία επόμενης κύησης και τον κίνδυνο υπερπλασίας και καρκίνου του ενδομητρίου. Η ινομυωματεκτομή ινομυωμάτων τύπου II με βαθιά ενδοτοιχωματική εισχώρηση, αυξάνει τον κίνδυνο επιπλοκών. Επίσης, πρέπει να ληφθεί εκ των προτέρων σοβαρά υπόψη η χρήση υπότονων διατακικών μέσων σε ασθενείς με υπονατριαιμία, η χρήση γλυκίνης σε ασθενείς με νόσο του ήπατος και η χρήση σορβιτόλης σε ασθενείς με σοβαρό σακχαρώδη διαβήτη. Τέλος, σε περίπτωση μήτρας μεγάλου μεγέθους περισσότερο από 12cm, είναι δυνατό αυτή να μην μπορεί να διαταθεί επαρκώς (370).

Επιπλοκές της υστεροσκόπησης

Οι περιεγχειρητικές επιπλοκές της υστεροσκόπησης μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες, σε αυτές που αφορούν μηχανικές βλάβες και σε αυτές που σχετίζονται με τα χρησιμοποιούμενα μέσα διάτασης (371).

Μηχανικές επιπλοκές

Διάτρηση της μήτρας

Η συχνότητα της διάτρησης της μήτρας στην υστεροσκόπηση υπολογίζεται σε 0,7-0,8% (372) και έως 1,5% στην επεμβατική υστεροσκόπηση (361). Παράγοντες κινδύνου για διάτρηση της μήτρας είναι η σοβαρή στένωση του τραχήλου, η έντονη οπίσθια κλίση και κάμψη της μήτρας, η λοίμωξη, οι συμφύσεις και τα ινομυώματα του κατώτερου τμήματος της μήτρας που παραλάσσουν την ανατομία και τη θέση της μήτρας και του τραχήλου (373). Οι περισσότερες περιπτώσεις διάτρησης της μήτρας συμβαίνουν κατά τη δίοδο από τον ενδοτράχηλο ή κατά τη διαστολή του τραχήλου. Διάτρηση της μήτρας μπορεί να συμβεί, επίσης, κατά το χειρισμό των εργαλείων στην ενδομήτρια κοιλότητα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις επεμβατικών πράξεων (371). Προσοχή χρειάζεται στη χρήση της ηλεκτρικής ενέργειας για επεμβατικούς σκοπούς, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρότερες καταστάσεις με διάτρηση της μήτρας και τραυματισμό του εντέρου, της ουροδόχου κύστης και άλλων ενδοπεριτοναϊκών οργάνων και ιστών.

Τραυματισμός του τραχήλου

Η συχνότητα των τραυματισμών του τραχήλου υπολογίζεται σε 1-11% (361), ανάλογα αν αφορούν τη διαγνωστική ή την επεμβατική υστεροσκόπηση. Είναι πολύ πιο συχνό σε περιπτώσεις στένωσης του τραχήλου και σε ανάγκη διαστολής, όπως στην επεμβατική υστεροσκόπηση.

Αιμορραγία της μήτρας

Η αιμορραγία της μήτρας είναι η δεύτερη πιο συχνή επιπλοκή της υστεροσκόπησης με συχνότητα που φτάνει στο 2,4% (361). Συσχετίζεται κυρίως με την επεμβατική υστεροσκόπηση, σε επεμβάσεις όπως η ινομυωματαεκτομή, η εκτομή του ενδομήτριου διαφράγματος, η λύση συμφύσεων και η καταστροφή του ενδομητρίου με ηλεκτρική ενέργεια. Μπορεί, επίσης, να προκληθεί από διάτρηση της μήτρας και από τραυματισμούς του τραχήλου.

Το βαγοτονικό σύνδρομο

Το βαγοτονικό ή αγγειοκινητικό σύνδρομο μπορεί να συμβεί κατά τη διαστολή του τραχήλου και εκδηλώνεται συνήθως με ζάλη, ναυτία, ωχρότητα και βραδυκαρδία. Σπανιότερα μπορεί να οδηγήσει μέσω του ερεθισμού του πνευμονογαστρικού νεύρου σε νευροκαρδιογενές συγκοπικό επεισόδιο. Η αντιμετώπισή του πρέπει να είναι άμεση, ειδικά σε υστεροσκοπηση εξωτερικού ιατρείου και περιλαμβάνει τοποθέτηση της ασθενούς σε ύπτια ή Trendelenburg θέση, ταχεία χορήγηση υγρών και ατροπίνης σε μη ανατάξιμες περιπτώσεις.

Επιπλοκές σχετιζόμενες με τα μέσα διάτασης

Εμβολή αέρα

Η εμβολή αέρα είναι η σημαντικότερη επιπλοκή που σχετίζεται με τη χρήση του διοξειδίου του άνθρακα. Λόγω της μεγάλης διαλυτότητάς του στο πλάσμα του αίματος, το διοξείδιο του άνθρακα προσφέρει μεγάλο εύρος ασφάλειας. Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για εμβολισμό από το αέριο είναι η θέση Trendelenburg, τα τραύματα του τραχήλου και της μήτρας και η υψηλή ενδομήτρια πίεση άνω των 100 mmHg (371, 374).

Ενδαγγείωση των υγρών

Η σοβαρότερη υστεροσκοπική επιπλοκή που προκαλείται από τη χρήση υγρών ως μέσων διάτασης είναι η ενδαγγείωσή τους, δημιουργώντας τον κίνδυνο για υπερφόρτωση του οργανισμού με υγρά, υπονατριαιμία, πνευμονικό και εγκεφαλικό οίδημα έως και καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος με τη χρήση ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων υγρών. Παράγοντες που ενισχύουν τον κίνδυνο είναι η μακρά διάρκεια της επέμβασης (371), οι εκτεταμένες επεμβάσεις όπως η ινομυωματεκτομή με διάνοιξη αγγείων μεγαλύτερου εύρους (372) και οι αυξημένες ενδομήτριες πιέσεις πάνω από τη μέση αρτηριακή πίεση (374).

Μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος με τη χρήση των μη-ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων υγρών. Αυτό συμβαίνει γιατί εκτός από την υδροστατική πίεση, δρουν και οι νόμοι της ωσμωτικής πίεσης που ωθούν μεγαλύτερες ποσότητες υγρών ενδαγγειακά. Επίσης, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές της συστηματικής κυκλοφορίας, όπως η υπονατριαιμία, αναπτύσσονται ταχύτερα επειδή τα υγρά αυτά είναι υπότονα. Στις επεμβατικές υστεροσκοπήσεις, ο συνδυασμός των μη-ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων με τη μονοπολική διαθερμία προκαλεί μεγαλύτερη καταστροφή των

αγγείων και αυξάνει τον κίνδυνο για ταχύτερη διέλευση των υγρών στη συστηματική κυκλοφορία (372, 374).

Λοίμωξη

Η οξεία ενδομητρίτιδα είναι η λοίμωξη που κυρίως σχετίζεται μετεγχειρητικά με την υστεροσκόπηση. Η λοίμωξη είναι μία σχετικά ασυνήθιστη επιπλοκή και τις περισσότερες φορές συμβαίνει σε έδαφος αδιάγνωστης προεγχειρητικής φλεγμονώδους νόσου της πυέλου. Η περιεγχειρητική χορήγηση αντιβιοτικών δεν μειώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης (361).

Αναφυλαξία

Πολύ σπάνια αλλά δραματική επιπλοκή μπορεί να αποτελέσει το αναφυλακτικό σοκ από τη χρήση των υγρών, κυρίως με διαλύματα δεξτράνης.

Η τεχνική της υστεροσκόπησης

Η τεχνική της υστεροσκόπησης έχει εξελιχθεί με το πέρασμα των χρόνων. Βασίστηκε στην εξέλιξη της εμπειρίας των υστεροσκοπών αλλά στις τεχνολογικές εξελίξεις που έδωσαν τη δυνατότητα για υστεροσκόπια μικρότερου διαμετρήματος. Η βασική τεχνική της υστεροσκόπησης που περιγράφεται παρακάτω αφορά τη διαγνωστική υστεροσκόπηση υπό αναισθησία ή τοπική αναλγησία. Στη συνέχεια του κειμένου θα περιγραφούν οι τροποποιήσεις της τεχνικής στις νεότερες ατραυματικές και ανώδυνες μεθόδους και στην επεμβατική υστεροσκόπηση.

Η κλασική υστεροσκόπηση

Θέση και προετοιμασία της ασθενούς

Η ασθενής τοποθετείται σε θέση λιθοτομής. Οι μηροί πρέπει να βρίσκονται σε ήπια απαγωγή και σε γωνία 90° με την πύελο, ώστε να δημιουργείται αρκετός χώρος για τους χειρισμούς του υστεροσκοπίου. Το περίνεο της ασθενούς μόλις που πρέπει να ξεπερνά την άκρη της κλίνης με το ιερό οστό και τον κόκκυγα να υποστηρίζονται από το κρεβάτι. Τα πόδια της ασθενούς θα πρέπει να σταθεροποιούνται στους ειδικούς αναβολείς για να αποφευχθούν απότομες κινήσεις που θα μπορούσαν να προκαλέσουν τραυματισμούς. Ο υστεροσκόπος πρέπει να βρίσκεται καθιστός ανάμεσα από τα πόδια της ασθενούς με τους αγκώνες και τα γόνατα σε γωνία 90°, η οποία επιτρέπει καλύτερη ευχέρεια των κινήσεων και αποτρέπει την κόπωση. Πριν την είσοδο του υστεροσκοπίου θα πρέπει πάντα να αδειάζει το περιεχόμενο της ουροδόχου κύστης και να πραγματοποιείται αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση, με στόχο τη διαπίστωση της θέσης, της κλίσης και της κάμψης της μήτρας για να αποφευχθούν πιθανοί τραυματισμοί.

Η διέλευση του υστεροσκοπίου από τον ενδοτράχηλο

Ο κόλπος διατείνεται με τη χρήση κολποδιαστολέα ώστε να γίνει ορατό το έξω τραχηλικό στόμιο και ο τράχηλος συλλαμβάνεται με μονοδοντωτή λαβίδα για να ευθείασθεί και να σταθεροποιηθεί ο τράχηλος και η μήτρα. Στη συνέχεια τοποθετείται το περιφερικό άκρο του υστεροσκοπίου στο έξω τραχηλικό στόμιο και ενεργοποιείται το σύστημα ροής του μέσου διάτασης. Σε περίπτωση γωνίας όρασης του τηλεσκοπίου, αυτή θα πρέπει να στρέφεται προς τα άνω, βλέποντας το πρόσθιο τοίχωμα του ενδοτραχήλου. Η προώθηση του υστεροσκοπίου στον ενδοτραχηλικό αυλό πρέπει να γίνεται πάντα υπό άμεση όραση και ο υστεροσκόπος πρέπει να λαμβάνει υπόψη του τη γωνία όρασης του τηλεσκοπίου για να προσανατολίζει τη διεύθυνση κίνησης. Για μηδενική οπτική γωνία θα πρέπει

ο τραχηλικός αυλός να βρίσκεται στο κέντρο της εικόνας, ενώ για γωνιώδη οπτική θα πρέπει το στόμιο να εντοπίζεται στο κατώτερο επίπεδο της εικόνας.

Το πιο δύσκολο σημείο διέλευσης από τον ενδοτράχηλο εντοπίζεται στο έσω τραχηλικό στόμιο, λόγω της στενότητας του. Σε ορισμένες περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η δίοδος του υστεροσκοπίου από τον ενδοτράχηλο, μπορεί να χρειαστεί η προηγούμενη διαστολή του τραχήλου με μεταλλικούς διαστολείς έως τη διάμετρο που ισούται με αυτή της θήκης του υστεροσκοπίου. Σε ασθενείς με υποπτευσόμενη στένωση του τραχήλου, έχει χρησιμοποιηθεί προεγχειρητικά η χορήγηση μισοπροστόλης κολπικά ή από του στόματος. Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν προτείνει ότι η χορήγηση της μισοπροστόλης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς υποπτευσόμενη στένωση του τραχήλου μειώνει την ανάγκη μηχανικής διαστολής, αυξάνει την ευκολία της διαστολής και μειώνει τη συχνότητα των τραυματισμών του τραχήλου (375). Ωστόσο, δεν έχουν δείξει όλες οι μελέτες βελτίωση ενώ άλλες έχουν επιστήσει την προσοχή στην αυξημένη συχνότητα των παρενεργειών της μισοπροστόλης (376).

Η επισκόπηση της ενδομήτριας κοιλότητας

Αμέσως μετά τη διέλευση του έσω τραχηλικού στομίου, το υστεροσκόπιο βρίσκεται στην ενδομητρική κοιλότητα. Η ροή του διατακτικού μέσου επιτρέπει την έκπτυξη και διάταση της κοιλότητας. Αρχικά λαμβάνεται μία πανοραμική εικόνα της ενδομητρικής κοιλότητας και στη συνέχεια επισκοπούνται τα έσω σαλπινγικά στόμια και όλα τα τοιχώματα της μήτρας. Η γωνιώδης οπτική του τηλεσκοπίου μπορεί να διευκολύνει σημαντικά τις απαραίτητες μανούβρες. Με αντίστοιχους χειρισμούς επισκοπούνται οι πιθανές ενδομητρικές βλάβες και τα χαρακτηριστικά τους. Ακολουθεί η έξοδος του υστεροσκοπίου κατά την οποία δίνεται η ευκαιρία μίας επαναληπτικής πανοραμικής απεικόνισης του ενδομητρίου και του ενδοτραχήλου.

Η υστεροσκόπηση με κολποσκοπική προσπέλαση

Η κολποσκοπική προσπέλαση (vaginoscopic approach) στην υστεροσκόπηση περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1997 (259, 377) για τα επιτυχημένα αποτελέσματά της στη δραματική μείωση του άλγους των ασθενών. Έδωσε ουσιαστική ώθηση στην εφαρμογή της υστεροσκόπησης σε περιβάλλον εξωτερικού ιατρείου, οδηγώντας σε μία αλματώδη εξάπλωση της υστεροσκόπησης στην καθημερινή γυναικολογική πρακτική και διαγνωστική μεθοδολογία. Η δυνατότητα για την εφαρμογή αυτής της τεχνικής δόθηκε από τη δημιουργία «μικροσκοπικών» τηλεσκοπίων και επομένως υστεροσκοπίων (378). Σε αυτή την τεχνολογική εξέλιξη βασίστηκε η γνώση της ανατομίας της περιοχής και στη συνέχεια η αυξανόμενη εμπειρία των υστεροσκόπων.

Η κολποσκοπική προσπέλαση ή αλλιώς η «ανέπαφη» τεχνική αφορά στην είσοδο του υστεροσκοπίου στον κόλπο, στον τράχηλο και στην ενδομητρική κοιλότητα χωρίς τη χρήση κολποδιαστολέα, λαβίδας σύλληψης και επίσης χωρίς αναλγησία ή αναισθησία. Η προσέγγιση αυτή είναι περισσότερο γρήγορη και γίνεται καλύτερα ανεκτή προκαλώντας λιγότερο πόνο (379). Η κοιλότητα του κόλπου διατείνεται με το ίδιο υγρό μέσο διάτασης που χρησιμοποιείται για τη διάταση της ενδομητρικής κοιλότητας (380). Στη συνέχεια γίνεται αναγνώριση του τραχήλου και έξω τραχηλικού στομίου και είσοδος στον ενδοτράχηλο.

Το συνηθέστερο εμπόδιο στην όλη διαδικασία είναι η διέλευση από το έσω τραχηλικό στόμιο που συσχετίζεται με το κύριο σημείο πρόκλησης άλγους στην ασθενή. Σε αυτό συνέβαλαν και πάλι η τεχνολογικές πρόοδοι που προσάρμοσαν το υστεροσκόπιο στο οβάλ σχήμα του έσω τραχηλικού στομίου. Αρκεί μία περιστροφή του υστεροσκοπίου κατά 90° για να προσαρμοστεί κατάλληλα σε αυτό το σχήμα (380). Με την είσοδο στην ενδομητρική κοιλότητα, η βασική παράμετρος που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι το ύψος της ενδομήτριας πίεσης. Έχει φανεί ότι όταν η ροή υγρών ρυθμίζεται σε 200-350 ml/min με ταυτόχρονη αρνητική πίεση 0,2 bar, επιτυγχάνεται μία ενδομήτρια πίεση περίπου 30 – 40 mmHg (381). Η πίεση αυτή είναι επαρκής για τη διάταση της ενδομήτριας κοιλότητας και περιορίζει στο ελάχιστο τη διαφυγή του υγρού μέσω των σαλπίνγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, εκμηδενίζοντας ουσιαστικά τον πόνο και τη δυσφορία της ασθενούς (380). Τέλος, οι πιθανώς επώδυνες μανούβρες του εργαλείου στην ενδομητρική κοιλότητα περιορίζονται από τη χρήση τηλεσκοπίων με γωνιακές οπτικές. Ελάχιστες πλευρικές κινήσεις είναι απαραίτητες αφού σχεδόν όλη η κοιλότητα είναι

δυνατό να επισκοπηθεί μόνο με την περιστροφή του εργαλείου γύρω από τον άξονά του (380).

Επεμβατική Υστεροσκόπηση

Η κατασκευή όλο και μικρότερων τηλεσκοπίων έδωσε τη δυνατότητα να προστίθενται υστεροσκοπικά εργαλεία. Το αποτέλεσμα είναι υστεροσκόπια του ίδιου ή και μικρότερου διαμετρήματος να εφοδιάζονται με μία ευρεία γκάμα εργαλείων για την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων. Άλλη σημαντική τεχνολογική εξέλιξη ήταν η δημιουργία της διπολικής διαθερμίας, η οποία έδωσε τη δυνατότητα χρήσης των ηλεκτρολυτικών διαλυμάτων και τα οποία με τη σειρά τους ενισχύουν τη σχετική ασφάλεια και επιμηκύνουν τη διάρκεια της επέμβασης. Σήμερα πραγματοποιείται μία μεγάλη ποικιλία επεμβατικών υστεροσκοπήσεων.

Βιοψία ενδομητρίου

Ύποπτες ή επισκοπικά ανώμαλες περιοχές του ενδομητρίου, εστιακές ή ογκώδεις και εκτεταμένες συλλαμβάνονται είτε με απλή υστεροσκοπική λαβίδα σύλληψης είτε με ειδική βιοπτική λαβίδα και εξαιρούνται με ευχέρεια και ταχύτητα. Η βιοψία του ενδομητρίου είναι απαραίτητη για τη διάγνωση ή τον αποκλεισμό της υπερπλασίας ή του καρκίνου του ενδομητρίου.

Ενδομητρικοί πολύποδες και υποβλεννογόνια ινομυώματα

Υπάρχει μία ποικιλία εργαλείων και αντίστοιχων τεχνικών για την υστεροσκοπική αφαίρεση ή την καταστροφή των πολυπόδων και των ινομυωμάτων.

- Το Υστεροσκοπικό ψαλίδι χρησιμοποιείται κυρίως για πολύποδες και για μικρά υποβλεννογόνια ινομυώματα τύπου 0 και 1. Οι κυριότερες δυσκολίες στη μέθοδο αυτή είναι οι πολλαπλές μανούβρες που απαιτούνται, η μεγαλύτερη αιμορραγία που ασαφτοποιεί το οπτικό πεδίο και η ανάγκη για μεγάλη σχετικά διαστολή του τραχήλου που είναι απαραίτητη για να αφαιρεθούν τα μορφώματα en block.
- Το Ρεζεκτοσκόπιο αποτελεί μία αγκύλη διαθερμίας (loop) με δυνατότητες κοπής και αιμόστασης. Είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος υστεροσκοπικής ινομυωματεκτομής, ειδικά με τη νεότερη χρήση των διπολικών ρεζεκτοσκοπίων. Το μειονέκτημά του είναι η ανάγκη συχνής διακοπής της επέμβασης για αφαίρεση των τεμαχιδίων του ιστού με την τυφλή μέθοδο της απόξεσης.
- Η εξάχνωση του μορφώματος με τη χρήση ειδικών ηλεκτροδίων ηλεκτρικού ρεύματος ή laser έχει αυξημένο κίνδυνο διάτρησης της μήτρας και στερεί τη δυνατότητα ιστολογικής εξέτασης του όγκου.

- Ο τεμαχιστής (morcellator) πραγματοποιεί την εκτομή ενός ινομυώματος ή πολύποδα θρυμματίζοντας και απορροφώντας ταυτόχρονα τα τεμαχίδια διαμέσου του αυλού των υγρών. Οι τεμαχιστές διακρίνονται σε δύο τύπους. Ο πρώτος τύπος αποτελείται από έναν κοπτικό κυλινδρικό σωλήνα εσωτερικά της εξωτερικής κυλινδρικής θήκης του υστεροσκοπίου, ενώ ο δεύτερος τύπος έχει ένα μόνο μεταλλικό αυλό με μία οπή, την οποία ανοιγοκλείνει ταχύτατα ένα ξυράφι. Και στις δύο περιπτώσεις, στο εσωτερικό του αυλού εφαρμόζεται ισχυρή αναρροφητική πίεση που εξασφαλίζει την προσκόλληση του εργαλείου στον όγκο και την έξοδο των τριμμάτων από την ενδομητρική κοιλότητα. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι η αναφερόμενη ταχύτητα και άρα η μικρότερη διάρκεια της επέμβασης και η μη χρήση ηλεκτρισμού αφού η κοπή πραγματοποιείται με μηχανικές μεθόδους. Το μειονέκτημα είναι ότι απαιτούνται ειδικές συσκευές λειτουργίας των εργαλείων και κυκλοφορίας των υγρών με αποτέλεσμα το υψηλό κόστος.

Ενδομητρικές συμφύσεις

Η επεμβατική υστεροσκόπηση είναι ο μοναδικός τρόπος λύσης των συμφύσεων του ενδομητρίου. Οι λεπτές και υμενώδεις συμφύσεις μπορούν να διαλυθούν με αμβλεία διατομή χρησιμοποιώντας ακόμα και το περιφερικό άκρο του υστεροσκοπίου και την πίεση του υγρού. Οι περισσότερες στέρες και ινώδεις συμφύσεις λύνονται με υστεροσκοπικό ψαλίδι, διαθερμία ή laser. Σε πολύ υπερβολικές καταστάσεις, η ταυτόχρονη υπερηχογραφική ή λαπαροσκοπική παρακολούθηση πιθανώς να είναι χρήσιμη για να αποφευχθεί διάτρηση της μήτρας και ο τραυματισμός άλλων ενδοπεριτοναϊκών οργάνων.

Διατομή του ενδομήτριου διαφράγματος

Η υστεροσκόπηση είναι η μόνη χειρουργική μέθοδος για την αποκατάσταση της φυσιολογικής ανατομίας της ενδομητριας κοιλότητας σε περίπτωση ενδομητρικού διαφράγματος. Η διατομή μπορεί να γίνει είτε με ψαλίδι είτε με ηλεκτρόδιο διαθερμίας. Υπάρχουν διάφορες τεχνικές ανάλογα με το μήκος και το εύρος της βάσης του διαφράγματος, αλλά το βασικό σημείο που δηλώνει την επιτυχία της επέμβασης είναι η αρχόμενη αιμορραγία του μυομητρικού ιστού. Αυτό συμβαίνει μετά την πλήρη διατομή του ινώδους συνδετικού ιστού του διαφράγματος και άρα μετά την πλήρη διατομή του.

Καταστροφή του ενδομητρίου

Η καταστροφή (ablation) του ενδομητρίου πραγματοποιείται σε περιπτώσεις ανεξήγητων αιμορραγιών της μήτρας σε γυναίκες που δεν επιθυμούν να διατηρήσουν τη γονιμότητά τους. Πρέπει να εκτελείται πάντα μετά από τον αποκλεισμό της υπερπλασίας και της κακοήθειας του ενδομητρίου. Χρησιμοποιείται επεμβατικό υστεροσκόπιο με διπολική αγκύλη, με κυλιόμενο

κύλινδρο ή σφαίρα ή με laser εξάχνωση. Νεότερα εργαλεία δεύτερης γενιάς για την καταστροφή του ενδομητρίου χρησιμοποιούν καταστροφή του ενδομητρίου με την τοπική χρήση θερμότητας μέσω εκπυσοσόμενου μπαλονιού, αλλά δεν επιτρέπουν την ταυτόχρονη υστεροσκοπική παρακολούθηση (382).

Υστεροσκόπηση σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου

Από τη μία πλευρά οι τεχνολογική εξέλιξη με την παροχή μικροσκοπικών εργαλείων και κατάλληλων διατακτικών μέσων και από την άλλη η αυξανόμενη εμπειρία των υστεροσκόπων στη γνώση της ανατομίας – παθοφυσιολογίας και στην εφαρμογή της κατάλληλης τεχνικής, έδωσαν τη δυνατότητα να μεταφερθεί η υστεροσκόπηση από την αίθουσα του χειρουργείου στο εξωτερικό ιατρείο. Η υστεροσκόπηση στο εξωτερικό ιατρείο ή αλλιώς «office υστεροσκόπηση» είναι μία εξαιρετική μέθοδος στην αναγνώριση και θεραπεία των ενδομητρικών βλαβών. Η εκμάθησή της και η εκτέλεσή της είναι εύκολη υπόθεση και έχει αποδειχθεί ασφαλής και ακριβής. Προσφέρει γρήγορα αποτελέσματα κάτω από άμεση όραση και ταυτόχρονα η ασθενής έχει ελάχιστη δυσφορία (383). Επίσης, η office υστεροσκόπηση έχοντας πολύ χαμηλή συχνότητα επιπλοκών και αποτυχίας (414), είναι αναγνωρισμένη ως ο «χρυσός κανόνας» στη διερεύνηση των ενδομήτριων ανωμαλιών (368). Ακόμη και η office ρεζεκτοσκόπηση είναι εφικτή και αποτελεί σημαντική χειρουργική προσέγγιση στην αντιμετώπιση των μεγάλων ενδομητρικών βλαβών, καθώς αποφεύγει τους περισσότερους τραυματικούς χειρισμούς οδηγώντας σε μία λιγότερο επώδυνη και καλύτερα ανεκτή διαδικασία (385).

Οι πρωτοπόροι της «ανέπαφης» κολποσκοπικής προσπέλασης χρησιμοποίησαν αυτή την τεχνική για να ενσωματώσουν το επεμβατικό κομμάτι στην διαγνωστική υστεροσκόπηση. Τα υστεροσκόπια νέας γενιάς, τα οποία στηρίζονται σε τηλεσκόπια διαμέτρου έως 2 mm, έχουν τη δυνατότητα χρήσης ημιάκαμπτων εργαλείων 0,5 mm έως και ρεζεκτοσκοπίου η morcellator με μέγιστη συνολική διάμετρο 5 mm. Οι μελέτες δείχνουν άριστα αποτελέσματα εφαρμογής, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (386). Σε αυτή τη βάση έχει αναπτυχθεί η τεχνική της διάγνωσης και θεραπείας σε ένα χρόνο, “see and treat”. Μπορούμε να πούμε ότι η office υστεροσκόπηση είναι το παρόν και το μέλλον της διάγνωσης της ενδομήτριας παθολογίας με τεράστια περιθώρια εξέλιξης και προόδου.

Άλγος, Άγχος και Ικανοποίηση των ασθενών στην Υστεροσκόπηση

Αν και η υστεροσκόπηση, τα νεότερα υστεροσκοπικά εργαλεία και οι σύγχρονες εφαρμοζόμενες τεχνικές εφαρμογής της μεθόδου έχουν εξελιχθεί σε σημαντικό βαθμό τις τελευταίες δεκαετίες, η υστεροσκόπηση παραμένει μία επεμβατική μέθοδος. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται επιπλέον επιπτώσεις στο άλγος και στην ψυχολογική κατάσταση της ασθενούς. Για το λόγο αυτό είναι καλύτερα να υιοθετείται μία ολιστική αντιμετώπιση κάθε ασθενούς. Με αυτή την έννοια, η προσέγγιση της ασθενούς από τον ιατρό περιλαμβάνει την καθεαυτό διάγνωση της πάθησης με βάση το σύμπτωμα ή την ένδειξη, αλλά από την άλλη περιλαμβάνει και τα αισθήματα της ασθενούς, είτε αυτά αφορούν σωματικά αισθήματα είτε ψυχολογικές επιπτώσεις.

Με τον όρο σωματικά αισθήματα εννοούμε το άλγος, το αίσθημα τάσης στην πύελο και γενικότερα μία δυσφορία, η οποία έχει μελετηθεί αναλυτικά τόσο σχετικά με την ένταση του πόνου, όσο και σε σχέση με την αντιμετώπιση ή και πρόληψή του. Με τον όρο ψυχολογικές επιπτώσεις εννοούμε κυρίως το άγχος της ασθενούς, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά, το οποίο σχετίζεται όχι μόνο με το αποτέλεσμα πιθανώς της εξέτασης, αλλά και με την ίδια τη διαγνωστική – επεμβατική διαδικασία. Αν και αποτελεί σημαντικό παράγοντα που θα μπορούσε να συμβάλει μέχρι και στην επιτυχία ή αντίθετα στην διακοπή της εξέτασης, το άγχος της ασθενούς που σχετίζεται με την υστεροσκόπηση δεν έχει μελετηθεί αναλυτικά στη βιβλιογραφία. Περισσότερο σύνθετο αίσθημα είναι η ικανοποίηση της ασθενούς που πιθανώς να διαμορφώνεται από μία σειρά παραγόντων, οι οποίοι τις περισσότερες φορές είναι υποκειμενικοί και για το λόγο αυτό δύσκολα μετρήσιμοι. Στο ζήτημα της ικανοποίησης της ασθενούς, λοιπόν, όχι μόνο η καταγεγραμμένη ερευνητική προσπάθεια είναι περιορισμένη, αλλά πολλές φορές τα αποτελέσματά της είναι διφορούμενα και αμφισβητήσιμα.

Είναι ανάγκη, επομένως, να γίνει προσπάθεια ολιστικής αντιμετώπισης της ασθενούς που υποβάλλεται σε υστεροσκόπηση. Αυτό θα συμβάλλει στην εξάπλωση της χρήσης της υστεροσκόπησης όχι μόνο από την πλευρά της ιατρικής κοινότητας, στην οποία είναι γνωστά τα πλεονεκτήματα της μεθόδου, αλλά και στην πλευρά της κοινότητας των γυναικών που θα ωφεληθούν από την εξέταση. Πρέπει πρώτα, όμως, να διερευνηθεί η αποδοχή της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες και πιθανώς από την κάθε υποομάδα με βάση την ένδειξη και την πάθησή της.

Το άλγος της ασθενούς στην υστεροσκόπηση

Τα βασικά εκλυτικά αίτια του άλγους κατά την υστεροσκόπηση αφορούν όλες τις διαφορετικές τεχνικές της υστεροσκόπησης, την καθεμία, όμως, σε διαφορετικό βαθμό. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την έκλυση του άλγους αφορούν κατά κύριο λόγο στην ανατομία και στην παθοφυσιολογία της νεύρωσης. Σχετίζονται, επομένως, με τη νεύρωση των διαφορετικών διαμερισμάτων των έσω γεννητικών οργάνων από τα οποία διέρχεται το υστεροσκόπιο ώστε το περιφερικό του άκρο να καταλήξει στην ενδομήτρια κοιλότητα. Τα διαμερίσματα αυτά είναι τα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου, ο κόλπος, ο εξωτράχηλος, το ενδοτραχηλικό κανάλι και τέλος η ενδομητρική κοιλότητα.

Εκλυτικά ερεθίσματα του άλγους μπορούν να αποτελέσουν η διαστολή-διάταση του κόλπου, η σύλληψη του εξωτραχήλου και η διαστολή του ενδοτραχήλου. Κατά τη διάνοιξη των χειλέων του αιδοίου, εάν εφαρμοστεί σωστός χειρισμός, δεν προκαλείται πόνος, ενώ κατά τη διάταση της ενδομήτριας κοιλότητας παρατηρείται, κυρίως, ένα αίσθημα τάσης και δυσφορίας, παρόμοιο με αυτό προ της εμμηνορρυσίας, παρά καθεαυτού άλγους. Από την άλλη, διάφορα στοιχεία της χρησιμοποιούμενης τεχνικής μπορεί να έχουν επίδραση τόσο στην πρόκληση του άλγους, όσο και στην ένταση αυτού. Τα χαρακτηριστικά αυτά αφορούν το μέγεθος των χρησιμοποιούμενων εργαλείων, την εφαρμογή της «τραυματικής» ή της «ανέπαφης» τεχνικής, τη χρήση ή μη αναλγησίας - αναισθησίας και το είδος της, το διατατικό μέσο και τη φαρμακευτική προετοιμασία του τραχήλου πριν την επέμβαση.

Υστεροσκόπηση στην αίθουσα χειρουργείου και στο εξωτερικό ιατρείο

Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα που διακρίνει την υστεροσκόπηση στη χειρουργική αίθουσα από το επίπεδο του εξωτερικού ιατρείου είναι η χρήση αναισθησίας. Στην περίπτωση της χειρουργικής αίθουσας χρησιμοποιείται γενική αναισθησία και άρα το διεγχειρητικό άλγος αποφεύγεται πλήρως. Από την άποψη της διαγνωστικής ακρίβειας των δύο μεθόδων, δεν υπάρχουν έως τώρα επιστημονικά συγκριτικά δεδομένα (387). Σχετικά με τη σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των δύο προσεγγίσεων, βιβλιογραφικά δεν καταγράφεται σημαντική διαφορά (387). Όσον αφορά, όμως, το μετεγχειρητικό άλγος, μία πρόσφατη μετα-αναλυτική μελέτη τυχαιοποιημένων ερευνών ανέδειξε σημαντική αύξηση μετά από την υστεροσκόπηση σε εξωτερικό ιατρείο (387). Παρ' όλα αυτά, από τις περισσότερες μελέτες φάνηκε ότι η αυξημένη αίσθηση πόνου

μετεγχειρητικά, αφορά σε επίπεδα ήπιου άλγους, όπως υπολογίζεται από την οπτική αναλογική κλίμακα (388).

Κλασσική τεχνική και κολποσκοπική ή «ανέπαφη» τεχνική υστεροσκόπησης

Και οι δύο τεχνικές αφορούν στη διεξαγωγή της υστεροσκόπησης σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Τα χαρακτηριστικά και οι τροποποιήσεις τους έχουν περιγραφεί προηγουμένως. Στα καταγεγραμμένα πλεονεκτήματα της κολποσκοπικής προσπέλασης συγκαταλέγονται η ταχύτερη διεξαγωγή της και η μεγαλύτερη επιτυχία ολοκλήρωσης της επέμβασης σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς προηγούμενο κολπικό τοκετό, ενώ δεν μπορεί να καταγραφεί αντίστοιχη διαφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε αυτές που είχαν γεννήσει κολπικά (389). Η κολποσκοπική προσπέλαση φαίνεται να έχει περισσότερες αποτυχίες ολοκλήρωσης λόγω στένωσης του τραχήλου, ενώ αντίθετα στην κλασσική προσέγγιση η αποτυχία σχετίζεται κατά κύριο λόγο με το προκαλούμενο άλγος (389). Συνολικά, παρουσιάζεται στατιστικώς σημαντική διαφορά στο επίπεδο του πόνου μεταξύ των δύο τεχνικών, με την κολποσκοπική, ανέπαφη τεχνική να κερδίζει σε αυτό το επίπεδο, όπως έχει καταγραφεί από μία συστηματική ανασκόπηση (390), αλλά και πιο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες (389).

Η σημασία του μεγέθους του υστεροσκοπίου

Ο σχεδιασμός, η κατασκευή και η μαζική παραγωγή όλων και μικρότερων μεγεθών υστεροσκοπικών εργαλείων, έως και «μικροσκοπικών», έδωσε τη δυνατότητα της ευρείας εφαρμογής τους στην καθημερινή ιατρική πρακτική. Με αυτές τις τεχνολογικές δυνατότητες, η υπερπήδηση του κύριου τεχνικού εμποδίου, η ατραυματική και ανώδυνη διέλευση από το έσω τραχηλικό στόμιο, φαίνεται περισσότερο εφικτή στη σύγχρονη εποχή της υστεροσκόπησης. Παρά τη μείωση των διαμέτρων των τηλεσκοπίων, φαίνεται ότι δεν προκαλείται μείωση της ποιότητας και της διαγνωστικής ακρίβειας της υστεροσκόπησης (391). Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποκάλυψε μία αρκετά μειωμένη αίσθηση του πόνου σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση με μικρής διαμέτρου υστεροσκόπια (391). Μάλιστα, από την ίδια μελέτη έχει αναφερθεί ότι μία διάμετρος υστεροσκοπίου των 3,5mm θα μπορούσε να θεωρηθεί ένα κατώτερο όριο, πέρα από το οποίο η χρήση ακόμα μικρότερων εργαλείων δεν προκαλεί σημαντική διαφορά στην έκλυση του άλγους (391). Από την άλλη μεριά, η ίδια ερευνητική ομάδα έχει αποδείξει ότι η επίπτωση του άλγους

λόγω της υστεροσκόπησης παραμένει υψηλή (392). Η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυσή τους ανέδειξε ότι το 13% των γυναικών αναφέρει σοβαρό άλγος (>5 στην οπτική αναλογική κλίμακα –VAS) ακόμα και με τη χρήση ενός μικροσκοπικού υστεροσκοπίου, ενώ το 31% των γυναικών ανέφερε τουλάχιστον μέτριο πόνο (>4 στην οπτική αναλογική κλίμακα –VAS) (392). Επομένως, παρά τα τεράστια βήματα στη γνώση της ανατομίας και στην τεχνολογική εξέλιξη, ο στόχος μίας ανώδυνης ή έστω καλά ανεκτής υστεροσκοπικής διαγνωστικής επέμβασης δεν έχει ακόμα επιτευχθεί. Παραμένει, όμως, ζήτημα κατάκτησης μέσω εντονότερης προσπάθειας τόσο από πλευράς ιατρικής κοινότητας όσο και από την πλευρά της προόδου της τεχνολογίας.

Το χρησιμοποιούμενο μέσο διάτασης

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο μέσο διάτασης που να πιστεύουμε ότι είναι καταλληλότερο για την υστεροσκόπηση. Προηγουμένως έχουν περιγραφεί τα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα, οι όροι χρήσης και τα αποτελέσματα από τη χρήση του κάθε μέσου διάτασης. Σχετικά με το προκαλούμενο άλγος από τη υστεροσκόπηση και τη συσχέτισή του με τα διάφορα διατατικά μέσα, αρχικά πιστεύαμε ότι δεν υπήρχε κάποια διαφορά από τη χρήση του ενός ή του άλλου μέσου (360). Η πρόοδος της έρευνας, όμως, έφερε στην επιφάνεια αρκετές τυχαίοποιημένες συγκριτικές μελέτες. Παρά τη μεγάλη ετερογένεια αυτών των ερευνών, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποκάλυψε σημαντική αύξηση του διεγχειρητικού άλγους κατά τη χρήση του διοξειδίου του άνθρακα σε σύγκριση με τη χρήση του φυσιολογικού ορού ως διατατικού μέσου (393). Ειδικά, η αναφορά του μετεγχειρητικού άλγους της ωμοπλάτης αναδείχθηκε σημαντικά αυξημένη στις ομάδες των γυναικών στις οποίες χρησιμοποιήθηκε διοξείδιο του άνθρακα σε σύγκριση με τις ομάδες με χρήση φυσιολογικού ορού (393). Επομένως, Ακόμα ένα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα του φυσιολογικού ορού ως διατατικού μέσου στην υστεροσκόπηση είναι και η μικρότερη πρόκληση διεγχειρητικού και μετεγχειρητικού άλγους, χωρίς αυτό να σημαίνει την πλήρως ανώδυνη διεξαγωγή της επεμβατικής μεθόδου.

Η προεγχειρητική φαρμακευτική προετοιμασία του τραχήλου

Από τις διάφορες μεθόδους προετοιμασίας του τραχήλου (cervical ripening), έχει φανεί ότι η χρήση της μισοπροστόλης είναι η περισσότερο αποδοτική (394). Τα δεδομένα αυτά αφορούν τη μειωμένη χρονική διάρκεια της επέμβασης και τη μειωμένη ανάγκη διαστολής του τραχήλου πριν την είσοδο του υστεροσκοπίου, γεγονός που θα μπορούσε να είναι απαγορευτικό για τη διενέργεια της

υστεροσκόπησης σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου. Συστηματικές μετα-αναλύσεις έχουν καταγράψει μειωμένη ανάγκη διαστολής (376, 394). Σε παλαιότερες ερευνητικές αναλύσεις αυτό αφορά τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς να καταγράφεται σημαντική διαφορά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (376), ενώ σε πιο πρόσφατες καταγράφεται η αντίθετη τάση (394). Τα πλεονεκτήματα της μισοπροστόλης σχετικά με τη μείωση της ανάγκης διαστολής του τραχήλου και με τη μεγαλύτερη ταχύτητα ολοκλήρωσης της εξέτασης έχουν καταγραφεί συγκριτικά με όλες τις άλλες δυνατές επιλογές, όπως η δινοπρόστη, η λαμινάρια (ωσμωτική διαστολή) και τα εικονικά φάρμακα (placebo) (395). Παρ' όλα αυτά, όλες οι συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις καταγράφουν από μέτρια έως σημαντική αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, με τη χρήση της μισοπροστόλης, όπως το άλγος, η δυσφορία, οι κοιλιακές κράμπες, η διάρροια, η ναυτία και η κολπική αιμορραγία (376, 394, 395). Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλούς συμπεράσματος σχετικά με τη σύγκριση οφελών – αρνητικών επιδράσεων από τη χρήση της μισοπροστόλης και των υπόλοιπων μεθόδων για την προϋστεροσκοπική προετοιμασία των ασθενών (376, 394, 395).

Αναλγησία στην υστεροσκόπηση

Από τα παραπάνω δεδομένα έχει φανεί ότι η υστεροσκόπηση πιθανώς σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι μία επώδυνη για την ασθενή διαδικασία προκαλώντας από ήπιο έως μέτριο (31%) ή και σοβαρό (13%) άλγος (392). Η ανάγκη αυτή μπορεί να είναι πιο έντονη σε περιπτώσεις χρήσης μισοπροστόλης για την προετοιμασία του τραχήλου (394). Για το λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετές μέθοδοι αναλγησίας στην υστεροσκόπηση. Οι αναλγητικές επιλογές αφορούν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs), οπιοειδή, σπασμολυτικά, τοπικά αναλγητικά και τεχνικές ενδοδερμικού ηλεκτρικού ερεθισμού των νεύρων (transcutaneous electrical nerve stimulation - TENS) (396, 397). Ο στόχος της παρουσίας ανασκόπησης δεν είναι η περιγραφή του τρόπου δράσης και εφαρμογής των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών, αλλά η καταγραφή της αποτελεσματικότητάς τους στη μείωση του άλγους κατά και μετά την υστεροσκοπική επεμβατική διαδικασία και η σύγκριση μεταξύ τους.

Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων συγκριτικών μελετών έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα όλων των συστηματικά χορηγούμενων αναλγητικών παραγόντων (αντιφλεγμονώδη, οπιοειδή και σπασμολυτικά) (396, 398). Τα αποτελέσματα δείχνουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα να έχουν την καλύτερη αναλγητική αποτελεσματικότητα τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά με αποτέλεσμα να

προτείνονται ως φάρμακα πρώτης γραμμής (396, 398). Σχετικά με τα οπιοειδή καταγράφονται περισσότερες ανεπιθύμητες επιδράσεις (396, 398), ενώ η αποτελεσματικότητα των σπασμολυτικών δεν φαίνεται να μπορεί να φτάσει αυτή των υπόλοιπων φαρμάκων (396). Ως δεύτερη γραμμή αναλγησίας προτείνεται ο ενδοδερμικός ηλεκτρικός ερεθισμός των νεύρων (396), καθώς είναι μία επίσης μη-επεμβατική τεχνική. Επιπλέον, κατά την εξέλιξη της υστεροσκόπησης και άρα και της χορηγούμενης αναλγησίας, έχει επίσης προταθεί η χορήγηση τοπικών αναλγητικών, όπως η λιδοκαΐνη (397, 399). Η χορήγηση αυτών μέσω εκνεφώματος (spray) έχει φανεί να έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην υστεροσκόπηση (398), ενώ αντίθετα η ενέσιμη χορήγησή τους έχει υψηλή αποτελεσματικότητα (397, 399). Η επεμβατική, όμως, φύση της διαδικασίας ενέσιμης χορήγησης πιθανώς να είναι ένας ανασταλτικός παράγοντας, προσθέτοντας ένα επιπλέον εκλυτικό ερέθισμα του άλγους στην όλη διαγνωστική εξέταση.

Το άγχος της ασθενούς στην υστεροσκόπηση

Το άγχος ορίζεται ως «ασυνήθιστο και συντριπτικό αίσθημα ανησυχίας και φόβου συχνά συνοδευόμενο από σωματικά σημεία, αμφιβολία σχετικά με την πραγματικότητα και τη φύση της απειλής και αυτοαμφισβήτηση σχετικά με την αυτοεπάρκεια να ανταπεξέλθεις με αυτό» (400). Ένα επίπεδο άγχους που συνδέεται με καταστάσεις stress είναι αναπόφευκτο, αλλά τα έντονα συμπτώματα άγχους πιθανώς να σχετίζονται με χαρακτηριστικά της προσωπικότητας και να διαπλέκονται με καθημερινές δραστηριότητες, έχοντας αρνητικές συνέπειες σε σχέση με την υγεία.

Το άγχος των ασθενών είναι ένα καλά γνωστό φαινόμενο. Ιδιαίτερα η χειρουργική επέμβαση αντιπροσωπεύει την καθεαυτό επεμβατική θεραπευτική διαδικασία, γεγονός το οποίο ανατανακλάται στα γνωστά υψηλά επίπεδα προεγχειρητικού άγχους (401). Επιπλέον, το άγχος είναι ένας παράγοντας κινδύνου για μετεγχειρητική ναυτία και εμέτους (402) και για επίμονο μετεγχειρητικό άλγος (403). Το άγχος πριν από μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις συνδέεται με την επεμβατικότητα, τους κινδύνους και το φόβο της απώλειας του ελέγχου λόγω της αναισθησίας. Θα ήταν αναμενόμενο, σε ελάχιστα επεμβατικές ιατρικές παρεμβάσεις, όπως η υστεροσκόπηση, να συναντώνται μειωμένα επίπεδα άγχους. Παραδόξως και παρά την πρόοδο της τεχνολογίας και της τεχνικής, έντονο προεγχειρητικό άγχος έχει καταγραφεί τόσο στα πρώτα χρόνια εφαρμογής της υστεροσκόπησης (404), όσο και πρόσφατα με τις σύγχρονες υστεροσκοπικές μεθόδους (405). Το άγχος θα μπορούσε να έχει επιπτώσεις στην αίσθηση και ένταση του άλγους κατά την υστεροσκόπηση, παρά τη σύντομη χρονικά διαδικασία (406). Επιπλέον, το άγχος φαίνεται να καθορίζει και την ικανοποίηση της ασθενούς (407), ζήτημα καθοριστικό για ένα σύστημα υγείας με επίκεντρο την ασθενή.

Η επίπτωση και η ένταση του άγχους πριν την υστεροσκόπηση

Αυξημένα επίπεδα άγχους σε ασθενείς που αναμένουν για την υστεροσκόπηση έχουν καταγραφεί στις διάφορες μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες. Στην προσπάθεια μέτρησης και ποσοτικοποίησης του άγχους έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι και αντίστοιχες κλίμακες.

Στο παρελθόν έχει χρησιμοποιηθεί μία απλή οπτική κλίμακα, δείχνοντας ότι δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά του άγχους μεταξύ των γυναικών σε

αναμονή για υστεροσκόπηση και ομάδων ελέγχου, όπως προέκυψε από μία ανασκόπηση τυχαιοποιημένων μελετών (408). Άλλη κλίμακα που έχει χρησιμοποιηθεί σε έρευνες είναι η «The Spielberger State-Trait Anxiety Index (STAI)», η οποία έχει τη δυνατότητα να διαχωρίζει την παρούσα κατάσταση άγχους από μία μακρά διαρκούσα αγχώδη διαταραχή. Με βάση αυτή την κλίμακα τα επίπεδα άγχους που έχουν καταγραφεί σε γυναίκες πριν την υστεροσκόπηση είναι υψηλότερα από αυτά των γυναικών που επισκέπτονται μία γενική γυναικολογική κλινική, ενώ είναι παρόμοια με αυτά που εμφανίζονται σε γυναίκες με χρόνια πυελικό άλγος (407). Επιπλέον, η κλίμακα «Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)» είναι ένα καλά αξιολογημένο εργαλείο για την ανίχνευση ασθενών για το άγχος και την κατάθλιψη. Οι τιμές των αποτελεσμάτων της κλίμακας κυμαίνονται μεταξύ 0-21, με το 8 να θεωρείται το ανώτερο σκορ των φυσιολογικών αποτελεσμάτων. Σε μία μελέτη που χρησιμοποίησε αυτή την κλίμακα, βρέθηκε ότι τα επίπεδα του άγχους σε γυναίκες πριν την υστεροσκόπηση, αν και σε φυσιολογικά επίπεδα, ήταν μεγαλύτερα από αυτά γυναικών που θα υποβάλλονταν σε λαπαροσκοπική απολίνωση σαλπίνγγων και παρόμοια με γυναικών που θα υποβάλλονταν σε ολική υστερεκτομή (403). Όλα τα παραπάνω αποδεικνύουν μία σαφή απόκλιση μεταξύ της ιατρικής οπτικής για το τι είναι ελάχιστα επεμβατικό και της προσδοκίας των ασθενών σχετικά με μία υστεροσκοπική επέμβαση (408).

Συμπερασματικά, οι ασθενείς προσμένοντας την υστεροσκοπική εξέταση υποφέρουν από επίπεδα άγχους παρόμοια με αυτά που βιώνουν ασθενείς σε αναμονή μεγάλων γυναικολογικών επεμβάσεων. Το γεγονός αυτό ίσως έχει συνέπειες στην αντίληψη του άλγους, στην επιτυχία της επέμβασης καθώς επίσης και στο συνολικό αίσθημα ικανοποίησης της ασθενούς (408). Είναι σημαντικό, επομένως, αφενός να πραγματοποιηθούν εκτενέστερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες που να καταγράφουν όσο γίνεται πιο ολοκληρωμένα την τάση αυτή και αφετέρου να υλοποιηθούν παρεμβάσεις, όχι απαραίτητα φαρμακολογικές, που θα οδηγήσουν στη μείωση του άγχους στην υστεροσκόπηση. Τέτοιες παρεμβάσεις θα μπορούσαν να είναι η κατάλληλη πληροφόρηση της ασθενούς, η χρήση των νέων τεχνολογιών για επικοινωνία και η αλληλεπίδραση και η υποστήριξη κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Η ικανοποίηση της ασθενούς από την υστεροσκόπηση

Το ζήτημα της ικανοποίησης των ασθενών από τις αντίστοιχες με το πρόβλημά τους παρεχόμενες υπηρεσίες διάγνωσης και θεραπείας είναι κομβικό για ένα σύγχρονο σύστημα υγείας. Από την άλλη, όσο σημαντικό είναι το ζήτημα αυτό, άλλο τόσο δύσκολη είναι η προσέγγισή του με όρους καταγραφής, παρατήρησης, ποσοτικοποίησης και αντικειμενικοποίησης των επιμέρους πλευρών του. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες, σχετικά, ερευνητικές προσπάθειες που αντιμετωπίζουν την υστεροσκόπηση από την πλευρά της ικανοποίησης των ασθενών. Είναι εύλογο το ερώτημα που γεννάται, εάν η ελλιπής μελετητική προσπάθεια οφείλεται στην αντικειμενική δυσκολία διερεύνησής του ή στην ελλιπή κατανόηση του γεγονότος ότι σε κάθε διαγνωστική εξέταση ο ασθενής όχι μόνο παρέχει πληροφορίες αλλά και προσλαμβάνει πιθανώς πόνο, άγχος, ευχαρίστηση, ικανοποίηση και πολλά άλλα σωματικά και ψυχονοητικά ερεθίσματα.

Από την άλλη πλευρά, η ύπαρξη έστω και αυτών των μεμονωμένων προσπαθειών μελέτης της ικανοποίησης των ασθενών από την υστεροσκόπηση και η προσπάθεια να ανευρεθούν τρόποι αύξησης της ικανοποίησης, αποδεικνύει έμμεσα την κοινή γνώση ότι πολλές ασθενείς δεν είναι ικανοποιημένες με την υστεροσκοπική μέθοδο ως τεχνική διάγνωσης. Υποδεικνύει ταυτόχρονα την ανάγκη να εξακριβωθεί από ποιους παράγοντες εξαρτάται αυτή η ικανοποίηση και στη συνέχεια τρόπους ενίσχυσής της, εφόσον η ιατρική αυτή μέθοδος αποδεδειγμένα μπορεί να ωφελήσει την ασθενή.

Τι είναι, όμως, ικανοποίηση της ασθενούς και με ποιους παράγοντες στην υστεροσκόπηση συνδέεται; Το πιο πιθανό είναι να συνδέεται με τη διαγνωστική ικανότητα της υστεροσκόπησης στο πρόβλημα της ασθενούς, με την ένταση του άλγους που θα αισθανθεί και με το άγχος που θα βιώσει (387). Θα ήταν, επίσης, αναμενόμενο να συσχετίζεται με το προηγούμενο ψυχολογικό υπόβαθρο της ασθενούς, που με τη σειρά του επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες σχετικούς ή όχι με την πάθησή της (408).

Οι περισσότερες έρευνες μέχρι σήμερα μελέτησαν, κυρίως συγκριτικά, την επίδραση διάφορων μεταβλητών της υστεροσκόπησης στην ικανοποίηση τη ασθενούς. Με αυτό το σκεπτικό έχει μελετηθεί η ικανοποίηση των ασθενών στην υστεροσκόπηση σε εξωτερικό ιατρείο χωρίς αναισθησία (409), στην επεμβατική υστεροσκόπηση σε εξωτερικό ιατρείο (410), στην επίδραση της αποστείρωσης στο εξωτερικό ιατρείο (411) και στη διενέργεια υστεροσκοπικών διαγνωστικών

επεμβάσεων από νοσηλεύτριες (412). Έχει γίνει προσπάθεια να μελετηθούν και οι επιδράσεις διάφορων παρεμβάσεων στην ικανοποίηση των ασθενών, όπως η ακρόαση μουσικής (413) και η παρακολούθηση της επέμβασης σε οθόνη (414) κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης.

Τις περισσότερες φορές, όμως, η έκφραση της ικανοποίησης αποτυπώθηκε στις μελέτες με μία απλή ερώτηση κλειστού τύπου (ναι ή όχι) (409, 410) και σε κάποιες περιπτώσεις με οπτική κλίμακα (414). Η έρευνα ανέδειξε τη δυνατότητα αλλά και την αναγκαιότητα η ικανοποίηση να συνδεθεί με άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές όπως η ασφάλεια (410), το άλγος ή το άγχος (409, 412, 413).

Μέχρι σήμερα, όμως, δεν έχει γίνει καλά σχεδιασμένη προσπάθεια να συσχετισθεί πιο ολοκληρωμένα η ικανοποίηση της ασθενούς στην υστεροσκόπηση με το ψυχολογικό υπόβαθρο της ασθενούς, με την πιθανή της πάθηση και τη διάγνωση, με τις προσδοκίες της ασθενούς για τη διαδικασία και το αποτέλεσμα της υστεροσκόπησης. Συμπερασματικά, στον τομέα της ικανοποίησης των ασθενών από την υστεροσκόπηση έχουν πολλά ακόμα να διερευνηθούν ώστε στη συνέχεια να αποτελέσουν πιθανώς το έδαφος στοχευμένων παρεμβάσεων, με στόχο να καταστήσουν την υστεροσκόπηση μία μέθοδο διάγνωσης με υψηλά επίπεδα αποδοχής και ικανοποίησης.

Η επίπτωση των ανατομικών (συγγενών και επίκτητων) ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' έξιν αποβολές – Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση

Εισαγωγή

Οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας έχουν ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου για την πρόκληση καθ' έξιν αποβολών. Οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας διακρίνονται σε συγγενείς και επίκτητες, με την κάθε υποομάδα να έχει συσχετισθεί με τις καθ' έξιν αποβολές.

