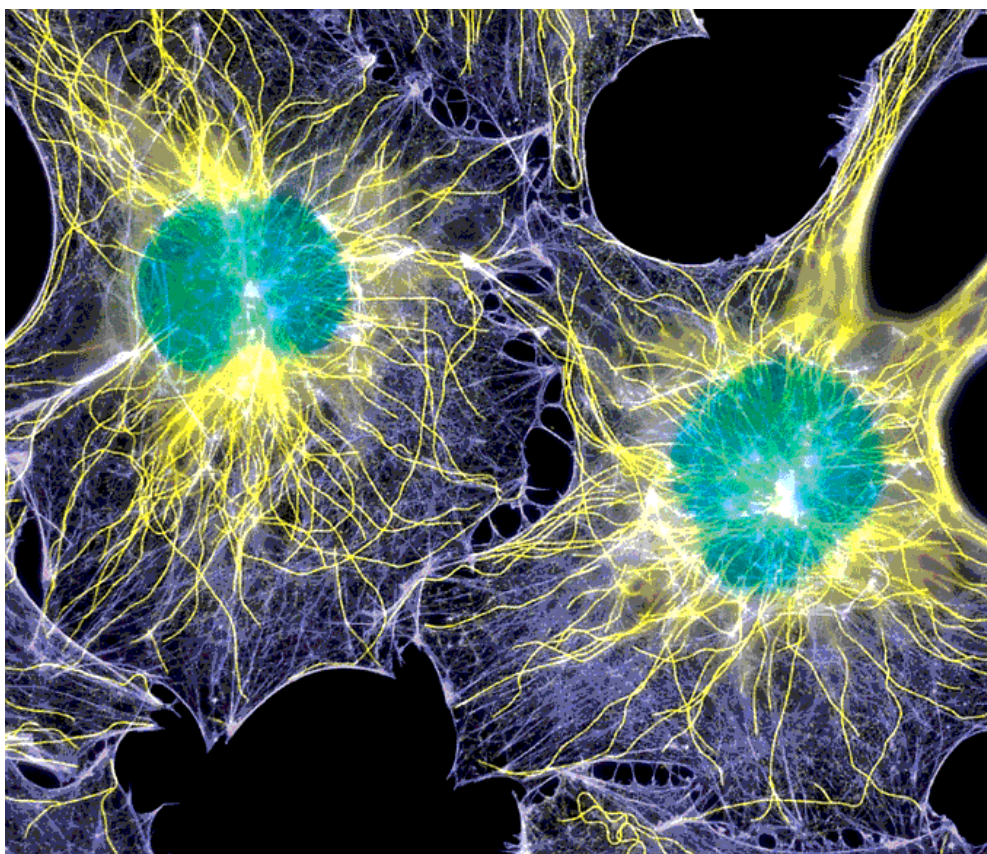




ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΘΝΙΚΟΥ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ  
Β' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
Δ/ΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. ΕΥΘΥΜΙΟΣ ΔΕΛΗΓΕΩΡΟΓΛΟΥ

## ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Κατανομή και μεταβολές των πρωτεϊνών της Λυσίλ Οξειδάσης  
(LysylOxidases, LOX) της πρωτεΐνης C του προκολλαγόνου (PCP)  
και των μυοϊνοβλαστών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας  
τοιχωμάτων κόλπου μεταμηνोπαυσιακών γυναικών,  
με και χωρίς πρόπτωση»



ΚΛΕΑΝΘΗΣ ΧΡΗΣΤΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ, MSc  
ΑΘΗΝΑ 2017

Εικόνα εξώφυλλου: Ινοβλάστες και κυτταρικός σκελετός  
([www.nikonsmallworld.com](http://www.nikonsmallworld.com) - Fluorescent Light Microscopy)

## ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ



ΘΗΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΗΙΤΡΟΝ  
ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ  
ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΙΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ  
ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΤΗΣ  
ΑΣΘΑΙΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΧΗΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ  
ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣ ΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ  
ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ  
ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΟΥΤΕΩΝ ΑΔΕΛΦΟΙΣ

ΙΣΩΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ  
ΗΝ ΧΡΗΖΩ ΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΖΥΓΓΡΑΦΗΣ  
ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΗΣ  
ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΖΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕ  
ΓΡΑΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΣΦΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΟ ΑΛΛΟ  
ΔΕΟΝΔΕΝΙ ΔΙΑΙΤΗ ΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΑΝ ΚΑΝΟΝΩΝ  
ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΕΠΙΔΗΛΑΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙ  
ΚΗΝ ΕΙΡΖΕΙΝ ΟΥΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΝΟΗΓΗΣΟΜΑΙ ΖΥΜΒΩΝΑΙΗΝ  
ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΟΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΘΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ  
ΑΓΝΟΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΗΝ ΕΜΗΝ ΟΥΤΕ ΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΑΙΘΙΟΝΤΑΣ ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ  
ΕΡΓΑ ΤΗΣΙ ΑΝΑΡΑΣΙ ΠΡΗΖΙΟΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ  
ΕΣΩ ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΑΝ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ  
ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΘΘΟΡΙΑΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙ  
ΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥ  
ΘΕΡΩΝΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ ΔΑ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΗΗ ΚΑΙ ΙΔΩ Η Δ  
ΚΟΥΣΩ Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΑΜΗ  
ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΑΔΑΕΕΣΘΑΙ ΕΖΩΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ  
ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ  
ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΖΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ  
ΔΙΕΙ ΧΡΟΜΩΝ ΠΑΡΑ ΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΚΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ ΤΑΝΑΝΤΙΑ  
ΤΟΝΤΕΩΝ

## **ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Αν. Καθ. Παναγιώτης Βάκας**

Επιβλέπων, Αναπληρωτής Καθηγητής Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αν. Καθ. Κωσταντίνος Πανουλής**

Αναπληρωτής Καθηγητής Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Αν. Καθ. Ειρήνη Λαμπρινουδάκη**

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής  
Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

## **ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Καθ. Ευθύμιος Κ. Δελιγεώρογλου**

Διευθυντής Καθηγητής Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Επ. Καθ. Λέων Αραβαντινός**

Επίκουρος Καθηγητής Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Επ. Καθ. Θεόδωρος Πανοσκάλτσης**

Επίκουρος Καθηγητής Β΄ Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής  
Πανεπιστημίου Αθηνών

**Επ. Καθ. Ματρώνα Φράγκου-Πλεμένου**

Χημικός, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών



.....  
Χρήστος Κλεάνθης  
Ιατρός Μαιευτήρας Γυναικολόγος

Copyright © ΧΡΗΣΤΟΣ ΚΛΕΑΝΘΗΣ  
Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος  
All rights reserved

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, η αποθήκευση και η διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν στη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. «Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα» (Ν. 5343/32 άρθρο 202 παράγραφος 2).

Αφιερωμένο στους Γονείς μου,  
Κώστα και Εριέττα

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εκπόνηση μιας Διδακτορικής Διατριβής αποτελεί ένα μακροχρόνιο και απαιτητικό εγχείρημα κατά την διάρκεια του οποίου έτυχα ιδιαίτερης βοήθειας από συνεργάτες και φίλους τους οποίους τώρα νιώθω την υποχρέωση να ευχαριστήσω.

Με αυτή την ευκαιρία λοιπόν θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Άγγελο Λιάπη για την συμβολή και την καθοδήγησή του κατά την διάρκεια των διδακτορικών μου σπουδών, καθώς και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Βάκα και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Λαμπρινουδάκη για την συνεισφορά τους.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κ. Αγάθη Κόνδη-Παφίτη, Καθηγήτρια του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου Νοσοκομείου, η οποία με στήριξε και μου συμπαραστάθηκε καθ' όλα τα στάδια αυτής της έρευνας. Θα ήθελα σε αυτό το σημείο να ευχαριστήσω και όλους τους συνεργάτες του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου του Αρεταίειου Νοσοκομείου, χωρίς την βοήθεια των οποίων δεν θα ήταν δυνατή η ολοκλήρωση αυτού του πονήματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για την υποστήριξη και την συμπαράσταση που επέδειξαν στην προσπάθειά μου για την ολοκλήρωση αυτής της Διατριβής.

## **Σύντομο Βιογραφικό Σημείωμα**

### **ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΟΝΟΜΑ:** Χρήστος  
**ΕΠΩΝΥΜΟ:** Κλεάνθης  
**ΗΜ/ΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:** 15/10/1976  
**ΟΙΚ/ΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** Άγαμος  
**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:** Ποσειδώνος 16, Νέος Βουτζάς  
**ΤΗΛΕΦΩΝΟ:** 6932-472654  
**ΗΛ/ΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** ckleanthis@yahoo.gr

### **ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ:**

Clinical Fellow στο τμήμα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, Guy's and St. Thomas's NHS Trust, London, UK

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ**

1993: Απολυτήριο Λυκείου, Αμερικάνικο Κολλέγιο Ελλάδος "The Pierce College"  
(Αγ. Παρασκευή)

2003: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (βαθμός<sup>7/45</sup>)

2010: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,  
"Έρευνα στη Γυναικεία Αναπαραγωγή" (βαθμός 9<sup>3/10</sup>)

2016: Δίπλωμα ATSM-RCOG «Benign abdominal surgery: open and laparoscopic»

### **ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

2016-2017: Μαιευτήρας Γυναικολόγος του Προγράμματος Στέγασης Προσφύγων του Δήμου Αθηναίων και της Ύπατης Αρμοστείας – UNHCR

2012-2016: Μετεκπαίδευση στη Μαιευτική Γυναικολογία στη Μ. Βρετανία

2012: Λήψη Ιατρικής Ειδικότητας Μαιευτικής Γυναικολογίας

2008-2012: Ειδικότητα Μαιευτικής Γυναικολογίας, Κωνσταντοπούλειο Γ. Ν. Νέας  
Ιωνίας "Αγ. Όλγα"

2007-2008: Υπηρεσία Υπαίθρου Γ. Ν. Ναυπλίου

2005-2007: Γενική Χειρουργική Γ.Ν. Ναυπλίου



### **ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ**

2012-2016:Μετεκπαίδευση στη Μαιευτική Γυναικολογία στη Μ. Βρετανία με εξειδίκευση στις τεχνικές Ελάχιστα Επεμβατικής Χειρουργικής (MIGS-Minimally Invasive Gynecologic Surgeon)

2016: Λήψη Διπλώματος ATSM (Advanced Training Skills Module) από το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (Royal College of Obstetricians and Gynecologists - RCOG)

### **ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ**

2004-2005: Ιατρός Πολεμικής Αεροπορίας

### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

δύο (2) σε Ελληνικά και δώδεκα (12) σε Διεθνή

### **ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΤΥΠΟ**

Τρία (3) στον Ελληνικό και δεκατρία (13) στον Διεθνή

### **ΚΕΦΑΛΑΙΑ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ**

2010-2011: Τέσσερα (4) Κεφάλαια στα Εκπαιδευτικά Τεύχη του Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής του Αρεταίειου Νοσοκομείου

### **ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

Ελληνικός Ερυθρός Σταυρός

EKAB

Ιατρός Πολεμικής Αεροπορίας

Κατά τη μετεκπαίδευσή μου στη Μεγάλη Βρετανία

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| Περιεχόμενα                                                                | Σελ. |
|----------------------------------------------------------------------------|------|
| <b><i>Γενικό Μέρος</i></b>                                                 | 1    |
| Ιστορική αναδρομή                                                          | 2    |
| Η πρόπτωση στην τρέχουσα γυναικολογία                                      | 5    |
| Η ανατομία του στηρικτικού μηχανισμού της πυέλου                           | 6    |
| Η οστέινη πύελος                                                           | 9    |
| Οι μύες του πυελικού εδάφους                                               | 11   |
| Το περίνεο                                                                 | 14   |
| Το σώμα του περινέου                                                       | 15   |
| Ο σπλαγγχνικός στηρικτικός μηχανισμός της πυέλου και οι βασικοί του άξονες | 15   |
| Ο ανώτερος κάθετος άξονας: ανάρτηση των οργάνων της πυέλου                 | 16   |
| Ο οριζόντιος άξονας: στήριξη στα πλάγια τοιχώματα                          | 17   |
| Κατώτερος κάθετος άξονας: ενσωμάτωση                                       | 20   |
| Ο στηρικτικός μηχανισμός της ουρήθρας και του κόλπου                       | 22   |
| Ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού                                               | 23   |
| Οι σχέσεις των μυών του πυελικού εδάφους και της ενδοπυελικής περιτονίας   | 25   |
| Κλινική σημασία της λειτουργικής ανατομικής του ανελκτήρα μυός του πρωκτού | 26   |
| Το οπίσθιο κολπικό τοίχωμα σε σχέση με την εμφάνιση ορθοκήλης              | 27   |
| Ο κόλπος                                                                   | 30   |
| Ανατομία του κόλπου                                                        | 31   |
| Ιστολογία και φυσιολογία του κόλπου                                        | 32   |
| Εξωκυττάρια θεμέλια ουσία                                                  | 35   |
| Κυτταρικά στοιχεία του συνδετικού ιστού                                    | 38   |
| Οι ινοβλάστες και η σύνθεση των ινών                                       | 39   |
| Η προσκόλληση των κυττάρων στη θεμέλια ουσία                               | 42   |
| Οι ίνες του συνδετικού ιστού                                               | 43   |
| Ο κυτταρικός σκελετός                                                      | 50   |
| Η αλληλεπίδραση της ακτίνης με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία               | 53   |

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Η ρύθμιση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας                                                            | 54  |
| Γήρανση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας                                                              | 55  |
| Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του πυελικού εδάφους και η πρόπτωση των οργάνων της πυέλου                | 55  |
| Οι υποδοχείς στεροειδών                                                                               | 57  |
| Υποδοχείς οιστρογόνων                                                                                 | 57  |
| Υποδοχείς προγεστερόνης                                                                               | 59  |
| Υποδοχείς ανδρογόνων                                                                                  | 60  |
| Ο ρόλος των οιστρογόνων στην χαλάρωση του πυελικού εδάφους                                            | 60  |
| Μηχανικό φορτίο και ινοβλάστες                                                                        | 61  |
| Ο μηχανισμός στήριξης του πυελικού εδάφους και οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση πρόπτωσης | 62  |
| Στάδια πρόπτωσης                                                                                      | 63  |
| Επιδημιολογία της πρόπτωσης του πυελικού εδάφους                                                      | 65  |
| Επίπτωση της ελαττωματικής δομής των συνδέσμων του πυελικού εδάφους                                   | 65  |
| Αιτιολογία και παθοφυσιολογία της πρόπτωσης των πυελικών οργάνων                                      | 67  |
| <b>Ειδικό Μέρος</b>                                                                                   | 74  |
| Σκοπός                                                                                                | 75  |
| Υλικό και Μέθοδος                                                                                     | 76  |
| Αποτελέσματα                                                                                          | 78  |
| Επιδημιολογικά στοιχεία                                                                               | 90  |
| Στατιστική Ανάλυση                                                                                    | 91  |
| Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις                                                                              | 97  |
| Συζήτηση                                                                                              | 99  |
| Συμπεράσματα                                                                                          | 102 |
| Περίληψη                                                                                              | 103 |
| Abstract                                                                                              | 104 |
| Βιβλιογραφία                                                                                          | 105 |

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Ιστορική Αναδρομή

Η πρόπτωση των πυελικών οργάνων, (ΠΟΠ) όπως και η θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής, ξεκινάει από την εποχή της Ιπποκρατικής ιατρικής βάσει πληροφοριών από καταγραφές στον πάπυρο του Καχούν στην Αίγυπτο το 2000 π.Χ. Η Κλεοπάτρα πρότεινε την τοποθέτηση στυπτικών ουσιών στον κόλπο σε περιπτώσεις πρόπτωσης, ενώ ο Ιπποκράτης θεωρούσε ότι η ανάρτηση των ασθενών ανάποδα από σκάλα ήταν αποτελεσματική για την ύφεση της πρόπτωσης. Ο τελευταίος θεωρούσε ότι η υπερβολική υγρασία στα πόδια, η παρατεταμένη κούραση και η ορθοστασία όπως και η υπερβολική επίδοση σε σεξουαλικές επαφές ήταν αιτιολογικοί παράγοντες στην εμφάνιση της πρόπτωσης. Από αυτή την εποχή μέχρι τα μέσα του 14<sup>ου</sup> αιώνα η απόφραξη του αυλού του κόλπου με σφουγγάρι ήταν η πιο αποδεκτή θεραπευτική μέθοδος. Η χειρουργική επέμβαση αποτελούσε την θεραπευτική αντιμετώπιση μόνο σε περιπτώσεις γαγγραινώδους μήτρας, μέθοδο που ο Σορανός της Εφέσου θεωρούσε μη απειλητική για την ζωή της ασθενούς. Η πρώτη περιγραφή των συνδέσμων της μήτρας παρομοιάζοντας τα με «τα πανιά ενός πλοίου» έγινε από τον Αρεταίο γύρω στο 300 μ.Χ. ο οποίος και τα θεώρησε σημαντικά αφού συνέδεσε την χάλαση αυτών με την πρόπτωση.

Ο πρώτος ιατρός που χρησιμοποίησε τον όρο «procidencia» ήταν ο Benedetti το 1497 ενώ η πρώτη εικονογράφηση της πρόπτωσης της μήτρας έγινε το 1691 από τον van Ruysch (Εικ. 1). Ακριβής περιγραφή της κυστεοκήλης, της εντεροκήλης και της ορθοκήλης καταγράφεται το 1713 από τον J. Mery, το 1736 από τον R. De Garengot και το 1745 από τον F. Wachter. Οι ορισμοί που χρησιμοποιούνται και σήμερα για την πρόπτωση των πυελικών οργάνων εδραιώθηκαν γύρω στο τέλος του 18<sup>ου</sup> αιώνα, συμπεριλαμβανομένης της πρόπτωσης της μήτρας, της χάλασης του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος και της κυστεοκήλης, της χάλασης του οπισθίου κοιλιακού τοιχώματος και της ορθοκήλης, της εντεροκήλης, και τέλος της ολικής πρόπτωσης όλων των πυελικών οργάνων γνωστή και ως «procidencia».



Εικόνα 1

Ο J.Berengario da Capri επιχείρησε την πρώτη καταγεγραμμένη κολπική υστερεκτομία το 1521, τοποθετώντας έναν σπάγκο γύρω από την μήτρα που είχε υποστεί πρόπτωση, την οποία περιβρόγγιζε βαθμιαία κατά την διάρκεια ημερών μέχρι την πλήρη διατομή της, ενώ περιποιείτο το κολόβωμα με ένα μήγμα από κρασί, μέλι και αλόη. Ένα περιστατικό εγκυμοσύνης σε μια ασθενή με πρόπτωση μήτρας όπως και μια παρθένα ασθενή με πρόπτωση περιέγραψε ο Williams Fabry του Hilden το 1592. Το 1603 ο R. de Castro πρότεινε την αντιμετώπιση της πρόπτωσης με πυρακτωμένο σίδερο το οποίο και θα προκαλούσε εκφοβισμό του προσπίπτοντος οργάνου που θα υποχωρούσε στην θέση του. Κατά την διάρκεια του 19<sup>ου</sup> αιώνα αναπτύχθηκαν πολλές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση της πρόπτωσης, εκατοντάδες κολπικά προθέματα χρησιμοποιήθηκαν (Εικ. 2) αλλά και πολλές άλλες μέθοδοι προτάθηκαν για την διόρθωση της πρόπτωσης, όπως η χρήση παγωμένων υδατόλουτρων και οι μαλάξεις. Στη Νέα Ορλεάνη το 1861 ο Chorrpin εκτέλεσε για πρώτη φορά μια κολπική υστερεκτομία με μοντέρνες μεθόδους και ο A. Donald στο Manchester της Μεγάλης Βρετανίας εκτέλεσε την επέμβαση Manchester το 1888.

