



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΜΥΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ
ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

**ΖΗΚΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΜΥΟΜΗΤΡΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ
ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

**ΖΗΚΟΠΟΥΛΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Ζηκόπουλου Αθανάσιου: 28-11-2017

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 855/15-05-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Βρεκούσης Θωμάς, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Μέλη:

Γεωργίου Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Κολυμπιανάκης Ευστράτιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του ΑΠΘ

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-06-2018

«Μελέτη του ενδομητρίου σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις»

Ανασυγκρότηση Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 970^α/29-06-2021

Επιβλέπων:

Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Μέλη:

Γεωργίου Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Κολυμπιανάκης Ευστράτιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του ΑΠΘ

Τροποποίηση θέματος: 970^α/29-06-2021

«Μελέτη του μυομητρίου και του ενδομητρίου σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1001α/29-03-2022

1. Παρασκευαΐδης Ευάγγελος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Γεωργίου Ιωάννης, Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Κολυμπιανάκης Ευστράτιος, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας-Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ
4. Πράππας Ιωάννης, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ
5. Πασχόπουλος Μηνάς, Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Μακρυδήμας Γεώργιος, Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Σοφικίτης Νικόλαος, Καθηγητής Ουρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-05-2022

Ιωάννινα 02-06-2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Άννα Μπατιστάτου

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διατριβής μου, θα ήθελα να απευθύνω ένα βαθύ και ολόψυχο ευχαριστώ σε όσους στάθηκαν δίπλα μου σ' αυτή την επίπονη προσπάθεια και με βοήθησαν να τη φέρω σε πέρας.

Εκφράζω τις θερμότερες ευχαριστίες στον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας, επιβλέποντα καθηγητή κ.Ευάγγελο Παρασκευαΐδη για το αμέριστο ενδιαφέρον και τις πολύτιμες συμβουλές του.

Επίσης θα ήθελα εκ βαθέων να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Ιατρικής Γενετικής & Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής κ.Ιωάννη Γεωργίου για τις σημαντικές συμβουλές, τη συμπαράσταση και την άμεση ανταπόκριση κάθε φορά που χρειαζόμουν τη βοήθειά του, του οποίου η συμβολή ήταν η πλέον καθοριστική.

Από την αρχή της περιπέτειας αυτής, μεγάλος συμπαραστάτης υπήρξε ο Καθηγητής μου κ. Στρατής Κολιμπιανάκης, μέσα από την καθοδήγηση, τις συμβουλές και την ηθική παρότρυνση. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα και για τη στήριξη που μου πρόσφερε σε ορισμένες δύσκολες στιγμές, που αναπόφευκτα παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια ενός διδακτορικού.

Εν συνεχεία θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ.Ιωάννη Πράπα για τη σημαντικότερη επιστημονική υποστήριξη με τον οποίο είχα την τιμή να συνεργαστώ στενά και να αποκομίσω σημαντικά οφέλη για την πρόοδο της διατριβής μου που χωρίς την βοήθεια του δεν θα είχε επιτευχθεί το πρώτο σκέλος της μελέτης.

Αισθάνομαι επίσης την ανάγκη να απευθύνω ένα μεγάλο ευχαριστώ προς τον Διευθυντή καθηγητή κ Μηνά Πασχόπουλο, για το ενδιαφέρον, την συμμετοχή του στην αξιολόγηση αλλά και την αδεια και την παροχή των περιστατικών για την διεξαγωγή της διατριβής.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Μακρυδήμα και τον Διευθυντή - Καθηγητή της Ουρολογικής κλινικής κ. Νικόλαο Σοφικίτη για τη συμμετοχή τους στην αξιολόγηση της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον κύριο Ορέστη Τσώνη για την συλλογή των περιστατικών στο πρώτο μέρος της διατριβής μου καθώς την κυρία Ειρήνη Μάστορα, Μεταδιδακτορική Ερευνήτρια Ιατρικής, Επιστημονική Συνεργάτη της Μονάδας Ιατρικός Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την κ Λία Γαλάνη για τη συνεχή συνεργασία μας και την αμέριστη βοήθεια με την οποία συμπορευτήκαμε και συνεργαστήκαμε άψογα για πολύ καιρό.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο, βαθύ και θερμό ευχαριστώ οφείλω στους δικούς μου ανθρώπους, που χωρίς την αγάπη και τη συμπαράστασή τους, η εκπόνηση και η ολοκλήρωση της διατριβής μου δε θα ήταν ποτέ δυνατή: τους γονείς μου στον πατέρα μου Κων/νο Ζηκόπουλο Καθηγητή Μαιευτικής-Γυναικολογίας-Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής που με την αμέριστη βοήθειά του έφτασα στο τέλος αυτής της προσπάθειας αλλά και στην μητέρα μου Κλαίρη που με αγαπά και με στηρίζει σε κάθε βήμα της ζωής μου.

Πίνακας Περιεχομένων

Ευχαριστίες	xi
Abbreviations – Συντομογραφίες.....	16
Εισαγωγή.....	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
1.1. Ανατομία της μήτρας.....	21
1.1.1 Θέση και στήριξη της μήτρας	21
1.1.2 Σχέσεις της μήτρας.....	22
1.1.3 Αιμάτωση της μήτρας	22
1.2. Εμβρυολογία και μεταγεννητική ανάπτυξη της μήτρας.....	24
1.3 Ιστολογία της μήτρας	25
1.3.1 Παραγωγική φάση.....	27
1.3.2 Εκκριτική φάση.....	28
1.3.3 Εμμηνορρυσιακό ενδομήτριο.....	30
2.1 Επούλωση Τραύματος.....	31
2.2 Φάση της αιμόστασης και της πήξης.....	32
2.3 Φάση της φλεγμονής	34
2.4 Φάση σχηματισμού κοκκιώδους ιστού, παραγωγής κολλαγόνου και αγγειογένεσης	36
2.5 Φάση σχηματισμού ουλής και αναμόρφωσης του τραύματος	39
2.6 Επιθηλιοποίηση	41
2.7 Επούλωση των τραυμάτων της μήτρας	41
2.8 Μελέτες για την επούλωση τραύματος της μήτρας.....	42
2.9 Πρωτεΐνες και πεπτιδια που εμπλέκονται στην επούλωση τραυμάτων της μήτρας.....	43
3.1 Ινομώματα	46
3.2 Διάγνωση.....	50
3.3 Θεραπεία.....	50
3.4 Ινομώματα και κύηση.....	52

3.5	Ινομύματα και υπογονιμότητα.....	53
3.5.1	Μηχανισμοί της υπογονιμότητας.....	53
3.5.2	Παράγοντες κυτοκινών.....	54
3.5.3	Γενετικός.....	54
3.5.4	Μεταβολές στη ζώνη μετάβασης ενδομητρίου-μυομητρίου.....	54
3.6	Αντιμετώπιση.....	55
3.7	Ινομύματα και εμμηνόπαυση.....	55
4.1	Υστεροσκόπηση.....	56
4.2	Ο ρόλος της Υστεροσκόπησης στην Υπογονιμότητα.....	58
4.3	Ο ρόλος της υστεροσκόπησης στις αποτυχημένες προσπάθειες στην εξωσωματική γονιμοποίηση.....	60
4.4	Ανατομικές ανωμαλίες και πάχος ενδομητρίου.....	61
4.5	Ανατομική παρέμβαση.....	62
4.6	Κλινικές ενδείξεις για Υστεροσκόπηση.....	63
4.7	Ο υστεροσκοπικός εξοπλισμός.....	65
5.1	Ανοσολογία του Ενδομητρίου.....	70
5.2	Το μικροβίωμα του ενδομητρίου.....	71
5.3	Ο ρόλος του ενδομητρίου στην αναπαραγωγή.....	72
5.4	Ενδομητρίτιδα.....	74
5.5	Κλινική εμφάνιση.....	75
5.6	Υστεροσκοπική διάγνωση.....	77
5.8	Ιστολογική διάγνωση.....	80
5.9	Θεραπεία.....	80
	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	83
A.	Μελέτη του μυομητρίου: Αφαίρεση ινομυώματος σε υπογόνιμες γυναίκες.....	85
	Σκοπός της μελέτης.....	85
	Υλικά και μέθοδοι.....	85
	Στατιστικές μέθοδοι.....	88
	Αποτελέσματα.....	89
	Συμπέρασμα.....	90

B. Μελέτη του ενδομητρίου	92
Κριτήρια επιλεξιμότητας και σχεδιασμός μελέτης	92
Πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών	94
Επιλογή εμβρύων και εμβρυομεταφοράς σε φρέσκο κύκλο	94
Αποτελέσματα	94
Χαρακτηριστικά μελέτης	95
Ανάλυση κυρίων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων	95
Υστεροσκοπικά ευρήματα	96
Συμπέρασμα	96
Περίληψη	97
Abstract	99
Βιβλιογραφία	101

Abbreviations – Συντομογραφίες

NK cells – Natural Killer cells

HGF – Hepatocyte Growth Factor

IL – 8 -Interleukin – 8

SLPI – Secretory Leukocyte Protease Inhibitor

IVF – In Vitro Fertilisation

OUT – Operational taxonomic Unit

NLD – Non-Lactobacillus-Dominated

ΜΗΣ – Μελέτες Ηλεκτρονικής Σάρωσης

IL-1b – Interleukin 1b

IL – 1Rt- Interleukin 1Rt

EGF – Epidermal Growth Factor

HOXA – 10 – Homeobox A10

MUC1 – Mucoprotein 1

HBD2 – Human Beta Defecin 2

CMV- Cytomegalovirus

HSV – Herpes Simplex Virus

CD – Cluster Differentiation

TNF – Tumor Necrosis Factor

Εισαγωγή

Η ανάπτυξη των τεχνικών της εξωσωματικής γονιμοποίησης ξεκίνησε πριν 35 έτη και άνοιξε νέους ορίζοντες στην αναπαραγωγική ιατρική. Εάν και ο στόχος ήταν η θεραπεία υπογόνιμων ζευγαριών, οι τεχνικές που αναπτύχθηκαν έδωσαν νέες διαστάσεις στην επιστήμη της αναπαραγωγής και προώθησαν την έρευνα του τρόπου λειτουργίας των ωοθηκών, της ωοθυλακιορρηξίας, της γονιμοποίησης, της προεμφυτευτικής διάγνωσης, της εμφύτευσης και της πρώιμης εγκυμοσύνης.

Ένα σύνολο γυναικολογικών παθήσεων είναι συνδεδεμένο με την παθοφυσιολογία του ενδομητρίου συμπεριλαμβανομένου της μηνορραγίας, της ενδομητρίωσης, της αδеноμύωσης, των πολυπόδων, του καρκίνου του ενδομητρίου, της ενδομητρίτιδας και άλλων παραγόντων των οποίων μειώνουν την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου και συμβάλλουν στην αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης. Ένας από τους πιο ενδιαφέροντες ερευνητικούς τομείς ήταν η μελέτη των μηχανισμών της παθοφυσιολογίας του ωαρίου, του σπερματοζωαρίου και του ενδομητρίου. Οι τρεις αυτοί παράγοντες είναι πρωταρχικής σημασίας για την επίτευξη της εμφύτευσης. Ιδιαίτερα, η σπουδαιότητα του ρόλου της υποδεκτικότητας του ενδομητρίου και η ανάγκη της βαθύτερης κατανόησής της θα μπορούσε να βοηθήσει στην αύξηση της πιθανότητας εγκυμοσύνης. Η εργασία αυτή θα αναλύσει τον παράγοντα μυομήτριο σε υπογόνιμες γυναίκες με ινομυωματώδη μήτρα και θα συγκρίνει δυο διαφορετικές χειρουργικές τεχνικές τους. Επιπρόσθετα, θα εξεταστεί ο ρόλος της υστεροσκόπησης σε γυναίκες με αποτυχία εμφύτευσης με φυσιολογικά ευρήματα στην κολπική υπερηχογραφία

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1. Ανατομία της μήτρας

Η μήτρα είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο, το οποίο βρίσκεται στην ελάσσονα πύελο μεταξύ ουροδόχου κύστεως και ορθού. Στην μη εγκυμονούσα γυναίκα έχει μήκος 7-8 εκ., εύρος 5-7 εκ. και πάχος 3 εκ. Αποτελείται από 2 κύρια μέρη, τα άνω δύο τριτημόρια, που αφορούν το σώμα και το κατώτερο, κυλινδρικού σχήματος κάτω τριτημόριο που αφορά τον τράχηλο (Σάββας Α, 1996). Το σώμα της μήτρας εμφανίζει δύο επιφάνειες, την πρόσθια (κυστική) και την οπίσθια (εντερική), οι οποίες, αντίστοιχα, έρχονται σε σχέση με την ουροδόχο κύστη και τις εντερικές έλικες. Στα πλάγια χείλη του σώματος προσφύονται οι πλατείς σύνδεσμοι. Ο ισθμός της μήτρας είναι μία στενή μεταβατική ζώνη μεταξύ σώματος και τραχήλου, μήκους 1 εκ και είναι περισσότερο εμφανής σε άτοκες γυναίκες. Ο πυθμένας είναι το άνω τμήμα του σώματος της μήτρας, το οποίο βρίσκεται άνωθεν της νοητής γραμμής που σχηματίζουν τα σημεία εισόδου των σαλπίγγων στη μήτρα (Moore, 1992). Ο τράχηλος της μήτρας χωρίζεται από το άνω άκρο του κόλπου σε υπερκολπικό και ενδοκολπικό μέρος. Η κοιλότητα της μήτρας διακρίνεται στην κοιλότητα του σώματος και στην κοιλότητα του αυχένα της μήτρας, οι οποίες διαχωρίζονται από το έσω στόμιο της μήτρας. Η κοιλότητα του σώματος, σε κατά μέτωπο διατομή, έχει σχήμα τριγώνου, η κορυφή του οποίου αντιστοιχεί στο έσω στόμιο της μήτρας. Η βάση του τριγώνου αυτού φέρεται προς τον πυθμένα και σχηματίζει δύο χωνοειδείς προσεκβολές προς τις σάλπιγγες, τα κέρατα της μητριαίας κοιλότητας. Η κοιλότητα του αυχένα (αυχενικός σωλήνας) (Εικόνα 1) εμφανίζει στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμά της την πρόσθια και οπίσθια στελεχιαία φοινικοειδή πτυχή (Σάββας Α, 1996).

1.1.1 Θέση και στήριξη της μήτρας

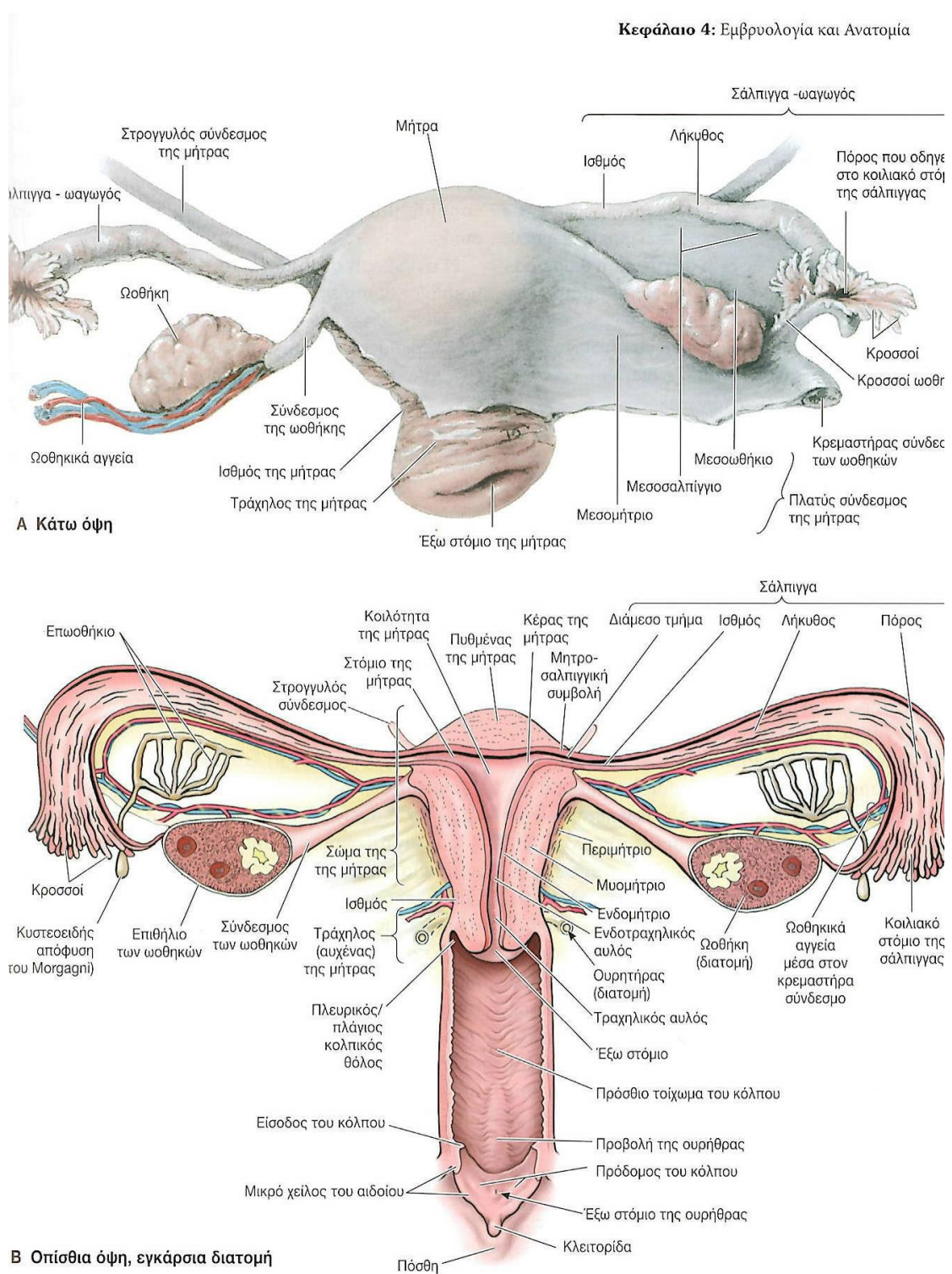
Ως τυπική θέση της μήτρας θεωρείται η θέση, κατά την οποία, ο επιμήκης άξονας του τραχήλου συμπίπτει με τον άξονα της πυέλου, ενώ το σώμα της μήτρας βρίσκεται σε πρόσθια κάμψη και έγκλιση, σχηματίζοντας με τον τράχηλο γωνία 800-110° ανοιχτή προς τα εμπρός. Η κύρια στήριξη της μήτρας είναι ο κόλπος και το περίνεο. Στην στήριξή της συμβάλλουν: α) το περιτόναιο, β) οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι και μύες, γ) οι πλατείς σύνδεσμοι, ε) το παραμήτριο και στ) οι στρογγύλοι σύνδεσμοι της μήτρας.

1.1.2 Σχέσεις της μήτρας

Η πρόσθια επιφάνεια του σώματος της μήτρας χωρίζεται από την ουροδόχο κύστη με το κυστεομητρικό κόλπωμα. Η οπίσθια επιφάνεια του σώματος της μήτρας και του υπερκοιλιακού τμήματος του τραχήλου χωρίζονται από το σιγμοειδές με το περιτόναιο και τμήμα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Το σώμα της μήτρας διαχωρίζεται από το ορθό με το ορθομητρικό κόλπωμα (του Douglas). Κατά μήκος των πλαγίων επιφανειών της μήτρας, όπου προσφύονται οι πλατείς σύνδεσμοι, διέρχονται οι μητριαίες αρτηρίες (Σάββας Α, 1996) (Moore, 1992).

1.1.3 Αιμάτωση της μήτρας

Η μήτρα αιματώνεται από της μητριαίες αρτηρίες, οι οποίες είναι κλάδοι των έσω λαγονίων αρτηριών. Σε μικρότερο βαθμό αιματώνονται από τις ωθηκικές αρτηρίες, οι οποίες είναι κλάδοι της αορτής (Moore, 1992).



Εικόνα 1. Έσω γεννητικά όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (Moore KL, Dailey AF, Clinically Oriented Anatomy. 5th ed. Baltimor, MD: Lmrcincott Williams & Wilkinsq; 2006: Fig. 3.39A&B)

1.2. Εμβρυολογία και μεταγεννητική ανάπτυξη της μήτρας

Στα θήλεα έμβρυα, οι παραμεσονεφρικοί πόροι (του Müller) κατέχουν θεμελιώδη ρόλο στην ανάπτυξη του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Αναπτύσσονται πλαγίως των γονάδων και των μεσονεφρικών πόρων και αφορούν αμφοτερόπλευρες επιμήκεις εκβλαστήσεις του μεσοθηλίου των πλαγίων επιφανειών του μεσόνεφρου (Moore KL, Persaud TVN, 1998). Τα άκρα αυτών των εκβλαστήσεων συγκλίνουν και τελικά συμφύονται με αποτέλεσμα τον σχηματισμό των παραμεσονεφρικών πόρων. Τα κρανιακά τμήματα των πόρων αυτών σχηματίζουν τους μητριάιους σωλήνες. Το άκρο του κάθε μητριάιου σωλήνα είναι ανοικτό και ανοίγει στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αντίθετα, τα υπόλοιπα τμήματα των δύο παραμεσονεφρικών πόρων αναπτύσσονται σε ουραία κατεύθυνση, παράλληλα με τους μεσονεφρικούς πόρους, ώσπου να βρεθούν στην μελλοντική πυελική χώρα του εμβρύου. Στην περιοχή αυτή, οι παραμεσονεφρικοί πόροι περνούν πρόσθια των μεσονεφρικών πόρων, συγκλίνουν στην πρόσθια γραμμή, και τελικά συμφύονται με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του μητροκολπικού προδρόμου, ο οποίος εμφανίζει σχήμα Υ. Η σύνδεση των παραμεσονεφρικών πόρων συμβαίνει πριν την 8η εβδομάδα της κύησης (Hasimoto R., 2003). Ο μητροκολπικός πρόδρομος προβάλλει στο οπίσθιο τοίχωμα του ουρογεννητικού κόλπου, σχηματίζοντας μία προβολή, το μυλλερειανό φύμα. Επιπρόσθετα, η σύμφυση των παραμεσονεφρικών πόρων οδηγεί στη γεινίαση περιτοναϊκών πτυχών, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό του πλατέως συνδέσμου της μήτρας καθώς και του ορθομητρικού και κυστεομητρικού κολπώματος. Ανάμεσα στις στιβάδες του πλατέως συνδέσμου, μεσεγγυματικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται προς το παραμήτριο, το οποίο αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και λείες μυϊκές ίνες (Moore KL, Persaud TVN, 1998). Η μήτρα του εμβρύου μπορεί να ανιχνευθεί με απεικονιστικές μεθόδους στη 19η εβδομάδα κύησης (D.Soriano, S.Lipitz, D.S. Seidman et al., 1998). Η *οργανογένεση* της μήτρας αποτελείται από: 1) Τον σχηματισμό και οργάνωση του στρώματος του ενδομητρίου, 2) τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη του μυομητρίου και 3) την ανάπτυξη των ενδομητρικών αδένων, η οποία αν και αρχίζει στην εμβρυϊκή ζωή, συνεχίζεται μεταγεννητικά και ολοκληρώνεται στην εφηβεία. Σε αντίθεση με το μυομήτριο, το οποίο είναι καλώς διαμορφωμένο έως την 20η με 22η εβδομάδα της κύησης, μόνο η επιπολής μοίρα του ενδομητρίου είναι αναπτυγμένη προγεννητικά.

Συνοπτικά η αδενογένεση του ενδομητρίου χωρίζεται σε 4 στάδια (Homer et al, 22000, Grimbizis et al. 2001; Kupesic 2001; Taylor and Gomel 2008).:

- I. *Σχηματισμός εκ βλαστήσεων:* Διόγκωση του βασικού τμήματος των κυττάρων, τα οποία προβάλλουν προς το στρώμα.
- II. *Σχηματισμός σωληνωδών αδένων:* Κατά τον οποίο τα κύτταρα υφίστανται επαναλαμβανόμενες διαιρέσεις στο σημείο της εκβλάστησης.
- III. *Ελίκωση αδένων:* Οι σωληνώδεις αδένες σχηματίζουν περιελίξεις καθώς πολλαπλασιάζονται εντός του στρώματος.
- IV. *Διακλάδωση αδένων:* Οι σωληνώδεις, πολυέλικτοι αδένες διακλαδώνονται σε όλο το πάχος του στρώματος του ενδομητρίου και προσεγγίζουν την έσω κυκλοτερή στιβάδα του μυομητρίου.

Κατά την εμβρυϊκή ζωή, το ενδομήτριο αποτελείται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, το οποίο σχηματίζει εγκοιλώσεις, οι οποίες αφορούν τις πρόδρομες μορφές των ενδομητρικών αδένων. Στο νεογνό, το επιφανειακό επιθήλιο είναι μονόστιβο, χαμηλό κυλινδρικό, ενώ οι ενδομητρικοί αδένες είναι σπάνιοι και περιορίζονται στο επιπολής στρώμα. Από τη γέννηση έως την πρώιμη εφηβεία, το ενδομήτριο αναπτύσσεται βραδέως. Στην ηλικία των 6 ετών, οι αδένες παρατηρούνται στο ήμισυ περίπου της έκτασης του ενδομητρίου, ενώ στην εφηβεία το ενδομήτριο είναι πλήρως αναπτυγμένο (D.Soriano, S.Lipitz, D.S. Seidman et al., 1998).

1.3 Ιστολογία της μήτρας

Το τοίχωμα της μήτρας αποτελείται από το ενδομήτριο, που αποτελεί τη βλεννογονική επένδυση της μητριαίας κοιλότητας και το μυομήτριο, το οποίο αποτελείται από παχιές διαπλεκόμενες δεσμίδες λείων μυϊκών ινών. Το ενδομήτριο επενδύεται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, με κροσσωτά και εκκριτικά κύτταρα που επενδύουν τους άφθονους σωληνοειδείς μητριαίους αδένες που βρίσκονται σε όλο το πάχος του ενδομητρίου. Το χόριο ονομάζεται ενδομητρικό στρώμα, είναι πλούσιο σε σε κολλαγόνες ίνες τύπου II, ινοβλάστες και θεμέλια ουσία. Αποτελείται από δύο ιστολογικά και λειτουργικά διακριτές στιβάδες: Η βασική στιβάδα βρίσκεται σε εν τω βάθει θέση, σε γειτνίαση με το μυομήτριο,

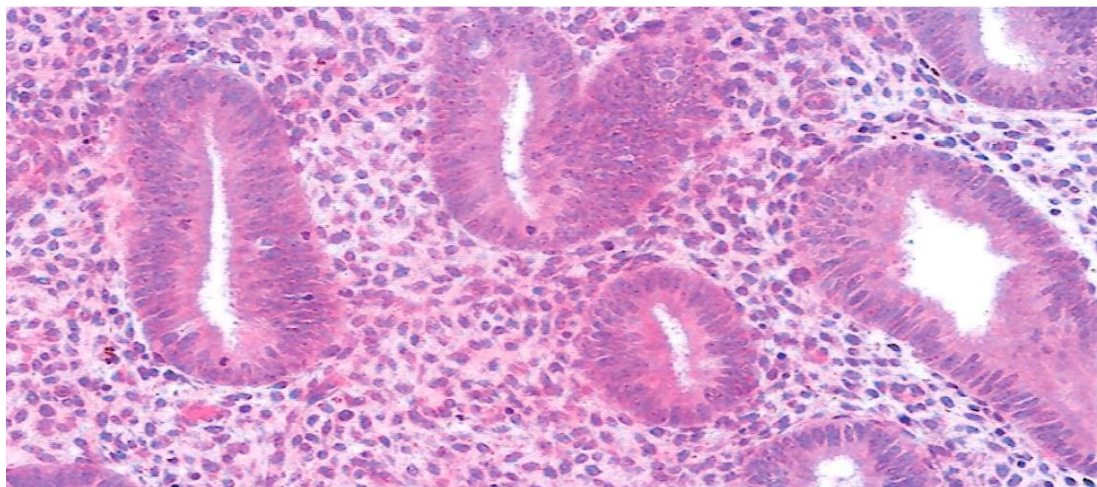
περιλαμβάνει στρώμα και εν τω βάθει τμήμα των αδένων και υφίσταται ελάχιστες αλλαγές κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Η λειτουργική στιβάδα, περιλαμβάνει στρώμα με αυξημένη θεμέλια ουσία, το ανώτερο τμήμα των αδένων και το καλυπτήριο επιθήλιο και αποπίπτει κατά την έμμηνο ρύση. Η αγγείωση του ενδομητρίου επιτυγχάνεται από κλάδους των τοξοειδών αρτηριών του μυομητρίου, τις ευθείες αρτηρίες για την βασική στιβάδα και τις σπειροειδείς αρτηρίες για την λειτουργική στιβάδα που είναι ευαίσθητες στη προγεστερόνη. Οι σπειροειδείς αρτηρίες διακλαδίζονται τελικά σε ένα επιπολής τριχοειδικό δίκτυο με διευρυμένους αιμόκολπους σε συνέχεια με φλεβίδια. Τόσο οι αδένες, όσο και το στρώμα του ενδομητρίου υπόκεινται σε επίδραση από τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη, ορμόνες οι οποίες εκκρίνονται από την ωοθήκη κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Αυτές οι ομαλές, κυκλικές αλλαγές της μορφολογίας του ενδομητρίου έχουν σκοπό τη δημιουργία κατάλληλου περιβάλλοντος για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Ως αρχή του εμμηνορρυσιακού κύκλου θεωρείται η ημέρα που εμφανίζεται η έμμηνος ρύση. Η φάση της εμμηνορρυσίας διαρκεί 3-4 ημέρες, ενώ οι επόμενες φάσεις του κύκλου ονομάζονται παραγωγική και εκκριτική φάση. Σε ιστολογικό επίπεδο, τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τα οποία αξιολογούνται από τον παθολογοανατόμο για τον ορισμό της φάσης του κύκλου σε μία διαγνωστική απόξεση ενδομητρίου είναι τα εξής (Mazur MT, Kurman RJ., 2005).