Όσον αφορά τις συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, είναι δύσκολο να υπολογιστεί η πραγματική επίπτωσή τους στον πληθυσμό λόγω α) των διαφορετικών χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών τεχνικών, β) της έλλειψης κοινά αποδεκτών κριτηρίων ταξινόμησής τους και γ) της υποκειμενικότητας των διαγνωστικών κριτηρίων. Μέχρι σήμερα έχουν επιχειρηθεί κατά καιρούς αρκετές προσπάθειες υπολογισμού της επίπτωσης των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' έξιν αποβολές, όπως και σε άλλους πληθυσμούς χαμηλού ή υψηλού κινδύνου (1, 2, 3). Η ερευνητική προσπάθεια, όμως, έχει φέρει στη γνώση μας αρκετές νέες σχετικές μελέτες από την εποχή της τελευταίας συστηματικής ανασκόπησης, χρησιμοποιώντας μάλιστα τις βέλτιστες διαγνωστικές τεχνικές που έχουν γίνει ευρέως διαδεδομένες στη σημερινή εποχή της ραγδαίας τεχνολογικής εξέλιξης.

Όσον αφορά τις επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, αν και έχουν περιγραφεί σε αρκετές μελέτες ως πιθανός παράγοντας κινδύνου πρόκλησης καθ' έξιν αποβολών και έχει καταγραφεί η αυξημένη επίπτωσή τους στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές, μέχρι σήμερα δεν έχει ανασκοπηθεί και υπολογιστεί συστηματικά η επίπτωσή τους. Αποτέλεσμα είναι οι κλινικές οδηγίες αντιμετώπισής τους σε περιπτώσεις καθ' έξιν αποβολών να είναι συγκεχυμένες και, επίσης, να μην καταρτίζονται ικανοποιητικές ποιοτικά και ποσοτικά μελέτες σχετικά με την αιτιολογική συσχέτισή τους και την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης.

Για τους παραπάνω λόγους, διενεργήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση των μελετών που υπολόγισαν την επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, τόσο των συγγενών όσο και των επίκτητων, σε πληθυσμούς γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Η παρούσα μελέτη δεν αποτελεί μόνο μία επικαιροποίηση των προηγούμενων σχετικών εργασιών, αλλά έχει επίσης να προσφέρει στην καταγραφή και στον υπολογισμό της επίπτωσης των επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.

Μέθοδος

Αντικείμενο

Για αυτή τη συστηματική ανασκόπηση συγκεντρώσαμε όλα τα υπάρχοντα δεδομένα έως τον Ιανουάριο του 2020, σχετικά με την επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, συγγενών και επίκτητων, στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Στόχος ήταν να μην περιοριστεί η έρευνα στην επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών και των δύο βασικών υποκατηγοριών τους, συγγενείς και επίκτητες, αλλά να αναγνωριστεί η επίπτωση της κάθε μίας ξεχωριστής ανατομικής ανωμαλίας στις καθ' ἑξιν αποβολές.

Μέθοδοι αναζήτησης

Διερευνήθηκαν οι δημοσιευμένες μελέτες από τη βάση δεδομένων PubMed – Medline. Επιπρόσθετα, αναγνώσθηκαν οι κατάλογοι αναφορών των πρωταρχικών μελετών και των σχετικών ανασκοπήσεων για να αναγνωριστούν πρόσθετα άρθρα που δεν αναδείχθηκαν από την ηλεκτρονική αναζήτηση. Η στρατηγική αναζήτησης βασίστηκε στη συνδυασμένη αναζήτηση με τις «λεξεις – κλειδιά» “recurrent pregnancy loss”, “recurrent miscarriage”, “uterine anomalies”, “uterine malformations”, “uterine factors”, “uterine abnormalities”, “hysteroscopy”. Δεν εφαρμόστηκε περιορισμός γλώσσας, ενώ αναζητήθηκαν τα άρθρα μετά το 1980.

Κριτήρια επιλογής

Η επιλογή των μελετών πραγματοποιήθηκε εφόσον αναφερόταν η επίπτωση κάποιας ανατομικής ανωμαλίας ή η συνολική επίπτωση κάποιας υποομάδας των ανατομικών ανωμαλιών σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Συμπεριλήφθηκαν όλοι οι τύποι μελετών σχετικά με την επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών στις καθ' ἑξιν αποβολές. Μελέτες αποκλείστηκαν για τους εξής λόγους: μη καταγραφή του συνολικού πληθυσμού της μελέτης ώστε να προκύπτει η επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών, ασαφής αναφορά του πληθυσμού ως αποκλειστικά καθ' ἑξιν αποβολών, εάν δεν αναφερόταν σαφώς οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν ή εάν δεν πραγματοποιήθηκαν τέτοιες εξετάσεις σε όλο τον

υπό μελέτη πληθυσμό, εάν συμπεριλάμβαναν και άλλες βλάβες των έσω γεννητικών οργάνων καθιστώντας αδύνατη τη σαφή καταγραφή της επίπτωσης των ανατομικών ανωμαλιών.

Τύποι αναζητούμενων αποτελεσμάτων

Πρωτεύοντα αναζητούμενα αποτελέσματα

Η συνολική επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών στις καθ' έξιν αποβολές και η επίπτωση των υποομάδων τους, συγγενών και επίκτητων, στις καθ' έξιν αποβολές. Επίσης, η καταγραφή της επίπτωσης κάθε μίας διαφορετικής ανατομικής ανωμαλίας στις καθ' έξιν αποβολές.

Δευτερεύοντα αναζητούμενα αποτελέσματα

Η καταγραφή της επίπτωσης των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, συγγενών και επίκτητων, στις καθ' έξιν αποβολές όταν η χρησιμοποιούμενη μέθοδος διάγνωσης είναι η υστεροσκόπηση. Το ζητούμενο αυτό είναι σημαντικό για δύο λόγους. Αφενός λόγω της ύπαρξης διχογνωμίας για το εάν η υστεροσκόπηση συγκαταλέγεται στις βέλτιστες ή μη διαγνωστικές μεθόδους για τη διάγνωση των ανατομικών ανωμαλιών, όπως προέκυψε από τη διαφορετική αξιολόγησή της στις προηγούμενες συστηματικές ανασκοπήσεις (2, 3). Αφετέρου λόγω του ότι η υστεροσκόπηση είναι η διαγνωστική μέθοδος που κατ' εξοχήν χρησιμοποιείται από τους γυναικολόγους για τη διερεύνηση της ενδομήτριας παθολογίας.

Επιλογή των μελετών

Η επιλογή των μελετών πραγματοποιήθηκε σε δύο στάδια. Αρχικά αναγνώσθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις που προέκυψαν από την ηλεκτρονική αναζήτηση. Στη συνέχεια ανασύρθηκαν τα πλήρη κείμενα όσων μελετών πληρούσαν τα ορισμένα κριτήρια επιλογής. Η ίδια διαδικασία πραγματοποιήθηκε και με την αρχική ανάγνωση των αναφορών των ανασυρόμενων άρθρων. Στη συνέχεια εξετάστηκαν τα πλήρη κείμενα για να αποφασιστεί η συμπερίληψη ή η απόρριψη της κάθε μελέτης. Όλα τα διπλότυπα απορρίφθηκαν από τη συμπερίληψη στη συστηματική ανασκόπηση.

Ταξινόμηση των δεδομένων

Στην εκτίμηση της επίπτωσης των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' έξιν αποβολές, οι ερευνητές στις διάφορες μελέτες χρησιμοποίησαν διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους, κάποιες από τις οποίες θα μπορούσαν να είναι περισσότερο ακριβείς από τις υπόλοιπες. Το γεγονός αυτό κατέστησε αναγκαία την ταξινόμηση των μελετών με βάση τις χρησιμοποιούμενες διαγνωστικές εξετάσεις. Στην παρούσα μελέτη η ταξινόμηση αυτή βασίστηκε στις αποδείξεις προηγούμενων μελετών (2). Οι μελέτες ταξινομήθηκαν με βάση τη χρησιμοποιούμενη διαγνωστική μέθοδο ως εξής:

- **Ia:** μελέτες που χρησιμοποίησαν την υστεροσκόπηση ή τη σαλπιγγογραφία σε συνδυασμό με λαπαροσκόπηση, το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, την υπερηχοϋστερογραφία και τη μαγνητική τομογραφία. Οι συγκεκριμένες διαγνωστικές μέθοδοι έχουν τη δυνατότητα απεικόνισης τόσο του εσωτερικού όσο και του εξωτερικού περιγράμματος της μήτρας με υψηλή ακρίβεια αναγνώρισης και ταξινόμησης
- **Ib:** μελέτες που χρησιμοποίησαν μόνο την υστεροσκόπηση ή σε συνδυασμό με δυσδιάστατο υπερηχογράφημα ή εναλλακτικά ως συμπληρωματική μέθοδο μετά από τη σαλπιγγογραφία. Η υστεροσκόπηση έχει τη δυνατότητα απεικόνισης του εσωτερικού περιγράμματος της μήτρας, αλλά υστερεί στην καταγραφή του εξωτερικού της περιγράμματος. Έχει, επομένως, υψηλή ακρίβεια στην αναγνώριση των συγγενών ανωμαλιών, αλλά υστερεί στην ακριβή ταξινόμησή τους. Από την άλλη, είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση και ταξινόμηση συγκεκριμένων επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, όπως οι συμφύσεις του ενδομητρίου, οι ενδομητρικοί πολύποδες και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα.
- **II:** μελέτες που χρησιμοποίησαν το δυσδιάστατο υπερηχογράφημα και την υστεροσαλπιγγογραφία. Αυτές οι διαγνωστικές μέθοδοι έχει αναφερθεί ότι έχουν χαμηλότερη ακρίβεια, τόσο σχετικά με την αναγνώριση όσο και σχετικά με την ταξινόμηση των ανατομικών ανωμαλιών.

Στατιστική Ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση των δεδομένων των επιλεγμένων μελετών για να υπολογιστεί και να καταγραφεί η επίπτωση στις καθ' έξιν αποβολές τόσο του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, όσο και των υποομάδων τους, συγγενών και επίκτητων, και των υποτύπων τους. Για τη μετα-ανάλυση,

συγκεντρώθηκαν οι συχνότητες των καταγεγραμμένων δεδομένων, συνυπολογίζοντας τη διακύμανση της κάθε μελέτης σε σχέση με το μέγεθος του χρησιμοποιούμενου πληθυσμού και τη χρησιμοποιούμενη διαγνωστική μέθοδο. Η ανάλυση βασίστηκε σε τυχαίοποιημένο μοντέλο. Τελικά εκτέθηκαν τα συνολικά υπολογιζόμενα στατιστικά αποτελέσματα σε εύληπτους πίνακες.

Αποτελέσματα

Αποτελέσματα της αναζήτησης

Η αναζήτηση αποκάλυψε συνολικά 1079 αρχεία, αφού αφαιρέθηκαν τα διπλότυπα αρχεία. Μετά την ανάγνωση των τίτλων και των παρεχόμενων αποσπασμάτων από την ηλεκτρονική αναζήτηση, επιλέχθηκαν 48 μελέτες και αναγνώστηκαν τα πλήρη κείμενά τους ως πιθανά κατάλληλα για τη συμμετοχή στη μελέτη. Επίσης, από την ανάγνωση των αναφορών των παραπάνω κειμένων, ανασύρθηκαν άλλα 5 επιστημονικά άρθρα. Το σύνολο των αρχείων των οποίων αναγνώστηκαν τα πλήρη κείμενα ανήλθε σε 53.

Επειδή δεν πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής αποκλείστηκαν 11 άρθρα (4, 5, 6, 7, 8,9 ,10, 11, 12, 13, 14). Από τα άρθρα που αποκλείστηκαν, πέντε παρουσίασαν ευρήματα σε μεικτούς πληθυσμούς καθ' έξιν αποβολών και υπογονιμότητας ή δεν έδιναν τον ορισμό των καθ' έξιν αποβολών (4, 5, 6, 7, 14). Άλλα δύο άρθρα αποκλείστηκαν γιατί μελετούσαν πληθυσμούς καθ' έξιν αποβολών που ήδη είχαν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις της μήτρας για κάποια πιθανή αιτία (10, 13). Από τις υπόλοιπες τέσσερις μελέτες που αποκλείστηκαν, σε μία δεν αναφερόταν ο συνολικός μελετώμενος πληθυσμός (12) με αποτέλεσμα να μην μπορεί να υπολογιστεί η επίπτωση των αναφερόμενων ανωμαλιών, σε μία δεν είχε πραγματοποιηθεί ολοκληρωμένος διαγνωστικός έλεγχος σχετικά με τις ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας σε όλο τον υπό μελέτη πληθυσμό (9), σε άλλη μία η διάγνωση βασίστηκε σε τηλεφωνικό μακρόχρονο follow up χωρίς τη χρήση κάποιας συγκεκριμένης διαγνωστικής μεθόδου (8) και σε μία συμπεριλαμβανόταν περιστατικά ασθενών με ενδομητρίωση και υδροσάλπιγγες στη συνολική επίπτωση των ανωμαλιών (11).

Τελικά, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη 42 μελέτες με συνολικό αριθμό περιστατικών 11.027 γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές (15 έως 56). πίνακας Γ.1

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ	No	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΜΕΛΕΤΗ	ΧΩΡΑ	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΠΟΒΟΛΩΝ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ
Ia	1	Προοπτική	Miyaji 2019	Ιαπωνία	259	2	3D U/S - MRI - HSG - 2D U/S
Ia	2	Αναδρομική	Dobson 2018	Ηνωμένο Βασίλειο	242	3	3D U/S - MRI - 2D U/S
Ib	3	Αναδρομική	Moieti 2018	Αίγυπτος	200	2	HYS
Ib	4	Προοπτική	Elsokkary 2017	Αίγυπτος	200	3	HYS
II	5	Προοπτική	Le 2017	Βιετνάμ	301	2	2D U/S
Ia	6	Αναδρομική	Gabbai 2017	Ισραήλ	313	2	HYS - 3D U/S
Ia	7	Αναδρομική	Cardinale 2017	Γαλλία	288	2	HYS - 2D U/S - MRI
Ia	8	Αναδρομική	Medrano- Uribe 2016	Μεξικό	188	3	HYS - LAP
Ia	9	Αναδρομική	Galamb 2015	Ουγγαρία	152	3	HYS - 3D SHG - SHG- HSG
Ia	10	Προοπτική	Jaslow 2013	ΗΠΑ	875	2	HYS - LAP- 3D U/S - SHG
Ib	11	Προοπτική	Seckin 2012	Τουρκία	265	2	HYS
Ib	12	Προοπτική	Bastos De Souza 2011	Βραζιλία	66	2	HYS
Ib	13	Προοπτική	Cogendez 2011	Τουρκία	151	2	HYS - U/S
Ib	14	Προοπτική	Jaslow 2010	ΗΠΑ	907	2	HYS - SHG - HSG
II	15	Προοπτική	Saravelos 2010	Ηνωμένο Βασίλειο	665	3	HSG - 2D U/S
Ib	16	Αναδρομική	Bohlman 2010	Γερμανία	206	2	HYS - U/S
Ia	17	Προοπτική	Ghi 2009	Ιταλία	312	3	3D U/S - HYS - LAP
Ib	18	Προοπτική	Dendrinos 2008	Ελλάδα	48	3	HYS
Ib	19	Αναδρομική	Guimaraes 2006	Βραζιλία	60	3	HYS

lb	20	Προοπτική	Dendrinos 2005	Ελλάδα	352	3	HYS - 2D U/S
la	21	Αναδρομική	Weiss 2005	Ισραήλ	165	2	HYS - LAP
lb	22	Προοπτική	Ventolini 2004	ΗΠΑ	23	3	HYS - 2D U/S
lb	23	Προοπτική	Traiana 2004	Βραζιλία	80	2	HYS - 2D U/S - HSG
la	24	Προοπτική	Salim 2003	Ηνωμένο Βασίλειο	509	3	3D U/S
la	25	Αναδρομική	Li 2002	Ηνωμένο Βασίλειο	453	3	HYS - LAP - HSG - 2D U/S
ll	26	Προοπτική	Diejomaoh 2002	Κουβέιτ	90	3	HSG - 2D U/S - CT - HYS -LAP
lb	27	Αναδρομική	Valli 2001	Ιταλία	344	2	HYS
ll	28	Προοπτική	Keltz 1997	ΗΠΑ	34	2	SHG
ll	29	Προοπτική	Acien 1996	ισπανία	189	2	HSG
la	30	Προοπτική	Stephenson 1996	Καναδάς	197	3	LAP - SHG
lb	31	Προοπτική	Raziel 1994	Ισραήλ	106	3	HYS - HSG
ll	32	Προοπτική	Clifford 1994	Ηνωμένο Βασίλειο	500	3	2D U/S
lb	33	Προοπτική	Tulppala 1993	Φινλανδία	55	2	HYS
lb	34	Αναδρομική	Plouffe 1992	ΗΠΑ	114	2	HYS - LAP - HSG - 2D U/S
ll	35	Προοπτική	Makino 1992a	ιαπωνία	1120	2	HSG
ll	36	Προοπτική	Makino 1992b	ιαπωνία	1200	2	HSG
ll	37	Προοπτική	Coulam 1991	ΗΠΑ	214	2	HYS - HSG
ll	38	Προοπτική	Coulam 1986	ΗΠΑ	214	3	HSG
ll	39	Προοπτική	Postuondo 1986	ισπανία	40	3	HSG
ll	40	Προοπτική	Pedersen 1984	Νορβηγία	195	3	HSG
ll	41	Προοπτική	Harger 1984	ΗΠΑ	155	2	HYS - HSG
ll	42	Προοπτική	Tho 1980	ΗΠΑ	100	2	HSG

Χαρακτηριστικά των περιλαμβανόμενων μελετών

Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είναι αναδρομικές και προοπτικές, κοορτής, ελέγχου περιπτώσεων ή συγχρονικές. Οι επιλεγμένοι ασθενείς ήταν γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές που υποβλήθηκαν σε κάποια διαγνωστική εξέταση για τη διάγνωση των πιθανών ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας. Αρκετές μελέτες μελέτησαν ταυτόχρονα και γυναίκες με υπογονιμότητα ή επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης. Δύο μελέτες αναφερόταν στον ίδιο πληθυσμό γυναικών (21, 22), με τη δεύτερη να περιλαμβάνει ελαφρώς αυξημένο πληθυσμό περιστατικών. Η ανάγκη αξιοποίησης καθορίστηκε από το γεγονός ότι στη δεύτερη χρονικά μελέτη δεν αναφέρονταν η επίπτωση των επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών.

Σχετικά με τον ορισμό των καθ' ἑξιν αποβολών που χρησιμοποιήθηκε, υπάρχει μεγάλη ετερογένεια ανάμεσα στις συμπεριλαμβανόμενες μελέτες. 23 άρθρα μελέτησαν πληθυσμούς (συνολικά 6.481) γυναικών με 2 ή περισσότερες αποβολές και 19 μελέτες είχαν πληθυσμούς (συνολικά 4.546) γυναικών με τουλάχιστον 3 αποβολές. Η διαδοχικότητα, επίσης, των καταγεγραμμένων αποβολών διέφερε ανάμεσα στις μελέτες (πίνακας 2).

Σχετικά με τη διαγνωστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες, 12 μελέτες με πληθυσμό 3.953 γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές κατατάχθηκαν στην κατηγορία Ia, 16 μελέτες με πληθυσμό 3.177 στην κατηγορία Ib και 14 μελέτες με πληθυσμό 3.897 στην κατηγορία II. Η πλειοψηφία των μελετών της κατηγορίας Ib χρησιμοποίησε την υστεροσκόπηση ως μοναδική ή ως βασική διαγνωστική εξέταση, δηλαδή 13 μελέτες με πληθυσμό 2017 γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (πίνακας 1).

πίνακας Γ.2

ΕΠΙΠΤΩΞΗ ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΣΥΝΟΛΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ (μελέτες / περιστατικά)	ΣΥΝΟΛΟ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ (μελέτες / περιστατικά)	ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ ΜΗΤΡΑΣ (μελέτες / περιστατικά)	ΔΙΚΕΡΗ ΜΗΤΡΑ	ΜΟΝΟΚΕΡΗ ΔΙΔΕΛΦΥΣ ΜΗΤΡΑ	ΤΟΣΘΕΙΔΗΣ ΜΗΤΡΑ	ΣΧΗΜΑ Τστυ	ΣΥΝΟΛΟ ΕΠΙΚΗΤΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ (μελέτες / περιστατικά)	ΙΝΟΜΥΩΜΑ (μελέτες / περιστατικά)	ΠΟΛΥΠΩΔΑΣ ΣΥΜΦΥΣΣΙΣ	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ (μελέτες / περιστατικά)
2 αποβολές	23	6481	20,96% (21/6212)	12,63% (20/5574)	5,72% (17/4704)	0,47%	0,53%	5,80%	0,20%	9,44% (19/4992)	3,19% (17/4549)	2,29%	1,44% (4/1593)
3 αποβολές	19	4546	21,29% (15/3090)	12,83% (18/4194)	7,02% (14/2821)	1,80%	0,60%	3,58%	0,14%	11,36% (14/2738)	2,45% (14/2738)	1,94%	8,56% (4/794)
ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΤΥΠΩΝ ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ Ή ΕΠΙΚΗΤΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ													
2 αποβολές	17	4704			44,68%	3,65%	4,15%	45,35%	1,50%	17 / 4549	32%	22,96%	30,27% (4/1593)
3 αποβολές	14	2821			52,80%	13,60%	4,53%	26,93%	1,06%	14 / 2738	21,54%	17,04%	60,33% (5/884)

Επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας ανά κατηγορία της χρησιμοποιούμενης διαγνωστικής μεθόδου

Όλες οι κατηγορίες μελετών

Όπως αναφέρθηκε ήδη, στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 42 μελέτες με 11027 γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές, οι οποίες χρησιμοποίησαν διάφορες διαγνωστικές μεθόδους, όλων των κατηγοριών Ia, Ib και II. Από τη μετα-ανάλυση των δεδομένων, η συγκεντρωτική επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας, όπως προέκυψε από τις 36 μελέτες με τα απαραίτητα δεδομένα και 9302 περιστατικά ανέρχεται σε 21,07%. Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας εμφανίζουν επίπτωση 13,14% με βάση τις 38 σχετικές μελέτες με 9455 περιστατικά. Αντίστοιχα, οι 33 μελέτες με 7730 περιστατικά παρείχαν τα δεδομένα για τον υπολογισμό της επίπτωσης των επίκτητων ανωμαλιών της μήτρας, η οποία υπολογίσθηκε σε 10,12%.

Όσον αφορά τα δεδομένα σχετικά με τους υπότυπους των ανωμαλιών, αυτά προέκυψαν από 31 μελέτες με 7525 περιστατικά για τις συγγενείς ανωμαλίες και από 31 μελέτες με 7197 περιστατικά για τις επίκτητες. Όσον αφορά τις συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας, η υπολογιζόμενη επίπτωση είναι 6,2% για το διάφραγμα της μήτρας, 0,97% για τη δίκερη μήτρα, 0,55% για τη μονόκερη μήτρα, και 4,97% για την τοξοειδή μήτρα. Συνολικά καταγράφηκαν 6 περιστατικά διδέλφυδος μήτρας και 13 περιστατικά μήτρας σχήματος Ταυ. Από τις επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας, η επίπτωση είναι 2,95% για τα ινομύματα της μήτρας, 2,18% για τους πολύποδες της μήτρας και 4,25% για τις συμφύσεις της μήτρας. Η ανεπάρκεια του τραχήλου καταγράφηκε σε 9 μελέτες με 2477 περιστατικά και η επίπτωσή της στο συνολικό μελετώμενο πληθυσμό ανέρχεται σε 3,88%. Στον πίνακα 4 παρουσιάζεται η ποσοστιαία αναλογία των υποτύπων προς το σύνολο των περιστατικών που ανήκουν στις υποομάδες των συγγενών και επίκτητων ανωμαλιών.

Διαγνωστικές μέθοδοι κατηγορίας Ia

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 12 μελέτες με πληθυσμό 3953 γυναικών με 2 ή 3 και περισσότερες αποβολές, οι οποίες χρησιμοποίησαν μία ή περισσότερες από τις διαγνωστικές μεθόδους της κατηγορίας Ia. Οι 10 μελέτες (πληθυσμός=3202) παρείχαν στοιχεία για την επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών, συγγενών και επίκτητων. Η επίπτωση αυτών ανέρχεται σε 20,24%. Η επίπτωση του συνόλου των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών, όπως προέκυψε από την αξιοποίηση 11 μελετών (πληθυσμός=3640), ανέρχεται σε 11,59%. Αντίστοιχα η

επίπτωση του συνόλου των επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών, όπως προέκυψε από την αξιοποίηση 9 μελετών (πληθυσμός=2889), ανέρχεται σε 9,97%. Η επίπτωση και η ποσοστιαία αναλογία των υποομάδων των συγγενών και επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών προέκυψε από 9 μελέτες (πληθυσμός=2899) και 8 μελέτες (πληθυσμός=2601) αντίστοιχα και απεικονίζεται στους πίνακες 3 και 4.

Επιπλέον, οι μελέτες της κατηγορίας αυτής που παρείχαν πλήρη δεδομένα για τις υποομάδες και τους υποτύπους των ανατομικών ανωμαλιών είναι συνολικά 7 με 2148 περιστατικά. Η επίπτωση που προκύπτει από τις μελέτες Ia κατηγορίας που παρείχαν τα πλήρη δεδομένα σχετικά με τους υποτύπους είναι 19,41% για το σύνολο των ανατομικών ανωμαλιών, 10,06% για τις συγγενείς και 9,59% για τις επίκτητες. Αντίστοιχα, η επίπτωση και η ποσοστιαία αναλογία των υποτύπων από αυτή την ομάδα μελετών παρουσιάζεται στους πίνακες 3 και 4.

Διαγνωστικές μέθοδοι κατηγορίας Ib

Στις 16 μελέτες που χρησιμοποίησαν κάποια διαγνωστική μέθοδο της κατηγορίας Ib, ο πληθυσμός των περιστατικών ήταν 3177 και η συνολική επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών ανήλθε σε 30%. Από τις μελέτες αυτές, 2 σχετικά μεγάλες μελέτες (36, 42) με συμμετοχή 1259 περιστατικών παρείχαν στοιχεία μόνο σχετικά με την επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών, χωρίς να καταγράψουν την επίπτωση των υποομάδων και των υποτύπων τους. Χωρίς τις μελέτες αυτές η επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών ανέρχεται σε 38,95%, γεγονός που συμφωνεί και με τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την επίπτωση των υποομάδων και των υποτύπων των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας. Με βάση τις 14 μελέτες με 1918 περιστατικά, η επίπτωση του συνόλου των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας είναι 20,23% και του συνόλου των επίκτητων ανωμαλιών είναι 18,98%. Από τον ίδιο αριθμό μελετών προέκυψε και η επίπτωση και η ποσοστιαία αναλογία των υποτύπων των επίκτητων ανωμαλιών της μήτρας, ενώ για τον υπολογισμό της επίπτωσης και της ποσοστιαίας αναλογίας των υποτύπων των συγγενών ανωμαλιών αξιοποιήθηκαν 12 μελέτες με 1778 περιστατικά (πίνακες 3 και 4).

Διαγνωστικές μέθοδοι κατηγορίας II

Σε αυτή την κατηγορία, χρησιμοποιήθηκαν 14 μελέτες με 3897 περιστατικά συνολικά. Η επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας προέκυψε με βάση 10 μελέτες (πληθυσμός=2923) και ανέρχεται σε 12,28%. Αντίστοιχα υπολογίστηκε η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών σε 11,08% με βάση 13 μελέτες με 3897 γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και η επίπτωση των επίκτητων ανωμαλιών σε 4,45% με βάση 10 μελέτες με 2923 περιστατικά που

παρείχαν τα απαραίτητα αντίστοιχα δεδομένα. Η επίπτωση και η ποσοστιαία αναλογία των υποτύπων των ανωμαλιών παρουσιάζεται στον πίνακα 3 ως ποσοστό επί του συνόλου των περιστατικών και στον πίνακα 4 ως ποσοστό επί του συνόλου των συγγενών ή επίκτητων ανωμαλιών.

Μελέτες που χρησιμοποίησαν ως διαγνωστική μέθοδο την υστεροσκόπηση

Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν ως αποκλειστική διαγνωστική μέθοδο την υστεροσκόπηση αποτελούν την πλειοψηφία των μελετών της κατηγορίας Ib (24, 26, 30, 35, 39, 41, 44, 45, 46, 51, 55) με την επιπλέον προσθήκη δύο μελετών Ia κατηγορίας (37, 49), οι οποίες χρησιμοποίησαν αποκλειστικά υστεροσκόπηση και λαπαροσκόπηση. 13 μελέτες συνολικά χρησιμοποίησαν αποκλειστικά την υστεροσκόπηση (δύο συμπληρωματικά χρησιμοποίησαν και τη λαπαροσκόπηση) για να διαγνώσουν τις πιθανές ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Οι 13 αυτές μελέτες περιέλαβαν πληθυσμούς συνολικά 2017 περιστατικών και όλες παρείχαν πλήρη δεδομένα για την επίπτωση του συνόλου των ανωμαλιών, των υποομάδων και των υποτύπων τους. Η συνολική επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών υπολογίστηκε σε 38,37%, των συγγενών σε 21,07% και των επίκτητων σε 17,40%. Η αντίστοιχη υπολογιζόμενη επίπτωση και ποσοστιαία αναλογία των υποτύπων παρουσιάζεται στους πίνακες 3 και 4.

Μελέτες με 2 ή περισσότερες και 3 ή περισσότερες καθ' ἑξιν αποβολές

Η επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών ανέρχεται σε 20,96% για τις γυναίκες με τουλάχιστον 2 αποβολές (21 μελέτες / 6212 περιστατικά) και σε 21,29% για τις γυναίκες με τουλάχιστον 3 αποβολές (15 μελέτες / 3090 περιστατικά). Στις γυναίκες με 2 ή περισσότερες αποβολές η επίπτωση είναι 12,63% (20 μελέτες / 5574 περιστατικά) για τις συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας και 9,44% (19 μελέτες / 4992) για τις επίκτητες ανωμαλίες. Στις γυναίκες με 3 ή περισσότερες αποβολές η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας είναι 12,83% (18 μελέτες / 4194 περιστατικά) και των επίκτητων ανωμαλιών είναι 11,36% (14 μελέτες / 2738 περιστατικά). Η επίπτωση και η ποσοστιαία αναλογία των υποτύπων των συγγενών και επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών παρουσιάζεται στους πίνακες 3 και 4.

πίνακας Γ.3

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ	ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΣΥΝΟΛΟ ΑΝΑΤΟΜΙΚΩΝ ΑΝΟΜΑΛΙΩΝ (μελέτες/περιστατικά)	ΣΥΝΟΛΟ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΑΝΟΜΑΛΙΩΝ (μελέτες/περιστατικά)	ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ ΜΗΤΡΑΣ (μελέτες/περιστατικά)	ΔΙΚΕΡΗ ΜΗΤΡΑ	ΜΟΝΟΚΕΡΗ ΔΙΔΕΛΦΟΣ ΜΗΤΡΑ	ΤΟΣΟΕΙΔΗΣ ΜΗΤΡΑ	ΣΧΗΜΑ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ	ΣΥΝΟΛΟ ΕΠΙΚΤΗΤΩΝ ΑΝΟΜΑΛΙΩΝ (μελέτες/περιστατικά)	ΙΝΟΜΥΩΜΑ (μελέτες/περιστατικά)	ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΣΥΝΦΟΥΣΕΙΣ	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ (μελέτες/περιστατικά)
ΟΛΗΣ	42	11027	21,07% (36/5902)	13,14% (38/9455)	6,2% (31/7525)	0,97%	0,55%	0,08%	0,17%	10,12% (33/7730)	2,55% (31/7197)	2,18%	3,88% (9/2477)
I a	12	3953	20,24% (10/3202)	11,59% (11/3640)	5,93% (9/2899)	1,41%	0,52%	0,14%	0,24%	9,97% (9/2889)	4,11% (8/2601)	2,15%	5,3% (3/644)
I b	16	3177	30% (16/3177)	20,23% (14/1918)	11,98% (12/1778)	0,84%	1,12%	6,81%		18,98% (14/1918)	3,37% (14/1918)	5,06%	2,63% (1/114)
II	14	3897	12,28% (10/2923)	11,08% (13/3897)	2,88% (10/2848)	0,60%	0,25%	4,92%	0,21%	4,45% (10/2923)	1,81% (9/2268)	0,18%	18,9% (5/291)
ΜΟΝΟ ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΔΙΑΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	27	6499	20,91%	11,89%	6,51%	1%	0,59%	0,09%		9,10%	2,90%	2,32%	3,94%
ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ Ια ΜΕ ΔΙΑΤΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	7	2148	19,41%	10,06%	6,47%	1,16%	0,60%	0,20%	0,32%	9,59%	4,10%	2,61%	3,12%
HY5	13	2017	38,37%	21,07%	12,20%	1,00%	1%	6,69%		17,40%	3,22%	4,86%	9,32%
2 αποβολές	23	6481	20,96% (21/6212)	12,63% (20/5574)	5,72% (17/4704)	0,47%	0,53%	5,80%	0,20%	9,44% (19/4992)	3,19% (17/4949)	2,29%	1,48% (4/1593)
3 αποβολές	19	4546	21,29% (15/3090)	12,83% (18/4194)	7,02% (14/2821)	1,80%	0,60%	3,58%	0,14%	11,36% (14/2738)	2,45% (14/2738)	1,54%	8,56% (4/794)

πίνακας Γ.4

ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟΥΠΩΝ ΕΠΙ ΤΟΥ ΣΥΝΟΛΟΥ ΤΩΝ ΣΥΓΓΕΝΩΝ Ή ΕΠΙΚΗΤΩΝ ΑΝΩΜΑΛΙΩΝ	ΜΕΛΕΤΕΣ / ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΔΙΑΦΡΑΓΜΑ ΜΗΤΡΑΣ (μελέτες / περιστατικά)	ΔΙΚΕΡΗ ΜΗΤΡΑ	ΜΟΝΟΚΕΡΗ ΜΗΤΡΑ	ΔΙΔΕΛΦΥΣ ΜΗΤΡΑ	ΤΟΞΟΕΙΔΗΣ ΜΗΤΡΑ	ΣΧΗΜΑ Ταυ	ΜΕΛΕΤΕΣ / ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ	ΙΝΟΜΥΩΜΙΑ (μελέτες / περιστατικά)	ΠΟΛΥΠΟΔΑΣ ΣΥΜΦΥΣΕΙΣ	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΡΑΧΗΛΟΥ (μελέτες / περιστατικά)
ΟΛΕΣ	31 / 7525	47,79%	7,52%	4,33%	0,62%	38,52%	1,34%	31 / 7197	28,27%	20,55%	47,52% (9/2477)
I a	9 / 2899	48,73%	11,61%	4,25%	1,13%	32,01%	1,98%	8 / 2601	38,21%	20%	48,1% (3/644)
I b	12 / 1778	57,72%	4,07%	5,42%		32,79%		14 / 1918	17,58%	26,64%	18,75% (1/114)
II	10 / 2848	32,16%	6,67%	2,75%		54,90%	2,35%	9 / 2268	34,17%	3,33%	51,4% (5/291)
ΜΟΝΟ ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΥΠΟΥΠΩΝΣ	27 / 6499	54,72%	6,73%	4,92%	0,78%	31,43%	1,16%	27 / 6499	31,93%	25,51%	43,24%
ΜΟΝΟ ΟΙ ΜΕΛΕΤΕΣ Ia ΜΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΥΠΟΥΠΩΝΣ	7 / 2148	64,35%	11,57%	6,02%	1,88%	12,68%	3,29%	7 / 2148	42,72%	27,18%	32,52%
HY5	13 / 2017	57,88%	4,71%	4,94%		31,76%		13 / 2017	18,52%	27,92%	53,56%
2 αποβολές	17 / 4704	44,68%	3,65%	4,15%		45,35%	1,50%	17 / 4549	32%	22,96%	30,27% (4/1593)
3 αποβολές	14 / 2821	52,80%	13,60%	4,53%		26,93%	1,06%	14 / 2738	21,54%	17,04%	60,33% (5/884)

Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αξιολόγησε την επίπτωση του συνόλου των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση δεν είναι μόνο μία επικαιροποίηση των ήδη δημοσιευμένων σχετικών εργασιών, αφού περιέλαβε ένα σχετικά μεγάλο αριθμό περιστατικών. Επίσης, κατέδειξε την παραμένουσα αδυναμία για την κατάταξη των διαγνωστικών εξετάσεων σε «βέλτιστες» και σε «υπολειπόμενες» αναφορικά με την ανίχνευση και ταξινόμηση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας. Η χρησιμοποίηση στη μελέτη μας της αναλυτικής κατηγοριοποίησης των διαγνωστικών μεθόδων που έχει ήδη εφαρμοστεί ανέδειξε ότι αυτή παραμένει αμφιλεγόμενη.

Κύρια Ευρήματα

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση βρήκαμε ότι η επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι περίπου 20 - 21%, όπως προκύπτει από τις μελέτες που χρησιμοποίησαν τις βέλτιστες διαγνωστικές μεθόδους (κατηγορία Ia), αλλά και από το σύνολο των μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Επίσης με βάση τα ίδια δεδομένα η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι περίπου 11,5 – 13% και των επίκτητων ανωμαλιών σε αυτό των πληθυσμό είναι περίπου 10%. Επίσης, αναφορικά με τους διάφορους υπότυπους των συγγενών και επίκτητων ανωμαλιών της μήτρας, η επίπτωσή τους υπολογίσθηκε περίπου σε: διάφραγμα μήτρας: 6%, τοξοειδής μήτρα: 4-5%, δίκερη μήτρα: 1-1,5%, μονόκερη μήτρα: 0,5%, ινομύματα: 3-4%, ενδομήτριοι πολύποδες 2% και συμφύσεις του ενδομητρίου 3-4%. Η επίπτωση αυτών των ευρημάτων είναι παρόμοια μεταξύ των γυναικών με 2 ή περισσότερες και 3 ή περισσότερες αποβολές.

Ιδιαίτερο εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η σημαντική διαφορά των αποτελεσμάτων σχετικά με την επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας όταν εφαρμοζόμενη διαγνωστική μέθοδος είναι η υστεροσκόπηση. Η υστεροσκόπηση, είναι ήδη γνωστό, ότι χαρακτηρίζεται από την αδυναμία πλήρους ταξινόμησης μεταξύ ενδομητρίου διαφράγματος και της δίκερης μήτρας, λόγω της αδυναμίας να επισκοπήσει το εξωτερικό περίγραμμα της μήτρας. Πέρα, όμως, από το γεγονός αυτό, η παρούσα μελέτη αναδεικνύει ότι η υστεροσκόπηση πιθανώς έχει τη δυνατότητα να ανευρίσκει μεγαλύτερο αριθμό ανατομικών ανωμαλιών, συγγενών και επίκτητων, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες διαγνωστικές μεθόδους. Η επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας όταν χρησιμοποιείται ως διαγνωστική εξέταση η υστεροσκόπηση είναι: συνολικά: 38%, συγγενείς: 21%,

επίκτητες: 17,4%, διάφραγμα μήτρας: 12%, τοξοειδής μήτρα: 6,7%, δίκερη μήτρα: 1%, μονόκερη μήτρα: 1%, ινομύματα: 3,2%, ενδομήτριοι πολύποδες 4,8% και συμφύσεις του ενδομητρίου 9,3%. Στον αντίλογο θα μπορούσε να βρίσκεται ο ισχυρισμός ότι τα ευρήματα αυτά είναι αποτέλεσμα υπερδιάγνωσης της υστεροσκοπικής μεθόδου. Είναι ζήτημα προς διευκρίνιση.

Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι η υστεροσκόπηση δεν μπορεί να συμπεριληφθεί σε καμία από τις άλλες κατηγορίες διαγνωστικών εξετάσεων σχετικά με τις ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, τουλάχιστον στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές.

Σχολιασμός

Προηγούμενες ανάλογες μελέτες και τα νέα ευρήματα της παρούσας μελέτης

Σε γενικές γραμμές η παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμβαδίζει με τα ευρήματα προηγούμενων αντίστοιχων μελετών (2, 3). Μία σημαντική διαφορά, όμως, που πρέπει να σημειωθεί είναι η σχετικά μικρότερη ανευρισκόμενη επίπτωση του συνόλου των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές που καταγράψαμε στην παρούσα μελέτη. Πιθανώς, το αποτέλεσμα αυτό να αντανακλά το αρκετά μεγαλύτερο μέγεθος πληθυσμών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση.

Επιπλέον των παλαιότερων μελετών, η ανασκόπηση συμπεριέλαβε και τις επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, των οποίων η επίπτωση στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές είναι συγκρίσιμη με την επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας. Το αποτέλεσμα αυτό καθιστά πιθανώς ουσιώδη την προσοχή που πρέπει να δείχνουν οι κλινικοί γιατροί στις επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Το αποτέλεσμα αυτό υπαινίσσεται την ανάγκη σχεδιασμού και διεξαγωγής νέων και περισσότερων μελετών τόσο σχετικά με την επιδημιολογία των επίκτητων ανωμαλιών της μήτρας σε συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς πληθυσμούς, όσο και σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπευτικής αντιμετώπισης αυτών των ανωμαλιών.

Διαγνωστικές μέθοδοι

Επίσης, συγκριτικά με τις προηγούμενες εργασίες που αναφέρθηκαν, προτιμήσαμε να μην συμπεριλάβουμε την υστεροσκόπηση σε καμία από τις δύο κατηγορίες διαγνωστικών εξετάσεων και να μην τις ορίσουμε τελικά ως «βέλτιστες» και «υπολειπόμενες». Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η προηγούμενη διχογνωμία των μελετών πάνω στο συγκεκριμένο ζήτημα δεν μπορεί να έχει μία οριστική απάντηση. Η υστεροσκόπηση ανευρίσκει μεγαλύτερη επίπτωση των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές τόσο από

τις εξετάσεις της κατηγορίας Ia όσο και από αυτές της κατηγορίας Ib. Αναφορικά με την επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στις κατηγορίες Ia και II. Ειδικά όσον αφορά τις επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες, οι διαγνωστικές μέθοδοι της κατηγορίας Ia καταγράφουν αρκετά μικρότερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές συγκριτικά με την υστεροσκόπηση, ενώ οι εξετάσεις της κατηγορίας II τείνουν να τις υποδιαγιγνώσκουν. Τα συμπεράσματα αυτά ίσως να υποδηλώνουν την ανάγκη η υστεροσκόπηση να καθιερωθεί ως απαραίτητη διαγνωστική εξέταση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, ανεξάρτητα των υπόλοιπων διαγνωστικών μεθόδων που συμπληρωματικά θα χρησιμοποιηθούν στην κάθε ασθενή.

Συγγενείς και Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες της μήτρας και Υπότυποί τους στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές

Η παρούσα μετα-αναλυτική ανασκόπηση υποστηρίζει τα ευρήματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Η επίπτωση των συγγενών (11,5-13%) και των επίκτητων (10%) ανωμαλιών θα μπορούσε να αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα κινδύνου για τις καθ' ἑξιν αποβολές.

Ο περισσότερο διαδεδομένος τύπος των ανωμαλιών είναι το διάφραγμα της μήτρας με επίπτωση περίπου 6%. Η υστεροσκόπηση καταδεικνύει διάφραγμα της μήτρας στο 12% περίπου των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Ποσοστό που δεν μπορεί να αποδοθεί στη λανθασμένη ταξινόμηση μεταξύ διαφράγματος και δίκερης μήτρας. Στη δεύτερη θέση (4-5%) βρίσκεται η τοξοειδής μήτρα, η οποία είναι γνωστό ότι εμφανίζει την ίδια ή και μικρότερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές συγκριτικά με πληθυσμούς χαμηλού κινδύνου. Στην τρίτη θέση βρίσκονται τα ινομύματα (3,9%), με ισχυρή την πιθανότητα να αφορούν όλους τους τύπους ινομυωμάτων που πιθανώς να μη σχετίζονται με τις καθ' ἑξιν αποβολές. Η υστεροσκόπηση που δύναται να αναγνωρίσει μόνο τα υποβλεννογόνια ινομύματα αναδεικνύει μία μικρότερη επίπτωση στο 3,2%. Στην τέταρτη θέση βρίσκονται οι ενδομήτριες συμφύσεις με επίπτωση 2,8%. Η υστεροσκοπική επίπτωση, όμως, των συμφύσεων ανέρχεται στο 9,3% και μιας που η υστεροσκόπηση είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωσή τους, είναι πιθανό στην πραγματικότητα οι συμφύσεις του ενδομητρίου να υποδιαγιγνώσκονται. Πιθανώς, βέβαια, ένα τμήμα των ανευρισκόμενων συμφύσεων να είναι αποτέλεσμα των ίδιων των αποβολών και των ακόλουθων αποξέσεων του ενδομητρίου και όχι ένας αιτιολογικός παράγοντας κινδύνου των αποβολών. Σε κάθε περίπτωση η υστεροσκοπικά υψηλή επίπτωση των ενδομητρικών συμφύσεων πρέπει να εφιστά την προσοχή του κλινικού γυναικολόγου που καλείται να διερευνήσει και να αντιμετωπίσει γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης και των συμπερασμάτων της

Οι βασικοί περιορισμοί της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης έγκεινται στην αναδρομικότητα της ανάλυσης και στην ετερογένεια των μελετώμενων πληθυσμών και των χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών μεθόδων. Συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, αλλά δεν αποκλείστηκαν μελέτες ανεπαρκούς ποιότητας. Σημαντικός περιορισμός υπήρξε το γεγονός ότι όλες οι μελέτες δεν παρείχαν πλήρη δεδομένα σχετικά με την ταξινόμηση των ανευρισκόμενων ανωμαλιών σε υποομάδες και υποτύπους. Επίσης, δεν υπήρχε ομοιόμορφος τρόπος ταξινόμησης των ανατομικών ανωμαλιών και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν τις περισσότερες φορές δεν ήταν γνωστά στον αναγνώστη.

Ισχύς της παρούσας μελέτης και των συμπερασμάτων της

Στα πλεονεκτήματα της ανασκόπησης μας περιλαμβάνεται ο σχετικά μεγάλος πληθυσμός συμπεριλαμβανόμενων γυναικών με καθ' έξιν αποβολές που εξετάσθηκαν για την ύπαρξη ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας. Επιπλέον, από όσο γνωρίζουμε, είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την επίπτωση των επίκτητων ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Η προσπάθειά μας να υπερκεράσουμε την ετερογένεια των μελετών σχετικά με την εφαρμοζόμενη διαγνωστική μέθοδο, οδήγησε στην υιοθέτηση διακριτής κατηγοριοποίησης των διαγνωστικών εξετάσεων, η οποία αποκάλυψε νέα ευρήματα σχετικά με την επιλογή της υστεροσκόπησης ως απαραίτητης διαγνωστικής μεθόδου στη διερεύνηση των καθ' έξιν αποβολών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

- Γ.1. Συμπεριλαμβανόμενες μελέτες στη μελέτη «Η επίπτωση των ανατομικών (συγγενών και επίκτητων) ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' έξιν αποβολές – Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση»
- Γ.2. Επίπτωση των ανωμαλιών της μήτρας σε γυναίκες με 2 και περισσότερες και 3 και περισσότερες αποβολές
- Γ.3. Επίπτωση των ανωμαλιών μήτρας επί του συνόλου των περιστατικών
- Γ.4. Επίπτωση των ανωμαλιών της μήτρας ως ποσοστό επί των συγγενών ή επίκτητων ανωμαλιών.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Ación P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. *Hum Reprod.* 1997 Jul; 12(7):1372-6.
2. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update.* 2008 Sep-Oct;14(5):415-29
3. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011 Nov-Dec;17(6):761-71
4. Gerhard I, von Wendt A, von Holst T, Runnebaum B. [Habitual abortion: diagnostics and therapy in gynaecological practice]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1981 Nov;41(11):797-803
5. van Iddekinge B, Hofmeyr GJ. Recurrent spontaneous abortion--aetiological factors and subsequent reproductive performance in 76 couples. *S Afr Med J.* 1991 Sep 7; 80(5):223-6.
6. Wang Y, Han M, Li C, Sun A, Guo X, Zhang Y. The value of hysteroscopy in the diagnosis of infertility and habitual abortion. *Chin Med Sci J.* 1992 Dec;7(4):226-9.
7. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, Jauniaux E, Natucci M, Campbell S. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*1995;5:233–237
8. Maione S, Lamberti L, Alovise C, Armellino F. Retrospective study of couples with a history of recurrent spontaneous abortion. *Acta Eur Fertil.* 1995 May-Jun;26(3):95-100
9. Patriarca A, Piccioni V, Gigante V, Parise G, Benedetto C. Recurrent spontaneous abortion. Etiologic factors. *Panminerva Med.* 2000 Jun;42(2):105-8
10. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril.* 2010 Sep;94(4):1473-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.041. Epub 2009 Jul 30
11. Meng LL, Chen H, Tan JP, Wang ZH, Zhang R, Fu S, Zhang JP. Evaluation of etiological characteristics of Chinese women with recurrent spontaneous abortions: a single-centre study. *Chin Med J (Engl).* 2011 May;124(9):1310-5
12. Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, Maruyama T, Nakatsuka M, Ozawa N, Sugi T, Takeshita T, Nishida M. Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? *J Obstet Gynaecol.* 2015 Feb;35(2):155-8. doi: 10.3109/01443615.2014.936839. Epub 2014 Jul 24
13. Wang HY, Qiao J, Sun XX, Wang SY, Liang XY, Sun Y, Liu FH. Epidemiological Survey and Risk Factor Analysis of Recurrent Spontaneous Miscarriages in Infertile Women at Large Infertility Centers. *Chin Med J (Engl).* 2017 Sep 5;130(17):2056-2062. doi: 10.4103/0366-6999.213415
14. Shiva M, Ahmadi F, Arabipour A, Oromiehchi M, Chehrazi M. Accuracy of Two-Dimensional Transvaginal Sonography and Office Hysteroscopy for Detection of Uterine Abnormalities in Patients with Repeated Implantation Failures or Recurrent

- Pregnancy Loss. *Int J Fertil Steril*. 2018 Jan;11(4):287-292. doi: 10.22074/ijfs.2018.5134. Epub 2017 Oct 12
15. Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979;32:389–395
 16. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses and outcome of subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1983;62:574–581
 17. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:140–146
 18. Coulam CB. Unexplained recurrent pregnancy loss: Epilogue. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:999–1004
 19. Portuondo JA, Camara MM, Echanojauregui AD, Calonge J. Müllerian abnormalities in fertile women and recurrent aborters. *J Reprod Med* 1986;31:616–619
 20. Coulam CB. Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 1991;26:23–27
 21. Makino T, Hara T, Oka C, Toyoshima K, Sugi T, Iwasaki K, Umeuchi M, Iizuka R. Survey of 1120 Japanese women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 Apr 21;44(2):123-30
 22. Makino T, Umeuchi M, Nakada K, Nozawa S, Iizuka R. Incidence of congenital uterine anomalies in repeated reproductive wastage and prognosis for pregnancy after metroplasty. *Int J Fertil* 1992;37:167–170
 23. Plouffe L Jr, White EW, Tho SP, Sweet CS, Layman LC, Whitman GF, McDonough PG. Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: have we made any progress in the past 10 years? *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Aug;167(2):313-20; discussion 320-1
 24. Tulppala M, Palosuo T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylikorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortion: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993;8:764–770
 25. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328–1332
 26. Raziel A, Arieli S, Bukovsky I, Caspi E, Golan A. Investigation of the uterine cavity in recurrent aborters. *Fertil Steril* 1994; 62:1080–1082
 27. Acien P. Uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Infertil Reprod Med Clin N Am* 1996;7:689–720
 28. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66:24–29
 29. Keltz MD, Olive DL, Kim AH, Arici A. Sonohysterography for screening in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 1997; 67:670–674
 30. Valli E, Zupi E, Marconi D, Vaquero E, Giovannini P, Lazzarin N, Romanini C. Hysteroscopic findings in 344 women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:398–401

31. Diejomaoh MF, Al-Azemi M, Jirous J, Bandar A, Egbase P, Al-Sweih N, Al-Othman S. The aetiology and pattern of recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol.* 2002 Jan;22(1):62-7
32. Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2002;78:1100–1106
33. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003a;18:162–166
34. Traina E, Mattar R, Moron AF, Neto LCA, Matheus EDE. Diagnostic accuracy of hysterosalpingography and transvaginal sonography to evaluate uterine cavity diseases in patients with recurrent miscarriage. *RBGO* 2004;26:527–533
35. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc* 2004;18:1782–1784
36. Dendrinios S, Makrakis E, Botsis D, Chassiakos D, Baka S, Creatsas G. A study of pregnancy loss in 352 women with recurrent miscarriages. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Mar; 271(3):235-9. Epub 2004 Mar 23
37. Weiss A, Shalev E, Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod* 2005; 20:2628–2631
38. Guimaraes Filho HA, Mattar R, Pires CR, Araujo Junior E, Moron AF, Nardoza LM. Comparison of hysterosalpingography, hysterosonography and hysteroscopy in evaluation of the uterine cavity in patients with recurrent pregnancy losses. *Arch Gynecol Obstet* 2006a;274:284–288
39. Dendrinios S, Grigoriou O, Sakkas EG, Makrakis E, Creatsas G. Hysteroscopy in the evaluation of habitual abortions. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13:198–200
40. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, Perrone AM, Savelli L, Giunchi S, Meriggiola MC, Gubbini G, Pilu G, Pelusi C et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009; 92:808–813
41. Bohlmann MK, Von Wolff M, Luedders DW, Beuter-Winkler P, Diedrich K, Hornemann A, Strowitzki T. Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online* 2010;21:230–236
42. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* 2010 Mar 1;93(4):1234-43
43. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. The pattern of pregnancy loss in women with congenital uterine anomalies and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 2010 Mar;20(3):416-22
44. Cogendez E, Dolgun ZN, Sanverdi I, Turgut A, Eren S. Post-abortion hysteroscopy: a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 May;156(1):101-4

45. Souza CA, Schmitz C, Genro VK, Martins A, Scheffel C, Oppermann ML, Cunha Filho JS. Office hysteroscopy study in consecutive miscarriage patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2011 Jul-Aug;57(4):397-401
46. Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS, Celen S, Cicek N. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Oct;17(5):393-8
47. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1916-22.e1
48. Galamb Á, Pethő B, Fekete D, Petrányi G, Pajor A. [Uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss]. *Orv Hetil*. 2015 Jul 5;156(27):1081-4
49. Medrano-Uribe FA, Enríquez-Pérez MM1, Reyes-Muñoz E. [Prevalence of uterine anatomical anomalies in mexican women with recurrent pregnancy loss (RPL)]. *Gac Med Mex*. 2016 Mar-Apr;152(2):163-6
50. Cardinale C, Berbis J, Chau C, Bernard F, Arnoux D, Fratacci MF, Boubli L, Bretelle F. Two miscarriages, consecutive or non-consecutive, does it change something? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Dec;46(10):721-725
51. Elsokkary M, Elshourbagy M, Labib K, Mamdouh A, El-Shahawy Y, Nossair WS, Abd El Fattah O, Hemeda H, Sallam S, Khalaf WM, Ali M, Elsayed M, Kotb A, Abdelhadi R, Etman M, Abd El Aleem M, Samy M, Salama A, Abdelhaleem M, Abdelshafy A. Assessment of hysteroscopic role in management of women with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Jun;31(11):1494-1504
52. Gabbai D, Harlev A, Friger M, Steiner N, Sergienko R, Kreinin A, Bashiri A. Pregnancy outcomes among patients with recurrent pregnancy loss and uterine anatomic abnormalities. *J Perinat Med*. 2018 Sep 25;46(7):728-734
53. Le TAD, Nguyen DA, Ta TV, Hoang VM. Analysis of the cause of recurrent pregnancy loss in Vietnam: A cross-sectional study. *Health Care Women Int*. 2018 Apr;39(4):463-471
54. Dobson SJA, Jayaprakasan KM. Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;38(7):967-974
55. Moiety, F.M.S., Agameya, A.F. and Saleh, H.A. (2018) Recurrent Miscarriage: Hysteroscopy-Assisted Management. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 8, 425-430
56. Miyaji M, Deguchi M, Tanimura K, Sasagawa Y, Morizane M, Ebina Y, Yamada H. Clinical factors associated with pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Apr 23:1-6

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Όπως ορίζει και ο τίτλος της διδακτορικής διατριβής «ο ρόλος και η αποδοχή της υστεροσκοπησης στις καθ' έξιν αποβολές», ο σκοπός μας είναι διπτός. Αφενός, σκοπεύουμε στην αποσαφήνιση του ρόλου, της χρησιμότητας και επομένως της αναγκαιότητας της υστεροσκοπησης στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Αφετέρου, βασική και όχι απλά συμπληρωματική μας επιδίωξη είναι η διερεύνηση της αποδοχής της υστεροσκοπικής διαγνωστικής μεθόδου από τις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές.