Από το 16<sup>ο</sup> μέχρι το 19<sup>ο</sup> αιώνα διάφοροι μηχανισμοί στήριξης του κόλπου και της μήτρας προτάθηκαν όπως, μεταξύ άλλων, η ανακατασκευή του κόλπου, του

περίναιου, του πλατέος και των στρογγύλων συνδέσμων της μήτρας<sup>1</sup>. Ο ρόλος των ιερομητρικών και των εγκαρσίων συνδέσμων πρωτοαναγνωρίστηκε από τον Donald<sup>2</sup> και Fothergill<sup>3</sup> τον 20<sup>ο</sup> αιώνα. Η ανάπτυξη της αναισθησιολογίας, της ιατρικής τεχνολογίας, των χειρουργικών τεχνικών αλλά και η βελτίωση των γνώσεων της ανατομικής του ανθρώπου οδήγησαν στην ανάπτυξη πιο εκλεπτυσμένων και μοντέρνων χειρουργικών μεθόδων για την διόρθωση της πρόπτωσης, οι περισσότερες από τις οποίες είναι βελτιωμένες εκδόσεις προηγούμενων τεχνικών.



Εικόνα 2

Παρόλη την πρόοδο στην χειρουργική αντιμετώπισή της, ακόμα δεν έχει διασαφηνισθεί πλήρως ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας του φυσιολογικού πυελικού εδάφους καθώς και οι αιτιολογικοί παράγοντες που οδηγούν στην πρόπτωση.

## Η πρόπτωση στην τρέχουσα γυναικολογία

Ως πρόπτωση των πυελικών οργάνων (ΠΠΟ) ορίζεται ως η προσεκβολή των πυελικών οργάνων και των συναφών με αυτά κολπικών τμημάτων μέσω του αιδοίου<sup>4</sup>. Αποτελεί μια συχνή και μεγάλου κόστους πάθηση ιδιαίτερα σε μεγάλης ηλικίας γυναίκες<sup>5,6</sup> ενώ έχει υπολογιστεί ότι μέσα στα επόμενα 30 έτη θα υπάρχει αύξηση για την θεραπευτική αντιμετώπιση της πρόπτωσης κατά 40% ποσοστό που θα αντιστοιχεί με τον πληθυσμό των γυναικών πάνω από 50 χρόνων<sup>7,8</sup>. Η αύξηση της συχνότητας της πρόπτωσης επιβάλλει την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της και την βελτίωση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών προσεγγίσεών της.

Η πρόπτωση των πυελικών οργάνων είναι από τις πιο νοσογόνες καταστάσεις που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και εμφανίζεται τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε υπό ανάπτυξη χώρες. Ξεκινάει κατά την αναπαραγωγική ηλικία και μπορεί να είναι παρούσα κατά την διάρκεια της υπόλοιπης ζωής της γυναίκας, χωρίς δυνατότητα βελτίωσης, εκτός και αν υποβληθεί σε επιτυχή χειρουργική επέμβαση<sup>9</sup>. Διάφορες χειρουργικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση της πρόπτωσης, αν και ελλείψει τυχαιοποιημένων μελετών είναι δύσκολο να καταλήξουμε στο ποιες είναι αυτές που προσφέρουν ουσιαστικό αποτέλεσμα<sup>10</sup>. Ο υπολογισμός της επίπτωσης της ακράτειας είναι δύσκολος καθώς εμφανίζεται κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες και οι ασθενείς συχνά θεωρούν πως είναι το φυσιολογικό αποτέλεσμα του γήρατος και της πολυτοκίας. Μια μελέτη αναφέρει ότι πάνω από το μισό τον πληθυσμό ασθενών με ηλικία πάνω από 75 έτη πίστευαν πως τα συμπτώματα που παρουσίαζαν ήταν αναμενόμενα για ηλικιωμένους ανθρώπους<sup>11</sup>. Άλλοι ασθενείς δεν αποφασίζουν να αναφέρουν τα συμπτώματά τους καν, από φόβο ντροπής αν και σιγά-σιγά η στάση αυτή αλλάζει<sup>12</sup>. Χάλαση του πυελικού εδάφους παρατηρείται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% γυναικών που έχουν γεννήσει με φυσιολογικό τοκετό<sup>13</sup>, ενώ μόνο το 20% εξ αυτών θα παρουσιάσουν συμπτωματολογία<sup>14</sup>. Μια μελέτη που διεξήχθη στο Quebec του Καναδά η πρόπτωση ανευρέθη σε ποσοστό 13% μετά από υστερεκτομία σε όλες τις ηλικίες<sup>15</sup>. Η πιθανότητα μιας γυναίκας να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για την αποκατάσταση πρόπτωσης ή διαταραχών ακράτειας είναι γύρω στο 11% μέχρι την ηλικία των 80 ετών, εκ των οποίων το 30% θα χρειαστεί επανεπέμβαση<sup>16</sup>. Η συχνότητα της επέμβασης αποκατάστασης πρόπτωσης του κολπικού θόλου μετά από υστερεκτομία, σε μια μελέτη που διήρκεσε 26 χρόνια, ήταν 3.6 ανά 1000 άτομα-έτη,



με την πιθανότητα να αυξάνεται από 1% τρία έτη μετά υστερεκτομής, στο 5% μετά από 15 χρόνια. Τέλος η επίπτωση της πρόπτωσης μετά από υστερεκτομία ήταν 5.5 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες που υποβλήθησαν εξαρχής σε αυτή την επέμβαση λόγω πρόπτωσης<sup>17</sup>. Μία άλλη μελέτη αναφέρει ότι το 60% από 190 ασθενείς που εξετάστηκαν με πρόπτωση του κολπικού θόλου ήταν άνω των 60 ετών.

### **Η ανατομία του στηρικτικού μηχανισμού της πυέλου**

Ο στηρικτικός μηχανισμός του πυελικού εδάφους εντοπίζεται ανατομικά ανάμεσα στο τοιχωματικό περιτόναιο και την περιτονία που καλύπτει το μυϊκό έδαφος της πυέλου. Σκοπός του είναι η διατήρηση της ορθής ανατομικά σχέσης μεταξύ του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου, της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας και μεταξύ του ορθού και του πρωκτού. Ο ρόλος αυτών των οργάνων περιλαμβάνει την αποθήκευση μέσω διάτασής τους, αλλά και την κένωση του περιεχομένου τους, και συνεπώς είναι απαραίτητη η διατήρηση της ακεραίας ανατομίας τους προκειμένου να εμφανίζονται διαταραχές κατά την λειτουργία τους.

Στη φυσιολογική άτοκο γυναίκα η ουροδόχος κύστη, τα άνω 2/3 του κόλπου και το ορθό είναι προσανατολισμένα προς έναν πιο οριζόντιο άξονα, ιδιαίτερα κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Το πέταλο των μυών του ανελκτήρα του πρωκτού, βρίσκεται παράλληλο με αυτά τα όργανα, και τους παρέχει μυϊκή στήριξη, έτσι ώστε να αποφεύγεται η πρόπτωσή τους. Όταν το ανώτερο τμήμα του κόλπου βρίσκεται στη φυσιολογική του θέση, ο τράχηλος εντοπίζεται στο ύψος των ισχιακών ακάνθων. Ο οπίσθιος κολπικός θόλος εκτείνεται από τον κόκκυγα μέχρι το κατώτερο τμήμα του ιερού και τους ιεροακανθώδεις συνδέσμους πλαγίως.

Αντίθετα με την ουρήθρα, ο πρωκτός και το κατώτερο 1/3 του κόλπου προσανατολίζονται προς ένα πιο κάθετο άξονα. Το καθένα από αυτά έχει μήκος 3-4 εκ. και στηρίζονται βασικά από το σώμα του περινέου και από το ουρογεννητικό και το πρωκτικό τρίγωνο. Επί διαταραχής των φυσιολογικών σχέσεων αυτών των οργάνων, εμφανίζεται λειτουργική δυσλειτουργία καθώς επίσης ακράτεια ούρων και κοπράνων και πρόπτωση των κολπικών τοιχωμάτων.

Ο στηρικτικός μηχανισμός της πυέλου αποτελείται από σπλαχνικό συνδετικό ιστό που περικυκλώνει και στηρίζει τα σπλάχνα της πυέλου μαζί με τα αγγεία, τα λεμφαγγεία, τους λεμφαδένες, τα νεύρα αλλά και τα κανάλια μέσα από τα οποία αυτά πορεύονται. Αυτά τα σπλαχνικά στηρίγματα δημιουργούν ένα δίκτυο που

πορεύεται από τα ανώτερα τμήματα και το οπίσθιο τοίχωμα της πυέλου, μέχρι τις ισχιακές άκανθες και μετά προσανατολίζεται οριζόντια μέχρι τους έσω θυρεοειδείς μύες πλάγια, το ηβικό οστό και το σώμα του περινέου κατωφερέστερα. Το δίκτυο αυτό του συνδετικού ιστού είναι συνεχές και εξαρτώμενο από το μυϊκό πυελικό έδαφος. Διαφορές στην σύσταση, το πάχος, την ελαστικότητα και την αντοχή του συνδετικού ιστού παρατηρούνται ανάλογα με την περιοχή που εντοπίζεται.

**Τα στηρίγματα του ανώτερου τμήματος του κόλπου και του τραχήλου (εγκάρσιοι και ιερομητρικοί σύνδεσμοι)** είναι ελαστικά πέταλα συνδετικού ιστού που ονομάζονται συχνά και μανδύες. Στο μέσο της πυέλου εμφανίζεται η **ηβοτραχηλικήπεριτονία** και το **ορθοκλπικό διάφραγμα** που αποτελούνται από πιο πυκνής σύστασης συνδετικό ιστό, προσφέροντας κεντρική στήριξη, αλλά και σύνδεση με τα πλάγια μυϊκά τοιχώματα για την στήριξη της ουροδόχου κύστης και του ορθού. Οι ιστοί του κατώτερου πυελικού εδάφους είναι πολύ ισχυροί και συνέχονται με την περιτονία του ηβοκοκκυγικού μυός και του σώματος του περινέου, έτσι ώστε σταθεροποιούν την ουρήθρα, το κατώτερο τριτημόριο του κόλπου, και τον πρωκτό. Τέλος οι στηρικτικοί ιστοί των σπλάχνων της πυέλου μαζί με τις προεκτάσεις τους στα διάφορα πέταλα και διαφράγματα, συνδέουν επίσης τις πλάγιες περιτονίες με τους μύες του πυελικού εδάφους σταθεροποιώντας τους έτσι στην οστέινη πυέλο.

Η περιτονία των τοιχωμάτων αποτελούνται από πυκνό συνδετικό ιστό βασικό συστατικό του οποίου είναι οι ίνες κολλαγόνου οργανωμένες σε δεσμίδες που δημιουργούν ένα τρισδιάστατο πέταλο<sup>18</sup>. Το αγγειακό δίκτυο είναι πτωχό, ενώ μικρός είναι και ο αριθμός των ινοβλαστών. Τέλος η περιτονία του τοιχώματος καλύπτει και τους μύες του πυελικού εδάφους.

Σε αντίθεση με την τοιχωματική, η σπλαχνική περιτονία αποτελείται από ένα πολύ χαλαρό δίκτυο κολλαγόνου, ελαστίνης και λείων μυϊκών ινών με πιο πλούσια αγγείωση. Περιέχει στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του πολλά είδη κυττάρων που παράγουν συνδετικό ιστό και εντοπίζονται κατά μήκος των ινών του δικτύου. **Η θεμέλια ουσία περιβάλλει και στηρίζει τα σπλάχνα τόσο της κοιλίας όσο και της πυέλου.** Η σπλαχνική περιτονία είναι ελαστική αλλά η ελαστικότητα της περιορίζεται εντός συγκεκριμένων ορίων. Εάν υποστεί μηχανική επιβάρυνση πέραν αυτών εμφανίζεται λύση της συνέχειας της και ρήξη αυτής, φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί και σε χειρουργεία αποκατάστασης κολπικής πρόπτωσης.

Η σπλαχνική πυελική περιτονία, γνωστή και ως ενδοπυελική περιτονία, παίζει δύο σημαντικούς ρόλους:

Ο πρώτος είναι η ανάρτηση των σπλάχνων μέσα στην πύελο και πάνω από το πυελικό έδαφος. Στην ασθενή σε όρθια στάση, η ουροδόχος κύστη, τα άνω 2/3 του κόλπου και το ορθό βρίσκονται σε έναν πιο οριζόντιο άξονα σε σχέση με το πέταλο του ανελκτήρα μυ του πρωκτού<sup>19</sup>. Αυτός ο οριζόντιος προσανατολισμός δημιουργεί έναν μηχανισμό δίκην βαλβίδας, ιδιαίτερα σημαντική για την αποφυγή της πρόπτωσης. Κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (δοκιμασία Valsava) η δύναμη που δημιουργείται ασκείται κατά τον επιμήκη άξονα του κόλπου και των πυελικών σπλάχνων, συμπιέζοντας τα προς τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού. Η παράλληλη σύσπαση του τελευταίου έχει σαν αποτέλεσμα την σύγκλιση του ανοίγματος που φυσιολογικά εμφανίζεται στον ανελκτήρα μυ, αποτρέποντας έτσι την πρόπτωση.

Ο δεύτερος σημαντικός ρόλος της ενδοπυελικής περιτονίας είναι η στήριξη των αγγείων των νεύρων και των λεμφαγγείων των πυελικών οργάνων. Αυτός ο ρόλος μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη δύο δομών: α) στα περιβλήματα από την σπλαχνική περιτονία και β) στην ύπαρξη συνδέσεων σε διαφράγματα και πετάλων προερχόμενα από αυτήν (μανδύες και διαφράγματα)<sup>20</sup>. Τα περιβλήματα περικλείουν την ουροδόχο κύστη, την ουρήθρα, τον τράχηλο της μήτρας, τον κόλπο, το ορθό και τον πρωκτό και συνεχονται με τον λείο μυϊκό μανδύα κάθε σπλάχνου. Εντός αυτών των περιβλημάτων περιέχονται τα αγγεία, τα νεύρα, οι λεμφαδένες, τα λεμφαγγεία των σπλάχνων και τα κανάλια μέσα στα οποία πορεύονται όπως και κυτταρολιπώδης ιστός. Τέλος, η περιτονία κάθε οργάνου του προσφέρει στήριξη κατά την πλήρωση, την αποθήκευση αλλά και την κένωση του περιεχομένου του. Επιπροσθέτως τα περιβλήματα προσφέρονται και σαν στηρίγματα στα διαφράγματα και τους μανδύες της πυελικής περιτονίας, τα οποία περιβάλλουν τις ανατομικές δομές που πορεύονται από και προς τα σπλάχνα, συνδέοντας τα με αυτό τον τρόπο με την τοιχωματική περιτονία που καλύπτει τους μύες του πυελικού εδάφους και σταθεροποιώντας τα στα οστέινα πυελικά τοιχώματα. Οι μανδύες της ενδοπυελικής περιτονίας διαφοροποιούνται ανάλογα με την αντοχή, το πάχος τους και την σύστασή τους ανάλογα με τα όργανα που στηρίζουν και τις δυνάμεις που υφίστανται.

Η ακεραιότητα του στηρικτικού μηχανισμού της πύελου εξαρτάται και από άλλα στοιχεία που συνθέτουν την πύελο: τα οστά, τους συνδέσμους, τους μύες, την τοιχωματική αλλά και την σπλαχνική περιτονία<sup>21</sup>.

Οι Peham και Amreich δήλωσαν περίπου πριν από 70 χρόνια στην εισαγωγή ενός συγγράματός τους: «Είναι γνωστό σήμερα περισσότερο από κάθε άλλη φορά, πως η βαθειά γνώση της ανατομικής είναι το απαραίτητο συστατικό για μια επιτυχημένη επέμβαση»<sup>22</sup>.

### **Η οστέινη πύελος**

Η οστέινη πύελος αποτελεί το σκληρό εξωτερικό περίβλημα, επάνω στο οποίο σταθεροποιούνται οι μύες και οι σύνδεσμοι της πυέλου. Το ανώνυμο οστόν αρθρώνεται στην οπίσθια επιφάνειά του με το ιερό οστόν μέσω των ιερολαγόνιων συνδέσμων και στην πρόσθια με το ηβικό οστόν στην ηβική σύμφυση. Η πύελος παρέχει την στήριξη του σώματος και την ικανότητα βάδισης, όπως και την υποστήριξη των πυελικών σπλάχνων και άλλων ανατομικών δομών. Συν τοις άλλοις, η πύελος μεταφέρει την πίεση από όλο το σώμα μέσω της σπονδυλικής στήλης στα κάτω άκρα.

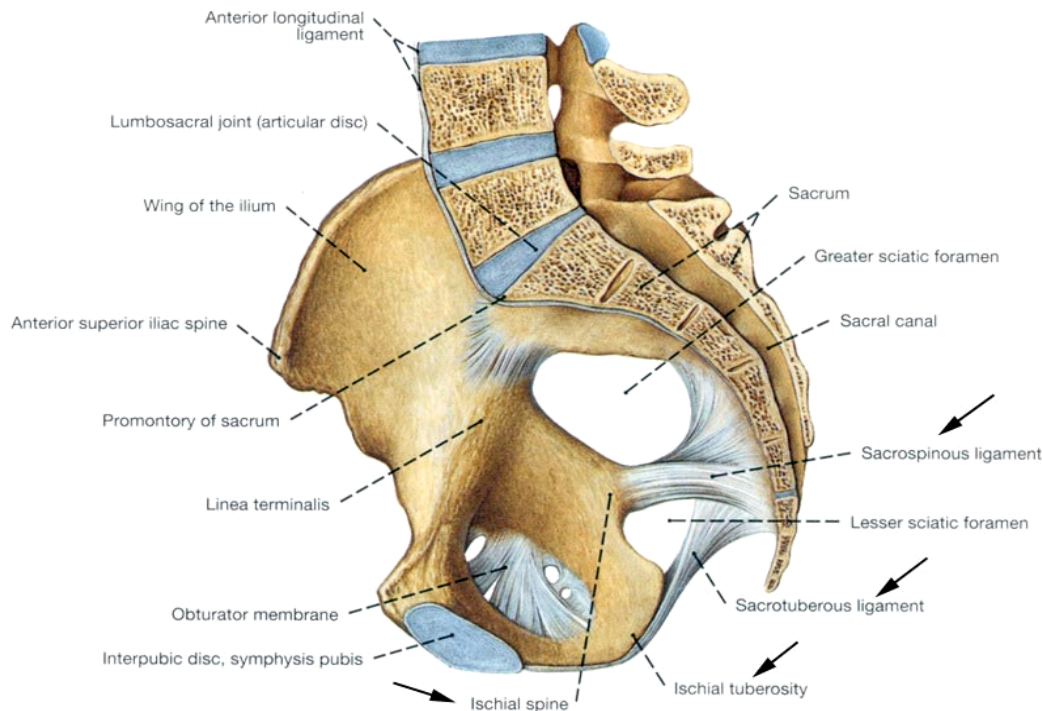
**Το ανώνυμο οστόν αποτελείται** από τρία συμφυόμενα οστά: **το ηβικό, το λαγόνιο και το ισχιακό** (Εικ.3). Το ανώτερο τμήμα της πυέλου αποτελεί το λαγόνιο οστόν, το ισχιακό το οπίσθιο και κατώτερο τμήμα της και το ηβικό το πρόσθιο και κατώτερο τμήμα της. Τα τρία αυτά οστά ενσωματώνονται σε ένα στην κοτύλη και αρθρώνονται στην ηβική σύμφυση.