Πίνακας 1. Μορφολογικές χαρακτηριστικά αδένων και στρώματος ενδομητρίου κατά την ιστολογική εξέταση

<p>Αδένες</p>	<p>1. Ελίκωση 2. Μιτώσεις 3. Προσανατολισμός πυρήνων (με ψευδοπολυστιβάδωση ή βασικό προσανατολισμό) 4. Υποπυρηνική κενοτοπίωση 5. Ενδοαυλικές εκκρίσεις</p>
<p>Στρώμα</p>	<p>1. Οίδημα 2. Μιτώσεις 3. Προφθαρτοειδής μετατροπή 4. Διήθηση από κοκκιώδη λεμφοκύτταρα</p>

1.3.1 Παραγωγική φάση

Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από την επίδραση των οιστρογόνων με αποτέλεσμα την πάχυνση του ενδομητρίου από 0,5 έως 8-12mm πριν από την φάση της ωοθυλακιορρηξίας. Η φυσιολογική παραγωγική φάση διαρκεί από την 4η ως τη 14η ημέρα του κύκλου και διακρίνεται σε πρώιμη (4η -7η ημέρα), μέση (8η -10η ημέρα) και όψιμη (11η-14η ημέρα). Ωστόσο, οι διαφορές μεταξύ αυτών των φάσεων είναι δυσδιάκριτες σε ιστολογικό επίπεδο (**Mazur MT, Kurman RJ., 2005**). Κατά την πρώιμη φάση, η λειτουργική στιβάδα περιέχει μικρούς, σωληνώδεις αδένες και πυκνό στρώμα, αποτελούμενο από κύτταρα αστεροειδούς ή ατρακτόμορφου σχήματος, με παρουσία μιτώσεων. Στην ενδιάμεση φάση, οι αδένες είναι επιμήκεις, επενδύονται από κυλινδρικό επιθήλιο, ενώ το στρώμα είναι οίδηματώδες, με άφθονες μιτώσεις. Η όψιμη φάση, ακριβώς πριν την ωοθυλακιορρηξία, χαρακτηρίζεται από παρουσία ελικοειδών αδένων, με ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο και μέτρια πυκνό στρώμα. Η ανάπτυξη των αδένων είναι δυσανάλογη της ανάπτυξης του στρώματος. Παρά την επιμήκυνση και την ελίκωσή τους, οι αδένες διατηρούν φυσιολογική απόσταση μεταξύ τους. Τα επιθηλιακά κύτταρα χαρακτηρίζονται από ωοειδείς πυρήνες με μικρά πυρήνια και πυκνό, βασίφιλο κυτταρόπλασμα. Τα δύο σταθερά ευρήματα του αδενικού στοιχείου κατά την παραγωγική φάση είναι η ψευδοπολυστιβάδωση του επιθηλίου και η μιτωτική δραστηριότητα. Όσον αφορά τα στρωματικά κύτταρα είναι μικρού μεγέθους με πυκνοχρωματικούς, ωοειδείς πυρήνες, μικρή ποσότητα κυτταροπλάσματος και δυσδιάκριτα κυτταρικά όρια. Μεταξύ των στρωματικών κυττάρων παρατηρούνται φυσιολογικά διάσπαρτα λεμφοκύτταρα, καθώς και σπειροειδή αρτηρίδια.



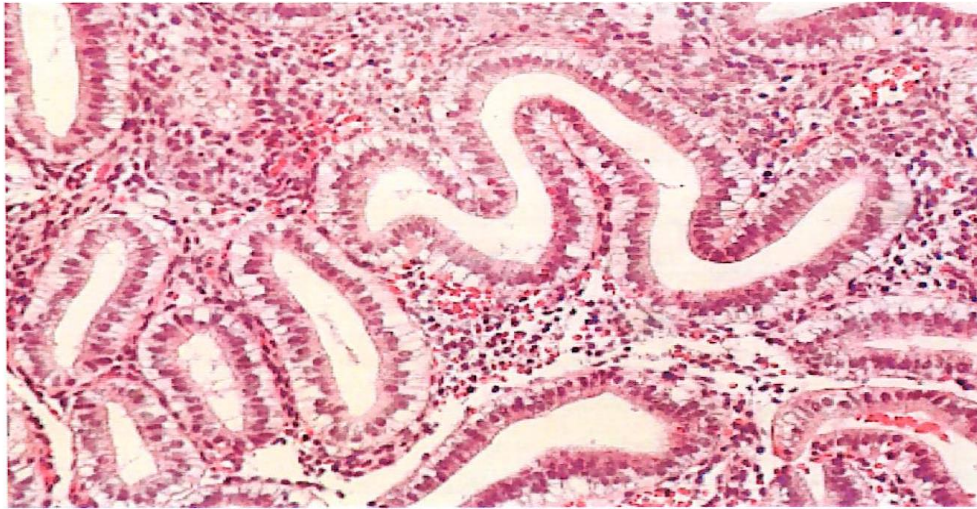
Εικόνα 2. Παραγωγική φάση του ενδομητρίου. Σωληνώδεις αδένες με μιτωτική δραστηριότητα εντός πυκνού ατρακτοκυτταρικού ενδομητριακού σώματος

1.3.2 Εκκριτική φάση

Η φάση αυτή αρχίζει αμέσως μετά την ωοθυλακιορρηξία και διαρκεί από τη 16η έως και την 28η ημέρα του κύκλου. Χαρακτηρίζεται από την έκκριση προγεστερόνης από το ωχρό σωματίο, η οποία δρα στους αδένες που έχουν αναπτυχθεί κατά την παραγωγική φάση. Κάτω από την επίδραση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων, οι ενδομήτριοι αδένες διογκώνονται και παίρνουν ελικοειδή μορφολογία, ενώ αυξάνει το περιεχόμενο του ενδομητρίου σε γλυκογόνο (αυτό θα διευκολύνει αργότερα την εμφύτευση του εμβρύου). Η λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου αποκτά πάχος έως και 9-14 mm (**Junqueiral L.C., Carneiro J.**). Η εκκριτική φάση, όπως και η παραγωγική φάση, χωρίζεται σε πρόιμη (16η-20η ημέρα) και μέση με όψιμη φάση (21η - 27η ημέρα). Ωστόσο, κατά την εκκριτική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, οι μεταβολές στους αδένες και το στρώμα είναι περισσότερο διακριτές, με αποτέλεσμα να είναι δυνατός ο ορισμός της ημέρας του κύκλου κατά την ιστολογική εξέταση υλικού διαγνωστικής απόξεσης ενδομητρίου. Κατά το πρώτο μισό του κύκλου υπερισχύουν οι μεταβολές του αδενικού στοιχείου, ενώ κατά το δεύτερο μισό υπερισχύουν οι μεταβολές του στρώματος. Κατά την ιστολογική εξέταση, η ημέρα του κύκλου μπορεί να οριστεί με βάση τα εξής ευρήματα (**Mazur MT, Kurman RJ., 2005**):

Πίνακας 2. Ιστολογική εικόνα ενδομητρίου σε σχέση με την ημέρα του κύκλου

16^η ημέρα	Υποπυρηνικά κενοτόπια
17^η ημέρα	Άφθονα υποπυρηνικά κενοτόπια
18^η ημέρα	Μείωση μεγέθους κενοτοπίων
19^η ημέρα	Ελάχιστα κενοτόπια Ενδοαυλικές εκκρίσεις Απουσία ψευδοπολυστιβάδωσης ή μιτώσεων
20^η ημέρα	Αποκορύφωση ενδοαυλικών εκκρίσεων
21^η ημέρα	Έντονο οίδημα στρώματος
22^η ημέρα	Αποκορύφωση οιδήματος στρώματος («γυμνοί πυρήνες»)
23^η ημέρα	Περιαγγειακή προφθαρτοειδής μετατροπή Εμφανείς σπειροειδείς αρτηρίες
24^η ημέρα	Εντονότερη περιαγγειακή προφθαρτοειδής μεταβολή Οι μιτώσεις στο στρώμα ελαττώνονται Υποεπιθηλιακή προφθαρτοειδής μετατροπή Αυξημένος αριθμός κοκκώδων λεμφοκυττάρων
26^η ημέρα	Το φθαρτοποιημένο στρώμα αρχίζει να συρρέει
27^η ημέρα	Άφθονα κοκκώδη λεμφοκύτταρα Συρρέον φθαρτοποιημένο στρώμα Εστιακή νέκρωση
26^η – 27^η ημέρα	Έντονη έκκριση αδένων+ ελικοειδής με ενδοαυλικές προεκβολές, ανώμαλο σχήμα αυλού, κυτταροπλασματική κενοτοπίωση ποικίλου βαθμού, ενδοαυλικές εκκρίσεις



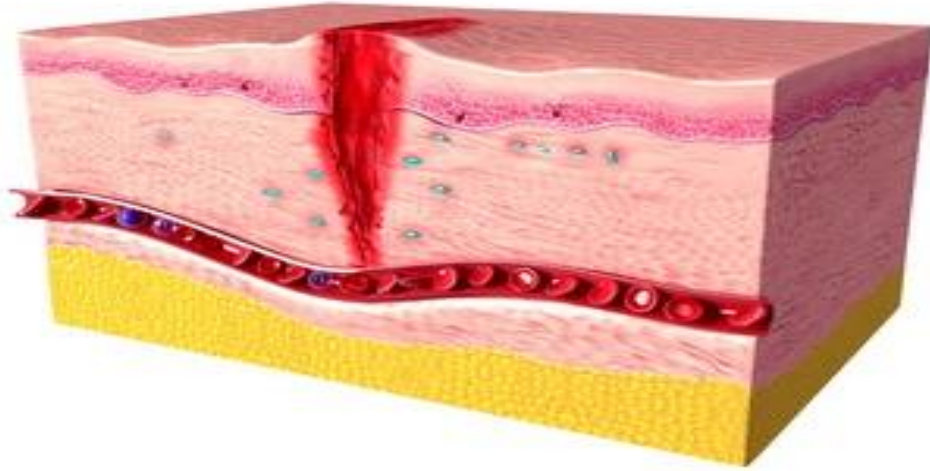
Εικόνα 3. Αρχόμενη εκκριτική φάση του ενδομητρίου με ελικοειδείς αδένες και υποπυρρική κενотоποίηση των αδενικών κυττάρων

1.3.3 Εμμηνορρυσιακό ενδομήτριο

Μετά την 28η ημέρα το ενδομήτριο χάνει την ορμονική του υποστήριξη από το ωχρό σωματίο, με αποτέλεσμα να προκαλούνται περιοδικές συσπάσεις των σπειροειδών αρτηριών, διακοπή της ροής του αίματος και ισχαιμία. Στα αγγεία παρατηρούνται θρόμβοι ινικής και στο στρώμα νέκρωση με πολυμορφοπυρρική διήθηση (**Mazur MT, Kurman RJ., 2005**). Τα προϊόντα της απόπτωσης (νεκρά αδένια, κύτταρα στρώματος και αιμορραγικά κατάλοιπα) αποβάλλονται από τον κόλπο με τη βοήθεια μικροσυσπάσεων της μήτρας (έμμηνος ρύση). Η βασική στιβάδα του ενδομητρίου παραμένει ακέραια και από τα κύτταρά της αρχίζει ξανά η αναγέννηση της λειτουργικής στιβάδας για τον επόμενο έμμηνο κύκλο.

2.1 Επούλωση Τραύματος

Επούλωση καλείται η διαδικασία αποκατάστασης της φυσιολογικής δομής των ιστών μετά από ένα τραυματισμό.



Εικόνα 4. Επικαλυπτόμενες φάσεις επούλωσης τραύματος

Όπως σημείωσε ο John Hunter (1728-1793), ένθερμος παρατηρητής βιολογικών φαινομένων, «Ο τραυματισμός και μόνο έχει σε όλες τις περιπτώσεις την τάση να παράγει τη διάθεση και τα μέσα μιας θεραπείας». Gulliver G, ed. Η φυσιολογική επούλωση των τραυμάτων ακολουθεί ένα προβλέψιμο μοτίβο που μπορεί να χωριστεί σε επικαλυπτόμενες φάσεις που ορίζονται από χαρακτηριστικούς κυτταρικούς πληθυσμούς και βιοχημικές δραστηριότητες: (α) αιμόσταση και φλεγμονή, (β) πολλαπλασιασμό και (γ) ωρίμανση και αναδιαμόρφωση. Αυτή η αλληλουχία γεγονότων είναι ρευστή, αλληλεπικαλυπτόμενη και στις περισσότερες περιπτώσεις εκτείνεται στο χρόνο από τον τραυματισμό έως την επίλυση οξέων τραυμάτων. Γενικά τα τραύματα πρέπει να προχωρήσουν μέσα από αυτή τη σειρά κυτταρικών και βιοχημικών γεγονότων οι οποίες συνιστούν ένα ενιαίο σύνολο με κοινό στόχο και αποτέλεσμα. Οι βασικές αρχές επούλωσης παραμένουν ίδιες σε όλους τους ιστούς και τα όργανα του σώματος, αλλά υπάρχουν και επιμέρους ιδιομορφίες. Αυτή η δυνατότητα ενεργού αποκατάστασης των τραυμάτων επιτρέπει και την διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων. Η επούλωση είναι μια διαδικασία πολύ σημαντική στην καθημερινή πράξη της χειρουργικής και διαρκεί από 6 έως 12 εβδομάδες (Παυλίδης, 2001) (Παπαλάμπρος, 2011)

Βασικά σημεία

- Η επούλωση τραυμάτων είναι ένας σύνθετος κυτταρικός και βιοχημικός καταρράκτης που οδηγεί στην αποκατάσταση της ακεραιότητας και της λειτουργίας.
- Αν και οι μεμονωμένοι ιστοί μπορεί να έχουν ιδιαίτερα θεραπευτικά χαρακτηριστικά, όλοι οι ιστοί θεραπεύονται από παρόμοιους μηχανισμούς και η διαδικασία υποβάλλεται σε φάσεις φλεγμονής, κυτταρικής μετανάστευσης, πολλαπλασιασμού, εναπόθεσης κολλαγόνου και αναδιαμόρφωσης.
- Οι παράγοντες που εμποδίζουν την κανονική επούλωση περιλαμβάνουν τοπικούς, συστηματικούς και τεχνικούς παράγοντες που πρέπει να λάβει υπόψη ο χειρουργός.
- Κλινικά, η υπερβολική επούλωση μπορεί να είναι τόσο σημαντικό πρόβλημα όσο η μειωμένη επούλωση. Γενετικοί, τεχνικοί και τοπικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.

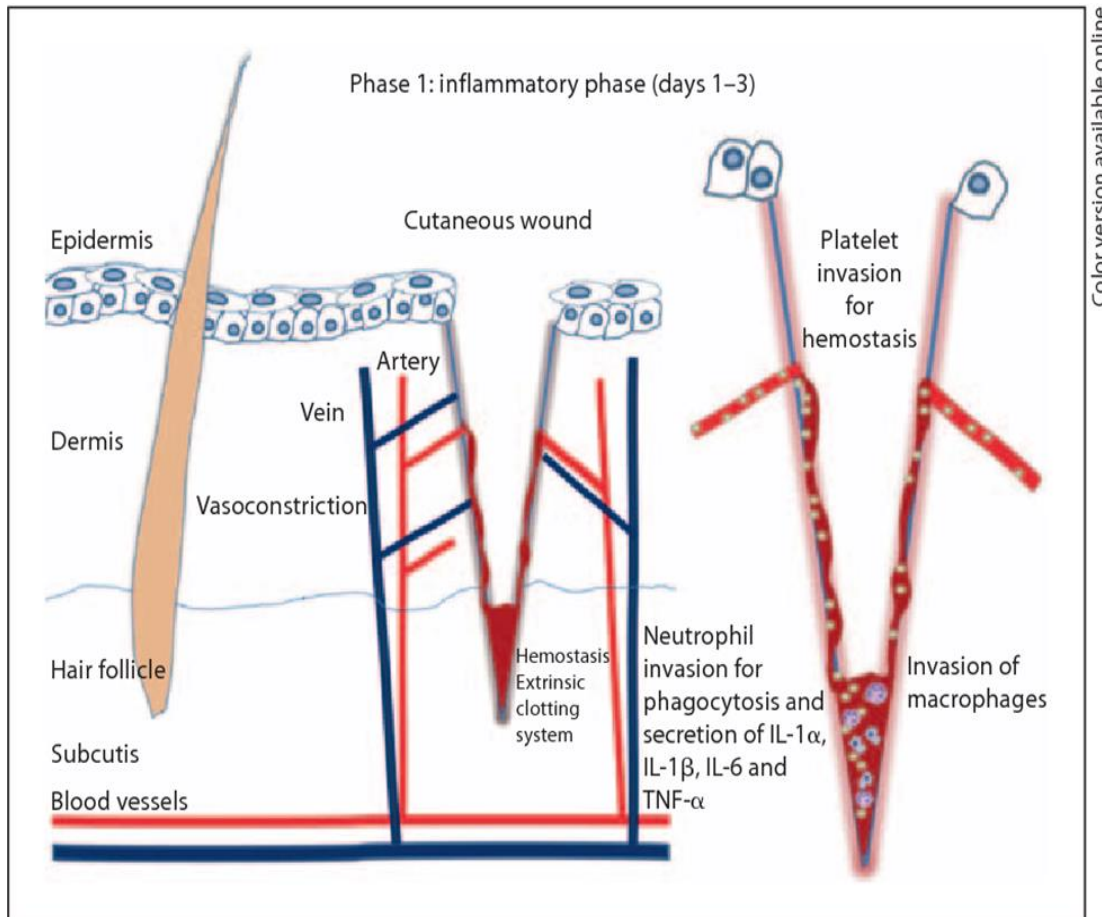
Η βέλτιστη έκβαση των οξέων τραυμάτων βασίζεται στην πλήρη αξιολόγηση του ασθενούς, του τραύματος και την εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών και τεχνικών. Αν και η διεργασία είναι συνεχής, για καλύτερη κατανόηση μπορεί να διακριθεί σχηματικά σε τέσσερις φάσεις:

- I. Φάση της αιμόστασης και της πήξης
- II. Φάση της φλεγμονής**
- III. Φάση σχηματισμού κοκκιώδους ιστού, παραγωγής κολλαγόνου και αγγειογένεσης ή άλλως παραγωγική φάση
- IV. Φάση σχηματισμού ουλής και αναμόρφωσης του τραύματος ή φάση ωρίμανσης

2.2 Φάση της αιμόστασης και της πήξης

Η αιμόσταση προηγείται της φλεγμονής και η φλεγμονή ακολουθεί με την απελευθέρωση χημικών παραγόντων από το σημείο του τραύματος. Ο τραυματισμός εξ ορισμού διαταράσσει την ακεραιότητα των ιστών, οδηγώντας σε σύνθεση κολλαγόνου. Μετά από κάθε βλάβη ιστών που προέρχεται είτε από εγχείρηση ή τραυματισμό απελευθερώνεται

από την μεμβράνη των κυττάρων θρομβοξάνη A2 και προσταγλανδίνη 2-α. Αυτές είναι ισχυρές αγγειοσυσπαστικές ουσίες που προκαλούν σύσπαση των μικρών αγγείων που αιμορραγούν και περιορισμό της αιμορραγίας (αγγειακή φάση). Ακολουθεί η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός του προσωρινού ή αιμοπεταλιακού θρόμβου που αποτελείται από ινωδονεκτίνη, ινική, υαλονεκτίνη και θρομβοσπονδίνη (αιμοπεταλιακή φάση). Ο θρόμβος αυτός δεν είναι σημαντικός μόνο για την αιμόσταση, αλλά παρέχει και ένα επιπρόσθετο υπόστρωμα για τη μετανάστευση των κυττάρων που ακολουθεί στην επόμενη φλεγμονώδη φάση. Επιπλέον, το κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων περιέχει και απελευθερώνει αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες, όπως αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (platelet derived growth factor, PDGF), μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας-β (transforming growth factor, TGF-β), επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (epidermal growth factor, EGF) και ομοιάζοντες με ινσουλίνη αυξητικοί παράγοντες (insulin-like growth factors). Οι αιμοπεταλιακοί αυτοί παράγοντες προάγουν την επούλωση με συγκέντρωση και ενεργοποίηση ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων αρχικά και αργότερα μακροφάγων, ενδοθηλιακών κυττάρων και ινοβλαστών. Το κολλαγόνο στην περιοχή του τραύματος ενεργοποιεί τόσο την εξωγενή, όσο και την ενδογενή οδό του μηχανισμό πήξης (Gabriel A, 2009). Η θρομβοκινάση που απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια και τους ιστούς μετατρέπει την προθρομβίνη σε θρομβίνη και αυτή με την σειρά της μετατρέπει το διαλυτό ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες που αποτελεί τον ισχυρό θρόμβο (φάση της πήξης). Επίσης, ενεργοποιείται από το κολλαγόνο ο μηχανισμός του συμπληρώματος, το σύστημα βραδυκινίνης, ισταμίνης, σεροτονίνης και η παραγωγή πλασμίνης (Παυλίδης, 2001). Μία δυναμική ισορροπία μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων, αιμοπεταλίων, πηκτικού μηχανισμού και ινωδόλυσης ρυθμίζει την φάση της αιμόστασης και καθορίζει την ποσότητα της ινικής που εναποτίθεται στην περιοχή του τραύματος και ως εκ τούτου επηρεάζει την διεργασία της αποκατάστασης.



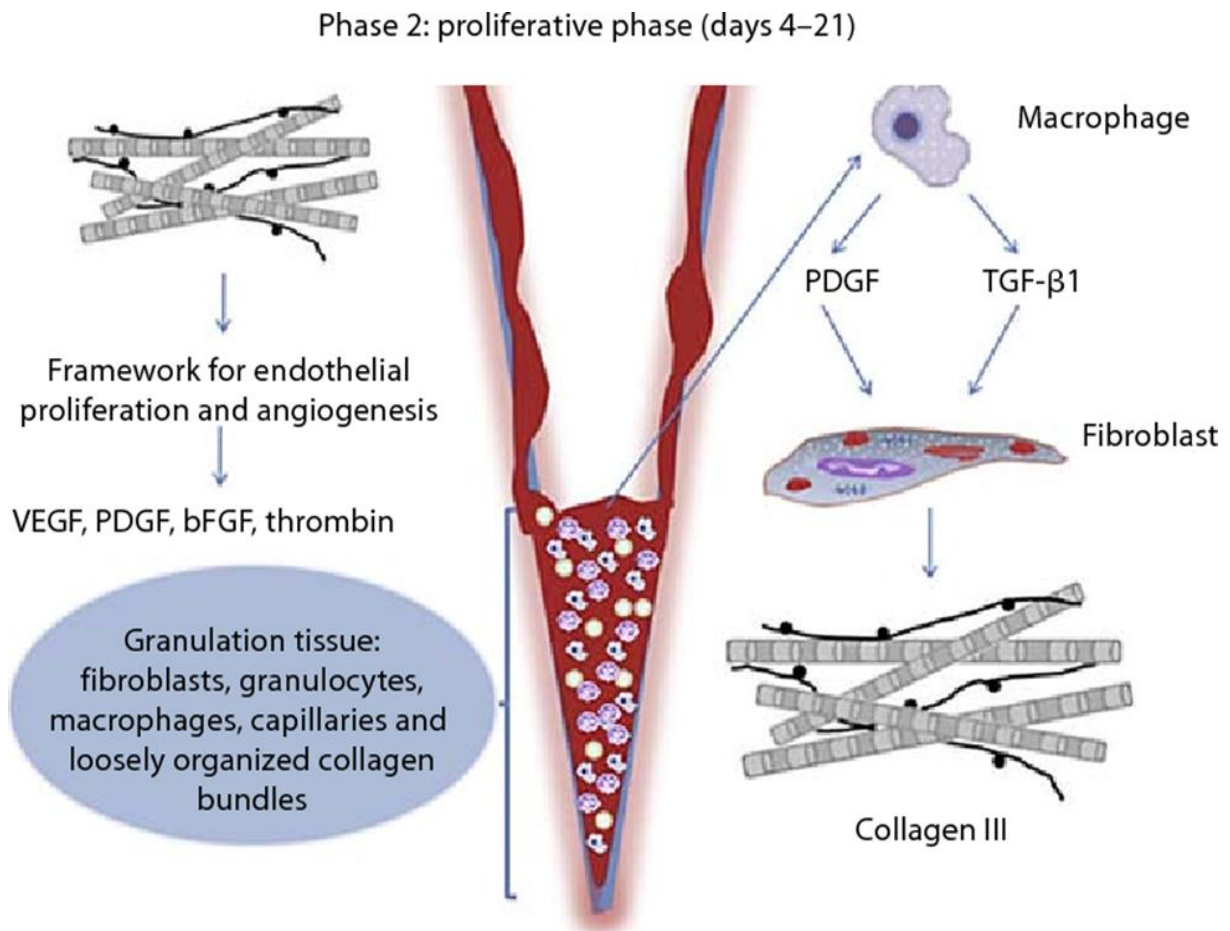
Εικόνα 5. Φάση της φλεγμονής (Reinke J. M., Sorg H. Eur Surg Res 2012)

2.3 Φάση της φλεγμονής

Οι αγγειοδραστικές ουσίες, σεροτονίνη, ισταμίνη, βραδυκινίνη που περιέχονται, αντίστοιχα, στα αιμοπετάλια, τα μαστοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα, προκαλούν αγγειοδιαστολή και αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και οδηγούν τελικά σε εξαγγείωση υγρών στους ιστούς και δημιουργία τοπικού οιδήματος (Παυλίδης, 2001). Εκτός τούτου, έτσι προάγεται και η έξοδος των λευκών αιμοσφαιρίων. Στην σειρά προηγούνται τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (εντός 24-36 ωρών) που έλκονται από διάφορους χημειοτακτικούς παράγοντες, για την παρεμπόδιση της επιμόλυνσης με φαγοκυττάρωση των μικροβίων, ξένων σωματιδίων και των κατεστραμμένων ιστών. Αυτά προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των τριχοειδικών αγγείων αρχικά με χαλαρές συμφύσεις που ρυθμίζονται από την σελεκτίνη και αργότερα με ισχυρότερες συμφύσεις που ρυθμίζονται από τις

ιντεγκρίνες. Αργότερα ακολουθούν τα μακροφάγα (μετά 48-72 ώρες) που έλκονται από πολυάριθμους χημειοτακτικούς παράγοντες και συνεχίζουν και αυτά την φαγοκυττάρωση για περισσότερο χρονικό διάστημα από τα ουδετερόφιλα, ακόμα και σε χαμηλότερο pH. Επιπλέον, τα μακροφάγα παρέχουν σημαντικούς αυξητικούς παράγοντες και κυτταροκίνες ενεργοποιώντας τα κερατινοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ο δεύτερος πληθυσμός φλεγμονωδών κυττάρων που εισβάλλει στην πληγή αποτελείται από μακροφάγα, τα οποία αναγνωρίζονται ως απαραίτητα για την επιτυχή επούλωση (Lebonitz O, 2014). Προερχόμενα από κυκλοφορούντα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα επιτυγχάνουν σημαντικούς αριθμούς στην πληγή κατά 48 έως 96 ώρες μετά τον τραυματισμό και παραμένουν παρόντα μέχρι να ολοκληρωθεί η επούλωση του τραύματος. Τα μακροφάγα, όπως τα ουδετερόφιλα, συμμετέχουν στην αποκατάσταση τραυμάτων μέσω φαγοκυττάρωσης και συμβάλλουν στη μικροβιακή στάση μέσω της ριζικής και της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου. Η απουσία των μακροφάγων οδηγεί σε σοβαρή διαταραχή της επούλωσης λόγω καθυστέρησης στον πολλαπλασιασμό και ωρίμανση των ινοβλαστών, καθώς και της αγγειογένεσης. Τελευταία έρχονται τα λεμφοκύτταρα (μετά 72 ώρες) που εγκαθιστούν ένα ανοσιακό φραγμό μέσω της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας και έλκονται κυρίως από την δράση της ιντερλευκίνης-1 (IL-1). Η τελευταία παίζει σπουδαίο ρόλο και στη ρύθμιση της κολλαγενάσης, η οποία χρειάζεται αργότερα στην αποδόμηση του κολλαγόνου (Gabriel A, 2009). Η φάση της φλεγμονής διαρκεί από 2 έως 4 ημέρες (White MB, 1997).