Σκοπός της πρώτης μελέτης «αναδρομική συγκριτική μελέτη παρατήρησης και καταγραφής των υστεροσκοπικών ευρημάτων σε γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές» είναι η καταγραφή της επίπτωσης των υστεροσκοπικά ευρισκόμενων ανωμαλιών της μήτρας στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Μέσα από αυτή τη μελέτη μπορεί να διερευνηθεί εάν και σε ποιο βαθμό οι ανωμαλίες της μήτρας και της ενδομητρικής κοιλότητας αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση καθ' έξιν αποβολών. Η μελέτη αυτή, στηριζόμενη στην ανάλυση των ευρημάτων που προέκυψαν από την υστεροσκοπική εξέταση γυναικών με καθ' έξιν αποβολές, είναι δυνατό να συμβάλει στην ανάδειξη συνολικά του ρόλου της υστεροσκοπησης στην παθολογική οντότητα των καθ' έξιν αποβολών.

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν περιγραφεί συστηματικά και συγκεντρωτικά όλα τα πιθανά υστεροσκοπικά ευρήματα των ανωμαλιών στη μήτρα και στο ενδομήτριο γυναικών με καθ' έξιν αποβολές. Με τη συστηματική περιγραφή των υστεροσκοπικών ευρημάτων και των πιθανών αντίστοιχων παθολογικών καταστάσεων θα δοθεί η δυνατότητα να αξιολογήσουμε τα ήδη υπάρχοντα πρωτόκολλα και τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες. Θα είμαστε σε καλύτερη θέση να αξιολογήσουμε τη χρησιμότητα της υστεροσκοπησης ως εξέτασης εκλογής στη διερεύνηση πιθανών ανωμαλιών της μήτρας και άλλων παθολογικών καταστάσεων του ενδομητρίου, καθώς επίσης για να καταλήξουμε σε δεδομένα που αφορούν το χρόνο εκλογής για την πραγματοποίηση της υστεροσκοπησης και τις πιθανές θεραπευτικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των ανευρισκόμενων παθολογιών. Φιλοδοξία αυτής της μελέτης είναι τα αποτελέσματα να αποτελέσουν μία τεκμηριωμένη βάση δεδομένων με σκοπό τη συμβολή στην συνεχώς εξελισσόμενη έρευνα για τη διαγνωστική καθοδήγηση των γυναικολόγων-ενδοσκόπων.

Σκοπός της δεύτερης μελέτης «προοπτική συγκριτική μελέτη παρατήρησης και καταγραφής της αποδοχής της υστεροσκοπησης στις γυναίκες με καθ' έξιν

αποβολές» είναι η διερεύνηση της αποδοχής της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Θα γίνει προσπάθεια να πραγματοποιηθεί η αποτύπωση της γενικής έννοιας «αποδοχή» μέσα από τη διερεύνηση αντικειμενικοποιημένων δεδομένων γύρω από τα υποκειμενικά σωματικά και ψυχολογικά αισθήματα των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Το άλγος, το αίσθημα τάσης στην πύελο και το αίσθημα ικανοποίησης από την υστεροσκόπηση ως τεχνική αλλά και ως διαγνωστική μέθοδο είναι πιθανώς βασικά συστατικά στην επίτευξη υψηλών ή χαμηλών επιπέδων αποδοχής.

Επιπλέον, αποσκοπούμε να συγκριθεί η αποδοχή της υστεροσκόπησης με το συνολικό ψυχολογικό προφίλ των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές, το οποίο αναμένεται να είναι επιβαρυνμένο μετά από το συγκλονιστικό συναίσθημα όχι μόνο της κάθε ξεχωριστής αυτόματης αποβολής, αλλά μετά από δύο, τρεις ή και περισσότερες αυτόματες αποβολές. Η ανάδειξη μίας θετικής ή αρνητικής στάσης των γυναικών προς την υστεροσκόπηση, είναι δυνατό να εκτιμηθεί ως χρήσιμο δεδομένο κατά τη λήψη της πληροφορημένης συναίνεσης των ασθενών. Επίσης, η ανάλυση του ψυχολογικού προφίλ των γυναικών που βιώνουν καθ' ἑξιν αποβολές δύναται να αναδείξει τρόπους παρέμβασης στην ιδιαίτερα στρεσογόνο κατάσταση των επαναλαμβανόμενων αυτόματων αποβολών.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΚΑΙ Η ΑΠΟΔΟΧΗ ΤΗΣ ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ
ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΚΑΘ' ΕΞΙΝ ΑΠΟΒΟΛΩΝ**

Υλικό και Μέθοδος

Αναδρομική συγκριτική μελέτη παρατήρησης και καταγραφής των υστεροσκοπικών ευρημάτων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας, το Επιστημονικό και το Διοικητικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και εφαρμόστηκε στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική.

Στη μελέτη αξιοποιήθηκαν όλα τα περιστατικά που προσήλθαν λόγω καθ' ἑξιν αποβολών και εξετάστηκαν στο Ιατρείο Υστεροσκόπησης της Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ από το 1998 έως το 2013. Πραγματοποιήθηκε ανάσυρση των καρτελών εξέτασης και καταγραφής και στη συνέχεια ακολούθησε η καταγραφή, συγκέντρωση και ομαδοποίηση των ευρημάτων σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.

Παράλληλα πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση του συνόλου των περιστατικών αναπαραγωγικής ηλικίας που προσήλθαν με οποιαδήποτε ένδειξη προς υστεροσκόπηση και εξετάστηκαν στο Ιατρείο Υστεροσκόπησης της Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ από το 1998 έως το 2013. Προέκυψαν πληθυσμοί μαρτύρων για σύγκριση με τα ευρισκόμενα αποτελέσματα γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Πιο συγκεκριμένα, καταγράφηκαν και αξιοποιήθηκαν τα περιστατικά γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με μία τουλάχιστον επιτυχή κύηση και με απουσία ιστορικού καθ' ἑξιν αποβολών, τα οποία προσήλθαν με οποιαδήποτε ένδειξη προς υστεροσκόπηση. Ως δεύτερος πληθυσμός ελέγχου αξιοποιήθηκαν όλα τα περιστατικά γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με μία τουλάχιστον επιτυχή κύηση και αποκλειστική ένδειξη κλινικής αιτιολογίας (αποκλείστηκαν περιστατικά στα οποία η ένδειξη τέθηκε από την ιατρική παρακολούθηση, όπως το διακολλητικό υπερηχογράφημα).

Για την ταξινόμηση των συγγενών ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας αξιοποιήθηκε η ταξινόμηση της αμερικάνικης εταιρείας αναπαραγωγικής ιατρικής (ASRM – πρώην AFS) του 1988 (58), καθώς ήταν η ίδια που χρησιμοποιήθηκε και κατά την εκτέλεση των υστεροσκοπήσεων σε εκείνη την περίοδο. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ομαδοποίηση των συνολικών αναδρομικών ευρημάτων σε

τρεις κατηγορίες: 1) συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, 2) επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, 3) ανεπαίσθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου. Από την καταγραφή και ανάλυση των πρωτογενών αναδρομικών δεδομένων προέκυψε ως δευτερογενές εύρημα η αυξημένη ποσοστιαία καταγραφή της χρόνιας ενδομητρίτιδας ως εύρημα στην υστεροσκόπηση γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Στα συγκεκριμένα περιστατικά καταγράφηκε η λήψη ή μη αντιβιοτικής αγωγής μετά από την υστεροσκόπηση και η έκβαση της επόμενης κύησης (επιτυχής ή μη). Η ανεύρεση των σχετικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε με βάση τις καρτέλες εξέτασης και μετά από την τηλεφωνική επικοινωνία και συναίνεση των ασθενών.

Τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας ήταν συμβατά με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα της περιόδου διενέργειας της κάθε υστεροσκόπησης (1998 – 2013). Συνολικά, τα κριτήρια στην απεικόνιση του ενδομητρίου που αξιολογήθηκαν, μόνα τους ή σε συνδυασμό, ήταν: 1) Όψη φράουλας, 2) Αιμορραγικά στίγματα, 3) Εστιακή υπεραιμία, 4) Μικροπολύποδες <1mm, 5) Παχυσμένη και ωχρή εμφάνιση του ενδομητρίου στην ωοθυλακική φάση λόγω οιδήματος (322).

Προοπτική συγκριτική μελέτη παρατήρησης και καταγραφής της αποδοχής της υστεροσκόπησης στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας, το Επιστημονικό και το Διοικητικό Συμβούλιο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων και εφαρμόστηκε στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική. Όλες οι γυναίκες που συμμετείχαν στη μελέτη είχαν προηγουμένως ενημερωθεί πλήρως για τη διαδικασία και έδωσαν τη γραπτή τους συγκατάθεση.

Σχεδιάστηκαν και δημιουργήθηκαν ειδικά σταθμισμένα ερωτηματολόγια που συνεγράφησαν με τρόπο ώστε να μπορούν να ψυχογραφήσουν σύντομα και ολοκληρωμένα τις ασθενείς αλλά και να μας παρέχουν εύληπτα και αντικειμενικοποιημένα αποτελέσματα σχετικά με την υποκειμενική αποδοχή της υστεροσκόπησης ως διαγνωστικής μεθόδου.

Η μεθοδολογία της δημιουργίας των ερωτηματολογίων βασίστηκε αφενός στη διερεύνηση του ψυχολογικού προφίλ της κάθε γυναίκας προγενέστερα της διενέργειας της υστεροσκόπησης και αφετέρου στη διερεύνηση της αποδοχής της υστεροσκόπησης μεταγενέστερα της διενέργειάς της.

Για την ανάλυση και καταγραφή του προγενέστερου ψυχολογικού προφίλ των γυναικών χρησιμοποιήθηκαν οι κλίμακες HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) (385) για το άγχος (HADS-A) και για την κατάθλιψη (HADS-D) και SCL-90 (Symptom Checklist 90) (386), η οποία δύναται να αξιολογήσει τις περιλαμβανόμενες κατηγορίες: σωματοποίηση (somatization), ψυχαναγκασμός (obsessive-compulsive), διαπροσωπική ευαισθησία (interpersonal sensitivity), κατάθλιψη (depression), άγχος (anxiety), εχθρικότητα (hostility), φοβία (phobic anxiety), παρανοϊκός ιδεασμός (paranoid ideation), ψύχωση (psychoticism) και μία γενική κατηγορία «πρόσθετων στοιχείων» για την εκτίμηση των διαταραχών της δίαιτας και του ύπνου, το αίσθημα ενοχής και άλλα. Επίσης στα ερωτηματολόγια καταγράφηκαν η προσμονή των γυναικών σχετικά με το άλγος, τη διάρκεια, τις επιπλοκές και τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αποτελέσματα της υστεροσκόπησης. Συνολικά τα παραπάνω ερωτήματα απαντήθηκαν πριν τη διενέργεια της υστεροσκόπησης.

Μετά το πέρας της υστεροσκόπησης, οι γυναίκες κλήθηκαν να απαντήσουν σε επιπλέον ερωτήματα. Η αποδοχή της υστεροσκόπησης στηρίχθηκε αφενός στο αίσθημα άλγους και δυσφορίας κατά τη διενέργεια της υστεροσκόπησης και αφετέρου στην αίσθηση ικανοποίησής τους από αυτή. Η ένταση του άλγους αποτυπώθηκε σε μία οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) (387) ταξινομημένη από το 1 έως το 10 και το αίσθημα τάσης ή δυσφορίας καταγράφηκε σε μία κλίμακα 5 σημείων του τύπου Likert (388). Επιπλέον, με κλίμακα τύπου Likert καταγράφηκε και η ανάγκη αναλγησίας μετά την υστεροσκόπηση. Όσον αφορά την αίσθηση ικανοποίησης, καταρτίστηκαν επιπλέον ερωτήσεις σε κλίμακες τύπου Likert. Οι ερωτήσεις ήταν σχετικές με την ικανοποίηση από τη διάρκεια της υστεροσκόπησης, από τη θέση του σώματος, από την ταυτόχρονη παρακολούθηση του τηλεοπτικού μόνιτορ, από τη μη χρήση αναισθησίας, από τα διαγνωστικά ευρήματα της υστεροσκόπησης και από τη συνολική ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης. Τέλος, καταγράφηκαν για κάθε υστεροσκόπηση η διάγνωση, η διάρκεια, ο χρόνος από το πέρας της υστεροσκόπησης έως την ανάκτηση της πλήρους κινητικότητας από την ασθενή και, τέλος, οι τυχόν εμφανιζόμενες επιπλοκές.

Πραγματοποιήθηκε η προοπτική συλλογή απαντημένων ερωτηματολογίων από τις ασθενείς που προσήλθαν προς υστεροσκόπηση και εξετάσθηκαν στο Ιατρείο

Υστεροσκόπησης της Μαιευτικής - Γυναικολογικής Κλινικής του ΠΓΝΙ από τον 01/2017 ως και τον 05/2018.

Η αποδελτίωση των απαντημένων ερωτηματολογίων υλοποιήθηκε με βάση την ένδειξη της υστεροσκόπησης ώστε να προκύψουν ο πληθυσμός της πειραματικής ομάδας (γυναίκες με ένδειξη υστεροσκόπησης τις καθ' έξιν αποβολές) και ο πληθυσμός των μαρτύρων (γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με όλες τις υπόλοιπες ενδείξεις υστεροσκόπησης πλην των καθ' έξιν αποβολών).

Στατιστική Ανάλυση

Τόσο για τη στατιστική ανάλυση των υστεροσκοπικών ευρημάτων όσο και για την ανάλυση των ερωτηματολογίων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics 23. Για την διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των διάφορων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικές και μη παραμετρικές μέθοδοι. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε να είναι 5%. Οι έλεγχοι ήταν κυρίως έλεγχοι υποθέσεων. Διερευνήθηκε η σχέση που υπάρχει μεταξύ των χαρακτηριστικών της ομάδας ελέγχου και της πειραματικής ομάδας.

Πιο αναλυτικά οι στατιστικοί έλεγχοι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Χ² έλεγχος καλής προσαρμογής, Ανάλυση Διακύμανσης (ANOVA) και πολλαπλές συγκρίσεις, t-test για τον έλεγχο της μέσης τιμής δύο ανεξάρτητων πληθυσμών, Kruskal-Wallis τεστ για ανεξάρτητους πληθυσμούς, τεστ των διαμέσων. Για την διεξαγωγή όλων των ελέγχων ερευνήθηκαν όλες οι προϋποθέσεις εφαρμογής τους. Χρησιμοποιήθηκε τέλος το λογισμικό Excel για τη δημιουργία γραφημάτων.

Αποτελέσματα

**Αναδρομική συγκριτική μελέτη
παρατήρησης και καταγραφής των
υστεροσκοπικών ευρημάτων σε γυναίκες με
καθ' ἑξίν αποβολές**

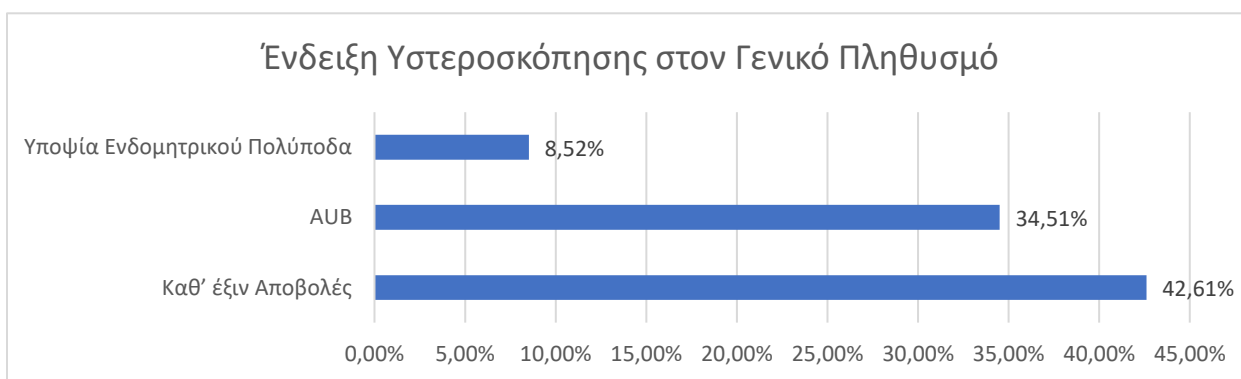
Πληθυσμός – Δημογραφικά

Το δείγμα αποτελείται από 704 ασθενείς. Από τις ασθενείς αυτές 404 (57.38%) ανήκουν στην ομάδα ελέγχου, είναι δηλαδή γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με μια τουλάχιστον επιτυχή κύηση, χωρίς ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών, που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση λόγω οποιασδήποτε ένδειξης και 300 (42.62%) ανήκουν στην πειραματική ομάδα, είναι δηλαδή γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με καθ' ἑξιν αποβολές, που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση. Η μέση ηλικία των ασθενών της ομάδας ελέγχου είναι τα 35 έτη και των ασθενών της πειραματικής ομάδας είναι τα 33 έτη.

Ένδειξη Υστεροσκόπησης

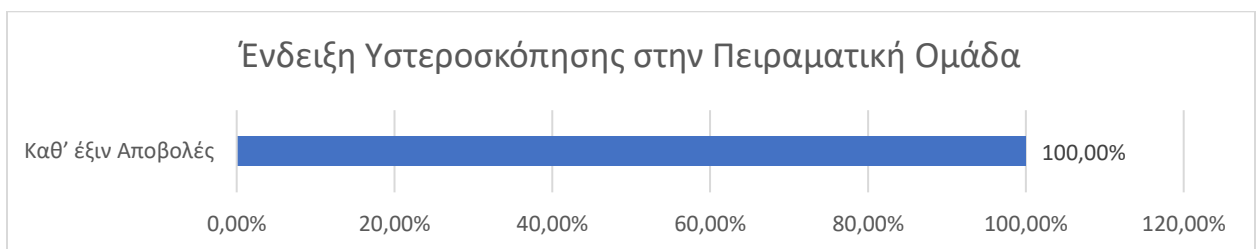
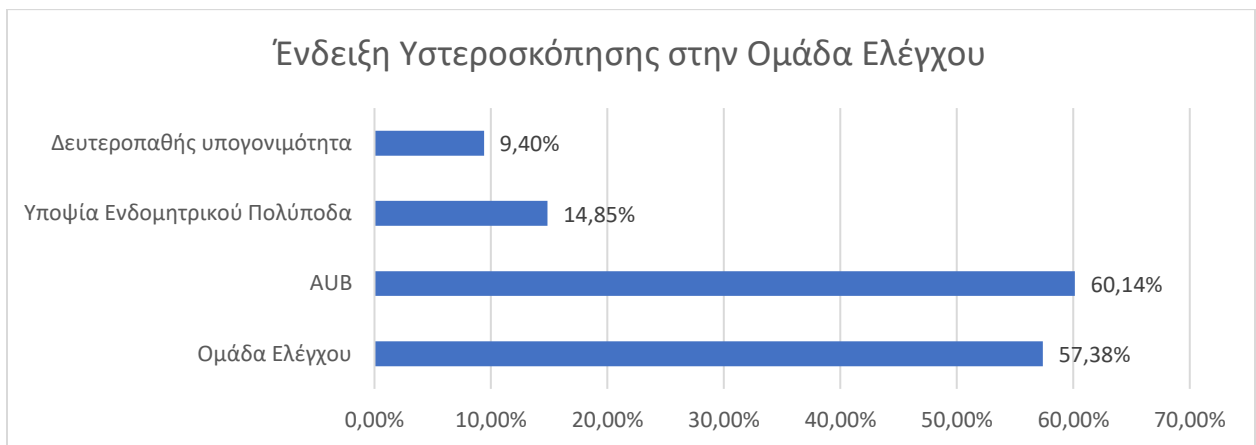
Οι πιο συχνές υστεροσκοπικές ενδείξεις στον γενικό πληθυσμό είναι: καθ' ἑξιν αποβολές (n=300), AUB (n=243) και υποψία ενδομητρικού πολύποδα (n=60) (Πίνακας β.1.1).

<u>Υστεροσκοπική Ένδειξη</u>	<u>N</u>	<u>Percentage</u>
Καθ' ἑξιν Αποβολές	300	42.61%
AUB	243	34.51%
Υποψία Ενδομητρικού Πολύποδα	60	8.52%



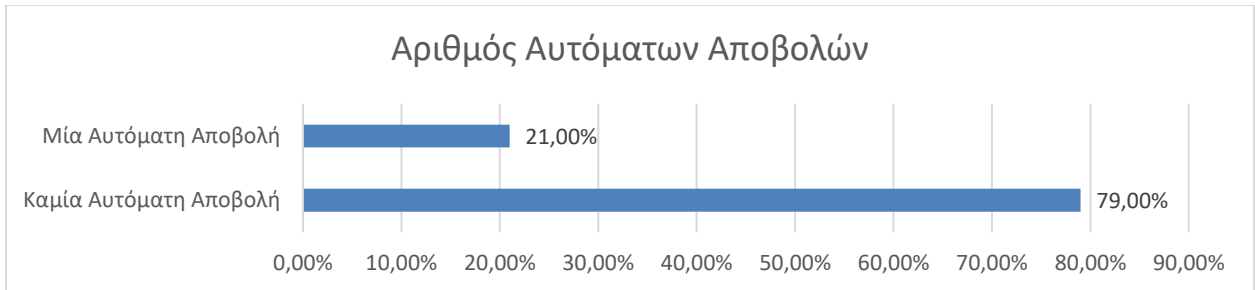
Οι πιο συχνές υστεροσκοπικές ενδείξεις στην ομάδα ελέγχου είναι AUB (n=243), υποψία ενδομητρικού πολύποδα (n=60) και δευτεροπαθής υπογονιμότητα (n=38). Η μοναδική ένδειξη στην πειραματική ομάδα είναι καθ' ἑξιν αποβολές (n=300). (Πίνακας β.1.2)

Ένδειξη	N	Percentage
Ομάδα Ελέγχου	404	57.38%
AUB	243	60.14%
Υποψία Ενδομητρικού Πολύποδα	60	14.85%
Δευτεροπαθής υπογονιμότητα	38	9.4%
Πειραματική Ομάδα	300	42.61%
Καθ' έξιν Αποβολές	300	100.0%



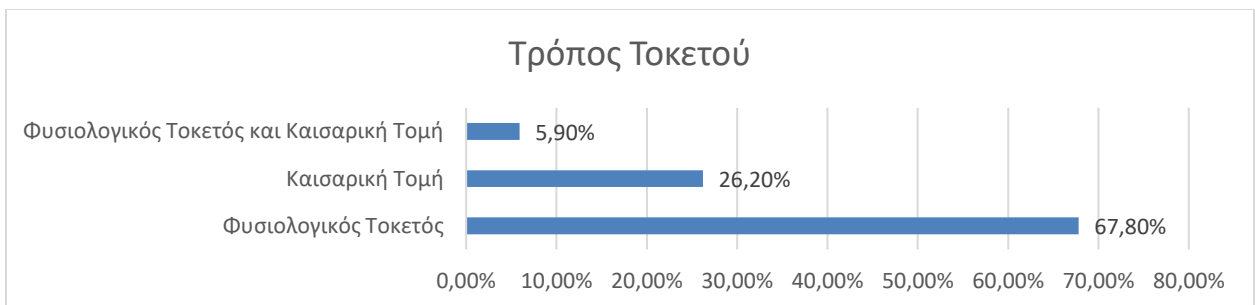
Ομάδα Ελέγχου:
(πίνακας β.1.3)

Αριθμός αυτόματων αποβολών			
		Frequency	Percent
Valid	0	319	79.0
	1	85	21.0
	Total	404	100.0



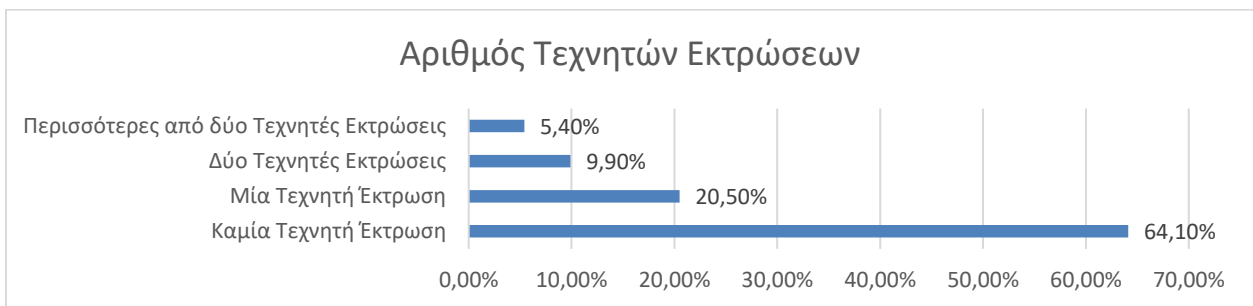
(πίνακας β.1.4)

Τρόπος Τοκετού			
		Frequency	Percent
Valid	Φυσιολογικός Τοκετός	274	67.8
	Καισαρική Τομή	106	26.2
	Φυσιολογικός Τοκετός και Καισαρική Τομή	24	5.9
	Total	404	100.0



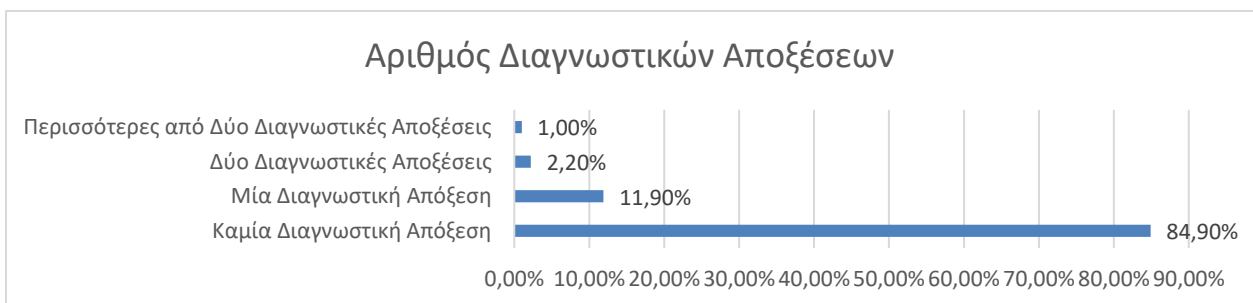
(πίνακας β.1.5)

Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων			
		Frequency	Percent
Valid	0	259	64.1
	1	83	20.5
	2	40	9.9
	3+	22	5.4
	Total	404	100.0



(πίνακας β.1.6)

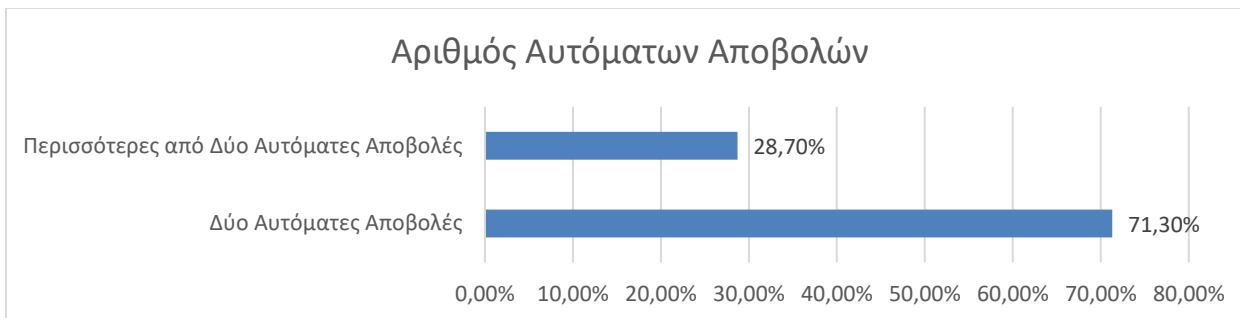
Διαγνωστική Απόξεση			
		Frequency	Percent
Valid	0	343	84.9
	1	48	11.9
	2	9	2.2
	3+	4	1.0
	Total	404	100.0



Πειραματική Ομάδα:

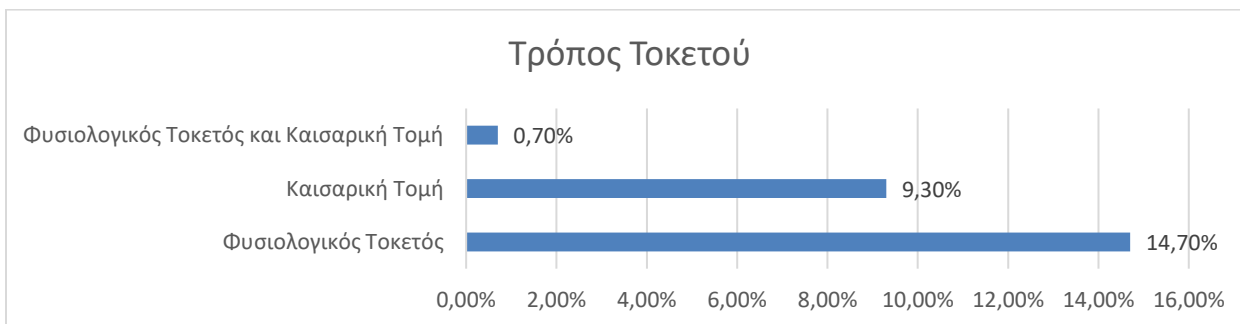
(πίνακας β.1.7)

Αριθμός Αυτόματων Αποβολών			
		Frequency	Percent
Valid	2 Αποβολές	214	71.3
	>3 Αποβολές	86	28.7
	Total	300	100.0



(πίνακας β.1.8)

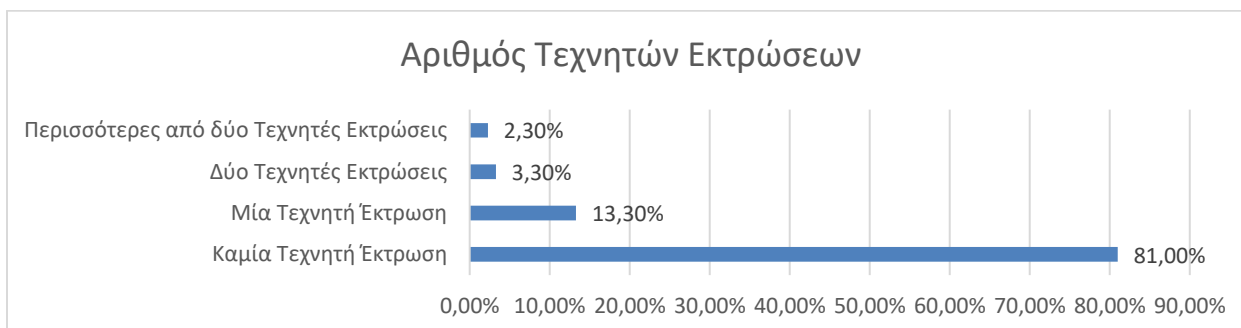
Τρόπος Τοκετού ^a			
		Frequency	Percent
Valid	Φυσιολογικός Τοκετός	44	14.7
	Καισαρική Τομή	28	9.3
	Φυσιολογικός Τοκετός και Καισαρική Τομή	2	.7
	Total	74	24.7
Missing	System	226	75.3
Total		300	100.0



(πίνακας β.1.9)

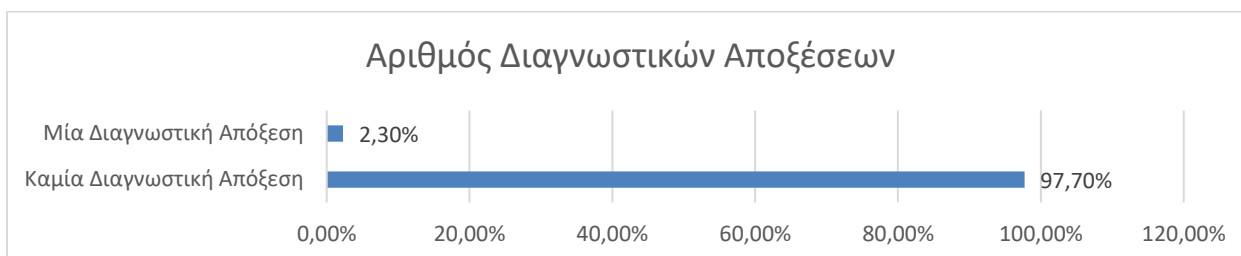
Τεχνητή Έκτρωση		
	Frequency	Percent

Valid	0	243	81.0
	1	40	13.3
	2	10	3.3
	3+	7	2.3
	Total	300	100.0



(πίνακας β.1.10)

Διαγνωστική Απόξεση^a			
		Frequency	Percent
Valid	0	293	97.7
	1	7	2.3
	Total	300	100.0



Σύγκριση των δύο ομάδων ως προς τα δημογραφικά τους:

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 οι δύο ομάδες διαφέρουν σημαντικά ως προς:

- Τον αριθμό των αυτόματων αποβολών. Η ομάδα ελέγχου έχει είτε καμία αποβολή είτε μια αποβολή, ενώ η πειραματική έχει δύο ή περισσότερες αποβολές.
- Τον αριθμό των τεχνητών εκτρώσεων. Παρατηρείται η τάση η ομάδα ελέγχου να κάνει περισσότερες τεχνητές εκτρώσεις συγκριτικά με την πειραματική ομάδα.
- Τον αριθμό των διαγνωστικών αποξέσεων. Παρατηρείται η τάση η ομάδα ελέγχου να κάνει περισσότερες διαγνωστικές αποξέσεις συγκριτικά με την πειραματική ομάδα.

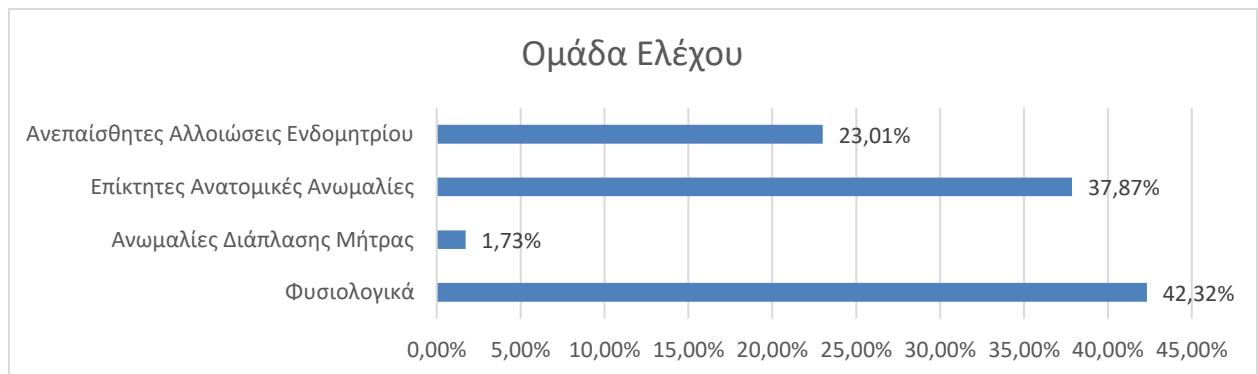
Ωστόσο, δεν παρατηρείται διαφορά στον τρόπο τοκετού ανάμεσα στις δύο ομάδες.

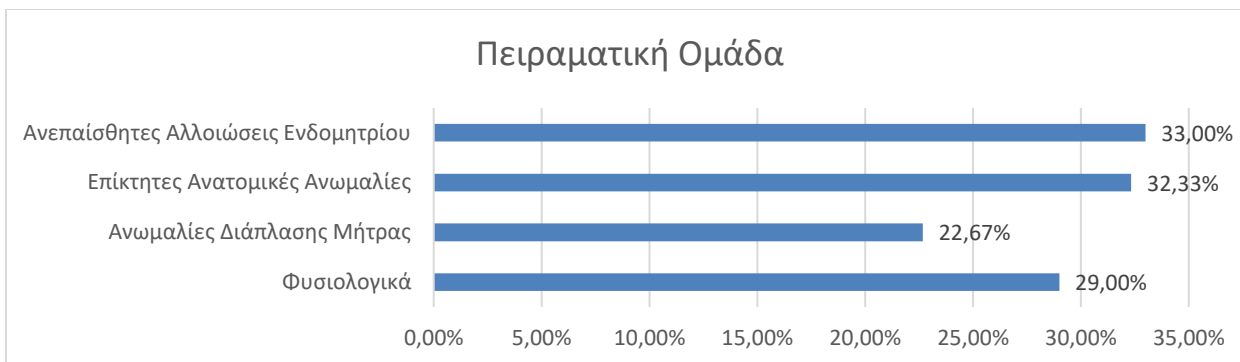
Επίσης σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα παρατηρείται διαφορά στην μέση ηλικία ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα περιστατικά της ομάδας ελέγχου τείνουν να είναι κατά δύο έτη μεγαλύτερα (35 έτη) από αυτά της πειραματικής ομάδας (33).

Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων σε Ομάδα Ελέγχου και Πειραματική Ομάδα

(πίνακας β.1.11)

Κατηγορίες Ευρημάτων	Υστεροσκοπικών	N	Percentage
Ομάδα Ελέγχου		404	57.38%
Φυσιολογικά		171	42.32%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας		7	1.73%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες		153	37.87%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου		93	23.01%
Πειραματική Ομάδα		300	42.62%
Φυσιολογικά		87	29.0%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας		67	22.58%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες		97	32.33%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου		99	33.0%





Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στα υστεροσκοπικά ευρήματα και στην ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς (ομάδα ελέγχου, πειραματική ομάδα) ($p < 0.01$).

Για την διερεύνηση της φύσης και της έντασης της σχέσης χρησιμοποιήθηκαν τα εξής στατιστικά μέτρα: Contingency Coefficient=0.312, Phi=0.328, Cramer's V=0.328.

Πιο αναλυτικά, η σχέση εξάρτησης προκύπτει στις εξής περιπτώσεις:

- Φυσιολογικά Υστεροσκοπικά Ευρήματα: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 171 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα και 87 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 141 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 117 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=4.6 > 1.96$).
- Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 7 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ανωμαλίες διάπλασης μήτρας και 68 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση, θα έπρεπε να υπάρχουν 41 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ανωμαλίες διάπλασης μήτρας και 34 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=8.3 > 1.96$).
- Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 153 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες και 97 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 137 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 113 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=2.5 > 1.96$).
- Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 93 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ανεπαίσθητες αλλοιώσεις ενδομητρίου και 99 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 105 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 87 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=2.0 > 1.96$).

Συνολικά, αναδεικνύεται ότι υπάρχει διαφορά στην επίπτωση των κατηγοριών των υστεροσκοπικών ευρημάτων ανάλογα με την ομάδα μελέτης στην οποία ανήκουν, δηλαδή ανάμεσα στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και στις υπόλοιπες γυναίκες με επιτυχή κύηση. Συγκεκριμένα, στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές εμφανίζουν μεγαλύτερη επίπτωση οι ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας (22,58%) και οι ανεπαίσθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου (33%) και είναι λιγότερο συχνές οι επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες (32,33%). Στις γυναίκες με επιτυχή κύηση πιο συχνά εμφανίζονται οι επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες (37,87%) και εμφανίζουν μικρότερη επίπτωση οι ανωμαλίες διάπλασης (1,73%) και οι ανεπαίσθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου (23,01%).

Υστεροσκοπικά Ευρήματα σε Ομάδα Ελέγχου και Πειραματική Ομάδα

(πίνακας β.1.12)

Υστεροσκοπικά Ευρήματα	Ομάδα Ελέγχου		Πειραματική Ομάδα	
	N	%	N	%
Φυσιολογικά	171	42,33%	85	28,33%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	4	0,99%	45	15,0%
Τοξοειδής Μήτρα	0	0,0%	9	3,3%
Ενδομητρικός Πολύποδας	108	26,73%	24	8,0%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	15	3,71%	50	16,66%
Υποβλεννογόνιο Ινομάωμα	24	5,94%	12	4,0%
Ενδομητρίτιδα	20	4,95%	69	23,0%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	48	11,88%	23	7,66%
Δίκερως μήτρα	1	0,0024%	6	0,02%
Μονόκερως μήτρα	2	0,0049%	5	0,016%
Υπολείμματα κύησης-τροφοβάστης	5	0,012%	3	0,01%
Ανεπάρκεια τραχήλου	1	0,0024%	8	0,026%
Αδενομύωση	8	0,019%	4	0,013%
Ανεπαρκής ανάπτυξη ενδομητρίου	3	0,0074%	5	0,016%
Υπερπλασία ενδομητρίου	12	0,029%	0	0,0%
Ατροφικό ενδομήτριο	2	0,0049%	0	0,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στα υστεροσκοπικά ευρήματα και στην ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς (ομάδα ελέγχου, πειραματική ομάδα) ($p < 0.01$).

Για την διερεύνηση της φύσης και της έντασης της σχέσης χρησιμοποιήθηκαν τα εξής στατιστικά μέτρα: Contingency Coefficient=0.436, Phi=0.484, Cramer's V=0.484.

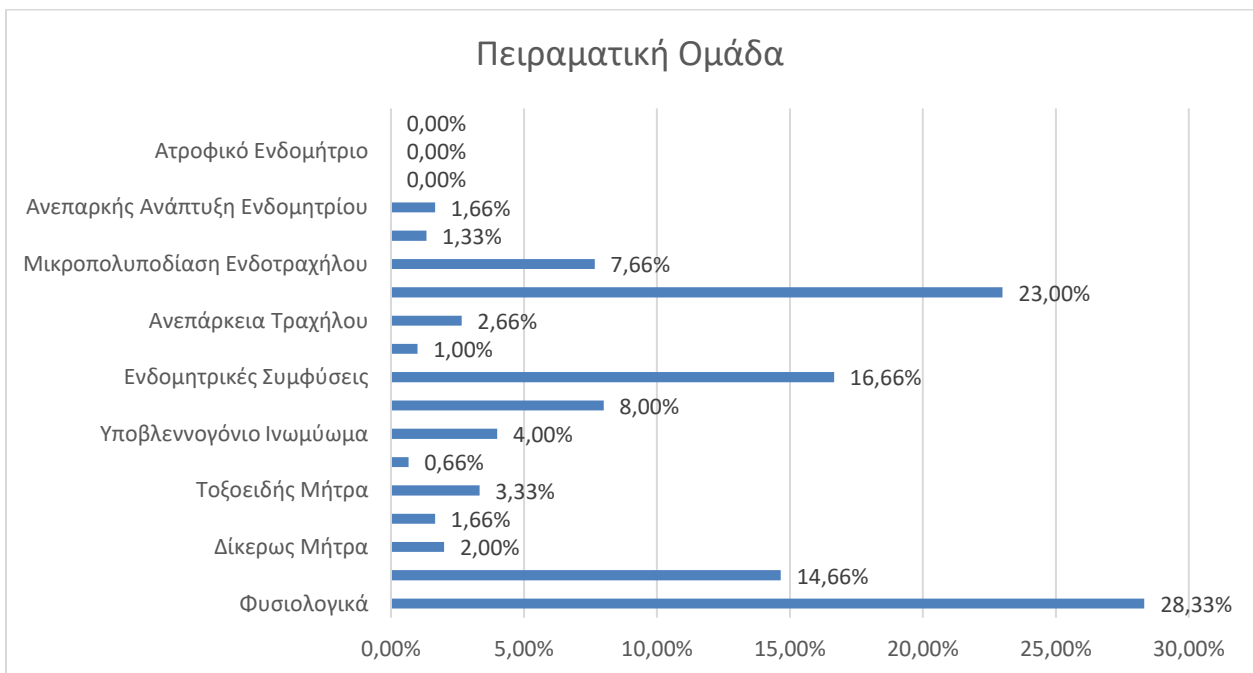
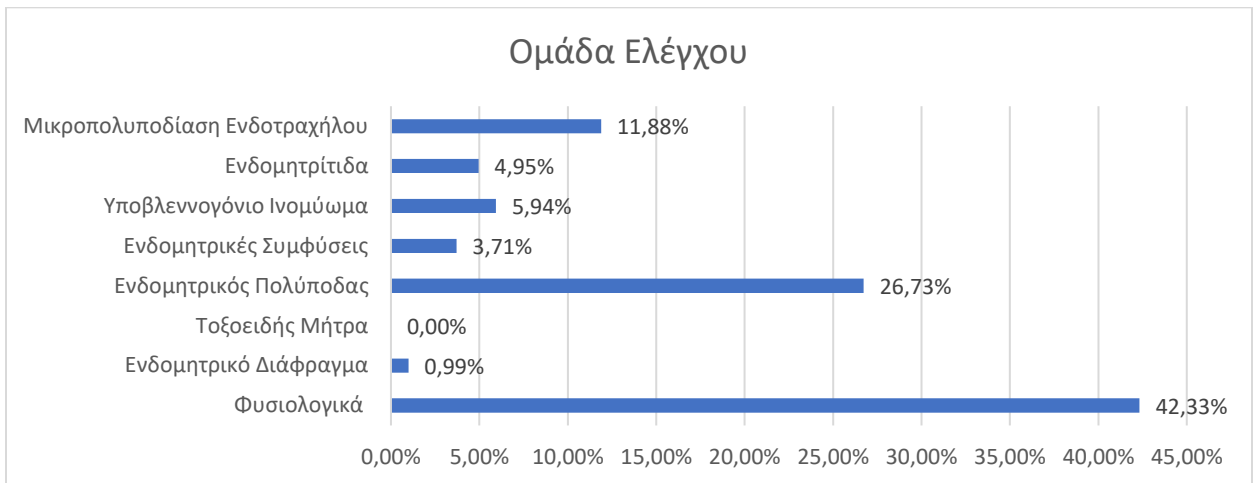
Πιο αναλυτικά, η σχέση εξάρτησης προκύπτει στις εξής περιπτώσεις:

- **Φυσιολογικά Υστεροσκοπικά Ευρήματα:** Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 171 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα και 87 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 141 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 117 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=4.6 > 1.96$).
- **Ενδομητρικό Διάφραγμα:** Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 4 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρικό διάφραγμα και 45 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 27 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 22 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=6.8 > 1.96$).
- **Τοξοειδής Μήτρα:** Παρατηρούμε ότι δεν υπάρχουν ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με τοξοειδή μήτρα, ενώ υπάρχουν 10 ασθενείς στην πειραματική ομάδα με τοξοειδή μήτρα. Προκειμένου τα υστεροσκοπικά ευρήματα να μην εξαρτώνται από την ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς θα έπρεπε να υπάρχουν 6 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 4 ασθενείς στην πειραματική ομάδα με τοξοειδή μήτρα ($|Adjusted\ Residual|=3.5 > 1.96$).
- **Ενδομητρικός Πολύποδας:** Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 108 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρικό πολύποδα και 24 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου τα υστεροσκοπικά ευρήματα να μην εξαρτώνται από την ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς θα έπρεπε να υπάρχουν 72 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 60 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=6.8 > 1.96$).
- **Ενδομητρικές Συμφύσεις:** Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 15 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρικές συμφύσεις και 50 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου τα υστεροσκοπικά ευρήματα να μην εξαρτώνται από την ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς, θα έπρεπε να υπάρχουν 36 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 29 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=5.4 > 1.96$).
- **Ενδομητρίτιδα:** Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 20 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρίτιδα και 69 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου τα υστεροσκοπικά ευρήματα να μην εξαρτώνται από την ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς, θα έπρεπε να υπάρχουν 48

ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 41 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=6.3>1.96$).

- **Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου:** Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 48 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου και 23 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου τα υστεροσκοπικά ευρήματα να μην εξαρτώνται από την ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς θα έπρεπε να υπάρχουν 39 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 32 ασθενείς στην πειραματική ομάδα.
- Προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των ασθενών με **υποβλεννογόνιο ινομύωμα** ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Συνολικά, αναδεικνύεται ότι υπάρχει διαφορά στα υστεροσκοπικά ευρήματα μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης. Τα φυσιολογικά ευρήματα καταγράφουν μικρότερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (29%) συγκριτικά με τις γυναίκες με επιτυχή κύηση (42,33%). Στην ομάδα των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές συγκριτικά με την ομάδα των γυναικών με επιτυχή κύηση ανευρίσκονται σε μεγαλύτερα ποσοστά το ενδομητρικό διάφραγμα (15% - 0,99%), η τοξοειδής μήτρα (3,33% - 0%), οι ενδομητρικές συμφύσεις (16,66% - 3,71%) και η ενδομητρίτιδα (22,33% - 4,95%). Αντίθετα στις γυναίκες με επιτυχή κύηση σε σύγκριση με τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές ανευρίσκονται συχνότερα ο ενδομητρικός πολύποδας (26,73% - 8%) και η μικροπολυποδίαση του ενδοτραχήλου (11,88% - 7,66%). Με παρόμοια επίπτωση εμφανίζονται τα υποβλεννογόνια ινομύωματα (4% στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και 5,94% στις γυναίκες με επιτυχή κύηση).



Νέα Ομάδα Ελέγχου

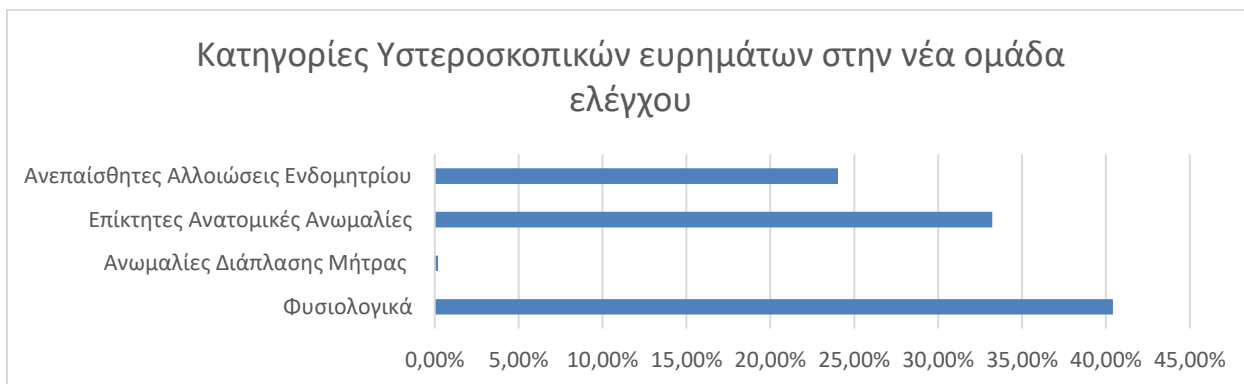
Η νέα ομάδα ελέγχου προέκυψε έχοντας αφαιρέσει από την αρχική ομάδα ελέγχου τις ενδείξεις: υποψία ενδομητρικού πολύποδα, υποψία υποβλεννογόνιου ινομώματος, υποψία ανωμαλίας διάπλασης μήτρας, υπερηχογραφική πάχυνση ενδομητρίου, ελλείμματα πλήρωσης ενδομητρίου στη σαλπιγγογραφία, ενδομήτρια συλλογή υγρού υπερηχογραφικά.

Επειδή στην αρχική ομάδα ελέγχου, η οποία αφορά όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με επιτυχή κύηση και χωρίς ιστορικό καθ' έξιν αποβολών που υπεβλήθησαν σε υστεροσκόπηση στο διάστημα της μελέτης, συμπεριλήφθηκαν και αρκετές γυναίκες οι οποίες υπεβλήθησαν σε υστεροσκόπηση με ένδειξη που πιθανολογούσε κάποια ανατομική ανωμαλία (συγγενή ή επίκτητη), θεωρήθηκε πιθανό να προκύψει κάποιο είδος προκατάληψης στη μελέτη. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκε να σχηματισθεί και μία δεύτερη ομάδα ελέγχου από την οποία αφαιρέθηκαν οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση με τις σχετικές ενδείξεις, όπως φαίνονται παραπάνω.

Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων

(πίνακας β.1.13)

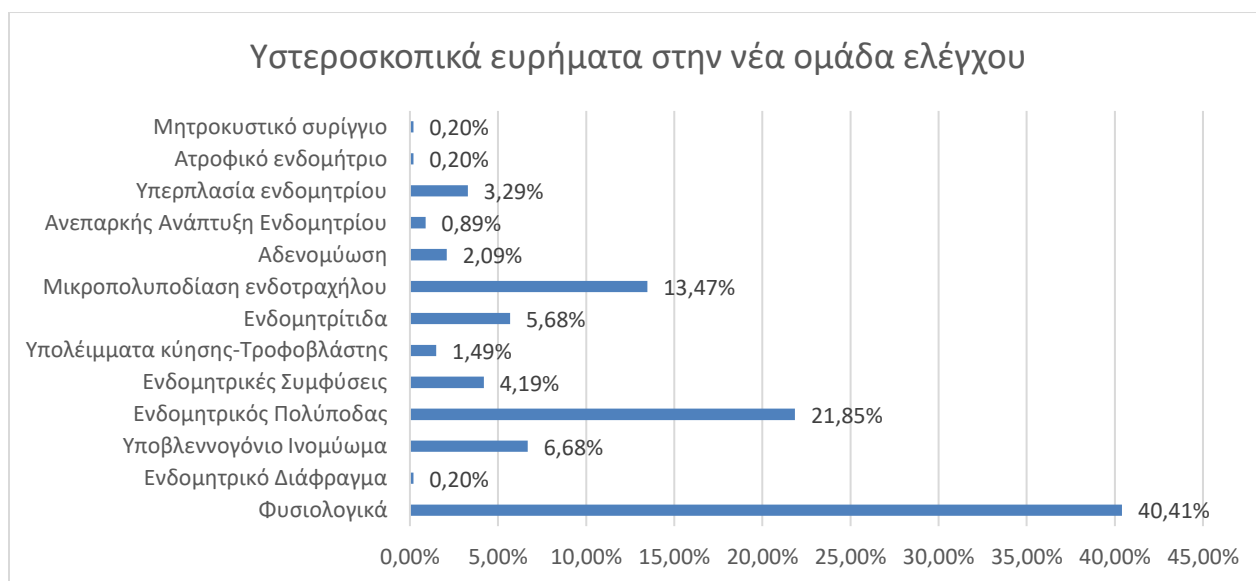
Κατηγορίες Ευρημάτων	Υστεροσκοπικών	N	Percentage
Φυσιολογικά		135	40,41%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας		1	0.2%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες		111	33,23%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου		87	26,04%
Σύνολο		334	100%



Υστεροσκοπικά Ευρήματα

(πίνακας β.1.14)

Υστεροσκοπικά Ευρήματα	N (315)	Percentage (77.97%)
Φυσιολογικά	135	40,41%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	1	0,2%
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα	19	6,68%
Ενδομητρικός Πολύποδας	73	21,85%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	14	4,19%
Υπολείμματα Κύησης Τροφοβλάστης	5	1,49%
Ενδομητρίτιδα	19	6,68%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	45	13,47%
Αδενομύωση	7	2,09%
Ανεπαρκής Ανάπτυξη Ενδομητρίου	3	0,89%



Σύγκριση των υστεροσκοπικών ευρημάτων ανάμεσα στη νέα ομάδα ελέγχου και στην πειραματική ομάδα.

(πίνακας β.1.15)

Υστεροσκοπικά Ευρήματα	Νέα Ομάδα Ελέγχου		Πειραματική Ομάδα	
	N (334)	Percentage	N(300)	Percentage
Φυσιολογικά	135	40.41%	85	28,33
Ενδομητρικό Διάφραγμα	1	0.3%	45	15,0%
Δίκερως Μήτρα	0	0.0%	6	2,0%
Μονόκερως Μήτρα	0	0.0%	5	1.66%
Τοξοειδής Μήτρα	0	0.0%	9	3,3%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	0	0.0%	2	0.66%
Υποβλεννογόνιο Ινοκύωμα	19	5.67%	12	4,0%
Ενδομητρικός Πολύποδας	73	21.86%	24	8,0%
Υπολείμματα Κύησης Τροφοβλάστης	5	1.49%	3	1,0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	0	0.0%	8	2.66%
Ενδομητρίτιδα	19	5.67%	69	23,0%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	45	13.47%	23	7,66%
Αδενοκύωση	7	2.09%	4	1.33%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	14	4.19%	50	16,66%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στα υστεροσκοπικά ευρήματα και στην ομάδα στην οποία υπάγονται οι ασθενείς (νέα ομάδα ελέγχου, πειραματική ομάδα) ($p < 0.01$).

Για την διερεύνηση της φύσης και της έντασης της σχέσης χρησιμοποιήθηκαν τα εξής στατιστικά μέτρα: Contingency Coefficient=0.430, Phi=0.477, Cramer's V=0.477.