Η είσοδος στην αληθή πύελο (ανώνυμη ή τελική γραμμή - linea terminalis) δημιουργείται από την ηβική σύμφυση, το ανώτερο τμήμα των κλάδων του ηβικού οστού, τις ανώνυμες γραμμές, από την έξω μοίρα του ιερού οστού και την ακρωτήριο των μαιευτήρων του ιερού. Στην γυναικεία πύελο σε όρθια στάση, η είσοδος δημιουργεί μια γωνία 60°-65° με το οριζόντιο επίπεδο ή το έδαφος. Το πρόσθιο όριο του μείζονος ισχιακού τμήματος είναι σχεδόν κάθετο στο έδαφος. Η έσω λαγόνιος αρτηρία εκτείνεται κατά μήκος αυτού του ορίου δημιουργώντας έτσι τον μανδύα των εγκάρσιων συνδέσμων. Το πρόσθιο όριο του μείζονος ισχιακού τμήματος καταλήγει σε ένα όγκωμα που ονομάζεται ισχιακή άκανθα και βρίσκεται 2-3 εκ. πάνω από το επίπεδο της ηβικής ακρολοφίας. Αυτός ο προσανατολισμός έχει σαν αποτέλεσμα την ύπαρξη μιας σχεδόν οριζόντιας σχέσης μεταξύ του οπίσθιου τμήματος του ηβικού οστού και της λαγονίου άκανθας και είναι πολύ σημαντική για την εξήγηση του μηχανισμού του οριζόντιου άξονα του στηρικτικού μηχανισμού της πυέλου και συνεπώς την ικανότητα και τον ρόλο της φυσιολογικής ηβοτραχηλικής



τρήματος βρίσκεται μια εντομή από όπου περνούν τα αγγεία και τα νεύρα του θυροειδούς μυός. Ο έσω θυροειδής μυς εκτείνεται από την περιφέρεια του θυροειδούς τρήματος και της πυελικής επιφάνειας της θυροειδούς μεμβράνης, έτσι ώστε να καλύπτει τα πλάγια πυελικά τοιχώματα (εικ. 4).

### Pelvis and Ligaments, Vertical Cross Section, Female



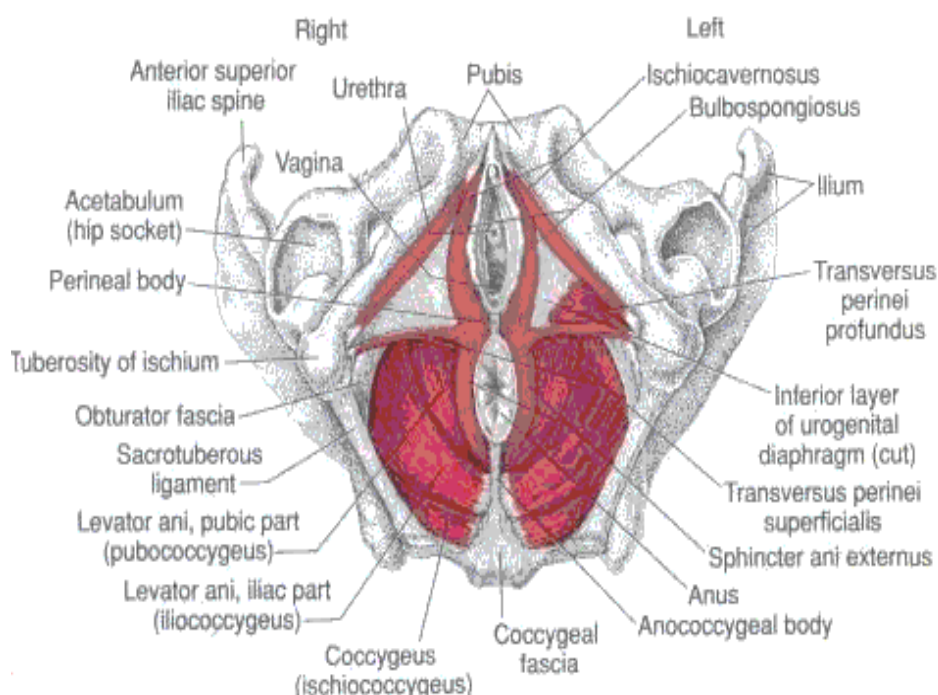
Εικόνα 4. Η πύελος και οι σύνδεσμοί της (boneandspine.com)

### Οι μύες του πυελικού εδάφους

Η γυναικεία πύελος (Εικ. 5) είναι μια λεκάνη που αποτελείται από σκελετικούς μύες. Αφορίζεται από τρία τοιχώματα: ένα πρόσθιο, ένα οπίσθιο και δύο πλάγια και το έδαφος αυτής, ενώ η άνω επιφάνεια της παραμένει ανοιχτή. Το πρόσθιο τοίχωμα είναι η οπίσθια επιφάνεια του ηβικού οστού. Τα πλάγια τοιχώματα επενδύονται εσωτερικά από τους έσω θυροειδείς μύες και το οπίσθιο τοίχωμα αποτελείται από το ιερό οστόν κεντρικά και τους δύο απιοειδείς μύες πλαγίως. Ο καθένας από αυτούς εκτείνεται από το άνω και πλάγιο και μέσο τμήμα του ιερού, πορεύεται μέσα από το μείζον ισχιακό τρήμα για να καταλήξει στον μείζονα τροχαντήρα του μηριαίου οστού όπου και καταφύεται μαζί με τον τένοντα του έσω θυροειδούς μυός, ο οποίος πορεύεται μέσα από το έλασσον ισχιακό τρήμα.

Το έδαφος της πυέλου αποτελείται από τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού και από τον κοκκυγικό μυ που εντοπίζεται όπισθεν αυτού. Μια ελλειπτική πάχυνση της τοιχωματικής περιτονίας που καλύπτει τον έσω θυροειδή μυ και εκτείνεται από το οπίσθιο και πλάγιο τμήμα του ηβικού οστού μέχρι τις ισχιακές άκανθες, αποτελεί το σημείο κατάφυσης των μυών του ανελκτήρα του πρωκτού και ονομάζεται **τενοντώδες τόξο του ανελκτήρα μυ του πρωκτού** ή λευκή γραμμή. Το πρόσθιο τμήμα κάθε ανελκτήρα μυ εκφύεται από τον άνω κλάδο του ηβικού οστού και από το πρόσθιο τελικό τμήμα του έσω θυροειδούς μύος κατά μήκος αυτής της γραμμής, και αποτελεί τον **ηβοκοκκυγικό** μυ. Αυτός ο μυς περιβάλλει το κατώτερο 1/3 του κόλπου και καταφύεται στην πρωκτοκοκκυγική ραφή και τον κόκκυγα.

Το πιο κεντρικό τμήμα του ηβοκοκκυγικού μύος προέρχεται από το κάτω τμήμα του σώματος του ηβικού οστού, πορευόμενο πίσω και γύρω από το ορθό, δημιουργώντας έτσι ένα στήριγμα δίκην «σφενδόνης» υπό 90° γωνία στην ορθοπρωκτική συμβολή. Αυτό το τμήμα του μυ ονομάζεται **ηβοορθικός** και όταν συσπάται έλκει την ορθοπρωκτική συμβολή προς την ηβική σύμφυση, κίνηση απαραίτητη για την διατήρηση της εγκράτειας των κοπράνων. Το άνοιγμα του ανελκτήρα μυ, βρίσκεται στο κέντρο αυτού, αποτελώντας κατά αυτό τον τρόπο ένα διαχωριστικό τμήμα μεταξύ αυτών των μυών και παράλληλα επιτρέπει την διόδο της ουρήθρας και του κόλπου μέσα από το περίνεο.



Εικόνα 5. Οι μύες του πυελικού εδάφους  
([www.blatmanhealthandwellness.com](http://www.blatmanhealthandwellness.com))

Το πιο οπίσθιο τμήμα του ανελκτήρα μυός του πρωκτού ονομάζεται **λαγονοκοκκυγικός** καιπαρόλο που είναι μόνο 3-4 χιλ. πάχους είναι πολύ ισχυρός. Εκφύεται από την λευκή γραμμή των μυών και όπως εκτείνεται προς τις ισχιακές άκανθες δίνει και μυϊκές ίνες οι οποίες ενσωματώνονται στον επιμήκη χιτώνα του ορθού, για να καταλήξει στην μέση γραμμή, όπου ενώνεται με τον αντίστοιχο μυ της άλλης πλευράς μπροστά από την πρωκτοκοκκυγική ραφή, δημιουργώντας έτσι το 3-4 εκ. μήκους **πέταλο του ανελκτήρα**. Στη γυναικεία πύελο σε όρθια στάση το πέταλο του ανελκτήρα έχει οριζόντιο προσανατολισμό από την ορθοπρωκτική συμβολή προς τον κόκκυγα και βρίσκεται σε μια συνεχή τονική κατάσταση, η ένταση της οποίας εξαρτάται από την ισχύ των ενδοπυελικών δυνάμεων που υφίσταται.

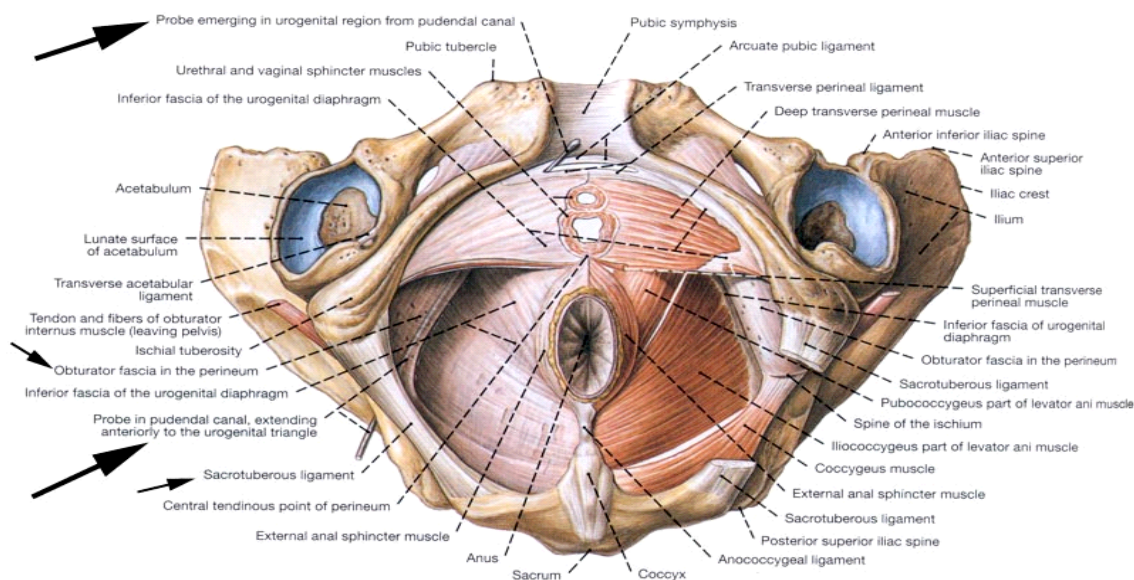
Οι μύες του ανελκτήρα του πρωκτού νευρούνται και από τις δύο πλευρές. Η πυελική επιφάνεια δέχεται νεύρωση από το δεύτερο, το τρίτο και το τέταρτο ιερό νεύρο, ενώ η περινεϊκή επιφάνεια δέχεται νεύρωση από κλάδους του αιδοϊκού νεύρου. Η τοιχωματική περιτονία του ανελκτήρα μυός είναι πεπαχυσμένη από το ηβικό μέχρι την ισχιακή άκανθα σε αμφότερες τις πλευρές τις πυέλου, έτσι ώστε να λειτουργεί σαν στήριγμα για την ηβοτραχηλική περιτονία και το ορθοκολπικό διάφραγμα. Αυτό το τμήμα καλείται **τενοντώδες τόξο της πυελικής περιτονίας** ή λευκή γραμμή της περιτονίας<sup>23</sup>. Το **τενοντώδες τόξο της ορθοκολπικής περιτονίας**<sup>24</sup> πορεύεται πλαγίως προς τα κάτω και πίσω σε σχέση με την λευκή γραμμή της περιτονίας, σε έκαστη πλευρά της πυέλου, από το μέσο του κόλπου και πάνω από τον λαγονοκοκκυγικό μυ, μέχρι το ορθοκολπικό διάφραγμα, το οποίο και στηρίζει και καταφύεται στην κορυφή του σώματος του περινέου. Κοντά στην ισχιακή άκανθα και πίσω από αυτή το τενοντώδες τόξο της ορθοκολπικής περιτονίας και της πυελικής περιτονίας πορεύονται πάνω στην ίδια γραμμή, μέχρι την μεσότητα του κόλπου, σημείο μετά το οποίο η λευκή γραμμή της περιτονίας συνεχίζει προς το ηβικό οστό, ενώ το τενοντώδες τόξο της ορθοκολπικής περιτονίας πορεύεται προς τα κάτω για να ενσωματωθεί με το ορθοκολπικό διάφραγμα και το σώμα του περινέου.



## Το περίνεο

Κάτω ακριβώς από τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού εντοπίζονται οι μύες του περινέου που καλύπτουν την έξοδο της πυέλου. Αυτή η περιοχή αφορίζεται μπροστά από το ηβικό τόξο και πίσω από την κορυφή του κόκκυγα. Πλάγια οι ισchioηβικοί κλάδοι, τα ισχιακά κυρτώματα και οι μείζονες ισchioιεροί σύνδεσμοι προσδίδουν στο περίνεο σχήμα αδάμαντα. Για περιγραφικούς σκοπούς το περίνεο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο τριγωνικά τμήματα. Το οπίσθιο περιλαμβάνει τον πρωκτό και ονομάζεται **πρωκτικό τρίγωνο**. Το πρόσθιο περιέχει την ουρήθρα και τον κόλπο και ονομάζεται **ουρογεννητικό τρίγωνο**. Το τελευταίο διαχωρίζεται σε ένα πιο επιφανειακό και ένα πιο εν τω βάθει τμήμα από την περινεϊκή μεμβράνη. Αμφότερα τα τμήματα αυτά σταθεροποιούνται στο σώμα του περινέου μεταξύ του κόλπου και του πρωκτού. Η πιο βασική στηρικτική δομή του ουρογεννητικού τριγώνου είναι η περινεϊκή μεμβράνη που γεφυρώνει το χάσμα μεταξύ των δύο ηβοισχιακών κλάδων. Η μεμβράνη αυτή μαζί με το σώμα του περινέου αποτελούν σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ της ενδοπυελικής περιτονίας που περιβάλλει τον κόλπο και την ουρήθρα με τις ινομυώδεις δομές που περιβάλλουν το εξωτερικό στόμιο αυτών (εικ. 6).

### Perineum with Pudendal Canal Probe, Female



Εικόνα 6. Το πυελικό έδαφος και το σώμα του περινέου (Anatomy: A Regional Atlas of the Human Body, 4th Edition, by Carmine Clemente, 1997)

### Το σώμα του περινέου

Το σώμα του περινέου είναι η περιοχή που εντοπίζεται μεταξύ του ανοίγματος του κόλπου και τον πρωκτό. Πρόκειται για μια τρισδιάστατη δομή σε σχήμα πυραμίδας με την βάση της παράλληλη με το έδαφος επί όρθιας στάσης. Η κορυφή του σώματος του περινέου βρίσκεται στην συμβολή μεταξύ του μέσου και του κατώτερου τριτημορίου του κόλπου και σε μήκος μετρά περί τα 3 με 4 εκ. (εικ. 5). Στο σώμα του περινέου εισέρχονται οι βολβοσηραγγώδεις μύες, οι επιφανειακοί μύες του περινέου, το ορθοκολπικό διάφραγμα αλλά και άλλες ινομυώδεις δομές. Το ορθοκολπικό διάφραγμα μέσω των συνδέσεών του με τους ιερομητρικούς συνδέσμους και με το ιερό σταθεροποιεί το σώμα του περινέου. Το γεγονός αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της κινητικότητας του περινέου στις άτοκες γυναίκες.

### Ο σπλαγγικός στηρικτικός μηχανισμός της πυέλου και οι βασικοί του άξονες

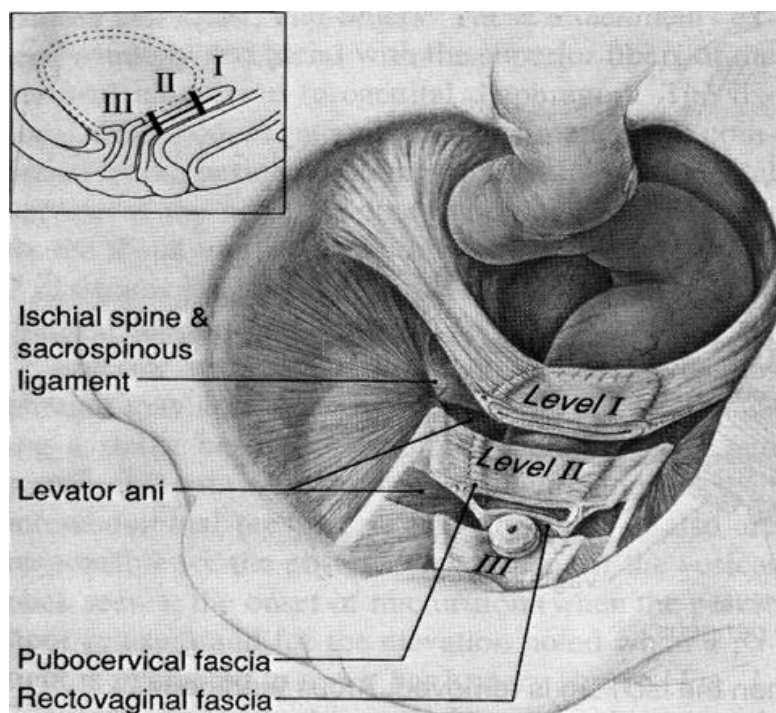
Η ουροδόχος κύστη, ο κόλπος και το ορθό σταθεροποιούνται εντός της πυέλου και μέσω του σπλαγγικού συνδετικού ιστού που συνθέτει τους συνδέσμους και τις περιτονίες που επιτρέπουν σε αυτά τα όργανα την εκτέλεση των διαφόρων λειτουργιών τους, όπως η αποθήκευση, η διατασιμότητα και η κένωση του περιεχομένου τους. Η διατήρηση της σταθερής τους ανατομικής θέσης επιτυγχάνεται με την συμβολή τριών βασικών αξόνων<sup>25</sup> (Εικ. 7). Διαταραχές στην στήριξη των πυελικών οργάνων εμφανίζονται κυρίως στην όρθια στάση των ασθενών είτε είναι καθήμενοι είτε στέκονται όρθιοι. Ο συνδετικός ιστός των σπλάγγων αποτελεί την πρώτη ύλη για την δομική στήριξη των πυελικών οργάνων.