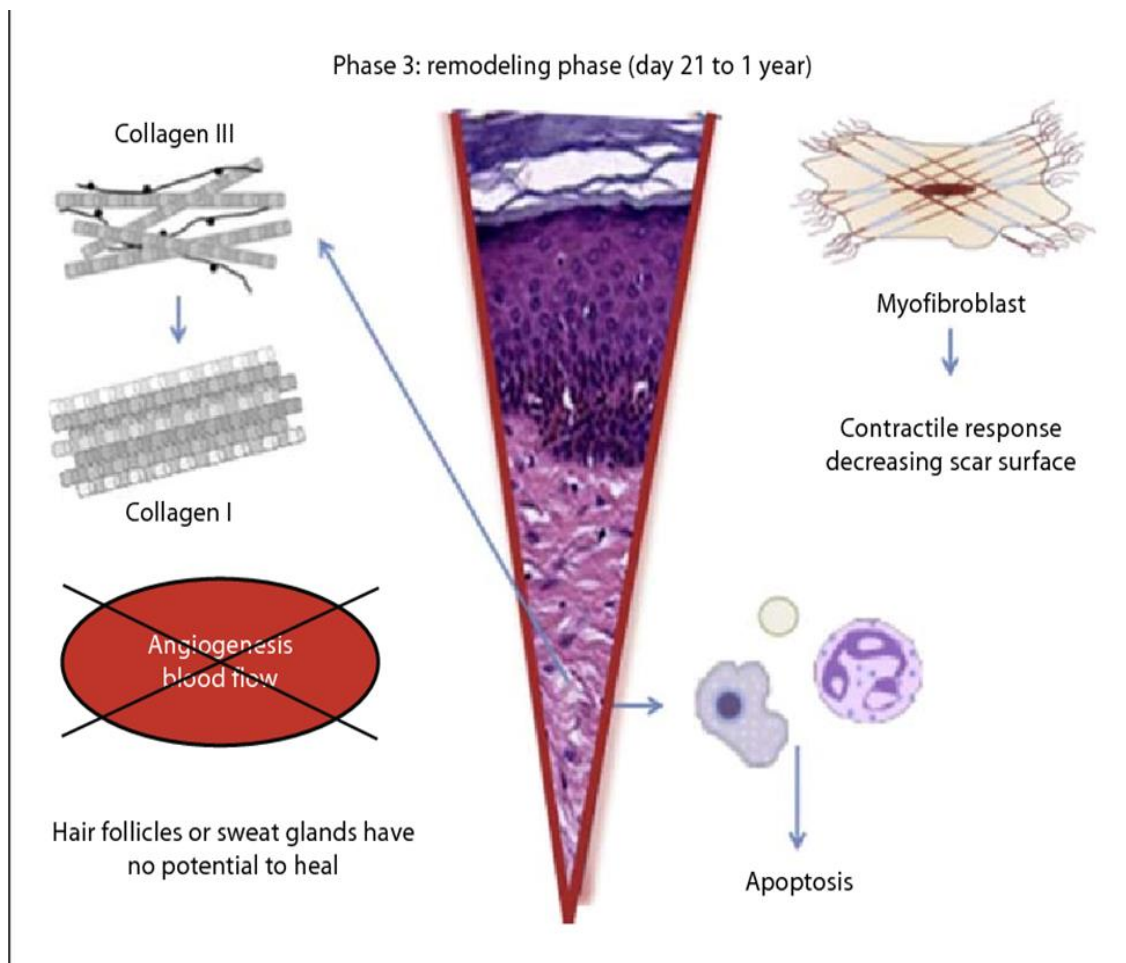
Εικόνα 6. Φάση σχηματισμού κοκκιώδους ιστού (Sica A, A. Mantovani, J Clin Invest 2012)

2.4 Φάση σχηματισμού κοκκιώδους ιστού, παραγωγής κολλαγόνου και αγγειογένεσης

Η παραγωγική φάση είναι η δεύτερη φάση της επούλωσης τραύματος και εκτείνεται περίπου από ημ 4 έως 12 ημέρες (Εικ. 4). Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης η συνέχεια των ιστών αποκαθίστανται. Οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι οι τελευταίοι πληθυσμοί κυττάρων που διεισδύουν στην πληγή επούλωσης και ο ισχυρότερος χημικός παράγοντας για τους ινοβλάστες είναι το PDGF (Platelet-derived growth factor) (Graham MF., 1996) (Grotendorst, 1992). Κατά την είσοδό τους στο περιβάλλον του τραύματος, οι στρατολογημένοι ινοβλάστες πρέπει πρώτα να πολλαπλασιαστούν και στη συνέχεια να ενεργοποιηθούν, για να εκτελέσουν την κύρια λειτουργία αναδιαμόρφωσης σύνθεσης της μεσοκυττάριας ουσίας.. Αυτή η ενεργοποίηση διενεργείται κυρίως από τις κυτοκίνες και

τους αυξητικούς παράγοντες που απελευθερώνονται από τα μακροφάγα του τραύματος. Οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι οι κύριοι πρωταγωνιστές της φάσης αυτής. Οι ινοβλάστες μεταναστεύουν στην περιοχή του τραύματος από τους γύρω ιστούς, ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα προέρχονται από τα υγιή τριχοειδή πέριξ της βλάβης. Αυτοί οι δυο τύποι των κυττάρων πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν για να καλύψουν το έλλειμμα των ιστών (White MB, 1997). Σχηματίζονται νέα τριχοειδή μέσα στον χαλαρό ιστό του τραύματος που συγχρόνως παράγει κολλαγόνο και στηρίζει τα νεόπλαστα αγγεία. Ο ιστός αυτός ονομάζεται κοκκιώδης και αποτελείται από υπόστρωμα ινικής, ινωδονεκτίνης, κολλαγόνου, γλυκοζοαμινογλυκανών και υαλουρονικού οξέος. Επιπλέον περιέχει μακροφάγα, ινοβλάστες και νεόπλαστα αγγεία. Παράγοντες που προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι αυτοί που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια και τα μακροφάγα (Swamy SM, 2004) (Le AD, 2004). Σε ουδέτερες περιόδους οι ινοβλάστες παραμένουν στους ιστούς σε αδρανή κατάσταση. Η επίδραση των αυξητικών παραγόντων όπως οι PDGF, TGFb1 και EGF προκαλούν την ενεργοποίηση τους και προάγουν τον πολλαπλασιασμό τους, ούτως ώστε να μετακινηθούν στην περιοχή της βλάβης, ενώ παράλληλα παράγουν τη διάμεση ουσία (Rogers KE, 2003). Ο παράγοντας EGF είναι ένα πολυπεπτιδίο μονής αλύσου που αποτελείται από 53 αμινοξέα. Ασκεί μιτογόνο δράση σε ποικιλία κυττάρων τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro*. Αρχικά απομονώθηκε από τους υπογνάθιους αδένες του ποντικού (mEGF) και αργότερα από τα ουρά του ανθρώπου (hEGF), για αυτό αρχικά ήταν γνωστός ως ουρογαστρίνη. Φυσιολογικά ανευρίσκεται ακόμη στο γαστρικό επιθήλιο, στους αδένες Brunner του δωδεκαδακτύλου, στους ιδρωτοποιούς αδένες και στο μαστό (MD, 1998). Αρχικά, οι ινοβλάστες εγκαθίστανται στις παρυφές της προσβεβλημένης περιοχής και εκτίθενται έτσι σε ένα περιβάλλον πλούσιο σε αυξητικούς παράγοντες και σε συνθήκες σχετικής υποξίας, γεγονός που εξασφαλίζει την αθρόα παραγωγή κολλαγόνου, ελαστίνης και κολλαγενάσης, ένζυμο απαραίτητο για τη μεταγενέστερη αποδόμηση του κολλαγόνου. Η αρχική φάση της σύνθεσης του κολλαγόνου πραγματοποιείται ενδοκυττάρια με την παραγωγή προκολλαγόνου που αργότερα ενεργοποιείται στον εξωκυττάριο χώρο και μετατρέπεται σε κολλαγόνο. Καθ' όλη τη διάρκεια της επούλωσης η σύνθεση και αποδόμηση του κολλαγόνου είναι διαδικασίες που συμβαίνουν ταυτόχρονα και σε αρμονική ισορροπία, ώστε να εξασφαλίζεται η παραγωγή του κολλαγόνου που είναι απαραίτητο, όχι όμως

πλεονάζουσας ποσότητας που μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό εκτεταμένης ουλής (Hackman DJ, 2002). Η αγγειογένεση κατά τα αρχικά στάδια προάγεται κυρίως από την ιστική υποξία, ενώ οι σημαντικότεροι παράγοντες που έχουν αγγειοενεργό δράση είναι οι FGF και TGF- α . Ο παράγοντας TGF- α , πολυπεπίδιο μονής αλυσού 50 αμινοξέων, απομονώθηκε αρχικά από το υγρό καλλιιεργειών ινοβλαστών επίμυων ενοφθαλμισμένο με ρετροϊούς. Αυτός είναι λειτουργικά και δομικά ένα ανάλογο του παράγοντα EGF. Φυσιολογικά ανευρίσκεται σε πολλούς ιστούς, όπως τα 13 κερατινοκύτταρα του δέρματος, στους βρόγχους, στο έντερο και στα νεφρικά σωληνάρια. Ο TGF- α και ο EGF συνδέονται με παρόμοια συγγένεια με τον υποδοχέα EGFR, έχουν την ίδια μιτογόνο δράση και μπορούν να αντικαταστήσουν ο ένας τον άλλον (Efron DT, 2003). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα με την επίδραση των προαναφερόμενων παραγόντων εμφανίζουν έντονη μιτωτική δραστηριότητα και εισβάλλουν στην περιοχή της βλάβης. Σχηματίζονται έτσι σωληνώδη μορφώματα αποτελούμενα από ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι σχηματισμοί αυτοί αποτελούν τα πρωτογενή τριχοειδή και εξασφαλίζουν την αρχική άρδευση της περιοχής με αίμα. Η διαδικασία της αγγειογένεσης θα διακοπεί, όταν εξασφαλισθεί επαρκής οξυγόνωση και πάντως να υπάρχουν τα ερεθίσματα της τοπικής υποξίας και της αυξημένης συγκέντρωσης γαλακτικού οξέος. Η συρρίκνωση του τραύματος ξεκινά 8 με 10 ημέρες μετά τον τραυματισμό και έχει ως σκοπό τη συμπλησίαση των χειλέων του τραύματος, την ταχύτερη επούλωση του και τη δημιουργία μικρότερης ουλής (Graham MF., 1996).



Εικόνα 7. Φάση αναδιοργάνωσης (Sica A, A. Mantovani, J Clin Invest 2012)

2.5 Φάση σχηματισμού ουλής και αναμόρφωσης του τραύματος

Η αναμόρφωση είναι η τελευταία φάση της επούλωσης και αποσκοπεί στην ανάπτυξη νέου επιθηλίου και την τελική διαμόρφωση του ουλώδους ιστού που μπορεί να διαρκέσει μέχρι 1 και 2 χρόνια ή μερικές φορές ακόμη περισσότερο (Leibovich SJ, 1975). Η παραγωγή του κολλαγόνου διαρκεί μερικές εβδομάδες και στην συνέχεια υφίσταται διεργασία διάπλασης και αναμόρφωσης. Η σύνθεση του φθάνει τη μέγιστη τιμή εντός 5 έως 7 ημερών και μετά ακολουθεί προοδευτική ελάττωση. Το κολλαγόνο, η πιο άφθονη πρωτεΐνη στο σώμα, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην επιτυχή ολοκλήρωση της επούλωσης τραυμάτων ενηλίκων. Η απόθεση, η ωρίμανση και η επακόλουθη αναδιαμόρφωσή του είναι απαραίτητα για τη λειτουργική ακεραιότητα του τραύματος. Αν

και περιγράφονται τουλάχιστον 18 τύποι κολλαγόνου, οι κύριοι που ενδιαφέρουν την επισκευή τραυμάτων είναι οι τύποι I και III. Το κολλαγόνο τύπου I είναι το κύριο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας στο δέρμα. Ο τύπος III, ο οποίος είναι επίσης κανονικά παρών στο δέρμα, γίνεται πιο εμφανής και σημαντικός κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επανόρθωσης. Η διαπλοκή των ινών του κολλαγόνου μεταξύ τους και με τα άλλα συστατικά του κοκκιώδους ιστού, καθώς εξελίσσεται σταδιακά, σχηματίζει την ώριμη ουλή που είναι μεταβολικά ενεργός ιστός, ο οποίος προσδίδει ελαστικότητα, ανθεκτικότητα και εξασφαλίζει την ακεραιότητα του τραύματος (Παυλίδης, 2001) (Παπαλάμπρος, 2011). Η φάση της αναμόρφωσης χαρακτηρίζεται από ελάττωση λόγω απόπτωσης των μακροφάγων και ινοβλαστών, καθώς και των άλλων στοιχείων της φλεγμονής. Η ανάπτυξη των τριχοειδών διακόπτεται και αναστέλλεται η αγγειογένεση, ενώ αυξάνεται η αποδόμηση του κολλαγόνου. Το ώριμο κολλαγόνο αποδομείται από την κολλαγενάση, η οποία βρίσκεται με τη μορφή προενζύμου και ενεργοποιείται στον εξωκυττάρια χώρο από ειδικά ένζυμα, τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) που παράγονται από πολυμορφοπύρηνα, μακροφάγα και ινοβλάστες. Με ρυθμιστικό μηχανισμό εξασφαλίζεται η ομαλή δραστηριότητα των μεταλλοπρωτεϊνών, ενώ η 14 αναστολή της δράσης τους επιτυγχάνεται με τους ιστικούς αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών (TIMPs). Ακόμη το κολλαγόνο μπορεί να απορροφηθεί και με φαγοκυττάρωση (Παυλίδης, 2001) (Gabriel A, 2009). Η αναμόρφωση του τραύματος υπόκειται σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς που ελέγχουν αυστηρά την σύνθεση και αποδόμηση του κολλαγόνου, έτσι ώστε να υπάρχει και να διατηρείται η επιθυμητή ισορροπία που εξασφαλίζει μία φυσιολογική επούλωση. Η διαταραχή αυτής της ισορροπίας οδηγεί σε παθολογική κατάσταση. Η αυξημένη σύνθεση και η ελαττωμένη αποδόμηση του κολλαγόνου ενοχοποιούνται για την εμφάνιση χηλοειδών και υπερτροφικής ουλής. Η υπερτροφική ουλή περιορίζεται μέσα στα όρια του τραύματος και σχεδόν πάντοτε υποστρέφεται με την πάροδο του χρόνου. Σε αντίθεση το χηλοειδές επεκτείνεται έξω από τα όρια του τραύματος και συνήθως όχι μόνο δεν υποστρέφεται, αλλά και συχνά υποτροπιάζει μετά τη χειρουργική αφαίρεση του (Παυλίδης, 2001).

2.6 Επιθηλιοποίηση

Κατά την αποκατάσταση της ακεραιότητας και της αντοχής των ιστών, πρέπει επίσης να αποκατασταθεί ο εξωτερικός φραγμός. Η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζεται κυρίως από πολλαπλασιασμό και μετανάστευση επιθηλιακών κυττάρων που γειτνιάζουν με το τραύμα. Η διαδικασία αρχίζει εντός 1 ημέρας από τον τραυματισμό και θεωρείται ως πάχυνση της επιδερμίδας στην άκρη του τραύματος. Οριακά βασικά κύτταρα στην άκρη της πληγής χάνουν τη σταθερή προσκόλλησή τους στο υποκείμενο χόριο, μεγεθύνονται και αρχίζουν να μεταναστεύουν στην επιφάνεια της προσωρινής μεσοκυττάριας ουσίας.

2.7 Επούλωση των τραυμάτων της μήτρας

Η επούλωση τραύματος είναι η διαδικασία με την οποία μια ενορχηστρωμένη αλληλουχία βιοχημικών γεγονότων τίθεται σε κίνηση για την αποκατάσταση της φυσιολογικής δομής των ιστών. Η διεργασία της επούλωσης χωρίζεται σε φάσεις: φάση αιμόστασης, φλεγμονώδης φάση και παραγωγική φάση που περικλείει, την ανάπτυξη (πολλαπλασιασμός) και την αναδιαμόρφωση των ιστών (ωρίμανση).

Στα σπονδυλωτά, αυτή η διαδικασία συμβαίνει είτε με αναγέννηση είτε με διόρθωση: στην πρώτη περίπτωση, ο ιστός αναγεννάται στην αρχική του δομή. Στη δεύτερη, ακόμη και αν αποκατασταθεί η ακεραιότητα του ιστού ο ουλώδης παραμένει (Darby IA, 2007). Στον άνθρωπο, η επούλωση εμβρυϊκών πληγών οδηγεί σε μια χωρίς ουλή διαδικασία με την αποκατάσταση της κανονικής δομής (Cass DL, 1996). Η κατανόηση επούλωσης του τραύματος της μήτρας σε όλα τα συγκεκριμένα βήματα παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ανθρώπινη φυσιολογία, λόγω της δραματικής αύξησης των καισαρικών τομών (CD) στον βιομηχανοποιημένο κόσμο (Zizza A, 2011). Ο υψηλότερος κίνδυνος ρήξης της μήτρας σε προηγούμενη Καισαρική τομή οδηγεί σε επανάληψη της Καισαρικής τομής (Ofir K, Uterine re-rupture risk factors and pregnancy outcome, 2003) (Ofir K, 2004). Δυστυχώς υπάρχει έλλειψη επιστημονικής γνώσης και σε φυσιολογικές αλλά και παθολογικές καταστάσεις (Buhimschi, Zhao, Sora, Madri, & Buhimschi, 2010). Παρόλο που ο ρόλος κάθε κυττάρου που συμμετέχει στον μηχανισμό της επούλωσης έχει χαρακτηριστεί, ο ρόλος των κυττάρων του μυομητρίου στην διαδικασία της επούλωσης

είναι αδιευκρίνιστος, καθώς επίσης δεν είναι γνωστό εάν το μυομήτριο περιέχει πληθυσμό βλαστοκυττάρων που διαφοροποιούνται στην διάρκεια αυτής της διαδικασίας (J Di Lieto, et al., 2003) (Szotek, et al., Adult mouse myometrial labelretaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. , 2007).

2.8 Μελέτες για την επούλωση τραύματος της μήτρας

Πραγματοποιείται ισόρροπη εναπόθεση κολλαγόνου και αναδιαμόρφωση επηρεάζοντας τη μηχανική αντοχή της επούλωσης της πληγής. Αυτή η διαδικασία είναι υπό έλεγχο αυξητικών παραγόντων και είναι ένα βασικό βήμα για την καλή επούλωση τραυμάτων και την αποκατάσταση της λειτουργίας των ιστών. Σε περιπτώσεις διάνοιξης της μήτρας οι Pollio et al. έδειξαν μια αυξημένη αναλογία ινών κολλαγόνου / λείων μυϊκών ινών σε σύγκριση με το κατώτερο τμήμα της μήτρας (LUS). Αυτά τα στοιχεία μπορεί να εμπλέκονται στη μείωση της αντοχής στο σημείο της χειρουργικής τομής της μήτρας. Ως εκ τούτου, η αλλαγή της έκφρασης των αυξητικών παραγόντων στην διάνοιξη της μήτρας θα μπορούσε να εμπλέκεται σε μειωμένη εναπόθεση κολλαγόνου κατά τη διάρκεια της επούλωσης τραύματος της μήτρας (Pollio, et al., 2006). Μελέτες in vivo σε ανθρώπους και ποντίκια δείχνουν ότι η επούλωση και η μετά την επούλωση ετερογενής συμπεριφορά του χειρουργικά τραυματισμένου μυομητρίου εξαρτάται τόσο από τον φαινότυπο όσο και από τον γονότυπο (Buhimschi, Zhao, Sora, Madri, & Buhimschi, 2010) (Di Lieto, et al., 2003) (Szotek, et al., 2007) (Pollio, et al., 2006). Οι Buhumishi et al. έδειξαν σημαντικές διαφορές στη διαδικασία διόρθωσης τραύματος της μήτρας και το σχηματισμό ουλών μεταξύ του κανονικού θεραπευτικού φαινότυπου C57Bl/6 του ποντικίου και του υψηλής επούλωσης φαινότυπου MRL/MpJ+/+ του στελέχους. Και στα δύο στελέχη κατά τη διάρκεια της φάσης φλεγμονής παρατηρήθηκε επίσης τυπική φλεγμονώδης διείσδυση και σχηματισμός κοκκιώδους ιστού, αλλά στον φαινότυπο της επούλωσης ο κοκκιώδης ιστός ήταν πιο άφθονος και η φλεγμονή ήταν πιο εμφανής και επίμονη, όπως αποδεικνύεται από την παρουσία ενεργοποιημένων μακροφάγων. Αυτά τα κύτταρα παίζουν βασικό ρόλο στη διαδικασία επούλωσης τραυμάτων: στρατολογούν και ρυθμίζουν τις δραστηριότητες των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, των ενδοθηλιακών καθώς και των ινοβλαστών. Διαμορφώνουν επίσης την εξωκυττάρια οργάνωση υγρών με την έκκριση και τη ρύθμιση

των μεταλλοπρωτεϊνών, οδηγώντας τη διαδικασία επούλωσης από τη φλεγμονώδη στη φάση σχηματισμού ιστών (Broughton, Janis, & Attinger, 2006). Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επούλωσης τραυμάτων πολλά μιτωτικά ενεργά κύτταρα θα μπορούσαν να αναγνωριστούν στους αδένες, το μυομήτριο αλλά και στον ορογόνο. Στα πρώτα βήματα της διαδικασίας επούλωσης τα τραυματισμένα μιτωτικά κύτταρα στερούνται α-SMA, ένας δείκτης ομαλής μυϊκής διαφοροποίησης, υποδηλώνοντας ότι σε αυτή τη φάση πολλαπλασιάζονται κυρίως ινοβλάστες και ενδοθηλιακά κύτταρα. Αργότερα τα περισσότερα πολλαπλασιαστικά κύτταρα είναι α-SMA θετικά, ενδεικτικά της μυογενετικής διαφοροποίησης. Η προέλευση των νέων λείων μυϊκών ινών ωστόσο, δεν είναι σαφές: μπορεί να προκύψουν από τα υπάρχοντα λεία μυϊκά κύτταρα ή μπορεί να είναι το προϊόν διαφοροποίησης των βλαστοκυττάρων. Έχει περιγραφεί ένας πληθυσμός κυττάρων μυομητρίου που απομονώνονται από μη έγκυο ανθρώπινο μυομήτριο, που αντιπροσωπεύει έναν πληθυσμό βλαστοκυττάρων του μυομητρίου, που ορίζεται ως πληθυσμός κυττάρων του μυομητρίου (myoSP). In vitro myoSP μετά την απομόνωση δεν εκφράζει κυτταρικούς δείκτες των λείων μυϊκών ινών, συμπεριλαμβανομένων των α-SMA, αλλά η έκφραση αυτών των δεικτών είναι εμφανής μετά από 21 ημέρες καλλιέργειας, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να υπάρχουν στο σημείο του τραύματος πριν από την εμφάνιση ενός καθαρού φαινότυπου των κυττάρων του μυομητρίου (Ono, et al., 2007). Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες του myoSP για να κατανοηθεί ο ρόλος τους στη φυσιολογία του μυομητρίου και η παθογένεια των παθολογικών καταστάσεων που προέρχονται από το μυομήτριο όπως τα ινομύωματα.

2.9 Πρωτεΐνες και πεπτιδια που εμπλέκονται στην επούλωση τραυμάτων της μήτρας

Η διαδικασία ουλοποίησης περιλαμβάνει τις συντονισμένες προσπάθειες διαφόρων τύπων κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των κερατινοκυττάρων, των ινοβλαστών, των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων και των αιμοπεταλίων. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις εκτελούνται και ρυθμίζονται από ένα εξίσου περίπλοκο δίκτυο σηματοδότησης που περιλαμβάνει πολλούς αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες και πρωτεΐνες. Ιδιαίτερη σημασία έχει η συμμετοχή της οικογένειας του μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β), του παράγοντα ανάπτυξης συνδετικών ιστών

(CTGF), του βασικού αυξητικού παράγοντα ινοβλαστών (bFGF), του αυξητικού παράγοντα που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF), του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και της οικογένειας του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα (TNF- α). Το TGF- β , ένα διμερικό πολυπεπίδιο 112 kDa, είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη που ανήκει στην υπεροικογενειακή TGF- β που περιλαμβάνει τρεις διαφορετικές ισομορφές (TGF- β 1-3) (O'Kane & Ferguson, 1991). Το ενεργό TGF- β συμπλέκεται με άλλους παράγοντες για να σχηματίσει μια κινάση σερίνης/θρεονίνης που ενεργοποιεί μια αλληλουχία σηματοδότησης που οδηγεί στη μεταγραφή των πολλών γονιδίων-στόχων της. Διάφοροι τύποι κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μυομητρίων, παράγουν ισομορφές TGF- β . Σε παθολογικές συνθήκες, όπως στα ινομώματα, η έκφραση TGF- β 1 φαίνεται να ενισχύεται και το TGF- β 3 φαίνεται να ρυθμίζει την παραγωγή TGF- β 1 και αντίστροφα. Ο λόγος TGF β 1/ β 3 έχει αποδειχθεί ότι είναι κρίσιμος για την ανάπτυξη μιας σωστής επούλωσης πληγών. Ο αυξημένος λόγος TGF β 3/ β 1 μειώνει τις ουλές και τη ίνωση (O'Kane & Ferguson, 1991). Αρκετές αναφορές περιγράφουν CTGF, TNF- α , VEGF, και PDGF στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών στον άνθρωπο. Η έκφραση αυτών των αυξητικών παραγόντων βρέθηκε διαφορετική στην διάνοιξη της μήτρας, υποδηλώνοντας ότι ένα επαρκές επίπεδο αυξητικών παραγόντων στο σημείο του τραύματος έχει βασικό ρόλο στη φυσιολογική διαδικασία επούλωσης της μήτρας (Pollio, et al., 2006). Το PDGF συντίθεται και εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιημένων αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων που τελειώνουν τα μακροφάγα, τους ινοβλάστες και τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών της μήτρας. Το VEGF έχει αναγνωριστεί ως ο σημαντικότερος ρυθμιστής της αγγειογένεσης και της αγγειογένεσης κατά τη διάρκεια όλης της επούλωσης τραυμάτων ιστού (J Werner & R., 2003).

Συμπερασματικά

Αξιοσημείωτες εξελίξεις έχουν γίνει στην κατανόηση των διαδικασιών της επούλωσης τραυμάτων. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ένα πλήθος αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών υπάρχουν στο σημείο του τραύματος. Η δυναμική έκφρασή τους παρουσιάζει χαρακτηριστική χρονική και χωρική ρύθμιση και οι αλλαγές στο μοτίβο έκφρασης των αυξητικών παραγόντων συνδέονται με μειωμένη επούλωση τραυμάτων. Το πιο σημαντικό,

οι μεταβολές στα επίπεδα ενός παράγοντα είναι πιθανό να επηρεάσουν την παραγωγή άλλων αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών. Συνολικά, αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι ο φαινότυπος επούλωσης τραύματος του μυομητρίου καθορίζει τη μελλοντική μορφολογία και τη λειτουργική συμπεριφορά της μήτρας στην περιοχή υλοποίησης. Επειδή η επιδιόρθωση τραυμάτων είναι μια πολύπλοκη και αυστηρά ελεγχόμενη διαδικασία που απαιτεί τη συντονισμένη δραστηριότητα διαλυτών παραγόντων και κυττάρων που εμπλέκονται στη φλεγμονή, την εναπόθεση ιστών και την αναδιαμόρφωση τους. Διαταραχές σε κάθε ένα από αυτά τα βήματα θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μια διαφορετική ή εξασθενημένη διαδικασία επούλωσης. Η συμμετοχή των ισομορφών TGF-β, CTGF, bFGF, PDGF, VEGF και TNF-α εξετάζεται με ιδιαίτερη προσοχή στην ιστοπαθογένεση της επούλωσης τραυμάτων. Οι ανώμαλες εκφράσεις της ανάπτυξης γονιδιακών παραγόντων που εμπλέκονται στη διαδικασία επούλωσης της μήτρας θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν τα ειδικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, αυξάνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών Καισαρικής ουλής. Παρά την πρόοδο στην κατανόηση της επιστήμης της επούλωσης τραυμάτων, πολλά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Η κλινική χρήση αυξητικών παραγόντων για την διέγερση της επούλωσης τραυμάτων βρίσκεται προς το παρόν υπό διερεύνηση. Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές και το PDGF έχει επί του παρόντος εγκριθεί για χρήση στην ανθρώπινη ιατρική.