Πιο αναλυτικά, η σχέση εξάρτησης προκύπτει στις εξής περιπτώσεις:

- Φυσιολογικά Υστεροσκοπικά Ευρήματα: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 135 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα και 85 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 111 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 109 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=3.5 > 1.96$).
- Ενδομητρικό Διάφραγμα: Παρατηρούμε ότι υπάρχει 1 ασθενής στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρικό διάφραγμα και 45 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 23 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 23 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=6.9 > 1.96$).
- Ενδομητρικός Πολύποδας: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 73 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρικό πολύποδα και 24 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 49 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 47 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=5.2 > 1.96$).
- Ενδομητρίτιδα: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 19 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρίτιδα και 69 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 45 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 43 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=5.9 > 1.96$).
- Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 45 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου και 23 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 35 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 33 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=32.7 > 1.96$).
- Υπερπλασία Ενδομητρίου: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 11 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με υπερπλασία ενδομητρίου και κανένας ασθενής στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 6 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου και 5 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=3.3 > 1.96$).
- Ενδομητρικές Συμφύσεις: Παρατηρούμε ότι υπάρχουν 14 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου με ενδομητρικές συμφύσεις και 50 ασθενείς στην πειραματική ομάδα. Προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση θα έπρεπε να υπάρχουν 33 ασθενείς στην

ομάδα ελέγχου και 31 ασθενείς στην πειραματική ομάδα ($|Adjusted\ Residual|=4.9>1.96$).

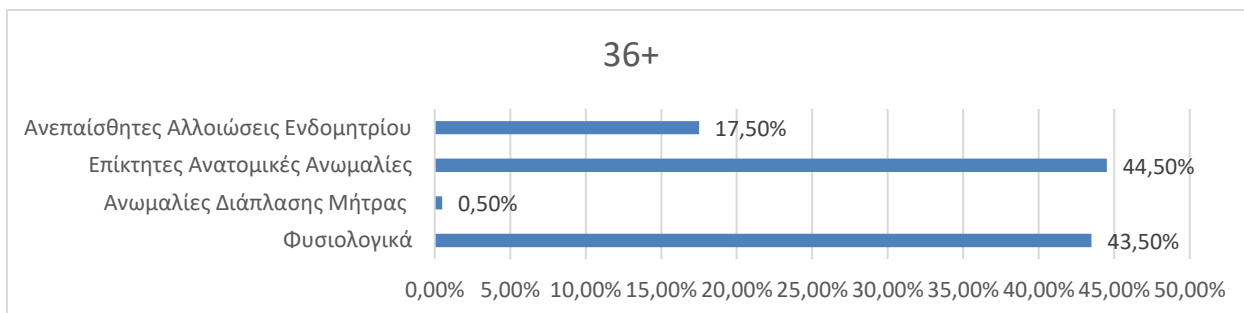
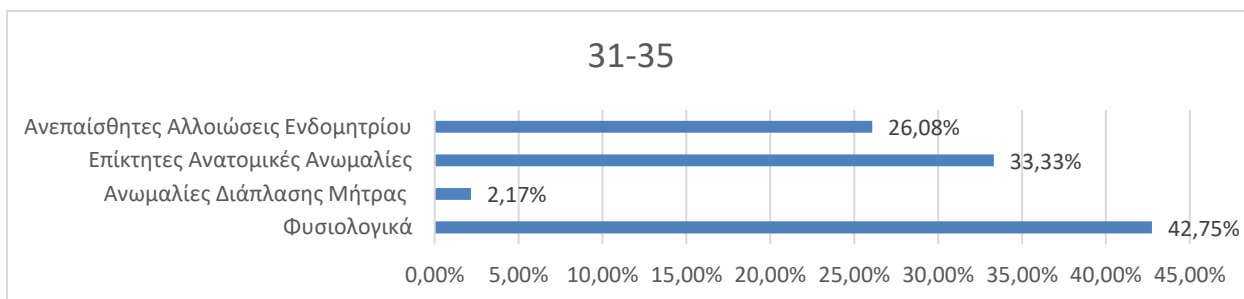
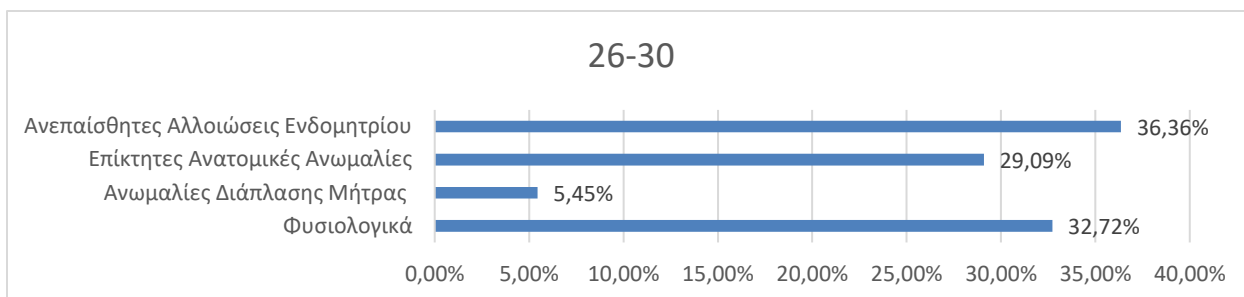
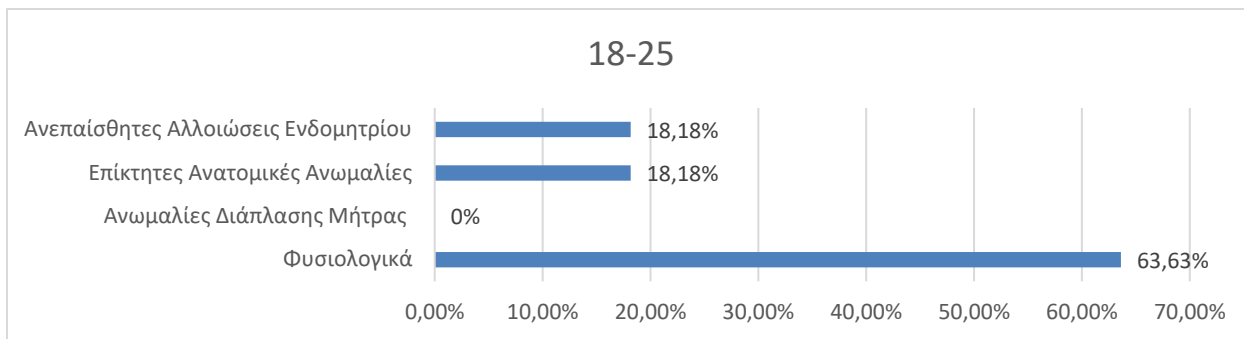
- Προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στην κατανομή των ασθενών με υποβλεννογόνιο ινομύωμα. Για τα υπόλοιπα υστεροσκοπικά ευρήματα δεν μπορούμε να αποφανθούμε, διότι δεν πληρούνται οι προϋποθέσεις του ελέγχου χ^2 .

Τα αποτελέσματα που ανευρίσκονται μετά τη δημιουργία και σύγκριση της νέας ομάδας ελέγχου (χωρίς ένδειξη κάποιας ανατομικής ανωμαλίας πριν από τη διενέργεια της υστεροσκόπησης) είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα που προέκυψαν με βάση την αρχική ομάδα ελέγχου (γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με μια τουλάχιστον επιτυχή κύηση, χωρίς ιστορικό καθ' ἕξιν αποβολών).

Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Ηλικιακή Ομάδα

Ομάδα Ελέγχου
(πίνακας β.1.16)

		Ηλικιακή Ομάδα							
		18-25 (n=11 2.72%)		26-30 (n=55 13.61%)		31-35 (n=138 34.15%)		36+ (n=200 49.5%)	
Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων	Φυσιολογικά	7	63.63 %	1	32.72 %	5	42.75 %	8	43.5 %
	Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας	0	0.0%	3	5.45%	3	2.17%	1	0.5%
	Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες	2	18.18 %	1	29.09 %	4	33.33 %	8	44.5 %
	Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου	2	18.18 %	2	36.36 %	3	26.08 %	3	17.5 %



Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 τα υστεροσκοπικά ευρήματα δεν είναι ανεξάρτητα της ηλικιακής ομάδας στην ομάδα ελέγχου ($p=0.01$).

Κατά την διερεύνηση της φύσης και της έντασης της σχέσης χρησιμοποιήθηκαν τα εξής στατιστικά μέτρα: Contingency Coefficient=0.222, Phi=0.228, Cramer's V=0.131, τα οποία είναι μεγαλύτερα του μηδενός και δηλώνουν την ύπαρξη εξάρτησης.

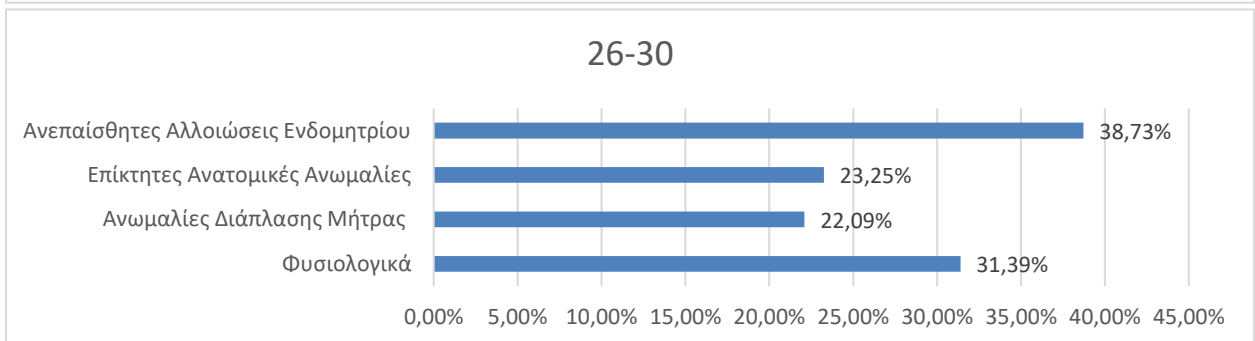
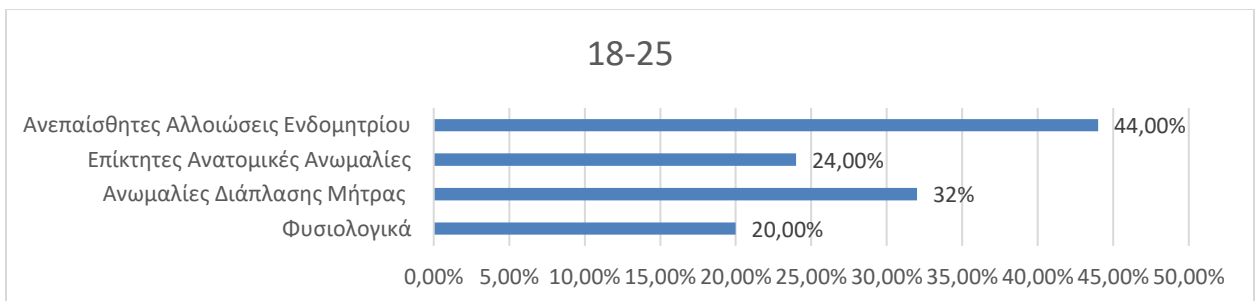
Πιο αναλυτικά, το πρόβλημα της εξάρτησης δημιουργείται στις εξής περιπτώσεις:

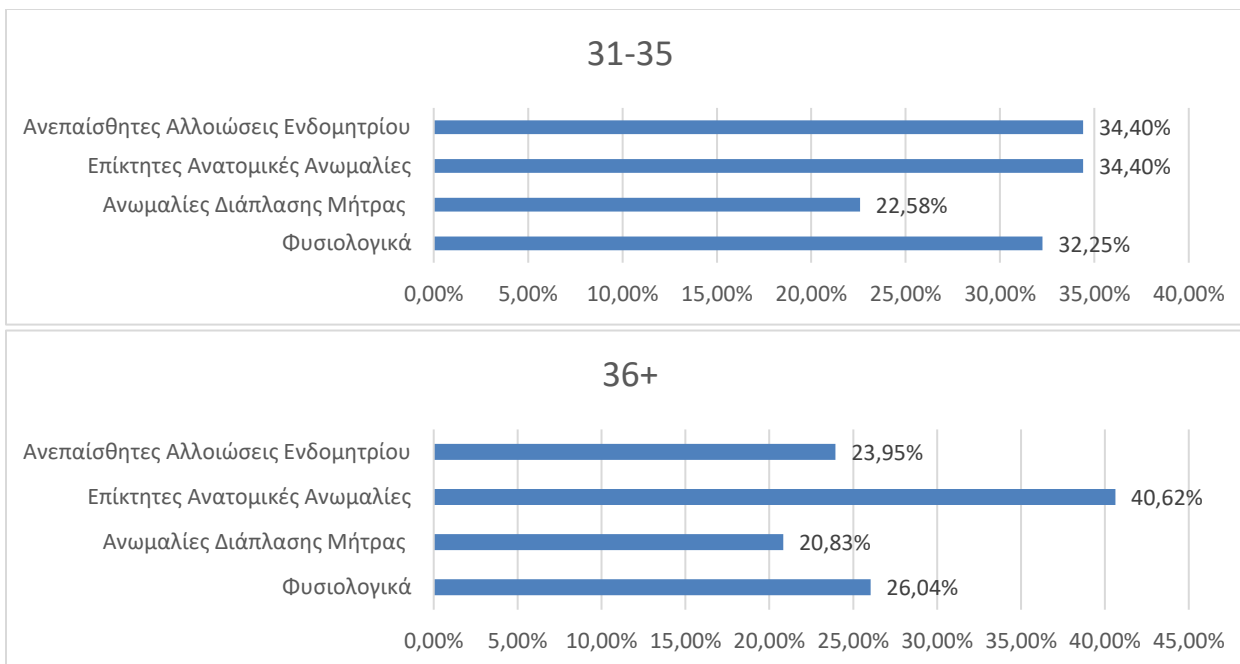
- Ανωμαλίες Διάπλασης μήτρας – (26-30): Παρατηρούμε ότι τα περιστατικά αυτής της κατηγορίας είναι 3, ενώ προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση μεταξύ των υστεροσκοπικών ευρημάτων και της ηλικιακής ομάδας θα έπρεπε να είναι 0 ($|\text{adjusted residual}|=2.3>1.96$).
- Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες- (36+): Παρατηρούμε ότι τα περιστατικά αυτής της ομάδας είναι 89, ενώ προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση μεταξύ των υστεροσκοπικών ευρημάτων και της ηλικιακής ομάδας θα έπρεπε να είναι 76 ($|\text{adjusted residual}|=2.5>1.96$).
- Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου- (26-30): Παρατηρούμε ότι τα περιστατικά αυτής της ομάδας είναι 20, ενώ προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση μεταξύ των υστεροσκοπικών ευρημάτων και της ηλικιακής ομάδας θα έπρεπε να είναι 12 ($|\text{adjusted residual}|=2.6>1.96$).
- Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου- (36+): Παρατηρούμε ότι τα περιστατικά αυτής της ομάδας είναι 35, ενώ προκειμένου να μην υπήρχε εξάρτηση μεταξύ των υστεροσκοπικών ευρημάτων και της ηλικιακής ομάδας θα έπρεπε να είναι 46 ($|\text{adjusted residual}|=2.7>1.96$).

Πειραματική Ομάδα

(πίνακας β.1.17)

		Ηλικιακή Ομάδα							
		18-25 (n=25 8.33%)		26-30 (n=86 28.66%)		31-35 (n=93 31.0%)		36+ (n=96 32.0%)	
Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων	Φυσιολογικά	5	20.0%	27	31.39%	30	32.25%	25	26.04%
	Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας	8	32.0%	19	22.09%	21	22.58%	20	20.83%
	Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες	6	24.0%	20	23.25%	32	34.4%	39	40.62%
	Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου	11	44.0%	33	38.37%	32	34.4%	23	23.95%





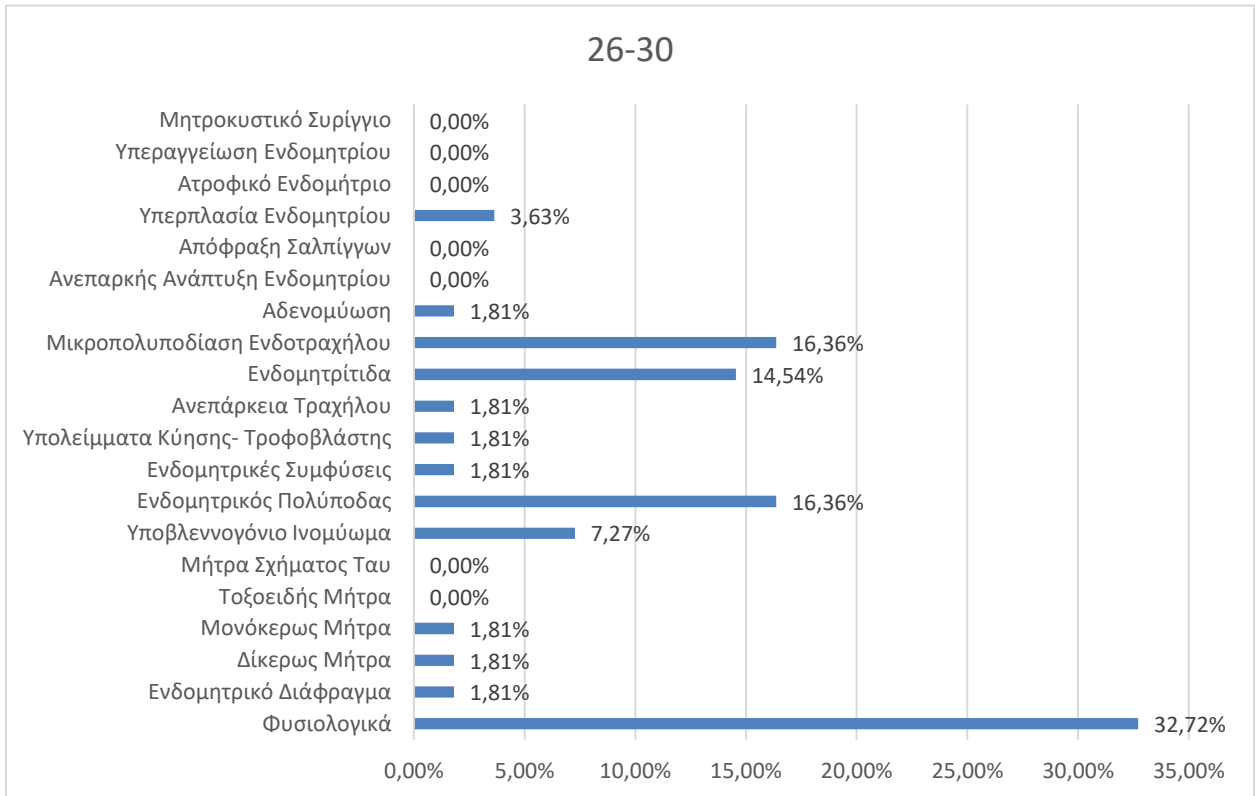
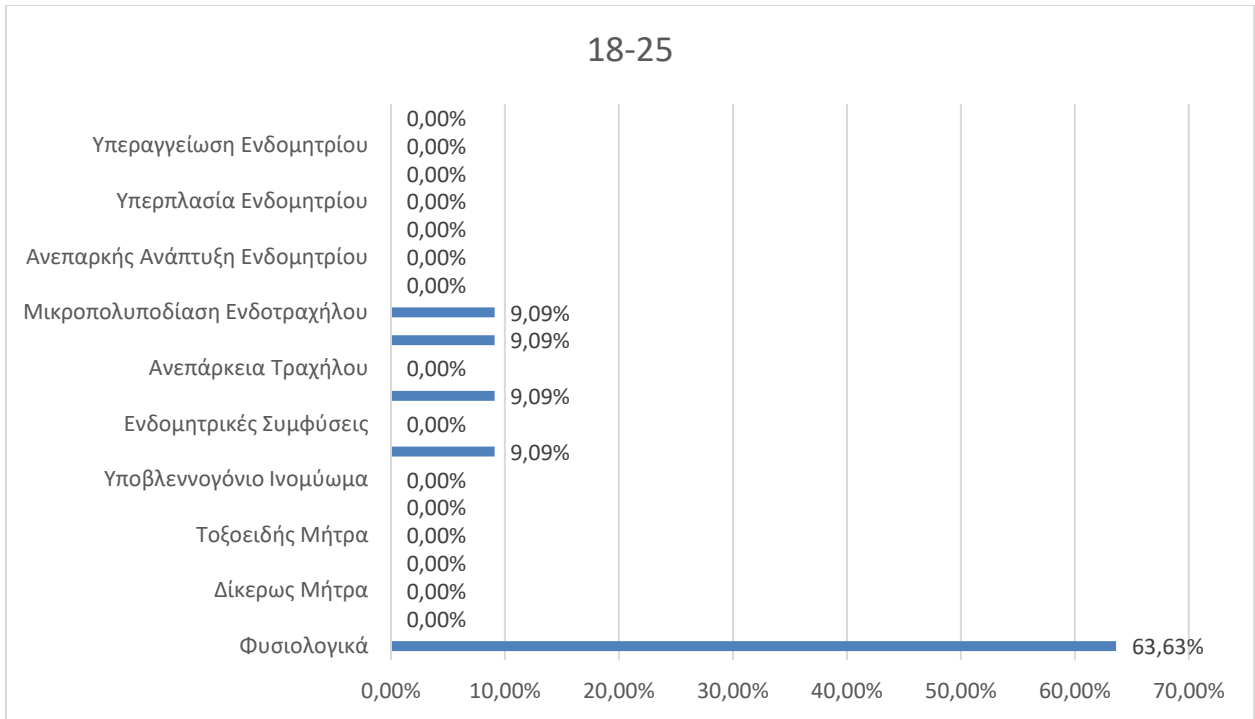
Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 βρέθηκε πως τα υστεροσκοπικά ευρήματα στην πειραματική ομάδα είναι ανεξάρτητα της ηλικιακής ομάδας στην οποία ανήκουν οι ασθενείς ($p=0.27$).

Συνολικά, η ηλικιακή ομάδα επηρεάζει τα υστεροσκοπικά ευρήματα στην ομάδα ελέγχου, αλλά τα υστεροσκοπικά ευρήματα είναι ανεξάρτητα της ηλικίας στην πειραματική ομάδα. Δηλαδή, τα υστεροσκοπικά ευρήματα στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές εμφανίζουν παρόμοια επίπτωση σε όλες τις ηλικίες, ενώ στις γυναίκες με επιτυχή κύηση τα ευρήματα μεταβάλλονται με την ηλικία.

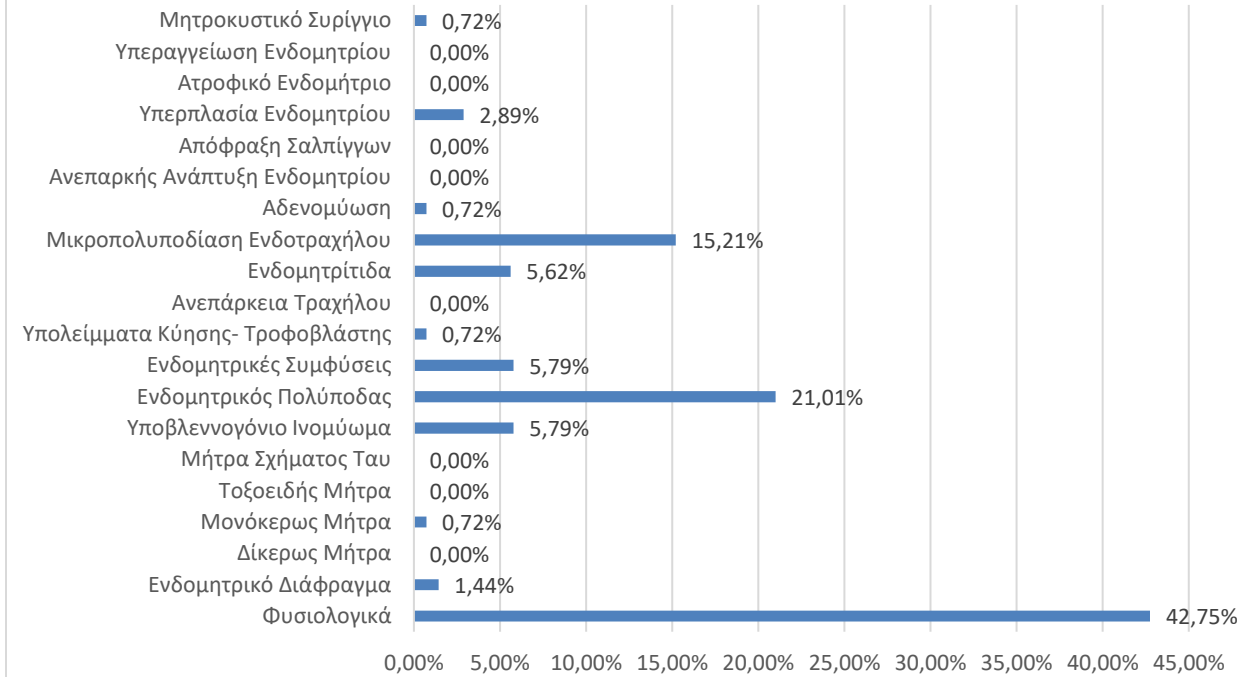
Υστεροσκοπικά Ευρήματα και ηλικιακή ομάδα

Ομάδα Ελέγχου (πίνακας β.1.18)

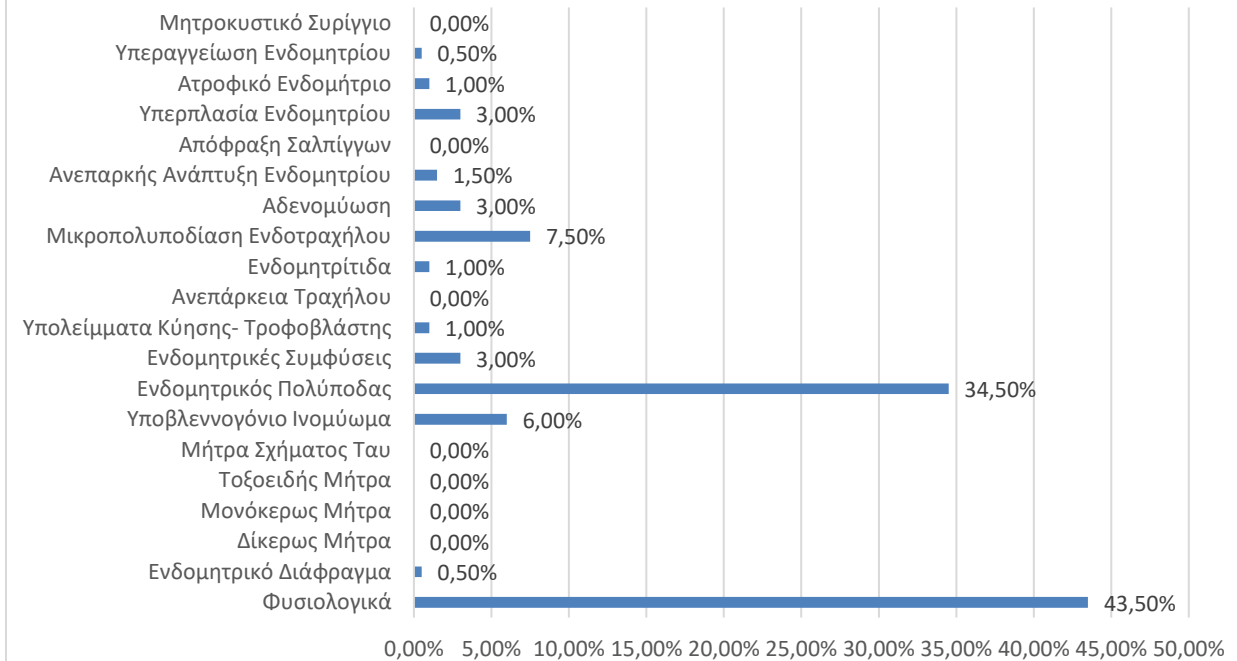
	<i>Ηλικιακή Ομάδα</i>							
	18-25 (n=11 2.72%)		26-30 (n=55 13.61%)		31-35 (n=138 34.15%)		36+ (n=200 49.5%)	
Φυσιολογικά	7	63.63%	18	32.72%	59	42.75%	87	43.5%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	0	0.0%	1	1.81%	2	1.44%	1	0.5%
Δίκερως Μήτρα	0	0.0%	1	1.81%	0	0.0%	0	0.0%
Μονόκερως Μήτρα	0	0.0%	1	1.81%	1	0.72%	0	0.0%
Τοξοειδής Μήτρα	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα	0	0.0%	4	7.27%	8	5.79%	12	6.0%
Ενδομητρικός Πολύποδας	1	9.09%	9	16.36%	29	21.01%	69	34.5%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	0	0.0%	1	1.81%	8	5.79%	6	3.0%
Υπολείμματα Κύησης- Τροφοβλάστης	1	9.09%	1	1.81%	1	0.72%	2	1.0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	0	0.0%	1	1.81%	0	0.0%	0	0.0%
Ενδομητρίτιδα	1	9.09%	8	14.54%	9	5.62%	2	1.0%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	1	9.09%	9	16.36%	21	15.21%	15	7.5%
Αδενομύωση	0		1	1.81%	1	0.72%	6	3.0%



31-35

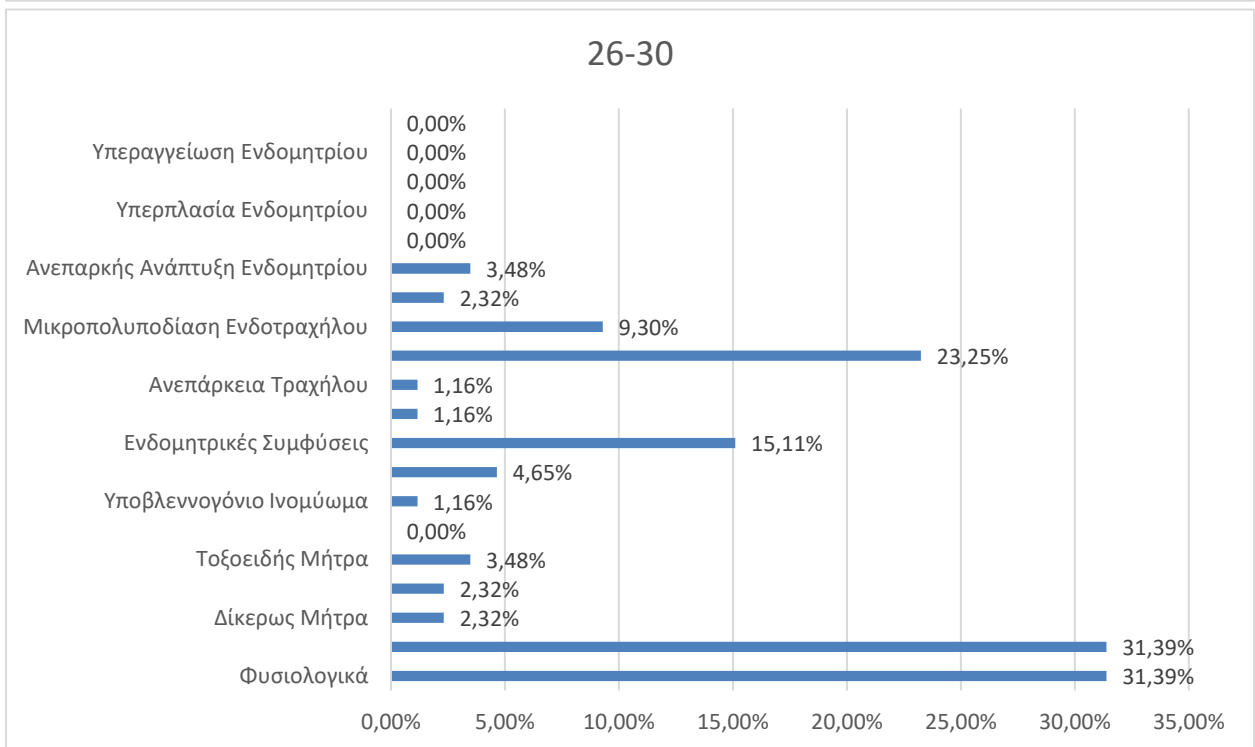
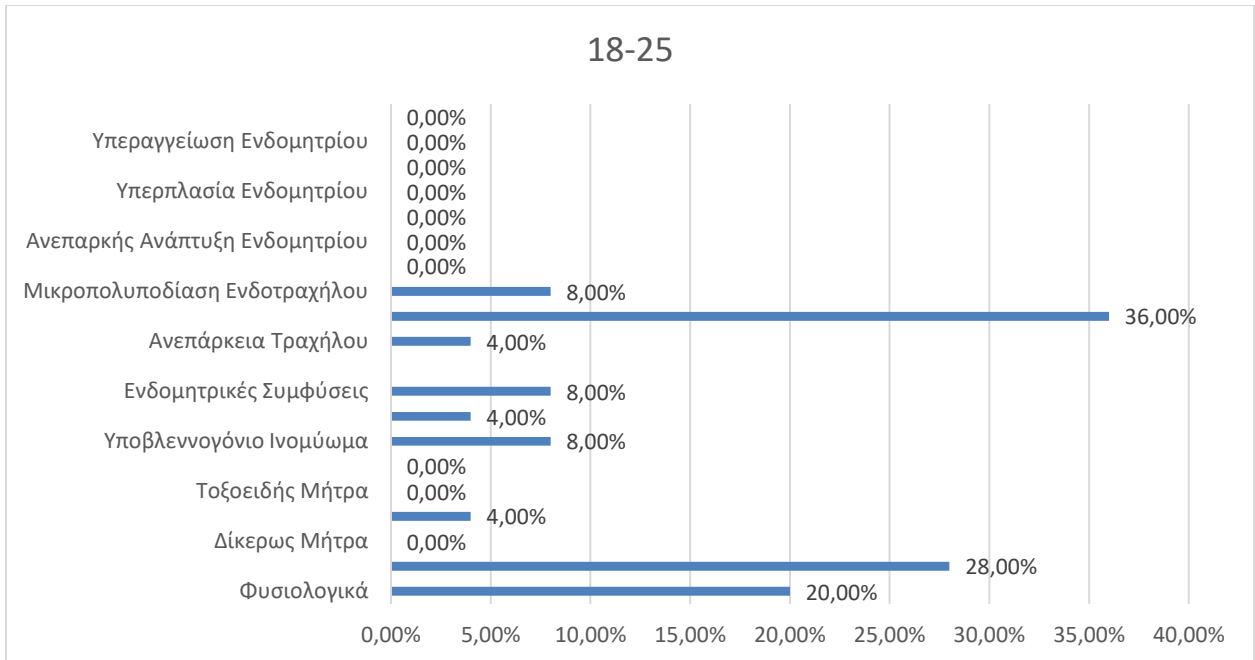


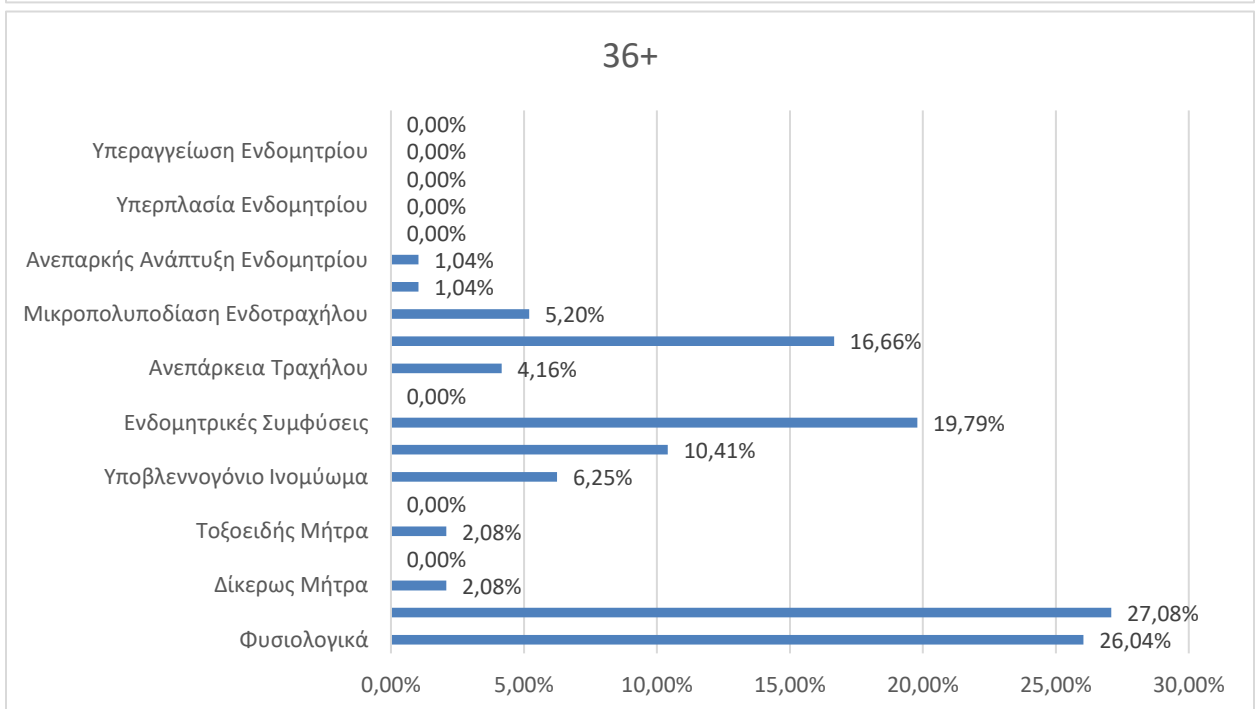
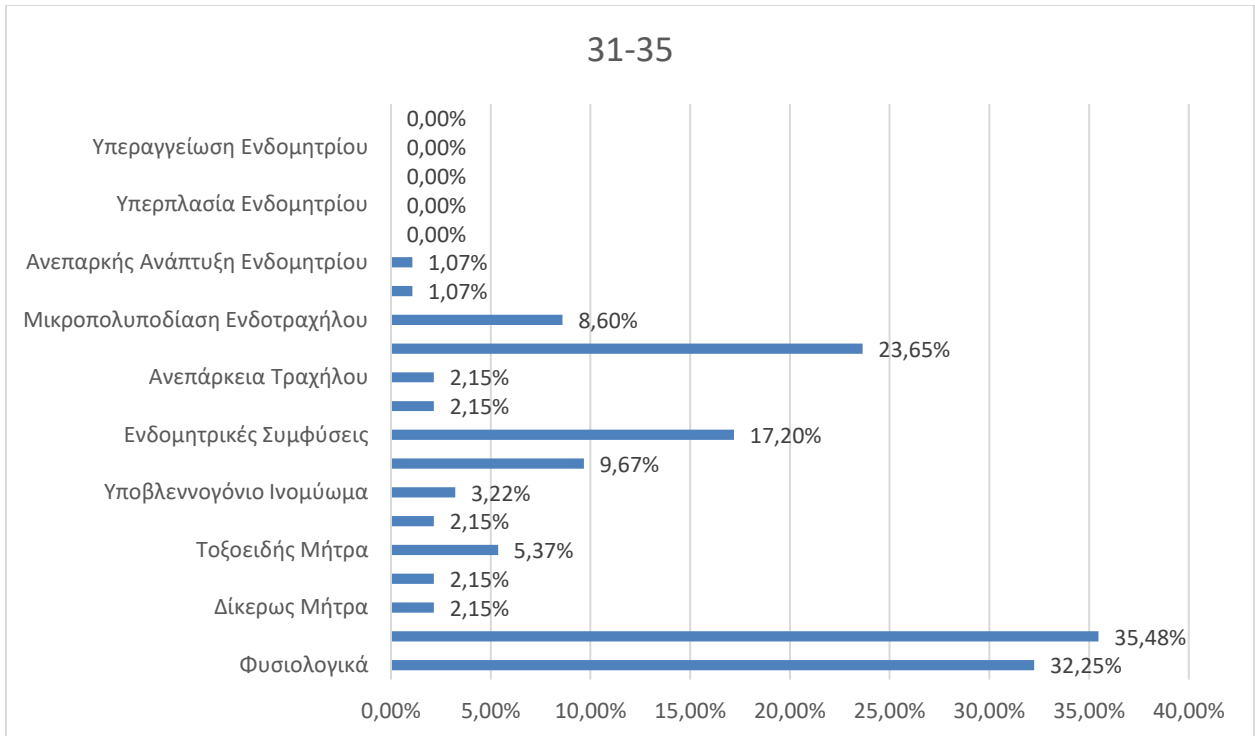
36+



Πειραματική Ομάδα (πίνακας β.1.19)

	<i>Ηλικιακή Ομάδα</i>							
	18-25 (n=25 8.33%)		26-30 (n=86 28.66%)		31-35 (n=93 31.0%)		36+ (n=96 32.0%)	
Φυσιολογικά	5	20.0%	27	31.39%	30	32.25%	25	26.04%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	7	28.0%	27	31.39%	33	35.48%	26	27.08%
Δίκερως Μήτρα	0	0.0%	2	2.32%	2	2.15%	2	2.08%
Μονόκερως Μήτρα	1	4.0%	2	2.32%	2	2.15%	0	0.0%
Τοξοειδής Μήτρα	0	0.0%	3	3.48%	4	5.31%	2	2.08%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	0	0.0%	0	0.0%	2	2.15%	0	0.0%
Υποβλεννογόνιο Ινοκύωμα	2	8.0%	1	1.16%	3	3.22%	6	6.25%
Ενδομητρικός Πολύποδας	1	4.0%	4	4.65%	9	9.67%	10	10.41%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	2	8.0%	13	15.11%	16	17.20%	19	19.79%
Υπολείμματα Κύησης- Τροφοβλάστης	0		1	1.16%	2	2.15%	0	0.0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	1	4.0%	1	1.16%	2	2.15%	4	4.16%
Ενδομητρίτιδα	9	36.0%	20	23.25%	22	23.65%	16	16.66%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	2	8.0%	8	9.30%	8	8.60%	5	5.20%
Αδενοκύωση	0	0.0%	2	2.32%	1	1.07%	1	1.04%





Οι έλεγχοι χ^2 σε ομάδα ελέγχου και πειραματική ομάδα δεν ήταν δυνατόν να πραγματοποιηθούν για όλα τα υστεροσκοπικά ευρήματα, ανάλογα με τη ηλικιακή ομάδα, καθώς πολλές από τις αναμενόμενες συχνότητες ήταν μικρότερες του 5, το οποίο είναι βασική προϋπόθεση για την διεξαγωγή του ελέγχου.

Παρόλα αυτά, μπορούμε να τονίσουμε κάποια συγκριτικά αποτελέσματα για τα πιο συχνά υστεροσκοπικά ευρήματα:

- Η επίπτωση των ενδομητρικών πολυπόδων τείνει να αυξάνεται στην ομάδα ελέγχου με την αύξηση της ηλικίας, ενώ κάτι τέτοιο δεν συμβαίνει στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, εκτός από μία ήπια αύξηση στις ηλικιακές ομάδες 31-35 και 36+
- Το ποσοστό ανεύρεσης των ενδομητρικών συμφύσεων παραμένει παρόμοιο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες της ομάδας ελέγχου, αλλά τείνει να αυξάνεται με την ηλικία στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.
- Η ενδομητρίτιδα στην ομάδα ελέγχου παρουσιάζει σχετικά σταθερή επίπτωση ανεξάρτητα της ηλικιακής ομάδας, ενώ η επίπτωση της ενδομητρίτιδας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές βαίνει μειούμενη με την αύξηση της ηλικίας με διατήρηση υψηλών ποσοστών.
- Η επίπτωση της μικροπολυποδίασης του ενδοτραχήλου στην ομάδα ελέγχου εμφανίζει αιχμιακή αύξηση στις ηλικιακές ομάδες 26-30 και 31-35 (ιδίως αναπαραγωγική ηλικία), αλλά παραμένει σχετικά αμετάβλητη σε όλες τις ηλικίες στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.

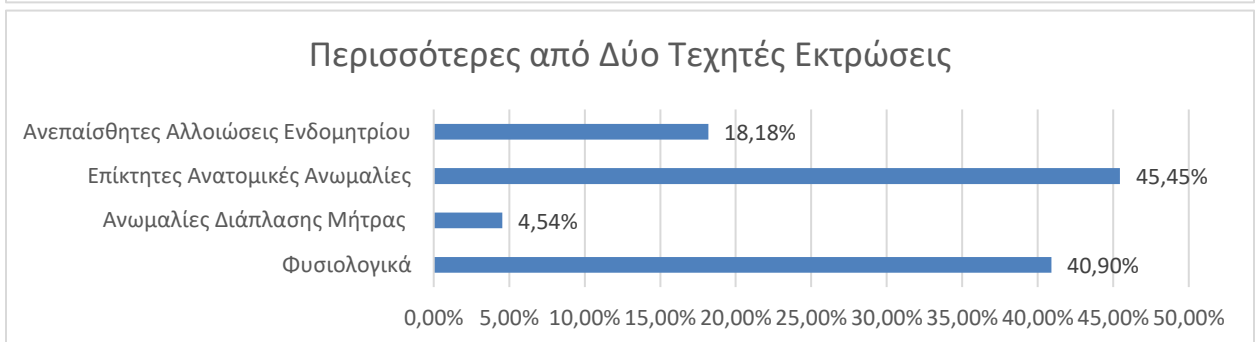
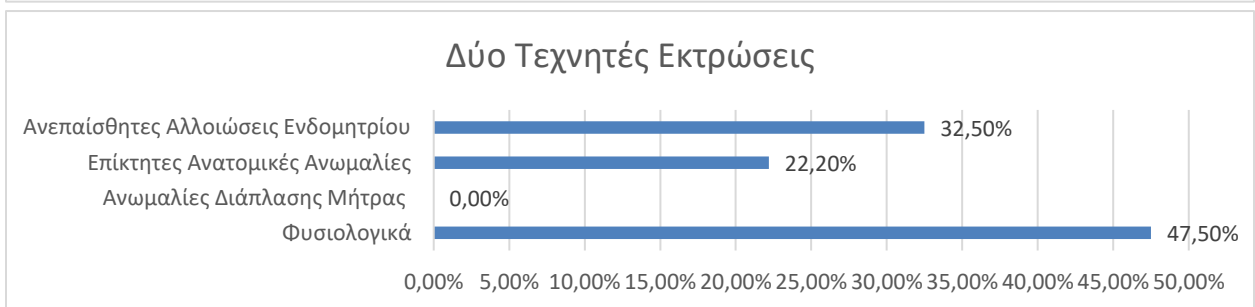
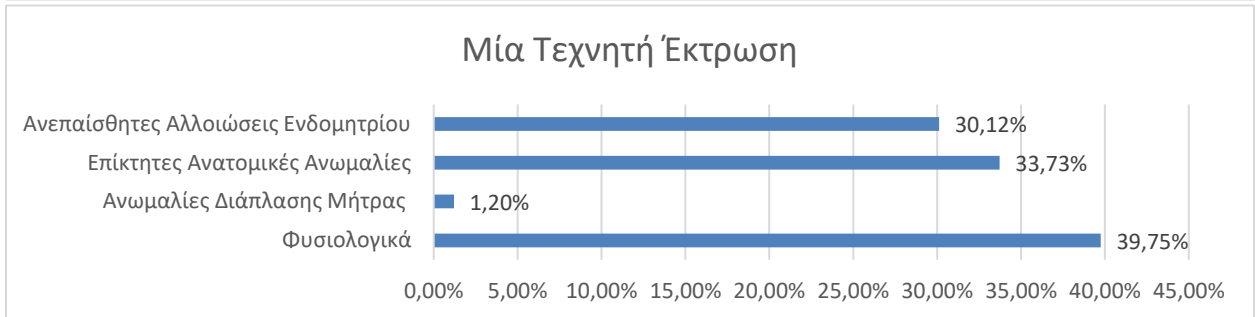
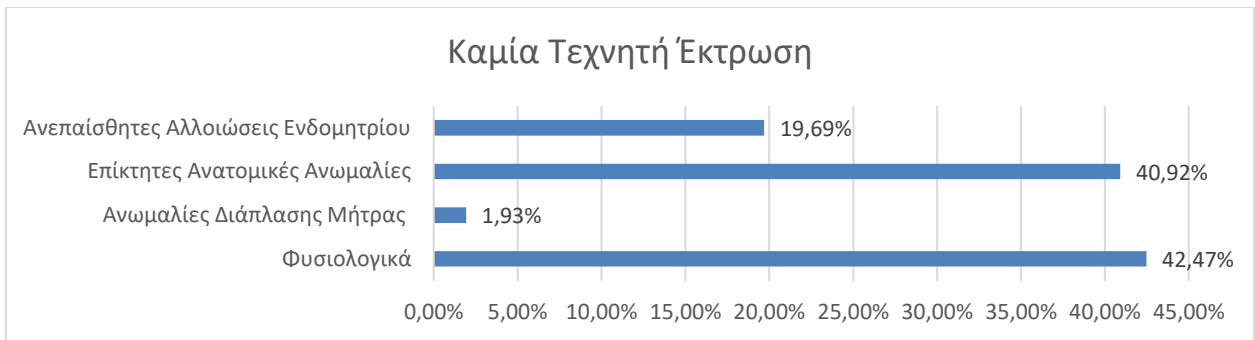
Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων

Ομάδα Ελέγχου

(πίνακας β.1.20)

Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων

	Καμία Τεχνητή Έκτρωση (n=259 64.11%)		Μία Τεχνητή Έκτρωση (n=83 20.54%)		Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=40 9.9%)		Περισσότερες Από Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=22 5.44%)	
	Αριθμός	Ποσοστό	Αριθμός	Ποσοστό	Αριθμός	Ποσοστό	Αριθμός	Ποσοστό
Φυσιολογικά	110	42.47%	33	39.75%	19	47.5%	9	40.9%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας	5	1.93%	1	1.2%	0	0.0%	1	4.54%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες	106	40.92%	28	33.73%	9	22.5%	10	45.45%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου	51	19.69%	25	30.12%	13	32.5%	4	18.18%



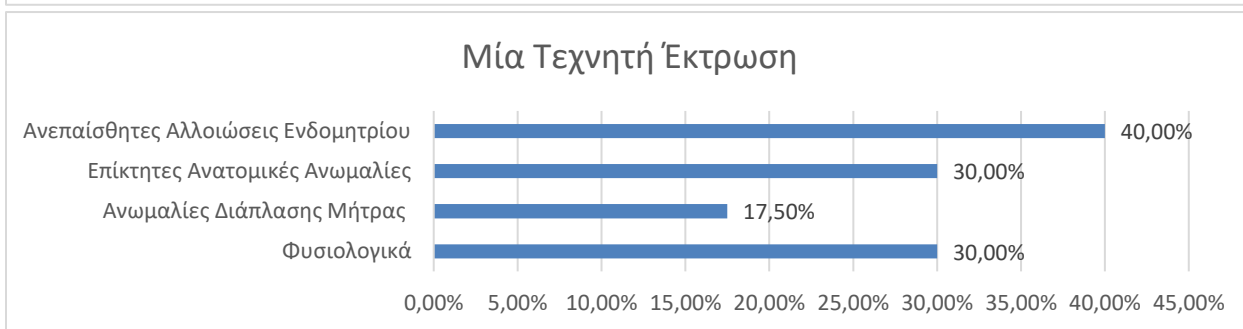
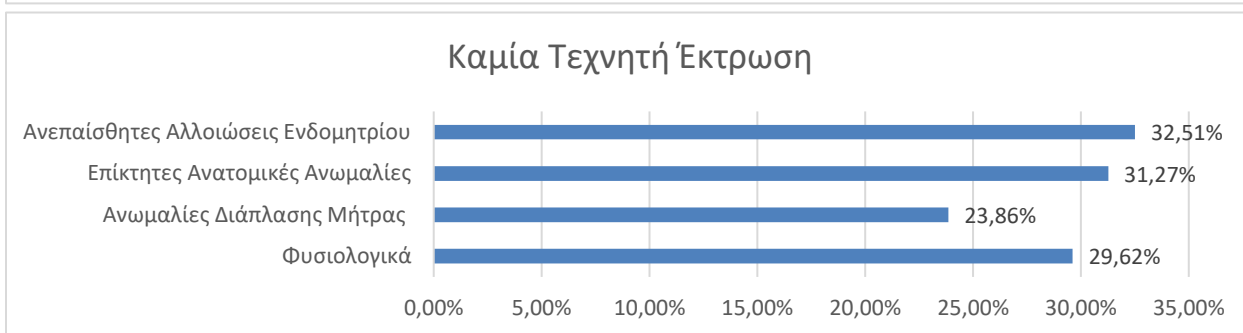
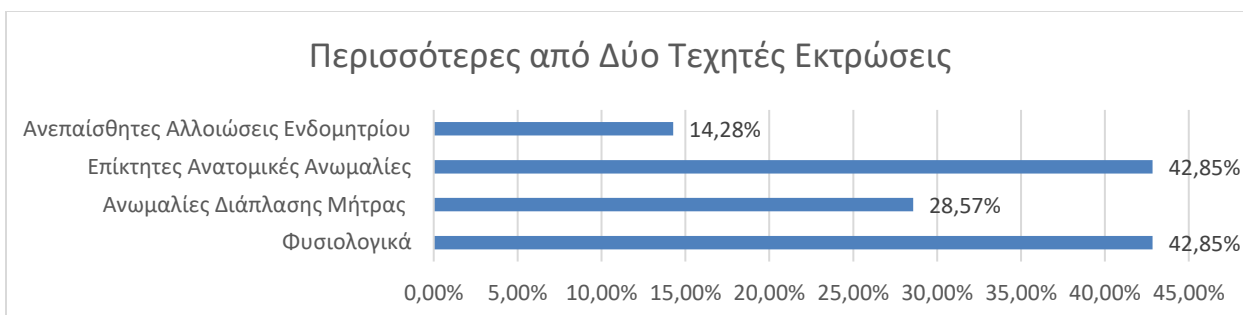
Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στα υστεροσκοπικά ευρήματα της ομάδα ελέγχου και του αριθμού των τεχνητών εκτρώσεων στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς ($p=0.269$).

Πειραματική Ομάδα

(πίνακας β.1.21)

Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων

	Καμία Τεχνητή Έκτρωση (n=243 81.0%)		Μία Τεχνητή Έκτρωση (n=40 13.33%)		Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=10 3.33%)		Περισσότερες Από Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=7 2.33%)	
Φυσιολογικά	72	29.62%	12	30.0%	1	10.0%	3	42.85%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας	58	23.86%	7	17.5%	1	10.0%	2	28.57%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες	76	31.27%	12	30.0%	6	60.0%	3	42.85%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου	79	32.51%	16	40.0%	3	30.0%	1	14.28%



Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στα υστεροσκοπικά ευρήματα της πειραματικής ομάδας και του αριθμού των τεχνητών εκτρώσεων στις οποίες υποβλήθηκαν οι ασθενείς ($p=0.606$).

Συνολικά, τα δεδομένα αναδεικνύουν ότι τα υστεροσκοπικά ευρήματα δεν μεταβάλλονται σημαντικά ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι προηγούμενων τεχνητών εκτρώσεων (ούτε και από τον αριθμό τους) τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στις γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές.