Ο πρώτος άξονας στήριξης του κόλπου (DeLancey I)<sup>26</sup> είναι ο «ανώτερος κάθετος άξονας» ο οποίος και εξηγεί το δίκτυο που δημιουργείται από τους ιερομητρικούς και τους εγκάρσιους συνδέσμους. Από τους τελευταίους εκφύονται ίνες συνδετικού ιστού που καταφύονται στην κορυφή του κόλπου, στον τράχηλο και το οπίσθιο και κατώτερο τοίχωμα της μήτρας, έτσι ώστε αυτά τα όργανα να είναι σταθερά τοποθετημένα πάνω από τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού.

Ο δεύτερος άξονας (DeLancey II) είναι «ο οριζόντιος άξονας» και πορεύεται από την ισχιακή άκανθα μέχρι την οπίσθια επιφάνεια του ηβικού οστού. Οι πλάγιοι ή

παρακολπικοί σύνδεσμοι της ουροδόχου κύστης, τα ανώτερα 2/3 του κόλπου και το ορθό συνδέονται με αυτόν τον άξονα.

Τέλος, ο τρίτος άξονας (DeLancey III) ο «κατώτερος κάθετος άξονας» είναι κάθετος στο επίπεδο του ανελκτήρα μυ του ουρογεννητικού και του πρωκτικού τριγώνου και καθορίζει τον κάθετο προσανατολισμό του κατώτερου 1/3 τμήματος του κόλπου, της ουρήθρας και του πρωκτού.



Εικόνα 7. Οι τρεις άξονες κατά De Lancey  
(2002 DeLancey)

### **Ο ανώτερος κάθετος άξονας: ανάρτηση των οργάνων της πυέλου**

Αυτός ο άξονας είναι προσανατολισμένος κάθετα από την ιερολαγόνιο συμβολή μέχρι την ισχιακή άκανθα, πορευόμενος κατά μήκος του μείζονος ισχιακού τρήματος, ακολουθώντας την πορεία των έσω λαγονίων αγγείων. Οι εγκάρσιοι σύνδεσμοι είναι ευρείς δίκην «βεντάλιας» σύνδεσμοι, αποτελούμενοι από ίνες κολλαγόνου, οι οποίοι εμπεριέχουν και καλύπτουν την έσω λαγόνιο αρτηρία και φλέβα μέσα σε στρώματα ινώδους ιστού<sup>20</sup>, τα οποία ενσωματώνονται και δημιουργούν έναν μανδύα. Ο μανδύας αυτός είναι προσανατολισμένος κάθετα και ακολουθεί την πορεία των μητριάων αγγείων μέσα στην ινώδη κάψα του τραχήλου που ονομάζεται περιτραχηλικός δακτύλιος (pericervical ring). Αυτές οι ίνες συνδέονται επίσης με το κατώτερο τμήμα

της μήτρας και το ανώτερο τμήμα του κόλπου και δημιουργούν τους παρακολπικούς χώρους που αντιστοιχούν στους κολπικούς θόλους κατά την γυναικολογική εξέταση. Λόγω της στενής του σχέσης με τα έσω λαγόνια και τα μητριάια αγγεία, οι εγκάρσιοι σύνδεσμοι συχνά αναφέρονται και ως αγγειώδεις δεσμίδες. Οι εγκάρσιοι σύνδεσμοι καθηλώνονται κατά την πορεία τους στην περιτονία των απιοειδών και των έσω θυρειδών μυών όπως και στην τοιχωματική περιτονία του μείζονος ισχιακού τμήματος.

Οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι, τμήμα του ελύτρου των εγκαρσίων, αποτελούν συνδέσμους με πιο πυκνή σύσταση συνδετικού ιστού και εντοπίζονται στο πιο κεντρικό και κατώτερο τμήμα του ελύτρου. Ο καθένας από αυτούς γίνεται πιο παχύς και λεπτός κατά την κατάφυσή του στο οπίσθιο και πλάγιο τμήμα του περιτραχηλιού δακτυλίου<sup>27,28</sup>. Οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι πορεύονται μετά γύρω από το ορθό και σταθεροποιούνται στην προϊερά περιτονία που καλύπτει τον δεύτερο, τον τρίτο και τον τέταρτο ιερό σπόνδυλο.

Οι εγκάρσιοι και οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι δημιουργούν ένα στηρικτικό μηχανισμό για το ανώτερο τμήμα του κόλπου και του τραχήλου, αλλά και του κολπικού θόλου μετά από υστερεκτομία. Με αυτόν τον τρόπο έλκουν τον κόλπο οριζόντια προς το ιερό, αναρτώντας τον κατά αυτόν τον τρόπο πάνω από το πέταλο του ανελκτήρα μυ του πρωκτού. Η κατάφυση των ιερομητρικών και των εγκαρσίων συνδέσμων γίνεται στο επίπεδο των ισχιακών ακάνθων και αποκόλλησή τους από αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη της πρόπτωσης της μήτρας, της πρόπτωσης του κολπικού κολοβώματος μετά από υστερεκτομία αλλά και της εντεροκήλης (πρόπτωση του θόλου του κόλπου).

### **Ο οριζόντιος άξονας: στήριξη στα πλάγια τοιχώματα**

Ο οριζόντιος άξονας στήριξης του κόλπου εξηγεί και τον οριζόντιο προσανατολισμό της ουροδόχου κύστης, του ανώτερου τμήματος του κόλπου και του ορθού. Τα δύο πέταλα της περιτονίας που συντελούν στον οριζόντιο αυτό προσανατολισμό είναι η ηβοτραχηλική περιτονία και το ορθοκολπικό διάφραγμα. Παρουσιάζουν τραπεζοειδές σχήμα και είναι παράλληλα το ένα προς το άλλο, με τον κόλπο να εντοπίζεται ανάμεσά τους. Η ανατομική προέλευση όμως των δύο αυτών δομών διαφέρει. Ο οριζόντιος άξονας μπορεί επίσης να εξηγήσει και την στήριξη του πρόσθιου και του οπίσθιου κολπικού τοιχώματος που αποτρέπουν την εμφάνιση της κυστεοκήλης και

της ορθοκλήλης αντίστοιχα. Σύμφωνα λοιπόν με αυτόν τον άξονα, η ηβοτραχηλική περιτονία και το ορθοκολπικό διάφραγμα προσφύονται στα πλάγια τοιχώματα της πυέλου κατά την λευκή γραμμή στο **τενοντώδες τόξο της πυελικής περιτονίας (Arcus Tendineus Fascia Pelvis-ATFP)**.

Η **ηβοτραχηλική περιτονία**, γνωστή και ως το ινομυώδες περίβλημα του κολπικού τοιχώματος, αποτελεί πάχυνση της σπλαχνικής περιτονίας του πρόσθιου τμήματος του κολπικού τοιχώματος<sup>29</sup>. Σε έκαστη πλευρά η ηβοτραχηλική περιτονία προσφύεται στην λευκή γραμμή της περιτονίας μέσω ενός διαφράγματος 1-2 εκ. που ονομάζεται **ενδοπυελική περιτονία(fascia endopelvina)** και πορεύεται από το τόξο του ηβικού οστού μέχρι την ισχιακή άκανθα. Τέλος, όσον αφορά στον κόλπο, η ηβοτραχηλική περιτονία συνέχεται και ενσωματώνεται με το κολπικό επιθήλιο<sup>30</sup>, αποτελώντας παράλληλα ένα ανατομικό πλάτωμα επάνω στο οποίο εντοπίζεται η ουροδόχος κύστη.

Η ηβοτραχηλική περιτονία μαζί με τους συνδέσμους της στα πλάγια πυελικά τοιχώματα, όταν δεν παρουσιάζουν διαταραχές στην δομή τους, αποτρέπουν την εμφάνιση κυστεοκλήλης, που αποτελεί πρόπτωση του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος. Το ίδιο σημαντικό για την αποφυγή της κυστεοκλήλης είναι και η σύνδεση της ηβοτραχηλικής περιτονίας με τον περιτραχηλικό δακτύλιο και κατ' επέκταση με το δίκτυο που σχηματίζουν οι ιερομητρικοί και οι εγκάρσιοι σύνδεσμοι. Οι σχέσεις αυτές της ηβοτραχηλικής περιτονίας τοποθετούν και προσανατολίζουν τον κόλπο οριζόντια σε σχέση με το πέταλο του ανεγκτήρα μυός του πρωκτού.

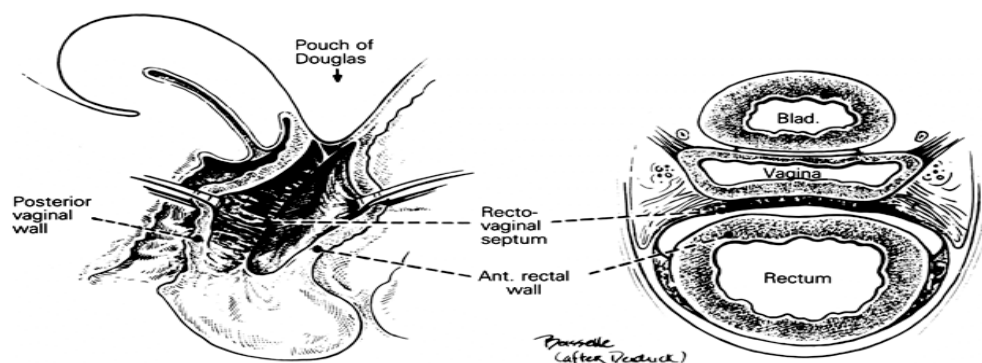
Το κατώτερο τμήμα της πορεύεται κάτω από την ουρήθρα και προσφύεται στο κατώτερο 1/3 τμήμα αυτής και στην περινεϊκή μεμβράνη, ενώ καταδύσεις της γύρω από την ουρήθρα καταφύονται στο ηβικό οστόν σταθεροποιώντας με αυτόν τον τρόπο την τελευταία. Οι καταδύσεις αυτές ονομάζονται **ηβοουρηθρικοί** σύνδεσμοι και παίζουν ρόλο στην διατήρηση της εγκράτειας των ούρων στο επίπεδο της μέσης ουρήθρας.

Επιπροσθέτως, η ηβοτραχηλική περιτονία λειτουργεί και σαν ένα στήριγμα δίκτην «αιώρας» κάτω από την ουρηθροκυστική συμβολή αποτελώντας έναν ακόμη μηχανισμό διασφάλισης της εγκράτειας ούρων<sup>31</sup>. Η πτυχές που εμφανίζονται στο κολπικό επιθήλιο είναι αποτέλεσμα της κατάφυσης της ηβοτραχηλικής περιτονίας στην fascia endopelvina που με την σειρά της καταφύεται στην λευκή γραμμή της περιτονίας σε έκαστη πλευρά.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ηβοτραχηλική περιτονία ενσωματώνεται με την σπλαχνική περιτονία του περιτραχηλικού δακτυλίου. Ο δακτύλιος αυτός συμβάλλει στην συνέχεια του στηρικτικού μηχανισμού της πυέλου, τόσο στο επίπεδο του ανώτερου άξονα με το δίκτυο των ιερομητρικών και των εγκαρσίων συνδέσμων, όσο και στον οριζόντιο άξονα με την ηβοτραχηλική περιτονία και το ορθοκολπικό διάφραγμα. Η μετάβαση τέλος από τους συνδέσμους του κάθετου άξονα σε αυτούς του οριζόντιου άξονα γίνεται στο επίπεδο του περιτραχηλικού δακτυλίου, ο οποίος εντοπίζεται στο ύψος των ισχιακών ακάνθων.

Το **ορθοκολπικό διάφραγμα** (γνωστό και ως ορθοκολπική περιτονία) αποτελεί το οριζόντιο ανατομικό πλάτωμα του σπλαχνικού συνδετικού ιστού ανάμεσα στον κόλπο και το ορθό<sup>32</sup>. Η περιτονία αυτή δεν αποτελεί πάχυνση συνδετικού περιβλήματος, αλλά ξεχωριστή ανατομική δομή προερχόμενη από την συνένωση των δύο περιτοναϊκών πετάλων που τροποποιήθηκαν ιστολογικά. Κατά την ανάπτυξη του θήλεος εμβρύου, το τμήμα του περιτοναίου και το σώμα του περινέου ενσωματώνονται, δημιουργώντας κατ' αυτόν τον τρόπο ένα ελαστικό έλυτρο που θα αποτελέσει το ορθοκολπικό διάφραγμα. Η κατάφυση αυτού προς τα κάτω γίνεται πάνω στην κορυφή του σώματος του περινέου, πλάγια στην σπλαχνική περιτονία των λαγονοκοκκυγικών μυών και προς τα πίσω στο cul de sac του περιτοναίου και τους ιερομητρικούς συνδέσμους που ενσωματώνονται στον περιτραχηλικό δακτύλιο (Εικ.8).

Το ορθοκολπικό διάφραγμα παρουσιάζει οριζόντιο προσανατολισμό σε όρθια στάση και συνεπώς είναι παράλληλο με το πλάτωμα της ηβοτραχηλικής περιτονίας που υποστηρίζει την ουροδόχο κύστη. Πορεύεται ανάμεσα στα ινώδη περιβλήματα της περιτονίας του κόλπου και του ορθού και όταν είναι δομικά άθικτο, συμβάλλει στην αποφυγή δημιουργίας ορθοκήλης ή πρόπτωσης του οπίσθιου κολπικού τοιχώματος. Συν τοις άλλοις, συμβάλλει στην ανάρτηση του σώματος του περινέου από το ιερό μέσω των συνδέσμων του με τους ιερομητρικούς συνδέσμους.



Εικόνα 8. Το ορθοκολπικό διάφραγμα  
(glowm.com-Global Library for Women's Medicine)

Το ανώτερο μισό του ορθοκολπικού διαφράγματος καταφύεται πλάγια στην περιτονία των λαγονοκοκκυγικών μυών, μέσω της fascia endopelvina. Κατά την πορεία του προς το σώμα του περινέου και στο μέσο περίπου του κόλπου καταφύεται επίσης σε μια πάχυνση της περιτονίας των λαγονοκοκκυγικών μυών που ονομάζεται **τενοντώδες τόξο της ορθοκολπικής περιτονίας**<sup>23</sup>, καταλήγοντας έτσι στην κορυφή του σώματος του περινέου. Αυτός ο σύνδεσμος είναι υπεύθυνος για την δημιουργία των πτυχών που σχηματίζονται στο πρόσθιο και πλάγιο τοίχωμα του κόλπου κατά το πρόσθιο τμήμα του.

### **Κατώτερος κάθετος άξονας: ενσωμάτωση**

Ο κατώτερος κάθετος άξονας συμβάλλει στον προσανατολισμό της ουρήθρας, του κατώτερου 1/3 του κόλπου και του πρωκτού. Ο άξονας αυτός πορεύεται κάθετα από το ουρογεννητικό και πρωκτικό όγκωμα του ανελκτήρα μυός του πρωκτού και του περινέου, συμπεριλαμβάνοντας και το ουρογεννητικό και το πρωκτικό τρίγωνο. Ο ανελκτήρας του πρωκτού είναι υπεύθυνος για τον κάθετο προσανατολισμό του κατώτερου 1/3 τμήματος του κόλπου, για την γωνία 90° της ορθοπρωκτικής συμβολής (ηβοορθικός μυς) και τον σύνδεσμο δίκην «αιώρας» από την ηβοτραχηλική περιτονία στην ουρηθροκυστική συμβολή. Στο εν τω βάθει τμήμα του ουρογεννητικού τριγώνου εντοπίζονται οι ηβοτραχηλικοί σύνδεσμοι, ακριβώς επάνω από την περινεϊκή μεμβράνη. Το σώμα του περινέου είναι επίσης υπεύθυνο για την σύγκλιση της εισόδου του κόλπου, ενώ το πρωκτικό τρίγωνο του περινέου συμβάλλει στην ομαλή λειτουργία του πρωκτού. Ο κατώτερος κάθετος άξονας σχηματίζεται από την σύνδεση και την ενσωμάτωση της κάψας της σπλαχνικής περιτονίας γύρω από την

ουρήθρα, το κατώτερο 1/3 του κόλπου (ίνες του Luschka) και του πρωκτού με την περιτονία των ηβοκοκκυγικών και ηβοορθικών μυών και με το σώμα του περινέου και την περινεϊκή μεμβράνη.

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η συνέχεια της πυελικής περιτονίας εξαρτάται κυρίως από δύο ανατομικές δομές: τον περιτραχηλικό δακτύλιο που βρίσκεται στο ύψος των ισχιακών ακάνθων και του σώματος του περινέου που βρίσκεται ανάμεσα στην είσοδο του κόλπου και τον πρωκτό. Ο σπλαχνικός συνδετικός ιστός των εγκαρσίων και των ιερομητρικών συνδέσμων καταφύεται στο οπίσθιο και τα πλάγια τμήματα του τραχήλου, ενώ από τον οριζόντιο άξονα η ηβοτραχηλική περιτονία στο πρόσθιο τμήμα του τραχήλου. Το ορθοκολπικό διάφραγμα συνδέεται επίσης στο οπίσθιο τμήμα του με τον τράχηλο μέσω των συνδέσμων του με τους ιερομητρικούς συνδέσμους. Η δημιουργία του περιτραχηλικού δακτυλίου από την ενδοπυελική περιτονία εξασφαλίζει τη συνέχεια αλλά και την αλληλοεξάρτηση ανάμεσα στους συνδέσμους και το δίκτυο του συνδετικού ιστού του ανώτερου κάθετου και του οριζόντιου άξονα. Συνεπώς είναι κατανοητό πως είναι αναγκαία η ανακατασκευή του μετά από κοιλιακή υστερεκτομία ή κολπικές επεμβάσεις προκειμένου να μην διαταράσσεται η ομαλή λειτουργία αλλά και η στήριξη της κορυφής αλλά και του ανώτερου και οπισθίου κολπικού τοιχώματος.

Το σώμα του περινέου είναι η βασική ανατομική δομή για την στήριξη του ουρογεννητικού και του πρωκτικού τριγώνου του περινέου. Το ουρογεννητικό τρίγωνο συμβάλλει και στην υποστήριξη τόσο του επιφανειακού όσο και του εν τω βάθει διαμερίσματός του που περιέχουν τα στηρικτικά στοιχεία του κόλπου και του περιφερικού τμήματος της ουρήθρας. Στο σώμα του περινέου επικοινωνούν οι σύνδεσμοι του οριζόντιου και του κατώτερου κάθετου άξονα. Το ορθοκολπικό διάφραγμα ενσωματώνεται με το σώμα του περινέου, ενώ η ηβοτραχηλική περιτονία συνδέεται με την περινεϊκή μεμβράνη του ουρογεννητικού τριγώνου, το οποίο με την σειρά του συνδέεται με τον κόλπο μέσω του σώματος του περινέου. Η ακεραιότητα του σώματος του περινέου βοηθάει στην διατήρηση της συνέχειας μεταξύ του οριζόντιου και του κατώτερου κάθετου άξονα αλλά και την επάρκεια των πυελικών οργάνων.