3.1 Ινομώματα

Τα ινομώματα ή λειομώματα είναι καλοήθεις όγκοι της μήτρας. Προέρχονται από τοπικό πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων του μυομητρίου και περιβάλλονται από μια ψευδοκάψα που δημιουργείται από την συμπίεση των μυικών ινών. Πρόκειται για την συχνότερη νεοπλασία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος με την μεγαλύτερη εμφάνιση στην πέμπτη δεκαετία της ζωής μιας γυναίκας και μπορεί να είναι παρόντα σε 1 στις 4 λευκές γυναίκες και 1 στις 2 γυναίκες μαύρης φυλής. Τα ινομώματα της μήτρας είναι κλινικά εμφανή στο 25% έως 50% των γυναικών, αν και μελέτες στις οποίες πραγματοποιείται προσεκτική παθολογική εξέταση της μήτρας δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης μπορεί να φτάσει το 70- 80% μέχρι την ηλικία των 50 ετών (Casini ML, 2006).

Η αιτία δημιουργίας των ινομωμάτων παραμένει υπό διερεύνηση. Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται με μέτριο ρυθμό και η ανάπτυξή τους εξαρτάται από τα στεροειδή των ωοθηκών τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη και επομένως τα περισσότερα ινομώματα συρρικνώνονται μετά την εμμηνόπαυση. Η βιολογικά ισχυρή από τα οιστρογόνα, η οιστραδιόλη προκαλεί την παραγωγή προγεστερονικών υποδοχέων (PR) διαμέσου των οιστρογονικών υποδοχέων(ER-α). Οι υποδοχείς της προγεστερόνης είναι απαραίτητοι για την ανταπόκριση του ινομωματούδους ιστού στην προγεστερόνη η οποία εκκρίνεται από τις ωοθήκες. Η προγεστερόνη και οι υποδοχείς της προγεστερόνης είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη του όγκου, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κυττάρων και την ενίσχυση του εξωκυττάριου υλικού. Ελλείψει προγεστερόνης και PR, τα οιστρογόνα και οι ER-α δεν επαρκούν για την ανάπτυξη των ινομωμάτων. (Bulun, 2013) (S, 2019)

Τα ινομώματα της μήτρας ποικίλλουν σε μέγεθος, από μικροσκοπικούς έως μεγάλους πολυοζώδεις όγκους. Η πλειοψηφία των ινομωμάτων δεν προκαλεί συμπτώματα στις γυναίκες. Τα προβλήματα αρχίζουν όταν το ινομώμα υπερβεί κάποιο μέγεθος ή η θέση του διαταράσσει τη λειτουργικότητα της μήτρας.

Πολλαπλά μεγάλα λειομώματα μπορούν να αυξήσουν το μέγεθος της μήτρας ώστε να φτάσει το μέγεθος τελειόμηνης κύησης. Τέτοιοι μεγάλοι όγκοι περιέχουν μεγάλα αποθέματα αίματος και μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιαγγειακή αστάθεια με τις αλλαγές θέσης του σώματος ή κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Το γεγονός ότι η πιθανότητα

εμφάνιση των ινομυωμάτων είναι μεγαλύτερη κατά την αναπαραγωγική ηλικία, προκαλεί ορισμένες φορές προβλήματα στον οικογενειακό προγραμματισμό. Τα ινομύματα είναι η πιο κοινή ένδειξη για υστερεκτομή, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 30% όλων αυτών των περιπτώσεων.. Επιπλέον, μπορούν να αντιμετωπιστούν με πιο συντηρητικές μεθόδους, συμπεριλαμβανομένης της ινομυωματεκτομής, της εμβολής της μητριάας αρτηρίας (HAE) και της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των ινομυωμάτων (Prapas Y, 2020). Τα ινομύματα ταξινομούνται σε υποομάδες με βάση την ανατομική τους θέση στη μήτρα, βάσει της οποίας χωρίζονται και στις εξής κατηγορίες.

Υποβλεννογόνια: Πρόκειται για αυτά που αναπτύσσονται ακριβώς κάτω από τον βλεννογόνο της μήτρας και μεγαλώνοντας προβάλλουν μέσα στην ενδομητρική κοιλότητα. Είναι αυτά που συνήθως προκαλούν αιμορραγίας, ιδίως εάν το μέγεθός τους υπερβαίνει τα 2 εκατοστά. Επίσης ευθύνονται για προβλήματα στην σύλληψη, αλλά και κατά την διάρκεια της κύησης. Τα περισσότερα από αυτά αφαιρούνται με το χειρουργικό υστεροσκόπιο, υπό την προϋπόθεση ότι πάνω από το 50% του ινομώματος προβάλλει την ενδομητρική κοιλότητα.

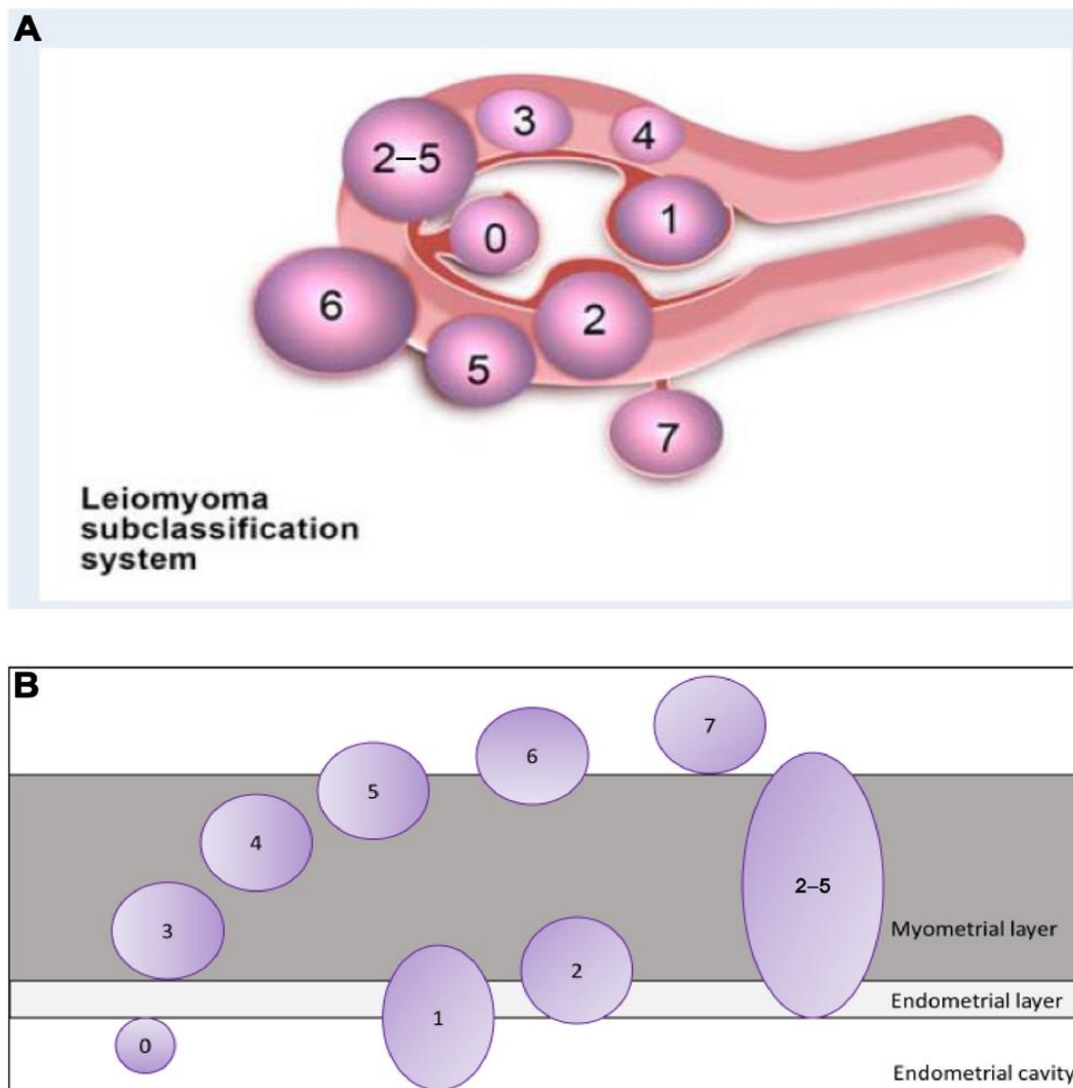
Ενδοτοιχωματικά. Αναπτύσσονται μέσα στο τοίχωμα της μήτρας. Μεγαλώνοντας παραμορφώνουν, αρχικά, το τοίχωμα (συνήθως όταν ξεπερνούν τα 5 εκατοστά) και μετά ολόκληρη την μήτρα (ιδίως όταν υπερβούν τα 7-8 εκατοστά). Είναι η πιο συνηθισμένη κατηγορία και μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγίες, αλλά και προβλήματα γονιμότητας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως αν το μέγεθός τους ξεπεράσει τα 10 εκατοστά, προκαλούν πιεστικά φαινόμενα στην ουροδόχο κύστη και τους ουρητήρες, οδηγώντας σε συχνουρία ή δυσκολία ούρησης, ακόμα και υδροουρητήρα ή υδρονέφρωση, αλλά και στο ορθό, οδηγώντας σε δυσκοιλιότητα ή τεινεσμό.

Υποορογόνια: Αναπτύσσονται προς τον ορογόνο, την εξωτερική επιφάνεια της μήτρας, Συνήθως δεν προκαλούν προβλήματα, εκτός και αν αποκτήσουν μεγάλο μέγεθος, πιέζοντας παρακείμενα όργανα.

Τραχηλικά. Περίπου το 5% των ινομυωμάτων της μήτρας προέρχονται από τον τράχηλο. Σπάνια, τα ινομύματα μπορεί να εμφανιστούν χωρίς ενδείξεις προέλευσης από την μήτρα σε μέρη όπως ο πλατύς σύνδεσμος και η περιτοναϊκή κοιλότητα.

Έμμισχα: Μια υποκατηγορία των υποορογονίων και σπανίως των υποβλεννογονίων ινομυωμάτων αποτελούν τα έμμισχα ινομύωματα τα οποία μεγαλώνοντας ξεχωρίζουν από το τοίχωμα της μήτρας και συνδέονται με αυτό μέσω του μίσχου. Καθώς το ινομύωμα αναπτύσσεται, είναι πιθανόν να συστραφεί ο μίσχος και να στραγγαλιστούν τα αγγεία που το τροφοδοτούν. Περιστασιακά, ένα μισχωτό ινομύωμα μπορεί να συστραφεί και να προκαλέσει οξύ άλγος.

Τα ινομύωματα θεωρούνται ορμονικά ανταποκρινόμενοι, καλοήθεις όγκοι, επειδή τα οιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν την ταχεία ανάπτυξή τους σε καταστάσεις υψηλής παραγωγής οιστρογόνων, όπως η εγκυμοσύνη. Αντίθετα, η εμμηνόπαυση γενικά προκαλεί διακοπή της ανάπτυξης του όγκου και ακόμη και ατροφία. Τα οιστρογόνα μπορούν να λειτουργήσουν διεγείροντας την παραγωγή υποδοχέων προγεστερόνης στο μυομήτριο. Με τη σειρά της, η δέσμευση προγεστερόνης σε αυτές τις θέσεις διεγείρει την παραγωγή διαφόρων αυξητικών παραγόντων, προκαλώντας την ανάπτυξη των ινομυωμάτων. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί είναι άγνωστοι, οι χρωμοσωμικές μεταθέσεις/ελλείματα, ο αυξητικός παράγοντας πεπτιδίων και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας εμπλέκονται ως πιθανοί παθογόνοι παράγοντες δημιουργίας του ινομύωματος (Prapas Y, 2020). Μελέτες DNA δείχνουν ότι κάθε ινομύωμα προκύπτει από ένα μόνο μυϊκό κύτταρο και ότι, σε πολλές περιπτώσεις, το μυϊκό κύτταρο είναι αγγειακής προέλευσης. Το μυϊκό τοίχωμα της μήτρας μπορεί επίσης να αναπτύξει έναν σπάνιο καρκίνο, όπως το λειομυοσάρκωμα. Αυτά δεν θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν τον «εκφυλισμό» ενός ινομύωματος, αλλά, μάλλον, ένα νέο νεόπλασμα. Η κακοήθεια της μήτρας είναι πιο χαρακτηριστική σε μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς που παρουσιάζουν ταχέως αυξανόμενη μάζα μήτρας, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, ασυνήθιστη κοιλιακή έκκριση και πυελικό πόνο. Μια αυξανόμενη μάζα της μήτρας σε μία μετεμμηνοπαυσιακή ασθενή θα πρέπει να αξιολογείται με πολύ μεγαλύτερη ανησυχία για κακοήθεια από αυτή που βρίσκεται σε μια νεότερη γυναίκα. Αυτοί οι ετερόλογοι, μικτοί όγκοι περιέχουν άλλα στοιχεία ιστού που δεν βρίσκονται απαραίτητα μόνο στη μήτρα.



Εικόνα 8. Ταξινόμηση κατά FIGO των μητρικών ινομυωμάτων (Μαραγκού Σ., Ιατρικά Ανάλεκτα 2019;14Δ:676-679)

0=Μισχωτό, ενδοκοιλιακά

1=Υποβλεννογόνο, <50% ενδοτοιχωματικό

2=Υποβλεννογόνο, ≥50% ενδοτοιχωματικό

3=Επαφή με το ενδομήτριο, 100% ενδοτοιχωματικό

4=Ενδοτοιχωματικό

5=Υπορογόνιο, ≥50% ενδοτοιχωματικό

6=Υπορογόνιο, <50% ενδοτοιχωματικό

7=Υπορογόνιο, μισχωτό

8=Άλλο (π.χ. τραχηλικό, παρασιτικό)

3.2 Διάγνωση

Η διάγνωση των ινομυωμάτων γίνεται με τη φυσική εξέταση ή με μεθόδους απεικόνισης. Στην γυναικολογική εξέταση, η ινομυωματώδης μήτρα παρουσιάζεται συνήθως ως μια μεγάλη, ακανόνιστα-διαμορφωμένη κινητή πυελική μάζα με μια χαρακτηριστική «σκληρή αίσθηση». Γενικά οι ινομυωματώδεις μάζες είναι στη μέση γραμμή και ακολουθούν το περίγραμμα της μήτρας. Εάν η μάζα κινείται με τον τράχηλο, αυτό υποδηλώνει λειομύωμα. Ο πυελικός υπέρηχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για επιβεβαίωση (όταν είναι απαραίτητο) των ινομυωμάτων της μήτρας, αλλά η διάγνωση παραμένει κλινική. Μπορεί να υπάρχουν περιοχές ακουστικής "σκιάς" μέσα σε κατά τα άλλα φυσιολογική εμφάνιση μυομητρίου ή μπορεί να υπάρχει μια παραμορφωμένη λωρίδα του ενδομητρίου (Frishman, 2005). Περιστασιακά τα κυστικά συστατικά μπορεί να εμφανισθούν ως υποηχογενείς περιοχές και είναι χαρακτηριστικά στην εμφάνιση ινομυωμάτων που εκφυλλίζονται. Οι δομές των εξαρτημάτων, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών, είναι συνήθως αναγνωρίσιμες χωριστά από αυτές τις μάζες. Η ψηφιακή αξονική τομογραφία (CAT) και η μαγνητική τομογραφία (MRI) μπορεί να είναι χρήσιμες για την αξιολόγηση εξαιρετικά μεγάλων ινομυωμάτων όταν η υπερηχογραφία μπορεί να μην απεικονίζει ευκρινώς ένα μεγάλο ινομύωμα.

Η Μαγνητική τομογραφία (MRI) δίνει πληροφορίες για τον αριθμό, το μέγεθος, την αγγείωση, τη θέση σε σχέση με το ενδομήτριο ή τον ορογόνο, και διαφοροδιαγιγνώσκει την αδενομύωση. Η υστεροσκόπηση, η υστεροσαλπιγγραφία και η υπερηχογραφία έγχυσης φυσιολογικού ορού είναι οι καλύτερες τεχνικές για τον εντοπισμό ενδομήτριας βλάβης όπως υποβλεννογόνια ινομύωματα και πολύποδες. Εάν η ασθενής έχει ακανόνιστη αιμορραγία της μήτρας, η βιοψία του ενδομητρίου είναι χρήσιμη για αποκλεισμό του καρκινώματος του ενδομητρίου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ινομυωμάτων

3.3 Θεραπεία

Χειρουργική θεραπεία

1. Υστεροσκοπική ινομυωματεκτομή
2. Λαπαροσκοπική - λαπαροτομική ινομυωματεκτομή
3. Μικρή -λαπαροτομία (Mini-laparotomy)
4. Ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκόπηση (Robotic assisted laparoscopy)

Συντηρητική αγωγή

1. GnRH -αγωνιστές
2. Επιλεκτικός ρυθμιστής υποδοχέα προγεστερόνης (selective progesterone receptor modulator-SPRM) – οξική ουλιπριστόλη
3. Ανταγωνιστής του υποδοχέα των οιστρογόνων (Estrogen Receptor Antagonists (Fulvestrant)
4. Επιλεκτικός τροποποιητής του υποδοχέα των οιστρογόνων (Selective Estrogen Receptor Modulators-SERMs)
5. Εμβολισμός μητριάας αρτηρίας
6. Χειρουργική με κατευθυνόμενη δέσμη υπερήχων υπό μαγνητικό τομογράφο (Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Surgery)

Οι περισσότεροι ασθενείς με ινομιώματα της μήτρας δεν χρειάζονται (χειρουργική ή φαρμακευτική) θεραπεία. Η θεραπεία γενικά κατευθύνεται πρώτα προς τα συμπτώματα που προκαλούνται από τα ινομιώματα. Εάν αυτή η προσέγγιση αποτύχει (ή υπάρχουν άλλες ενδείξεις), μπορούν να εξεταστούν χειρουργικές ή άλλες διαδικασίες αντιμετώπισης. Για παράδειγμα, εάν μια ασθενής παρουσιάσει εμμηνορροϊκές διαταραχές που αποδίδονται στα μύματα, με αιμορραγία που δεν είναι αρκετά βαριά για να προκαλέσει σημαντικά προβλήματα υγείας ή τρόπου ζωής - και η αιμορραγία επίσης δεν συμβάλλει σε εμφάνιση αναιμίας ή ανεπάρκειας σιδήρου - η διαβεβαίωση και η παρατήρηση μπορεί να είναι το μόνο που είναι απαραίτητο. Περαιτέρω έλεγχος της μήτρας μπορεί να γίνει με επαναλαμβανόμενες πυελικές εξετάσεις ή σειριακή κοιλιακή υπερηχογραφία (Giuliani E, 2020). Μπορεί επίσης να γίνει προσπάθεια ελαχιστοποίησης της αιμορραγίας της μήτρας με τη χρήση διακοπόμενων συμπληρωμάτων προγεστερόνης ή/και αναστολέων συνθετάσης προσταγλανδίνης, οι οποίοι μειώνουν την ποσότητα δευτερογενούς δυσμηνόρροιας και την ποσότητα της εμμηνορροϊκής ροής. Από τις διαθέσιμες χειρουργικές επιλογές, η ινομυωματεκτομή δικαιολογείται σε ασθενείς που επιθυμούν να διατηρήσουν το δυναμικό τεκνοποίησης ή σε ασθενείς των οποίων η γονιμότητα επηρεάζεται από τα ινομιώματα, δημιουργώντας σημαντική παραμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας. Οι ενδείξεις για ινομυωματεκτομή περιλαμβάνουν μια ταχέως διευρυνόμενη πυελική μάζα, επίμονη

αιμορραγία, πόνο ή πίεση ή αύξηση ενός ασυμπτωματικού ινομώματος σε περισσότερο από 8 cm σε μια γυναίκα που δεν έχει ολοκληρώσει την τεκνοποίηση. Οι αντενδείξεις στη ινομυωματεκτομή περιλαμβάνουν την εγκυμοσύνη, την προχωρημένη εξαρτηματική μάζα, την κακοήθεια και την κατάσταση όπου η αφαίρεση των ινομωμάτων θα έθετε σε πλήρη κίνδυνο τη λειτουργία της μήτρας. Οι πιθανές επιπλοκές της ινομυωματεκτομής περιλαμβάνουν υπερβολική διεγχειρητική απώλεια αίματος, μετεγχειρητική αιμορραγία, λοίμωξη και πυελικές συμφύσεις, ακόμη και την ανάγκη για επείγουσα υστερεκτομή. Η ινομυωματεκτομή μπορεί να γίνει λαπαροσκοπικά, να είναι ρομποτικά υποβοηθούμενη ή τέλος να γίνει με λαπαροτομία. Τα υποβλεννογόνια ινομώματα αφαιρούνται μέσω του υστεροσκοπίου (Donnez J, 2016).

Αν και η υστερεκτομή εκτελείται συνήθως για ινομώματα της μήτρας, θα πρέπει να θεωρείται ως οριστική θεραπεία μόνο σε συμπτωματικές γυναίκες που έχουν ολοκληρώσει την τεκνοποιία. Οι ενδείξεις θα πρέπει να είναι συγκεκριμένες και καλά τεκμηριωμένες.

3.4 Ινομώματα και κύηση

Οι γυναίκες με ινομώματα άνω των 3 cm μπορεί να έχουν σημαντικά αυξημένα ποσοστά πρόωρου τοκετού, αποκόλλησης πλακούντα, πυελικού πόνου και καισαρικής τομής. Τα ινομώματα μπορεί μερικές φορές να προκαλέσουν πόνο, καθώς μπορούν να υπερβούν την παροχή αίματος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα τον κόκκινο ή σαρκώδη εκφυλισμό. Ο κίνδυνος αποβολής ή πρόωρου τοκετού μετά από ινομυωματεκτομή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι σχετικά υψηλός και κατά συνέπεια θα πρέπει να αποφεύγεται. Ο κολπικός τοκετός μετά την ινομυωματεκτομή είναι αμφιλεγόμενη επιλογή και πρέπει να αποφασίζεται κατά περίπτωση. Η αφαίρεση ενός ενδοτοιχωματικού ινομώματος είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για την επακόλουθη εγκυμοσύνη. Μετά τη ινομυωματεκτομή υπάρχει σημαντικός κίνδυνος ρήξης της μήτρας κατά τη διάρκεια μιας επόμενης εγκυμοσύνης, ακόμη και σε περιόδους απομακρυσμένες από τον τοκετό. Όταν μια ινομυωματεκτομή οδηγεί σε ένα έλλειμα μέσω του μυομητρίου, η καισαρική τομή θα πρέπει να γίνει πριν αρχίσει ο ενεργός τοκετός. Σπάνια, τα ινομώματα βρίσκονται κάτω από το έμβρυο, στο κάτω τμήμα της μήτρας ή στον τράχηλο της μήτρας, προκαλώντας δυστοκία μαλακών ιστών, οδηγώντας σε ανάγκη καισαρικής τομής.

3.5 Ινομυώματα και υπογονιμότητα

Η ακριβής επίδραση των ινομυωμάτων, τα οποία είναι οι πιο συνηθισμένοι καλοήθεις γυναικολογικοί όγκοι στις γυναίκες, στην αναπαραγωγική λειτουργία και την υπογονιμότητα είναι άγνωστη. Η ανάγκη για τη θεραπεία των υποβλενογοννίων ινομυωμάτων είναι ευρέως αποδεκτή, αλλά αυτή για ινομυώματα σε άλλες θέσεις της μήτρας και με διαφορετικά μεγέθη συνεχίζουν να είναι αντικείμενο αντιπαράθεσης.

3.5.1 Μηχανισμοί της υπογονιμότητας

Έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι με τους οποίους τα ινομυώματα μπορεί να προκαλέσουν υπογονιμότητα.

1. Μηχανικά

Αποφράσουν τη διέλευση με την πίεση, και με τον τρόπο αυτό εμποδίζουν τη μεταφορά σπέρματος, ωαρίου ή του εμβρύου. Ωστόσο, το μικροσκοπικό μέγεθος των γαμετών, η ύπαρξη δύο σαλπίνγων υποδηλώνουν ότι η εξήγηση αυτή από μόνη της είναι απίθανο να αποτελεί μοναδικό μηχανισμό στη πλειονότητα των περιπτώσεων (Purohit P., 2016).

2. Συσταλτικότητα μήτρας

Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει αύξηση της συσταλτικότητας του **μυομητρίου στη μέση ωχρινική φάση του κύκλου και μείωσή της κατά την ωοθυλακιωρρηξία** σε ασθενείς με ενδομήτρια και υποβλενογόνια ινομυώματα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι συσπάσεις της μήτρας αυξάνουν τη συχνότητα στην πρόωμη ωοθυλακική φάση από τον πυθμένα στον τράχηλο, ενώ στην περιωορρηκτική και ωχρινική φάση, η κατεύθυνσή τους αντιστρέφεται από τον τράχηλο στον πυθμένα. Τα ινομυώματα είναι επίσης γνωστό ότι επηρεάζουν τη συστολή του μυομητρίου και προκαλούν χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση, που μπορεί να εμποδίσουν την εμφύτευση (Richards PA, 1998; Rackow BW, 2010). (Maragkou, 2019)

Πιθανοί μηχανισμοί για την αύξηση της μυομητρικής συσταλτικότητας ίσως είναι η αύξηση κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, νευροτενσίνης, νευροπεπτιδίων, εγκεφαλίνης και ρυθμιστών ωκυτοκίνης στην ινώδη κάψα.

Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence (Elizabeth A.Pritts, 2009).

3.5.2 Παράγοντες κυτοκινών

Ορισμένες ενδομήτριες κυτοκίνες είναι υπεύθυνες για την εμφύτευση στα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης και την αρχική εμβρυϊκή ανάπτυξη. Στη μέση ωχρινική φάση η παρουσία ινομυωμάτων προκαλεί σημαντική μείωση των επιπέδων ορισμένων κυτοκινών κυρίως IL10 και γλυκοδελίνης (που προάγει την αγγειογένεση και καταστέλλει τα κύτταρα NK).

3.5.3 Γενετικός

Η γονιδιακή έκφραση HOXA10, HOXA11 και BTEB1 έχει αποδειχθεί ότι διαμορφώνει την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου. Η μείωση ή η απουσία *hoxa10* στο ενδομήτριο οδηγεί σε υπογονιμότητα λόγω της αδυναμίας του εμβρύου να εμφυτευθεί (Cakmak H, 2011). Σε υπογονιμότητα με υποβλεννογόνια ινομύματα (FIGO κατηγορίας 0 έως 2) υπήρχε σημαντική μείωση της συγκέντρωσης αυτών των γονιδίων κατά την ωοθυλακική φάση και η μείωση ήταν παρούσα σε ολόκληρη την επιφάνεια του ενδομητρίου και όχι μόνο στο ενδομήτριο που επικάλυπτε το ινομύωμα. Σε υπογονιμότητα με ενδοτοιχωματικά ινομύματα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων του HOXA10 κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Η μειωμένη γονιδιακή έκφραση του ενδομητρίου HOXA 1 έχει ως αποτέλεσμα την υπολειπόμενη φθαρτοποίηση (Maragkou, 2019)

3.5.4 Μεταβολές στη ζώνη μετάβασης ενδομητρίου-μυομητρίου

Η ζώνη μετάβασης ενδομητρίου-μυομητρίου που αντιπροσωπεύει το εσωτερικό 1/3 του μυομητρίου που καταλήγει στο ενδομήτριο, συνεισφέρει μακροφάγα και κύτταρα NK στη μήτρα, τα οποία είναι απαραίτητα για τη φθαρτοποίηση του ενδομητρίου κατά το παράθυρο εμφύτευσης της μέσης ωχρινικής φάσης. Η παρουσία τους μειώνει τη συγκέντρωση τόσο των μακροφάγων όσο και των κυττάρων NK στη ζώνη μετάβασης, επηρεάζοντας έτσι αρνητικά την εμφύτευση. Επίσης, είναι πιθανό ότι, καθώς η παρουσία ενδοτοιχωματικών ή υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων διαταράσσει τη συνέχεια της ζώνης μετάβασης, μεταβάλλει τους στεροειδείς υποδοχείς, οδηγώντας σε αποτυχία εμφύτευσης (Purohit P., 2016). (Maragkou, 2019)

3.6 Αντιμετώπιση

Μια ανασκόπηση από την Cochrane Library τριών RCT (Casini ML, 2006) (Palomba S, 2007) (Metwally M, 2012) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να προταθεί ινομυωματεκτομή με σκοπό τη βελτίωση των αποτελεσμάτων γονιμότητας στην περίπτωση ενδομήτριων ή υποβλεννογονίων ινομυωμάτων (Metwally M, 2012). Συνοπτικά, η δημοσιευμένη βιβλιογραφία κάνει σαφείς διαιρέσεις μεταξύ της θέσης των ινομυωμάτων και του οφέλους της ινομυωμετεκτομής όσον αφορά στην αναπαραγωγική έκβαση, τόσο από την άποψη των αυτόματων κυήσεων όσο και των αποτελεσμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η διεθνής συναντίληψη που βασίζεται στην κλινική εμπειρία υποδηλώνει πολύ μικρή αιτιώδη συνάφεια ανάμεσα στα υποορογόνια ινομυώματα και την υπογονιμότητα. Ως εκ τούτου, εκτός αν υπάρχουν άλλες ενδείξεις, η ινομυωματεκτομή για την αφαίρεση υποορογονίων ινομυωμάτων για υπογονιμότητα δεν μπορεί να τεκμηριωθεί. Τα υποβλεννογόνια ινομυώματα, από την άλλη πλευρά, έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα ποσοστά γονιμότητας και μελέτες έχουν δείξει ότι με την αφαίρεση τέτοιων ινομυωμάτων υπάρχει βελτίωση τόσο στη σύλληψη όσο και στα ποσοστά ζώντων γεννήσεων. Όσον αφορά τα ενδοτοιχωματικά ινομυώματα, δεν είναι ξεκάθαρη η αντιμετώπιση τους. Δεδομένου του κινδύνου σημαντικής νοσηρότητας της χειρουργικής επέμβασης, συμπεριλαμβανομένου του μετεγχειρητικού σχηματισμού συμφύσεων, ιδίως εκείνων που πραγματοποιούνται μέσω οπίσθιων τομών της μήτρας (Dubuisson JB, 1998), η αντιμετώπιση τους πρέπει να γίνεται σε ατομική βάση.