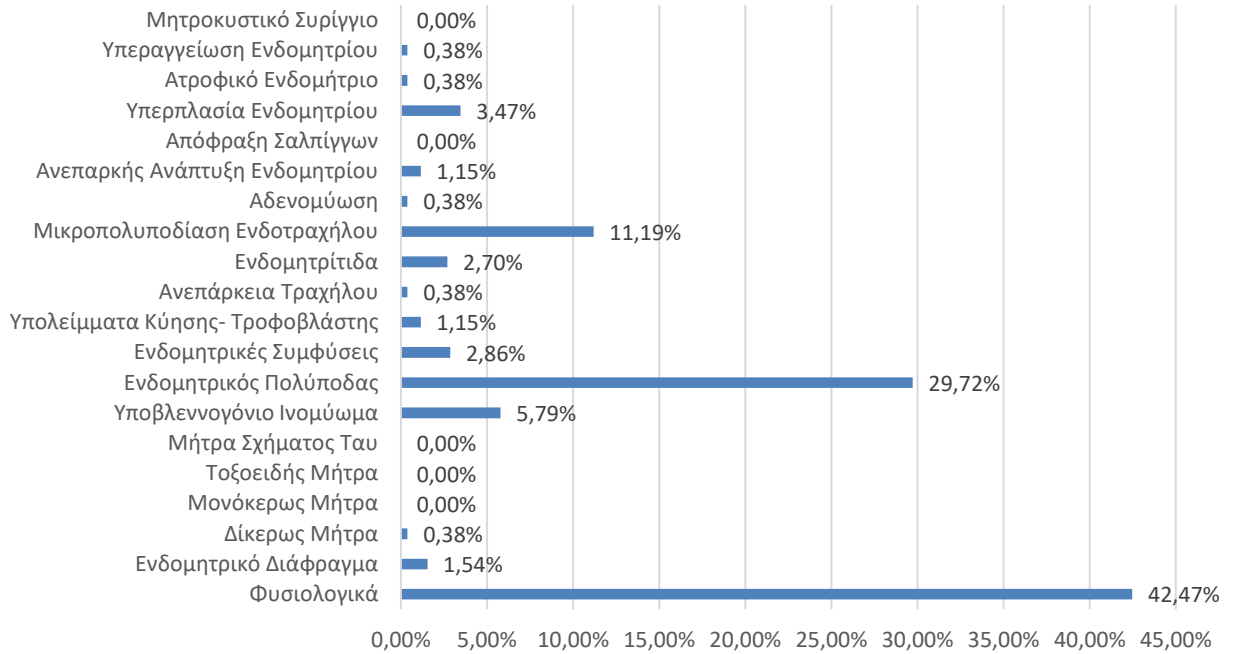
Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων

Ομάδα Ελέγχου (πίνακας β.1.22)

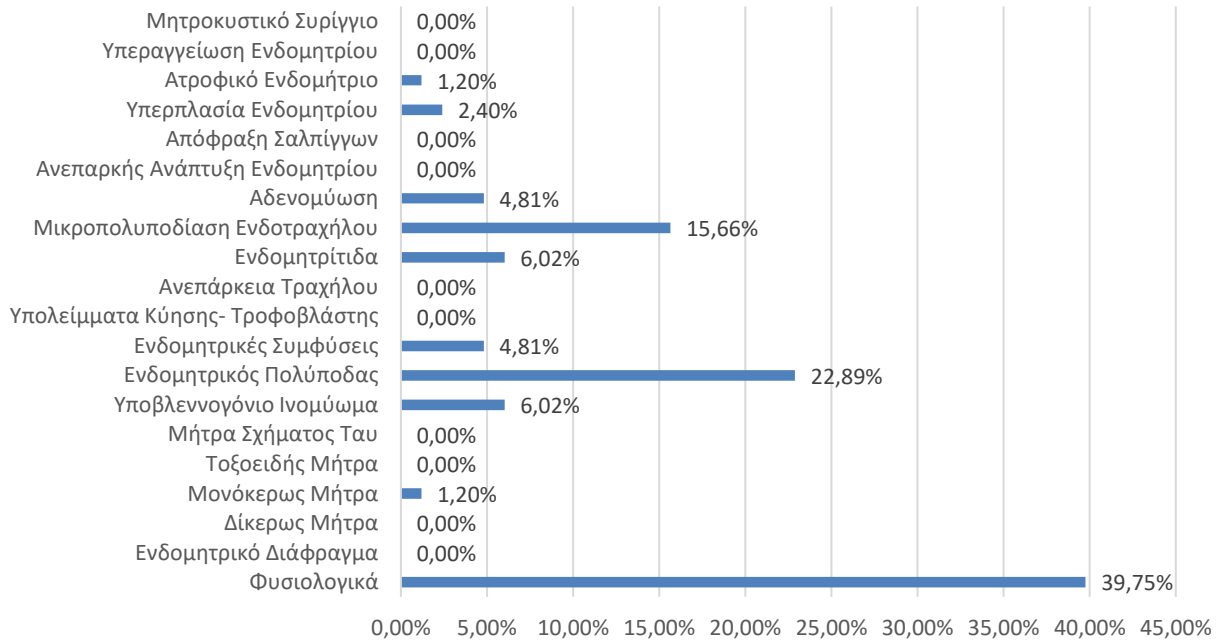
Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων

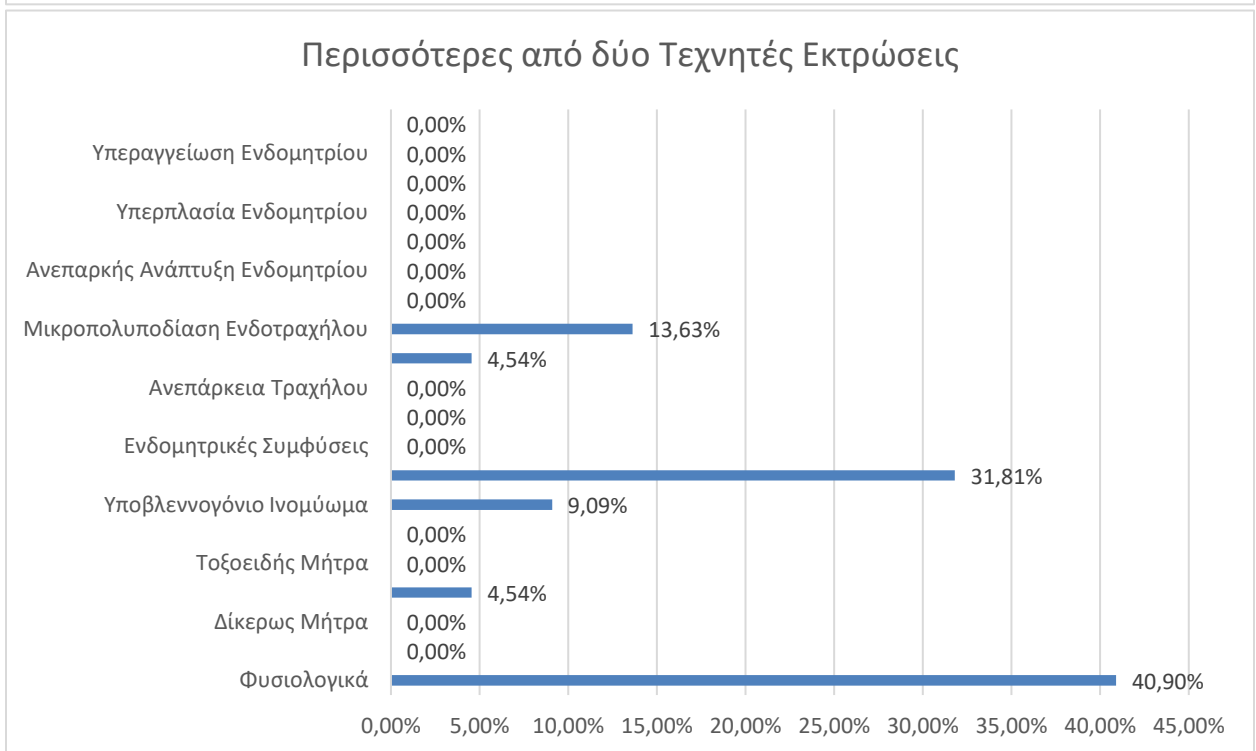
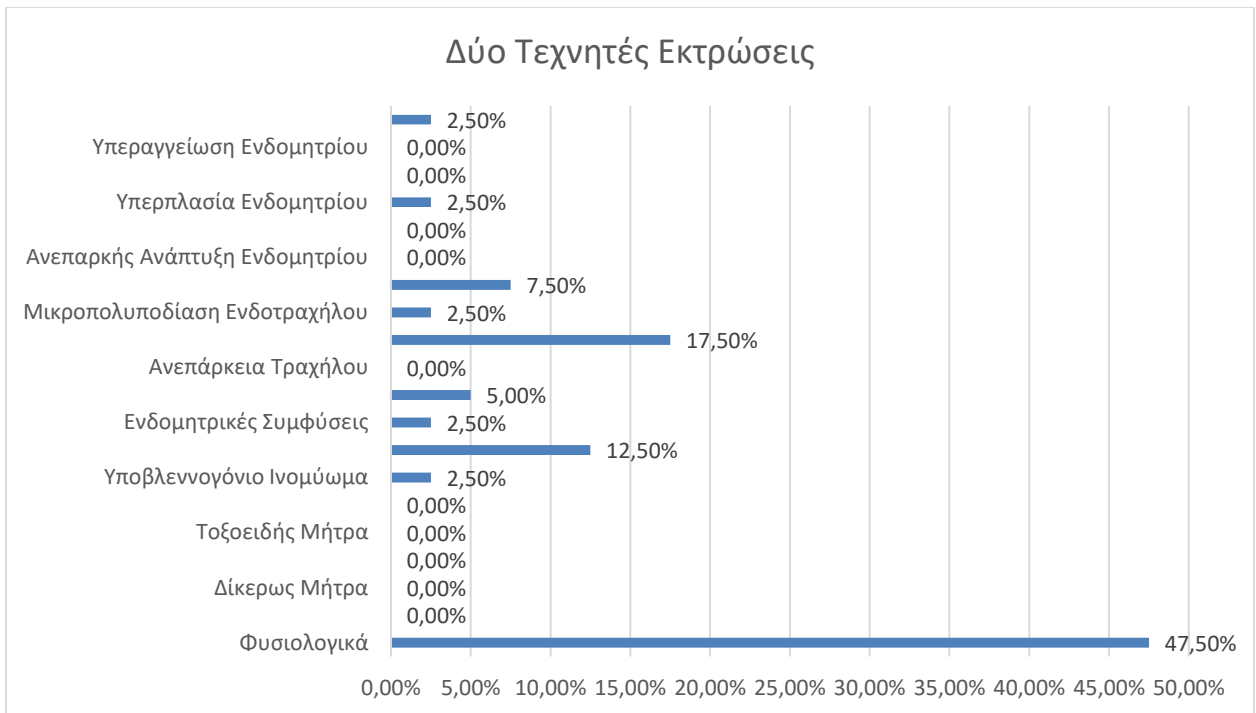
	Καμία Τεχνητή Έκτρωση (n=259 64.11%)		Μία Τεχνητή Έκτρωση (n=83 20.54%)		Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=40 9.9%)		Περισσότερες Από Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=22 5.44%)	
Φυσιολογικά	110	42.47%	33	39.75%	19	47.50%	9	40.9%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	4	1.54%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Δίκερως Μήτρα	1	0.38%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Μονόκερως Μήτρα	0	0.0%	1	1.20%	0	0.0%	1	4.54%
Τοξοειδής Μήτρα	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα	15	5.79%	5	6.02%	1	2.50%	2	9.09%
Ενδομητρικός Πολύποδας	77	29.72%	19	22.89%	5	12.50%	7	31.81%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	10	2.86%	4	4.81%	1	2.50%	0	0.0%
Υπολείμματα Κύησης- Τροφοβλάστης	3	1.15%	0	0.0%	2	5.00%	0	0.0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	1	0.38%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Ενδομητρίπιδα	7	2.70%	5	6.02%	7	17.5%	1	4.54%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	29	11.19%	13	15.66%	1	2.50%	3	13.63%
Αδενομύωση	1	0.38%	4	4.81%	3	7.50%	0	0.0%

Καμία Τεχνητή Έκτρωση



Μία Τεχνητή Έκτρωση



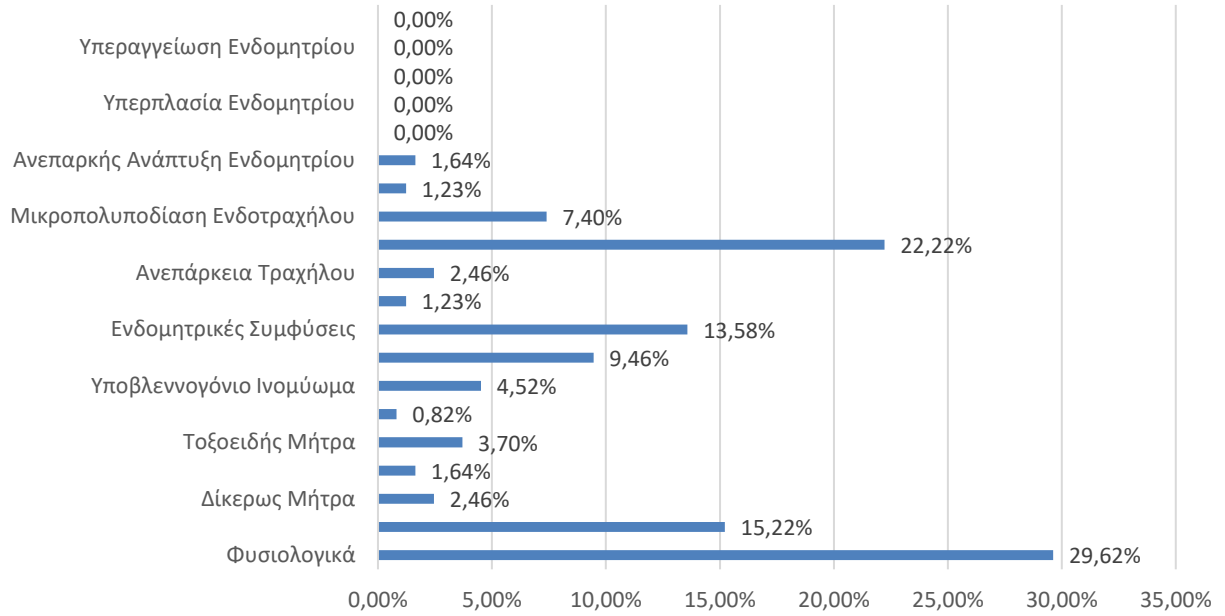


Πειραματική Ομάδα (πίνακας β.1.23)

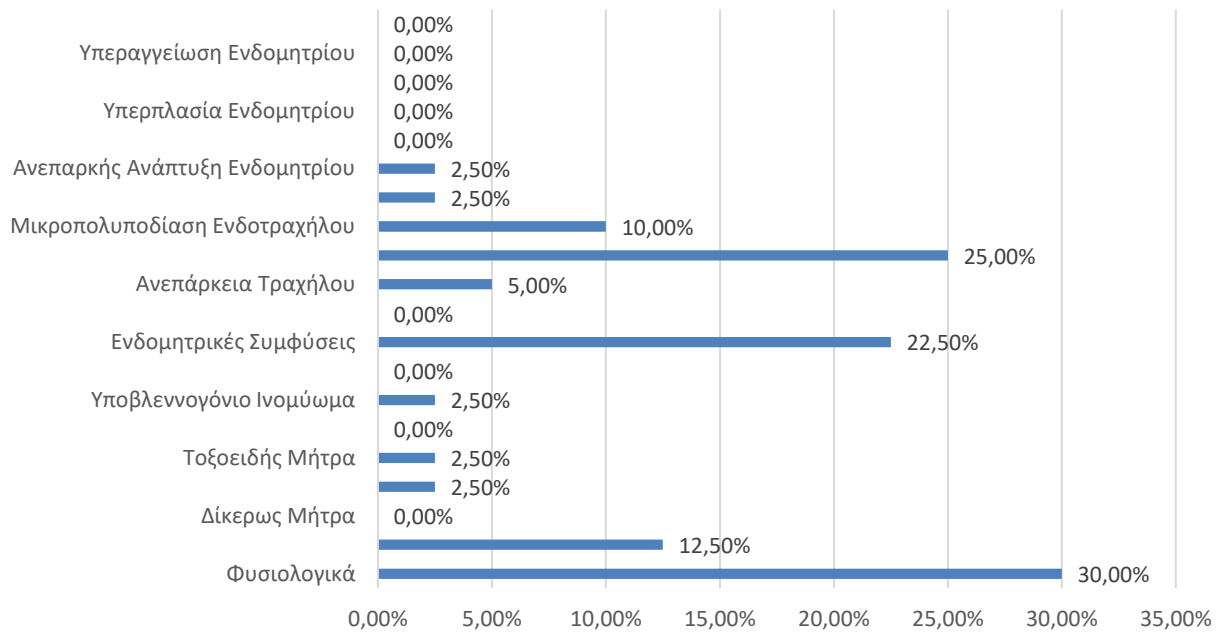
Αριθμός Τεχνητών Εκτρώσεων

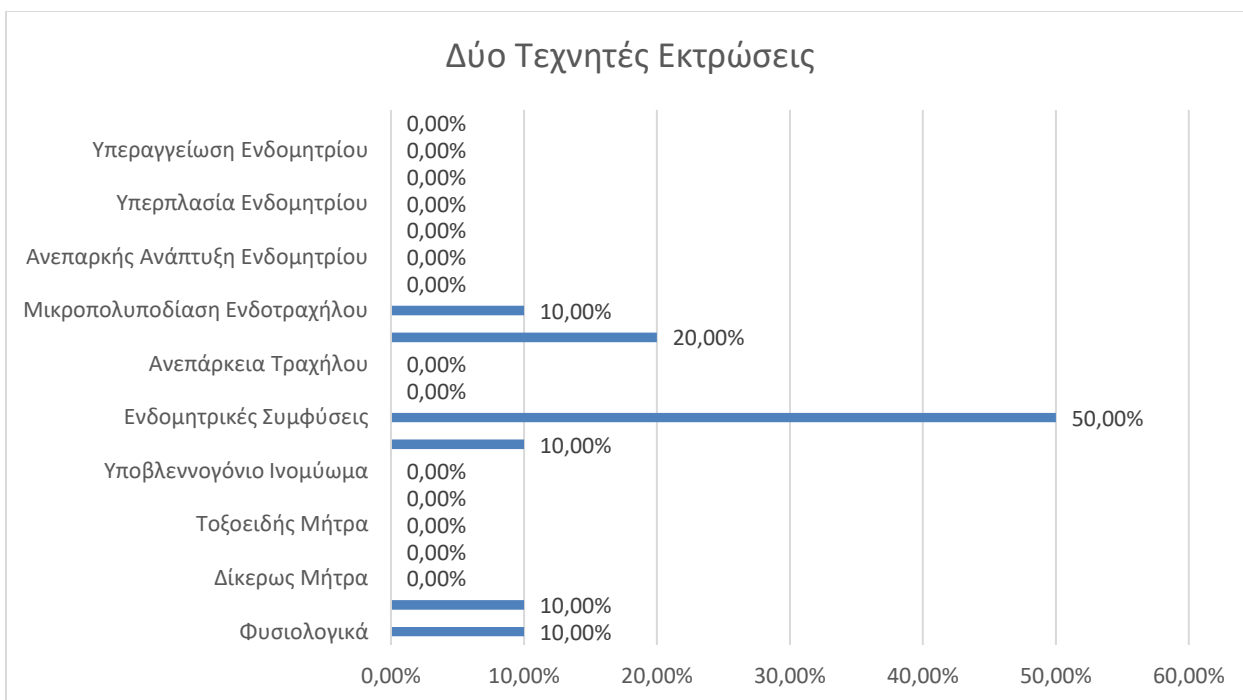
	Καμία Τεχνητή Έκτρωση (n=243 81.0%)		Μία Τεχνητή Έκτρωση (n=40 13.33%)		Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=10 3.33%)		Περισσότερες Από Δύο Τεχνητές Εκτρώσεις (n=7 2.33%)	
Φυσιολογικά	72	29.62%	12	30.0%	1	10.0%	2	28.57%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	37	15.22%	5	12.50%	1	10.0%	2	28.57%
Δίκερως Μήτρα	6	2.46%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Μονόκερως Μήτρα	4	1.64%	1	2.50%	0	0.0%	0	0.0%
Τοξοειδής Μήτρα	8	3.65%	1	2.50%	0	0.0%	0	0.0%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	2	0.82%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα	11	4.52%	1	2.50%	0	0.0%	0	0.0%
Ενδομητρικός Πολύποδας	23	9.46%	0	0.0%	1	10.0%	0	0.0%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	33	13.58%	9	22.5%	5	50.0%	3	42.85%
Υπολείμματα Κύησης- Τροφοβλάστης	3	1.23%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	6	2.46%	2	5.0%	0	0.0%	0	0.0%
Ενδομητρίτιδα	54	22.22%	10	25.0%	2	20.0%	1	14.28%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	18	7.40%	4	10.0%	1	10.0%	0	0.0%
Αδενομύωση	3	1.23%	1	2.50%	0	0.0%	0	0.0%

Καμία Τεχνητή Έκτρωση



Μία Τεχνητή Έκτρωση





Παρά το γεγονός ότι δεν φαίνεται να υπάρχει εξάρτηση ανάμεσα στα υστεροσκοπικά ευρήματα και το πλήθος των τεχνητών εκτρώσεων στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα, παρατηρούμε ότι στις γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές (πειραματική ομάδα) η επίπτωση των συμφύσεων αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των προηγούμενων τεχνητών εκτρώσεων. Παρόμοια αυξητική τάση, όμως, δεν ισχύει για τις γυναίκες με προηγούμενη επιτυχή κύηση (ομάδα ελέγχου) αφού σε αυτές η επίπτωση των συμφύσεων παραμένει σε ίδια επίπεδα ανεξάρτητα από τον αριθμό των προηγούμενων τεχνητών εκτρώσεων.

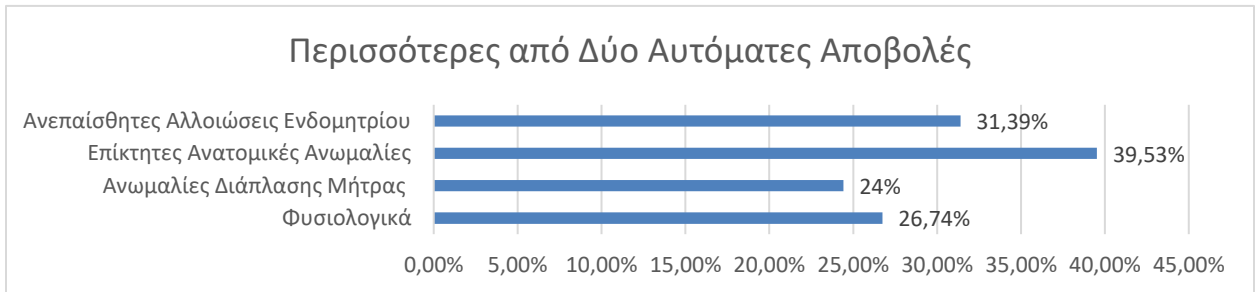
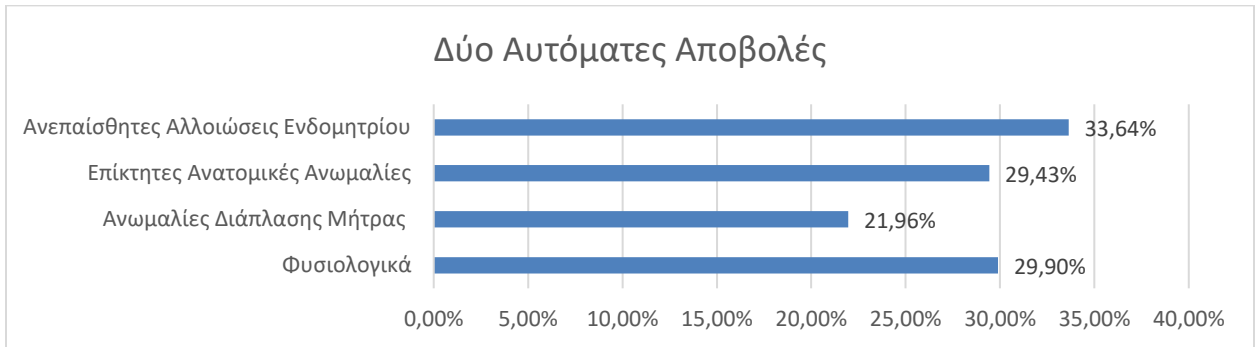
Αντίστροφα, η επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση του αριθμού των τεχνητών εκτρώσεων στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (με εξαίρεση τις γυναίκες με περισσότερες από 2 τεχνητές εκτρώσεις, από τις οποίες μόνο μία εμφάνισε χρόνια ενδομητρίτιδα, 4,54%). Στην πειραματική ομάδα η επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας παραμένει σε σχετικά σταθερά και υψηλά επίπεδα ανεξάρτητα του αριθμού των τεχνητών εκτρώσεων.

Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Αριθμός Αυτόματων Αποβολών

Πειραματική Ομάδα(πίνακας β.1.24)

Αριθμός Αυτόματων Αποβολών

	Δύο Αυτόματες Αποβολές (n=214 71.33%)	Περισσότερες Από Δύο Αυτόματες Αποβολές (n=86 28.67%)
Φυσιολογικά	64 29.9%	23 26.74%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας	47 21.96%	21 24.41%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες	63 29.43%	34 39.53%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου	72 33.64%	27 31.39%



Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 τα υστεροσκοπικά ευρήματα στην πειραματική ομάδα είναι ανεξάρτητα του αριθμού των αυτόματων αποβολών ($p=0.555$).

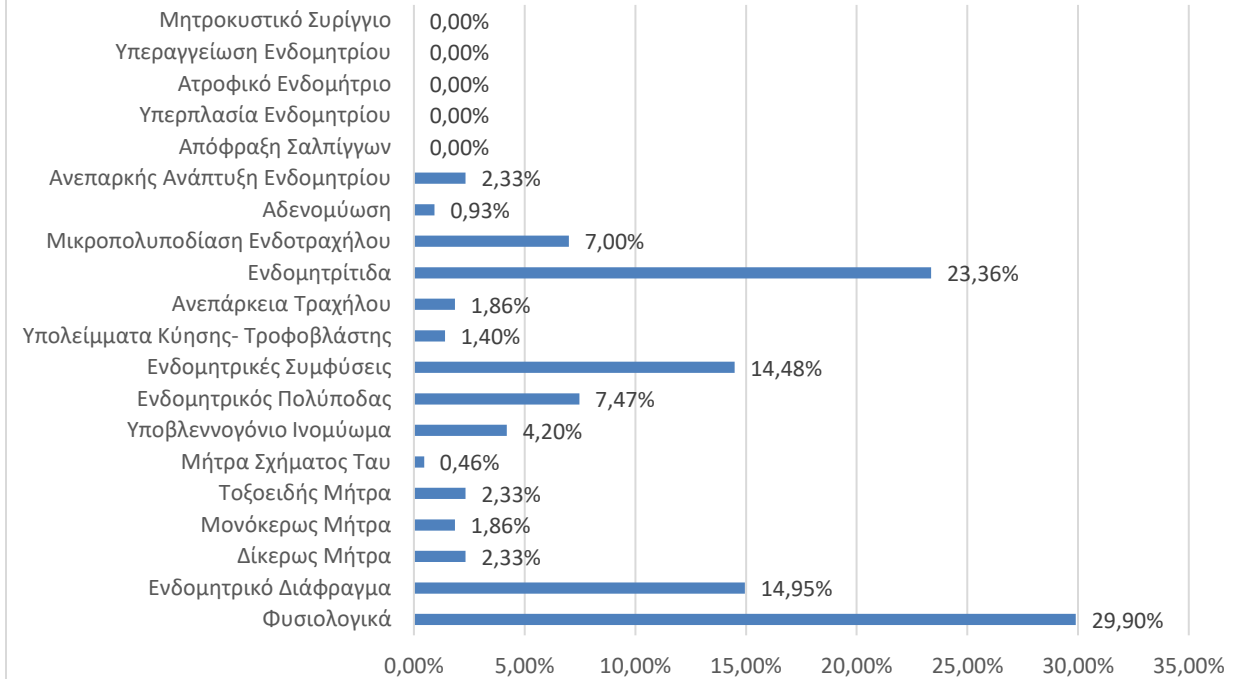
Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Αριθμός Αυτόματων Αποβολών

Πειραματική Ομάδα
(πίνακας β.1.25)

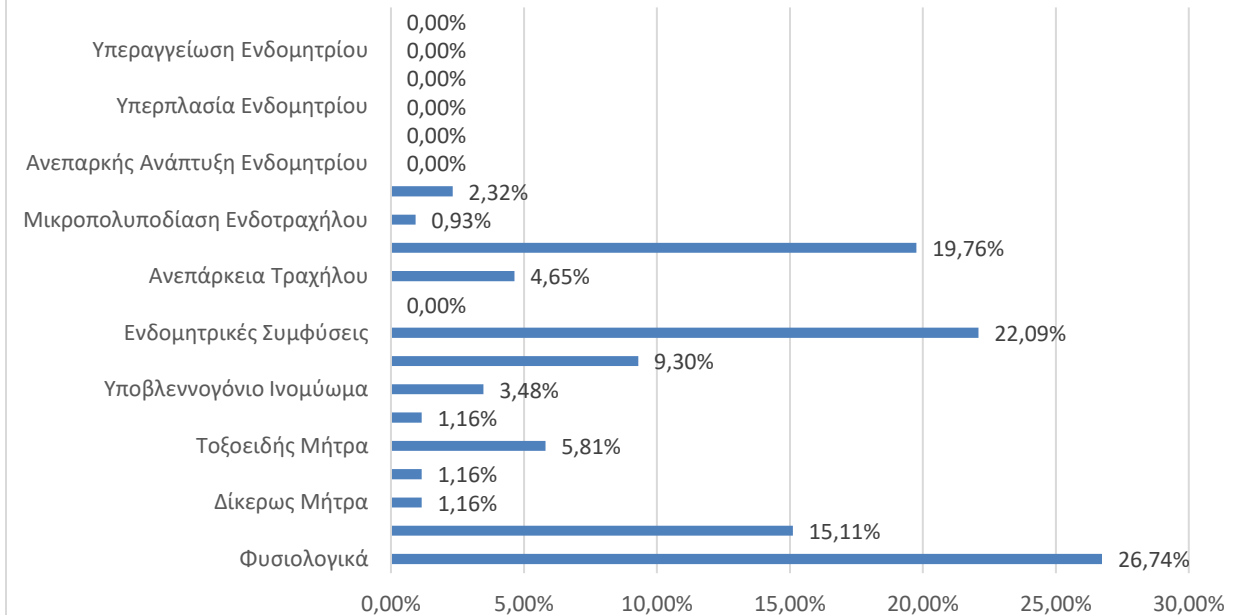
Αριθμός Αυτόματων Αποβολών

	Δύο Αυτόματες Αποβολές (n=214 71.33%)		Περισσότερες Από Δύο Αυτόματες Αποβολές (n=86 28.67%)	
Φυσιολογικά	64	29.90%	23	26.74%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	32	14.95%	13	15.11%
Δίκερως Μήτρα	5	2.33%	1	1.16%
Μονόκερως Μήτρα	4	1.86%	1	1.16%
Τοξοειδής Μήτρα	5	2.33%	4	5.71%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	1	0.46%	1	1.16%
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα	9	4.20%	3	3.48%
Ενδομητρικός Πολύποδας	16	7.47%	8	9.30%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	31	14.48%	19	22.09%
Υπολείμματα Κύησης- Τροφοβλάστης	3	1.40%	0	0.0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	4	1.86%	4	4.65%
Ενδομητρίτιδα	50	23.36%	17	19.76%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	15	7.00%	8	0.93%
Αδενομύωση	2	0.93%	2	2.32%

Δύο Αυτόματες Αποβολές



Περισσότερες από δύο Αυτόματες Αποβολές



Διεξάγαμε έλεγχο χ^2 για να ελέγξουμε αν διαφοροποιούνται τα συχνότερα υστεροσκοπικά ευρήματα (φυσιολογικά, ενδομητρικό διάφραγμα, ενδομητρικός πολύποδας, ενδομητρικές συμφύσεις, ενδομητρίτιδα, μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου) ανάλογα με τον αριθμό των αυτόματων αποβολών στην πειραματική ομάδα.

Σύμφωνα με τον έλεγχο αυτό, προκύπτει ότι τα υστεροσκοπικά ευρήματα δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά ($p\text{-value}=0.678$) ανάλογα με τον αριθμό των αυτόματων αποβολών. Δηλαδή, η επίπτωση των υστεροσκοπικών ευρημάτων δεν διαφέρει μεταξύ των γυναικών με 2 ή με 3 και περισσότερες καθ' έξιν αποβολές.

Δευτεροπαθείς Καθ' ἑξιν αποβολές

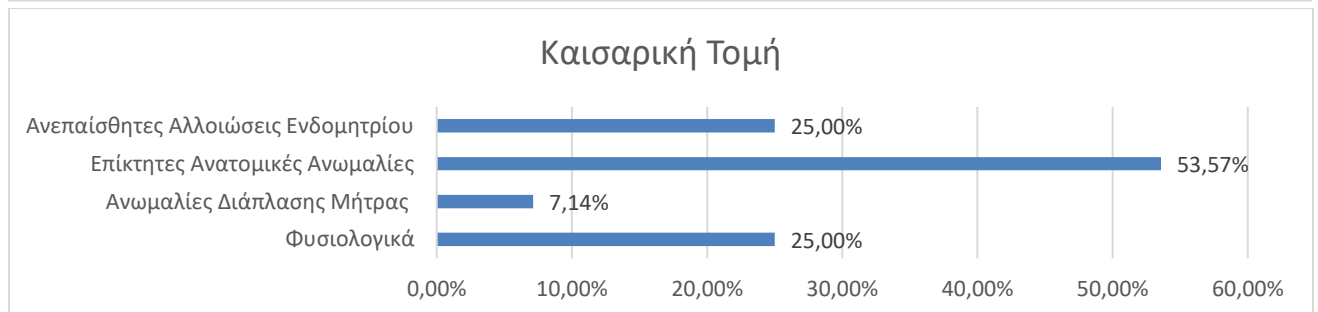
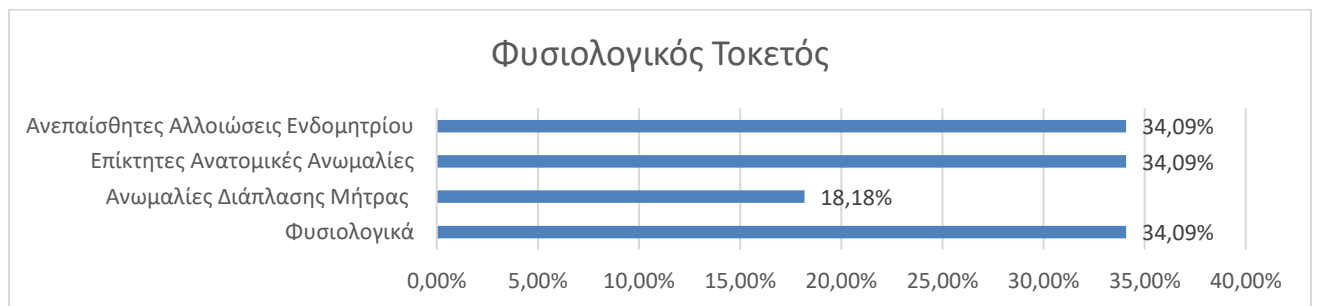
Κατηγορίες Υστεροσκοπικών Ευρημάτων και Τρόπος Τοκετού

Ακολουθεί παρουσίαση των κατηγοριών των υστεροσκοπικών ευρημάτων στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και προηγούμενο τοκετό (δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές) ανάλογα με το είδος του προηγούμενου τοκετού.

Πειραματική Ομάδα

(πίνακας β.1.26)

	Τρόπος Τοκετού					
	Φυσιολογικός Τοκετός (n=44 14.66%)		Καισαρική Τομή (n=28 9.33%)		Φυσιολογικός Τοκετός και Καισαρική τομή (n=2 0.66%)	
Φυσιολογικά	15	34.09%	7	25.0%	0	0.0%
Ανωμαλίες Διάπλασης Μήτρας	8	18.18%	2	7.14%	2	100.0%
Επίκτητες Ανατομικές Ανωμαλίες	15	34.09%	15	53.57%	0	0.0%
Ανεπαίσθητες Αλλοιώσεις Ενδομητρίου	15	34.09%	7	25.0%	0	0.0%



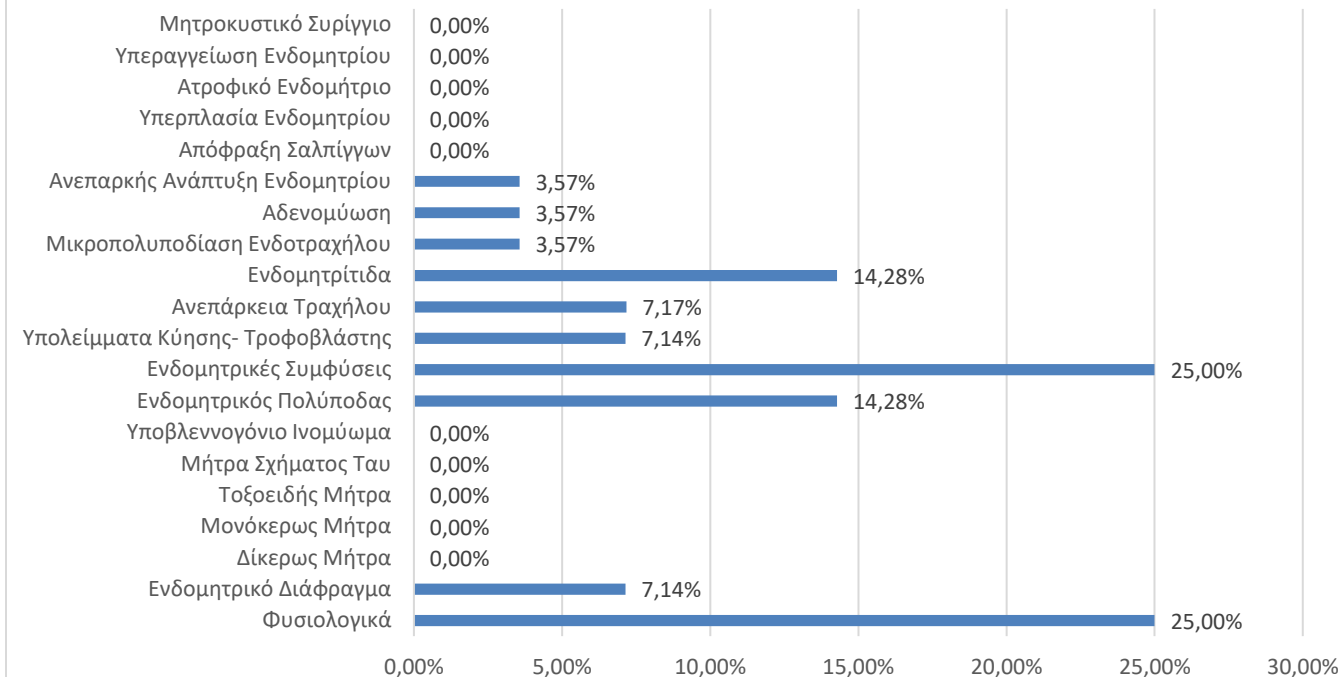
Υστεροσκοπικά Ευρήματα και Τρόπος Τοκετού

Ακολουθεί παρουσίαση των υστεροσκοπικών ευρημάτων στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και προηγούμενο τοκετό (δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές) ανάλογα με το είδος του προηγούμενου τοκετού.

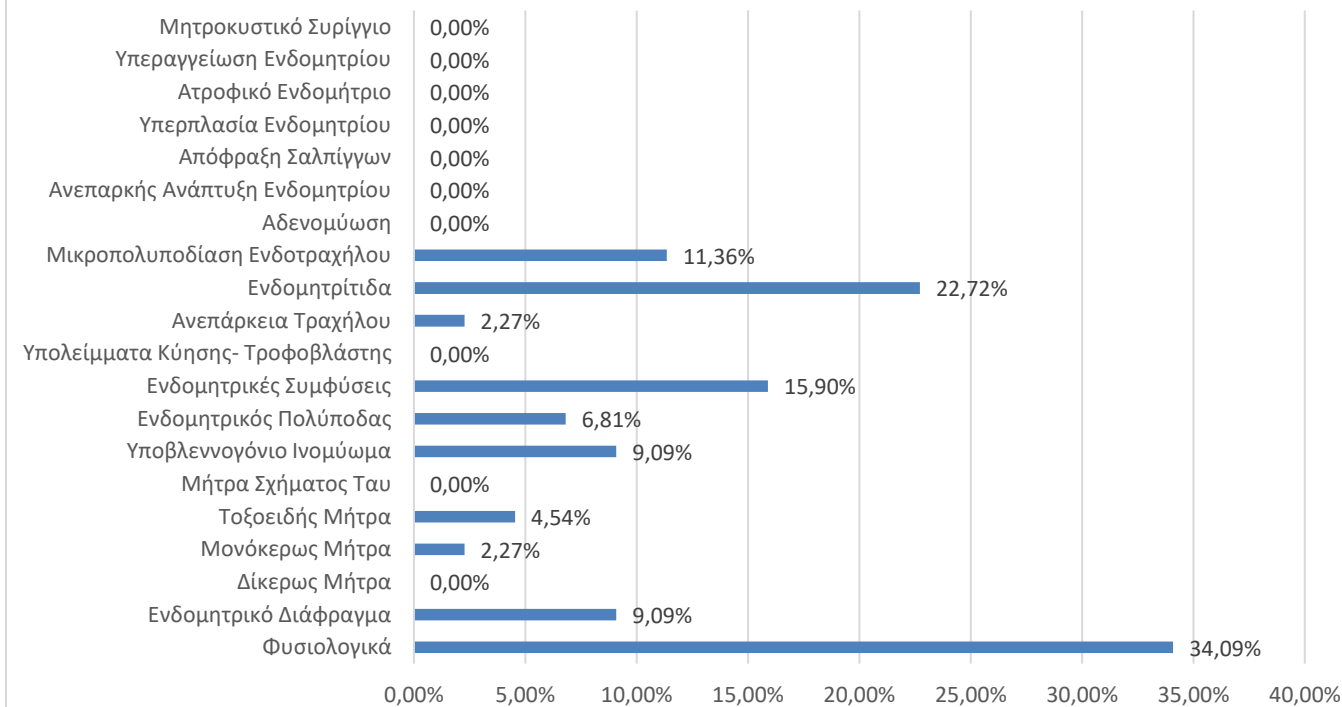
Πειραματική Ομάδα
(πίνακας β.1.27)

	<i>Τρόπος Τοκετού</i>					
	Φυσιολογικός Τοκετός (n=44 14.66%)		Καισαρική Τομή (n=28 9.33%)		Φυσιολογικός Τοκετός και Καισαρική τομή (n=2 0.66%)	
Φυσιολογικά	15	34.09%	7	25.0%	0	0.0%
Ενδομητρικό Διάφραγμα	4	9.09%	2	7.14%	2	100.0%
Δίκερως Μήτρα	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Μονόκερως Μήτρα	1	2.27%	0	0.0%	0	0.0%
Τοξοειδής Μήτρα	2	4.54%	0	0.0%	0	0.0%
Μήτρα Σχήματος Ταυ	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
Υποβλεννογόνιο Ινοκύωμα	4	9.09%	0	0.0%	0	0.0%
Ενδομητρικός Πολύποδας	3	6.81%	4	14.28%	0	0.0%
Ενδομητρικές Συμφύσεις	7	15.90%	7	25.0%	0	0.0%
Ανεπάρκεια Τραχήλου	1	2.27%	2	7.17%	0	0.0%
Ενδομητρίτιδα	10	22.72%	4	14.28%	0	0.0%
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	5	11.36%	1	3.57%	0	0.0%
Αδενοκύωση	0	0.0%	1	3.57%	0	0.0%

Καισαρική Τομή



Φυσιολογικός Τοκετός



Υστεροσκοπικά ευρήματα και ύπαρξη προηγούμενου τοκετού

Ακολουθεί παρουσίαση των υστεροσκοπικών ευρημάτων στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές χωρίς (πρωτοπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές) ή με προηγούμενο τοκετό (δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές) ανεξάρτητα από το είδος του προηγούμενου τοκετού

Πειραματική Ομάδα

(πίνακας β.1.28)

	Κανένας Τοκετός (224)	Ύπαρξη Τοκετού (79)
Φυσιολογικά	60	22
Ενδομητρικό Διάφραγμα	37	8
Τοξοειδής Μήτρα	7	2
Ενδομητρικός Πολύποδας	17	7
Ενδομητρικές Συμφύσεις	36	14
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα	8	4
Ενδομητρίτιδα	53	16
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	6	6

Διεξάγαμε στην πειραματική ομάδα έλεγχο χ^2 για να ελέγξουμε εάν τα συχνότερα υστεροσκοπικά ευρήματα (φυσιολογικά, διάφραγμα, πολύποδας, τοξοειδής μήτρα, συμφύσεις, ινομύωμα, ενδομητρίτιδα, μικροπολυποδίαση) διαφοροποιούνται ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι τοκετού.

Σύμφωνα με τον έλεγχο αυτό προέκυψε ότι τα ευρήματα δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά ($p\text{-value}=0.523$) ανάλογα με την ύπαρξη τοκετού. Δηλαδή, η επίπτωση των υστεροσκοπικών ευρημάτων δεν παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις πρωτοπαθείς και στις δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές.

Συνδυασμός Υστεροσκοπικών Ευρημάτων στην Πειραματική Ομάδα

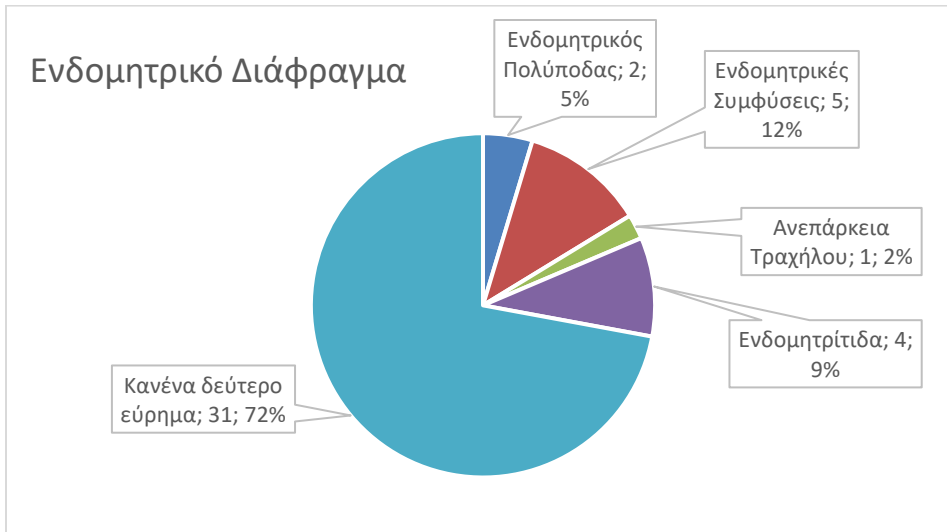
Σε σημαντικό αριθμό γυναικών που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση λόγω των καθ' ἑξίν αποβολών, παρατηρήθηκαν περισσότερα από ένα υστεροσκοπικά ευρήματα, τα οποία και καταγράφουμε συνδυαστικά παρακάτω.

Πειραματική Ομάδα (πίνακας β.1.29)

	Υστεροσκοπικά Ευρήματα												Total
	Ενδομητρικό Διάφραγμα	Μονόκερως Μήτρα	Τοξοειδής Μήτρα	Μήτρα Σχήματος Ταυ	Υποβλεννογόνο Ινωμάωμα	Ενδομητρικός Πολύποδας	Ενδομητρικές Συμφύσεις	Υπολλείμματα Κύησης-Τροφολάστης	Ανεπάρκεια Τραχήλου	Ενδομητρίτιδα	Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	Ανεπαρκής Ανάπτυξη Ενδομητρίου	
Ενδομητρικό Διάφραγμα	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	4
Τοξοειδής Μήτρα	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Υποβλεννογόνο Ινωμάωμα	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2
Ενδομητρικός Πολύποδας	2	1	1	1	1	0	0	0	0	3	0	0	9
Ενδομητρικές Συμφύσεις	5	0	0	0	0	0	0	1	0	10	0	0	16
Ανεπάρκεια Τραχήλου	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	4
Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου	0	0	0	0	0	1	1	0	1	6	0	1	10
Αδενομύωση	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Ανεπαρκής Ανάπτυξη Ενδομητρίου	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
Total	9	1	2	1	1	1	3	1	1	29	1	1	51

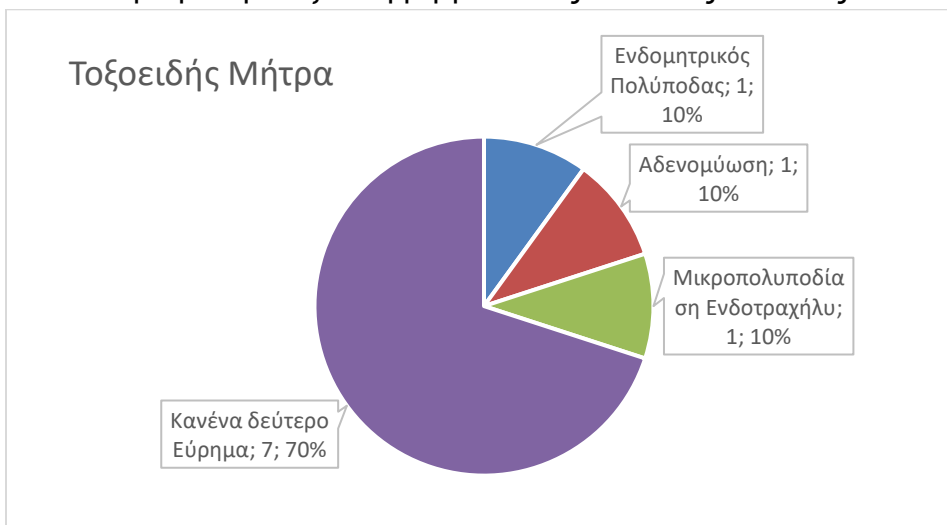
Ενδομητρικό Διάφραγμα

Από το σύνολο των ασθενών, 43 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν ενδομητρικό διάφραγμα. Από αυτούς τους 43 ασθενείς, 12 (29,54%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με το ενδομητρικό διάφραγμα. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με το ενδομητρικό διάφραγμα στους 12 αυτούς ασθενείς.



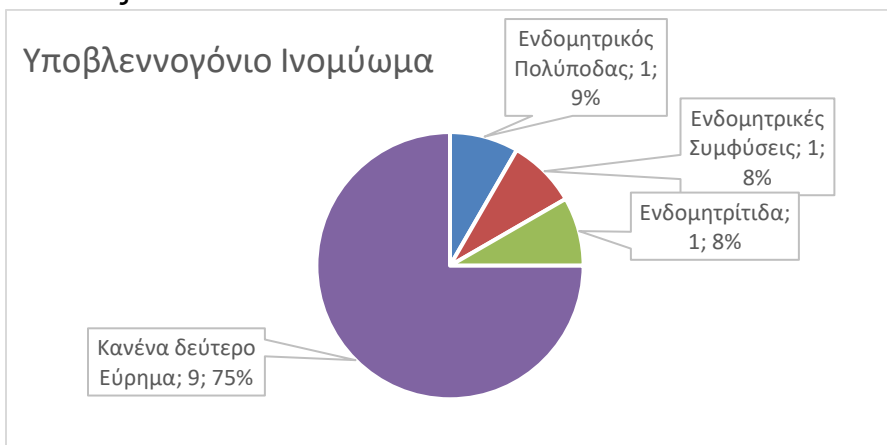
Τοξοειδής Μήτρα

Από το σύνολο των ασθενών, 10 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν τοξοειδή μήτρα. Από αυτούς τους 10 ασθενείς, 3 (30,0%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με την τοξοειδή μήτρα. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με την τοξοειδή μήτρα στους 3 αυτούς ασθενείς.



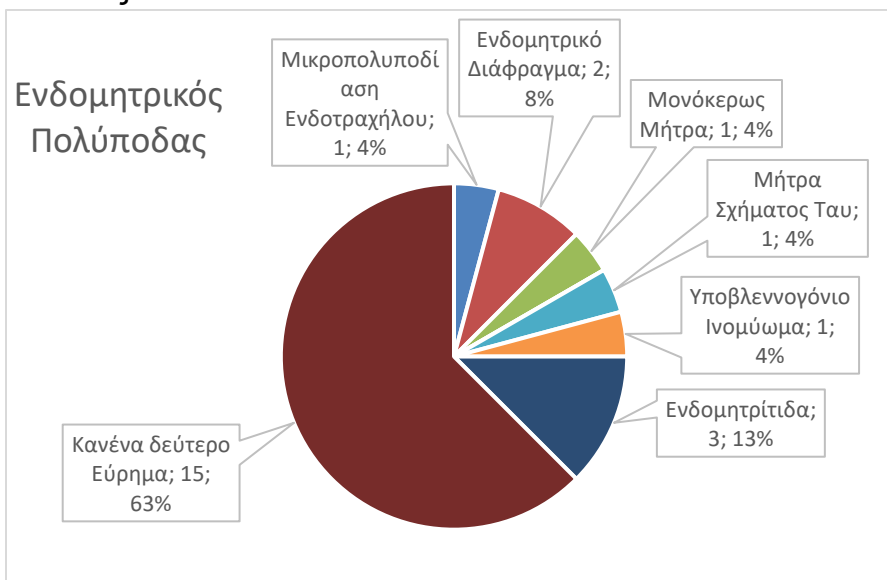
Υποβλεννογόνιο Ινομύωμα

Από το σύνολο των ασθενών, 12 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν υποβλεννογόνιο ινομύωμα. Από αυτούς τους 12 ασθενείς, 3 (25,0%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με το υποβλεννογόνιο ινομύωμα. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με το υποβλεννογόνιο ινομύωμα στους 3 αυτούς ασθενείς.



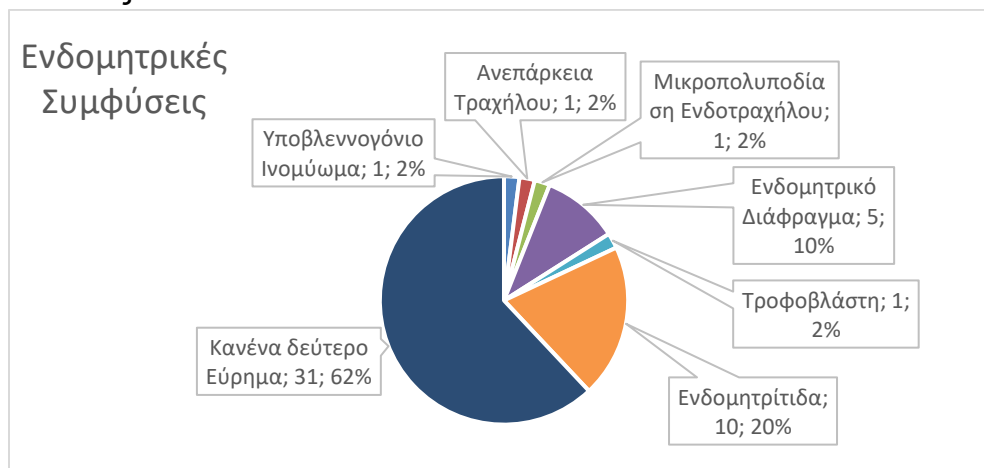
Ενδομητρικός Πολύποδας

Από το σύνολο των ασθενών, 24 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν ενδομητρικό πολύποδα. Από αυτούς τους 24 ασθενείς, 10 (41,67%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με τον ενδομητρικό πολύποδα. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με τον ενδομητρικό πολύποδα στους 10 αυτούς ασθενείς.



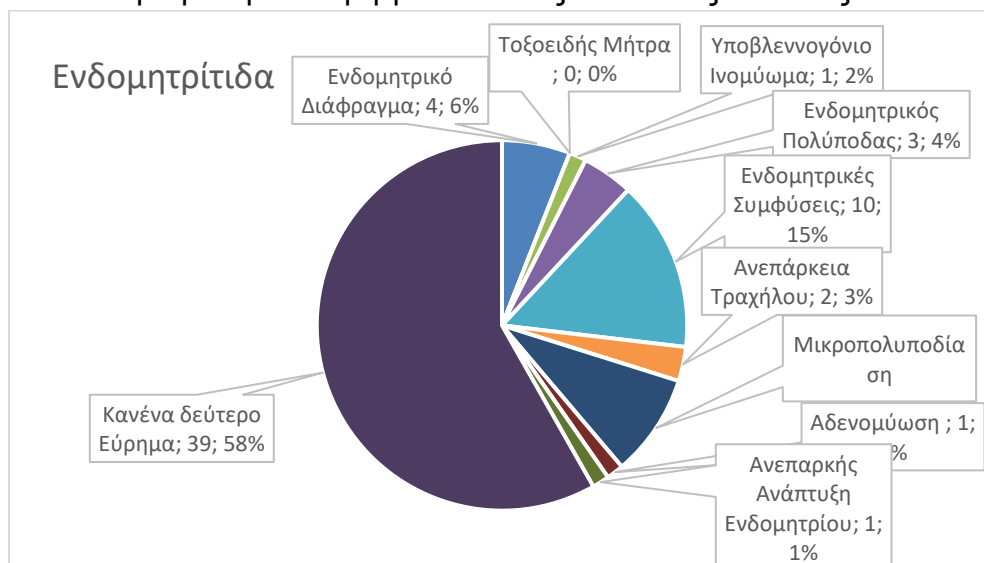
Ενδομητρικές Συμφύσεις

Από το σύνολο των ασθενών, 50 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν ενδομητρικές συμφύσεις. Από αυτούς τους 50 ασθενείς, 19 (38,0%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με τις ενδομητρικές συμφύσεις. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με τις ενδομητρικές συμφύσεις στους 19 αυτούς ασθενείς.