Ο στηρικτικός μηχανισμός των πυελικών οργάνων υποστηρίζει ταυτόχρονα όλα τα σπλάχνα της πυέλου αλλά είναι και αρκετά ευέλικτος ώστε να επιτρέπει στο καθένα από αυτά να λειτουργεί ανεξάρτητα από το άλλο. Συνεπώς, απώλεια της

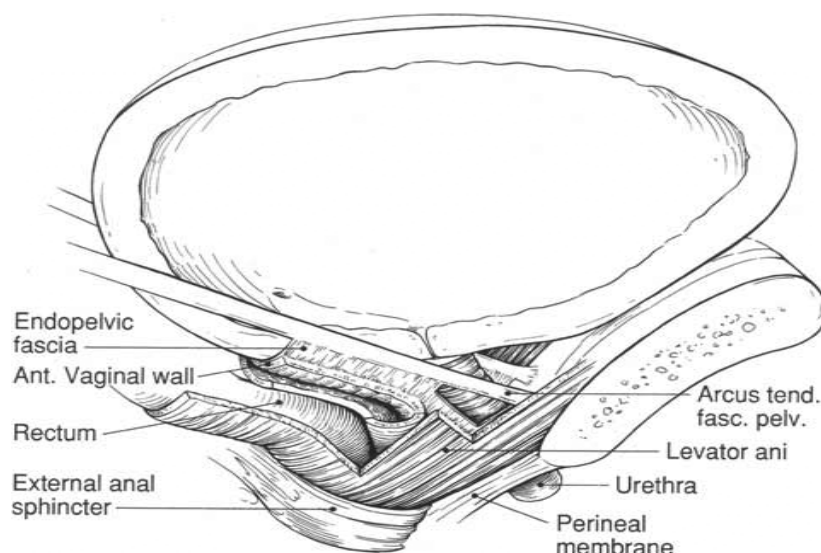


φυσιολογικής αρχιτεκτονικής αυτού του μηχανισμού ή διακοπή της συνέχειάς του είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρίζεται, καθώς μας δίνει την δυνατότητα να προβλέψουμε της διαταραχές του πυελικού εδάφους που μπορεί να προκύψουν.

### **Ο στηρικτικός μηχανισμός της ουρήθρας και του κόλπου**

Η στήριξη του περιφερικού τμήματος της ουρήθρας και του κόλπου είναι άμεσα συνδεδεμένα, καθώς για μεγάλο μέρος της πορείας της η ουρήθρα βρίσκεται σε άμεση επαφή με τον κόλπο. Ο στηρικτικός μηχανισμός του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος και της ουρήθρας αποτελείται από δομές επάνω στις οποίες πορεύονται το εγγύς και το μέσο τμήμα της ουρήθρας<sup>31</sup> και οι οποίες αποτελούνται από το τοίχωμα του κόλπου, την ενδοπυελική περιτονία, τους μύες του ανελκτήρα του πρωκτού και το τενοντώδες τόξο της πυέλου (Εικ. 9).

Η ενδοπυελική περιτονία αποτελείται από ένα πυκνό στρώμα συνδετικού ιστού που περιβάλλει τον κόλπο και τον σταθεροποιεί στο τενοντώδες τόξο το οποίο αποτελείται από δύο σκέλη καθηλωμένο από το ηβικό οστόν μέχρι και την ισχιακή άκανθα στις δύο πλευρές της πυέλου.



Εικόνα 9. Ο στηρικτικός μηχανισμός του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος.  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

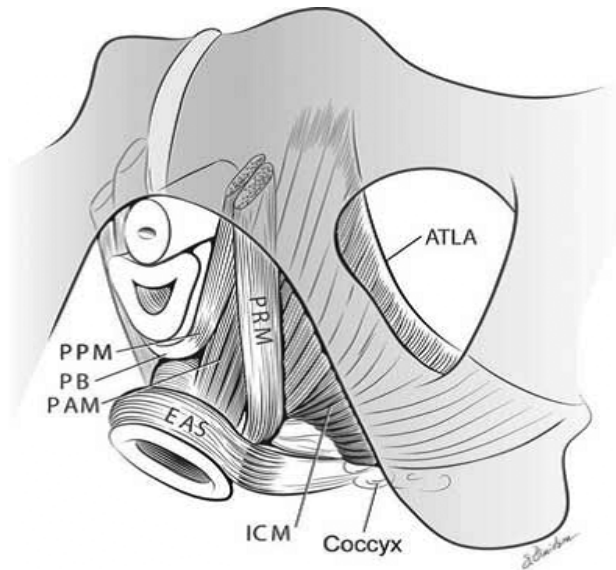
Το τενοντώδες τόξο εντοπίζεται και πορεύεται πλάγια από την ουρήθρα και τον κόλπο και η δράση τους μπορεί να παρομοιαστεί με αυτήν της δοκού συγκράτησης μιας γέφυρας, προσφέροντας σημεία στήριξης στα πλάγια της πυέλου, αναγκαία για

την στήριξη της ουρήθρας και του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Το τενοντώδες τόξο κατά την πορεία του από το ηβικό οστό μέχρι την ισχιακή άκανθα αποκτά τη δομή μιας ευρείας απονευρωτικής περιτονίας η οποία συνεχεται με την ενδοπυελική περιτονία καταλήγοντας στους μύες του ανελκτήρα του πρωκτού (Εικ. 9).

### **Ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού**

Οι μύες του ανελκτήρα του πρωκτού παίζουν σημαντικό ρόλο στην στήριξη των πυελικών οργάνων<sup>33-35</sup>, γεγονός που έχει αναδειχθεί και με την χρήση MRI<sup>36,37</sup>, αλλά και με ιστολογική εξέταση<sup>39</sup> ιστού του πυελικού εδάφους μετά απο τραυματισμό αυτών των μυών<sup>38</sup>. Ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού αποτελείται από τρεις βασικούς κλάδους<sup>39</sup> (Εικ. 10 και 11):

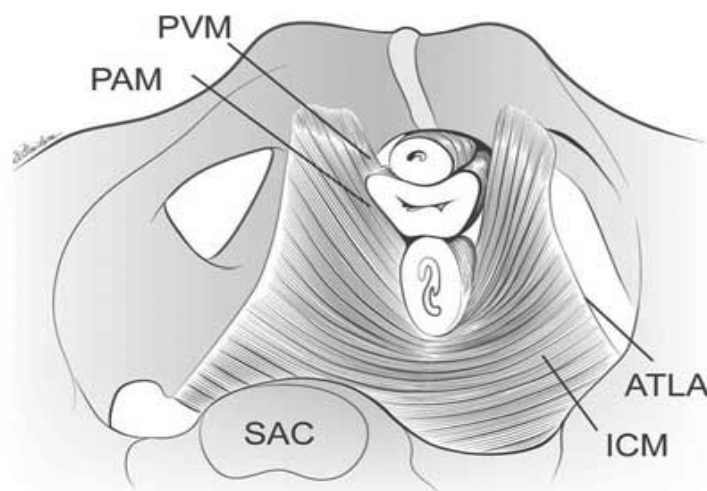
1. Ο πρώτος κλάδος είναι ο **λαγονοκοκυγγικός** που εκτείνεται από την μια πλευρά του πυελικού τοιχώματος μέχρι την άλλη.
2. Ο δεύτερος κλάδος αποτελεί τον **ηβοκοκυγγικό** μυ που με τη σειρά του ξεκινάει από το ηβικό οστόν και καταφύεται στα πυελικά τοιχώματα και το σώμα του περινέου. Ο ηβοκοκυγγικός μυς αποτελείται από τρία τμήματα: τον ηβοπερινεϊκό (κατάφυση στο περινεϊκό σώμα), τον ηβοκολπικό (κατάφυση στο κόλπικο τοίχωμα) και τον ηβοπρωκτικό (κατάφυση στον πρωκτό).
3. Ο τρίτος κλάδος του ανελκτήρα είναι ο **ηβοορθικός** που δημιουργεί ένα στηρικτικό μηχανισμό σαν σφενδόνη, γύρω και πίσω από το ορθό. Ο συνδετικός ιστός στην άνω και κάτω επιφάνεια αυτών των μυών αποτελεί την άνω και κάτω αντίστοιχα περιτονία του ανελκτήρα του πρωκτού.



Εικόνα 10. Ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

Εάν θεωρηθούν οι παραπάνω μύες και η περιτονία αυτών ως ένα, τότε μπορούν να ονομασθούν πυελικό διάφραγμα.

Το άνοιγμα στον ανελκτήρα μυ μέσα από το οποίο πορεύεται ο κόλπος και η ουρήθρα, και στο οποίο εμφανίζεται η πρόπτωση, ονομάζεται **ουρογεννητικό άνοιγμα του ανελκτήρα**. Το ορθό επίσης περνάει μέσα από αυτό το άνοιγμα αλλά καθώς ο ανελκτήρας του πρωκτού καταφύεται απευθείας στον πρωκτό δεν μπορεί να συμπεριληφθεί στο όνομά του. Το ουρογεννητικό άνοιγμα στηρίζεται μπροστά από το ηβικό οστόν και τον ανελκτήρα μυ, και πίσω, από το σώμα του περιναίου και από τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού.



Εικόνα 11. Ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

Η βασική τονική δραστηριότητα που εμφανίζει ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού κρατάει κλειστό το ουρογεννητικό άνοιγμα και συμπιέζει την ουρήθρα, τον κόλπο και το ορθό επάνω στο ηβικό οστόν, το πυελικό έδαφος και τα πυελικά όργανα<sup>40</sup>. Αυτή η συνεχής δραστηριότητα είναι ανάλογη αυτής των στηρικτικών μυών στάσης της σπονδυλικής στήλης και του έξω σφιγκτήρα του πρωκτού, που όπως κλείνει τον πρωκτό έτσι και ο ανελκτήρας κλείνει τον κόλπο.

Επιπροσθέτως, αποτρέπει την εμφάνιση οποιουδήποτε ευένδοτου σημείου στο πυελικό έδαφος μέσω του οποίου μπορεί να εμφανισθεί πρόπτωση. Εκούσια σύσπαση του ανελκτήρα του πρωκτού επαυξάνει και ενδυναμώνει τη σύγκλιση του πρωκτού της ουρήθρας και του κόλπου, ενώ μπορεί να γίνει αντιληπτή με κοιλιακή εξέταση. Η σύσπαση του ισchioσφαγγώδους και του λαγονοκοκκυγικού αυξάνουν μόνο περιφερικά και σε μικρό βαθμό την δύναμη σύγκλισης που έχει δημιουργηθεί από τον ηβοσπλαχνικό και τον ηβοορθικό μυ.

#### **Οι σχέσεις των μυών του πυελικού εδάφους και της ενδοπυελικής περιτονίας**

Οι μύες του ανελκτήρα του πρωκτού προστατεύουν τους στηρικτικούς ιστούς του πυελικού εδάφους από υπερβολικό φόρτο. Οποιοσδήποτε συνδετικός ιστός μπορεί να διαταθεί μετά από άσκηση μιας δύναμης, όπως για παράδειγμα γίνεται στην περίπτωση των αθλητών που εμφανίζουν ιδιαίτερη ευελιξία. Συνεπώς, ο συνδετικός ιστός δύναται να προσαρμόζεται σε υφιστάμενες δυνάμεις όπως άλλωστε συμβαίνει με την περιτονία και τους συνδέσμους της πύελου που βρίσκονται υπό την δύναμη που τους ασκείται από την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης. Συνεχής άσκηση δύναμης θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερδιάταση αυτών, γεγονός όμως που αποτρέπεται από την συνεχή δραστηριότητα των μυών του πυελικού εδάφους<sup>41</sup>, που κλείνουν το ουρογεννητικό άνοιγμα και υποστηρίζουν τα ενδοπυελικά όργανα, αποτρέποντας την συνεχή άσκηση φόρτου.

Η αλληλεπίδραση μεταξύ των μυών του πυελικού εδάφους και των πυελικών συνδέσμων είναι πολύ σημαντική για την αποτελεσματικότητα του στηρικτικού μηχανισμού. Όσο ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού συσπάται και διατηρεί κλειστό το ουρογεννητικό άνοιγμα, τόσο οι σύνδεσμοι και η περιτονία υφίστανται μικρότερες δυνάμεις και υποστηρίζουν πιο αποτελεσματικά τα πυελικά όργανα. Η περιτονία δε, εκτός των άλλων, σταθεροποιεί τα πυελικά όργανα στην φυσιολογικά ανατομική τους θέση πάνω από τον ανελκτήρα του πρωκτού. Όταν οι μύες του πυελικού εδάφους

βρίσκονται σε χάλαση ή έχουν καταστραφεί, το πυελικό έδαφος διατείνεται και ο κόλπος βρίσκεται ανάμεσα σε δύο δυνάμεις: την υψηλή ενδοκοιλιακή πίεση και την χαμηλή ατμοσφαιρική. Σε αυτή την περίπτωση η στήριξη του κόλπου γίνεται μέσω των συνδέσμων του οι οποίοι αν και μπορούν να δέχονται τον φόρτο αυτό για μεγάλο διάστημα, τελικά θα εκταθούν πέραν των ορίων τους οπότε και θα προκύψει η πρόπτωση των ενδοπυελικών οργάνων<sup>42</sup>.

Η κατάφυση του ανελκτήρα μυός του πρωκτού στο σώμα του περιναίου είναι ιδιαίτερα σημαντική. Τραυματισμοί σε αυτό το σημείο, ιδιαίτερα κατά την διάρκεια του τοκετού, έχουν σαν αποτέλεσμα μη αντιστρεπτή βλάβη στο πυελικό έδαφος. Τέτοιες βλάβες είναι δυνατόν να καταδειχθούν με την βοήθεια της MRI. Παρατηρήθηκε εκτός των άλλων ότι περίπου 20% του συνόλου των άτοκων γυναικών παρουσιάζει σε MRI απεικόνιση βλάβη στον ανελκτήρα μυ<sup>43</sup>. Ο ακριβής μηχανισμός τραύματος δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί, αν και φαίνεται ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα επανεμφάνισης πρόπτωσης, μετά από αρχική χειρουργική θεραπεία. Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί ότι άτομα με τέτοια ελλείμματα παρουσιάζουν και ακράτεια ούρων<sup>43</sup>. Γενικά πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη μας, όσον αφορά στην αντιμετώπιση πυελικής δυσλειτουργίας, ότι ασθενείς των οποίων οι πυελικοί μύες δεν λειτουργούν σωστά δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά.

### **Κλινική σημασία της λειτουργικής ανατομικής του ανελκτήρα μυός του πρωκτού**

Η εκγύμναση των μυών του πυελικού εδάφους έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να είναι αποτελεσματική στην ύφεση των συμπτωμάτων της ακράτειας των ούρων σε πολλές αλλά όχι σε όλες τις ασθενείς<sup>44</sup>. Είναι εύκολο να παρατηρήσουμε απώλεια ούρων σε τέτοιες ασθενείς εάν τους ζητηθεί να βήξουν με γεμάτη την ουροδόχο κύστη τους<sup>45</sup>. Εάν οι πυελικοί μύες έχουν επαρκή νεύρωση και φυσιολογική κατάφυση στην ενδοπυελική περιτονία, τότε μπορούν να περιορίσουν αυτή την απώλεια ούρων<sup>46</sup>. Προκειμένου να το πετύχουν αυτό, πρέπει να εκπαιδευτούν στο πότε πρέπει να προκαλούν εκούσια σύσπαση στους πυελικούς μύες. Σε περίπτωση που οι μύες δεν διαθέτουν επαρκή νεύρωση μετά από τραυματισμό των νεύρων, μπορεί να είναι αδύνατη η επανεκπαίδευση των μυών και συνεπώς και η αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου. Θα πρέπει λοιπόν οι εν λόγω ασθενείς να μάθουν να χρησιμοποιούν τους εναπομείναντες λειτουργώντας μύες για να περιορίσουν την ακράτεια. Η

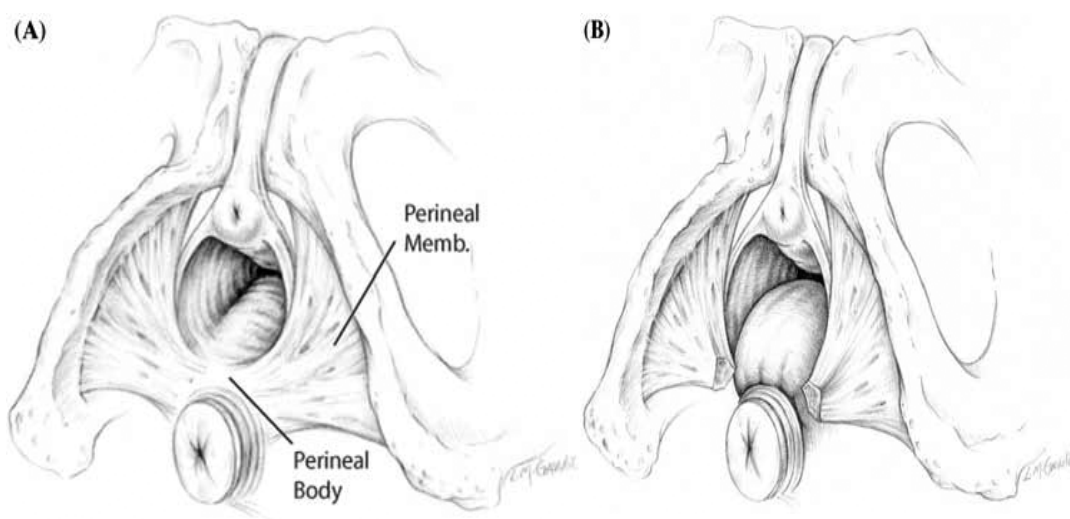
εκπαίδευσή τους στοχεύει στην αναγνώριση της κατάλληλης στιγμής που πρέπει να χρησιμοποιηθούν οι φυσιολογικοί μύες όπως και στην εκγύμναση και ισχυροποίηση αυτών.

Στις περιπτώσεις αυτές που εμφανίζεται πλήρης αποκόλληση των πυελικών μυών από την περιτονία, τότε παρά την ικανότητα των μυών αυτών να συσπώνται φυσιολογικά, και πάλι δεν δύνανται να διατηρήσουν την ουρήθρα σε σωστή θέση κατά την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, οπότε και παρατηρείται απώλεια ούρων.

### Το οπίσθιο κολπικό τοίχωμα σε σχέση με την εμφάνιση ορθοκήλης

Το οπισθοκολπικό τοίχωμα στηρίζεται από συνδέσμους μεταξύ του κόλπου, των οστών της πυέλου και των μυών του ανελκτήρα του πρωκτού<sup>47</sup>. Το κατώτερο 1/3 του κόλπου ενσωματώνεται με το σώμα του περιναίου (Εικ. 12 Α και Β).

Στο σώμα του περιναίου καταφύονται οι περινεϊκές μεμβράνες προερχόμενες από έκαστη πλευρά της πυέλου, αποτρέποντας έτσι την πρόπτωση του ορθού σε αυτή την περιοχή.