3.7 Ινομυώματα και εμμηνόπαυση

Στην εμμηνόπαυση παρατηρείται υποστροφή στο μέγεθος των ινομυωμάτων. Οποιαδήποτε αύξηση στο μέγεθος των ινομυωμάτων χρειάζεται άμεση επέμβαση για τον κίνδυνο της σαρκωματώδους εξαλλαγής. Τα λειομυοσαρκώματα είναι κακοήθεις ογκοί της μήτρας και αναπτύσσονται με γρήγορο ρυθμό. Η γρήγορη αύξηση του μεγέθους των ινομυωμάτων χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή. Μπορεί κάτι τέτοιο να συμβαίνει κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (λόγω των υψηλών επιπέδων των οιστρογόνων) αλλά είναι ανησυχητικό εάν συμβαίνουν στην εμμηνόπαυση (όπου τα επίπεδα των ορμονών πέφτουν).

4.1 Υστεροσκόπηση

Οι ενδοσκοπικές τεχνικές για διάγνωση και θεραπεία διαφόρων παθολογικών περιπτώσεων χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, ειδικότερα την τελευταία δεκαετία. Το μεγάλο πλεονέκτημα είναι η άμεση απεικόνιση κοιλότητων του σώματος με ταυτόχρονη δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης. Η υστεροσκόπηση είναι μια διαδικασία που χρησιμοποιείται για την εξέταση του εσωτερικού της κοιλότητας του τραχήλου και της μήτρας (SP, 2000) (Nagele F, 1996). Πραγματοποιείται με τη χρήση υστεροσκοπίου, το οποίο είναι ένα στενό τηλεσκόπιο με φως και κάμερα. Οι εικόνες αποστέλλονται σε μια οθόνη, διευκολύνοντας την παρακολούθηση της διαδικασίας και δίνοντάς την δυνατότητα ορθής διάγνωσης και άμεσης αντιμετώπισης. Η υστεροσκόπηση ως μέσο αναγνώρισης και θεραπείας παθολογικών καταστάσεων θεωρείται σήμερα 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. Ο κατάλογος των ενδείξεων για την υστεροσκόπηση είναι εξαντλητικός και περιλαμβάνει ανωμαλίες της εμμηνορρυσίας, την υπογονιμότητα, τον εντοπισμού ξένων σωμάτων ή τη μετεγχειρητική αξιολόγηση του ενδομητρίου και του τραχήλου της μήτρας. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη στην αξιολόγηση των γυναικών με λευκόρροια, μητρορραγία, αίμα μετά από επαφή και δυσμηνόρροια ή για την αποσαφήνιση ασαφούς υστεροσαλπιγγογράφηματος (HSG), διακολπικού υπερήχου (TVUS), SIS ή αποτελέσματος μαγνητικής τομογραφίας. Ο υστεροσκόπος πρέπει να θυμάται ότι τα μεγέθη των βλαβών που εντοπίζονται στην υστεροσκόπηση δεν είναι τόσο ακριβή όσο με τον διακολπικό υπέρηχο. Το προσοφθάλμιο επικεντρώνεται στην παθολογία, κάνοντας έτσι τα πιο κοντινά αντικείμενα να φαίνονται μεγεθυμένα και τα αντικείμενα που προβάλλονται πιο μακριά να φαίνονται μικρότερα (Bettocchi S, 1997). Αυτό το φαινόμενο μπορεί να οδηγήσει σε εκπλήξεις στο χειρουργείο, ιδιαίτερα σε υποβλεννογόννια ινομώματα. Η υστεροσκόπηση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν η βιοψία του ενδομητρίου δεν είναι διαγνωστική ή δεν περιέχει κύτταρα ενδομητρίου ή όταν χορηγείται ορμονική θεραπεία και η ασθενής συνεχίζει να έχει μη φυσιολογική αιμορραγία. Οι υστεροσκοπικές ενδείξεις έχουν επεκταθεί για να συμπεριλάβουν τη διάγνωση και τη θεραπεία των καθέξιν αποβολών, και της τραχηλικής και διάμεσης εγκυμοσύνης (Vilos GA, 2005). Σημαντική είναι η προσφορά της και στις επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση. Η υστεροσκόπηση επιτρέπει την πλήρη απεικόνιση

της ενδομητρικής κοιλότητας, του ενδοτραχήλου και των εγγύς σαλπινγικών στομιών και είναι χρήσιμη στη διάγνωση εστιακών βλαβών που ξεφεύγουν με τη δειγματοληψία του ενδομητρίου. Ένα υστεροσκόπιο μπορεί επίσης να λειτουργήσει για την επισκόπηση του κόλπου (vaginoscopic or no-touch technique) όταν τα χείλη είναι μερικώς συμφωμένα. Όταν ο κόλπος είναι αποφραγμένος απαλά με τη συμπίεση των χειλέων, ένα υστεροσκόπιο που εισάγεται στον κόλπο επιτρέπει επίσης τη γρήγορη απεικόνιση των κολπικών θόλων. Η απεικόνιση με CO₂ ή αλατούχο διάλυμα του κόλπου επιτρέπει εξαιρετική κολπική απεικόνιση έτσι ώστε μικρά συντρίμια σωματιδίων, ξένα σώματα και βλάβες μέσα στον κόλπο να μπορούν να απεικονιστούν. Αυτή η ευελιξία του υστεροσκοπίου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στον γηριατρικό (άνοια) πληθυσμό και τον παιδιατρικό πληθυσμό, οι οποίοι είναι επιρρεπείς στην εισαγωγή μικρών αντικειμένων κολπικά, προκαλώντας λευκόρροια, κολπική οσμή ή αιμορραγία. Τα λεπτά διαγνωστικά υστεροσκόπια, είτε εύκαμπτα είτε άκαμπτα, με μεγέθη εξωτερικής διαμέτρου που κυμαίνονται από 3 mm έως 5 mm, μπορούν εύκολα και άνετα να χρησιμοποιηθούν στο ιατρείο (office hysteroscopy). Η άμεση όραση επιτρέπει την ακριβή διάγνωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας, της ατροφίας, της υπερπλασίας του ενδομητρίου, των πολύποδων, ινομυωμάτων, των υπολειπόμενων προϊόντων σύλληψης, του καρκίνου του ενδομητρίου και των μετεγχειρητικών επιπλοκών από την εμβολισμό ινομυωμάτων της μήτρας (UFE). Στοχευμένες και κατευθυνόμενες βιοψίες ενδομητρίου είναι δυνατές με ορισμένα υστεροσκόπια. Υστεροσκόπηση στο ιατρείο επιτρέπει την ακριβή διάγνωση πολλών καταστάσεων που σχετίζονται με μη φυσιολογική αιμορραγία.

Αντενδείξεις Υστεροσκόπησης

1. Πρόσφατη διάτρηση μήτρας η οποία διενεργήθηκε σε χρονικό διάστημα όχι μεγαλύτερο των τριών μηνών.
2. Ύπαρξη ενδομήτριας ή πυελικής φλεγμονής, λόγω του κινδύνου εξάπλωσης της λοίμωξης στην περιτοναϊκή κοιλότητα διαμέσου των σαλπίνγων, όσο και στη συστηματική κυκλοφορία διαμέσου των αγγείων του ενδομητρίου και μυομητρίου, με αποτέλεσμα σηψαιμία.
3. Η κύηση λόγω του κινδύνου αποβολής του κηήματος.

4.2 Ο ρόλος της Υστεροσκόπησης στην Υπογονιμότητα

Οι πιο κοινές αιτίες της υπογονιμότητας είναι η σαλπιγγική νόσος, η ανωθυλακκιωρηξία και ο ανδρικός παράγοντας. Οι αιτίες υπογονιμότητας που αφορούν στον τρόπο ζωής είναι η παχυσαρκία, το κάπνισμα, και το αλκοόλ. Οι ανωμαλίες της μήτρας είναι μια σχετικά ασυνήθιστη αιτία υπογονιμότητας. Η βασική διερεύνηση της υπογονιμότητας έχει αλλάξει ελάχιστα τα τελευταία 30 χρόνια και αποτελείται από την αξιολόγηση του σπέρματος, της ωοθυλακιορρηξίας και των δομικών ανωμαλιών της αναπαραγωγικής οδού. Η υστεροσαλπιγγιογραφία (HSG) αποτελεί μέρος της βασικής διερεύνησης της υπογονιμότητας εδώ και δεκαετίες και εξακολουθεί να είναι, για τους περισσότερους αναπαραγωγικούς ενδοκρινολόγους, η εξέταση πρώτης γραμμής για τον αποκλεισμό ανατομικών παθολογικών ευρημάτων στην κοιλότητα της μήτρας και την τεκμηρίωση της διαβατότητάς των σαλπίγγων. Η απόφαση για τους περισσότερους ειδικούς υπογονιμότητας να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν HSG ως διαδικασία επιλογής βασίζεται στην ικανότητά της να ανιχνεύει τη σαλπιγγική νόσο. Ωστόσο, η υστεροσκόπηση έχει σημαντικό ρόλο στην υπογονιμότητα.

Η υπογονιμότητα είναι ένα κρίσιμο θέμα της αναπαραγωγικής υγείας με μεγάλη κοινωνική σημασία. Έχει υπολογιστεί ότι 72,4 εκατομμύρια ζευγάρια παγκοσμίως είναι υπογόνιμα και ότι 40,5 εκατομμύρια από αυτά αναζητούν επί του παρόντος θεραπεία γονιμότητας (Boivin J, 2007). Επί του παρόντος, ο ορισμός της υπογονιμότητας είναι ένα θέμα για το οποίο εξακολουθεί να λείπει η συμφωνία στη βιβλιογραφία. Οι κατευθυντήριες γραμμές από την έκθεση του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας και Κλινικής Αριστείας (NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014) ότι η υπογονιμότητα είναι μια αποτυχία σύλληψης μετά από μια περίοδο 2 ετών, ενώ οι Gnoth et al. (GnothC, 2003) υποστηρίζουν ότι το ζήτημα της υπογονιμότητας πρέπει να τεθεί μετά από έξι κύκλους ελεύθερης επαφής χωρίς σύλληψη, ανεξάρτητα από την ηλικία. Ο συνηθέστερα αποδεκτός ορισμός της υπογονιμότητας είναι αυτός της Διεθνούς Επιτροπής για την Παρακολούθηση της Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγικής Τεχνολογίας (ICMART) (Zegers-Hochschild F, Adamson G, deMouzon J, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, 2009), που περιγράφει την υπογονιμότητα ως «ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες ή περισσότερο τακτικής

ελεύθερης σεξουαλικής επαφής». Οι αιτίες υπογονιμότητας περιλαμβάνουν τα προβλήματα ωορρηξίας (30%), ανδρικού παράγοντα (25%), σαλπίνγων (25%), σεξουαλικής επαφής (5%), τραχήλου της μήτρας (,5%). Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να δράσουν μεμονωμένα ή σε διάφορους συνδυασμούς (Imprey και Child, 2008). Όταν δεν ανιχνεύονται παράγοντες που σχετίζονται με υπογονιμότητα μετά από την ολοκλήρωση της διερεύνησης, χρησιμοποιείται η έκφραση «ανεξήγητη» υπογονιμότητα (Smith S, 2003). Οι πιθανές αιτίες της ανεξήγητης υπογονιμότητας έχουν περιγραφεί ως διαταραχές στην ενδοκρινολογική ισορροπία, την ανοσολογία, τη γενετική και την αναπαραγωγική φυσιολογία (Pellicer A, 1998).

Η αρχική αξιολόγηση του υπογόνιμου ζευγαριού βασίζεται στον έλεγχο της ωοθυλακιορρηξίας, της διαβατότητας των σαλπίνγων, καθώς και στην ανάλυση σπέρματος. Μια επιπλέον διερεύνηση των υπογόνιμων γυναικών είναι η αξιολόγηση του παράγοντα της μήτρας, δεδομένου ότι η κοιλότητα της μήτρας και το εσωτερικό στρώμα της, το ενδομήτριο θεωρούνται θεμελιώδη για την εμφύτευση του εμβρύου και τη φυσιολογική εμφύτευση. Επί του παρόντος, για το σκοπό αυτό η τυπική μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η υστεροσκόπηση, δεδομένου ότι επιτρέπει την άμεση απεικόνιση της κοιλότητας της μήτρας και των σχετικών παθολογικών διαταραχών της, καθώς και τη θεραπεία οποιασδήποτε ανιχνευθείσας ανωμαλίας, σε αντίθεση με τις άλλες έμμεσες και αμιγώς διαγνωστικές τεχνικές, δηλαδή τη διακολπική υπερηχογραφία (TVS), την υστεροσαλπιγγογραφία (HSG) και τη υπερηχοστεροσαλπιγγογραφία (έγχυσης αλατούχου ορού/gel (SIS/GIS) (Bettocchi S, 1997). Παρ' όλα αυτά, η χρήση υστεροσκόπησης ως διαδικασία ρουτίνας είναι ακόμα υπό συζήτηση και δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την αποτελεσματικότητά της στη βελτίωση της πρόγνωσης των υπογόνιμων ζευγαριών. Οι κατευθυντήριες γραμμές της NICE σχετικά με την αξιολόγηση και τη θεραπεία της γονιμότητας αναφέρουν ότι στις γυναίκες δεν πρέπει να προσφέρεται υστεροσκόπηση από μόνη της στο πλαίσιο της αρχικής διερεύνησης, εκτός εάν ενδείκνυται κλινικά, επειδή δεν έχει καθοριστεί η αποτελεσματικότητά της για τη βελτίωση του αναπαραγωγικού αποτελέσματος (NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014). Από την άλλη, σύγχρονα δεδομένα δίνουν ολοένα και μεγαλύτερη προσοχή στον «χρόνο επίτευξης της εγκυμοσύνης» (te Velde et al., 2000). Ο παρατεταμένος χρόνος επίτευξης εγκυμοσύνης είναι ένα κρίσιμο πρόβλημα στην διερεύνηση της υπογονιμότητας λόγω της δραματικής αύξησης στη μέση ηλικία των γυναικών που υποβάλλονται σε μεθόδους υποβοηθούμενης

αναπαραγωγής (Di Spiezio Sardo et al.). Αυτό το κοινωνικό φαινόμενο πρέπει να ληφθεί υπόψη υπό το πρίσμα της σχετικής επιτάχυνσης της ωοθηκικής γήρανσης καθώς και της αύξησης των ποσοστών ανευπλοειδίας άνω των 35 ετών (Munne´ S, 2012). Από την άποψη αυτή, οι γιατροί αξιολογούν τον τρόπο εξατομίκευσης διαγνωστικών αλγορίθμων και πρωτοκόλλων θεραπείας για συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών με «χαμηλή πρόγνωση» (Alviggi C H. P., 2009) (Alviggi C H. P., 2012). Η έννοια της «προσαρμοσμένης στον ασθενή προσέγγισης» και το αυξανόμενο ενδιαφέρον και η κλινική σημασία της επίτευξης εγκυμοσύνης σε σύντομο χρονικό διάστημα εξηγούν γιατί οι ειδικοί γονιμότητας πρέπει να βελτιώσουν κάθε λεπτομέρεια προκειμένου να αυξήσουν το ποσοστό επιτυχίας εγκυμοσύνης. Ως αποτέλεσμα, η επιστημονική κοινότητα επανεξετάζει την κλινική σημασία της υστεροσκόπησης στη διάγνωση και τη θεραπεία των παραγόντων της μήτρας και το ρόλο της στην διερεύνηση της υπογονιμότητας, χάρη στην πιθανή ικανότητά της να βελτιώνει τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα και να μειώνει το χρόνο επίτευξης εγκυμοσύνης.

Ένας αυξανόμενος αριθμός πειραματικών και κλινικών μελετών έχουν τονίσει τη σημασία της μήτρας και της ενδομήτριας παθολογίας και την αξία της υστεροσκόπησης στην διερεύνηση τους (Galliano D, 2015). Παρ'όλα αυτά, η ενδοσκοπική αξιολόγηση του περιβάλλοντος της μήτρας σε υπογόνιμα ζευγάρια παραμένει υπό μελέτη.

4.3 Ο ρόλος της υστεροσκόπησης στις αποτυχημένες προσπάθειες στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Η εισαγωγή των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) επέτρεψε στα ζευγάρια που προηγουμένως δεν μπορούσαν να συλλάβουν να επιτύχουν βιώσιμη εγκυμοσύνη, ανοίγοντας ταυτόχρονα ένα νέο παράθυρο στην ανίχνευση πρώιμων αποβολών. Αν και οι τεχνικές ART μπορούν να βοηθήσουν τα υπογόνιμα ζευγάρια να πετύχουν εγκυμοσύνη αυτό δεν είναι εφικτό στις περιπτώσεις, επαναλαμβανόμενων αποτυχιών εμφύτευσης (RIF). Πολλαπλοί αποτυχημένοι κύκλοι μπορούν να αφήσουν τα ζευγάρια απογοητευμένα και απελπισμένα για εξηγήσεις. Είναι απαραίτητο να προσδιοριστούν οι αιτίες των RIF προκειμένου να προταθούν νέες και ευεργετικές λύσεις για αυτούς τους ασθενείς. Οι διαδικασίες αυτές διαφέρουν σαφώς από τις καθέξιν αποβολές (RPL), η οποία είναι μια

διαταραχή που ορίζεται από το ASRM, ως απώλεια δύο ή περισσότερων διαδοχικών κλινικών κύψεων έως 20 εβδομάδες κύησης (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine., 2012) και από την ESHRE ως δύο ή περισσότερες απώλειες εγκυμοσύνης έως 24 εβδομάδες κύησης (συμπεριλαμβανομένης της βιοχημικής εγκυμοσύνης) (Group, E.E.P.G.D. , 2017). Οι επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (RIF) αφορούν μόνο στις ασθενείς που υποβάλλονται σε ART. Αν και δεν υπάρχει αποδεκτός επίσημος ορισμός για την επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης, ο Orvieto προτείνει ότι η διάγνωση γίνεται μετά από τρεις αποτυχημένους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης-εμβρυομεταφοράς (IVF-ET) όταν μεταφέρονται έμβρυα καλής ποιότητας (Orvieto). Είναι επίσης σημαντικό να εξεταστεί η ηλικία της μητέρας στον ορισμό και κατά πόσον τα έμβρυα μεταφέρθηκαν στο στάδιο της αυλάκωσης ή ως βλαστοκύστες. Οι Coughlan et al. προτείνουν έναν πληρέστερο ορισμό λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία της μητέρας, τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρθηκαν και τον αριθμό των κύκλων που ολοκληρώθηκαν. Ορίζουν ως RIF την αποτυχία επίτευξης κλινικής εγκυμοσύνης μετά από 4 μεταφορές εμβρύων καλής ποιότητας, με τουλάχιστον τρεις κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης και σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 40 ετών (Coughlan C, 2014).

4.4 Ανατομικές ανωμαλίες και πάχος ενδομητρίου

Υπάρχουν διάφοροι τύποι παθολογιών της μήτρας, συμπεριλαμβανομένων των πολύποδων, των ινομυωμάτων και των συμφύσεων που μπορούν να επηρεάσουν τα ποσοστά εμφύτευσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Τις περισσότερες φορές οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και μερικές φορές αυτά τα προβλήματα μπορούν ακόμη και να περάσουν απαρατήρητα στον διακολπικό υπέρηχο υποδηλώνοντας ότι απαιτείται μια άλλη μέθοδος αξιολόγησης της κοιλότητας της μήτρας, όπως υστεροσκόπηση (Cenksoy P, 2013). Τα ινομυώματα μπορούν να προκαλέσουν παραμόρφωση της ενδομητρικής κοιλότητας και συμφύσεις που συχνά αναπτύσσονται μετά από χειρουργική επέμβαση ή λοίμωξη με αποτέλεσμα να αποτρέψουν την προσκόλληση του εμβρύου στη μητρική επιφάνεια (Coughlan C, 2014). Η ASRM έχει αναφέρει ότι οι υδροσάλπιγγες μπορούν επίσης να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην εμφύτευση σε γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Αν και δεν είναι καλά κατανοητοί, έχουν εξεταστεί διάφοροι μηχανισμοί, όπως η μη σωστής ανάπτυξης των εμβρύων, λόγω της έλλειψης θρεπτικών ουσιών και

ενέργειας του υγρού (Kodaman PH, 2004). Επιπλέον, το υγρό μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την δεκτικότητα του ενδομητρίου και μπορεί επίσης να εμποδίσει φυσικά το έμβρυο εμποδίζοντας την εμφύτευση (Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization., 2008). Ανωμαλίες των πόρων του Muller, όπως η μήτρα με διάφραγμα ή η δίκερως μήτρα θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με RI (Coughlan C, 2014). Το ίδιο το ενδομήτριο μπορεί επίσης να είναι αιτία αποτυχίας εμφύτευσης. Ο τραυματισμός του ενδομητρίου από προηγούμενη επέμβαση, η παρατεταμένη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων και η μειωμένη ροή του αίματος της μήτρας είναι όλες πιθανές αιτίες που σχετίζονται με την αποτυχία εμφύτευσης (Lebovitz O, 2014). Η αξιολόγηση της ροής του αίματος στις ακτινικές αρτηρίες της μήτρας είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση του βαθμού ροής του αίματος στο ενδομήτριο. Όταν υπάρχει μείωση της ροής του αίματος, η ανάπτυξη των επιθηλιακών κυττάρων και η παραγωγή αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) μπορούν να μειωθούν, γεγονός που τελικά στερεί από το ενδομήτριο την απαραίτητη αγγειογένεση και αυξητικούς παράγοντες για την επίτευξη κατάλληλου πάχους για την επιτυχή εμφύτευση. Οι Míva et al., διεξήγαγε μια διακολλική μελέτη υπερηχογραφίας Doppler που διαπίστωσε ότι ο δείκτης αντοχής των ακτινικών αρτηριών της μήτρας ήταν σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με λεπτό ενδομήτριο < 8 mm από ό, τι με φυσιολογικό πάχος ενδομητρίου > 8 mm (0,852 (0,826-0, 955) έναντι 0,751 (0,549–0,840), $P < .05$). Το πάχος του ενδομητρίου έχει προσδιοριστεί ότι έχει επίδραση στα ποσοστά εμφύτευσης. Αν και ένα ακριβές όριο για το κατάλληλο πάχος του ενδομητρίου δεν έχει συμφωνηθεί ομόφωνα, προτείνεται ότι περίπου 8 mm είναι το χαμηλότερο όριο για το οποίο οι μέθοδοι ART μπορεί να είναι επιτυχείς. Από πάχος 9 mm έως 16 mm η πιθανότητα εγκυμοσύνης αυξάνεται από 53 σε 77% δείχνοντας ότι υπάρχει σημαντική διαφορά στα ποσοστά εμφύτευσης (Richter KKRBB, 2007)

4.5 Ανατομική παρέμβαση

Πολύποδες, ινομυώματα, συμφύσεις και διαφράγματα μπορεί να επηρεάσουν την εμφύτευση, και η μέθοδος για αξιολόγηση είναι η υστεροσκόπηση. Ο προηγούμενος αναφερθείς επιπολασμός μη εντοπισμένων ανωμαλιών ήταν μεταξύ 20 και 45%, ωστόσο, οι Fatemi et al. διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός στον πληθυσμό μελέτης τους ήταν μόνο 11%, προσδιορίζοντας τους πολύποδες ως την πιο κοινή παθολογία (41%) (Fatemi HM, 2010). Οι Cenksoy et al. δημοσίευσαν δραματικά διαφορετικά ευρήματα, καθώς το 44, 9%

των ασθενών στη μελέτη τους είχαν μη φυσιολογικά υστεροσκοπικά αποτελέσματα. Μετά από διορθωμένη παθολογία, το 51% αυτών των γυναικών πέτυχε εγκυμοσύνη. Το ποσοστό εμφύτευσης ήταν σημαντικά υψηλότερο στις γυναίκες που είχαν αφαιρέσει πολύποδες ($P = .001$), αλλά όχι σε εκείνους με διορθωμένη πρόσφυση (Cenksoy P, 2013), υποδηλώνοντας ότι διαφορετικές παθολογίες μπορεί να μην έχουν το ίδιο επιτυχημένο ποσοστό εμφύτευσης και εγκυμοσύνης μετά την παρέμβαση. Demirool et al. διαπίστωσε ότι τα κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης ήταν σημαντικά υψηλότερα σε εκείνους που είχαν υστεροσκόπηση και θεραπεία για πολύποδες και συμφύσεις σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν υστεροσκοπική αξιολόγηση (30, 4% έναντι 21, 6%, $P < .05$). Πολλοί από τους ασθενείς με μη φυσιολογικά ευρήματα υστεροσκόπησης είχαν φυσιολογικά αποτελέσματα στην υστεροσαλπιγγογραφία (Demirool A G. T., 2004). Η υστεροσκόπηση μπορεί να χρησιμεύσει ως χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο σε πολλούς ασθενείς με RIF.

4.6 Κλινικές ενδείξεις για Υστεροσκόπηση

- Διαταραχές περιόδου, όπως ο πόνος, οι μεγάλες ποσότητες αίματος και η μεσοκυκλική αιμορραγία (αιμορραγία πριν ή μετά την περίοδο)
- Αιμορραγία κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης
- Πόνος κατά τη διάρκεια ή μετά από σεξουαλική επαφή
- Ανεπιτυχείς εγκυμοσύνες, δυσκολίες σύλληψης και υπογονιμότητα
- Ανεπιτυχείς απόπειρες εξωσωματικής γονιμοποίησης

Την περαιτέρω διερεύνηση παθήσεων που έχουν ήδη διαφανεί από παραδοσιακές εξετάσεις ή κλινικές υποψίες του ιατρού, όπως:

- Καρκίνος του ενδομήτριου
- Πολύποδες μήτρας
- Ινομώματα
- Φλεγμονή του ενδομήτριου
- Συμφύσεις ενδομήτριου
- Συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας, όπως το διάφραγμα μήτρας

Η υστεροσκόπηση είναι, λοιπόν, η ενδοσκοπική μέθοδος απεικόνισης του ενδοτραχηλικού καναλιού και της ενδομητρικής 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 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, οι επιστημονικές και οι 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. 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 20ου 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. 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. Τα «σύγχρονα» τότε μειονεκτήματα ήταν η ανάγκη χρήσης κολποδιαστολέα και λαβίδας σύλληψης του τραχήλου που επέβαλλαν τη χρήση αναισθησίας ή άλλων ειδών αναλγησίας. Η αδυναμία εκτέλεσης επεμβατικών πράξεων καθιστούσε ακόμα την υστεροσκόπηση μία υποκειμενική εξέταση που εξαρτιόταν από τη διαγνωστική εμπειρία του υστεροσκόπου.. 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 έτσι σε χρήση της υστεροσκόπησης σε ευρύτατη πλέον κλίμακα και με άπλετες δυνατότητες

4.7 Ο υστεροσκοπικός εξοπλισμός

Το Υστεροσκόπιο: Η οπτική του υστεροσκοπίου και 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 περισσότερο διαδεδομένα στην κλινική πρακτική, τα εύκαμπτα υστεροσκόπια, τα υστεροσκόπια επαφής και τα μικροκολποϋστεροσκόπια. 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 120ο -160ο. Είναι περισσότερο χρήσιμο σε μήτρα με ανώμαλο σχήμα και στην πλοήγηση γύρω από ενδομήτριες βλάβες. Χρησιμοποιείται για διαγνωστικές και επεμβατικές υστεροσκοπήσεις. Η διέλευση του ενδοτραχηλικού καναλιού είναι πιο εύκολη και απραυματική 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 175 watt είναι αρκετή για την υστεροσκόπηση, ενώ δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 500 watt 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.