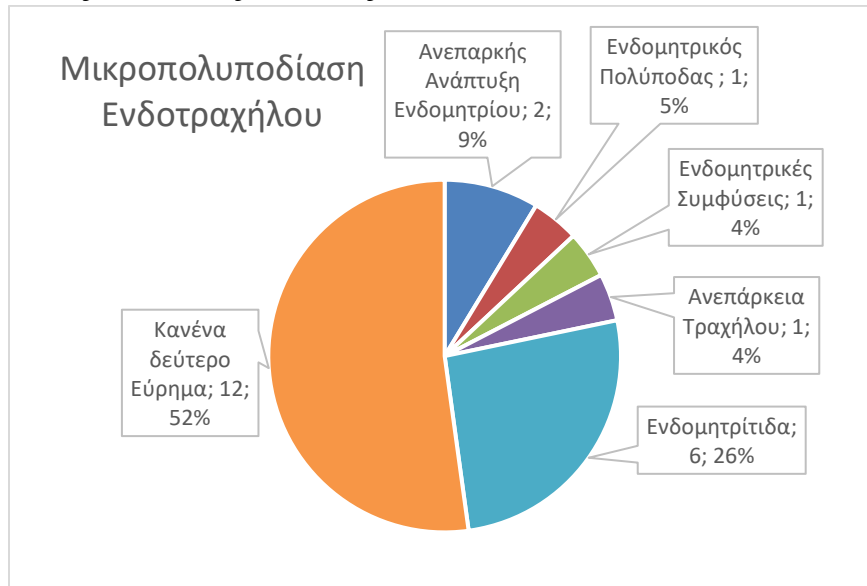
Ενδομητρίτιδα

Από το σύνολο των ασθενών, 69 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν ενδομητρίτιδα. Από αυτούς τους 69 ασθενείς, 29 (42,03%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με την ενδομητρίτιδα. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με την ενδομητρίτιδα στους 29 αυτούς ασθενείς.



Μικροπολυποδίαση Ενδοτραχήλου

Από το σύνολο των ασθενών, 23 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου. Από αυτούς τους 23 ασθενείς, 11 (47,83%) παρουσίασαν και κάποιο δεύτερο υστεροσκοπικό εύρημα σε συνδυασμό με την μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου. Στο παρακάτω γράφημα φαίνεται πώς κατανέμονται τα δεύτερα υστεροσκοπικά ευρήματα σε συνδυασμό με την μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου στους 11 αυτούς ασθενείς.



Από την παρουσίαση του συνδυασμού των διπλών ευρημάτων στις υστεροσκοπήσεις των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές, φαίνεται ότι ο ενδομητρικός πολύποδας, οι συμφύσεις του ενδομητρίου, η ενδομητρίτιδα και η μικροπολυποδίαση του ενδοτραχήλου, αρκετά συχνά εμφανίζονται συνδυαστικά με άλλα ευρήματα.

Ειδικότερα αναδεικνύεται ότι και ο μεταξύ τους συνδυασμός εμφανίζεται αρκετά συχνά. Ιδιαίτερα, στο 20% των περιστατικών με ενδομητρικές συμφύσεις ανευρίσκεται επίσης και χρόνια ενδομητρίτιδα και αντίστροφα το 15% των περιστατικών με χρόνια ενδομητρίτιδα συνδυάζεται με την παρουσία συμφύσεων.

Επιπλέον, περίπου το ένα τέταρτο (26%) των περιστατικών με μικροπολυποδίαση ενδοτραχήλου εμφανίζεται συνδυαστικά με χρόνια ενδομητρίτιδα, αλλά μόλις το 9% των περιστατικών της χρόνιας ενδομητρίτιδας συνδυάζεται με τη μικροπολυποδίαση του ενδοτραχήλου.

Γυναίκες με RPL και χρόνια ενδομητρίτιδα - Αποτελέσματα αγωγής

Από τα δεδομένα καταγραφής και από τα στατιστικά αποτελέσματα της πρωταρχικής μελέτης, προκύπτει μία σημαντικά αυξημένη επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υστεροσκόπηση γυναικών με καθ' έξιν αποβολές (23%). Η καταγεγραμμένη αυτή επίπτωση είναι αρκετά μεγαλύτερη από αυτή στην ομάδα ελέγχου (4,95%).

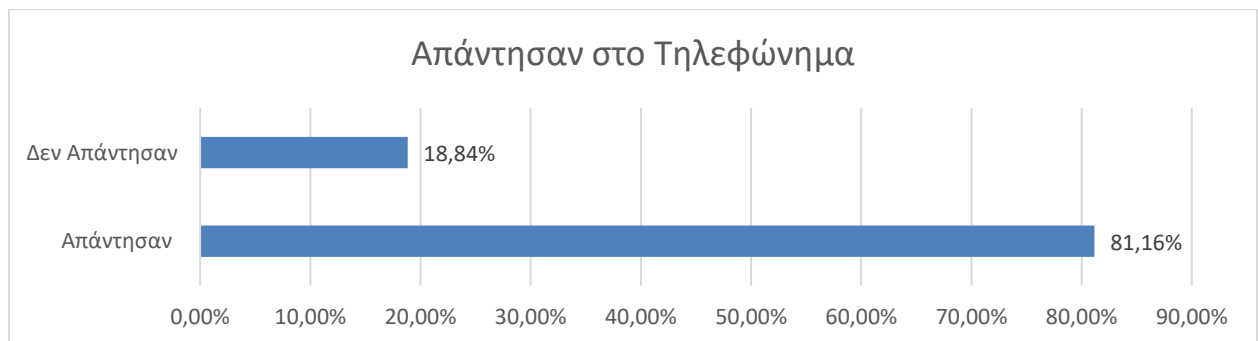
Για το λόγο αυτό, προσπαθήσαμε στην παρούσα μελέτη να συμπεριλάβουμε περισσότερα δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση και την ακόλουθη πορεία των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές και υστεροσκοπική εικόνα χρόνια ενδομητρίτιδας. Ανασύρθηκαν οι καρτέλες παρακολούθησής τους και επιπλέον οι γυναίκες αυτές κλήθηκαν τηλεφωνικά για να διαπιστωθεί εάν έλαβαν αντίστοιχα αντιβιοτική θεραπεία και ποιο ήταν το αποτέλεσμα της αγωγής σε σχέση με την επόμενη κύηση.

Τα αποτελέσματα αυτά καταγράφονται παρακάτω:

Τα αποτελέσματα των τηλεφωνημάτων που έγιναν σε 69 γυναίκες είναι τα εξής:

(πίνακας β.1.30)

Απάντησαν Τηλεφώνημα	στο	N	Percentage
Δεν Βρέθηκαν		13	18,84%
Βρέθηκαν		56	81,16%
Σύνολο		69	100%

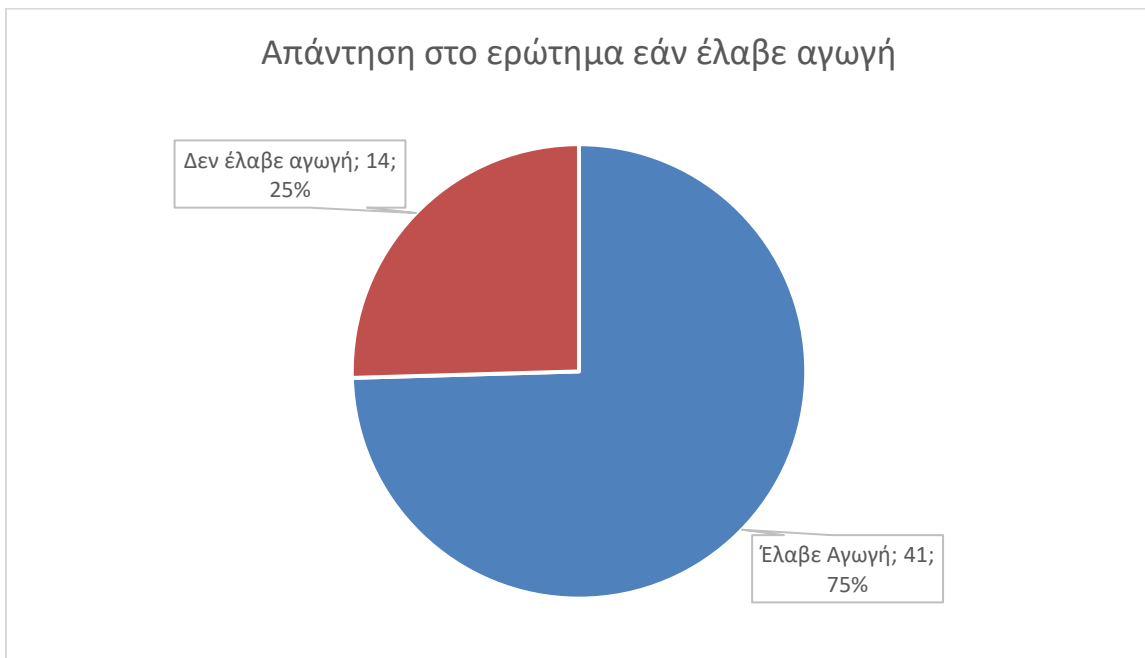
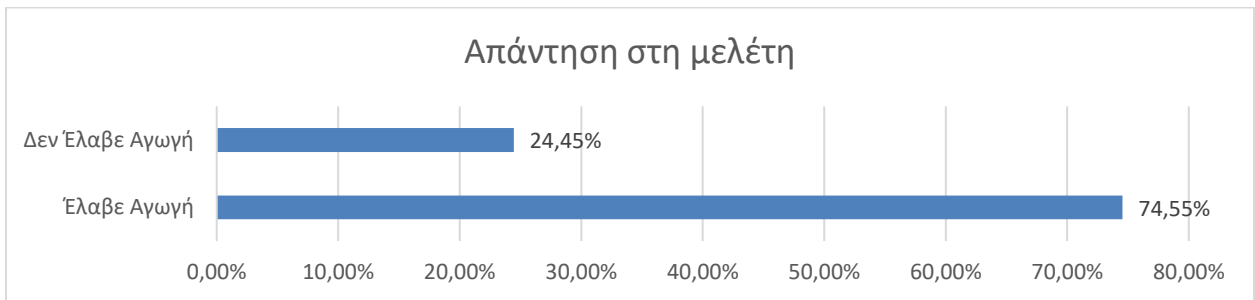


Από τις 56 γυναίκες που απάντησαν στο τηλεφώνημα, μία αρνήθηκε να απαντήσει στα ερωτήματα της έρευνας.

Οι 55 γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη δευτερεύουσα έρευνα απάντησαν σχετικά με το ερώτημα εάν έλαβαν αγωγή ή όχι:

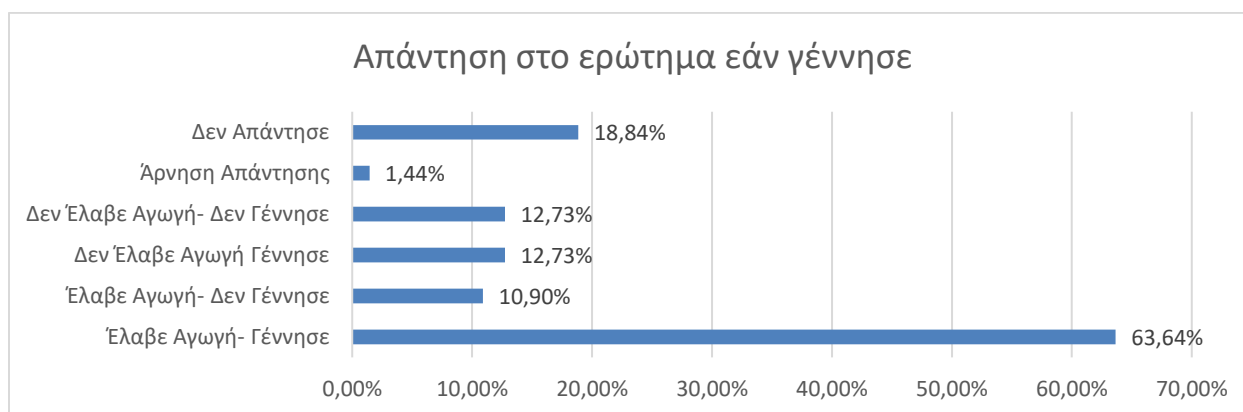
(πίνακας β.1.31)

Λήψη Αγωγής	N	Percentage
Έλαβε Αγωγή	41	74,55%
Δεν Έλαβε Αγωγή	14	24,45%
Σύνολο	55	100%



Οι 55 γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη δευτερεύουσα έρευνα απάντησαν σχετικά με το ερώτημα εάν γέννησαν μετά τη λήψη ή όχι αγωγής: (πίνακας β.1.32)

Απάντηση στο ερώτημα εάν γέννησε	N	Percentage
Έλαβε Αγωγή- Γέννησε	35	63,64%
Έλαβε Αγωγή- Δεν Γέννησε	6	10,90%
Δεν Έλαβε Αγωγή Γέννησε	7	12,73%
Δεν Έλαβε Αγωγή- Δεν Γέννησε	7	12,73%
Σύνολο	55	100%



Συνολικά οι 69 γυναίκες με το εύρημα της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υστεροσκόπηση και οι απαντήσεις τους καταγράφονται παρακάτω: (πίνακας β.1.33)

Ανταπόκριση/ Απάντηση στο τηλεφώνημα	N	%
Έλαβε αγωγή και Επιτυχής Κύηση	35	50.7%
Έλαβε αγωγή και Ανεπιτυχής Κύηση	6	8.7%
Δεν έλαβε αγωγή και Επιτυχής Κύηση	7	10.1%
Δεν έλαβε αγωγή και Ανεπιτυχής Κύηση	7	10.1%
Άρνηση Απάντησης στη μελέτη	1	1.4%
Δεν Απάντησε στο τηλεφώνημα	13	18.8%

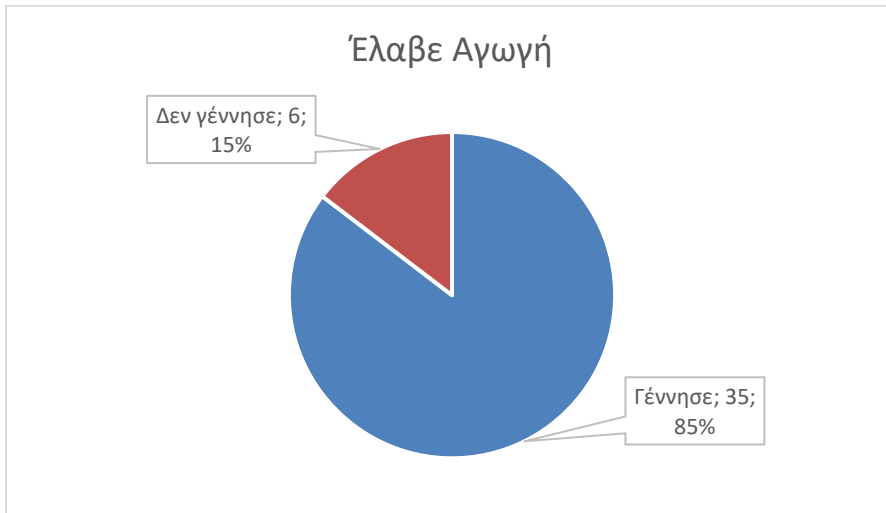
Σύνολο

69

100%

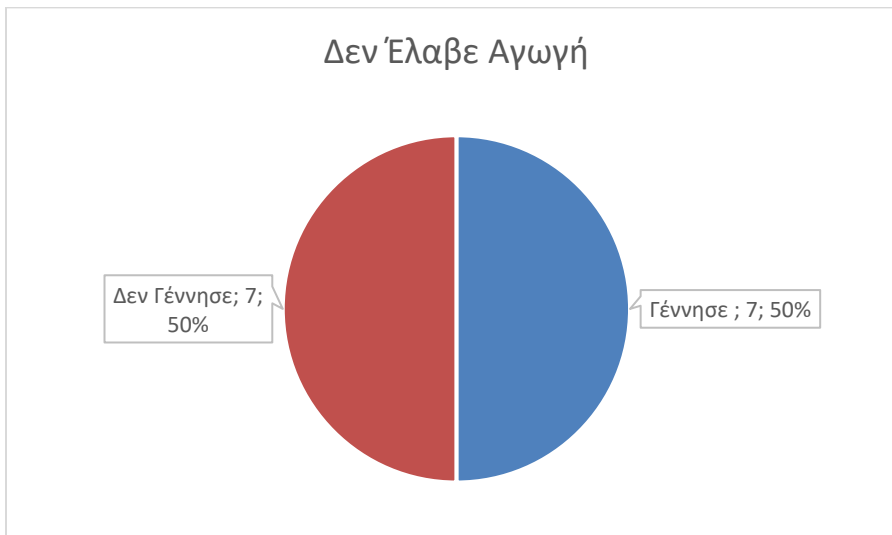
Από τις 41 γυναίκες με το εύρημα της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υστεροσκόπηση και οι οποίες έλαβαν αγωγή, οι 35 (85%) είχαν επιτυχή επόμενη κύηση.

Έλαβαν αγωγή – Γέννησαν ή δεν γέννησαν



Από τις 14 γυναίκες με το εύρημα της χρόνιας ενδομητρίτιδας στην υστεροσκόπηση και οι οποίες δεν έλαβαν αγωγή, μόνο οι μισές (50%) κατάφεραν να γεννήσουν στην επόμενη κύηση.

Δεν έλαβαν αγωγή – Γέννησαν ή δεν γέννησαν



Συγκεντρωτικά, επιτυχή επόμενη κύηση είχε το 85% όσων γυναικών έλαβαν αγωγή και μόνο το 50% όσων δεν έλαβαν αγωγή.

Αποτελέσματα

**Προοπτική συγκριτική μελέτη
παρατήρησης και καταγραφής της
αποδοχής της υστεροσκοπήσης στις
γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές**

Πληθυσμός και ομάδες μελέτης

Συνολικά 118 ασθενείς κλήθηκαν να απαντήσουν ορισμένα ερωτηματολόγια προκειμένου να καταγραφεί το ψυχολογικό τους προφίλ και η άποψη τους σχετικά με την υστεροσκόπηση πριν και μετά την επέμβαση. Οι ασθενείς χωρίζονται στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα. Η πειραματική ομάδα περιέχει τους ασθενείς με ένδειξη υστεροσκόπησης «Καθ' έξιν αποβολές» ενώ η ομάδα ελέγχου περιέχει όλες τις υπόλοιπες ασθενείς. Η πειραματική ομάδα περιέχει 29 ασθενείς και η ομάδα ελέγχου περιέχει 89 ασθενείς.

Δημογραφικά στοιχεία των δύο ομάδων

(πίνακας β.2.1)

Descriptives					
	Dataset		Statistic	Std. Error	
Ηλικία	Ομάδα Ελέγχου	Mean	38,9101	,79188	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	37,3364	
			Upper Bound	40,4838	
		Median	40,0000		
		Variance	55,810		
		Std. Deviation	7,47061		
		Minimum	20,00		
		Maximum	49,00		
	Πειραματική Ομάδα	Mean	34,6552	,92219	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	32,7662	
			Upper Bound	36,5442	
		Median	34,0000		
		Variance	24,663		
		Std. Deviation	4,96614		
Minimum		24,00			
Maximum		46,00			

πίνακας β.2.2	Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Διάμεσος Πρώτης Ημέρας Τελευταίας Εμμηνορρυσίας	11	11
Διάμεσος Ηλικίας Έναρξης Εμμηνορρυσίας	13	13
Διάμεσος Συχνότητας Εμμηνορρυσίας	27	29
Διάμεσος Διάρκειας Εμμηνορρυσίας	5	5

πίνακας β.2.3	Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Διάμεσος Αριθμός Κυήσεων	1	3
Διάμεσος Αριθμός Φυσιολογικών Τοκετών	2	-
Διάμεσος Αριθμός Καισαρικών Τομών	2	-
Διάμεσος Αριθμός Αποβολών	-	2
Διάμεσος Αριθμός Εκτρώσεων	1	1

πίνακας β.2.4		Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Σεξουαλικά Ενεργή	Ναι	86	29
	Όχι	3	0

πίνακας β.2.5			Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Οικογενειακή Κατάσταση	Άγαμη		24	1
	Έγγαμη		61	27
	Διαζευγμένη		1	1
	Χήρα		3	0

πίνακας β.2.6		Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Εκπαίδευση	Απόφοιτη Δημοτικού	3	0
	Απόφοιτη Γυμνασίου	2	4
	Απόφοιτη Λυκείου	19	7
	Απόφοιτη ΙΕΚ	13	0
	Απόφοιτη ΤΕΙ	19	6
	Απόφοιτη ΑΕΙ	21	8
	Μεταπτυχιακό/ Διδακτορικό	12	4

πίνακας β.2.7		Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Επάγγελμα	Οικιακά	9	4
	Άνεργη	10	4
	Υπάλληλος	30	12
	Αυτοαπασχολούμενη	38	8
	Εργοδότης	2	1

πίνακας β.2.8		Ομάδα Ελέγχου	Πειραματική Ομάδα
Διαμονή	Χωριό	14	3
	Κωμόπολη	6	1
	Πόλη	67	25
	Άλλη Χώρα	2	0

Ερωτήσεις σχετικές με το ψυχολογικό προφίλ των δύο ομάδων

Σύγκριση μέσης τιμής σκορ στα HADS A και HADS D ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα (πίνακας β.2.9)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HADS A	Ομάδα Ελέγχου	89	5,1798	3,46266	,36704
	Πειραματική Ομάδα	29	8,1379	3,34583	,62131
HADS D	Ομάδα Ελέγχου	89	4,0562	3,04646	,32292
	Πειραματική Ομάδα	29	4,5172	2,55819	,47504

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ στο HADS A ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα απορρίπτεται ($p\text{-value}<0.01$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή στο σκορ HADS A στην ομάδα ελέγχου (mean=5.1798) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=8.1379).

Ωστόσο, σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ στο HADS D ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.464$). Επομένως, η μέση τιμή στο σκορ HADS D στην ομάδα ελέγχου (mean=4.0562) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική συγκριτικά με την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=4.5172).

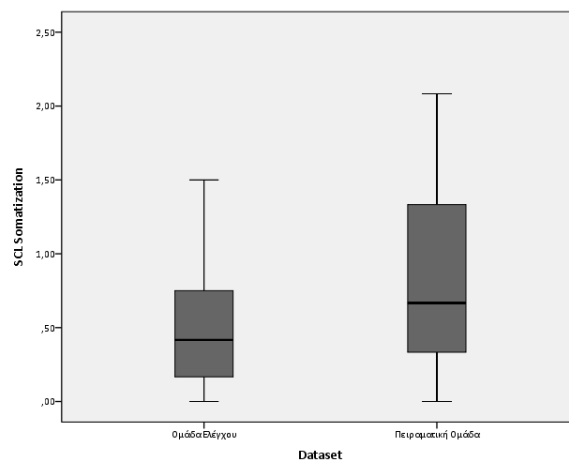
Σύγκριση μέσης τιμής σκορ της κλίμακας SCL-90 ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα

Somatization

Στην κατηγορία “Somatization” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 6 ακραίες τιμές (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 4, 25, 7, 35, 14, 59) στην ομάδα ελέγχου. Το πλήθος των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 89. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά. (πίνακας β.2.10)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Somatization	Ομάδα Ελέγχου	83	,4940	,39470	,04332
	Πειραματική Ομάδα	29	,8276	,56604	,10511

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Somatization” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.006$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Somatization” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=0.4940$) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=0.8276$).



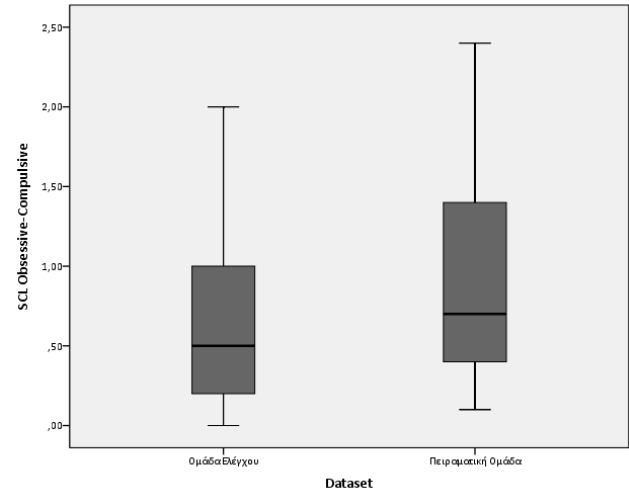
Obsessive-Compulsive

Στην κατηγορία “Obsessive-Compulsive” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 2 ακραίες τιμές (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 14, 35) στην ομάδα ελέγχου. Το πλήθος των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 89. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά.

(πίνακας β.2.11)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Obsessive-Compulsive	Ομάδα Ελέγχου	87	,6816	,55647	,05966
	Πειραματική Ομάδα	29	,8966	,62306	,11570

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Obsessive-Compulsive” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.083$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Obsessive-Compulsive” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=0.6816$) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=0.8966$).



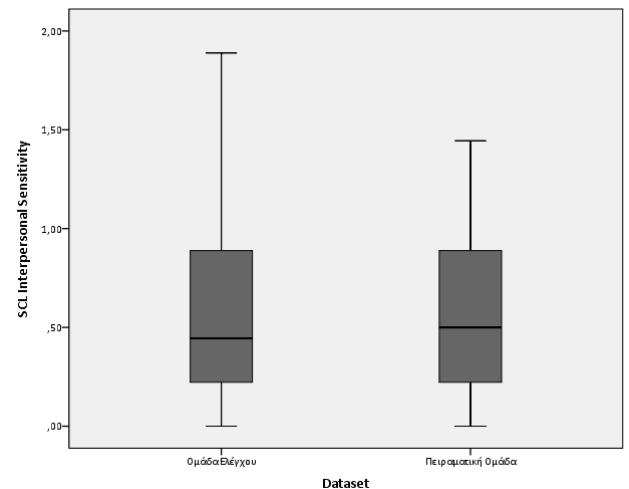
Interpersonal Sensitivity

Στην κατηγορία “Interpersonal Sensitivity” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 2 ακραίες τιμές, μία στην ομάδα ελέγχου (η παρατήρηση με αύξοντα αριθμό 4) και μία στην πειραματική ομάδα (η παρατήρηση με αύξοντα αριθμό 105). Το πλήθος των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 89, ενώ το πλήθος των ασθενών στην πειραματική ομάδα είναι 29. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων σε κάθε μια από τις δύο ομάδες, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά.

(πίνακας β.2.12)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL	Ομάδα Ελέγχου	88	,5619	,48134	,05131
Interpersonal Sensitivity	Πειραματική Ομάδα	28	,5913	,45467	,08592

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Interpersonal Sensitivity” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.770$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Interpersonal Sensitivity” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=0.5619$) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=0.5913$).



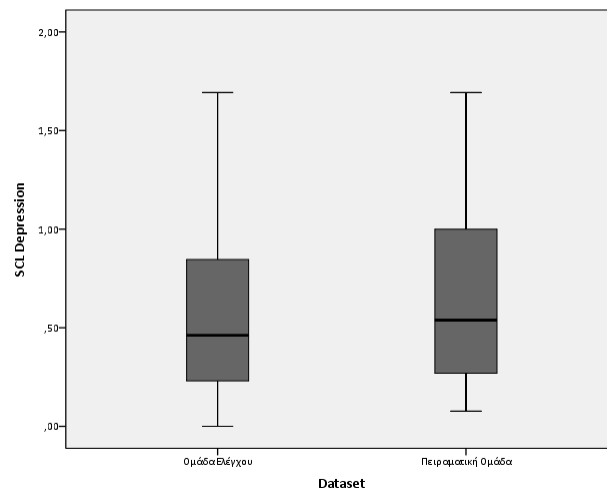
Depression

Στην κατηγορία “Depression” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 6 ακραίες τιμές, 4 στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 4, 14, 35, 43) και 2 στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 105, 107). Το πλήθος των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 89, ενώ το πλήθος των ασθενών στην πειραματική ομάδα είναι 29. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων σε κάθε μια από τις δύο ομάδες, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά.

(πίνακας β.2.13)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Depression	Ομάδα Ελέγχου	85	,5846	,46944	,05092
	Πειραματική Ομάδα	27	,6724	,45237	,08706

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Depression” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.389$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Depression” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=0.5846$) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=0.6724$).



Anxiety

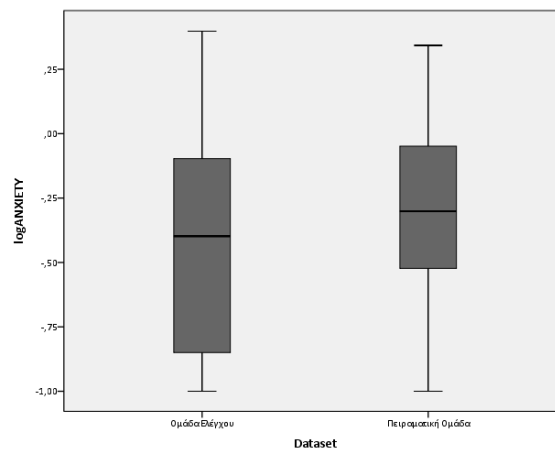
Στην κατηγορία “Anxiety” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 11 ακραίες τιμές, 9 στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 52, 9, 2, 64, 35, 4, 14, 41, 86) και 2 στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 105, 90). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της ομάδας ελέγχου, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου και το πρόβλημα των ακραίων τιμών επιλύεται. Έτσι συνεχίζουμε με παραμετρικό έλεγχο για τις μέσες τιμές δύο ανεξάρτητων δειγμάτων στα μετασχηματισμένα δεδομένα. (πίνακας β.2.14)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
logANXIETY	Ομάδα Ελέγχου	72	-,4373	,41188	,04854
	Πειραματική Ομάδα	28	-,2886	,35081	,06630

Από τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση

πως οι μέσες τιμές του λογαρίθμου των τιμών του “Anxiety” ανάμεσα σε πειραματική

ομάδα και ομάδα ελέγχου δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.095$). Παρατηρούμε ότι οι μέση τιμή του λογαρίθμου του “Anxiety” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=-0.4373$) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=-0.2886$). Τα αποτελέσματα του ελέγχου μπορούν να γενικευθούν για τα αρχικά δεδομένα.

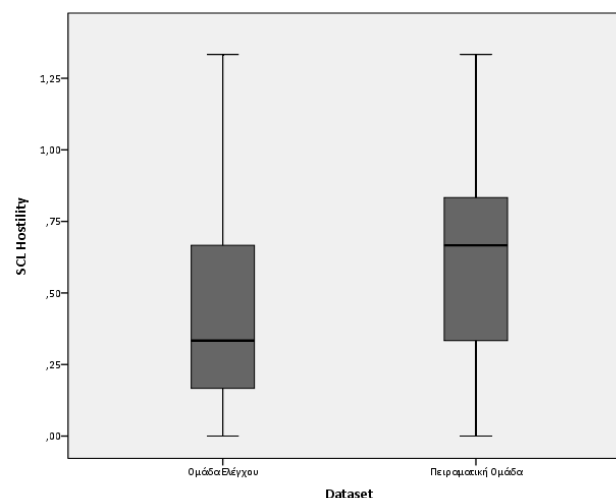


Hostility

Στην κατηγορία “Hostility” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 8 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 73, 9, 89, 35, 4, 16, 79, 50) και 1 ακραία τιμή στην πειραματική ομάδα (η παρατήρηση με αύξοντα αριθμό 105). Το πλήθος των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 89 και της πειραματικής ομάδας 29. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων της κάθε ομάδας, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά. (πίνακας β.2.15)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Hostility	Ομάδα Ελέγχου	81	,4259	,36893	,04099
	Πειραματική Ομάδα	28	,6012	,39110	,07391

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Hostility” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.035$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Hostility” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=0.4259$) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=0.6012$).



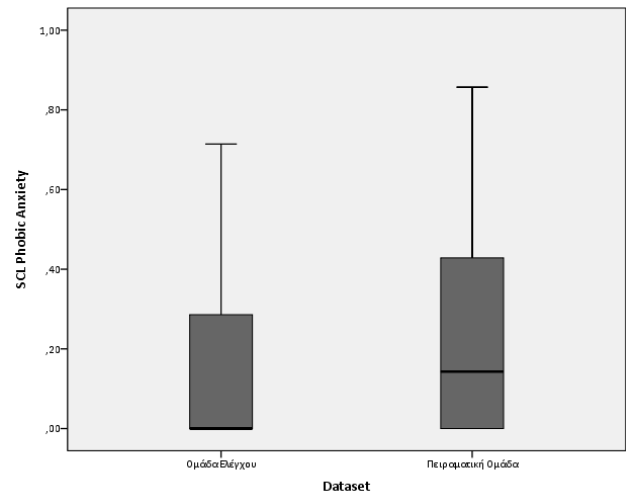
Phobic Anxiety

Στην κατηγορία “Phobic Anxiety” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 7 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 4, 63, 64, 2, 14, 86, 9) και 2 ακραίες τιμές

στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 96, 105). Το πλήθος των ασθενών στην ομάδα ελέγχου είναι 89 και της πειραματικής ομάδας 29. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων της κάθε ομάδας, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά. (πίνακας β.2.16)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Phobic Anxiety	Ομάδα Ελέγχου	82	,1603	,21224	,02344
	Πειραματική Ομάδα	27	,2381	,26579	,05115

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Phobic Anxiety” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται (p -value=0.124). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Phobic Anxiety” στην ομάδα ελέγχου (mean=0.1603) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.2381).



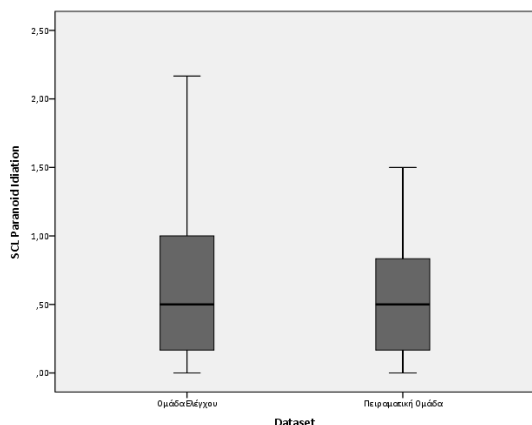
Paranoid Ideation

Στην κατηγορία “Paranoid Ideation” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκε 1 ακραία τιμή στην πειραματική ομάδα (η παρατήρηση με αύξοντα αριθμό 105). Το πλήθος των ασθενών στην πειραματική ομάδα 29. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του πλήθους των συνολικών παρατηρήσεων της πειραματικής ομάδας, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά. (πίνακας β.2.17)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Paranoid Ideation	Ομάδα Ελέγχου	89	,6442	,55116	,05842
	Πειραματική Ομάδα	28	,5476	,45555	,08609

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Paranoid Ideation” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται (p -value=0.402). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή

του “Paranoid Ideation” στην ομάδα ελέγχου (mean=0.6442) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.5476).



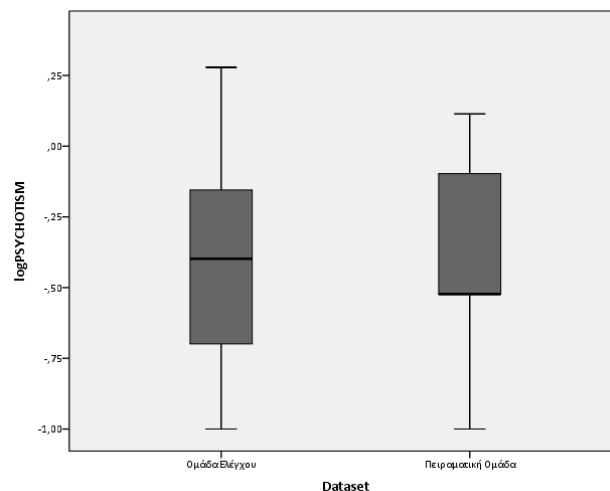
Psychotism

Στην κατηγορία “Psychotism” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 9 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 14, 9, 54, 2, 4, 73, 43, 33, 64. Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της ομάδας ελέγχου, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου και το πρόβλημα των ακραίων τιμών επιλύεται. Έτσι συνεχίζουμε με παραμετρικό έλεγχο για τις μέσες τιμές δύο ανεξάρτητων δειγμάτων στα μετασχηματισμένα δεδομένα.

(πίνακας β.2.18)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
log PSYCHOTISM	Ομάδα Ελέγχου	89	-,4458	,36012	,03817
	Πειραματική Ομάδα	29	-,4136	,34026	,06318

Από τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση πως οι μέσες τιμές του λογαρίθμου των τιμών του “Psychotism” ανάμεσα σε πειραματική ομάδα και ομάδα ελέγχου δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.673$). Παρατηρούμε ότι οι μέση τιμή του λογαρίθμου του “Psychotism” στην ομάδα ελέγχου (mean=-0.4458) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=-0.4136). Τα αποτελέσματα του ελέγχου μπορούν να γενικευθούν για τα αρχικά δεδομένα.



Appetite +

Στην κατηγορία “Appetite +” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 8 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 32, 50, 43, 49, 4, 5, 14, 36) και 5 ακραίες τιμές στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 101, 96, 95, 114, 105). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της ομάδας ελέγχου, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου. Ωστόσο ο μετασχηματισμός του λογαρίθμου δεν επιλύει το πρόβλημα και συνεχίζουν να υπάρχουν ακραίες παρατηρήσεις οι οποίες ξεπερνούν σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων σε κάθε ομάδα. Επομένως, συνεχίζουμε την ανάλυση μη παραμετρικά.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of SCL Appetite + are independent the same across categories of Dataset.	Samples Median Test	,244	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Η διάμεσος της μεταβλητής “Appetite +” στην ομάδα ελέγχου είναι 0, όπως 0 είναι και στην πειραματική ομάδα. Σύμφωνα με τον Median Test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση πως η διάμεσος της “Appetite +” στην ομάδα ελέγχου δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την διάμεσο της πειραματικής ομάδας δεν απορρίπτεται (p -value=0.244)

Appetite -

Στην κατηγορία “Appetite -” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 3 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 73, 67, 53) και 4 ακραίες τιμές στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 91, 106, 90, 95). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της ομάδας ελέγχου, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου. Ωστόσο ο μετασχηματισμός του λογαρίθμου δεν επιλύει το πρόβλημα και συνεχίζουν να υπάρχουν ακραίες παρατηρήσεις οι οποίες ξεπερνούν σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων σε κάθε ομάδα. Επομένως, συνεχίζουμε την ανάλυση μη παραμετρικά.

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of SCL Appetite - are independent the same across categories of Dataset.	Samples Median Test	,853	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

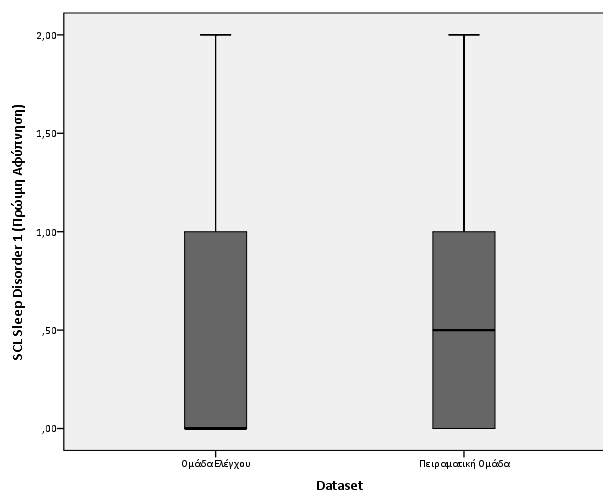
Η διάμεσος της μεταβλητής “Appetite -” στην ομάδα ελέγχου είναι 1, όπως 1 είναι και στην πειραματική ομάδα. Σύμφωνα με τον Median Test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση πως η διάμεσος της “Appetite -” στην ομάδα ελέγχου δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την διάμεσο της πειραματικής ομάδας δεν απορρίπτεται (p -value=0.853).

Sleep Disorder I (Πρώιμη Αφύπνιση)

Στην κατηγορία “Sleep Disorder I” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 5 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 79, 14, 35, 47, 62) και 1 ακραία παρατήρηση στην πειραματική ομάδα (η παρατήρηση με αύξοντα αριθμό 95). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της κάθε ομάδας, εξαιρούμε τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά. (πίνακας β.2.19)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
SCL Sleep Disorder 1 (Πρώιμη Αφύπνιση)	Ομάδα Ελέγχου	84	,3333	,58769	,06412
	Πειραματική Ομάδα	28	,7143	,80999	,15307

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα η μηδενική υπόθεση ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του “Sleep Disorder I” ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα απορρίπτεται (p-value=0.027). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή του “Sleep Disorder I” στην ομάδα ελέγχου (mean=0.3333) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.7143).



Sleep Disorder II (Δυσκολία Επέλευσης)

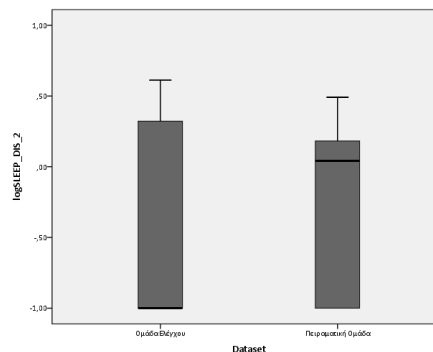
Στην κατηγορία “Sleep Disorder II” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 4 ακραίες τιμές στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 92, 112, 93, 103). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της πειραματικής ομάδας, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου και το πρόβλημα των ακραίων τιμών επιλύεται. Έτσι συνεχίζουμε με παραμετρικό έλεγχο για τις μέσες τιμές δύο ανεξάρτητων δειγμάτων στα μετασχηματισμένα δεδομένα. (πίνακας β.2.20)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
logSLEEP_DIS_2	Ομάδα Ελέγχου	84	-,4288	,67674	,07384
	Πειραματική Ομάδα	28	-,2734	,61470	,11617

Από τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση πως οι μέσες τιμές του λογαρίθμου των τιμών του “Sleep Disorder II” ανάμεσα σε πειραματική ομάδα και ομάδα ελέγχου δεν

διαφέρουν στατιστικά σημαντικά δεν απορρίπτεται (p-value=0.264). Παρατηρούμε ότι οι μέση τιμή του λογαρίθμου του “Sleep Disorder II” στην ομάδα ελέγχου (mean=-0.4288) δεν είναι

στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=-0.2734). Τα αποτελέσματα του ελέγχου μπορούν να γενικευθούν για τα αρχικά δεδομένα.



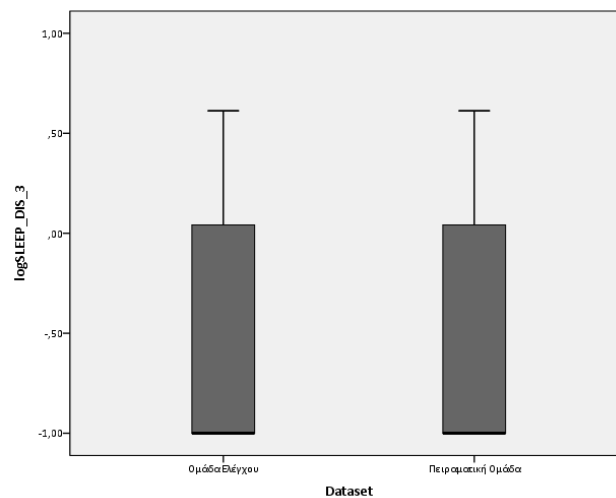
Sleep Disorder III (Ανήσυχος ύπνος)

Στην κατηγορία “Sleep Disorder III” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 4 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 25, 47, 45, 35) και 4 ακραίες τιμές στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 111, 96, 118, 104). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της πειραματικής ομάδας, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου και το πρόβλημα των ακραίων τιμών επιλύεται. Έτσι συνεχίζουμε με παραμετρικό έλεγχο για τις μέσες τιμές δύο ανεξάρτητων δειγμάτων στα μετασχηματισμένα δεδομένα. (πίνακας β.2.21)

Group Statistics

	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
logSLEEP_DIS_3	Ομάδα Ελέγχου	89	-0,5720	,57187	,06062
	Πειραματική Ομάδα	29	-0,4379	,65086	,12086

Από τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση πως οι μέσες τιμές του λογαρίθμου των τιμών του “Sleep Disorder III” ανάμεσα σε πειραματική ομάδα και ομάδα ελέγχου δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά δεν απορρίπτεται (p-value=0.327). Παρατηρούμε ότι οι μέση τιμή του λογαρίθμου του “Sleep Disorder III” στην ομάδα ελέγχου (mean=-0.5720) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=-0.4379). Τα αποτελέσματα του ελέγχου μπορούν να γενικευθούν για τα αρχικά δεδομένα.



Thoughts of Death

Στην κατηγορία “Sleep Disorder III” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 13 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 80, 58, 59, 87, 23, 69, 4, 35, 86, 60, 14, 64, 5) και 2 ακραίες τιμές στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 111, 107). Εφόσον το πλήθος των ακραίων τιμών ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της πειραματικής ομάδας, μετασχηματίζουμε τα δεδομένα με τον μετασχηματισμό του λογαρίθμου, Ωστόσο, ο μετασχηματισμός του λογαρίθμου δεν επιλύει το πρόβλημα και συνεχίζουν να υπάρχουν ακραίες τιμές στα δεδομένα οι οποίες ξεπερνούν σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της ομάδας ελέγχου. Έτσι, συνεχίζουμε την ανάλυση μη παραμετρικά.

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The medians of Thoughts of Death are the same across categories of Dataset.	Independent-Median Test	,239	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

Η διάμεσος της μεταβλητής “Thoughts of Death” στην ομάδα ελέγχου είναι 0, όπως 0 είναι και στην πειραματική ομάδα. Σύμφωνα με το Median Test η μηδενική υπόθεση ότι οι διάμεσοι της μεταβλητής “Thoughts of Death” είναι ίδια ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται (p-value=0.239).

Guilt

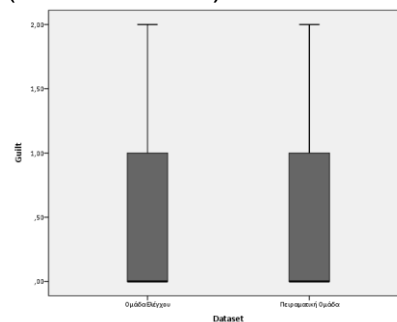
Στην κατηγορία “Guilt” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 7 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 52, 78, 54, 43, 67, 21,9) και 2 ακραίες παρατηρήσεις στην πειραματική ομάδα (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 105, 107). Εφόσον το πλήθος των ακραίων παρατηρήσεων δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων κάθε ομάδας, εξαιρούμε αυτές τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά. (πίνακας β.2.22)

Group Statistics

	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Guilt	Ομάδα Ελέγχου	82	,3171	,54156	,05981
	Πειραματική Ομάδα	27	,4074	,63605	,12241

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα, η μηδενική υπόθεση ότι η μέση τιμή της “Guilt” δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται (p-value=0.474). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή της “Guilt” στην ομάδα ελέγχου (mean=0.3171) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την

μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.4074).



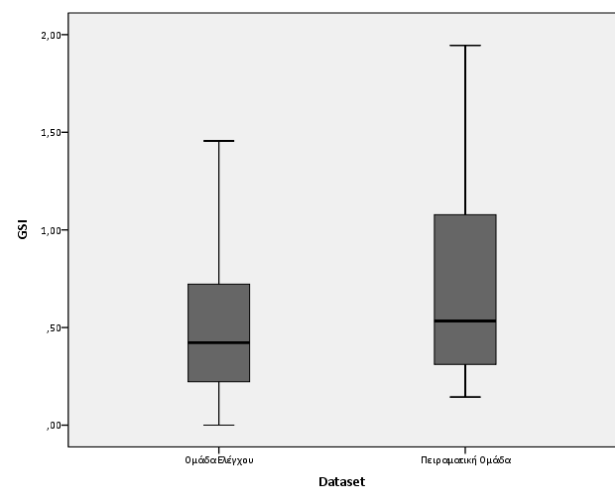
GSI

Στην κατηγορία “GSI” του ερωτηματολογίου SCL-90 βρέθηκαν 3 ακραίες τιμές στην ομάδα ελέγχου (οι παρατηρήσεις με αύξοντα αριθμό 35, 4, 14). Εφόσον το πλήθος των ακραίων παρατηρήσεων δεν ξεπερνά σε ποσοστό το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων της ομάδας ελέγχου, εξαιρούμε αυτές τις ακραίες τιμές και συνεχίζουμε την ανάλυση παραμετρικά.

(πίνακας β.2.23)

Group Statistics					
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
GSI	Ομάδα Ελέγχου	86	,5074	,35537	,03832
	Πειραματική Ομάδα	29	,6774	,46396	,08616

Σύμφωνα με τον έλεγχο t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα, η μηδενική υπόθεση ότι η μέση τιμή της “GSI” δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και την πειραματική ομάδα δεν απορρίπτεται ($p\text{-value}=0.079$). Παρατηρούμε ότι η μέση τιμή της “GSI” στην ομάδα ελέγχου ($\text{mean}=0.5074$) δεν είναι στατιστικά σημαντικά διαφορετική από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας ($\text{mean}=0.6774$).



Συνολικά, με βάση τις κλίμακες HADS (A+D) και SCL-90, αναδεικνύονται στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ της πειραματικής ομάδας (καθ' έξιν αποβολές) και της ομάδας ελέγχου (υπόλοιπες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστεροσκοπήση).

- Η μέση τιμή στο σκορ HADS A στην ομάδα ελέγχου (mean=5.1798) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=8.1379). Το μέσο σκορ των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές κατατάσσεται στην κατηγορία της οριακής παθολογίας και διαφέρει στατιστικά σημαντικά από το μέσο σκορ των υπόλοιπων γυναικών, το οποίο κατατάσσεται στην κατηγορία των φυσιολογικών.
- Η μέση τιμή του "Somatization" στην ομάδα ελέγχου (mean=0.4940) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.8276). Η ομάδα των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές εμφανίζουν μία στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στη σωματοποίηση των αισθημάτων τους συγκριτικά με την ομάδα των υπόλοιπων γυναικών της μελέτης.
- Η μέση τιμή του "Hostility" στην ομάδα ελέγχου (mean=0.4259) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.6012). Οι γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές εμφανίζουν μία στατιστικά σημαντικότερη στάση εχθρικότητας συγκριτικά με τις υπόλοιπες γυναίκες της μελέτης.
- Η μέση τιμή του "Sleep Disorder I" (πρώιμη αφύπνιση) στην ομάδα ελέγχου (mean=0.3333) είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την μέση τιμή της πειραματικής ομάδας (mean=0.7143). Η ομάδα των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές εμφανίζει στατιστικώς σημαντικά συχνότερα διαταραχές πρώιμης αφύπνισης συγκριτικά με την ομάδα των υπόλοιπων γυναικών της μελέτης.

Ερωτήσεις πριν από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης

- Γνωρίζετε την πάθηση σας; (πίνακας β.2.24)

			Γνώση της Πάθησης		Total
			Όχι	Ναι	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	32	57	89
		Expected Count	33,9	55,1	89,0
		% within Dataset	36,0%	64,0%	100,0%
		% within Γνώση της Πάθησης	71,1%	78,1%	75,4%
		Adjusted Residual	-,9	,9	
	Πειραματική Ομάδα	Count	13	16	29
		Expected Count	11,1	17,9	29,0
		% within Dataset	44,8%	55,2%	100,0%
		% within Γνώση της Πάθησης	28,9%	21,9%	24,6%
		Adjusted Residual	,9	-,9	
Total		Count	45	73	118
		Expected Count	45,0	73,0	118,0
		% within Dataset	38,1%	61,9%	100,0%
		% within Γνώση της Πάθησης	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,509).

- Γνωρίζετε την αιτία της πάθησης σας; (πίνακας β.2.25)

			Αιτία της Πάθησης		Total
			Όχι	Ναι	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	47	10	57
		Expected Count	45,3	11,7	57,0
		% within Dataset	82,5%	17,5%	100,0%
		% within Αιτία της Πάθησης	81,0%	66,7%	78,1%
		Adjusted Residual	1,2	-1,2	
	Πειραματική Ομάδα	Count	11	5	16
		Expected Count	12,7	3,3	16,0
		% within Dataset	68,8%	31,3%	100,0%
		% within Αιτία της Πάθησης	19,0%	33,3%	21,9%
		Adjusted Residual	-1,2	1,2	
Total		Count	58	15	73
		Expected Count	58,0	15,0	73,0
		% within Dataset	79,5%	20,5%	100,0%
		% within Αιτία της Πάθησης	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,295).

- Πόσο επώδυνη θεωρείται ότι θα είναι η υστεροσκόπηση; (πίνακας β.2.26)

Dataset * Πόσο επώδυνη θεωρείτε ότι είναι η υστεροσκόπηση; Crosstabulation								
			Πόσο επώδυνη θεωρείτε ότι είναι η υστεροσκόπηση;					
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	11	33	32	10	3	89
		Expected Count	9,1	30,9	34,7	9,8	4,5	89,0
		% within Dataset	12,4%	37,1%	36,0%	11,2%	3,4%	100,0%
		% within Πόσο επώδυνη θεωρείτε ότι είναι η υστεροσκόπηση;	91,7%	80,5%	69,6%	76,9%	50,0%	75,4%
		Adjusted Residual	1,4	,9	-1,2	,1	-1,5	
	Πειραματική Ομάδα	Count	1	8	14	3	3	29
		Expected Count	2,9	10,1	11,3	3,2	1,5	29,0
		% within Dataset	3,4%	27,6%	48,3%	10,3%	10,3%	100,0%
		% within Πόσο επώδυνη θεωρείτε ότι είναι η υστεροσκόπηση;	8,3%	19,5%	30,4%	23,1%	50,0%	24,6%
		Adjusted Residual	-1,4	-,9	1,2	-,1	1,5	
Total	Count	12	41	46	13	6	118	
	Expected Count	12,0	41,0	46,0	13,0	6,0	118,0	
	% within Dataset	10,2%	34,7%	39,0%	11,0%	5,1%	100,0%	
	% within Πόσο επώδυνη θεωρείτε ότι είναι η υστεροσκόπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual							

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,264).

- Πόσο θεωρείτε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση; (πίνακας β.2.27)

Dataset * Πόσο πιστεύετε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση; Crosstabulation								
			Πόσο πιστεύετε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση;					
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	7	39	36	6	1	89
		Expected Count	9,1	36,2	37,7	5,3	,8	89,0
		% within Dataset	7,9%	43,8%	40,4%	6,7%	1,1%	100,0%
		% within Πόσο πιστεύετε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση;	58,3%	81,3%	72,0%	85,7%	100,0%	75,4%
		Adjusted Residual	-1,5	1,2	-,7	,7	,6	
	Πειραματική Ομάδα	Count	5	9	14	1	0	29
		Expected Count	2,9	11,8	12,3	1,7	,2	29,0
		% within Dataset	17,2%	31,0%	48,3%	3,4%	0,0%	100,0%
		% within Πόσο πιστεύετε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση;	41,7%	18,8%	28,0%	14,3%	0,0%	24,6%
		Adjusted Residual	1,5	-1,2	,7	-,7	-,6	
Total	Count	12	48	50	7	1	118	
	Expected Count	12,0	48,0	50,0	7,0	1,0	118,0	
	% within Dataset	10,2%	40,7%	42,4%	5,9%	0,8%	100,0%	
	% within Πόσο πιστεύετε ότι θα διαρκέσει η υστεροσκόπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual							

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,432).

- Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή από την υστεροσκόπηση;

Dataset * Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή στην υστεροσκόπηση; Crosstabulation							
(πίνακας β.2.28)			Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή στην υστεροσκόπηση;				Total
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	56	24	7	2	89
		Expected Count	51,3	27,2	9,1	1,5	89,0
		% within Dataset	62,9%	27,0%	7,9%	2,2%	100,0%
		% within Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή στην υστεροσκόπηση;	82,4%	66,7%	58,3%	100,0%	75,4%
		Adjusted Residual	2,0	-1,5	-1,5	,8	
	Πειραματική Ομάδα	Count	12	12	5	0	29
		Expected Count	16,7	8,8	2,9	,5	29,0
		% within Dataset	41,4%	41,4%	17,2%	0,0%	100,0%
		% within Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή στην υστεροσκόπηση;	17,6%	33,3%	41,7%	0,0%	24,6%
		Adjusted Residual	-2,0	1,5	1,5	-,8	
Total	Count	68	36	12	2	118	
	Expected Count	68,0	36,0	12,0	2,0	118,0	
	% within Dataset	57,6%	30,5%	10,2%	1,7%	100,0%	
	% within Πόσο πιθανό θεωρείτε να υπάρξει κάποια επιπλοκή στην υστεροσκόπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,107).

- Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησης σας από την υστεροσκόπηση; (πίνακας β.2.29)

Dataset * Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησης από την υστεροσκόπηση; Crosstabulation			Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησης από την υστεροσκόπηση;					Total
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	0	7	13	45	24	89
		Expected Count	,8	8,3	18,1	40,7	21,1	89,0
		% within Dataset	0,0%	7,9%	14,6%	50,6%	27,0%	100,0%
		% within Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησης από την υστεροσκόπηση;	0,0%	63,6%	54,2%	83,3%	85,7%	75,4%
		Adjusted Residual	-1,8	-1,0	-2,7	1,8	1,4	
	Πειραματική Ομάδα	Count	1	4	11	9	4	29
		Expected Count	,2	2,7	5,9	13,3	6,9	29,0
		% within Dataset	3,4%	13,8%	37,9%	31,0%	13,8%	100,0%
		% within Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησης από την υστεροσκόπηση;	100,0%	36,4%	45,8%	16,7%	14,3%	24,6%
		Adjusted Residual	1,8	1,0	2,7	-1,8	-1,4	
Total	Count	1	11	24	54	28	118	
	Expected Count	1,0	11,0	24,0	54,0	28,0	118,0	
	% within Dataset	0,8%	9,3%	20,3%	45,8%	23,7%	100,0%	
	% within Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησης από την υστεροσκόπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual							

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην πειραματική ομάδα ή στην ομάδα ελέγχου (p -value=0.01). Πιο συγκεκριμένα, το 14,6% των ασθενών της ομάδας ελέγχου απάντησε «Μέτρια», ενώ το ποσοστό της πειραματικής ομάδα που απάντησε «Μέτρια» στην ίδια ερώτηση είναι 37,9%.

- Πόσο πιθανή θεωρείτε ότι είναι η θεραπεία της πάθησης σας μέσα από την υστεροσκοπηση; (πίνακας β.2.30)

Dataset * Πόσο πιθανή πιστεύετε ότι είναι η θεραπεία της πάθησης από την υστεροσκοπηση;			Πόσο πιθανή πιστεύετε ότι είναι η θεραπεία της πάθησης από την υστεροσκοπηση;					
Crosstabulation			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	4	4	17	44	20	89
		Expected Count	5,3	6,0	19,6	40,7	17,3	89,0
		% within Dataset	4,5%	4,5%	19,1%	49,4%	22,5%	100,0%
		% within Πόσο πιθανή πιστεύετε ότι είναι η θεραπεία της πάθησης από την υστεροσκοπηση;	57,1%	50,0%	65,4%	81,5%	87,0%	75,4%
		Adjusted Residual	-1,2	-1,7	-1,3	1,4	1,4	
	Πειραματική Ομάδα	Count	3	4	9	10	3	29
		Expected Count	1,7	2,0	6,4	13,3	5,7	29,0
		% within Dataset	10,3%	13,8%	31,0%	34,5%	10,3%	100,0%
		% within Πόσο πιθανή πιστεύετε ότι είναι η θεραπεία της πάθησης από την υστεροσκοπηση;	42,9%	50,0%	34,6%	18,5%	13,0%	24,6%
		Adjusted Residual	1,2	1,7	1,3	-1,4	-1,4	
Total		Count	7	8	26	54	23	118
		Expected Count	7,0	8,0	26,0	54,0	23,0	118,0
		% within Dataset	5,9%	6,8%	22,0%	45,8%	19,5%	100,0%
		% within Πόσο πιθανή πιστεύετε ότι είναι η θεραπεία της πάθησης από την υστεροσκοπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,085).

Συγκεντρωτικά:

Οι απαντήσεις των ασθενών στο ερωτηματολόγιο που τους δόθηκε πριν την υστεροσκόπηση δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά.

Εξαίρεση αποτελεί η ερώτηση «Πόσο πιθανό θεωρείτε ότι θα τεθεί η διάγνωση της πάθησής σας από την υστεροσκόπηση» στην οποία ενώ μόνο το 14,6% των ασθενών της ομάδας ελέγχου απάντησε «Μέτρια», στην πειραματική ομάδα την ίδια απάντηση έδωσε το 37,9%.

Συνολικά μόνο το 22,5% της ομάδας ελέγχου απάντησε από καθόλου έως μέτρια, ενώ περισσότερες από τις μισές γυναίκες της πειραματικής ομάδας (55,5%) απάντησαν ότι ήταν από καθόλου έως μέτρια πιθανό να τεθεί η διάγνωση της πάθησής τους από την υστεροσκόπηση. Αντίστροφα, μόλις το 44,5% των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές αλλά το 77,5% των υπόλοιπων γυναικών θεωρούσαν πιθανή τη διάγνωση της πάθησής τους από την υστεροσκόπηση.

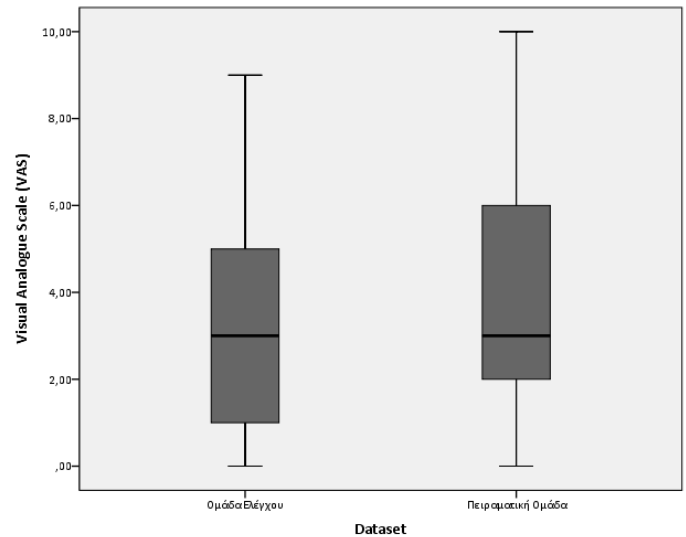
Ερωτήσεις μετά από την πραγματοποίηση της υστεροσκόπησης

Άλγος – VAS

(πίνακας β.2.31)

Group Statistics						
	Dataset	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	
Visual Analogue Scale (VAS)	Ομάδα Ελέγχου	89	3,3034	2,92095	,30962	
	Πειραματική Ομάδα	29	3,9655	3,01760	,56035	

Σύμφωνα με το t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα προκύπτει ότι η μηδενική υπόθεση πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του VAS ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και στην πειραματική ομάδα δεν μπορεί να απορριφθεί ($p\text{-value}=0.295$). Οι απάντηση στην ερώτηση «Πόσο έντονος ήταν ο πόνος κατά την υστεροσκόπηση;» δόθηκε από μια κλίμακα από το 0 έως το 10, όπου 0 σημαίνει «καθόλου πόνος» και 10 σημαίνει «πολύ μεγάλος πόνος». **Τόσο η μέση τιμή της απάντησης της ομάδας ελέγχου όσο και της πειραματικής ομάδας είναι ανάμεσα στο 3 και στο 4 που σημαίνει ότι και οι δύο ομάδες βίωσαν μικρό ή ίσως μέτριο πόνο.**



- Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης-δυσφορίας κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.32)

Dataset * Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης; Crosstabulation

		Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;					Total	
		Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ		
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	30	24	23	7	5	89
		Expected Count	29,4	25,6	20,4	9,1	4,5	89,0
		% within Dataset	33,7%	27,0%	25,8%	7,9%	5,6%	100,0%
		% within Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;	76,9%	70,6%	85,2%	58,3%	83,3%	75,4%
		Adjusted Residual	,3	-,8	1,3	-1,5	,5	
	Πειραματική Ομάδα	Count	9	10	4	5	1	29
		Expected Count	9,6	8,4	6,6	2,9	1,5	29,0
		% within Dataset	31,0%	34,5%	13,8%	17,2%	3,4%	100,0%
		% within Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;	23,1%	29,4%	14,8%	41,7%	16,7%	24,6%
		Adjusted Residual	-,3	,8	-1,3	1,5	-,5	
Total	Count	39	34	27	12	6	118	
	Expected Count	39,0	34,0	27,0	12,0	6,0	118,0	
	% within Dataset	33,1%	28,8%	22,9%	10,2%	5,1%	100,0%	
	% within Πόσο δυσάρεστο θεωρείτε ότι ήταν το αίσθημα τάσης κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual							

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,412).

- Πιστεύετε ότι χρειάζεται κάποιου είδους αναλγητικό φάρμακο μετά την υστεροσκοπηση; (πίνακας β.2.33)

		Πιστεύετε ότι χρειάζεται αναλγητικό φάρμακο μετά την υστεροσκοπηση;					Total	
		Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ		
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	70	14	3	1	1	89
		Expected Count	70,1	13,6	3,8	,8	,8	89,0
		% within Dataset	78,7%	15,7%	3,4%	1,1%	1,1%	100,0%
		% within Πιστεύετε ότι χρειάζεται αναλγητικό φάρμακο μετά την υστεροσκοπηση;	75,3%	77,8%	60,0%	100,0%	100,0%	75,4%
		Adjusted Residual	-,1	,3	-,8	,6	,6	
	Πειραματική Ομάδα	Count	23	4	2	0	0	29
		Expected Count	22,9	4,4	1,2	,2	,2	29,0
		% within Dataset	79,3%	13,8%	6,9%	0,0%	0,0%	100,0%
		% within Πιστεύετε ότι χρειάζεται αναλγητικό φάρμακο μετά την υστεροσκοπηση;	24,7%	22,2%	40,0%	0,0%	0,0%	24,6%
		Adjusted Residual	,1	-,3	,8	-,6	-,6	
Total		Count	93	18	5	1	1	118
		Expected Count	93,0	18,0	5,0	1,0	1,0	118,0
		% within Dataset	78,8%	15,3%	4,2%	0,8%	0,8%	100,0%
		% within Πιστεύετε ότι χρειάζεται αναλγητικό φάρμακο μετά την υστεροσκοπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,853).

Ερωτηματολόγιο Ικανοποίησης

- Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας; (πίνακας β.2.34)

Dataset * Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας; Crosstabulation		Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας;					
			Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	0	2	37	50	89
		Expected Count	,8	5,3	35,4	47,5	89,0
		% within Dataset	0,0%	2,2%	41,6%	56,2%	100,0%
		% within Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας;	0,0%	28,6%	78,7%	79,4%	75,4%
		Adjusted Residual	-1,8	-3,0	,7	1,1	
	Πειραματική Ομάδα	Count	1	5	10	13	29
		Expected Count	,2	1,7	11,6	15,5	29,0
		% within Dataset	3,4%	17,2%	34,5%	44,8%	100,0%
		% within Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας;	100,0%	71,4%	21,3%	20,6%	24,6%
		Adjusted Residual	1,8	3,0	-,7	-1,1	
Total		Count	1	7	47	63	118
		Expected Count	1,0	7,0	47,0	63,0	118,0
		% within Dataset	0,8%	5,9%	39,8%	53,4%	100,0%
		% within Πόσο ικανοποιημένη είστε με την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησής σας;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις που δόθηκαν στην παραπάνω ερώτηση ανάλογα με τον αν οι ασθενείς ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0.007). Πιο συγκεκριμένα, ενώ μόνο το 2,2% της ομάδας ελέγχου απάντησε «Μέτρια», στην πειραματική ομάδα, το ποσοστό των ασθενών που έδωσε την ίδια απάντηση ήταν το 17,2%.

- Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν: (πίνακας β.2.35)

Dataset * Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν Crosstabulation							
			Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν				
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	39	39	11	0	89
		Expected Count	35,4	41,5	11,3	,8	89,0
		% within Dataset	43,8%	43,8%	12,4%	0,0%	100,0%
		% within Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν	83,0%	70,9%	73,3%	0,0%	75,4%
		Adjusted Residual	1,6	-1,1	-,2	-1,8	
	Πειραματική Ομάδα	Count	8	16	4	1	29
		Expected Count	11,6	13,5	3,7	,2	29,0
		% within Dataset	27,6%	55,2%	13,8%	3,4%	100,0%
		% within Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν	17,0%	29,1%	26,7%	100,0%	24,6%
		Adjusted Residual	-1,6	1,1	,2	1,8	
Total	Count	47	55	15	1	118	
	Expected Count	47,0	55,0	15,0	1,0	118,0	
	% within Dataset	39,8%	46,6%	12,7%	0,8%	100,0%	
	% within Η διάρκεια της υστεροσκόπησης πιστεύετε ότι ήταν	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual						

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,161).

- Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.36)

Dataset * Πόσο πιθανές θεωρείτε πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης; Crosstabulation							
			Πόσο πιθανές θεωρείτε πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;				Total
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	67	20	2	0	89
		Expected Count	67,1	18,9	2,3	,8	89,0
		% within Dataset	75,3%	22,5%	2,2%	0,0%	100,0%
		% within Πόσο πιθανές θεωρείτε πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;	75,3%	80,0%	66,7%	0,0%	75,4%
		Adjusted Residual	-,1	,6	-,4	-1,8	
	Πειραματική Ομάδα	Count	22	5	1	1	29
		Expected Count	21,9	6,1	,7	,2	29,0
		% within Dataset	75,9%	17,2%	3,4%	3,4%	100,0%
		% within Πόσο πιθανές θεωρείτε πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;	24,7%	20,0%	33,3%	100,0%	24,6%
		Adjusted Residual	,1	-,6	,4	1,8	
Total	Count	89	25	3	1	118	
	Expected Count	89,0	25,0	3,0	1,0	118,0	
	% within Dataset	75,4%	21,2%	2,5%	0,8%	100,0%	
	% within Πόσο πιθανές θεωρείτε πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual						

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,324).

- Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η θέση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.37)

**Dataset * Πόσο βολική ήταν η θέση του σώματος κατά της διάρκεια της υστεροσκόπησης;
Crosstabulation**

			Πόσο βολική ήταν η θέση του σώματος κατά της διάρκεια της υστεροσκόπησης;					Total
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	2	7	21	33	26	89
		Expected Count	1,5	7,5	19,6	34,7	25,6	89,0
		% within Dataset	2,2%	7,9%	23,6%	37,1%	29,2%	100,0%
		% within Πόσο βολική ήταν η θέση του σώματος κατά της διάρκεια της υστεροσκόπησης;	100,0%	70,0%	80,8%	71,7%	76,5%	75,4%
		Adjusted Residual	,8	-,4	,7	-,7	,2	
	Πειραματική Ομάδα	Count	0	3	5	13	8	29
		Expected Count	,5	2,5	6,4	11,3	8,4	29,0
		% within Dataset	0,0%	10,3%	17,2%	44,8%	27,6%	100,0%
		% within Πόσο βολική ήταν η θέση του σώματος κατά της διάρκεια της υστεροσκόπησης;	0,0%	30,0%	19,2%	28,3%	23,5%	24,6%
		Adjusted Residual	-,8	,4	-,7	,7	-,2	
	Total		Count	2	10	26	46	34
		Expected Count	2,0	10,0	26,0	46,0	34,0	118,0
		% within Dataset	1,7%	8,5%	22,0%	39,0%	28,8%	100,0%
		% within Πόσο βολική ήταν η θέση του σώματος κατά της διάρκεια της υστεροσκόπησης;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,814).

- **Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;** (πίνακας β.2.38)

			Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;					Total
			Καθόλου	Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	4	6	26	33	20	89
		Expected Count	4,5	5,3	30,2	30,9	18,1	89,0
		% within Dataset	4,5%	6,7%	29,2%	37,1%	22,5%	100,0%
		% within Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;	66,7%	85,7%	65,0%	80,5%	83,3%	75,4%
		Adjusted Residual	-,5	,7	-1,9	,9	1,0	
	Πειραματική Ομάδα	Count	2	1	14	8	4	29
		Expected Count	1,5	1,7	9,8	10,1	5,9	29,0
		% within Dataset	6,9%	3,4%	48,3%	27,6%	13,8%	100,0%
		% within Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;	33,3%	14,3%	35,0%	19,5%	16,7%	24,6%
		Adjusted Residual	,5	-,7	1,9	-,9	-1,0	
Total	Count	6	7	40	41	24	118	
	Expected Count	6,0	7,0	40,0	41,0	24,0	118,0	
	% within Dataset	5,1%	5,9%	33,9%	34,7%	20,3%	100,0%	
	% within Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual							

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,358).

- Πόσο χρήσιμη πιστεύετε ότι ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης; (πίνακας β.2.39)

Dataset * Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης; Crosstabulation

		Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης;				Total	
		Λίγο	Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ		
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	1	4	27	57	89
		Expected Count	2,3	5,3	27,2	54,3	89,0
		% within Dataset	1,1%	4,5%	30,3%	64,0%	100,0%
		% within Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης;	33,3%	57,1%	75,0%	79,2%	75,4%
		Adjusted Residual	-1,7	-1,2	-,1	1,2	
	Πειραματική Ομάδα	Count	2	3	9	15	29
		Expected Count	,7	1,7	8,8	17,7	29,0
		% within Dataset	6,9%	10,3%	31,0%	51,7%	100,0%
		% within Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης;	66,7%	42,9%	25,0%	20,8%	24,6%
		Adjusted Residual	1,7	1,2	,1	-1,2	
Total		Count	3	7	36	72	118
		Expected Count	3,0	7,0	36,0	72,0	118,0
		% within Dataset	2,5%	5,9%	30,5%	61,0%	100,0%
		% within Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,197).

- **Πως θα χαρακτηρίζατε την ΜΗ χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;** (πίνακας β.2.40)

Dataset * Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση; Crosstabulation

			Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;			
			Θετική	Αρνητική	Αδιάφορη	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	68	6	15	89
		Expected Count	64,1	6,8	18,1	89,0
		% within Dataset	76,4%	6,7%	16,9%	100,0%
		% within Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;	80,0%	66,7%	62,5%	75,4%
		Adjusted Residual	1,9	-,6	-1,6	
	Πειραματική Ομάδα	Count	17	3	9	29
		Expected Count	20,9	2,2	5,9	29,0
		% within Dataset	58,6%	10,3%	31,0%	100,0%
		% within Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;	20,0%	33,3%	37,5%	24,6%
		Adjusted Residual	-1,9	,6	1,6	
Total	Count	85	9	24	118	
	Expected Count	85,0	9,0	24,0	118,0	
	% within Dataset	72,0%	7,6%	20,3%	100,0%	
	% within Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	Adjusted Residual					

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,194).

- Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση; (πίνακας β.2.41)

Dataset * Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση; Crosstabulation

		Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;				
			Μέτρια	Πολύ	Πάρα πολύ	Total
Dataset	Ομάδα Ελέγχου	Count	3	32	54	89
		Expected Count	4,5	32,4	52,0	89,0
		% within Dataset	3,4%	36,0%	60,7%	100,0%
		% within Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;	50,0%	74,4%	78,3%	75,4%
		Adjusted Residual	-1,5	-,2	,8	
	Πειραματική Ομάδα	Count	3	11	15	29
		Expected Count	1,5	10,6	17,0	29,0
		% within Dataset	10,3%	37,9%	51,7%	100,0%
		% within Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;	50,0%	25,6%	21,7%	24,6%
		Adjusted Residual	1,5	,2	-,8	
Total		Count	6	43	69	118
		Expected Count	6,0	43,0	69,0	118,0
		% within Dataset	5,1%	36,4%	58,5%	100,0%
		% within Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Σύμφωνα με τον έλεγχο χ^2 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση στις απαντήσεις των ασθενών ανάλογα με το αν ανήκουν στην ομάδα ελέγχου ή στην πειραματική ομάδα (p -value=0,299).

Συγκεντρωτικά:

Οι απαντήσεις των ασθενών των δύο ομάδων στις ερωτήσεις μετά από την υστεροσκόπηση δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά.

Πιο συγκεκριμένα, τόσο η αίσθηση του άλγους (με την καταγραφή του μέσω της οπτικής αναλογικής κλίμακας – VAS), όσο το αίσθημα τάσης ή δυσφορίας, όσο και η ανάγκη της αναλγησίας μετά την υστεροσκόπηση παρουσιάζουν παρόμοια επίπεδα μεταξύ των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές και των υπόλοιπων γυναικών της μελέτης.

Επίσης, στο ερωτηματολόγιο Satisfaction Questionnaire οι απαντήσεις των ασθενών δεν διαφοροποιούνται στατιστικά σημαντικά. Εξάιρεση αποτελεί η ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένη είστε από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης σας». Στην ερώτηση αυτή, ενώ μόλις το 2,2% της ομάδας ελέγχου απάντησε μέτρια, στην πειραματική ομάδα την ίδια απάντηση έδωσε το 17,2% των ασθενών. Ακόμα και σε αυτή την ερώτηση, όμως, η πλειοψηφία των γυναικών και στις δύο ομάδες δήλωσε «πολύ» ή «πάρα πολύ» ικανοποιημένη από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης. Συγκεκριμένα, «πολύ» ή «πάρα πολύ» ικανοποιημένη δήλωσε το 79,3% των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές και το 97,8% των υπόλοιπων γυναικών. Μόνο το 3,4% των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές δήλωσε «λίγο ικανοποιημένη» από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης.

Συσχέτιση της κλίμακας HADS (A & D) με το ερωτηματολόγιο ικανοποίησης από την υστεροσκόπηση (SQ) στο γενικό πληθυσμό.

HADS A

HADS A – Πόσο ικανοποιημένη είστε από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης σας; (β.2.42)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Λίγο	1	9,0000	9,00	9,00
Μέτρια	7	7,7143	3,68394	1,39240	4,3072	11,1214	2,00	11,00
Πολύ	47	6,1915	3,58523	,52296	5,1388	7,2442	,00	14,00
Πάρα πολύ	63	5,4444	3,67545	,46306	4,5188	6,3701	,00	14,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του HADS A ανάλογα με τον βαθμό ικανοποίησης της υστεροσκόπησης ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης των ασθενών (p -value=0.295). Δηλαδή ο βαθμός ικανοποίησης από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης δεν σχετίζεται με την τιμή του ερωτηματολογίου HADS A. Με εξαίρεση ένα περιστατικό το οποίο σημείωσε σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS-A 9 (>8) όλα τα υπόλοιπα περιστατικά σημείωσαν σκορ μικρότερο του 8, το οποίο σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποια παθολογεία.

HADS A- Διάρκεια υστεροσκόπησης (πίνακας β.2.43)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Ελάχιστη	47	4,8936	3,60696	,52613	3,8346	5,9527	,00	13,00
Μικρή	55	6,3636	3,52433	,47522	5,4109	7,3164	,00	14,00
Μέτρια	15	7,0667	3,63449	,93842	5,0540	9,0794	2,00	14,00
Μεγάλη	1	11,0000	11,00	11,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του HADS A ανάλογα με την διάρκεια της υστεροσκόπησης (p -value=0.068). Δηλαδή η διάρκεια της υστεροσκόπησης δεν σχετίζεται με την τιμή του ερωτηματολογίου HADS A. Με εξαίρεση ένα περιστατικό το οποίο σημείωσε σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS-A 11 (>8) όλα τα υπόλοιπα περιστατικά σημείωσαν σκορ μικρότερο του 8, το οποίο σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποια παθολογία.

HADS A- Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης (πίνακας β.2.44)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Καθόλου	89	5,6629	3,46392	,36717	4,9332	6,3926	,00	14,00
Λίγο	25	6,2800	3,97408	,79482	4,6396	7,9204	1,00	12,00
Μέτρια	3	8,3333	6,02771	3,48010	-6,6403	23,3070	2,00	14,00
Πολύ	1	11,0000	11,00	11,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του HADS A ανάλογα με την αντίληψη των ασθενών για τις επιπλοκές (p -value=0.374). Δηλαδή η αντίληψη των ασθενών για τις επιπλοκές δεν σχετίζεται με την τιμή του ερωτηματολογίου HADS A. Με εξαίρεση ένα περιστατικό το οποίο σημείωσε σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS-A 11 (>8) και 3 περιστατικά τα οποία σημείωσαν σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS-A οριακά μεγαλύτερο του 8 (8,33) όλα τα υπόλοιπα περιστατικά σημείωσαν σκορ μικρότερο του 8, το οποίο σημαίνει ότι δεν υπάρχει κάποια παθολογία.

HADS A- Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η θέση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.45)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Καθόλου	2	6,0000	5,65685	4,00000	-44,8248	56,8248	2,00	10,00
Λίγο	9	4,1111	2,75882	,91961	1,9905	6,2317	1,00	10,00
Μέτρια	26	6,8846	3,87120	,75920	5,3210	8,4482	,00	14,00
Πολύ	46	5,9565	3,37281	,49729	4,9549	6,9581	1,00	14,00
Πάρα πολύ	34	5,3235	3,69045	,63291	4,0359	6,6112	,00	13,00
Total	117	5,8376	3,58867	,33177	5,1805	6,4947	,00	14,00

Προκειμένου να διεξαχθεί η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) εξαιρέσαμε από την ανάλυση το περιστατικό με αύξοντα αριθμό 2, διότι ήταν ακραία τιμή. Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης προέκυψε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην πεποίθηση για την θέση της υστεροσκοπησης κα το σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS A. Όλα τα περιστατικά σημείωσαν σκορ χαμηλότερο του 8, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS A- Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκοπησης;

Εφόσον το σύνολο των ακραίων τιμών στο σκορ HADS A ξεπερνά το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων ανάλογα με την ερώτηση «Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκοπησης» προχωράμε την ανάλυση με μη παραμετρικό έλεγχο. (πίνακας β.2.46)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Καθόλου	6	7,5000	5,00999	2,04532	2,2423	12,7577	1,00	14,00
Λίγο	7	5,2857	4,38613	1,65780	1,2292	9,3422	2,00	12,00
Μέτρια	40	6,4000	3,07012	,48543	5,4181	7,3819	1,00	12,00
Πολύ	41	6,2195	3,70481	,57859	5,0501	7,3889	,00	14,00
Πάρα πολύ	24	4,3333	3,67916	,75101	2,7798	5,8869	,00	13,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με το τεστ των Kruskal-Wallis η υπόθεση ότι η κατανομή του σκορ HADS A είναι η ίδια ανάλογα με τις απαντήσεις στην ερώτηση «Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκοπησης» δεν απορρίπτεται (p -value=0,100). Παρατηρούμε ότι όλα τα περιστατικά, ανεξάρτητα από την απάντηση τους έχουν σκορ μικρότερο του 8, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS A- Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης; (πίνακας β.2.47)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Λίγο	3	5,3333	1,52753	,88192	1,5388	9,1279	4,00	7,00
Μέτρια	7	6,5714	3,50510	1,32480	3,3298	9,8131	2,00	12,00
Πολύ	36	6,3889	3,53980	,58997	5,1912	7,5866	,00	14,00
Πάρα πολύ	72	5,6250	3,79932	,44775	4,7322	6,5178	,00	14,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS A ανάλογα με τις απαντήσεις των ασθενών στην ερώτηση «Πόσο χρήσιμη ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσω της οθόνης» (p -value=0.719). Όλα τα περιστατικά είχαν μέση τιμή σκορ μικρότερη του 8, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS A- Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση;
(πίνακας β.2.48)

Descriptives								
HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Θετική	85	5,8235	3,53276	,38318	5,0615	6,5855	,00	14,00
Αρνητική	9	7,1111	4,78133	1,59378	3,4359	10,7864	1,00	14,00
Αδιάφορη	24	5,7500	3,69783	,75482	4,1885	7,3115	1,00	14,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS A ανάλογα με τις απαντήσεις των ασθενών στην ερώτηση «Πως θα χαρακτηρίζατε την μη χρήση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση» (p -value=0.590). Όλα τα περιστατικά είχαν μέση τιμή σκορ μικρότερη του 8, που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS A- Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση; (πίνακας β.2.49)

Descriptives

HADS A								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Μέτρια	6	7,5000	3,61939	1,47761	3,7017	11,2983	2,00	11,00
Πολύ	43	7,0930	3,62409	,55267	5,9777	8,2084	1,00	14,00
Πάρα πολύ	69	5,0290	3,45973	,41650	4,1979	5,8601	,00	13,00
Total	118	5,9068	3,65145	,33614	5,2411	6,5725	,00	14,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS A ανάλογα με τις απαντήσεις των ασθενών στην ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση» (p -value=0.007). Παρατηρούμε ότι οι ασθενείς που απάντησαν «Πάρα Πολύ» έχουν σημαντικά μικρότερη μέση τιμή στο σκορ συγκριτικά με αυτούς που απάντησαν «Μέτρια» ή «Πολύ». Παρόλα αυτά καμία ομάδα ασθενών δεν σημείωσε σκορ HADS A πάνω από 8 και συνεπώς δεν υπάρχει παθογένεια.

Συγκεντρωτικά για τη συσχέτιση HADS-A και του ερωτηματολογίου ικανοποίησης

Από την διερεύνηση της σχέσης του ερωτηματολογίου HADS A και του ερωτηματολογίου που αφορά στην ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση (Satisfaction Questionnaire) προέκυψε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στη μέση τιμή του σκορ HADS A ανάλογα με τις απαντήσεις στην ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση;». Το σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS A χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες:

- 0-7: Φυσιολογικό
- 8-10: Οριακή παθογένεια
- >11: Παθογένεια

Εφόσον σε καμία από τις απαντήσεις στις ερωτήσεις του Satisfaction Questionnaire δεν σημειώθηκε μέση τιμή σκορ μεγαλύτερη του 7 (με ελάχιστες εξαιρέσεις) συμπεραίνουμε πως ο βαθμός ικανοποίησης από την υστεροσκόπηση δεν σχετίζεται με το σκορ στο ερωτηματολόγιο HADS A.

HADS D

HADS D- Πόσο ικανοποιημένη είστε από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης σας; (πίνακας β.2.50)

Descriptives								
HADS D								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Λίγο	1	5,0000	5,00	5,00
Μέτρια	7	5,0000	3,05505	1,15470	2,1745	7,8255	1,00	8,00
Πολύ	47	4,2128	3,11334	,45413	3,2987	5,1269	,00	12,00
Πάρα πολύ	63	4,0317	2,82825	,35633	3,3195	4,7440	,00	12,00
Total	118	4,1695	2,93026	,26975	3,6353	4,7037	,00	12,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένη είστε από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης σας» (p -value=0.855). Η μέση τιμή του HADS D ανάλογα με την κάθε απάντηση είναι μικρότερη του 7 που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS D- Διάρκεια υστεροσκόπησης (πίνακας β.2.51)

Descriptives								
HADS D								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Ελάχιστη	47	3,5532	2,71716	,39634	2,7554	4,3510	,00	12,00
Μικρή	55	4,6909	2,89234	,39000	3,9090	5,4728	,00	12,00
Μέτρια	15	3,9333	3,43234	,88623	2,0326	5,8341	,00	12,00
Μεγάλη	1	8,0000	8,00	8,00
Total	118	4,1695	2,93026	,26975	3,6353	4,7037	,00	12,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση σχετικά με την διάρκεια της υστεροσκόπησης (p -value=0.130). Η μέση τιμή του HADS D ανάλογα με την κάθε απάντηση είναι μικρότερη του 7 (με εξαίρεση ένα περιστατικό) που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS D- Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.52)

Descriptives								
HADS D								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Καθόλου	89	4,0112	2,87819	,30509	3,4049	4,6175	,00	12,00
Λίγο	25	4,1200	2,80357	,56071	2,9627	5,2773	1,00	9,00
Μέτρια	3	8,0000	3,60555	2,08167	-,9567	16,9567	5,00	12,00
Πολύ	1	8,0000	8,00	8,00
Total	118	4,1695	2,93026	,26975	3,6353	4,7037	,00	12,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πόσο πιθανές θεωρείτε τώρα πια τις επιπλοκές της υστεροσκόπησης» (p -value=0.067). Η μέση τιμή του HADS D ανάλογα με την κάθε απάντηση είναι μικρότερη του 7 (με εξαίρεση 4 ασθενείς) που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS D- Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η στάση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.53)

Descriptives								
HADS D								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Καθόλου	2	3,0000	2,82843	2,00000	-22,4124	28,4124	1,00	5,00
Λίγο	10	4,7000	2,98329	,94340	2,5659	6,8341	1,00	10,00
Μέτρια	26	4,5000	3,10161	,60828	3,2472	5,7528	1,00	12,00
Πολύ	46	4,4565	3,09628	,45652	3,5370	5,3760	,00	12,00
Πάρα πολύ	34	3,4412	2,54881	,43712	2,5519	4,3305	,00	9,00
Total	118	4,1695	2,93026	,26975	3,6353	4,7037	,00	12,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πόσο βολική θεωρείτε ότι ήταν η στάση του σώματος κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης» (p -value=0.481). Η μέση τιμή του HADS D ανάλογα με την κάθε απάντηση είναι μικρότερη του 7 που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS D- Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης; (πίνακας β.2.54)

Descriptives								
HADS D								
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Καθόλου	6	6,1667	3,86868	1,57938	2,1067	10,2266	2,00	12,00
Λίγο	7	3,4286	3,10146	1,17224	,5602	6,2969	,00	8,00
Μέτρια	40	4,1250	2,69080	,42545	3,2644	4,9856	,00	12,00
Πολύ	41	4,6829	3,02026	,47168	3,7296	5,6362	,00	12,00
Πάρα πολύ	24	3,0833	2,61960	,53472	1,9772	4,1895	,00	9,00
Total	118	4,1695	2,93026	,26975	3,6353	4,7037	,00	12,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πόσο άνετα αισθανθήκατε κατά την διάρκεια της υστεροσκόπησης» (p -value=0.097). Η μέση τιμή του HADS D ανάλογα με την κάθε απάντηση είναι μικρότερη του 7 που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

HADS D- Πόσο χρήσιμη πιστεύετε ότι ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσα από την οθόνη

Καθώς οι ακραίες παρατηρήσεις στο σκορ HADS D ξεπερνούν το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων ανάλογα με κάποιες από τις απαντήσεις στην ερώτηση «Πόσο χρήσιμη πιστεύετε ότι ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσα από την οθόνη», προχωράμε την ανάλυση χρησιμοποιώντας τον μη παραμετρικό έλεγχο των Kruskal-Wallis. Σύμφωνα με τον έλεγχο αυτό προκύπτει ότι η υπόθεση πως η κατανομή του σκορ HADS D είναι ίδια ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πόσο χρήσιμη πιστεύετε ότι ήταν για εσάς η ταυτόχρονη παρακολούθηση της εξέτασης μέσα από την οθόνη» δεν μπορεί να απορριφθεί (p -value=0.859).

HADS D- Πώς θα χαρακτηρίζατε την μη χορήγηση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση

Καθώς οι ακραίες παρατηρήσεις στο σκορ HADS D ξεπερνούν το 10% του συνόλου των παρατηρήσεων ανάλογα με κάποιες από τις απαντήσεις στην ερώτηση «Πώς θα χαρακτηρίζατε την μη χορήγηση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση», προχωράμε την ανάλυση χρησιμοποιώντας τον μη παραμετρικό έλεγχο των Kruskal-Wallis. Σύμφωνα με τον έλεγχο αυτό προκύπτει ότι η υπόθεση πως η κατανομή του σκορ HADS D είναι ίδια ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πώς θα χαρακτηρίζατε την μη χορήγηση αναισθησίας κατά την υστεροσκόπηση» δεν μπορεί να απορριφθεί (p -value=0.715).

HADS D- Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση; (πίνακας β.2.55)

Descriptives								
HADS D								

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
Μέτρια	6	4,5000	2,07364	,84656	2,3238	6,6762	2,00	8,00
Πολύ	43	4,4651	3,05777	,46631	3,5241	5,4062	,00	12,00
Πάρα πολύ	69	3,9565	2,92773	,35246	3,2532	4,6598	,00	12,00
Total	118	4,1695	2,93026	,26975	3,6353	4,7037	,00	12,00

Σύμφωνα με την ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με την απάντηση στην ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένη είστε συνολικά από την υστεροσκόπηση» (p -value=0.648). Η μέση τιμή του HADS D ανάλογα με την κάθε απάντηση είναι μικρότερη του 7 που σημαίνει ότι δεν υπάρχει παθολογία.

Συγκεντρωτικά για τη συσχέτιση HADS-D και του ερωτηματολογίου ικανοποίησης:

Από την διερεύνηση της σχέσης του ερωτηματολογίου HADS D και του ερωτηματολογίου που αφορά στην ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση (Satisfaction Questionnaire) προέκυψε πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέση τιμή του σκορ HADS D ανάλογα με τις απαντήσεις στις ερωτήσεις του Satisfaction Questionnaire.

Συνολικά για τη συσχέτιση HADS (A+D) και του ερωτηματολογίου ικανοποίησης:

Από την διερεύνηση της σχέσης του ερωτηματολογίου HADS (A + D) και της ικανοποίησης από την υστεροσκόπηση προέκυψε πως οι ασθενείς έχουν τις ίδιες περίπου αντιλήψεις για την υστεροσκόπηση ανεξάρτητα από το σκορ που σημείωσαν μέσα από το ερωτηματολόγιο HADS. Επιπροσθέτως, με ελάχιστες εξαιρέσεις, η μέση τιμή του σκορ ήταν μικρότερη του 7, γεγονός που δείχνει πως δεν υπάρχει ψυχολογική παθολογία.

Συσχέτιση του άλγους κατά την υστεροσκόπηση (καταγεγραμμένο με την κλίμακα VAS) με το ψυχολογικό προφίλ των ασθενών καταγεγραμμένο με τις κλίμακες HADS (A+D) και SCL-90 στο γενικό πληθυσμό.

Συσχέτιση V. A. S. – SCL-90

Στο συνολικό δείγμα των ασθενών προκύπτει πως δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του V. A. S. και των κατηγοριών του ερωτηματολογίου SCL-90.

Συσχέτιση V. A. S. – HADS (A & D)

Ελέγχοντας το συνολικό δείγμα των ασθενών προκύπτει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του V. A. S. και του HADS (A & D).

Συνολικά για τα αποτελέσματα της μελέτης

Συνολικά, εμφανίζεται ένα σχετικά επιβαρυσμένο ψυχολογικό προφίλ των γυναικών με καθ' ἕξιν αποβολές οι οποίες υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση (πειραματική ομάδα) συγκριτικά με τις υπόλοιπες γυναίκες της μελέτης (ομάδα ελέγχου). Το αποτέλεσμα αυτό καταγράφεται τόσο από την κλίμακα HADS-A, όσο και από τον κατάλογο ερωτημάτων SCL-90 μέσα από τις κατηγορίες της σωματοποίησης, της εχθρικότητας και διαταραχής του ύπνου (πρώιμη αφύπνιση).

Επίσης, αν και οι ερωτήσεις σχετικά με την υστεροσκόπηση, οι οποίες έγιναν πριν από τη διενέργειά της, δεν εμφανίζουν γενικά σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών των δύο ομάδων, οι γυναίκες με καθ' ἕξιν αποβολές εμφανίζεται να έχουν μειωμένες προσδοκίες σχετικά με την πιθανότητα διάγνωσης της πάθησής τους από την υστεροσκόπηση.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, το άλγος και τα συνοδά αυτού αισθήματα (αίσθημα τάσης, ανάγκη αναλγησίας) καθώς επίσης και η ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση (όπως καταγράφηκε από τις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου ικανοποίησης) δεν εμφανίζουν στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των γυναικών με καθ' ἕξιν αποβολές και των υπόλοιπων γυναικών της ομάδας ελέγχου. Ακόμα και η ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση ως μέθοδο διάγνωσης της πάθησης στις γυναίκες με καθ' ἕξιν αποβολές εμφανίζεται σημαντικά υψηλή, ιδιαίτερα μάλιστα εάν αυτό συγκριθεί με τη σχετικά μειωμένη προσδοκία διάγνωσης πριν την υστεροσκόπηση.

Επιπλέον, από τις συσχετίσεις που πραγματοποιήθηκαν στο γενικό πληθυσμό μεταξύ του ψυχολογικού προφίλ (κλίμακες HADS και SCL-90) από τη μία και του άλγους (VAS) και της ικανοποίησης (satisfaction questionnaire – SQ) από την υστεροσκόπηση από την άλλη, φαίνεται ότι το ψυχολογικό προφίλ δεν επηρεάζει σημαντικά ούτε το αίσθημα άλγους ούτε την ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση.

Συζήτηση

Είναι γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές παραμένουν χωρίς διάγνωση που να σχετίζεται με κάποια παθολογία ακόμα και όταν έχουν ολοκληρώσει ένα πλήρη διαγνωστικό έλεγχο. Επίσης, είναι γεγονός ότι πολύ λίγες παθολογικές οντότητες έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση καθ' έξιν αποβολών. Από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις, οι ανωμαλίες της μήτρας και της ενδομήτριας κοιλότητας φαίνεται ότι θα μπορούσαν να διαδραματίσουν ρόλο στην πρόκληση καθ' έξιν αποβολών.

Η υστεροσκόπηση αποτελεί μία εξέταση πρώτης γραμμής για τη διερεύνηση της ενδομήτριας κοιλότητας στις γυναίκες με καθ' έξιν αποβολές. Οι μελέτες της παρούσας διατριβής επικεντρώθηκαν τόσο στην προσπάθεια ταυτοποίησης και κατηγοριοποίησης των πιθανών παθολογικών παραγόντων στην ενδομήτρια κοιλότητα των γυναικών με καθ' έξιν αποβολές, όσο και στην αποδοχή της μεθόδου της υστεροσκόπησης από αυτές τις γυναίκες. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν και το σημαντικό ρόλο της υστεροσκόπησης στις καθ' έξιν αποβολές και την αυξημένη αποδοχή της υστεροσκόπησης από τις εν λόγω γυναίκες.

A. Ο ρόλος της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών

Αξιοποιήθηκε αναδρομικά ένας μεγάλος αριθμός υστεροσκοπήσεων, οι οποίες διενεργήθηκαν μέσα σε μία δεκαπενταετία από ένα πανεπιστημιακό κέντρο σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Αξιοποιώντας το εκτενές υλικό που προέκυψε, μπορέσαμε να καταγράψουμε συστηματικά τα υστεροσκοπικά ευρήματα και τις αντίστοιχες πιθανές παθολογικές καταστάσεις στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Αξιολογώντας αυτή τη μεγάλη βάση δεδομένων, μπορέσαμε να κατηγοριοποιήσουμε τα ευρήματα και τις ανωμαλίες της μήτρας και της ενδομητρικής κοιλότητας. Η κατηγοριοποίηση έγινε σε α) συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας, β) επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας και γ) ανεπαίσθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου.

Η κατάταξη των υστεροσκοπικών ευρημάτων με βάση αυτή την κατηγοριοποίηση είναι σχετικά νέα στη βιβλιογραφία και ουσιαστικά για πρώτη φορά παρουσιάζεται αναλυτικά. Η κατάταξη αυτή μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διερεύνηση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές, αφού περιλαμβάνει και μια σειρά υστεροσκοπικών ευρημάτων που δεν ήταν γνωστό ότι πιθανώς συσχετίζονται με την πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών. Επιπλέον, αυτή η κατάταξη των υστεροσκοπικών ευρημάτων ενισχύει το ρόλο της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών. Για κάποιες από τις καταγεγραμμένες ανωμαλίες της ενδομητρικής κοιλότητας, όπως οι συμφύσεις του ενδομητρίου, η υστεροσκόπηση αποτελεί την εξέταση εκλογής, ενώ για κάποιες άλλες ανωμαλίες ή αλλοιώσεις του ενδομητρίου, όπως η χρόνια ενδομητρίτιδα, η υστεροσκόπηση αποτελεί αν όχι τη μέθοδο διάγνωσης, τουλάχιστον μία βασική εξέταση που μπορεί να θέσει την υποψία τους.

Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, η υστεροσκόπηση αποκαλύπτει σημαντικό αριθμό ευρημάτων στην ενδομήτρια κοιλότητα. Η αναγκαιότητα διάκρισης μεταξύ των ευρημάτων, τα οποία μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο στην πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών και των ευρημάτων που δεν συμβάλλουν σε καθ' ἑξιν αποβολές, μπόρεσε να πραγματοποιηθεί στατιστικά με την καταγραφή και ανάλυση των υστεροσκοπικών ευρημάτων στον κατάλληλο πληθυσμό ελέγχου. Η σύγκριση των υστεροσκοπικών ευρημάτων ανάμεσα στη μεγάλη αριθμητικά ομάδα ελέγχου των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας με μία τουλάχιστον επιτυχή κύηση και χωρίς ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση στο ίδιο χρονικό διάστημα των δεκαπέντε ετών, κατάφερε να αναδείξει στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

Με βάση αυτή τη σύγκριση προκύπτουν συμπεράσματα για την πιθανή συμβολή των πιο συχνών υστεροσκοπικών ευρημάτων και των αντίστοιχων παθολογικών καταστάσεων στην πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών.

- Το ενδομητρικό διάφραγμα εμφανίζει αρκετά μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (15%) συγκριτικά με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (0,99%)

- Η τοξοειδής μήτρα ανευρίσκεται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (3,33%), αν και ο αριθμός των γυναικών με τοξοειδή μήτρα και καθ' ἑξιν αποβολές (N=9) είναι μικρός για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.
- Οι συμφύσεις του ενδομητρίου καταγράφουν μία επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές η οποία έχει στατιστικώς σημαντική διαφορά σε σχέση με την επίπτωσή τους (16,66%) στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (3,71%)
- Η χρόνια ενδομητρίτιδα εμφανίζει μία ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές (23%) συγκριτικά με τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου (4,95%).

Η σύγκριση των υστεροσκοπικών ευρημάτων ανάμεσα στην πειραματική ομάδα και στην ομάδα ελέγχου ανέδειξε επίσης ανωμαλίες της ενδομήτριας κοιλότητας που φαίνεται να μην διαδραματίζουν ρόλο στην πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών, λόγω της στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερης επίπτωσής τους στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με την επίπτωσή τους στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές:

- Οι ενδομητρικοί πολύποδες με επίπτωση 26,73% στην ομάδα ελέγχου και μόλις 4,95% στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.
- Η μικροπολυποδίαση του ενδοτραχήλου με επίπτωση 11,88% στην ομάδα ελέγχου και 8% στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.
- Τα υποβλεννογόνια ινομύματα με ποσοστό ανεύρεσης 5,94% στην ομάδα ελέγχου και 4% στην ομάδα των καθ' ἑξιν αποβολών.

Παράλληλα αναδείχθηκαν και μια σειρά άλλα υστεροσκοπικά ευρήματα, η επίπτωση των οποίων καταγράφεται αρκετά μικρή, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να εξαχθούν ασφαλή στατιστικά συμπεράσματα. Τέτοια υστεροσκοπικά ευρήματα είναι η μονόκερη και η δίκερη μήτρα, η μήτρα σχήματος T, η ανεπάρκεια του τραχήλου, η αδενομύωση και οι διαταραχές ανάπτυξης του ενδομητρίου.

Από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη η οποία ερευνά την επίπτωση των ανωμαλιών της μήτρας και του ενδομητρίου χρησιμοποιώντας την υστεροσκόπηση και ταυτόχρονα ένα κατάλληλο πληθυσμό ελέγχου. Επίσης είναι η πρώτη μελέτη που καταγράφει παράλληλα με τα συνήθη υστεροσκοπικά ευρήματα (συγγενείς και επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας) και τις ανεπαίσθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου, εκτιμώντας το ρόλο τους στην πρόκληση των καθ' ἑξιν αποβολών.

Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σχετικά με τη χρήση της υστεροσκόπησης για τη διερεύνηση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές είναι παρόμοια με τα αποτελέσματα προηγούμενων προοπτικών μελετών και μετααναλύσεων στο μέρος που καταγράφονται τα αντίστοιχα υστεροσκοπικά ευρήματα (11, 12, Η επίπτωση των ανατομικών ανωμαλιών της μήτρας στις καθ' ἑξιν αποβολές – Συστηματική Ανασκόπηση και Μετα-ανάλυση, βλέπε στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής)

Τα παραπάνω συμπεράσματα ισχυροποιούνται περισσότερο από την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων από το ιστορικό των ασθενών τα οποία συσχετίστηκαν με τα καταγεγραμμένα υστεροσκοπικά ευρήματα. Επίσης αποφασιστικά συνέβαλε και η σύγκριση των συσχετίσεων μεταξύ των δύο ομάδων, πειραματικής και ελέγχου.

- Η επίπτωση όλων των κατηγοριών των υστεροσκοπικών ευρημάτων όπως και η επίπτωση των πιο συχνών υστεροσκοπικών ευρημάτων είναι ανεξάρτητη της ηλικίας της ασθενούς στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, ενώ μεταβάλλεται με την ηλικία στις γυναίκες της ομάδας ελέγχου.
- Η επίπτωση όλων των κατηγοριών των υστεροσκοπικών ευρημάτων όπως και η επίπτωση των πιο συχνών υστεροσκοπικών ευρημάτων είναι ανεξάρτητη της ύπαρξης και του αριθμού προηγούμενων τεχνητών εκτρώσεων και στις δύο ομάδες, αλλά εξαρτάται από την ομάδα.

Επιπλέον, με τη μελέτη των ευρημάτων σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση, προέκυψαν χρήσιμα συμπεράσματα για την αντιμετώπιση γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές:

- Η επίπτωση όλων των κατηγοριών των υστεροσκοπικών ευρημάτων όπως και η επίπτωση των πιο συχνών υστεροσκοπικών ευρημάτων είναι ανεξάρτητη του αριθμού των αποβολών στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Δηλαδή, δεν εμφανίζεται σημαντική διαφορά στα υστεροσκοπικά ευρήματα μεταξύ των γυναικών που έχουν δύο ή τρεις και περισσότερες καθ' ἑξιν αποβολές. Το συμπέρασμα αυτό μπορεί να δικαιολογήσει την έναρξη της διερεύνησης με υστεροσκόπηση από τη δεύτερη κιόλας αποβολή.
- Η επίπτωση όλων των κατηγοριών των υστεροσκοπικών ευρημάτων όπως και η επίπτωση των πιο συχνών υστεροσκοπικών ευρημάτων είναι ανεξάρτητη της ύπαρξης, του αριθμού και του τρόπου προηγούμενου τοκετού. Δηλαδή, , δεν εμφανίζεται σημαντική διαφορά στα υστεροσκοπικά ευρήματα μεταξύ των γυναικών με πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές. Επομένως, οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές θα πρέπει να έχουν την ίδια αντιμετώπιση σχετικά με τη διερεύνηση των ανωμαλιών της μήτρας ανεξάρτητα εάν πρόκειται για πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές.
- Αρκετές γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές εμφανίζονται με περισσότερα από ένα υστεροσκοπικά ευρήματα. Παρότι η παρούσα μελέτη δεν μπόρεσε να καταγράψει κάποια σαφή συσχέτιση μεταξύ συγκεκριμένων ευρημάτων, κατάφερε να καταδείξει ένα σαφέστερο προσανατολισμό στην κατά προτεραιότητα αντιμετώπιση των πιο πιθανών αιτιολογικών παραγόντων στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.

Από την εξέλιξη της ανάλυσης των δεδομένων και των αποτελεσμάτων προέκυψαν, επίσης, νέα ερωτήματα σχετικά με την διερεύνηση της σημασίας συγκεκριμένων υστεροσκοπικών ευρημάτων στην πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών. Το πλέον χαρακτηριστικό εύρημα αμφιλεγόμενης ακόμη επιστημονικά σημασίας είναι η χρόνια ενδομητρίτιδα. Για την αξιολόγηση

του ρόλου της χρόνιας ενδομητρίτιδας στις καθ' ἑξιν αποβολές, η παρούσα μελέτη επεκτάθηκε στην έρευνα της αντιμετώπισής της και στα αποτελέσματα αυτής στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπική εικόνα χρόνιας ενδομητρίτιδας.

Η εν λόγω έρευνα ανέδειξε ότι η λήψη αντιβιοτικής αγωγής από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπικά επιβεβαιωμένη χρόνια ενδομητρίτιδα, μπορεί να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην επιτυχία της επόμενης κύησης. Συγκεκριμένα από τις γυναίκες της παρούσας μελέτης με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπική χρόνια ενδομητρίτιδα, το 85% είχε επιτυχή επόμενη κύηση μετά τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής, ενώ μόνο οι μισές (50%) είχαν επιτυχή κύηση χωρίς λήψη αντιβιοτικής αγωγής. Το συμπέρασμα επομένως είναι διπλό. Αφενός η υστεροσκόπηση δύναται να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και αφετέρου η κατάλληλη αντιμετώπιση της υστεροσκοπικά ανευρισκόμενης χρόνιας ενδομητρίτιδας σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές πιθανώς να βελτιώσει τις πιθανότητες για επιτυχή επόμενη κύηση.

Λαμβάνοντας, βέβαια, υπόψη τα περιορισμένα δεδομένα της παρούσας μελέτης σχετικά με την υστεροσκοπική διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, αναδεικνύεται περισσότερο η ανάγκη μεγαλύτερων και καλύτερα σχεδιασμένων προοπτικών μελετών για την απόδειξη του ρόλου και της διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Κάτι τέτοιο έχει ήδη διατυπωθεί από την υπάρχουσα βιβλιογραφία.

B. Η αποδοχή της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών

Παρά την εξέλιξη της επιστήμης, των σύγχρονων χρησιμοποιούμενων εργαλείων και των μέσων και τεχνικών εκτέλεσής της, η υστεροσκόπηση παραμένει ακόμα και σήμερα μία επεμβατική ιατρική πράξη. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει ένα σοβαρό αποτρεπτικό παράγοντα για την εφαρμογή της σε μαζική κλίμακα. Ιδιαίτερα στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, οι οποίες έχουν ήδη βιώσει συγκλονιστικά για αυτές γεγονότα, όπως η απώλεια ενός εμβρύου και μάλιστα επαναλαμβανόμενα, μία επεμβατική πράξη, όπως η υστεροσκόπηση, θα μπορούσε να αντιμετωπίζεται ως ανεπιθύμητη.

Με βάση αυτό το σκεπτικό, ο σημαντικός ρόλος της υστεροσκόπησης στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές θα μπορούσε να υποσκελιστεί από μία πιθανή άρνηση των ίδιων των γυναικών να υποβληθούν στη συγκεκριμένη επεμβατική ιατρική πράξη. Αντίθετα, η απόδειξη της αποδοχής της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές θα μπορούσε να λειτουργήσει πολλαπλασιαστικά στα οφέλη της υστεροσκοπικής διάγνωσης σε αυτές τις γυναίκες.

Χρησιμοποιώντας προοπτικά ένα ολοκληρωμένο ερωτηματολόγιο, το οποίο μπόρεσε αφενός να ψυχογραφήσει και αφετέρου να αποδώσει εύληπτα την αποδοχή της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, καταφέραμε να οδηγηθούμε σε σημαντικά συμπεράσματα σε σχέση με την αποδοχή της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Επιπλέον, τα αποτελέσματα από την προοπτική συλλογή απαντημένων ερωτηματολογίων από γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση συγκρίθηκαν με τις αντίστοιχες απαντήσεις γυναικών που υποβλήθηκαν σε υστεροσκόπηση με όλες τις άλλες ενδείξεις στο ίδιο χρονικό διάστημα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αν και οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές έχουν ένα σχετικά επιβαρυνμένο ψυχολογικό προφίλ (χωρίς σοβαρά ψυχοπαθολογικά συμπτώματα) και μειωμένες προσδοκίες διάγνωσης συγκριτικά με τις υπόλοιπες γυναίκες, το άγχος, το άγχος και η ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση δεν εμφανίζουν σημαντική διαφορά ανάμεσα στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και στις υπόλοιπες γυναίκες.

Όταν μάλιστα, όπως φάνηκε από τη μελέτη, το άγχος κατά την υστεροσκόπηση καταγράφεται από μικρό έως μέτριο και η ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση καταγράφεται ως υψηλή με βάση τη συντριπτική πλειοψηφία των απαντημένων ερωτήσεων, τότε οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η αποδοχή της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές είναι ιδιαίτερα υψηλή.

Η σημαντική αποδοχή της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, με δεδομένο το σημαντικό της ρόλο στη διερεύνηση ενός μεγάλου τμήματος των πιθανών

αιτιολογικών παραγόντων για τις καθ' ἑξιν αποβολές, ενισχύει περαιτέρω την αξία της υστεροσκόπησης στην αντιμετώπιση μίας τόσο περίπλοκης και ταυτόχρονα συγκλονιστικής παθολογικής οντότητας, όπως είναι οι καθ' ἑξιν αποβολές.