Εικόνα 12. Κόλπος και περίνεο  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

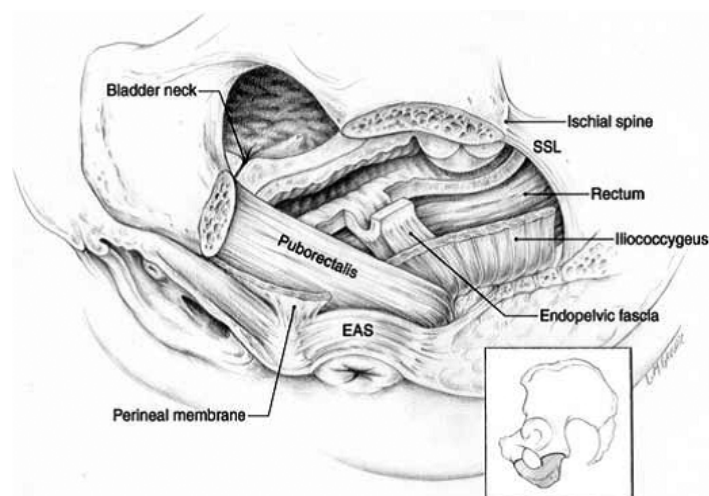
Εάν οι ίνες που συνδέουν την μια με την άλλη πλευρά υποστούν ρήξη τότε μπορεί να εμφανισθεί η πρόπτωση του ορθού μέσα από το οπίσθιο κολπικό τοίχωμα (Εικ. 13).



Εικόνα 13. Ορθοκήλη  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

Το μέσο τμήμα του κόλπου συνδέεται με τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού μέσω στοιβάδων της ενδοπυελικής περιονίας, αποτρέποντας την μετατόπιση του κόλπου σε απότομη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης (Εικ. 14). Τα πιο κεντρικά τμήματα αυτών των στοιβάδων είναι γνωστά και ως ορθικές κολώνες. Το άνω 1/3 του κολπικού τοιχώματος συνδέεται πλάγια και ραχιαία με τους εγκάρσιους και το κολπικό τμήμα των ιερομητρικών συνδέσμων.

Σε αυτό το σημείο του κόλπου δεν υπάρχουν πρόσθια και οπίσθια στηρίγματα συνδετικού ιστού οπότε επί αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης η σχέση του κόλπου με τον ανελκτήρα μυ είναι η μοναδική που αποτρέπει την κάθοδο του κολπικού τοιχώματος.



Εικόνα 14. Ανατομικές σχέσεις κόλπου και ανελκτήρα πρωκτού  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

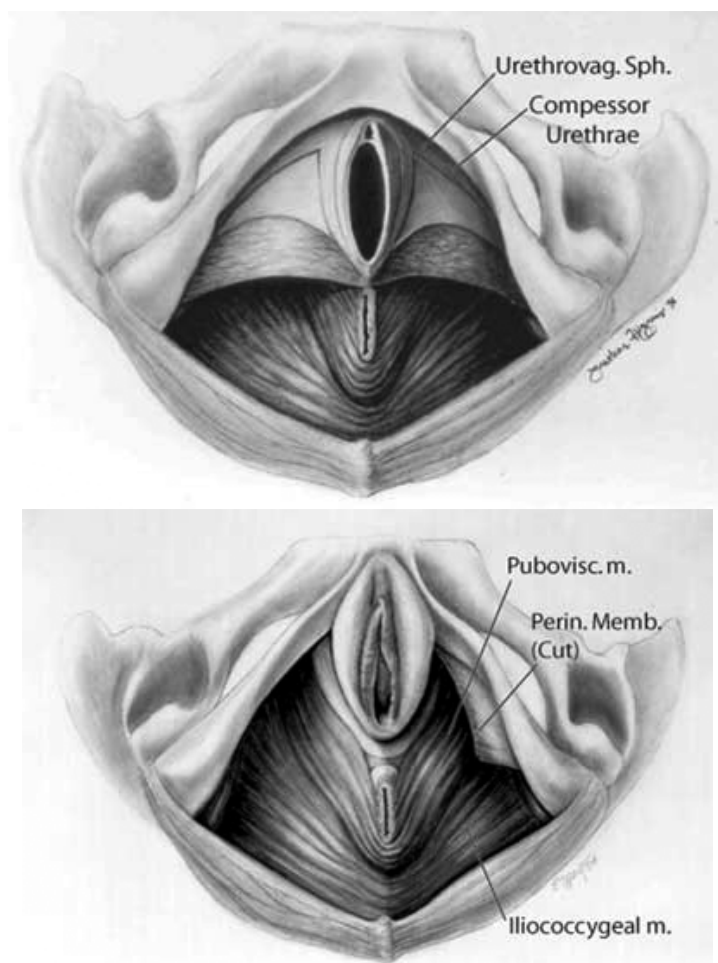
Το ανώτερο τμήμα του οπισθίου κολπικού τοιχώματος απλά αναρτάται μέσω όλων των υπόλοιπων συνδέσμων και κάθοδος αυτού του τμήματος συχνά σχετίζεται με την κλινική εμφάνιση της πρόπτωσης της κορυφής του κόλπου ή της μήτρας.

Οι πλάγιες συνδέσεις του μέσου τμήματος του κόλπου αποτρέπουν την κάθοδο του και την εμφάνιση πρόπτωσης αυτού (Εικ. 15), ενώ οι πολλαπλές συνδέσεις του σώματος του περινέου με τον ανελκτήρα μυ του πρωκτού και τα πλάγια τοιχώματα της πυέλου (Εικ. 16) αποτρέπουν την οπίσθια πρόπτωση μέσα από το ουρογεννητικό άνοιγμα. Διαταραχές του σώματος του περινέου συμβαίνουν πολύ συχνά κατά τον φυσιολογικό τοκετό και αποτελούν τον πιο συχνό τύπο διαταραχής στήριξης του οπισθίου κολπικού τοιχώματος.



Εικόνα 15. Ορθοκήλη με καλή στήριξη περινέου  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)





Εικόνα 16. Ανεκκτήρας μυς του πρωκτού και περινεϊκή μεμβράνη  
(Functional Anatomy of the Female Pelvic Floor J.A.ASHTON-MILLER AND J.O.L. DELANCEY)

### Ο κόλπος

Τόσο οι πόροι του Muller όσο και ο ουρογεννητικός κόλπος συμβάλλουν στη δημιουργία του κόλπου. Οι πόροι του Muller περί την 37<sup>η</sup> ημέρα κύησης εμφανίζονται σαν δύο χοανοειδή ανοίγματα του επιθηλίου της μεσονεφρικής ακρολοφίας. Αναπτύσσονται υπό την μορφή σωλήνων διατεταγμένων παράλληλα μεταξύ τους που φτάνουν μέχρι και τον ουρογεννητικό κόλπο. Την 54<sup>η</sup> ημέρα μετά την σύλληψη τα ουραία τμήματά τους ενώνονται δημιουργώντας ένα μητροκολπικό κανάλι, το οποίο επενδύεται από απλό κυλινδρικό επιθήλιο. Το τελευταίο ακολουθεί μια κατά μήκος ουραία ανάπτυξη μέχρι την 66<sup>η</sup> ημέρα κύησης, μετά την οποία παρατηρείται μετατροπή του κυλινδρικού σε πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο από το ουραίο τμήμα του καναλιού μέχρι το έξω τραχηλικό στόμιο. Το φαινόμενο αυτό είναι αποτέλεσμα μετανάστευσης πλακωδών κυττάρων από τον ουρογεννητικό κόλπο και

όχι πλακώδους μεταπλασίας του αρχέγονου επιθηλίου των πόρων του Muller. Η αύξηση του αριθμού των στρωμάτων του πλακώδους επιθηλίου προοδευτικά αποφράσει το ουραίο τμήμα του καναλιού, οδηγώντας στον σχηματισμό του κολπικού πετάλου. Το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του κόλπου και του εξωτραχήλου ωριμάζουν κατά την 16<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης, εμφανίζοντας μεγαλύτερο πάχος και μεγάλη περιεκτικότητα σε γλυκογόνο. Ακολουθεί μια διαδικασία αποφολίδωσης του κολπικού πετάλου, που οδηγεί στην δημιουργία ενός αυλού εντός αυτού, που ουσιαστικά θα αποτελέσει τον αυλό του κόλπου. Η ολοκλήρωση της ανάπτυξης του κόλπου λαμβάνει χώρα από την 18<sup>η</sup> μέχρι την 20<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης.

### Ανατομία

Ο κόλπος αποτελεί μια κυλινδρική δομή που εντοπίζεται στη μέση γραμμή και εκτείνεται από το αιδοίο μέχρι το έξω τραχηλικό στόμιο. Βρίσκεται πίσω από την ουροδόχο κύστη και μπροστά από το ορθό και ο άξονάς του σχηματίζει γωνία περίπου 90° σε σχέση με αυτόν της μήτρας. Στις ενήλικες έχει μήκος περίπου 9 εκ. Τόσο το μήκος του όσο και το διαμέτρημά του δεν σχετίζονται με την σεξουαλική δραστηριότητα της γυναίκας αλλά ούτε και με τα συμπτώματα της δυσπαρεύνιας. Το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα του κόλπου εφάπτονται με εξαίρεση το (κεφαλικό) ανώτερο τμήμα αυτού που περιβάλλει τον εξωτράχηλο. Αυτό το τμήμα σχηματίζει με τον τράχηλο της μήτρας δύο θόλους, τον πρόσθιο και τον μεγαλύτερο σε μέγεθος οπίσθιο, οι οποίοι και εμφανίζουν μεγάλη ελαστικότητα. Αντίθετα, το πρόσθιο και το οπίσθιο τοίχωμα είναι πιο άκαμπτα, προσδίδοντας στον κόλπο ένα σχήμα Η σε κάθετες τομές.

Ο κόλπος έρχεται σε επαφή με τον τράχηλο, τη βάση της ουροδόχου κύστεως και την ουρήθρα. Το εγγύς τμήμα της ουρήθρας διαχωρίζεται από τον κόλπο με χαλαρό συνδετικό ιστό και εισέρχεται στο τοίχωμα κατά το ανώτερο τμήμα αυτού, αφού ενώνονται οι περιτονίες των δύο σε ένα πιο παχύ μονήρες στρώμα. Το ανώτερο τμήμα του κόλπου στην πίσω επιφάνειά του καλύπτεται από περιτόναιο σχηματίζοντας έτσι το πρόσθιο τμήμα του κολπώματος του Δουγλάσιου χώρου. Το ορθοκολπικό διάφραγμα ενώνει τον έξω χιτώνα (adventitia) του μέσου τμήματος του κόλπου με το ορθό, ενώ το σώμα του περινέου και οι μύες του ορθού και του πρωκτού διαχωρίζουν το κατώτερο τμήμα του από τον αυλό του πρωκτού. Πλαγίως οι ουρητήρες αφού διασχίσουν την πύελο και πορευθούν κάτω από τα μητριάια

αγγεία εντοπίζονται πλάγια από τους κοιλικούς θόλους. Οι ανελκτήρες μύες του πρωκτού και οι βοβλοσηραγγώδεις μύες περιβάλλουν μερικώς τον κόλπο ο οποίος τελικά καταλήγει στο στόμιο του κόλπου.

Η παροχή του αίματος στον κόλπο γίνεται κυρίως από κλάδους της έσω λαγονίου αρτηρίας όπως η μητριά, η κοιλική, η μέση ορθική και η έσω αιδοϊκή. Εκτεταμένες αναστομώσεις παρέχουν εναλλακτικές οδούς ροής αίματος, μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες ισχαιμίας. Ένα σύνθετο δίκτυο από φλέβες περικυκλώνει τον κόλπο και ενώνεται με τα μητριά, αιδοϊκά και ορθικά φλεβικά πλέγματα τα οποία παροχετεύουν το αίμα στην έσω λαγόνιο φλέβα.

Τα λεμφαγγεία του εγγύς πρόσθιου τμήματος του κόλπου και του θόλου αυτού συναντούν αυτά του τραχήλου της μήτρας και παροχετεύουν την λέμφο στα έξω λαγόνια λεμφαγγεία. Το οπίσθιο τμήμα του κόλπου παροχετεύει την λέμφο στους κάτω γλουτιαίους, στους ιερούς και στους ορθοπρωκτικούς λεμφαδένες, ενώ το περιφερικό του τμήμα στους μηριαίους λεμφαδένες. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε ότι λόγω των πολυάριθμων αναστομώσεων των λεμφαγγείων, οποιοσδήποτε πυελικός, ορθοπρωκτικός ή μηριαίος λεμφαδένας μπορεί να σχετίζεται με την παροχέτευση της λέμφου του κόλπου.

Η νεύρωση γίνεται κυρίως από το άνω υπογάστριο πλέγμα του αυτόνομου νευρικού, το οποίο μαζί με κλάδους από το 2<sup>ο</sup> μέχρι το 5<sup>ο</sup> ιερό νεύρο δημιουργεί τα πυελικά πλέγματα.

### **Ιστολογία και Φυσιολογία**

Τα τοιχώματα του κόλπου αποτελούνται από τρία στρώματα: τον βλεννογόνο, το μυϊκό τοίχωμα και τον έξω χιτώνα (adventitia). Ο κοιλικός βλεννογόνος εμφανίζει πτυχές, των οποίων το πάχος κυμαίνεται μεταξύ 2-5 χιλ. και το οποίο μεταβάλλεται ανάλογα με το τμήμα του κοιλικού τοιχώματος και την φάση του καταμήνιου κύκλου. Ο βλεννογόνος αποτελείται από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο μη κερατινοποιημένο και πλούσιο σε γλυκογόνο. Το επιθήλιο διαχωρίζεται σε τέσσερις στιβάδες: την **βασική**, την **παραβασική**, την **ενδιάμεση** και την **επιφανειακή**.

Η βασική στιβάδα αποτελείται από ένα στίχο κυλινδρικών κυττάρων των οποίων ο άξονας είναι κάθετος προς την βασική μεμβράνη. Τα κύτταρα διαθέτουν ομοιόμορφα υπερχρωματικούς, ωοειδείς πυρήνες οι οποίοι περιβάλλονται από σχετικά μικρή

ποσότητα κυτταροπλάσματος, με αποτέλεσμα να προκύπτει ένας υψηλός δείκτης πυρήνα/κυτταροπλάσματος.

Η παραβασική στιβάδα αποτελείται από 2 με 5 στίχους κυβοειδών κυττάρων με κεντρικά εντοπιζόμενο, στρογγυλό πυρήνα επίσης ομοιόμορφα υπερχρωματικό. Οι κυτταρικές μιτώσεις συνήθως περιορίζονται στην βασική και την παραβασική στιβάδα.

Η ενδιάμεση και η επιφανειακή στιβάδα παρουσιάζουν κυμαινόμενο πάχος. Στην ενδιάμεση εμφανίζονται κύτταρα με πεπλατυσμένο κυτταρόπλασμα και ωοειδείς πυρήνες που περιέχουν διάσπαρτα χρωματίνη. Ο άξονας τόσο του κυτταροπλάσματος όσο και του πυρήνα είναι παράλληλος με την υποκείμενη στιβάδα. Στην επιφανειακή στιβάδα τέλος παρατηρούνται κύτταρα με πυκνούς, στρογγυλούς και υπερχρωματικούς πυρήνες και άφθονο κυτταρόπλασμα προσανατολισμένα όπως και τα κύτταρα της ενδιάμεσης στιβάδας.

Διάφορες ποσότητες γλυκογόνου περιέχονται στην ενδιάμεση και την επιφανειακή στιβάδα. Το γλυκογόνο εντοπίζεται αρχικά γύρω από τους πυρήνες στα κύτταρα της ενδιάμεσης στιβάδας δημιουργώντας μια εικόνα παρόμοια με αυτή των κοιλοκυττάρων, από τα οποία και πρέπει να διαχωρίζονται. Σε αυτό βοηθάει η ανωμαλία που παρατηρείται στην πυρηνική μεμβράνη των κοιλοκυττάρων, αλλά και η εντόπιση των φυσιολογικών κυττάρων στην ενδιάμεση και όχι στην επιφανειακή στιβάδα. Εκτός των άλλων, μελανοκύτταρα έχουν βρεθεί στην βασική στιβάδα σε 3% των γυναικών αποτελώντας φυσιολογικό εύρημα αυτού του στρώματος. Η βασική μεμβράνη (ίδιος υμένας - lamina propria) που εντοπίζεται κάτω από το πλακώδες επιθήλιο αποτελείται από ένα χαλαρό αγγειοϊνώδες στρώμα με ελαστικές ίνες και νεύρα, τμήμα του οποίου εκτείνεται από τον ενδοτράχηλο μέχρι τον κόλπο και περιέχει άτυπα πολυγωνικά ή και αστεροειδή κύτταρα, πολυπύρηνα ή με πολυλοβωτούς πυρήνες και λίγο κυτταρόπλασμα.

Ο **μυϊκός χιτώνας** εμφανίζει λείες μυϊκές ίνες σε δύο στρώματα, ένα εξωτερικό επίμηκες και ένα εσωτερικό κυκλωτές. Μερικές από τις εξωτερικές ίνες συμμετέχουν στον σχηματισμό των εγκάρσιων συνδέσμων (σύνδεσμοι του Mackenrodt) της μήτρας, ενώ παράλληλα μυϊκές ίνες από τους βολβοσυραγωγώδεις μύες συγκλίνουν προς το κατώτερο τμήμα του κόλπου σχηματίζοντας έναν σφιγκτήρα πέριξ αυτού.

Ο **έξω χιτώνας** αποτελεί ένα λεπτό στρώμα συμπαγούς συνδετικού ιστού που καταλήγει και ενώνεται με τον χαλαρό συνδετικό ιστό της πυέλου, όπου πορεύονται λεμφαγγεία, νεύρα και νευρικά πλέγματα.