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 υστεροσκόπησης. Εξαιρετική αποτελεί η ελάχιστη μειωμένη διαγνωστική ακρίβεια με τη χρήση του διοξειδίου του άνθρακα σε περιπτώσεις παρουσίας αίματος.

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 δίοδος του από το στενό αυλό του υστεροσκοπίου είναι εύκολη, ιδιότητα που το κάνει ιδανικό για τη διαγνωστική

υστεροσκόπηση. Από την άλλη, το διοξείδιο του άνθρακα στερείται της δυνατότητας απομάκρυνσης του αίματος με αποτέλεσμα τη θόλωση του οπτικού πεδίου στην επεμβατική υστεροσκόπηση. 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.

Υγρά διατακτικά μέσα

Η χρήση διαλυμάτων υγρών ως διατακτικών 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. 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 ιξώδους 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. 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 ιξώδους 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-αγώγιμων 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 υπονατρημίας 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.

5.1 Ανοσολογία του Ενδομητρίου

Στο ενδομήτριο το ανοσολογικό σύστημα και το ενδοκρινικό αλληλεπιδρούν. Το ανοσολογικό σύστημα του ενδομητρίου ρυθμίζεται από την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη και έτσι ανταποκρίνεται σε διπλή λειτουργία: την εξασφάλιση της εμφύτευσης και την άμυνα κατά των λοιμώξεων. Τα λεμφοκύτταρα είναι τα περισσότερα σε αναλογία λευκά αιμοσφαίρια, με τα natural killer cells (NKcells) και τα T λεμφοκύτταρα να αποτελούν τους δυο κυριότερους πληθυσμούς περίπου 25% και 35-50% αντίστοιχα (**Romero R, Espinoza J, Mazor M., 2004**). Τα T-λεμφοκύτταρα μειώνονται ελαφρώς στην εκκριτική σε σχέση με την παραγωγική φάση του κύκλου. Τα δενδριτικά και τα B-λεμφοκύτταρα δεν επηρεάζονται από τον κύκλο. Τα NK-cells αυξάνονται στην εκκριτική φάση, κυρίως μεσοκυκλικά και είναι σημαντικά για την αγγειογένεση και την επιτυχία της εμφύτευσης και την συνέχιση της κύησης. Τα μακροφάγα αυξάνονται σημαντικά στην όψιμη εκκριτική φάση κατά την προετοιμασία για την εμμηνορροσία. Στην παραγωγική φάση η οιστραδιόλη διεγείρει στον αυξητικό ηπατικό ινοβλαστικό παράγοντα (HGF) και την ιντερλευκίνη 8 (IL-8) που δρουν χημειοτακτικά στα T-λεμφοκύτταρα και τον αναστολέα της πρωτεάσης των λευκοκυττάρων (SLPI), την ελαφίνη και την β-ντεφενσίνη (HBD2) που έχουν αντική και αντιβακτηριδιακή δραστηριότητα. Η φυσική ανοσία (innate immune) αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας στις λοιμώξεις και περιλαμβάνει μηχανικούς, χημικούς και κυτταρικούς παράγοντες. Ο μηχανικός φραγμός αποτελείται από την βλέννη που εκκρίνεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και εμποδίζει την άμεση επαφή με τους μικροβιακούς παράγοντες. Ο χημικός φραγμός αποτελείται από φυσικά αντιμικροβιακά πεπτίδια (ντεφενσίνη, ελαφίνη, λακτοφερίνη, λυσοζύμη, SLPI), υποδοχείς αναγνώρισης (π.χ. toll-like receptors) και κυτοκίνες ή χημοκίνες. Η επίκτητη ανοσία αφορά στα Th1 και Th2 λεμφοκύτταρα. Καθώς η φυσική και η επίκτητη ανοσία συσχετίζονται στενά με το ορμονικό προφίλ γεννάται το ερώτημα μήπως η χρήση οιστρογονομιμητικών θεραπειών, ή η μεγάλη αύξηση της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης στους κύκλους διέγερσης για γονιμότητα όπως και η χρήση αντισυλληπτικών, εμποδίζουν την άμυνα έναντι των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων (**Romero R, Espinoza J, Mazor M., 2004**).

5.2 Το μικροβίωμα του ενδομητρίου

Το μικροβίωμα του κόλπου έχει μελετηθεί αρκετά και σε βάθος όμως όσον αφορά στο μικροβίωμα του ενδομητρίου τα δεδομένα είναι ασαφή ώστε να υποστηριχθεί η ύπαρξη ενός γηγενούς ενδομητρικού μικροβιώματος. Η εμφύτευση του εμβρύου γίνεται στο σημείο επαφής μεταξύ εμβρύου και ενδομητρίου, γεγονός που καθιστά σημαντική την γνώση του μικροβιακού προφίλ του ενδομητρίου. Τα τελευταία χρόνια με την ανάπτυξη και την μεγάλη επιστημονική εξέλιξη στον τομέα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, το ενδομήτριο έχει αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον, διότι είναι σημαντικός παράγοντας για την σωστή εμφύτευση του εμβρύου και την επιτυχημένη εξέλιξη της κύησης. Το ενδομήτριο θεωρούνταν κλασικά ως μία περιοχή στείρα μικροβίων. Νεότερα όμως δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη ενδομητρικού μικροβιώματος αποτελούμενο από διάφορους μικροοργανισμούς, οι οποίοι απομονώθηκαν με καλλιέργειες ενδομητρικών δειγμάτων, τα οποία ελήφθησαν με κολποτραχηλικά διερχόμενο καθετήρα. Διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να εκτιμήσουν το μικροβίωμα του ενδομητρίου, από το αποσπώμενο τμήμα των καθετήρων εμβρυομεταφοράς σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF, το οποίο έδωσαν στο εργαστήριο ώστε να γίνουν καλλιέργειες και να απομονωθούν μικροοργανισμοί. Τα δεδομένα από τις προσπάθειες αυτές αναφέρουν ότι οι γυναίκες στις οποίες διαπιστώθηκε *Lactobacillus* spp. είχαν μεγαλύτερη επιτυχία στην IVF, ενώ εκείνες στις οποίες διαπιστώθηκαν βακτήρια όπως Gram-negative, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, είχαν μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης και κύησης.

Η ταξινόμηση του ενδομητρίου μικροβιώματος βασίζεται σε κάποια κριτήρια: Δείγματα ενδομητρικού υγρού που περιέχουν 90% *Lactobacillus* OTUs (operational taxonomic units), ταξινομούνται ως LD (*Lactobacillus* dominated) και θεωρούνται ως φυσιολογικό μικροβίωμα, ενώ αν στο δείγμα ταυτοποιηθούν τουλάχιστον 10% άλλα βακτήρια το μικροβίωμα είναι NLD (non-*Lactobacillus* dominated). Σε μελέτη ενδομητρίου υγρού με next-generation sequencing, διαπιστώθηκαν σημαντικά χαμηλά ποσοστά εμφύτευσης, κύησης και γεννήσεων σε γυναίκες με NLD σε σχέση με εκείνες που ήταν LD. Επίσης διαπιστώθηκαν και υψηλά ποσοστά αποβολών, όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά. Οι μηχανισμοί που συνδέουν την δεκτικότητα του ενδομητρίου και την δυνατότητα εμφύτευσης του εμβρύου με εναλλακτικό-διαφορετικό μικροβίωμα είναι άγνωστοι και

αποτελούν σημείο συνεχιζόμενης μελέτης. Ο *Lactobacillus* παράγει γαλακτικό οξύ και μερικά είδη παράγουν και υπεροξειδίο του υδρογόνου και έτσι εμποδίζουν την ανάπτυξη παθογόνων μικροβίων στο υγιές ενδομήτριο. Η παρουσία διαφορετικού μικροβιώματος μπορεί να πυροδοτήσει φλεγμονώδη απάντηση και να παρεμποδιστεί η εμφύτευση του εμβρύου (Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al., 2018) (Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martizez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J et al, 2016)

5.3 Ο ρόλος του ενδομητρίου στην αναπαραγωγή

Η αναπαραγωγή αποτέλεσε πεδίο συναρπαστικής έρευνας και ανακαλύψεων τον τελευταίο αιώνα. Από τις πολύ περιορισμένες υπάρχουσες μελέτες φαίνεται ότι τα γεγονότα σε ένα ιδανικό κύκλο 28 ημερών εκτυλίσσονται ως εξής: Τέσσερις ημέρες από την ωοθλακιορρηξία και γονιμοποίηση, το έμβρυο εισέρχεται στην μητρική κοιλότητα ευρισκομένου στο στάδιο του μοριδίου. Το μορίδιο γρήγορα εξελίσσεται σε βλαστοκύστη που, αφού χάσει την διαφανή ζώνη από εμβρυικά ή/και ενδομητρικά ένζυμα) παύει να κινείται και έρχεται σε στενή επαφή κυττάρου προς κύτταρο με το επιθήλιο της μήτρας. Αυτό είναι το πρώτο στάδιο της εμφύτευσης, η παράθεση (apposition). Ακολουθεί ενεργός προσκόλληση (adhesion) της βλαστοκύστης στο επιθήλιο, το δεύτερο στάδιο της εμφύτευσης. Στη συνέχεια η τροφοβλάστη διεισδύει στο ενδομήτριο (invasion) και δημιουργείται ο πλακούντας. Η έναρξη της εμφύτευσης μπορεί να θεωρηθεί ως επιτυχής συνάντηση δύο ξεχωριστών λειτουργιών που αμφότερες εξαρτώνται από την ωοθήκη: ανάπτυξη του εμβρύου αφ' ενός, ωρίμανση του ενδομητρίου υπό την επίδραση των ωοθηκικών ορμονών αφετέρου. Μορφολογικά στην φάση της δεκτικότητας τα κύτταρα χάνουν τις μικρολάχνες που κανονικά καλύπτουν τα κορυφαία τμήματα τους και παρουσιάζουν ευμεγέθεις κυτταροπλασματικές προσεκβολές. Η ενδοαυλική έγχυση μακρομοριακών ενώσεων (ιχνηλατών-tracers) στην μήτρα τρωκτικών ζώων έδειξε πως οι προσεκβολές ενέχονται σε πινοκυττωτική λειτουργία, για αυτό το λόγο και ονομάζονται πινοπόδια (Acosta A.A., Elberg L., Borghi M., Calamera J.C., Chemes H., Doncel G.F., Kilman H., Lema B., Lustin G., Papier S., 2000). Η παρουσία των πινοποδίων είναι συνδεδεμένη με την λέπτυνση του γλυκοκάλυκα και την ελάττωση του αρνητικού επιφανειακού φορτίου που παρατηρείται κατά την διάρκεια δεκτικότητας. Εκτεταμένες

μελέτες με μικροσκόπια ηλεκτρονικής σάρωσης (MHΣ) στον επίμυ έχουν τεκμηριώσει ότι τα πινοπόδια είναι ευαίσθητοι δείκτες υποδεκτικότητας. Παρουσιάζονται μόνο την 5 η ημέρα της κύησης ή ψευδοκύησης όταν δηλαδή αρχίζει η εμφύτευση. Επίσης εμφανίζονται στην καθυστερημένη εμφύτευση καθώς και 3 ημέρες μετά από χορήγηση προγεστερόνης κατόπιν γοναδεκτομής γεγονότα που εξηγούν την προγεστερονική εξάρτηση των οργανιδίων αυτών (Acosta A.A., Elberg L., Borghi M., Calamera J.C., Chemes H., Doncel G.F., Kilman H., Lema B., Lustin G., Papier S., 2000). Η εμφάνιση των πινοποδίων είναι ακριβής δείκτης του παραθύρου εμφύτευσης στην γυναίκα. Διερεύνηση της κινητικής αυτού του δείκτη αποκαλύπτει ότι το παράθυρο διαρκεί λιγότερο από 48 ώρες και ο χρόνος εμφάνισης τους εξαρτάται από την ορμονική θεραπεία αλλά και από την εξατομικευμένη απάντηση του ενδομητρικού ιστού. Αυτές οι ατομικές διαφορές δεν αποτελούν έκπληξη αν λάβει κανείς υπόψη του ότι το μήκος του γεννητικού κύκλου ενώ είναι σχετικά σταθερό στην ίδια γυναίκα ποικίλει, ευρισκόμενου μεταξύ 24 και 32 ημερών στον γόνιμο πληθυσμό. Στους φυσικούς κύκλους υπάρχει ενδογενής συγχρονισμός μεταξύ του ωριμάζοντος ενδομητρίου και του αναπτυσσόμενου εμβρύου ο οποίος εξασφαλίζει ότι οι αμφοτέρως λειτουργίες θα συναντηθούν την κατάλληλη στιγμή, στο κατάλληλο στάδιο. Στους κύκλους τεχνητής γονιμοποίησης όμως το ενδομήτριο είναι προχωρημένο, ενώ το έμβρυο πιθανώς καθυστερημένο και ίσως σε αυτό να οφείλεται η χαμηλή αποτυχία εμφύτευσης, λόγω ασυγχρονισμού. Επίσης ο σχηματισμός των πινοποδίων φαίνεται να εξαρτάται από τον συνολικό χρόνο έκθεσης του ενδομητρίου στην προγεστερόνη και την εξατομικευμένη απάντηση του ιστού. Στους τεχνητούς κύκλους διαπιστώθηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ πρώιμης ανόδου προγεστερόνης και ανάπτυξη πινοποδίων, καθώς επίσης και ανάπτυξης της ωρίμανσης του ενδομητρίου. Στην προσπάθεια αναζήτησης ειδικών σημείων υποδεκτικότητας έχει μελετηθεί μεγάλος αριθμός σημάτων που εκφράζονται στο ενδομήτριο κατά την περιεμφυτευτική περίοδο και τα οποία παρατίθενται παρακάτω: Πρωτεΐνες που συντίθενται από το ενδομήτριο και τον φθαρτό και ανιχνεύονται στο ενδομητρικό υγρό και το πλάσμα.

Η πιο ενδιαφέρουσα είναι η γλυκοδελίνη (glycodelin ή PP14) που είναι και ποσοτικά το αφθονότερο εκκριτικό προϊόν του ενδομητρίου (Uchida H, Maruyama T, Ohta K, Ono M, Arase T, Kagani M. et al., 2007) (Homer et al, 22000, Grimbizis et al. 2001; Kupesic 2001; Taylor and Gomel 2008). Η συγκέντρωση της γλυκοδελίνης αυξάνει σημαντικά την 20η ημέρα του κύκλου στην διάρκεια της όψιμης εκκριτικής φάσης και στην κύηση.

Τα συναπτικά μορία (adhesion molecules) και ειδικότερα της οικογένειας της ιντεγκρίνης (integrin), παρουσιάζουν ορμονοεξαρτώμενη έκφραση στο ενδομήτριο. Αναφέρθηκε ότι η ταυτόχρονη έκφραση των $\alpha 4$ και $\beta 3$ υποομάδων παρατηρείται αποκλειστικά στις ημέρες 20 έως 24 του κύκλου και το διάστημα αυτό προτάθηκε ως παράθυρο της εμφύτευσης.

Η κυτοκίνη Leukemia inhibiting factor (LIF) είναι απαραίτητη για την εμφύτευση σε ποντίκια και ο ρόλος της στην ανθρώπινη μήτρα ερευνάται. Η ιντερλευκίνη Ib (IL-Ib) και ο υποδοχέας της IL-1Rt1 αυξάνει στα επιθηλιακά κύτταρα στην αρχή και κυρίως στο μέσον της εκκριτικής φάσης όπως επίσης και σε κυτταροκαλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων.

Το mRNA της καλσιτονίνης αυξάνει κατακόρυφα στον επίμυ την ημέρα της εμφύτευσης. Ανάλογη αύξηση παρατηρήθηκε στο ανθρώπινο ενδομήτριο τις ημέρες 19-21 του κύκλου.

Αρκετοί αυξητικοί παράγοντες όπως αυτοί της οικογένειας των insulin growth factors (IGF-I) και των δεσμευτικών τους πρωτεϊνών (binding proteins), των epidermal growth factor (EGF), ως επίσης της οικογένειας των heparin-binding EGF-like growth factors.

Ορισμένα γονίδια που είναι απαραίτητα στην έναρξη της εμφύτευσης ή της φθαρτοποίησης σε ποντίκια όπως το HOXA-10 και HOXA-11 homeoboxgenes. Περιφερειακές γλυκοπρωτεΐνες όπως οι υψηλής γλυκοζυλίωσης βλεννίνες (mucoproteins) κυρίως η MUC1, που έχουν προταθεί ότι δρουν ως αντισυναπτικά (anti-adhesion) και η ελάττωση της έκφρασης τους είναι απαραίτητη για την προσκόλληση της βλαστοκύστης (**Homer et al, 22000, Grimbizis et al. 2001; Kupesic 2001; Taylor and Gomel 2008**).

5.4 Ενδομητρίτιδα

Ενδομητρίτιδα ορίζεται η φλεγμονή του ενδομητρίου η οποία κατηγοριοποιείται ανάλογα με την υποκείμενη αιτία. Μπορεί να εμφανιστεί σε οξεία ή χρόνια μορφή. Η οξεία μορφή είναι κυρίως μία μεταβατική φάση γενικώς μικρής διάρκειας η οποία οφείλεται σε παρουσία υπολειμμάτων πλακούντα ή κήσεως ή σε συνδυασμό με πυελική φλεγμονή ή με φλεγμονώδεις καταστάσεις από βακτήρια / ιούς οπουδήποτε στην ουρογεννητική οδό. Η χρόνια ενδομητρίτιδα μπορεί να ακολουθήσει την οξεία φάση ή μπορεί να εμφανιστεί

σαν χρόνια φλεγμονή χωρίς να περάσει από την οξεία φάση. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οφείλεται σε μικροβιακούς παράγοντες ή να είναι μηχανικής-χημικής προέλευσης. Οι πιο συνήθεις αιτιολογικοί παράγοντες είναι τα κοινά παθογόνα (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *enterococcus spp.*, *Escherichia coli*), καθώς επίσης τα *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, and *Ureaplasma urealyticum*. Επίσης έχει περιγραφεί επιλόχειος ενδομητρίτιδα δευτερογενώς σε απλό έρπητα *herpes simplex virus (HSV)* και κυτταρομεγαλοϊό (*CMV*), ιδιαίτερα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Εντούτοις, αν και η αιτιολογία είναι στις περισσότερες περιπτώσεις πολυμικροβιακή, τα αποτελέσματα που λαμβάνονται με τις κλασικές καλλιέργειες είναι εξαρτώμενα από το εργαστήριο και συχνά η χρησιμοποίηση συσκευών λήψης ενδομήτριου δείγματος διαμέσου του κόλπου και του τραχήλου έχουν ως αποτέλεσμα την επιμόλυνση του δείγματος. Θα πρέπει να αναφερθεί ακόμη η ενδομητρίτιδα από φυματίωση επειδή τα τελευταία χρόνια στις δυτικές χώρες υπάρχει μετακίνηση πληθυσμού από χώρες με υψηλή συχνότητα ενδημικής φυματίωσης. Οι ενδομητρίτιδες μηχανικής-χημικής προέλευσης γενικά προκαλούνται από δακτυλίους (*pessaries*) ή ενδομήτριες συσκευές (**Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, Devroey P, et al., 2012**).

5.5 Κλινική εμφάνιση

Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι συχνά κλινικά σιωπηλή. Συνεπώς είναι αδύνατον να καθοριστεί με ακρίβεια η πραγματική συχνότητα της στο γενικό πληθυσμό. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να σχετίζεται με υπογονιμότητα καθώς η φλεγμονή του ενδομητρίου φαίνεται να εμποδίζει τον φυσιολογικό μηχανισμό γονιμοποίησης του ωαρίου και την εμφύτευση του εμβρύου. Σε μία αναδρομική μελέτη από τους Johnston-MacAnanny et al (**Johnston-MacAnny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sandres MM, Benadiva CA, 2010**), γυναίκες με ιστορικό RIF μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) που διαγνώστηκαν με χρόνια ενδομητρίτιδα είχαν σε 30% των περιπτώσεων χαμηλότερο ποσοστό εμφύτευσης (11.5%) μετά από κύκλους IVF. Σε αντίθεση, οι Kasius et al (**Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, Devroey P, et al., 2012**) ανέφεραν ότι η κλινική συμμετοχή της χρόνιας

ενδομητρίτιδας είναι μικρή και αυτό διότι διέγνωσαν αυτή την πάθηση μόνο στο 2.8% των ασυμπτωματικών υπογόνιμων γυναικών με φυσιολογικά ευρήματα στο διακολπικό υπερηχογράφημα. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέραν ότι τα αποτελέσματα μετά από IVF ή μικρογονιμοποίηση δεν επηρεάστηκαν αρνητικά λόγω χρόνιας ενδομητρίτιδας αλλά υπογράμμισαν ότι λόγω της χαμηλής της εμφάνισής της χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Οι Cicinelli et al (Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N., 2005) (Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indaccolo U., De Ziegler D., et al., 2014) σε μία πρόσφατη μελέτη έδειξαν ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα σχετίζεται συχνά με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης (66%). Στη μελέτη αυτή ήταν διπλάσια η συχνότητα εμφάνισης της ενδομητρίτιδας από τους Johnston-MacAnanny et al (Johnston-MacAnny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sandres MM, Benadiva CA, 2010). Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να εξηγηθεί από τα πολύ αυστηρά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την διάγνωση της ενδομητρίτιδας. Στον πληθυσμό που μελετήθηκε οι πιο επικρατούντες λοιμογόνιοι παράγοντες ήταν τα κοινά βακτήρια και το μυκόπλασμα. Σε μία πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε ότι σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποβολές, η χρόνια ενδομητρίτιδα (Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, Devroey P, et al., 2012) είναι ένα συχνό εύρημα (68.3%) και γυναίκες οι οποίες έλαβαν την απαραίτητη αντιβιοτική θεραπεία είχαν ένα υψηλότερο ποσοστό επιτυχούς κύησης συγκρινόμενες με αυτές που δεν έλαβαν καμία θεραπεία ή με επιμένουσα την νόσο. Επιπροσθέτως σε αυτό τον πληθυσμό οι πιο συχνότερα εμφανιζόμενοι μικροβιακοί παράγοντες ήταν τα κοινά βακτηρίδια και το μυκόπλασμα. Συμπερασματικά, η μη θεραπευμένη χρόνια ενδομητρίτιδα φαίνεται ότι μειώνει το ποσοστό επιτυχούς κύησης σε αυτόματες αλλά και σε κύσεις μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση και επιπλέον συνεισφέρει σε μαιευτικές επιπλοκές όπως ενδομήτριες λοιμώξεις, ο πρόωρος τοκετός και η επιλόχεια ενδομητρίτιδα[16]. Κατά συνέπεια, η υστεροσκόπηση θα πρέπει να είναι μέρος της διαγνωστικής διερεύνησης υπογόνιμων γυναικών οι οποίες έχουν ανεξήγητο RIF. Παρά ταύτα, οι μηχανισμοί με τους οποίους η χρόνια ενδομητρίτιδα μπορεί να επηρεάσει την γονιμότητα δεν έχουν διευκρινισθεί πλήρως και αποτελούν αντικείμενο έρευνας. Τελευταία έχει δειχθεί ότι στον βλεννογόνο του ενδομητρίου υπογόνιμων γυναικών με χρόνια ενδομητρίτιδα, υπάρχει μία αλλαγή στην κατανομή των φυσικών φονικών

κυττάρων (NK). Ιδιαίτερα σε χρόνια ενδομητρίτιδα υπάρχει μία ελάττωση των CD56 λεμφοκυττάρων και μία αύξηση των CD16 λεμφοκυττάρων και συνεπώς μία αλλαγή στο ανοσολογικό προστατευτικό σύστημα της μητέρας στο έμβρυο, στον μηχανισμό της εμφύτευσης και μία μη φυσιολογική διείσδυση της τροφοβλάστης. Άλλα συμπτώματα σχετιζόμενα με την χρόνια ενδομητρίτιδα είναι η ανώμαλη μητρορραγία, η δυσμηνόρροια, η δυσπαρέυνεια, η λευκόρροια και συμπτώματα από το ουροποιητικό και ο πυρετός (υψηλός στην οξεία φάση, ήπιος στην χρόνια φάση) (Kitaya K, 2011).

Προστεροσκοπική διάγνωση

Η διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας με κολπικό υπέρηχο είναι δύσκολη λόγω της έλλειψης παθολογικών σημείων σχετιζόμενα με την εμφάνισή της. Έμμεσα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι:

Αιματόμητρα

Ενδομήτριο με υπερηχογενή σημεία

Ενδοκοιλιακές συνέχειες

Αύξηση στο πάχος του ενδομητρίου, ασύγχρονο με την φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου.

5.6 Υστεροσκοπική διάγνωση

Η υστεροσκόπηση, διεξάγεται στην παραγωγική φάση του εμμηνοπαυσιακού κύκλου, για την διερεύνηση σημείων ενδομήτριας φλεγμονής. Η χρόνια ενδομητρίτιδα τυπικά παρουσιάζεται με περιοχές του ενδομητρίου οι οποίες είναι ζωνρά κόκκινες με λευκές κεντρικές κηλίδες τοπικές ή διάχυτες κατανεμημένες πάνω από την επιφάνεια του ενδομητρίου, η οποία δίνει την εικόνα φράουλας (strawberry pattern). Άλλα ευρήματα μπορεί να είναι οι εύθρυπτες λευκές περιοχές οι οποίες αιμορραγούν εύκολα στην επαφή. Αυτά τα ευρήματα δεν είναι ειδικά καθόσον μπορεί να σχετίζονται με βλάβες του αγγειακού δικτύου σε αντίδραση στο διατατικό μέσο ή να οφείλεται σε ανοσολογικές νόσους ή υπέρταση και μπορεί να είναι τόσο ήπια που να διαφύγουν της διάγνωσης. Τα κριτήρια που έχουν προταθεί από τους Cicinelli et all (Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti

R., 2008) (Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N., 2005) (Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indaccolo U., De Ziegler D., et al., 2014) (Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L., 2010) για την υστεροσκοπική διάγνωση χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι:

Υπεραιμία: Το αγγειακό δίκτυο εμφανίζεται αυξημένο, ειδικά γύρω από το επίπεδο των αδένων.

Οίδημα του στρώματος: Το ενδομήτριο εμφανίζεται στην παραγωγική φάση ωχρό και παχύ.

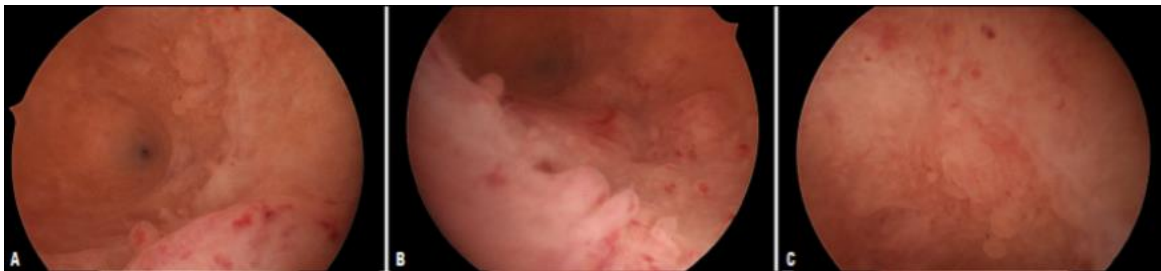
Μικροπολυποδίαση: Εκδηλώνεται με μικρές μισχωτές αγγειακές προεκβολές του ενδομητρικού βλεννογόνου οι οποίες καλύπτουν το ενδομήτριο και χαρακτηρίζεται από συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων (λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα) τα οποία αναμιγνύονται με φυσιολογικά στρωματικά κύτταρα. Μία μελέτη από τους Cicinelli et al (Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R., 2008) (Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N., 2005) (Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indaccolo U., De Ziegler D., et al., 2014) (Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L., 2010) έδειξε ότι η απουσία στρωματικού οιδήματος και υπεραιμίας με την χρήση του υστεροσκοπίου έχει μία αρνητική προγνωστική αξία (98.8%), και επιτρέπει στον θεράποντα να αποκλείσει την χρόνια φλεγμονή του ενδομητρίου.