Συμπεράσματα

Με βάση τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα διατριβή, τα συμπεράσματα που εξάγονται είναι τα εξής:

1. Η υστεροσκόπηση είναι απαραίτητη διαγνωστική εξέταση στη διερεύνηση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές.
2. Παράγοντες κινδύνου για πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών μπορούν να αποτελέσουν εκτός από τις συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης της μήτρας και ορισμένες επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες, όπως οι συμφύσεις, και ανεπαισθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου, όπως η χρόνια ενδομητρίτιδα.
3. Η υστεροσκόπηση μπορεί να διαγνώσει ή να θέσει την υποψία για αιτιολογικούς παράγοντες των καθ' ἑξιν αποβολών, όπως οι παραπάνω, που καμία άλλη εξέταση δεν μπορεί να διαγνώσει.
4. Η υστεροσκόπηση δύναται να αποτελέσει ένα χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για τη χρόνια ενδομητρίτιδα στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές.
5. Η υστεροσκοπικά διαγνωσμένη χρόνια ενδομητρίτιδα δύναται να αποτελέσει παράγοντα κινδύνου για την πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών.
6. Η υστεροσκοπική διάγνωση μπορεί να κατευθύνει στην αντίστοιχη αντιμετώπιση των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές.
7. Οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές έχουν σχετικά επιβαρυσμένο ψυχολογικό προφίλ και μειωμένες προσδοκίες διάγνωσης από την υστεροσκόπηση.
8. Οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές αισθάνονται χαμηλά επίπεδα άγχους και υψηλή ικανοποίηση από την υστεροσκόπηση, όπως και οι υπόλοιπες γυναίκες.
9. Συγκεντρωτικά, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι ο σημαντικός ρόλος και η υψηλή αποδοχή της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών αποτελούν σημαντικά στοιχεία στην καθιέρωση και ευρεία χρήση της μεθόδου στις καθ' ἑξιν αποβολές.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

«Ο ρόλος και η αποδοχή της υστεροσκόπησης στη διερεύνηση των καθ' ἑξιν αποβολών».

Γάζος Έκτορας

Εισαγωγή

Οι καθ' ἑξιν αποβολές είναι ένα περίπλοκο και πολλές φορές απογοητευτικό πεδίο στην ιατρική της αναπαραγωγής. Μέχρι σήμερα, μία πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων έχουν πιθανολογηθεί, όμως, μόνο συγκεκριμένοι από αυτούς έχουν ταυτοποιηθεί. Οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας και της ενδομήτριας κοιλότητας είναι μία ομάδα του συνόλου των αιτιολογικών παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί.

Η υστεροσκόπηση αποτελεί μία από τις βασικές διαγνωστικές εξετάσεις της ενδομήτριας παθολογίας. Μέχρι σήμερα, όμως, δεν υπάρχει ομοφωνία στο εάν πρέπει να αποτελέσει εξέταση πρώτης γραμμής στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Η αιτία αυτής της αναποφασιστικότητας είναι αφενός η ελλιπής κατανόηση της συμβολής των ανατομικών ανωμαλιών στην πρόκληση των καθ' ἑξιν αποβολών και η ανεπαρκώς μελετημένη συνεισφορά της υστεροσκόπησης στη διάγνωση του συνόλου των ανωμαλιών της μήτρας και της ενδομήτριας κοιλότητας (ανατομικών και λειτουργικών) και αφετέρου η πιθανολογούμενη χαμηλή αποδοχή της υστεροσκόπησης εκ μέρους των ασθενών εξαιτίας του γεγονότος ότι αντικειμενικά αποτελεί μία επεμβατική ιατρική πράξη.

Σκοπός

Πρωταρχικός σκοπός της διατριβής είναι να διαπιστώσουμε το ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η υστεροσκόπηση στη διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εκπλήρωση του σκοπού της διατριβής ήταν η προσπάθεια να προκύψουν συμπεράσματα σχετικά με την υστεροσκοπική επίπτωση των ανωμαλιών αυτών στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Ως έτερος σκοπός της διατριβής τέθηκε η εξακρίβωση της αποδοχής της υστεροσκόπησης από τις ασθενείς με καθ' ἑξιν αποβολές. Για τη διερεύνηση των παραπάνω ερωτημάτων σχεδιάστηκαν δύο μελέτες.

Πληθυσμός-Υλικά-Μέθοδος

Η πρώτη μελέτη αφορούσε την επίπτωση των ανωμαλιών της μήτρας (συγγενών, επίκτητων και λειτουργικών - ανεπαίσθητων) στην υστεροσκόπηση γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές. Πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη παρατήρησης, καταγραφής και σύγκρισης των υστεροσκοπικών ευρημάτων ανάμεσα σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και σε κατάλληλο πληθυσμό ελέγχου. Στην εξέλιξη της πρωταρχικής μελέτης συμπεριλήφθηκε δευτερεύουσα μελέτη με σκοπό να αξιολογηθεί η διαφαινόμενη υψηλή επίπτωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Καταγράφηκε και αναλύθηκε η αποτελεσματικότητα της αντιβιοτικής αγωγής στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπικά διαγνωσμένη χρόνια ενδομητρίτιδα.

Η δεύτερη μελέτη αφορούσε την εκτίμηση της αποδοχής της υστεροσκόπησης από τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Πραγματοποιήθηκε προοπτική μελέτη παρατήρησης, καταγραφής και σύγκρισης με

σταθμισμένα ερωτηματολόγια πριν και μετά την πραγματοποίηση της υστεροσκοπησης ανάμεσα σε γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και κατάλληλο πληθυσμό ελέγχου. Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν με τη χρήση των ερωτηματολογίων το προγενέστερο ψυχολογικό προφίλ, το άλγος και η ικανοποίηση των γυναικών από την υστεροσκοπηση.

Αποτελέσματα-Σχολιασμός

Οι μελέτες κατάφεραν να αναδείξουν συγκεκριμένα αποτελέσματα. Σχετικά με την υστεροσκοπική επίπτωση των ανωμαλιών της μήτρας αναδείχθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με επιτυχή κύηση και χωρίς ιστορικό καθ' ἑξιν αποβολών. Τρεις κατηγορίες ανωμαλιών της μήτρας είναι εξίσου σημαντικές και με σημαντική επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, 1) Συγγενείς ανωμαλίες διάπλασης (22,6%), 2) Επίκτητες ανατομικές ανωμαλίες (32,3%), 3) Ανεπαίσθητες αλλοιώσεις του ενδομητρίου (33%).

Από τα υστεροσκοπικά ευρήματα, το διάφραγμα της μήτρας (15%), η τοξοειδής μήτρα (3,3%), οι ενδομητρικές συμφύσεις (16,7%) και η ενδομητρίτιδα (23%) έχουν συγκριτικά μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές, ενώ οι ενδομητρικοί πολύποδες (8%) και η μικροπολυποδίαση του ενδοτραχήλου (7,7%) έχουν συγκριτικά μικρότερη επίπτωση στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και τα υποβλεννογόνια ινομυώματα (4%) δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Επίσης, η επίπτωση αυτή δεν διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την ηλικία, με τις προηγούμενες τεχνητές εκτρώσεις και με την ύπαρξη τοκετού (δευτεροπαθείς καθ' ἑξιν αποβολές) και ανάμεσα στις γυναίκες με 2 ή περισσότερες και 3 ή περισσότερες καθ' ἑξιν αποβολές.

Επιπλέον, οι γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές και υστεροσκοπικά διαγνωσμένη χρόνια ενδομητρίτιδα είχαν επιτυχή επόμενη κύηση κατά 85% μετά τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής αλλά μόνο κατά 50% χωρίς θεραπεία.

Η διερεύνηση της αποδοχής της υστεροσκοπησης ανέδειξε αφενός μειωμένες προσδοκίες διάγνωσης από την υστεροσκοπηση και ένα σχετικά επιβαρυνόμενο ψυχολογικό στάτους των γυναικών με καθ' ἑξιν αποβολές με σημαντικές διαφορές στην κλίμακα τους άγχους HADS-A και σε ορισμένες κατηγορίες στην κλίμακα SCL-90 (σωματοποίηση, εχθρικότητα, πρώιμη αφύπνιση) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αφετέρου η καταγεγραμμένη ψυχολογική επιβάρυνση δεν οδήγησε σε σημαντικά διαφορετική αίσθηση του άλγους και ικανοποίηση από την υστεροσκοπηση, όπως αποδείχθηκε από σχεδόν όλες τις παραμέτρους του ερωτηματολογίου. Αντίθετα, τα αποτελέσματα έδειξαν συνολικά χαμηλά επίπεδα άλγους και υψηλή ικανοποίηση.

Συμπεράσματα

Η υστεροσκοπηση μπορεί να αποτελέσει διαγνωστική εξέταση πρώτης γραμμής για τις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές. Μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη διάγνωση των ανωμαλιών της μήτρας και της ενδομήτριας κοιλότητας, οι οποίες αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες για την πρόκληση καθ' ἑξιν αποβολών, και να κατευθύνει στην αντίστοιχη αντιμετώπιση. Ταυτόχρονα η εφαρμογή της υστεροσκοπησης στις γυναίκες με καθ' ἑξιν αποβολές συναντά υψηλή αποδοχή από τις ασθενείς ανεξάρτητα από την ψυχολογία και τις προσδοκίες τους. Επιβεβαιώνεται η σημαντικότητα του ρόλου και της αποδοχής της υστεροσκοπησης στις καθ' ἑξιν αποβολές.

ABSTRACT

“Role and acceptance of hysteroscopy in recurrent pregnancy loss”

Gazos Ektoras

Introduction

Recurrent pregnancy loss, also called recurrent miscarriage or habitual abortion, is a complex and often frustrating field in reproductive medicine. Till now, a major amount of risk factors has been mentioned, but only a few have been particularly identified. The abnormalities of the uterus and the uterine cavity are an important part of all the possible risk factors.

Hysteroscopy is one of the standard diagnostic methods for the abnormalities of the uterine cavity. However, there is no consensus on whether hysteroscopy should play the role of a first line diagnostic examination for women suffering recurrent pregnancy loss. The reason for this indecisiveness is the incomplete understanding of the contribution of the uterine anomalies in causing recurrent pregnancy loss and the insufficiently studied contribution of hysteroscopy in diagnosing all possible uterine anomalies (anatomical and functional). On the other hand, another possible limiting factor might be the reduced acceptance that hysteroscopy meets by the patients, because of the fact that it is an otherwise invasive technique.

Aim of the dissertation

Primary aim of the dissertation is to define the role that hysteroscopy plays in investigating the causing factors of recurrent pregnancy loss. The accomplishment of the study's aim was achieved by the effort to measure the hysteroscopic prevalence of uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss. The other commensurate aim of the dissertation is the identification of the acceptance that women suffering recurrent pregnancy loss show to hysteroscopy. In order to research both of the study's questions, two distinct studies were conducted.

Materials and methods

The first study was about the prevalence of uterine anomalies (congenital, acquired, subtle) found by hysteroscopy in women with recurrent pregnancy loss. A retrospective observational comparative study was conducted concerning women with recurrent pregnancy loss and an appropriate control group. A secondary study was included in the first ongoing study in order to further research the preliminary results concerning the high prevalence of chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss. The effectiveness of the antibiotic treatment in women with recurrent pregnancy loss and a hysteroscopic diagnosis of chronic endometritis was recorded.

The second study evaluated the acceptance that hysteroscopy met by the women with recurrent pregnancy loss. A prospective observational comparative study was conducted. The study was based on weighted questionnaires that were answered by the women with recurrent pregnancy loss and the control group before and after the hysteroscopic diagnostic procedure. Based on these questionnaires, the former psychological profile of the patients was evaluated, as well as the patients' pain and satisfaction concerning the hysteroscopic technique and the diagnostic results.

Results and discussion

All studies that were included in the dissertation managed to reveal specific results. Concerning the hysteroscopic prevalence of the uterine anomalies statistically significant differences between women with recurrent pregnancy loss and women with a previous successful pregnancy and without recurrent pregnancy loss were documented. Three classes of uterine abnormalities are equally significant with high prevalence among women with recurrent pregnancy loss: 1) congenital uterine anomalies (22,6%), 2) acquired uterine anomalies (32,3%) and 3) subtle endometrial lesions (33%).

Concerning the hysteroscopic findings, endometrial septum (15%), arcuate uterus (3,3%), endometrial adhesions (16,7%) and chronic endometritis (23%) recorded a higher prevalence, while endometrial polyps (8%) and cervical micropolyposis (7,7%) had a lower prevalence among women with recurrent pregnancy loss than in women included in the control group. The prevalence of uterine myomas (4%) did not show a statistically significant difference between the two groups. Furthermore, the documented prevalence of the hysteroscopic findings does not statistically differ in women with recurrent pregnancy loss regarding the age group, the history or not of a previous abortion, the existence or not of a previous successful pregnancy (primary and secondary recurrent pregnancy loss), as well as between women with 2 or more and 3 or more pregnancy losses.

Additionally, women with recurrent pregnancy loss and hysteroscopic findings suggesting chronic endometritis had a successful following pregnancy in 85% after antibiotic treatment, but only half of them (50%) achieved a successful following pregnancy without antibiotic treatment.

The study on the acceptance of hysteroscopy did not show statistically significant differences between women with recurrent pregnancy loss and those with previous successful pregnancy, despite the fact that women with recurrent pregnancy loss have reduced diagnostic expectations from hysteroscopy and are characterized by an impaired psychological profile as it was recorded by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A) and specific parameters of the Symptom Checklist (SCL-90) (somatization, hostility, sleep disorder – early arousal). In contrast, the recorded results demonstrated low pain levels in total and high overall satisfaction.

Conclusions

Hysteroscopy could serve as a first line diagnostic examination for women with recurrent pregnancy loss. Hysteroscopy can crucially contribute in diagnosing the abnormalities of the uterus and of the uterine cavity, which constitute risk factors for recurrent pregnancy losses. Furthermore, hysteroscopy could also target the therapeutic effort to suitable treatment. Concurrently, the application of hysteroscopy is very well tolerated by women with recurrent pregnancy loss, meeting high acceptance by the patients irrespective of their psychology and expectations. The significant role and acceptance of hysteroscopy in recurrent pregnancy loss is confirmed.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, et al. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83:821.
2. Malpas, P. (1938), A Study of Abortion Sequences. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 45: 932-949.
3. Rock, J.A., Zacur, H.A. The clinical management of repeated early pregnancy wastage. *Fertility and sterility* 1983; 39: 123–140.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. Green-top Guideline No. 17. {Published: 19/05/2011}; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>.
5. Jacobs PA, Hassold T. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. In: Vogel F, Sperling K, editors. *Human genetics*. Berlin: Springer-Verlag; 1987:233–44.
6. Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, et al. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 2019 Sep;39(3):497-503.
7. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. {Published 2018 Apr 6}; Available from: <https://academic.oup.com/hropen/article/2018/2/hoy004/4963604>.
8. van den Boogaard E, Cohn DM, Korevaar JC, et al. Number and sequence of preceding miscarriages and maternal age for the prediction of antiphospholipid syndrome in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013;99: 188-192.
9. van den Boogaard E, Kaandorp SP, Franssen MT, et al. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod* 2010;25: 1411-1414.
10. Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, et al. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod* 2016;31: 2428-2434.
11. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008;14: 415-429.
12. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011b;17: 761-771.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2012; 98: 1103–1111.
14. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD, Eshre Special Interest Group EP. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod* 2015a;30: 495-498.
15. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj* 2000;320: 1708-1712.
16. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):601-11.
17. Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: the “black box” of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002;8:333-343.
18. Salat-Baroux J. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28:1555.
19. Kuttah WH, Pasqualette MM. Recurrent pregnancy loss. *Adv Obstet Gynecol* 1995;2:147–177.

20. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med* 2013;11: 154.
21. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion *Early Pregnancy Loss*. 1988. Springer, pp. 9-17.
22. Stray-Pedersen B, Lorentzen-Styr AM. The prevalence of toxoplasma antibodies among 11,736 pregnant women in Norway. *Scand J Infect Dis* 1979;11: 159-165.
23. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980;44(Pt 2):151–178.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Aug;78(2):179-90.
25. Lund M, Kamper-Jorgensen M, Nielsen HS, et al. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage: what is the best measure of success? *Obstet Gynecol* 2012;119: 37-43.
26. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2014;29: 931-937.
27. Greenberg T, Tzivian L, Harlev A, et al. Index pregnancy versus post-index pregnancy in patients with recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28: 63-67.
28. Kling C, Magez J, Hedderich J, et al. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293: 1113-1123.
29. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14: 2868-2871.
30. Cauchi MN, Coulam CB, Cowchock S, et al. Predictive factors in recurrent spontaneous aborters--a multicenter study. *Am J Reprod Immunol* 1995;33: 165-170.
31. Nielsen HS, Steffensen R, Lund M, et al. Frequency and impact of obstetric complications prior and subsequent to unexplained secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2010;25: 1543-1552.
32. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, Grunnet N. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69: 597-601.
33. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, et al. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108: 135-138.
34. Kolte AM, Nielsen HS, Moltke I, et al. A genome-wide scan in affected sibling pairs with idiopathic recurrent miscarriage suggests genetic linkage. *Mol Hum Reprod* 2011;17: 379-385.
35. Philipp T, Philipp K, Reiner A, et al. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003;18: 1724-1732.
36. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822: 1951-1959.
37. Sullivan AE, Silver RM, La Coursiere DY, et al. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol* 2004;104: 784–8.
38. Marquard K, Westphal L, Milki A, et al. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35. *Fertil Steril* 2010;94: 1473–7.
39. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, et al. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1098.
40. Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32:723.

41. Rubio C, Simón C, Vidal F, et al. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003; 18:182.
42. Barber JC, Cockwell AE, Grant E, et al. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *Bjog* 2010;117: 885-888.
43. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006;332: 759-763.
44. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar;42(1):117-34.
45. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006;332: 759-763.
46. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006;21: 1076-1082.
47. Reindollar RH. Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:541.
48. Kutteh WH, Rote NS, Silver R: Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 133–152.
49. Schust DJ, Hill JA: Recurrent Pregnancy Loss. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
50. Ernest JM, Marshburn PB, Kutteh WH: Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 522–539.
51. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire. *Med Princ Pract*. 2015;24 Suppl 1(Suppl 1):38–55.
52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
53. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014;20: 262-278.
54. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011a;38: 371-382.
55. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014;29: 665-683.
56. Hashimoto R. Development of the human Müllerian duct in the sexually undifferentiated stage. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;272: 514–9.
57. Kurita T, Cooke PS, Cunha GR. Epithelial-stromal tissue interaction in paramesonephric (Müllerian) epithelial differentiation. *Dev Biol* 2001;240: 194–211.
58. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988 Jun;49(6):944-55.
59. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 2009;91: 1886–94.
60. Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med* 1998;43: 877–87.
61. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89: 1–16.

62. Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology* 2004;233: 19–34.
63. Grimbizis GF, Campo R. Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. *Gynecol Surg* 2012;9: 119–29.
64. Sparac V, Kupesic S, Ilijas M, et al. Histologic architecture and vascularization of hysteroscopically excised intrauterine septa. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8: 111–6.
65. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992;183: 795–800.
66. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24: 193–208.
67. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Gynecol Surg*. 2016;13: 1–16. doi:10.1007/s10397-015-0909-1.
68. Lin PC, Bhatnagar KP, Nettleton GS, et al. Female genital anomalies affecting reproduction. *Fertil Steril* 2002;78: 899–915.
69. Block K, Kardana A, Igarashi P, et al. In utero diethylstilbestrol (DES) exposure alters Hox gene expression in the developing Müllerian system. *FASEB J* 2000; 14:1101–8.
70. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2013;99: 1916–22. e1.
71. Goodman FR, Bacchelli C, Brady AF, et al. Novel HOXA13 mutations and the phenotypic spectrum of hand-foot-genital syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67:197–202.
72. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, et al. Quantification of the familial contribution to Müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 2008;111: 378–84.
73. Elias S, Simpson JL, Carson SA, et al. Genetics studies in incomplete Müllerian fusion. *Obstet Gynecol* 1984;63: 276–9.
74. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 2009;91: 1886–94.
75. Fedele L, Dorta M, Brioschi D, et al. Pregnancies in septate uteri: outcome in relation to site of uterine implantation as determined by sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152: 781–4.
76. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, et al. Ultrastructural aspects of endometrium in infertile women with septate uterus. *Fertil Steril* 1996;65: 750–2.
77. Andrews MC, Jones HW Jr. Impaired reproductive performance of the unicornuate uterus: intrauterine growth retardation, infertility, and recurrent abortion in five cases. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144: 173–6.
78. Jaslow CR. Uterine factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1):57-86.
79. Ciarmela P, Islam MS, Reis FM, et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2011;17: 772–90.
80. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111: 1037–54.
81. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111: 1037–54.
82. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Hum Reprod Update* 2000;6: 614–20.

83. Islam MS, Protic O, Stortoni P, et al. Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertil Steril* 2013;100(1):178–93.
84. Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update* 1998;4: 520–5.
85. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-beta3. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96: 412–21.
86. Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956;8: 40–9.
87. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33: 102–8.
88. Maia H Jr, Pimentel K, Silva TM, et al. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol* 2006;22: 219–24.
89. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18: 569–81.
90. Devi Wold AS, Pham N, Arici A. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2006;24: 25–32.
91. Weiss A, Shalev E, Romano S. Hysteroscopy may be justified after two miscarriages. *Hum Reprod* 2005;20: 2628–31.
92. March CM. Management of Asherman's syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011;23: 63–76.
93. Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome—one century later. *Fertil Steril* 2008;89: 759–79.
94. Cooper JM, Houck RM, Rigberg HS. The incidence of intrauterine abnormalities found at hysteroscopy in patients undergoing elective hysteroscopic sterilization. *J Reprod Med* 1983;28: 659–61.
95. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982;37: 593–610.
96. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, et al. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy—a prospective study. *Hum Reprod* 1993; 8:442–4.
97. Foix A, Bruno RO, Davison T, et al. The pathology of postcurettage intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96: 1027–33.
98. Romer T. Post-abortion-hysteroscopy—a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;57: 171–3.
99. Polishuk WZ, Sadovsky E. A syndrome of recurrent intrauterine adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123: 151–8.
100. Polishuk WZ, Siew FP, Gordon R, et al. Vascular changes in traumatic amenorrhea and hypomenorrhea. *Int J Fertil* 1977;22: 189–92.
101. Yaffe H, Ron M, Polishuk WZ. Amenorrhea, hypomenorrhea, and uterine fibrosis. *Am J Obstet Gynecol* 1978;130: 599–601.
102. Drakeley AJ, Roberts D, Alfievic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003253.
103. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. Mid-trimester loss--appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod.* 1998 Jul;13(7):1975-80.

104. Harger JH. Cervical cerclage: patient selection, morbidity, and success rates. *Clin Perinatol* 1983;10: 321–41.
105. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 823–9.
106. Simcox R, Shennan A. Cervical cerclage in the prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21: 831–42.
107. Shennan A, Jones B. The cervix and prematurity: etiology, prediction and prevention. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9: 471–9.
108. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al: Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006; 21: 2216–2222.
109. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, et al: Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12: 63–68.
110. Li TC, Spuijbroek MD, Tuckerman E, et al: Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 1471–1479.
111. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update* 2015;21: 378-387.
112. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 2543–65.
113. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105: 239–45.
114. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid* 2010;20: 633–7.
115. Lata K, Dutta P, Sridhar S, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect* 2013;2: 118-124.
116. Marai I, Carp H, Shai S, et al. Autoantibody panel screening in recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2004;51: 235-240.
117. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj* 2011;342: d2616.
118. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;66: 452-459
119. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544–551.
120. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod.* 2009;24(3):710–717.
121. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20: 281-292.
122. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Asadi N, et al. Correlation between thrombophilia and recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a comparative study. *J Chin Med Assoc* 2013;76: 282-288.

123. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage: A reappraisal. *Hum Reprod* 2000;15: 612-5.
124. Liddell HS, Sowden K, Farquhar CM. Recurrent miscarriage: Screening for polycystic ovaries and subsequent pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997;37: 402-6.
125. Sagle M, Bishop K, Ridley N, et al. Recurrent early miscarriage and polycystic ovaries. *Bmj* 1988;297: 1027-1028.
126. Watson H, Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, et al. Hypersecretion of luteinizing hormone and ovarian steroids in women with recurrent early miscarriage. *Hum Reprod* 1993;8: 829-833.
127. Wang Y, Zhao H, Li Y, et al. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecol Obstet Invest* 2011;72: 245-251.
128. Maryam K, Bouzari Z, Basirat Z, et al. The comparison of insulin resistance frequency in patients with recurrent early pregnancy loss to normal individuals. *BMC Res Notes* 2012;5: 133.
129. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78: 487-490.
130. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, et al. Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril* 2008;90: 727-730.
131. Li W, Ma N, Laird SM, et al. The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol* 2013;33: 285-288.
132. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70: 246–252.
133. Triggianese P, Perricone C, Perricone R, De Carolis C. Prolactin and natural killer cells: evaluating the neuroendocrine-immune axis in women with primary infertility and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 2015;73: 56-65.
134. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8: 77.
135. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2014;41: 103-112.
136. Badawy SZ, Westpfal EM. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy* 2000;4: 253-260.
137. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996;66: 24-29.
138. Balasch J, Creus M, Marquez M, et al. The significance of luteal phase deficiency on fertility: a diagnostic and therapeutic approach. *Hum Reprod* 1986;1: 145-147.
139. Ogasawara M, Kajiura S, Katano K, et al. Are serum progesterone levels predictive of recurrent miscarriage in future pregnancies? *Fertil Steril* 1997;68: 806-809.
140. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 459-469.
141. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74: 1196-1199.
142. Puri M, Kaur L, Walia GK, et al. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med* 2013;41: 549-554.

143. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, et al. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med* 2013;51: 693-699.
144. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PLoS One* 2013;8: e64446.
145. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj* 2013;346: f1169.
146. Ota K, Dambaeva S, Han AR, et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29: 208-219.
147. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9361):901–908.
148. Sotiriadis A, Vartholomatos G, Pavlou M, et al. Combined thrombophilic mutations in women with unexplained recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2007 Feb;57(2):133-41
149. Theodor Stefos, Evangelos Paraskevidis, Sophia N. Kalantaridou, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol*. 2010; 115(1):14–20.
150. Bradley LA, Palomaki GE, Bienstock J, et al. Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review. *Genet Med* 2012;14: 39-50.
151. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015;135: 339-346.
152. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefos T, et al. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1146.
153. Chen H, Yang X, Lu M. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293: 283-290.
154. Kruse C, Steffensen R, Varming K, Christiansen OB. A study of HLA-DR and -DQ alleles in 588 patients and 562 controls confirms that HLA-DRB1*03 is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19:1215.
155. Christiansen OB, Nielsen HS, Lund M, et al. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses. *Hum Reprod* 2009; 24:291.
156. Aruna M, Nagaraja T, Andal Bhaskar S, et al. Novel alleles of HLA-DQ and -DR loci show association with recurrent miscarriages among South Indian women. *Hum Reprod* 2011;26: 765-774.
157. Nielsen HS, Witvliet MD, Steffensen R, et al. The presence of HLA-antibodies in recurrent miscarriage patients is associated with a reduced chance of a live birth. *J Reprod Immunol* 2010a;87: 67-73.
158. Nielsen HS, Wu F, Aghai Z, et al. H-Y antibody titers are increased in unexplained secondary recurrent miscarriage patients and associated with low male : female ratio in subsequent live births. *Hum Reprod* 2010b;25: 2745-2752.
159. Christiansen OB. A fresh look at the causes and treatments of recurrent miscarriage, especially its immunological aspects. *Hum Reprod Update* 1996;2: 271-293.

160. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, et al. Antinuclear autoantibodies in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;64: 384-392.
161. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, et al. The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet* 2013;30: 1513-1518.
162. Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, et al. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm((R)). *Arch Gynecol Obstet* 2014;290: 777-782.
163. Zhang L, Wang L, Zhang X, et al. Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *Int J Androl* 2012;35: 752-757.
164. Khadem N, Poorhoseyni A, Jalali M, et al. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia* 2014;46: 126-130.
165. Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2012;27: 2908-2917.
166. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102: 998-1005 e1008.
167. Wright C, Milne S, Leeson H. Sperm DNA damage caused by oxidative stress: modifiable clinical, lifestyle and nutritional factors in male infertility. *Reprod Biomed Online* 2014;28: 684-703
168. Nanassy L, Carrell DT. Paternal effects on early embryogenesis. *J Exp Clin Assist Reprod* 2008;5: 2.
169. Aitken RJ, De luliis GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009;32: 46-56.
170. Aitken RJ, De luliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 2010;16: 3-13.
171. Pathak R, Mustafa M, Ahmed RS, et al. Association between recurrent miscarriages and organochlorine pesticide levels. *Clin Biochem* 2010;43: 131-135.
172. Gold EB, Tomich E. Occupational hazards to fertility and pregnancy outcome. *Occup Med* 1994;9: 435-469.
173. Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 1990;47: 490-497.
174. Schlussek MM, Souza EB, Reichenheim ME, Kac G. Physical activity during pregnancy and maternal-child health outcomes: a systematic literature review. *Cad Saude Publica* 2008;24 Suppl 4: s531-544.
175. Zhang BY, Wei YS, Niu JM, et al. Risk factors for unexplained recurrent spontaneous abortion in a population from southern China. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108: 135-138.
176. Venners SA, Wang X, Chen C, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159: 993-1001.
177. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158: 220-224.
178. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004;19: 1644-1646.
179. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94: 290-295.

180. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *Bjog* 2007;114: 170-186.
181. Pei CZ, Kim YJ, Baek KH. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci.* 2019 Jul;62(4):212-223.
182. Pan HT, Ding HG, Fang M, et al. Proteomics and bioinformatics analysis of altered protein expression in the placental villous tissue from early recurrent miscarriage patients. *Placenta* 2018;61: 1-10.
183. Wu H, Zhang Y. Early embryos reprogram DNA methylation in two steps. *Cell Stem Cell* 2012;10: 487-9..
184. Hanna CW, McFadden DE, Robinson WP. DNA methylation profiling of placental villi from karyotypically normal miscarriage and recurrent miscarriage. *Am J Pathol* 2013;182: 2276-84.
185. Hou W, Li Z, Li Y, et al. Correlation between protein expression of FOXP3 and level of FOXP3 promoter methylation in recurrent spontaneous abortion. *J Obstet Gynaecol Res* 2016;42: 1439-44.
186. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med* 2012;18: 1754-67.
187. Quintero-Ronderos P, Mercier E, Fukuda M, et al. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One* 2017;12: e0186149.
188. Suryanarayana V, Rao L, Kanakavalli M, et al. Recurrent early pregnancy loss and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274: 119-24.
189. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell.* 2009 Jan 23;136(2):215-33.
190. Fluhr H, Wenig H, Spratte J, et al. Non-apoptotic fas-induced regulation of cytokines in undifferentiated and decidualized human endometrial stromal cells depends on caspase-activity. *Mol Hum Reprod* 2011;17: 127-34.
191. Jeon YJ, Choi YS, Rah H, et al. Association study of microRNA polymorphisms with risk of idiopathic recurrent spontaneous abortion in Korean women. *Gene* 2012;494: 168-73.
192. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells* 2016;34: 346-356.
193. Lauren J Ewington, Shreeya Tewary, Jan J Brosens. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Feb;45(2):258-265.
194. Tissier H. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique). Dissertation. Paris: Carre G, Naud C.; 1900.
195. D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Pontecorvi A, et al. Endometrial microbes and microbiome: Recent insights on the inflammatory and immune "players" of the human endometrium. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Dec;80(6): e13065.
196. Pelzer ES, Willner D, Buttini M, Huygens F. A role for the endometrial microbiome in dysfunctional menstrual bleeding. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018 Jun;111(6):933-943.
197. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, et al. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol* 2007;76: 45-53.
198. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Nov;66(5):410-5.

199. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016 Dec;43(4):185-192.
200. Kiviat NB, Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 1990;14: 167–75.
201. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A, et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 141–8
202. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol* 1981;58: 176–84.
203. Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. The role of inflammatory pathways in implantation failure: chronic endometritis and hydrosalpinges. *Semin Reprod Med* 2015;33: 298–304.
204. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol* 2016;75: 13–22.
205. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, et al. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):344-350.
206. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018 Mar 2;9: 208.
207. Moreno I, Franasiak JM. Endometrial microbiota-new player in town. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):32-39.
208. Altmäe S. Commentary: Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Front Immunol*. 2018 Aug 24;9: 1874.
209. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(2):108-15.
210. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):323-30
211. Kazachkov EL, Voropaeva EE, Kovalenko VL, Kazachkova EA. [Uterine mucosal morphofunctional characteristics in women with early miscarriages of infectious genesis]. *Arkh Patol*. 2010 Jan-Feb;72(1):23-6.
212. Kumar P, Shah NP, Singhal A, et al. Association of tuberculous endometritis with infertility and other gynecological complaints of women in India. *J Clin Microbiol* 2008;46: 4068–70.
213. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703.
214. Yeaman GR, Guyre PM, Fanger MW, et al. Unique CD8 β T cell-rich lymphoid aggregates in human endometrium. *J Leukoc Biol* 1997;61: 427–35.
215. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol* 2010;23: 1136–46.
216. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2009;61: 322–9.
217. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril* 2014;101: 242–7.
218. Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, et al. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps. *Hum Reprod* 2012;27: 3474–80.

219. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2016;75: 672–7.
220. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108-15.
221. Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod.* 2012 Jan;27(1):153-8.
222. Lax SF. [Endometritis: Rare disease with clinical importance?] *Pathologe.* 2016 Nov;37(6):521-525.
223. French JI. Abnormal bleeding associated with reproductive tract infection. *NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs.* 1991;2(3):313-21.
224. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician.* 1995 Jul;52(1):217-22.
225. Abid M, Hashmi AA, Malik B, et al. Clinical pattern and spectrum of endometrial pathologies in patients with abnormal uterine bleeding in Pakistan: need to adopt a more conservative approach to treatment. *BMC Womens Health.* 2014 Nov 5;14: 132.
226. Song D, Feng X, Zhang Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2018 Jan;36(1):78-83.
227. Mikhaleva LM, Boltovskaya MN, Mikhalev SA, et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkh Patol.* 2017;79(6):22-29.
228. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 Jan;29(1):44-50.
229. Walther-Antônio MR, Chen J, Multinu F, et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016 Nov 25;8(1):122.
230. Mert I, Walther-Antonio M, Mariani A. Case for a role of the microbiome in gynecologic cancers: Clinician's perspective. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Sep;44(9):1693-1704.
231. Ozer A, Ozer S, Kanat-Pektas M. Correlation between transvaginal ultrasound measured endometrial thickness and histopathological findings in Turkish women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 May;42(5):573-8.
232. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017; 15(1): 16.
233. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015; 103(4): 1049-1052.
234. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28(1): 14-38.
235. Czernobilsky B. Endometritis and infertility. *Fertil Steril.* 1978 Aug;30(2):119-30.
236. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016; 105(1): 106-110.
237. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 93(2): 437-441.

238. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018; 110(1): 103-112. e1.
239. Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(4):205-10.
240. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, et al. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Apr;155(2):217-20.
241. Horálek F. [Chronic localized endometritis as one of the causes of habitual abortions]. *Cesk Gynekol*. 1967 Oct;32(9):645-7.
242. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril*. 2011; 95(3): 1156-1158.
243. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. 2014; 101(4): 1026-1030.
244. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014;21(5): 640-647.
245. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015; 104(4): 927-931.
246. Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020 Jan;13(4):250-256.
247. Bernardi LA, Plunkett BA, Stephenson MD. Is chromosome testing of the second miscarriage cost saving? A decision analysis of selective versus universal recurrent pregnancy loss evaluation. *Fertil Steril* 2012;98: 156-161.
248. Brezina PR, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1):1-18.
249. Mathur N, Triplett L, Stephenson MD. Miscarriage chromosome testing: utility of comparative genomic hybridization with reflex microsatellite analysis in preserved miscarriage tissue. *Fertil Steril* 2014;101: 1349-1352.
250. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004;81: 367-373.
251. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *Bmj* 2005;331: 137-141.
252. Franssen MT, Musters AM, van der Veen F, et al. Reproductive outcome after PGD in couples with recurrent miscarriage carrying a structural chromosome abnormality: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17: 467-475.
253. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, et al. Preimplantation Genetic Diagnosis and Natural Conception: A Comparison of Live Birth Rates in Patients with Recurrent Pregnancy Loss Associated with Translocation. *PLoS One* 2015;10: e0129958.
254. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet* 2016;33: 823-832.
255. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123: 404-413.

256. Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33: 2214-2221.
257. Song Y, Wang HY, Qiao J, et al. Antiphospholipid Antibody Titers and Clinical Outcomes in Patients with Recurrent Miscarriage and Antiphospholipid Antibody Syndrome: A Prospective Study. *Chin Med J (Engl)* 2017;130: 267-272.
258. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1.
259. Paschopoulos M, Paraskevidis E, Stefanidis K, et al. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997 Aug;4(4):465-7.
260. Ghi T, Casadio P, Kuleva M, et al. Accuracy of three-dimensional ultrasound in diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. *Fertil Steril* 2009;92: 808-813.
261. Ventolini G, Zhang M, Gruber J. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population. *Surg Endosc* 2004;18: 1782-1784.
262. Ludwin A, Ludwin I, Banas T, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37: 178-186.
263. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, et al. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging, endovaginal sonography, and hysterosalpingography. *Radiology* 1992; 183:795.
264. Bohlmann MK, von Wolff M, Luedders DW, et al. Hysteroscopic findings in women with two and with more than two first-trimester miscarriages are not significantly different. *Reprod Biomed Online* 2010;21: 230-236.
265. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, et al. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril* 2007;87: 335-342.
266. Ansari AH, Kirkpatrick B. Recurrent pregnancy loss. An update. *J Reprod Med* 1998; 43:806.
267. Kassanos D, Salamalekis E, Vitoratos N, et al. The value of transvaginal ultrasonography in diagnosis and management of cervical incompetence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28: 266-268.
268. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20: 22-42.
269. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7: 161-174.
270. Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, et al. Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies? *J Obstet Gynaecol* 2015;35: 155-158.
271. Porcu G, Cravello L, D'Ercole C, et al. Hysteroscopic metroplasty for septate uterus and repetitive abortions: reproductive outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88: 81-84.
272. Venturoli S, Colombo FM, Vianello F, et al. A study of hysteroscopic metroplasty in 141 women with a septate uterus. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266: 157-159.
273. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril* 2008;89: 1–16.
274. Lolis DE, Paschopoulos M, Makrydimas G, et al. Reproductive outcome after strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus. *J Reprod Med.* 2005 May;50(5):297-301.
275. Alborzi S, Asadi N, Zolghadri J, et al. Laparoscopic metroplasty in bicornuate and didelphic uteri. *Fertil Steril* 2009;92: 352–5.

276. Saravelos SH, Yan J, Rehmani H, Li TC. The prevalence and impact of fibroids and their treatment on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2011;26: 3274-3279.
277. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD003857.
278. Casini ML, Rossi F, Agostini R, et al. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol* 2006;22: 106–9.
279. Di Spiezio Sardo A, Mazzon I, Bramante S, et al. Hysteroscopic myomectomy: a comprehensive review of surgical techniques. *Hum Reprod Update* 2008;14:101–19.
280. Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P, David M. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids - Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014 Feb;74(2):139-145.
281. Vilos GA, Vilos AG, Abu-Rafea B, et al. Interventional Uterine-Sparing Therapies for Leiomyomas: A Commentary on Myolysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019 Nov 22. pii: S1701-2163(19)30769-8.
282. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 992-1002.
283. Kodaman PH, Arici A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19: 207-214.
284. Golan A, Langer R, Wexler S, et al. Cervical cerclage—its role in the pregnant anomalous uterus. *Int J Fertil* 1990;35: 164–70.
285. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011;21: 1081-1125.
286. Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10: 97-109.
287. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3: 76-94.
288. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27: 315-389
289. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013;100: 1326-1331.
290. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4: 35-43.
291. Majid Bani Mohammad, Abbas Majdi Seghinsara. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(1): 17–21.
292. Johnson P, Pearce JM. Recurrent spontaneous abortion and polycystic ovarian disease: comparison of two regimens to induce ovulation. *Bmj* 1990;300: 154-156.
293. Andrade C. Major malformation risk, pregnancy outcomes, and neurodevelopmental outcomes associated with metformin use during pregnancy. *J Clin Psychiatry* 2016;77: e411-414.

294. Ispasoiu CA, Chicea R, Stamatian FV, Ispasoiu F. High fasting insulin levels and insulin resistance may be linked to idiopathic recurrent pregnancy loss: a case-control study. *Int J Endocrinol* 2013;2013: 576926.
295. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, et al. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998;70: 246-252.
296. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 14;(1):CD008873.
297. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e691S-736S.
298. Kristoffersen AH, Petersen PH, Roraas T, Sandberg S. Estimates of Within-Subject Biological Variation of Protein C, Antithrombin, Protein S Free, Protein S Activity, and Activated Protein C Resistance in Pregnant Women. *Clin Chem* 2017;63: 898-907.
299. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: Cd004734.
300. Glueck CJ, Smith D, Gandhi N, et al. Treatable high homocysteine alone or in concert with five other thrombophilias in 1014 patients with thrombotic events. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26: 736-742.
301. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11: 66.
302. Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, et al. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25: 307-314.
303. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Cd007411.
304. Aitken RJ, Jones KT, Robertson SA. Reactive oxygen species and sperm function--in sickness and in health. *J Androl* 2012;33: 1096-1106.
305. Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2014;102: 1357-1363.e1353.
306. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med* 2015;373: 2141-2148.
307. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, et al. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril* 2017;107: 430-438 e433.
308. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: Cd004734.
309. Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, et al. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet* 1985;1: 941-943.
310. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10: Cd000112.

311. Christiansen OB, Mathiesen O, Husth M, et al. Placebo-controlled trial of active immunization with third party leukocytes in recurrent miscarriage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73: 261-268.
312. Wang SW, Zhong SY, Lou LJ, et al. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2016;33: 720-736.
313. Hutton B, Sharma R, Fergusson D, et al. Use of intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent miscarriage: a systematic review. *Bjog* 2007;114: 134-142.
314. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod* 2009;24: 2703-2708.
315. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011;96: 1451-6.
316. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jun;218(6):602. e1-602.e16.
317. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018;79.
318. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2018;110: 103–12. e1.
319. di Spiezio Sardo A, di Carlo C, Minozzi S, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;22: 479–96.
320. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387: 2614–21.
321. Cicinelli E, de Ziegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008;89: 677–84.
322. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, et al; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril.* 2019 Jul;112(1):162-173.e2.
323. Zariffard MR, Saifuddin M, Sha BE, Spear GT. Detection of bacterial vaginosis-related organisms by real-time PCR for lactobacilli, Gardnerella vaginalis and Mycoplasma hominis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34: 277-81.
324. Cunningham SA, Mandrekar JN, Rosenblatt JE, Patel R. Rapid PCR detection of Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, and Ureaplasma parvum. *Int J Bacteriol* 2013;2013: 1-7.
325. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V, et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013;8: e53997.
326. Viana GA, Cela V, Ruggiero M, et al. Endometritis in Infertile Couples: The Role of Hysteroscopy and Bacterial Endotoxin. *JBRA Assist Reprod.* 2015 Feb 1;19(1):21-3.
327. Yang R, Du X, Wang Y, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jun;289(6):1363-9.

328. Marcus M, Taghi Yasami M, van Ommeren O, et al. Depression: A global public health concern. WHO Department of Mental Health and Substance Abuse 2012 (23 January 2015, date last accessed), Available from: [http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012 .pdf?ua=1](http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf?ua=1).
329. Olsen LR, Mortensen EL, Bech P. Prevalence of major depression and stress indicators in the Danish general population. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109: 96–103.
330. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav* 1983;24: 385–396.
331. Kagami M, Maruyama T, Koizumi T, et al. Psychological adjustment and psychosocial stress among Japanese couples with a history of recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2012;27: 787–794.
332. Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, et al. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39: 126–131.
333. Craig M, Tata P, Regan L. Psychiatric morbidity among patients with recurrent miscarriage. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2002;23: 157–164.
334. Li W, Newell-Price J, Jones GL, et al. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012;25: 180–189.
335. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, et al. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015;30: 777-782.
336. Janssen HJ, Cuisinier MC, de Graauw KP, Hoogduin KA. A prospective study of risk factors predicting grief intensity following pregnancy loss. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Jan;54(1):56-61.
337. Potvin, L, Lasker, J, Toedter, L. Measuring grief: A short version of the perinatal grief scale. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 1998; 11(1): 29–44.
338. Toedter LJ, Lasker JN, Alhadeff JM. The Perinatal Grief Scale: development and initial validation. *Am J Orthopsychiatry*. 1988 Jul;58(3):435-49.
339. Greenfeld, D, Walther V. Psychological aspects of recurrent pregnancy loss. *Infertility and Reproductive Clinic of North America* 1991; 2: 235–247.
340. Goldbach K, Dunn, D, Lasker, J., Toedter, L. The effects of gestational age and gender on grief after pregnancy loss. *American Journal of Orthopsychiatry*, 1991 Jun; 61(3): 461–467.
341. Coughlan C, Walters S, Ledger W, Li TC. A comparison of psychological stress among women with and without reproductive failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Feb;124(2):143-7.
342. Serrano F, Lima ML. Recurrent miscarriage: psychological and relational consequences for couples. *Psychol Psychother*. 2006 Dec;79(Pt 4):585-94.
343. Leppert PC, Pahlka BS. Grieving characteristics after spontaneous abortion: a management approach. *Obstet Gynecol*. 1984 Jul;64(1):119-22.
344. Turner, M., Flannelly, G., Wingfield, M., et al. The miscarriage clinic: An audit of the first year. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991; 98: 306–308.
345. Brockington, I. *Motherhood and mental health*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
346. Friedman T, Gath D. The psychiatric consequences of spontaneous abortion. *Br J Psychiatry*. 1989 Dec;155: 810-3.
347. Conway. K. Couples and fetal loss. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology*, 1992; 13: 187–195.
348. Ogden, J. *Health Psychology: A Textbook*. 4th ed. Buckingham: Open University Press; 2007.

349. Arck, P.C, Rucke, M, Rose, et al. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod. Biomed. Online* 2008;17: 101–113.
350. Cooper, B.C., Gerber, J.R., Mcgettrick, et al. Perceived infertility-related stress correlates with in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2007;88: 714–717.
351. Lintsen AM, Verhaak CM, Eijkemans MJ, et al. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment. *Hum Reprod.* 2009 May;24(5):1092-8.
352. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Shaw L, Datner E. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol.* 2003 Apr;13(4):223-9.
353. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011 Oct;26(10):2763-76.
354. Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, et al. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103: 3938-3942.
355. Kataoka K, Tomiya Y, Sakamoto A, et al. Altered autonomic nervous system activity in women with unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jun;41(6): 912-8.
356. Siegle AM. The early history of hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998 Nov;5(4): 329-32.
357. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. Office hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004 Sep;31(3): 641-54, xi.
358. Vercellini P, Colombo A, Mauro F, Oldani S, Bramante T, Crosignani PG. Paracervical anesthesia for outpatient hysteroscopy. *Fertil Steril* 1994;62: 1083– 5
359. Mencaglia L, Cavalcanti L, Arias Alvarez A. Manual oh hysteroscopy – Diagnostic, Operative and Office Hysteroscopy. Tüttlingen: Endo:Press; 2013.
360. Paschopoulos M, Kaponis A, Makrydimas G, et al. Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter? *Hum Reprod.* 2004 Nov;19(11):2619-25. Epub 2004 Sep 30.
361. ACOG Technology Assessment No. 13: Hysteroscopy. *Obstet Gynecol.* 2018 May;131(5):e151-e156. doi: 10.1097/AOG.0000000000002634
362. Marlow JL. Media and delivery systems. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1995 Sep. 22(3):409-22.
363. Pop-Trajkovic-Dinic S, Ljubic A, Kopitovic V, et al. The role of hysteroscopy in diagnosis and treatment of postmenopausal bleeding. *Vojnosanit Pregl.* 2013 Aug. 70(8):747-50.
364. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113: 3e13.
365. Armstrong SC, Showell M, Stewart EA, et al. Baseline anatomical assessment of the uterus and ovaries in infertile women: a systematic review of the evidence on which assessment methods are the safest and most effective in terms of improving fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2017;23: 533e47.
366. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol.* 2000 Oct. 96(4):517-20.
367. Daniell JF, Kurtz BR, Ke RW. Hysteroscopic endometrial ablation using the rollerball electrode. *Obstet Gynecol.* 1992 Sep. 80(3 Pt1):329-32.
368. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, et al. Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2007 Jun. 114(6):664-75.

369. Gkrozou F, Dimakopoulos G, Vrekoussis T, et al. Hysteroscopy in women with abnormal uterine bleeding: a meta-analysis on four major endometrial pathologies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jun;291(6):1347-54.
370. Tulandi T, al-Took S. Endoscopic myomectomy. *Laparoscopy and hysteroscopy*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1999 Mar. 26(1):135-48, viii.
371. Paschopoulos M1, Polyzos NP, Lavasidis LG, et al. Safety issues of hysteroscopic surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1092: 229-34.
372. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, et al. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. 2000 Aug. 96(2):266-70.
373. Loffer FD. Contraindications and complications of hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995 Sep. 22(3):445-55.
374. Morrison DM. Management of hysteroscopic surgery complications. *AORN J*. 1999 Jan;69(1):194-7, 199-209; quiz 210, 213-5, 21.
375. Crane JM, Healey S. Use of misoprostol before hysteroscopy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 May. 28(5):373-9.
376. Gkrozou F, Koliopoulos G, Vrekoussis T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized studies comparing misoprostol versus placebo for cervical ripening prior to hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Sep;158(1):17-23.
377. Bettocchi S, Selvaggi L. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1997 Feb;4(2):255-8.
378. Campo R, Van Belle Y, Rombauts L, et al. 1999. Office mini-hysteroscopy. *Hum Reprod Update* 5:73–81.
379. Sharma M, Taylor A, di Spiezio Sardo A, et al (2005) Outpatient hysteroscopy: traditional versus the 'no-touch' technique. *BJOG* 112:963–967.
380. Bettocchi S, Nappi L, Ceci O, Selvaggi L. What does 'diagnostic hysteroscopy' mean today? The role of the new techniques. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Aug;15(4):303-8.
381. Baker VL, Adamson GD. Intrauterine pressure and uterine distention. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: S53.
382. Romer T. Die Therapie Rezidivierender Menorrhagien-Cavertern-Ballon Koagulation versus Roller Ball Endometrium Koagulation-Eine Prospektive Randomisierte Vergleichstudie. *Zentralblatt Fur Gynakologie* 1998;120(10): 511–514.
383. Siristatidis C, Chrelias C, Salamalekis G, Kassanos D. Office hysteroscopy: current trends and potential applications: a critical review. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 Oct;282(4):383-8.
384. Campo R, Molinas CR, Rombauts L et al. Prospective multicentre randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office diagnostic hysteroscopy. *Hum Reprod*. 2005;20: 258–263.
385. Cicinelli E, Parisi C, Galantino P, et al. Reliability, feasibility, and safety of minihysteroscopy with a vaginoscopic approach: experience with 6,000 cases. *Fertil Steril*. 2003;80: 199–202
386. Garuti G, Centinaio G, Luerti M. Outpatient hysteroscopic polypectomy in postmenopausal women: a comparison between mechanical and electrosurgical resection. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15: 595–600
387. Bennett A, Lepage C, Thavorn K, et al. Effectiveness of Outpatient Versus Operating Room Hysteroscopy for the Diagnosis and Treatment of Uterine Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Jul;41(7):930-941.

388. Keyhan S, Munro MG. Office diagnostic and operative hysteroscopy using local anesthesia only: an analysis of patient reported pain and other procedural outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21: 791–8.
389. Smith PP, Kolhe S, O'Connor S, Clark TJ. Vaginoscopy Against Standard Treatment: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019 Jun;126(7):891-899.
390. Cooper NA, Smith P, Khan KS, Clark TJ. Vaginoscopic approach to outpatient hysteroscopy: a systematic review of the effect on pain. *BJOG*. 2010 Apr;117(5):532-9.
391. Paulo AA, Solheiro MH, Paulo CO. Is pain better tolerated with mini-hysteroscopy than with conventional device? A systematic review and meta-analysis: hysteroscopy scope size and pain. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Nov;292(5):987-94.
392. Paulo AAS, Solheiro MHR, Paulo COS, Afreixo VMA. What proportion of women refers moderate to severe pain during office hysteroscopy with a mini-hysteroscope? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jan;293(1):37-46.
393. Craciunas L, Sajid MS, Howell R. Carbon dioxide versus normal saline as distension medium for diagnostic hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1709-14. e1-4.
394. Zhuo Z, Yu H, Jiang X. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effectiveness of cervical ripening with misoprostol administration before hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):272-7.
395. Al-Fozan H, Firwana B, Al Kadri H, et al. Preoperative ripening of the cervix before operative hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 23;(4):CD005998.
396. De Silva PM, Mahmud A, Smith PP, Clark TJ. Analgesia for Office Hysteroscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020 Jul - Aug;27(5):1034-1047.
397. Ahmad G, Attarbashi S, O'Flynn H, Watson AJ. Pain relief in office gynaecology: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Mar;155(1):3-13.
398. Abbas AM, Samy A, El-Naser Abd El-Gaber Ali A, Khodry MM, et al. Medications for pain relief in outpatient endometrial sampling or biopsy: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019 Jul;112(1):140-148.e12.
399. Cooper NA, Khan KS, Clark TJ. Local anaesthesia for pain control during outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Mar 23;340:c1130.
400. Definition of anxiety. Merriam-Webster.com. Retrieved June 21st, 2014, Available from <http://www.merriam-webster.com/dictionary/anxiety>.
401. Mitchell M. Patient anxiety and modern elective surgery: a literature review. *J Clin Nurs*. 2003;12(6):806–815.
402. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2006;102:1884–1898
403. Pinto PR, McIntyre T, Nogueira-Silva C, et al. Risk factors for persistent postsurgical pain in women undergoing hysterectomy due to benign causes: a prospective predictive study. *J Pain*. 2012;13(11):1045–1057
404. Dickson MJ, Depares JC. Anxiety and outpatient hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol*. 2000;20(1):81
405. Angioli R, De Ciccio Nardone C, Plotti F, et al. Use of music to reduce anxiety during office hysteroscopy: prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(3):454–459
406. Kokanali MK, Cavkaytar S, Guzel Aİ, et al. Impact of preprocedural anxiety levels on pain perception in patients undergoing office hysteroscopy. *J Chin Med Assoc*. 2014 Sep;77(9):477-81.

407. Gupta JK, Clark TJ, More S, Pattison H. Patient anxiety and experiences associated with an outpatient "one-stop" "see and treat" hysteroscopy clinic. *Surg Endosc*. 2004 Jul;18(7):1099-104.
408. Gambadauro P, Navaratnarajah R, Carli V. Anxiety at outpatient hysteroscopy. *Gynecol Surg*. 2015;12(3):189-196. Epub 2015 May 13.
409. Kremer C, Duffy S, Moroney M. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2000 Jan 29;320(7230):279-82.
410. Wortman M, Daggett A, Ball C. Operative hysteroscopy in an office-based surgical setting: review of patient safety and satisfaction in 414 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Jan-Feb;20(1):56-63.
411. Sinha D, Kalathy V, Gupta JK, Clark TJ. The feasibility, success and patient satisfaction associated with outpatient hysteroscopic sterilisation. *BJOG*. 2007 Jun;114(6):676-83.
412. Bodle JF, Duffy SR, Binney DM. Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy performed by nurse hysteroscopists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Nov;103(2):116-20.
413. Mak N, Reinders IMA, Sloekers SA, et al. The effect of music in gynaecological office procedures on pain, anxiety and satisfaction: a randomized controlled trial. *Gynecol Surg*. 2017;14(1):14.
414. Ogden J, Heinrich M, Potter C, et al. The impact of viewing a hysteroscopy on a screen on the patient's experience: a randomised trial. *BJOG*. 2009 Jan;116(2):286-92.
415. Ingvar Bjelland, Alv A Dahl, Tone Tangen Haug, Dag Neckelmann. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002 Feb;52(2):69-77.
416. Theofanis Vorvolakos, Maria Samakouri, Kiriakos Xenitidis, et al. Reliability and validity of the Greek version of the Derogatis Psychiatric Rating Scale (DPRS). *Int J Soc Psychiatry* 2006 Nov;52(6):501-11.
417. Nicolas Bourdel, João Alves, Gisele Pickering, et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update* Jan-Feb 2015;21(1):136-52.
418. Likert, Rensis. "A Technique for the Measurement of Attitudes". *Archives of Psychology*. 1932;140: 1–55.