Τα **πλακώδη κύτταρα** περιέχουν ενδοκυττάριους υποδοχείς, οι οποίοι αποτελούν στόχο για την **δράση των στεροειδών** του φύλου. Όπως προαναφέρθηκε, το πάχος του επιθηλίου εμφανίζει **διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου**. Κατά την διάρκεια της **παραγωγικής** φάσης το επιθήλιο πολλαπλασιάζεται και ωριμάζει υπό την επίδραση των οιστρογόνων. Η **εκκριτική** φάση που ακολουθεί χαρακτηρίζεται από την αύξηση της συγκέντρωσης της προγεστερόνης η οποία αναστέλλει την ωρίμανση της ενδιάμεσης στιβάδας και προκαλεί μείωση στο πάχος του επιθηλίου. Παρόλο που το γλυκογόνο εμφανίζεται στη ενδιάμεση και την επιφανειακή στιβάδα κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου, είναι ιδιαίτερα πλούσιο και κατά την εγκυμοσύνη. Παροδική ατροφία στον κόλπο παρατηρείται σε μερικές γυναίκες μετά τον τοκετό, κατά τη λοχεία, ιδιαίτερα εάν συνυπάρχει και θηλασμός. **Μετά την εμμηνόπαυση** το επιθήλιο του κόλπου παρουσιάζει σταδιακή ατροφία, απώλεια της επιφανειακής και της ενδιάμεσης στιβάδας και μείωση του πάχους του, σε σημείο που να παραμένουν μόνο μερικοί στίχοι κυττάρων της παραβασικής στιβάδας. Προσοχή χρειάζεται να διαχωρίζουμε την φυσιολογική αυτή εικόνα στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες από υψηλού βαθμού ενδοεπιθηλιακές βλάβες, με τις οποίες ομοιάζουν, αλλά και από τις οποίες ξεχωρίζουν λόγω έλλειψης διαταραχών στην πυρηνική δομή. Τα νεογνά τα οποία υπέστησαν την επίδραση των στεροειδών της μητέρας κατά την ενδομήτριο ζωή, εμφανίζουν ένα ώριμο κολπικό επιθήλιο το οποίο όμως υποστρέφει μετά από περίπου τέσσερις εβδομάδες. Σταδιακή ωρίμανση του επιθηλίου παρατηρείται και κατά την εμμηναρχή. Έκθεση του κόλπου μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε εξωγενώς χορηγούμενα οιστρογόνα προκαλεί την ωρίμανση του κολπικού επιθηλίου σε βαθμό που να ομοιάζει με το επιθήλιο της παραγωγικής φάσης στην αναπαραγωγική ηλικία. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μίας έρευνας σύμφωνα με την οποία το χρονικό διάστημα που χρειάζεται ένα πλακώδες κύτταρο του κολπικού τοιχώματος για να φτάσει μέχρι το στάδιο της αποφολίδωσης, ολοκληρώνοντας έτσι τον κύκλο της ζωής του, είναι πέντε ημέρες, τόσο στις εμμηνοπαυσιακές όσο και στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Υπάρχουν λίγα δεδομένα όσον αφορά την λειτουργία του κόλπου κατά την σεξουαλική επαφή και τον τοκετό. Διάταση και επιμήκυνση του ανώτερου τμήματος του κόλπου παρατηρείται κατά την σεξουαλική δραστηριότητα, ενώ ακολουθεί η

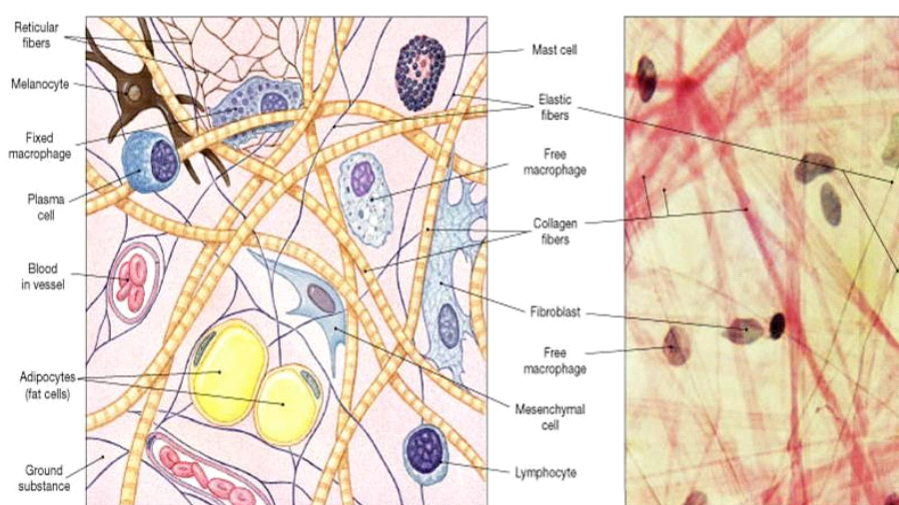
σύσπαση του κατώτερου τμήματος. Το πρόσθιο τμήμα του ανελκτήρα του πρωκτού και του ηβοκοκκυγικού μυός πιθανότατα συμμετέχουν στον μηχανισμό του οργασμού. Υπό φυσιολογικές συνθήκες αδένες δεν απαντώνται μέσα στον κόλπο. Τα κολπικά υγρά προέρχονται από ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες, από τον Βαρθολίνειο αδένα, από τον ενδοτράχηλο και από τους αδένες του Skene. Κατά την διέγερση λιγοστές σταγόνες εμφανίζονται ανάμεσα στις πτυχές των κολπικών τοιχωμάτων, οι οποίες πιθανότατα αποτελούν εξίδρωμα από την έντονη αγγειοσύσπαση του φλεβικού δικτύου. Το υγρό αυτό είναι συνήθως όξινο με **pH 4,6** το οποίο όμως γίνεται πιο αλκαλικό κατά τη διάρκεια της διέγερσης. Περιέχει πολλά είδη ενζύμων, ενζυμικούς αναστολείς και ανοσοσφαιρίνες που παίζουν ρόλο τόσο στην αντιμικροβιακή προστασία του κόλπου όσο και στην διαδικασία της ενεργοποίησης (capacitation) των σπερματοζωαρίων μέσω της οποίας διευκολύνεται η γονιμοποίηση του ωαρίου. Κατά την διάρκεια της πρώιμης παραγωγικής φάσης παρατηρείται μια αύξηση της Α ανοσοσφαιρίνης χωρίς όμως να έχει διευκρινισθεί ο ρόλος της. Επίσης κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και αμέσως μετά τον τοκετό παρατηρείται οίδημα, αγγειακή συμφόρηση και απώλεια κολλαγόνου στον ίδιο υμένα που πιθανότατα χρησιμεύει στην αύξηση της ελαστικότητας του κόλπου κατά τον τοκετό<sup>48</sup>.

### **Εξωκυττάρια Θεμέλια Ουσία**

Ο συνδετικός ιστός αποτελεί μεγάλο μέρος της ολικής μάζας του σώματος με ιδιαίτερα εξειδικευμένους ρόλους. Τέτοιοι είναι η στήριξη και η κινητικότητα των ιστών, η μετακίνηση των υγρών μέσα στα κύτταρα, η μετανάστευση των κυττάρων, η επούλωση των ιστών, όπως και η ρύθμιση διαφόρων μεταβολικών διεργασιών στους ιστούς. Αντίθετα με τις ιδιότητες άλλων ιστών όπως του μυϊκού, του νευρικού και του επιθηλιακού που εξαρτώνται από τα κυτταρικά τους στοιχεία, οι ιδιότητες του συνδετικού ιστού καθορίζονται κυρίως από την ποσότητα, τον τύπο και την κατανομή της άφθονης **εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ΕΘΟ)**<sup>49</sup>. Η ουσία αυτή δεν συμβάλλει μόνο στην συγκράτηση των κυττάρων μεταξύ τους, αλλά και στον προσανατολισμό αυτών μέσω αλληλεπιδράσεων με συστατικά αυτής της ουσίας μέσω υποδοχέων. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις επηρεάζουν την συμπεριφορά και την μορφολογία των κυττάρων καθορίζοντας έτσι την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση<sup>50</sup>.

Η ΕΘΟ αποτελείται από έναν συνδυασμό **ινών** (κολλαγόνου ή άλλων μορίων), **γλυκοπρωτεϊνών** και **πρωτεογλυκάνων** που περιβάλλουν τα **κύτταρα** του συνδετικού ιστού, από τα οποία συντίθενται και συντηρούνται (Εικ. 17). Τα κύτταρα αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποθήκευση των μεταβολιτών, και σε ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις, όπως και στην διαδικασία επιδιόρθωσης των ιστών μετά από βλάβη<sup>51</sup>.

Βασικά συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας αποτελούν δύο αδιάλυτες μεγαλομοριακές πρωτεΐνες, το **κολλαγόνο** που αποτελεί το στηρικτικό πλαίσιο της ΕΘΟ και η **ελαστίνη** που είναι το εκτατό συστατικό της.



Εικόνα 17.ΕΘΟ και συστατικά αυτής  
(ModestoJuniorCollege - droualb.faculty.mjc.edu)

Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των μορίων του κολλαγόνου είναι ότι δύνανται να υποστούν μεγάλες δυνάμεις τάνυσης, με ελάχιστη επιμήκυνση του μορίου (λιγότερο από 10%). Μέρος αυτής της επιμήκυνσης δεν οφείλεται στην υπερέκταση μονήρων ινών κολλαγόνου αλλά στην ευθυγράμμιση ινών που είναι που βρίσκονται προσανατολισμένες σε τρισδιάστατες διατάξεις. Αντιθέτως, οι ίνες ελαστίνης μπορούν να επιμηκυνθούν μέχρι και 150% περισσότερο από το αρχικό τους μήκος, επιστρέφοντας μετά στην αρχική τους δομή<sup>52</sup>.

Το δεύτερο βασικό συστατικό της ΕΘΟ είναι οι **πρωτεογλυκάνες**, μεγαλομοριακές ενώσεις με δομικό και μεταβολικό ρόλο. Αποτελούν τμήμα της βασικής μεμβράνης των κυττάρων και λειτουργούν σαν υποδοχείς στις κυτταρικές επιφάνειες. Άλλες ιδιότητές τους είναι η ρύθμιση της περιεκτικότητας της ΕΘΟ σε νερό, η σταθεροποίηση της δομής των δικτύων κολλαγόνου και η δυνατότητά τους να

ανθίστανται σε μεγάλες δυνάμεις συμπίεσης, γεγονός που αντανακλάται και στη δομή των χόνδρων<sup>53</sup>.

Τέλος, το τρίτο βασικό συστατικό είναι οι **γλυκοπρωτεΐνες** οι οποίες συναντώνται σε όλα τα είδη συνδετικού ιστού και έχουν επίσης τόσο όσο και μεταβολικό ρόλο συνδέοντας συστατικά της ΕΘΟ μεταξύ τους αλλά και κυτταρικά στοιχεία με την ίδια την εξωκυττάρια ουσία<sup>51</sup>.

Αντίθετα με τα επιθηλιακά κύτταρα που παρουσιάζουν μικρή ποσότητα εξωκυττάριας ουσίας μεταξύ τους, τα κύτταρα του συνδετικού ιστού διαχωρίζονται σαφώς από στοιχεία της ΕΘΟ. Εκτός αυτού τα επιθηλιακά κύτταρα στερούνται αγγείων αίματος και λέμφου καθώς και νεύρων.

Ο συνδετικός ιστός μπορεί να ταξινομηθεί σε τρεις βασικές κατηγορίες: **εμβρυϊκός συνδετικός ιστός, συνδετικός ιστός ενήλικου τύπου και εξειδικευμένος συνδετικός ιστός.**

1. Ο **εμβρυϊκός** συνδετικός ιστός είναι ένας χαλαρής υφής ιστός που σχηματίζεται κατά τα αρχικά στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου και βρίσκεται κυρίως στον ομφάλιο λώρο. Αποτελείται προτίστως από υδροφυλικού τύπου ΕΘΟ και παρουσιάζει μακροσκοπικά εικόνα γέλης. Λόγω αυτής είναι γνωστός και σαν βλενωδής συνδετικός ιστός ή Wharton jelly. Περιέχει άφθονη εξωκυττάρια ουσία πλούσια σε πρωτεογλυκάνες και σε μεγαλύτερη ποσότητα δικτυωτές και ίνες κολλαγόνου καθώς και μεσεγχυματικά κύτταρα.
2. Ο **συνδετικός ιστός ενήλικου τύπου** παρουσιάζει ιδιαίτερη ποικιλομορφία καθώς το ποσοστό των κυττάρων και των ινών που περιέχει διαφοροποιείται ανάλογα με τον ιστό και αποτελεί την βάση της περεταίρω ταξινόμησης του σε δύο βασικές κατηγορίες ιδίως συνδετικού ιστού: χαλαρό (areolar) και τον πυκνό συνδετικό ιστό.
  - I. Ο χαλαρός συνδετικός ιστός περιέχει περισσότερα κύτταρα από ίνες και εντοπίζεται γενικά στους βλεννογόνους και τις υποβλεννογόνιες στοιβάδες των διαφόρων οργάνων, καθώς και γύρω από αγγεία, νεύρα και μύες. Συντελείται από πολυάριθμες ελαστικές ίνες και δεμάτια κολλαγόνου μέσα στην ΕΘΟ. Οι ινοβλάστες αναγνωρίζονται εντός αυτού, από το ωοειδές σχήμα του πυρήνα τους, ενώ μαστοκύτταρα, μακροφάγα και τριχοειδή είναι επίσης παρόντα.
  - II. Ο πυκνός συνδετικός ιστός περιέχει περισσότερες ίνες και λιγότερα κύτταρα (ινοβλάστες, μαστοκύτταρα και μακροφάγα). Όταν οι ίνες κολλαγόνου είναι



προσανατολισμένες προς μια συγκεκριμένη κατεύθυνση όπως στους τένοντες, τους συνδέσμους και το κερατοειδή χιτώνα, τότε ονομάζεται (regular) ομαλός συνδετικός ιστός. Όταν οι ίνες του δεν έχουν σαφή προσανατολισμό ονομάζεται (irregular) ανώμαλος συνδετικός ιστός, όπως είναι αυτός που ανευρίσκεται στο χόριο του δέρματος. Επιπροσθέτως δικτυωτές και ίνες ελαστίνης προεξάρχουν στον ανώμαλο συνδετικό ιστό.

Ο δικτυωτός συνδετικός ιστός (ενήλικου τύπου συνδετικός ιστός) περιέχει δικτυωτές ίνες που συντελούν στην δημιουργία του στρώματος πολλών οργάνων του ανοσοποιητικού και του λεμφικού συστήματος (λεμφαδένες και σπλήνας) του μυελού των οστών και του ήπατος. Αυτός ο τύπος του συνδετικού ιστού δημιουργεί ένα πλέγμα, επιτρέποντας κατ' αυτό τον τρόπο την διέλευση κυττάρων και εξωκυττάριου υγρού.

Ο ελαστικός συνδετικός ιστός (ενήλικου τύπου συνδετικός ιστός) περιέχει διάχυτα κατανεμημένες ίνες ελαστίνης και εντοπίζεται στους συνδέσμους της σπονδυλικής στήλης και στα κυκλοτερή πέταλα της αορτής. Το βασικό χαρακτηριστικό του είναι η ελαστικότητα που παρέχει.

3. **Ο εξειδικευμένος συνδετικός ιστός** περιλαμβάνει διάφορα είδη που δεν παρατηρούνται στον εμβρυϊκό τον ιδίως συνδετικό ιστό όπως αυτά που εμφανίζονται στο λίπος, τους χόνδρους, τα οστά και τον μυελό των οστών.

Ο λιπώδης ιστός περιέχει περισσότερα κύτταρα (λιποκύτταρα) από ίνες κολλαγόνου και θεμέλια ουσία, και αποτελεί την βασικότερη πηγή ενέργειας του ανθρώπινου σώματος.

Ο χονδρίτης και ο οστίτης ιστός αποτελούν δύο άλλα είδη εξειδικευμένου πυκνού συνδετικού ιστού με εξειδικευμένα κύτταρα και ΕΘΟ η οποία εμφανίζει ασβεστοποίηση στον οστίτη ιστό αλλά όχι και στους χόνδρους. Αυτοί οι δύο τύποι συνδετικού ιστού έχουν την ιδιότητα να υφίστανται μεγάλες μηχανικές δυνάμεις.

### **Κυτταρικά στοιχεία του συνδετικού ιστού**

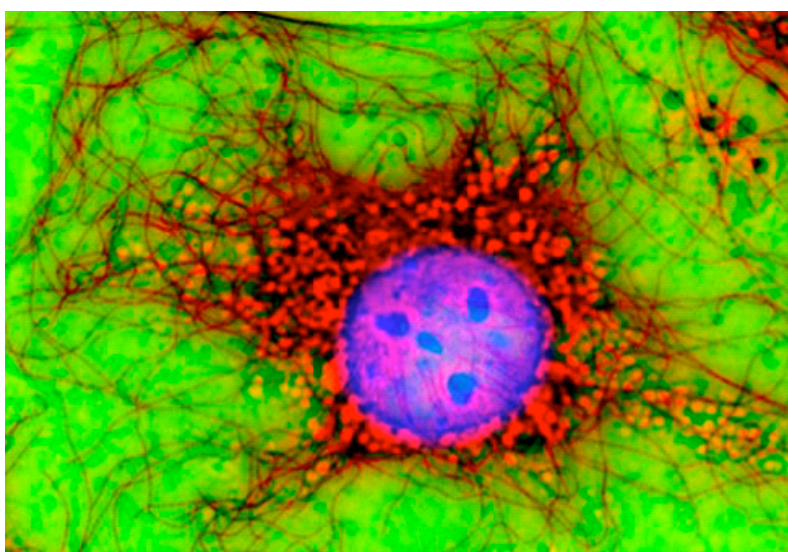
Τα τέσσερα βασικά κυτταρικά στοιχεία του συνδετικού ιστού είναι **οι ινοβλάστες, τα μακροφάγα, τα μαστοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.**

Μικροσκοπικά οι ινοβλάστες παρουσιάζουν ατρακτοειδή μορφή και περιέχουν ελλειπτικό πυρήνα, μέσα σε ένα λεπτό κυτταρόπλασμα. Στο ηλεκτρονικό

μικροσκόπιο διακρίνονται κυτταρικά στοιχεία πρωτεϊνοεκκριτικού κυττάρου όπως ένα πολύ ανεπτυγμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και το σύστημα του Golgi.

**Οι ινοβλάστες** συνθέτουν και παράγουν συνεχώς **πρωτεογλυκάνες και γλυκοπρωτεΐνες** καθώς και τα πρόδρομα μόρια διαφόρων ειδών **κολλαγόνου** (Εικ. 18 και 19).

Οι πρωτεογλυκάνες θειικής ηπαράνης και η γλυκοπρωτεΐνη φιβρονεκτίνη είναι δυο άλλα παράγωγα των ινοβλαστών που βρίσκονται στην βασική μεμβράνη, στην οποία εντοπίζονται και πολλά είδη κολλαγόνου και πρωτεογλυκάνων. Το κολλαγόνο είναι συστατικό των δικτυωτών και των ινών κολλαγόνου αλλά όχι και των ελαστικών ινών<sup>54</sup>.



Εικόνα 18 . Ινοβλάστη  
(<https://cellimagelibrary.tumblr.com/search/fibroblast>)

### **Οι ινοβλάστες και η σύνθεση των ινών**

Οι ινοβλάστες είναι υπεύθυνες για την σύνθεση των ινών της θεμέλιας ουσίας του συνδετικού ιστού. Όταν η διαδικασία παραγωγής αυτών των συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας είναι ενεργής, το κυτταρόπλασμα των ινοβλαστών παρουσιάζει ήπια βασεοφιλία λόγω της παρουσίας εκτεταμένου ενδοπλασματικού δικτύου. Στον συνδετικό ιστό του ενήλικα το κυτταρόπλασμα των ινοβλαστών λαμβάνει ήπια χρώση ηωσίνης, όπως άλλωστε και οι ίνες της θεμέλιας ουσίας από τις οποίες και δύσκολα διακρίνεται. Οι πυρήνες των ινοβλαστών είναι πεπλατυσμένοι και ωοειδείς, με ετεροχρωματίνη και έναν μικρό πυρηνίσκο. Με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τα

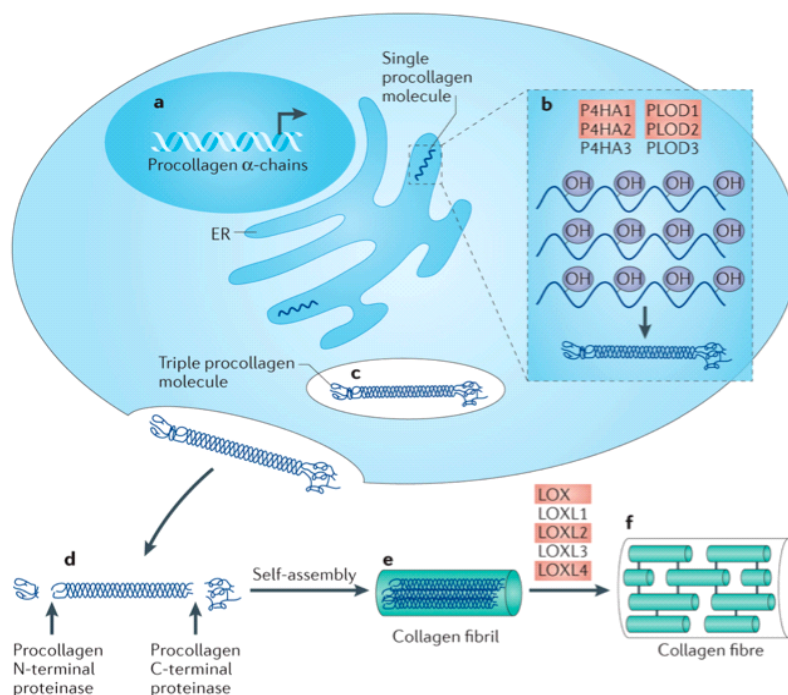
πιο ευδιάκριτα κυτταρικά οργανίδια είναι το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, το σύστημα Golgi και τα μιτοχόνδρια.