Αντίθετα εάν βρεθεί μικροπολυποδίαση η οποία σχεδόν πάντα συνοδεύεται με υπεραιμία ή οίδημα του στρώματος αυτό μπορεί να θεωρηθεί σαν αξιόπιστος δείκτης φλεγμονής με θετική προγνωστική ακρίβεια (98.4%). Η παρουσία τοπικής υπεραιμίας με μεμονωμένη μικροπολυποδίαση σχετίζεται ιστολογικά με ήπια ενδομήτρια φλεγμονή ενώ η περίπτωση γενικευμένης υπεραιμίας με διάχυτη μικροπολυποδίαση ή παχύ ενδομήτριο με πολυποειδή διήθηση σχετίζεται με μέτρια ή σοβαρή ενδομητρίτιδα. Εάν δεν αντιμετωπιστεί η ενδομητρίτιδα μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία συμφύσεων (Feghali J, Bakar J, Mayenga JM, Segard L, Hamou J, Driguez P, Belaish-Allart J., 2003). Η φυματιώδης ενδομητρίτιδα σχετίζεται με υστεροσκοπική εικόνα που υποδηλώνει την νόσο όπως: παρουσία λεπτού και ωχρού ενδομητρίου με ανώμαλες λευκές κηλίδες διάχυτες πάνω στα τοιχώματα της μήτρας. Δεν είναι ασυνήθιστο να παρατηρηθούν ενδομητρικές συμφύσεις, ενώ είναι πολύ σπάνιο να βρεθούν τα κλασσικά φυμάτια στον βλεννογόνο του

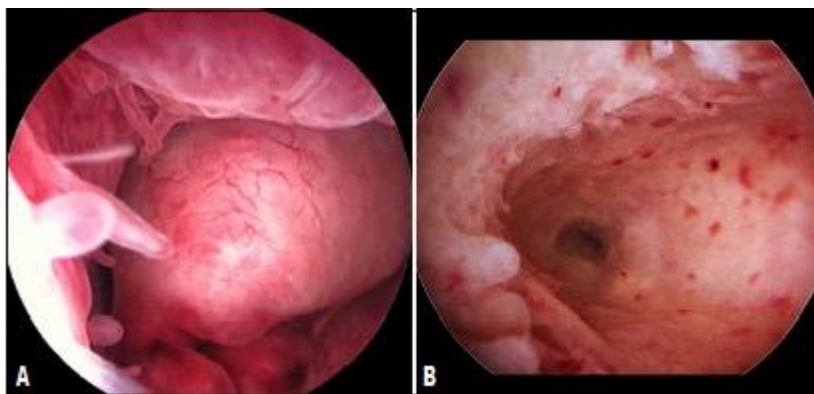
ενδομητρίου. Διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνει από την παρουσία κοκκιοματώδους ενδομητρίτιδας (σαρκοείδωση) και μυκητιασικού τύπου. Επιπλέον CMV-σχετιζόμενη ενδομητρίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί με κοκκιοματώδη μορφή ενδομητρίτιδας. Τέλος υπάρχει μία σπάνια μορφή που η ενδομητρίτιδα μακροσκοπικά μιμείται καρκίνωμα του ενδομητρίου. Αυτή είναι η ξανθοκοκκιοματώδης ενδομητρίτιδα της οποίας η αιτιολογία είναι υπό συζήτηση παρατηρείται κυρίως σε ηλικιωμένες γυναίκες με τραχηλική στένωση και πυόμητρα.



Εικόνα 9. Υπεραιμία



Εικόνα 10. Οίδημα του στρώματος



Εικόνα 11. Μικρολυποδίαση

5.8. Ιστολογική διάγνωση

Η ιστολογική διάγνωση της ενδομητρίτιδας βασίζεται στην παρουσία ορισμένων κριτηρίων τα οποία έχουν περιγραφεί στην βιβλιογραφία: Οίδημα του στρώματος στην επιφάνεια, αύξηση της πυκνότητας του στρώματος, και φλεγμονώδη διήθηση του στρώματος στην οποία κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Η παρουσία λίγων ή ακόμη και ενός πλασματοκυττάρου στο στρώμα μπορούν να θέσουν την διάγνωση χρόνιας ενδομητρίτιδας. Μερικοί μελετητές έχουν διαφωνήσει και αναφέρουν ότι η διάγνωση θα πρέπει να βασίζεται σε περισσότερα παθολογικά ευρήματα ακόμη και εάν απουσιάζουν τα πλασματοκύτταρα βασιζόμενοι στο ότι η νόσος ξεκινά σαν χρόνια ενδομητρίτιδα η οποία λογικά έχει ευρήματα από το στρώμα και τους αδένες: οίδημα του στρώματος στην επιφάνεια, αυξημένη πυκνότητα του στρώματος, στρώμα με εικόνα τροχού και πολλούς τύπους φλεγμονωδών κυττάρων που σχετίζονται με τα πλασματοκύτταρα. Επιπρόσθετα, η χρησιμοποίηση ανοσοϊστοχημείας CD 138 είναι αρκετά χρήσιμη στην αναγνώριση πλασματοκυττάρων αλλά χρειάζεται προσοχή διότι τα κύτταρα που χρωματίζονται έχουν την μορφολογική εμφάνιση των πλασματοκυττάρων που βρίσκονται στον ενδομητρικό ιστό και σχετίζονται με τις αλλαγές που παρατηρούνται στο στρώμα και τους αδένες (**Espinoza J, Erez O, Romero R, 2006**). Η παρουσία αυξημένου αριθμού Β λεμφοκυττάρων μπορεί να συνεισφέρει στην διάγνωση διότι τα Β λεμφοκύτταρα του ενδομητρίου συνήθως αποτελούν λιγότερο από 1% του αριθμού των λευκοκυττάρων

5.9 Θεραπεία

Η θεραπεία της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι φαρμακευτική και βασίζεται στην χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών. Γενικά τα φάρμακα εκλογής είναι η δοξυκυκλίνη που χορηγείται σε δόση 100mg κάθε 12 ώρες για 14 ημέρες ή εναλλακτικά οι κεφαλοσπορίνες, τα μακρολίδια ή οι κινολόνες. Προτείνεται ο σύντροφος να πάρει την ίδια θεραπεία. Ιδιαίτερα, σύμφωνα με τις οδηγίες από Centers for Disease Control guidelines συνιστάται:

- Gram-αρνητικά bacteria: Ciprofloxacin 500mg δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες σαν πρώτη γραμμή θεραπείας.

- Gram-θετικά bacteria: Amoxicillin+clavulanate 1g δύο φορές την ημέρα για 8 ημέρες.
- Mycoplasma και U. urealyticum: Josamysin 1 g δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες και εάν επιμένει minocycline 100 mg δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες.
- Αρνητικές καλλιέργειες: Ceftriaxone 250 mg IM σε μία δόση συν doxycycline 100mg
- Metronidazole 500mg Per Os δύο φορές την ημέρα για 14ημέρες.

Σε περιπτώσεις που παραμένουν τα σημεία της χρόνιας ενδομητρίτιδας σε επαναληπτική υστεροσκόπηση, το πρωτόκολλο μπορεί να επαναληφθεί περισσότερες από τρεις φορές. Σε περιπτώσεις που επιβεβαιωθεί φυματιώδης ενδομητρίτιδα η ασθενής θα πρέπει να πάρει ειδική αντιβιοτική θεραπεία για φυματίωση (isoniazid, ethambutol, rifampicin, and pyrazinamide για 2 μήνες, και εν συνεχεία isoniazid και rifampicin για άλλους 4 μήνες (**Andrew WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Cooper R, Conner M, 2006**).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Μελέτη του μυομητρίου:

Αφαίρεση ινομυώματος σε υπογόνιμες γυναίκες

Σκοπός της μελέτης

Για τον επίτευξη του στόχου της διατριβής η μελέτη χωρίστηκε σε δύο σκέλη με σκοπό την μελέτη του μυομητρίου και του ενδομητρίου σε δύο διαφορετικές καταστάσεις που σχετίζονται με την γονιμότητα διότι και τα δύο είτε ξεχωριστά είτε μαζί μπορεί να συμμετέχουν και να είναι αίτια υπογονιμότητας.

Υλικά και μέθοδοι

Σύγκριση δύο διαφορετικών τεχνικών ινομυωματοεκτομής

Αρχικά αναφέρεται η τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης που τελέστηκε από τον Ιανουάριο 2017 έως τον Δεκέμβριο 2020 με σκοπό την σύγκριση δύο διαφορετικών τεχνικών εκπαρηγήσεως των ινομυωμάτων. Η πρώτη τεχνική εκπαρηγήσεως των ινομυωμάτων έγινε λαπαροσκοπικά και περιλάμβανε την αφαίρεση των ινομυωμάτων με διατήρηση της ψευδοκάψας. (LIM =laparoscopic intracapsular myomectomy). Η δεύτερη τεχνική έγινε με λαπαροτομία στην οποία γινόταν αφαίρεση της ψευδοκάψας (CAM=conservative abdominal myomectomy). Η σύγκριση περιλαμβάνει χαρακτηριστικά της επούλωσης με τις δύο διαφορετικές τεχνικές και χειρουργικές επιπλοκές όσον αφορά τραυματισμό ενδοπυελικών οργάνων ή της ποσότητας απώλειας αίματος (Hb).

Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού

Μελετήθηκαν γυναίκες που ήταν στην αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες επρόκειτο να υποβληθούν σε ινομυωματοεκτομή και οι οποίες επιθυμούσαν να διατηρήσουν την γονιμότητα τους. Τα ινομυώματα ήταν ενδομυϊκά ή υπορογόνια (FIGO types 3-6) με 4-14cm διάμετρο. Στα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη περιλαμβάνονταν: γυναικολογικές παθήσεις διαπιστωμένες με κολπικό υπέρηχο προεγχειρητικά, προηγούμενο ιστορικό με χειρουργείο στην πυελική ή κοιλιακή χώρα, ιστορικό πυελικής φλεγμονής, υποψία καρκίνου ή άλλης παθολογίας της γεννητικής οδού, εξαρτηματικής μάζας ή ενδομήτριας υπερπλασίας με ή χωρίς ατυπία. Επιπλέον εάν υπήρχε εξακριβωμένη ή ακόμη και υποψία αδενόμωσης αποκλείονταν από την μελέτη. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά

στοιχεία των ασθενών όπως μέση ηλικία, τόκος, δείκτης μάζας σώματος, (BMI). Προεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με διακολπικό υπέρηχο 30 ημερες πριν από τη χειρουργική επέμβαση κατά την οποία καταγράφηκε ο αριθμός των ινομυωμάτων, το μέγεθος και η θέση τους. Επίσης την ίδια περίοδο πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία (MRI) με σκιαγραφικό μέσο, προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα ευρήματα του διακολπικού υπερήχου και να ανιχνευθεί ένα πιθανό λειομυοσάρκωμα. Στο τέλος της επέμβασης τα ινομυώματα που αφαιρέθηκαν στάλθηκαν για ιστολογική αξιολόγηση.

Οι ινομυωματεκτομές πραγματοποιήθηκαν μεταξύ της ημέρας 7 και της ημέρας 17 του εμμηνορροϊκού κύκλου. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, η πολλαπλασιαστική δραστηριότητα των οιστρογόνων δεν έχει ακόμη μεγιστοποιήσει το πάχος του ενδομητρίου, ενώ η αγγείωση της μήτρας είναι πιο περιορισμένη σε σύγκριση με την ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου. Σε καμία από τις δύο ομάδων δεν χρησιμοποιήθηκε προεγχειρητική θεραπεία με ανάλογα GnRH ή οξική ουλιπριστάλη (acetate Ulipristal). Προκειμένου να αξιολογηθεί και να συγκριθεί η διαδικασία επούλωσης, όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν μετεγχειρητικά με υπερηχογράφημα τις ημέρες 7, 30 και 90 μετά την επέμβαση. Όλες οι γυναίκες συμβουλευτήκαν να αποφύγουν οποιαδήποτε εγκυμοσύνη για τους πρώτους τρεις μήνες μετεγχειρητικά και σε όλες συστήθηκε στη συνέχεια να αναφέρουν πιθανές επιπλοκές ή δυσκολία στην σύλληψη.

Πίνακας 1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη LIM: Λαμπαροσκοπική Ενδοκαψική Μυομεκτομή, CAM: Συμβατική Κοιλιακή Μυομεκτομή

Χαρακτηριστικά	Σύνολο (n=106)	LIM (n=75)	CAM (n=31)
Ηλικία	32.5	34	31
BMI (kg/m ²)	27	25	29
Άτοκος	88	62	26
Υπογόνιμος	93	65	28
Αριθμός Ινομυωμάτων	2.6	2.2	3.1
Προηγούμενη κοιλιακή επέμβαση	31	23	8
Διάμετρος Ινομυωμάτων (mm)	77.5	75	80

Πίνακας 2. Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
Αναπαραγωγική ηλικία	δεν διαπιστώθηκαν άλλες γυναικολογικές παθήσεις στο προεγχειρητικό υπερηχογράφημα
Καυκάσια καταγωγή	κανένα προηγούμενο ιστορικό πυελικής ή κοιλιακής χειρουργικής επέμβασης ή πυελικής φλεγμονής ή υποψίας καρκίνου των γεννητικών οργάνων
Ινομυώματα (ενδοτοιχωματικά ή υπορογόνια επιβεβαιωμένα με διερεύνηση (κολπικό υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία, αξονική τομογραφία)	Καμία παθολογία της γεννητικής οδού, όπως παρουσία εξαρτηματικών μαζών, υπερπλασία ενδομητρίου με ή χωρίς ατυπία
Καμία υποψία αδеноμύωσης	

Περιγραφή ινομυωματεκτομής λαπαροσκοπικά με διατήρηση της κάψας (LIM).

Δημιουργείται πνευμοπεριτόναιο με την βελόνα Veress και ακολουθεί η εισαγωγή του πρώτου κύριου τροκάρ 10 mm στον ομφαλό. Στις περιπτώσεις που η μήτρα είναι μεγαλύτερη από το αναμενόμενο, όπως σε ύπαρξη ογκωδών πυθμενικών ινομυωμάτων το σημείο εισαγωγής μπορεί να είναι 4-6 εκ. πάνω από τον ομφαλό (σημείο Lee-Huang). Δύο επιπλέον τροκάρ των 5mm εισάγονται υπό λαπαροσκοπική παρακολούθηση, το ένα στο δεξιό και το άλλο στο αριστερό τεταρτημόριο πλαγίως των κάτω επιγαστρικών αγγείων, ενώ ένα άλλο τροκάρ 10 mm εισάγεται υπερηβικά στο ύψος του πρόσθιου τοιχώματος της μήτρας. Μετά από προσεκτική επισκόπηση της περιτοναϊκής κοιλότητας, διαπιστώνονται τα ινομυώματα και μια εγκάρσια ή πλάγια τομή γίνεται πάνω στο τοίχωμα της μήτρας που καλύπτει το μυομήτριο με την χρήση μονοπολικής διαθερμίας ή με την βελόνα ηλεκτροδίου crocket. Το μήκος της αρχικής τομής είναι λιγότερο από το μισό της μεγαλύτερης διαμέτρου του ινομυώματος. Στην συνέχεια με ένα ισχυρό άγκιστρο το ινομύωμα συλλαμβάνεται και έλκεται ενώ η ψευδοκάψα ανοίγει με κρύο ψαλίδι ή με σύντομες χρήση μονοπολικής διαθερμίας. Η αιμορραγία ελέγχεται με την χρήση διπολική διαθερμίας χαμηλής ενέργειας. Με την βοήθεια λαβίδας σύλληψης (Manhes), διπολικής

διαθερμίας και μονοπολικό ψαλίδι παρασκευάζεται έως ότου δημιουργηθεί στην ενδοκάψα ένα επίπεδο αφαίρεσης του ινομώματος. Μετά την αφαίρεση του ινομώματος, ακολουθεί επιμελής αιμόσταση και συρραφή της κοίτης του ινομώματος σε ένα στρώμα με συνεχή ραφή (Vicryl 1-0, Ethicon, SpA, Rome, Italy) και απόσταση 1 cm. Γίνεται μέτρηση του μήκους της μεγαλύτερης συρραφείσης επιφάνειας της μήτρας με ένα λαπαροσκοπικό κανόνα διαβαθμισμένο σε εκατοστά ο οποίος τοποθετείται παράλληλα με την τομή για ακριβή μέτρηση. Ακολουθεί κατακερματισμός του ινομώματος με ειδικό τεμαχιστή (morcellator) διαμέσου του υπερηβικού τροκάρ των 10mm. Ο κατακερματισμός με το morcellator γίνεται σε προστατευτικό σάκο για την αποφυγή περιτοναϊκής διασποράς σε δυνητική κακοήθεια. Η περιτοναϊκή κοιλότητα ξεπλένεται με Ringer Lactate για να επιτευχθεί καλή αιμόσταση και έλεγχο πιθανού αιματώματος. Ο έλεγχος αυτός είναι απαραίτητος για την αποφυγή επιπλοκών όπως συμφύσεις, αιμορραγία και εντερική απόφραξη. Η αξιολόγηση της επούλωσης του χειρουργικού τραύματος περιλάμβανε την προοδευτική μείωση του μεγέθους της μήτρας (αρχική, τελική και % διαφορά), τη χρονική περίοδο επούλωσης και την ύπαρξη υπερηχογραφικά ανηχοικών περιοχών, αιματομάτων. Όταν το χειρουργικό τραύμα δεν ακολουθεί μια ακολουθία σύμφωνα με τα στάδια της επούλωσης, εμφανίζονται διαφορές στον τρόπο επούλωσης όσον αφορά το σχήμα, το μέγεθος και την έκταση της βλάβης των ιστών, η οποία συνδυάζεται από την απουσία ομοιόμορφα αποδεκτών διαγνωστικών μεθόδων επούλωσης τραυμάτων.

Στατιστικές μέθοδοι

Οι συνεχείς μεταβλητές (Continuous variables) εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm SD, ενώ οι κατηγοριοποιημένες μεταβλητές (categorical variables) ως n (%). Η δοκιμή Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ομαλότητας της κατανομής των τιμών για συνεχείς μεταβλητές. Η δοκιμή chi-square χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση κατηγοριοποιημένων μεταβλητών, ενώ οι συνεχείς μεταβλητές συγκρίθηκαν με ανεξάρτητα δείγματα t-test σε περίπτωση συνήθως κατανεμημένων τιμών ή δοκιμής Mann-Whitney σε περίπτωση ασυνήθιστα κατανεμημένων τιμών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το Στατιστικό Πακέτο Κοινωνικών Επιστημών (Social Science).

Αποτελέσματα

Συνολικά, στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 106 γυναίκες, εκ των οποίων 75 στην ομάδα LIM και 31 στην ομάδα CAM. Ο μέσος αριθμός των ινομυωμάτων που αφαιρέθηκαν ήταν 2,2 για την ομάδα I και 3,1 για την ομάδα II, ενώ η μέση διάμετρος του μεγαλύτερου ινομυώματος ήταν 75χιλ στην ομάδα I και 80χιλ στην ομάδα II. Την 7^η μετεγχειρητική ημέρα, το τραύμα είτε με την μέθοδο LM or AM εμφανιζόταν σαν μία έντονη ηχογενής περιοχή με διάχυτη ροή αίματος περιφερικά σε όλες τις περιπτώσεις. Τέσσερις ασθενείς (4%) παρουσίασαν αιμάτωμα στην ομάδα II που υπερηχογραφικά απεικονίζονταν σαν μία υπο-ηχοική περιοχή με περιοχές έντονης υπερηχογένειας. Η υπο-ηχοική -υποηχοική περιοχή ήταν σχεδόν ανάγεια (όγκος 15cm³, 21cm³, 91cm³ και 95cm³). Την 9^η μετεγχειρητική ημέρα η τραυματική περιοχή με οποιαδήποτε μέθοδο και εάν έγινε η είχε εικόνα με ηχογένεια φυσιολογικού μυομητρίου, ωστόσο διαπιστώθηκε ένα αιμάτωμα σαν μια υποηχοική περιοχή με μειωμένο όγκο από LM or AM. Οι μη χειρουργημένες περιοχές του μυομητρίου έδειξαν πιο έντονη ροή αίματος σε σχέση με την τραυματική περιοχή. Η χρονική περίοδος μέχρι την επούλωση αυξήθηκε σημαντικά σε CAM ($P=0,001$). Το σημείο του τραύματος εξαφανίστηκε στο 90% των ασθενών σε 30 ημέρες μετεγχειρητικά στην ομάδα I αλλά μόνο στο 30% στην ομάδα II. Ωστόσο, στον υπερηχογραφικό έλεγχο που έγινε την 90^η μετεγχειρητική ημέρα διαπιστώθηκε πλήρης επαναφορά χωρίς να διακρίνονται στοιχεία που να υποδηλώνουν προηγούμενο χειρουργικό τραύμα. Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος και ο λειτουργικός χρόνος ήταν σημαντικά συντομότερος σε περιπτώσεις που έλαβαν θεραπεία με LIM. Αυτό είναι προφανές, καθώς η εκτομή του ινομυώματος είναι ευκολότερη αφήνοντας την ψευδοκάψα και στο σημείο της ινομυωμεκτομής είναι συνήθως απαλλαγμένο από αιμορραγία.

Πίνακας 3. Τελικά αποτελέσματα σύγκρισης των δύο τεχνικών

Χειρουργικά Αποτελέσματα	LIM (n=75)	CAM (n=31)
Πρωταρχικά αποτελέσματα		
Τομή της μήτρας (μέγιστη, cm)	2±0.6	3±0.8
Χρονική περίοδος επούλωσης (ημέρες, mean ±SD)	28±8.2	37±9
Εγχειρητικός χρόνος (min, mean±SD)	65.42±24.3	87±34
Ουρολογικός τραυματισμός	0	0
Τραυματισμός εντέρου	0	1
Αγγειακός τραυματισμός	0	0
Μείωση της μετεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης(Hb) (gr/d)	1.6±0.8	2.8±0.5

Συμπέρασμα

Η ινομυωματεκτομή με διατήρηση της κάψας ενισχύει την ακεραιότητα του μυομητρίου περιφερικά στην περιοχή των ινομυωμάτων, διατηρώντας τη νευροαγγειακή δέσμη και τους νευροδιαβιβαστές που περιβάλλουν τα ινομυώματα, για την επούλωση της μήτρας και την αποκατάσταση του μυομητρίου μετά από χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, επιτρέποντας τη σωστή θεραπεία του μυομητρίου, η ινομυωματεκτομή με διατήρηση της κάψας θα μπορούσε να μην επηρεάσει την ικανότητα αναπαραγωγής, την δυνατότητα διεκπεραίωσης ενός φυσιολογικού τοκετού και να οδηγήσει σε λιγότερη αιμορραγία, διατήρηση της νευροαγγειακής δέσμης με αποτέλεσμα καλύτερης ποιότητας επούλωσης του χειρουργικού τραύματος και με λιγότερες μετεγχειρητικές συμφύσεις. Η αύξηση της γνώσης σχετικά με την ψευδοκάψουλα, την αγγειογένεση και των νευροαγγειακών ινών θα μπορούσε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην κατανόηση της προέλευσης και της υποτροπής των ινομυωμάτων της μήτρας, επιτρέποντας έτσι βελτιστοποίηση της θεραπείας. Η επούλωση του τραύματος είναι μια διαδικασία στη οποία μία διαδοχική σειρά βιοχημικών γεγονότων είναι υπεύθυνα για την αποκατάσταση της βλάβης. Η διαδικασία επούλωσης τραυμάτων της μήτρας περιλαμβάνει πολλά κύτταρα: ενδοθηλιακά κύτταρα, ουδετερόφιλα,

μονοκύτταρα/μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, μυομητρία καθώς και έναν πληθυσμό βλαστοκυττάρων που βρίσκεται στο μυομήτριο, myoSP (πλευρικός πληθυσμός μυομητρίων κυττάρων). Οι ισομορφές μετασχηματισμού του αυξητικού παράγοντα βήτα (TGF-β), ο συνδετικός αυξητικός παράγοντας ιστού (CTGF), ο βασικός αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών (bFGF), ο παράγοντας ανάπτυξης που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-β) εμπλέκονται στους μηχανισμούς επούλωσης τραυμάτων. Η αυξημένη αναλογία TGF- β 1/β 3 μειώνει τις ουλές και τη ίνωση.

Στην παρούσα μελέτη αποδείξαμε ότι η εκτομή των ινομυωμάτων θα μπορεί να γίνει μέσα στο ανάγγειο επίπεδο αφήνοντάς την ψευδοκάψουλα εξωτερικά. Η περιοχή της ινομυωματεκτομής είναι συνήθως ελεύθερη από αιμορραγία. Ως εκ τούτου, ανεξάρτητα από τον τρόπο της χειρουργικής προσέγγισης με λαπαροσκόπηση ή με λαπαροτομία αυτή η μελέτη έχει αποδείξει ότι δεν υπάρχει καμία ανάγκη να αφαιρεθεί η ψευδοκάψουλα κατά τη διάρκεια της ινομυωμεκτομής, η οποία είναι ανεξάρτητη από τον τρόπο του χειρουργείου λαπαροσκοπικά ή ανοιχτά. Αυτό φαίνεται να εξηγείται από τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στην επούλωση του τραύματος και το οποίο δύναται στο μέλλον να αποδειχθεί με ιστοπαθολογική μελέτη σε γυναίκες που υπόκεινται σε υστερεκτομές και έχουν χειρουργηθεί με τις δύο αυτές διαφορετικές τεχνικές. Το βέβαιο είναι όσο λιγότερη τραυματική επιφάνεια δημιουργούμε και όσο λιγότερο επεμβαίνουμε στην αιμάτωση τα αποτελέσματα επούλωσης είναι καλύτερα.

B. Μελέτη του ενδομητρίου

Χρησιμότητα της υστεροσκόπησης μετά από αποτυχημένη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης με φυσιολογικό κολπικό υπερηχογράφημα

Η αναδρομική αυτή μελέτη πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων από τον Ιανουάριο του 2018 έως τον Δεκέμβριο του 2020. Όλοι οι ασθενείς διαγνώστηκαν με υπογονιμότητα. Όλες πληρούσαν τα κριτήρια για να υποβληθούν σε ελεγχόμενο πρωτόκολλο υπερδιέγερσης των ωοθηκών ακολουθούμενο από εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI. Το εν λόγω δοκιμαστικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Βιοηθικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων [Αριθμός Έγκρισης: 33800/14-11-2018]. Ο λόγος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί εάν σε ασθενείς με μία αποτυχία εξωσωματικής γονιμοποίησης/ ICSI και φυσιολογικά ευρήματα στον διακολπικό υπέρηχο, η υστεροσκόπηση πριν από την επόμενη εξωσωματική γονιμοποίηση / ICSI συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού.

Κριτήρια επιλεξιμότητας και σχεδιασμός μελέτης

Τα κριτήρια ένταξης για την εισαγωγή στη μελέτη ήταν τα εξής: ιστορικό αποτυχημένης πρώτης προσπάθειας εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI με έμβρυα υψηλής ποιότητας και φυσιολογικά ευρήματα στον διακολπικό υπέρηχο. BMI κάτω των 30 kg/m², ηλικία μικρότερης των 43 ετών, απουσία γνωστών ή/και μη θεραπευμένων αιματολογικών ή ανοσολογικών νόσων. Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ιστορικό λοίμωξης της πυέλου, ενδομητρίωση βαθμού 3 και 4, προηγούμενη καισαρική τομή με μη καλή επούλωση των τοιχωμάτων της μήτρας και ύπαρξη ελλείμματος, παρουσία μη χειρουργηθείσης μονόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης υδρόσάλπιγγας, προηγούμενη βιοψία του ενδομητρίου, μηνο-μητρορραγία και μη θεραπευμένες ενδοκρινικές διαταραχές. Όσον αφορά παράγοντες από τους άνδρες, δεν συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς των οποίων ο σύντροφος διαγνώστηκε με άζωοσπερμία. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε 137 γυναίκες, ενώ η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 197 γυναίκες. Τόσο η υστεροσκόπηση όσο και ο διακολπικός υπέρηχος πραγματοποιήθηκαν στην πρώιμη παραγωγική φάση του κύκλου (ημέρα 3-9). Χρησιμοποιήθηκαν ένα συνεχές άκαμπτο υστεροσκόπιο 4,3 mm με γωνία

30 μοιρών και ως μέσο διάτασης της μήτρας χρησιμοποιήθηκε φυσιολογικό ορός. Το ενδοτραχηλικό κανάλι, η κοιλότητα της μήτρας, τα σαλπγγικά στόμια και το ενδομήτριο παρατηρήθηκαν μεθοδικά και τα ευρήματα καταγράφηκαν σε τυποποιημένη μορφή. Σε εκείνες τις περιπτώσεις που υπήρχε υποψία ενδομητρίτιδας, η υστεροσκόπηση συνδυάστηκε με βιοψία του ενδομητρίου. Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από τους ασθενείς που είχαν μια ανεπιτυχή πρώτη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης/ICSI και ένα επαναληπτικό διακολπικό υπερηχογράφημα πριν από τη δεύτερη προσπάθεια.

Πίνακας 1. Κύρια Χαρακτηριστικά της μελέτης

	Ομάδα HSC	Ομάδα TVS	Μέσος όρος των 2 ομάδων
Αριθμός Ασθενών	137	197	-
Αριθμός Κύκλων	137	197	-
Ηλικία (χρόνια)	35(28-42)	36.5 (27-43)	1.41 x 10 ⁻¹⁵
Μ. Ο. BMI (Kg/m²)	27.4 (23-31.8)	28.8 (24 – 33.6)	8.9 x 10 ⁻¹⁶
Διάρκεια υπογονιμότητας (έτη προσπαθειών σύλληψης)	4(2-6)	3(2-4)	2.2 x 10 ⁻¹⁶
Αίτια υπογονιμότητας σε αριθμούς	-PCOS (n = 42) -ενδομητρίωση (n = 31) -ανδρικός παράγοντας (n = 25) -ανεξήγητα (n = 39)	-PCOS (n = 69) -ενδομητρίωση (n = 56) -ανδρικός παράγοντας (n = 25) -ανεξήγητα(n = 47)	0.2133
Συνολικός αριθμός ωαρίων που ανακτήθηκαν	7(2-12)	5(2-8)	2.2 x 10 ⁻¹⁶
Βλαστοκύστες που μεταφέρθηκαν	2	2	-
Καλή ποιότητα των εμβρύων την 3^η ημέρα	2(1-4)	2(1-2)	0.4

Πρωτόκολλο διέγερσης ωοθηκών

Η διέγερση των ωοθηκών πραγματοποιήθηκε για όλες τις γυναίκες με το πρωτόκολλο των ανταγωνιστών που περιλαμβάνει ανταγωνιστές GnRH σε συνδυασμό με ανασυνδυασμένη ψοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) ή καθαρή FSH 150-300 IU ημερησίως. Η τελική ωρίμανση των ωαρίων έγινε με τη χρήση 250 μικρογραμμάρια χοριογοναδοτροπίνης άλφα (choriogonadotrophin alfa η οποία είναι ανασυνδυασμένη ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη, r-hCG), όταν παρατηρήθηκαν τουλάχιστον τρία ωοθυλάκια των 17 χιλιοστών κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο. Η λήψη των ωοθυλακίων έγινε καθοδηγούμενη υπερηχογραφικά με διακολλικό υπέρηχο 36h μετά την τελική ωρίμανση των ωαρίων. Η εμβρυομεταφορά πραγματοποιήθηκε την ημέρα 3 ή 5 με καθετήρα εμβρυομεταφοράς.

Η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης έγινε με την χορήγηση προγεστερόνης είτε με τη μορφή κολπικών υποθέτων (200mg τρεις φορές την ημέρα) ή κολπικής κρέμας (δύο φορές ημερησίως) και συνεχίστηκε για 3 έως και 4 εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά σε περιπτώσεις που επιτευχθηκε εγκυμοσύνης. Η διαπίστωση εγκυμοσύνης πραγματοποιήθηκε 2 εβδομάδες μετά την ωοληψία και σε εκείνες τις περιπτώσεις που υπήρξε εγκυμοσύνη πραγματοποιήθηκε κολπικός υπέρηχος στις 7 εβδομάδες και στις 12 εβδομάδες κύησης.

Επιλογή εμβρύων και εμβρυομεταφοράς σε φρέσκο κύκλο

Η επιλογή εμβρύων για εμβρυομεταφορά έγινε με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους και τον ρυθμό ανάπτυξής τους. Όσον αφορά την ποιότητα των εμβρύων, αυτή αξιολογήθηκε σύμφωνα με μορφολογικά κριτήρια με βάση τον αριθμό των βλαστομεριδίων, το μέγεθος, και την εμφάνιση τους.

Αποτελέσματα

Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η γέννηση ζωντανού νεογνού. Τα δευτερεύοντα αποτελέσματα ήταν μη φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα, κλινικά ποσοστά εγκυμοσύνης και αποβολής. Τα μη φυσιολογικά υστεροσκοπικά ευρήματα διερευνήθηκαν και αντιμετωπίστηκαν αναλόγως είτε κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης όπως σε περιπτώσεις πολύποδων του ενδομητρίου είτε μετά την υστεροσκόπηση, όπως σε περιπτώσεις ενδομητρίτιδας.

Χαρακτηριστικά μελέτης

Ο αρχικός αριθμός συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη ήταν 360, ωστόσο λόγω της μη παρακολούθησης και των αποχωρήσεων, ο τελικός αριθμός συμμετεχόντων ήταν 334. Η ομάδα της μελέτης αποτελούνταν από 137 ασθενείς και η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 197 ασθενείς.

Ανάλυση κυρίων και δευτερευόντων αποτελεσμάτων

Η σύγκριση γέννησης ζωντανού νεογνού παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2**.

Πίνακας 2. Συγκρίσεις αναλογιών για όλα τα τελικά σημεία

Μεταβλητή	Ομάδα Μελέτης	Ομάδα Ελέγχου	Διαφορά	p-Τιμή
Αριθμός Ζωντανών Γεννήσεων ¹	58/137 (42.3%)	52/197 (26.3%)	16%	0.0025
Αριθμός Βιοχημικής Εγκυμοσύνης ²	4/137 (2.9%)	4/197 (2%)	0.9%	0.603
Αριθμός Αποβολών ³	30/137 (21.8%)	35/197 (17.7%)	4.1%	0.35

¹ Γέννηση κατά την οποία γεννιέται ένα παιδί ζωντανό

² Μια βιοχημική εγκυμοσύνη είναι μια εγκυμοσύνη όπου η εμφύτευση συνέβη αλλά καταλήγει σε αποβολή εντός των πρώτων 2-3 εβδομάδων από τη γονιμοποίηση

³ Αυτόματη απώλεια εγκυμοσύνης πριν την 20η εβδομάδα

Υστεροσκοπικά ευρήματα

Τα υστεροσκοπικά ευρήματα και τα αποτελέσματα της ύπαρξης γέννησης ζωντανού νεογνού παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Κάθε φορά που η παθολογία μπορούσε να διορθωθεί κατά τη διάρκεια της υστεροσκόπησης, όπως σε πολύποδες του ενδομητρίου, αυτό γινόταν ενώ σε περιπτώσεις όπου αυτό δεν ήταν δυνατό, όπως η ενδομητρίτιδα, η θεραπεία πραγματοποιήθηκε μετά την υστεροσκόπηση.

Πίνακας 3. Ζωντανή γέννηση στην ομάδα μελέτης σύμφωνα με την ανίχνευση και τη διόρθωση ανωμαλιών

Διόρθωση Ανωμαλίας	Ζωντανή Κλινική Κύηση	Διορθωμένη Ανωμαλία (Αριθμός Περιστατικών)
Ενδομητρίτιδα	65%	3
Ενδομήτριοι Πολύποδες	65%	19
Συμφύσεις	80%	4
Υποβλενογόνια ινομύματα	100%	13
Ενδοτραχηλικός πολύποδας	50%	2

Συμπέρασμα

Η τρέχουσα μελέτη δείχνει ότι ο έλεγχος με υστεροσκόπηση μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά κλινικής εγκυμοσύνης σε σύγκριση με απουσία παρέμβασης, σε γυναίκες που υποβάλλονται σε δεύτερη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης / ICSI και με φυσιολογικά ευρήματα στον διακολπικό υπέρηχο. Η υστεροσκόπηση με ή χωρίς αναισθησία είναι ένα επιπλέον βήμα στην διερεύνηση της υπογονιμότητας πριν από την εξωσωματική γονιμοποίηση/ICSI ακόμη και με φυσιολογικά ευρήματα στον διακολπικό υπέρηχο.

Περίληψη

Η μελέτη προσπαθεί να απαντήσει σε δύο ερευνητικά ερωτήματα με τελικό σκοπό τη βελτίωση της αναπαραγωγικής ικανότητας και την γέννηση ενός ζώντος νεογνού. Χωρίζεται σε δύο σκέλη που εστάζουν στην μελέτη του μυομητρίου και του ενδομητρίου σε θέματα υπογονιμότητας.

1^ο. Διαφέρουν οι τεχνικές εκπυρήνισης ινομυωμάτων. Τα ινομύωματα είναι οι πιο συχνοί καλοήθεις όγκοι της αναπαραγωγικής ηλικίας. Το μέγεθός τους ποικίλλει και είναι συνήθως πολλαπλά, ευκρινή, σφαιρικά ή ανώμαλα λοβιώδη. Εμφανίζονται σε ποσοστό 30-35% περίπου των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας. Η πλειοψηφία των ινομυωμάτων δεν προκαλεί συμπτώματα στις γυναίκες. Τα προβλήματα εμφανίζονται όταν το ινομύωμα υπερβεί κάποιο μέγεθος ή η θέση του διαταράσσει τη λειτουργικότητα της μήτρας. Το γεγονός ότι η πιθανότητα εμφάνισης των ινομυωμάτων είναι μεγαλύτερη κατά την αναπαραγωγική ηλικία, προκαλεί ορισμένες φορές προβλήματα στον οικογενειακό προγραμματισμό. Η ινομυωματεκτομή είναι ο χρυσός κανόνας όταν χρειάζεται η αφαίρεση των ινομυωμάτων με ταυτόχρονη διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας. Στο παρελθόν, η ινομυωματεκτομή γινόταν με σχετικά ατραυματικές τεχνικές, οι οποίες περιλάμβαναν μετά την πλήρη αποκόλληση του ινομύωματος από την ψευδοκάψα του και την απολίνωση του μίσχου του. Η σύγχρονη λαπαροσκοπική ινομυωματεκτομή (LIM), ωστόσο, αφήνει άθικτο το ινοαγγειακό δίκτυο που περιβάλλει το ινομύωμα, γεγονός που μειώνει την αιμορραγία ή/και το μυϊκό τραύμα της μήτρας και διατηρεί τις νευροπεπτιδικές ίνες της ψευδοκάψας. Οι δύο αυτοί διαφορετικοί τρόποι αντιμετώπισης των ινομυωμάτων αποδειχθήκαν εξίσου ασφαλείς και αποτελεσματικοί.

2^ο. Θα πρέπει να γίνεται Υστεροσκόπηση μετά από μία αποτυχημένη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης ακόμη και στις περιπτώσεις που η κολπική υπερηχογραφία είναι φυσιολογική. Η θεραπεία εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) χρησιμοποιείται ευρέως για γυναίκες που έχουν πρόβλημα υπογονιμότητας. Σήμερα γίνονται περισσότεροι από 700000 κύκλοι θεραπείας μόνο στις ΗΠΑ και την Ευρώπη και ο αριθμός αυξάνεται σταθερά παγκοσμίως. Παρά τις πολυάριθμες βελτιώσεις στις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μόνο το 30% των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης οδηγούν στη

γέννηση ενός παιδιού. Σύμφωνα με αρκετές μελέτες, η συχνότερη αιτία αποτυχίας εμφύτευσης (IF) είναι η παρουσία χρωμοσωμικών ανωμαλιών στο έμβρυο. Ωστόσο, ανωμαλίες της κοιλότητας της μήτρας όπως ινομώματα, πολύποδες και συμφύσεις σχετίζονται επίσης με μειωμένη πιθανότητα εμφύτευσης. Περίπου το 25% των υπογόνιμων γυναικών παρουσιάζουν ανωμαλίες στην κοιλότητα της μήτρας ποσοστό που ανεβαίνει στο 50% σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης. Η υστεροσκόπηση είναι η τυπική εξέταση για την ανίχνευση αυτών των ανωμαλιών της μήτρας και της αντιμετώπισης τους με σκοπό την αύξηση της πιθανότητας επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση.

Επιπλέον, η υστεροσκόπηση διευκολύνει την μεταφορά των εμβρύων ενώ είναι πιθανόν ότι επάγει φλεγμονώδη αντίδραση του ενδομητρίου που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφύτευσης.

Abstract

Uterine fibroids are the most common benign tumours in the reproductive system. They are proliferations of smooth muscle cells of the myometrium containing a large quantity of extracellular matrix and they are surrounded by a pseudo capsule of compressed areolar tissue and smooth muscle cells. They can cause various symptoms such as menorrhage, pain and infertility and therefore they can be a traumatic experience for several women. The treatment of choice is myomectomy. In the past, myomectomy was performed by relatively atraumatic techniques, which involved stretching the myoma from its pseudocapsule to extract the fibroid directly from the surrounding fibromuscular tissue, breaking up the fibrous bridge. Modern laparoscopic intracapsular myomectomy (LIM), however, leaves the fibrovascular network surrounding the myoma (namely the “fibroid neurovascular bundle”) intact, which reduces the bleeding and/or uterine musculature trauma, and spares the neuropeptide fibers of the pseudocapsule. In this observational study, we compare the two techniques: laparoscopic intracapsular myomectomy (LIM) and conventional abdominal myomectomy (CAM) regarding the longterm uterine healing. A significantly faster healing process of the uterine incision was achieved by LIM compared to CAM. Background: Nowadays, pregnancy can be achieved by In Vitro Fertilisation (IVF) or by Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) for many infertile couples. However, implantation failure remains a significant problem and it can be stressful for both patients and doctors. One of the key players for pregnancy achievement is the uterine environment. Hysteroscopy is the most reliable method to evaluate the uterine cavity and identify any intrauterine pathology. In this retrospective study, we compared the probability of live birth between women who after the first failed IVF/ICSI attempt underwent a hysteroscopy and those who were evaluated by a transvaginal scan. The retrospective study took place at the Assisted Reproductive Unit of the University Hospital of Ioannina from 2017 to 2020. It included 334 women with normal findings in a repeat ultrasound scan after a failed IVF/ICSI trial, 137 of whom underwent in turn diagnostic hysteroscopy before the next IVF/ICSI. (3) Results: Abnormal endometrial findings were identified in 30% of the patients of the study group. Live birth rates were higher in the study group. Conclusions: The addition of hysteroscopy as an additional investigation to those patients with a first failed IVF/ICSI could improve the rates of live births. A properly conducted RCT could lead to a robust answer.

Βιβλιογραφία

- Alberman E. (1988). The epidemiology of repeated abortion Early Pregnancy Loss. *Springer*, pp. 2-17.
- Di Lieto, A., Pollio, F., De Falco, M., Iannotti, F., Mascolo, M., & Somma, P. (2003). Collagen content and growth factor immunoreexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* , σσ. 594-600.
- Werner, S., & R., G. (2003). Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. . *Physiol Rev*, σσ. 835-870.
- Acosta A.A., Elberg L., Borghi M., Calamera J.C., Chemes H., Doncel G.F., Kilman H., Lema B., Lustin G., Papier S. (2000). Endometrial dating and determination of the window of implantation, in health fertile women. *Fertil Steril*, 73, pp. 788-798.
- Alviggi C, H. P. (2009). Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. . σ. 101.
- Alviggi C, H. P. (2012). Hormonal, functional and genetic biomarkers in controlled ovarian stimulation: tools for matching patients and protocols. . *Reprod Biol Endocrinol* , σ. 9.
- Andrew WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Cooper R, Conner M. (2006). Interconceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized clinical trial. *American Journal Obstetrics and Gynecology*, 194, pp. 617-23.
- Ben-Nagi J, M. J. (2010). Endometrial implantation factors in women with submucous uterine fibroids. *Reprod Biomed Online.*, σσ. 610-5.
- Bettocchi S, S. L. (1997). A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* , σσ. 225-258.
- Boivin J, B. L. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. . *Hum Reprod* , σσ. 1506-1512.
- Broughton, G., Janis, J., & Attinger, C. (2006). Wound healing: an overview. *Plast. Reconstr. Surg.*, σσ. 1e-S-32e-S.
- Buhimschi, C., Zhao, G., Sora, N., Madri, J., & Buhimschi, I. (2010). Mayometrial wound healing post-Cesarean delivery in the MRL/MpJ mouse model of uterine scarring . *Am J Pathol* , σσ. 197-207.
- Bulun, S. (2013). Uterine fibroids. *N Engl J Med*, σσ. 1344-55.
- Cakmak H, T. H. (2011). Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. *Hum Reprod Update*. σσ. 242-253.
- Casini ML, R. F. (2006). Effects of position of fibroids on fertility. . *Gynecol Endocrinol*, σσ. 106-9.
- Cass DL, A. N. (1996). Fetal wound repair/renaissance. *Oral Maxillofacial surg Clin* , σσ. 535-546.
- Cenksoy P, e. a. (2013). Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. . *Arch Gynecol Obstet.* , σσ. 357-60.
- Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R. (2008). Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic finding in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertility and Sterility*, 89, pp. 677-84.

- Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N., (2005). Endometrial mucopolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Human Reproduction*, 20, pp. 1386-9.
- Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, Saliani N, Pastore A. (2008). Turbacular endometritis: a rare condition reliably detectable with fluid hysteroscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 15, pp. 752-54.
- Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, Pinto V, Fucci M, Resta L. (2010). Correspondence between hysteroscopic and histological findings in women with chronic endometritis. *Acta ObstetGynecol Scand*, 89, pp. 1061-5.
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indaccolo U., De Ziegler D., et al. (2014). Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in woman with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reproductive Sciences*, 21, pp. 640-7.
- Coughlan C, e. a. (2014). Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod BioMed Online*, σσ. 14-38.
- Cravello L, Porcu G, D' Ercole C, Roger V, Blanc B. (1997). Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex*, 25, pp. 585-6.
- D.Soriano, S.Lipitz, D.S. Seidman et al. (1998). Development of the fetal uterus between 19 and 38 weeks of gestation: in-utero-ultrasonographic measurements. *Human Reproduction*, 14(1), pp. 215-218.
- Darby IA, H. T. (2007). Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* , σσ. 143-179.
- Demiröl A, G. T. (2004). Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod BioMed Online*, σσ. 590-4.
- Demiröl A, G. T. (2004). Effect of treatment of intrauterine pathologies with office hysteroscopy in patients with recurrent IVF failure. *Reprod BioMed Online*, σσ. 590-4.
- Di Lieto, A., Pollio, F., De Falco, M., Iannotti, F., Mascolo, M., & Somma, P. (2003). Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy. . *Am J Obstet Gynecol* , σσ. 594-600.
- Dogan-Ekici AI, Usubutun A, Kucukali T, Ayhan A. (2007). Xanthogranulomatous endometritis: a challenging imitator of endometrial carcinoma. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, pp. 347-363.
- Donnez J, D. M. (2016). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* . , σσ. 665-686.
- Dubuisson JB, F. A. (1998). Second look after laparoscopic myomectomy. . *Hum Reprod*, σσ. 2102-6.
- Efron DT, M. D. (2003). Modulation of growth factor and cytokine expression by nitric oxide during rat colon anastomotic healing. *J Gastrointestinal Surg* , 393-399.
- Elizabeth A.Pritts, M. H. (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, σσ. 1215-1223.
- Espinoza J, Erez O, Romero R. (2006). Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with previous preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecol*, 194, pp. 630-7.

- Fatemi HM, e. a. (2010). Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. . *Hum Reprod*, σσ. 1959-65.
- Feghali J, Bakar J, Mayenga JM, Segard L, Hamou J, Driguez P, Belaish-Allart J. (2003). Systematic hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil*, 31, pp. 127-31.
- Frishman, G. a. (2005). Myomas and Myomectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecolog*, σσ. 443-448.
- G., Cicinelli E. Resta L. Nicoletti R. Tartagni M. Marinaccio M. Bulletti C. Colafiglio. (2005). Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 12, pp. 514-8.
- Gabriel A, M. J. (2009, May 27). *Wound healing, growth factors. Plastic surgery*. Ανάκτηση από emedicine.medscape.com
- Galliano D, B. J.-G. (2015). ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update*, σσ. 13-38.
- Giuliani E, A.-S. S. (2020). Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.*, σσ. 3-9.
- GnothC, G. F.-H. (2003). Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. . *Hum Reprod*, σσ. 1959-1966.
- Graham MF., W. A. (1996). Interleukin 1 beta down regulates collagen and augments collagenase expression in human intestinal smooth muscle cells . *Gastroenterology* , 344-350.
- Greenwood SM, Moren JJ. (1981). Chronic Endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstetrics in Gynecology*, 58, pp. 176-84.
- Grotendorst, G. (1992). Wound healing Biochemical and clinical Aspects. *Philadelphia WB Saunders*, 13.
- Group, E.E.P.G.D. . (2017). Recurrent Pregnancy Loss: . *European Society of Human Reproduction and Embryology*.
- Hackman DJ, F. H. (2002). Cellular, biochemical, and clinical aspects of wound healing . *Surg Infect* , S23-35.
- Hasimoto R. (2003). Development of the Human Mullerian duct in the sexually undifferent stage. *Anat. Rec.*, pp. 514-519.
- Homer et al, 22000, Grimbizis et al. 2001; Kupesic 2001; Taylor and Gomel 2008. (n.d.).
- Johnston-MacAnny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sandres MM, Benadiva CA. (2010). Fertility and Sterility. 93, pp. 437-41.
- Junqueira L.C., Carneiro J. (n.d.). Βασική Ιστολογία. *Ιατρικές Εκδόσεις*, pp. 597-605.
- Kamarainen M, Julkunen M, Seppäl M. (1991). Hinfle polymorphism in the human progesterone associated endometrial protein (PAEP) gene. *Nucleic Acids Res*, 19, p. 5092.
- Kasious JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, Devroey P, et al. (2011). The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertility and Sterility*, 96(6), pp. 1451-6.
- Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJC, Fauser BC, Devroey P, et al. (2012). The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study . *Human Reproduction*, 27, pp. 153-8.
- Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkens RJ, Fauser BC, Devroey P, Boekmans FJ. (2011). Fertility Sterility. 96(6), pp. 1451-6.

- Kitaya K. (2011). Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, 95, pp. 1156-8.
- Kodaman PH, A. A. (2004). Evidence-based diagnosis and management of tubal factor infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, σσ. 221-9.
- Kolibianakis E. M., Venetis C.A. (2009). Recurrent Implantation Failure. pp. 42-50.
- Le AD, Z. Q. (2004). Elevated vascular endothelial growth factor in keloids: relevance to tissue fibrosis. *Cells Tissues Organs*, 87-94.
- Lebovitz O, O. R. (2014). Treating patients with “thin” endometrium - an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol.*
- Leibovich SJ, R. R. (1975). The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol*, 78-71.
- Maragkou, S. (2019). Uterine fibroids during subfertility. *Iatrika Analekta*, σσ. 676-679.
- Matteo M, Cicinelly E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagario T, Rospenberg P, Castellana L, Specchia G, Liso A. (2009). Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile woman with chronic endometritis. *American Journal of Reproductive Immunology*, pp. 322-9.
- Mazur MT, Kurman RJ. (2005). Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings. *A Practical Approach*, pp. 7-34.
- MD, W. (1998). Epidermal growth factor and related molecules. *Lancet*, 1243-1246.
- Metwally M, C. Y. (2012). Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, σ. CD003857.
- Moore. (1992). Clinically Oriented Anatomy. *William and Wilkins*, pp. 284-286.
- Moore KL, Persaud TVN. (1998). The Developing Human. *Clinically Oriented Embryology*. Saunders, pp. 329-330.
- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F et al. (2018). The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic woman: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy and molecular biology. *Am J Obstet Gynecol*, 218, pp. 602.e1-602.e16.
- Moreno I, Codoner FM, Vilella F, Valbuena D, Martizez-Blanch JF, Jimenez-Almazan J et al. (2016). Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*, 215, pp. 684-703.
- Munne S, H. K. (2012). Intra-age, intercenter, and intercycle differences in chromosome abnormalities in oocytes. *Fertil Steril*, σσ. 935-942.
- Nagele F, O. H. (1996). 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol*, σσ. 87-92.
- NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. (2014, 12 1). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. Ανάκτηση από <http://guidance.nice.org.uk/CG156>
- Normes RM et al. (1950). Dating the endometrial biopsy. *Fertility and Sterility*, 1, pp. 3-25.
- O’Kane, S., & Ferguson, M. I.-7. (1991). Transforming growth factor BS and wound healing. *Int J Biochem Cell Biol*, σσ. 63-78.
- Ofir K, S. E. (2003). Uterine rupture risk factors and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, σσ. 1042-1046.

- Ofir K, S. E. (2004). Uterine reapture differences between a scarred and an unscarred uterus . *Am J Obstet Gynecol* , σσ. 425-429.
- Ono, M., Maruyama, T., Masuda, H., Kajitani, T., Nagashima, T., Arase, T., . . . Matsuzaki, Y. (2007). Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells . *Proc Natl Acad Sci USA*, σσ. 18700-18705.
- Orvieto, R. M. (n.d.). *A novel approach to normal responder patient with repeated implantation failures – a case report*. . Ανάκτηση από <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1005595>, 2015
- Palomba S, Z. E. (2007). A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril*, σσ. 933-941.
- Pellicer A, G. P. (1998). Ovarian follicular dynamics: from basic science to clinical practice. . *J Reprod Immunol.* , σσ. 29-61.
- Pitsos M, Sturnick J, Heller D. (2009). Association of pathologic diagnosis with clinical findings in chronic endometritis. *Journal of Reproductive Medicine*, 54(6), pp. 373-7.
- Pollio, F., Staibano, S., Mascolo, M., Salvatore, G., Persico, F., De Falco, M., & Di Lieto, A. (2006). Uterine dehiscence in term pregnant patients with one previous cesarean delivery: growth factor immunoexpression and collagen content in the scarred lower uterine segment. *Am J Obstet Gynecol* , σσ. 527-534.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.*, σσ. 1103-11.
- Prapas Y, Z. A.-S.-P. (2020). Single layer suturing in intracapsular myomectomy of intramural myomas is sufficient for a normal wound healing. σσ. 204-210.
- Purohit P., V. K. (2016). Fibroids and Infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep* , σσ. 81-88.
- Rackow BW, T. H. (2010). Submucosal uterine leiomyomas have a global effect on molecular determinants of endometrial receptivity. *Fertil Steril*, σσ. 2027-34.
- Richards PA, R. P. (1998). The ultrastructure of fibromyomatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update*, σσ. 520-5.
- Richter KKR, e. a. (2007). Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. . *Fertil Steril*, σσ. 53-9.
- Rogers KE, R. N. (2003). Histological evaluation of the effects of angiotensin peptidase on wound repair in diabetic mice. *EXP DERMATOL* , σσ. 523-35.
- Romero R, Espinoza J, Mazor M. (2004). Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? *Fertility and Sterility*, 82, pp. 799-804.
- S, M. (2019). Uterine fibroids during subfertility. *Iatrika Analekta*, σσ. 676-679.
- Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. (2008). *Fertil Steril.*, σσ. S66–8.
- Sharma JB, Roy KK, Pushparaj M, Karmar D, Kumar S, Singh N. (2011). Increased difficulty and complications encountered during hysteroscopy in women with genital tuberculosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 18, pp. 660-65.
- Simon A, L. N. (2012). Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Genet*, σσ. 1227-39.

- Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. (2010). Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 29, pp. 44-50.
- Smith S, P. S. (2003). Diagnosis and management of female infertility. *J Am Med Assoc*, σσ. 1767-1770.
- SP, S. (2000). Diagnostic hysteroscopy to evaluate the cause of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*, σσ. 277-286.
- Swamy SM, T. P. (2004). Role of phenytoin in wound healing :Microarray analysis of early transcriptional responses in human dermal fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 661-666.
- Szotek, P., Chang, H., Zhan, L., Preffer, F., Dombkowski, D., Donahoe, P., & Teixeira, J. (2007). Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. σσ. 1317-1325.
- Szotek, P., Chang, H., Zhan, L., Preffer, F., Dombkowski, D., Donahoe, P., & Teixeira, J. (2007). Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. *Stem Cells*, σσ. 1317-1325.
- Uchida H, Maruyama T, Ohta K, Ono M, Arase T, Kagami M. et al. (2007). Histone deacetylase inhibitor-induced glycodefin enhances the initial step of implantation. *Hum Reprod*. 22, pp. 2615-22.
- Vilos GA, A.-R. B. (2005). New developments in ambulatory hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, σσ. 727-742.
- White MB, B. A. (1997). General Principles of wound healing. *Surg Clin N Am*, 509-528.
- Zegers-Hochschild F, Adamson G, deMouzon J, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S, International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology. (2009). *Fertil Steril*, σσ. 1520-1524.
- Zeyneloglu HB, O. G. (2014). Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med.*, σσ. 297-305.
- Zizza A, T. A. (2011). Caesarean section in the world a new ecological approach. *J Prev Med Hyg*, σσ. 161-173.
- Zolghardri J, Momtham M, Aminian K, Graffarprasand F, Tavana Z. (2011). The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, pp. 217-220.
- Παπαλάμπρος, Ε. Λ. (2011). Επούλωση Τράυματος. Στο *Γενική Χειρουργική, Τομέας Χειρουργικής ΕΚΠΑ*. Αθήνα : Broken Hill Publishers LTD.
- Παυλίδης, Θ. (2001). *Επούλωση Τράυματος*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Σάββας Α. (1996). Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου. *Εκδοτικός Οίκος Κυριακίδη*, pp. 422-428.