Δεν είναι ξεκάθαρο μέσω της μικροσκοπικής εάν οι ινοβλάστες απλά παρευρίσκονται στην εξωκυττάρια ουσία ή είναι μηχανικά προσκολλημένες σε αυτή, καθώς η παραγωγή, η διατήρηση και η ρύθμιση των ουσιών που παράγουν δεν προϋποθέτει κάτι τέτοιο. Παρόλα αυτά, από μελέτες σε καλλιέργειες ιστών προκύπτει ότι οι ινοβλάστες είναι σταθερά προσκολλημένες στα στοιχεία της θεμέλιας ουσίας. Αυτοί οι ισχυροί δεσμοί που δημιουργούνται από τις ινοβλάστες είναι αποτέλεσμα πολλών διεργασιών που μπορούν να διαχωριστούν αδρά σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη προϋποθέτει την παρουσία υποδοχέων για πρωτεΐνες ινιδίων, όπως το κολλαγόνο, και υποδοχείς για γλυκοπρωτεΐνες, όπως η φιβρονεκτίνη. Η δεύτερη περιλαμβάνει την συσχέτιση των γλυκοσαμινογλυκανών με ειδικές πρωτεΐνες της πλασματικής μεμβράνης. Επίσης οι δεσμοί μεταξύ των ινοβλαστών και της θεμέλιας ουσίας εξαρτώνται από ειδικές πρωτεΐνες, τελείως διαφορετικές από αυτές που συμμετέχουν στους δεσμούς μεταξύ κυττάρων, αλλά παρόμοιες με αυτές που συντελούν στους δεσμούς μεταξύ των επιθηλίων και της βασικής μεμβράνης. Μικρές διαφορές στη δομή των πρωτεϊνών των δεσμών ινοβλαστών και θεμέλιας ουσίας είναι ειδικές για τον κάθε ιστό και βοηθούν στην εξειδικευμένη και εξατομικευμένη λειτουργία του κάθε ιστού.

Η παραγωγή των ινών κολλαγόνου περιλαμβάνει μια σειρά γεγονότων κάποιων από τα οποία συμβαίνουν εντός των κυττάρων και κάποια εκτός αυτών. Τα βασικά γεγονότα που λαμβάνουν χώρα μέσα στο κυτταρόπλασμα των ινοβλαστών είναι τα εξής:

1. Οι πολυπεπτιδικές άλυστοι παράγονται από πολυριβισώματα και το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο από πληροφορίες που μεταφέρονται από το m-RNA.
2. Εντός του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και του συστήματος Golgi λαμβάνουν χώρα τροποποιήσεις των πολυπεπτιδικών αλύσων που έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα την δημιουργία ενός τελικού μορίου που ονομάζεται **προκολλαγόνο**. Τα μόρια του προκολλαγόνου μεταφέρονται εκτός του κυττάρων μέσω εκκριτικών κυστιδίων, από το σύστημα Golgi προς την κυτταρική μεμβράνη με την βοήθεια μικροσωληνίσκων που απαρτίζουν τον κυτταροσκελετό. Εάν παρατηρηθεί διαταραχή αυτών των μικροσωληνίσκων, όπως σε περίπτωση επίδρασης ουσιών σαν την κολχικίνη ή την βινβλαστίνη, τα εκκριτικά κυστίδια παραμένουν στο σύστημα Golgi.

Μετά την απέκκριση του προκολλαγόνου από το κύτταρο στον εξωκυττάριο χώρο, ειδικά ένζυμα απομακρύνουν υπολείμματα αμινοξέων από τα τελικά τμήματα του προκολλαγόνου μετατρέποντας το σε **τροποκολλαγόνο**, τα μόρια του οποίου συναθροίζονται για να σχηματίσουν τελικά τις ίνες κολλαγόνου (Εικ. 19).



Εικόνα 19. Παραγωγή ινών κολλαγόνου, εντός και εκτός του κυττάρου (www.nature.com)

Η ανάπτυξη αντοχής σε μηχανικές δυνάμεις είναι αποτέλεσμα δημιουργίας δεσμών μεταξύ υπολειμμάτων λυσίνης και υδροξυλυσίνης των πολυπεπτιδίων παρακείμενων μορίων κολλαγόνου, μετά την συνάθροιση των τελευταίων, γεγονός που οδηγεί και στην αύξηση της σταθερότητάς τους. Εκτός από τις ινοβλάστες, άλλα κύτταρα που παράγουν κολλαγόνο είναι τα μεσεγχυματικά, οι μυοβλάστες, περινευρικά κύτταρα, οστεοβλάστες, χονδροβλάστες και μερικές λείες μυϊκές ίνες. Τέλος, επιθηλιακά κύτταρα, μυϊκά κύτταρα, λιποκύτταρα και κύτταρα του Schwann παράγουν τύπου IV και V κολλαγόνο που είναι μέρος της βασικής τους μεμβράνης.

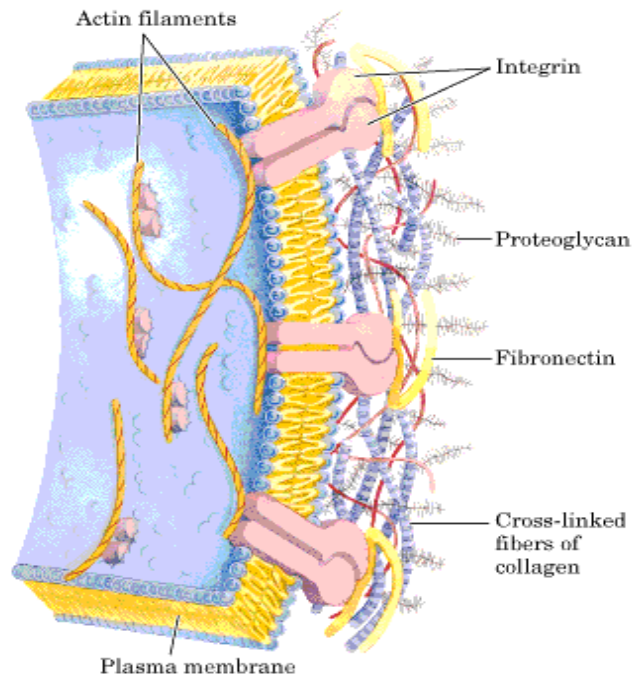
Ο μηχανισμός σύνθεσης της **ελαστίνης** από τις ινοβλάστες είναι παρόμοιος με αυτόν του κολλαγόνου. Η παραγωγή και των δύο μπορεί να λαμβάνει χώρα την ίδια στιγμή στο ίδιο κύτταρο. Η διαδικασία της τροποποίησης και της συνάθροισης αρχικά του προκολλαγόνου και της προελαστίνης και αργότερα του τροποκολλαγόνου και της τροποελαστίνης, εξαρτάται από περιοχές στα πρόδρομα μόριά τους, οι οποίες ενεργοποιούνται κατά την διάρκεια του κυτταρικού μεταβολισμού και οδηγούν στην

μετακίνηση συγκεκριμένων πολυπεπτιδικών αλύσεων και την αλληλεπίδρασή τους με άλλα μόρια<sup>55</sup>.

### **Η προσκόλληση των κυττάρων στη θεμέλια ουσία**

Η προσκόλληση των κυττάρων αποτελεί μια πολύ βασική διαδικασία για την διατήρηση της δομής και της σωστής λειτουργίας των ιστών. Αλλαγές σε αυτή μπορεί να επιφέρει τροποποίηση της έκφρασης των υποδοχέων προσκόλλησης και διαφοροποίηση της σύστασης της ΕΘΟ<sup>56</sup> και ως αποτέλεσμα διαταραχές της αρχιτεκτονικής των ιστών όπως για παράδειγμα την εμφάνιση της πρόπτωσης. Τα κολλαγόνα<sup>56</sup> συνδέονται με συγκεκριμένες πρωτεογλυκάνες επιφανείας<sup>57</sup>, όπως η οικογένεια των syndecan και των heparan sulphate πρωτεογλυκανών, οι chondroitin sulphate πρωτεογλυκάνες κυτταρικής επιφάνειας (CSPGs)<sup>58,59</sup>. Άλλοι παράγοντες μπορούν επίσης να μεταβάλλουν την προσκόλληση κυττάρων της φιβρονεκτίνης, ρυθμίζοντας έτσι τη διαδικασία της προσκόλλησης στη ΕΘΟ<sup>60</sup>.

Οι κύριοι υποδοχείς προσκόλλησης κολλαγόνων και άλλων συστατικών της ΕΘΟ είναι μέλη της ομάδας πρωτεϊνών επιφανείας της integrin (Εικ. 20). Οι τελευταίες αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που συνδέουν των κυτταρικό σκελετό με το εξωκυττάριο περιβάλλον. Προσφέρουν συνεπώς μηχανική συνέχεια έξω και μέσα στο κύτταρο και εμπλέκονται στην προσκόλληση τόσο της ΕΘΟ σε ένα κύτταρο όσο και την προσκόλληση των κυττάρων μεταξύ τους<sup>61</sup>. Επιπροσθέτως, η προσκόλληση μέσω integrin μπορεί να ενεργοποιήσει την μετάδοση σημάτων ανάμεσα σε κύτταρα συμβάλλοντας έτσι στην επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό τους και επηρεάζοντας την έκφραση γονιδίων<sup>62</sup>.



Εικόνα 20. Ιντεγκρίνες  
(The University of Arizona - cbc.arizona.edu)

Κάθε ιντεγκρίνη αποτελείται από α και β υπομονάδες οι οποίες συνδυάζονται με πολλαπλούς τρόπους έτσι ώστε να δημιουργούν 24 διαφορετικούς λειτουργικούς υποδοχείς που χαρακτηρίζονται από υψηλή εξειδίκευση σε σχέση με το μόριο σύνδεσής τους<sup>63</sup>.

### Οι ίνες του συνδετικού ιστού

#### *Είδη, σύνθεση, έκκριση και συγκρότηση των κολλαγόνων*

Οι ίνες του συνδετικού ιστού είναι κυρίως τριών ειδών: ίνες **κολλαγόνου**, **ελαστικές** ίνες και **δικτυωτές** ίνες.

Οι ίνες **κολλαγόνου** είναι οι πιο άφθονες στον συνδετικό ιστό και κυρίως στα οστά και στα δόντια. Οι ίνες αυτές είναι εύκαμπτες και έχουν μεγάλη αντοχή σε δυνάμεις τάνυσης. Στο μικροσκόπιο εμφανίζονται σαν κυματοειδείς δομές μεταβαλλόμενου πάχους και μήκους. Αναδεικνύονται με χρώσεις ηωσίνης αλλά και άλλες όξινες κυρίως χρώσεις και χρωματίζονται με aniline blue στην χρώση Mallory ή με light green στη Masson's.

Όταν εξετάζονται υπό ηλεκτρονικό μικροσκόπιο οι ίνες κολλαγόνου φαίνεται ότι αποτελούνται από ινίδια κολλαγόνου, ίδιας διαμέτρου τοποθετημένα σε δεμάτια. Το

μέγεθος των ινιδίων αυτών είναι διαφορετικό, ανάλογα με την περιοχή που εντοπίζονται αλλά και την αναπτυξιακή φάση που βρίσκονται. Σε ανώριμα στάδια είναι μικρότερα μέχρι και 15 με 20 νμ, ενώ στον πυκνό συνδετικό ιστό ή σε άλλους που υφίστανται μεγάλες μηχανικές δυνάμεις μπορεί να φτάνουν και τα 200 nm.

Τα ινίδια κολλαγόνου παρουσιάζουν σειρές από πολύ κοντά τοποθετημένες εγκάρσιες δεσμίδες (Εικ. 21), που επαναλαμβάνονται κάθε 68νμ κατά μήκος του ινιδίου και αντανακλούν την κατανομή των μορίων του κολλαγόνου που αποτελούν το ινίδιο. Αυτά τα μόρια έχουν μήκος περίπου 300 νμ και πάχος περίπου 1,5 νμ. Τοποθετούνται κατά μήκος έτσι στο τέλος του ενός να ξεκινάει το επόμενο μόριο, σχηματίζοντας με αυτόν τον τρόπο σειρές, τοποθετημένες η μια επάνω στην άλλη και με περιοχές που παρουσιάζουν αλληλοκάλυψη η μία με την άλλη. Ανάμεσα στο τέλος του ενός μορίου και την αρχή του επόμενου υπάρχουν κενά. Τα κενά αυτά μαζί με τις περιοχές αλληλοκάλυψης των σειρών είναι το δομικό χαρακτηριστικό των ινιδίων που προκαλεί την επαναληψιμότητα τους κάθε 68 νμ<sup>55</sup>.

Τα κολλαγόνα μπορούν να διαιρεθούν σε δύο βασικές κατηγορίες: τα **ινοειδή κολλαγόνα** που σχηματίζουν ίνες με χαρακτηριστική δεσμιδωτή δομή και τα **μη ινοειδή κολλαγόνα** στα οποία δεν παρατηρείται αυτή η δομή.

Τα κολλαγόνα αποτελούν πρωτεΐνες που αποτελούνται από τρεις έλικες που περιστρέφονται η μια γύρω από την άλλη. Αυτή η δομή τριπλής έλικας δημιουργεί τις κατάλληλες μηχανικές προϋποθέσεις για αυξημένη αντοχή σε μηχανικές δυνάμεις. Στα **ινοειδή κολλαγόνα (I, II, III και V)** το μόριο περιέχει μια τριπλή έλικα που καταλαμβάνει όλο το μήκος του. Πολυάριθμες τριπλές έλικες συντάσσονται η μια δίπλα στην άλλη και έτσι ώστε στο τέλος της μιας να ξεκινάει η επόμενη, με αποτέλεσμα τα διάκενα μεταξύ τους να σχηματίζουν περιοδικές δέσμες που εντοπίζονται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

Στα **μη-ινοειδή κολλαγόνα (IV)** πολλές μικρότερου μήκους τριπλές έλικες διαχωρίζονται από έλικες που δεν παρουσιάζουν τριπλή δομή. Επίσης κατά την διαδικασία τροποποίησης του μορίου οι τελικές N και C ομάδες του δεν απομακρύνονται.

**Το κολλαγόνο τύπου I** ανευρίσκεται στα οστά, τους τένοντες στο δέρμα και την οδοντίνη.

**Το κολλαγόνο τύπου II** ανευρίσκεται στην υαλίνη και τους χόνδρους και αποτελείται από ινίδια πιο λεπτά από του τύπου I.

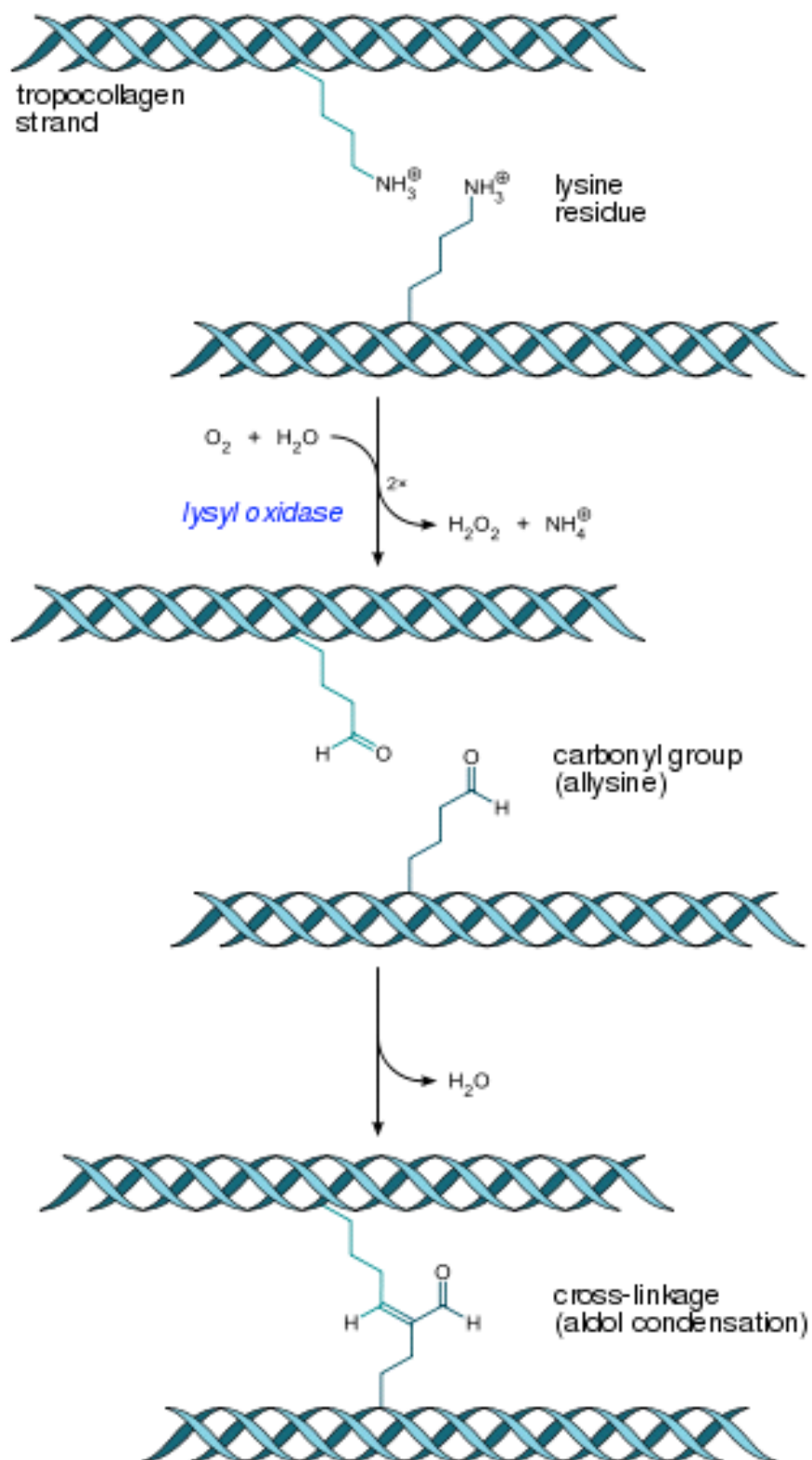
**Το κολλαγόνο τύπου III** ανευρίσκεται στο δικτυωτό πέταλο της βασικής μεμβράνης και αποτελεί συστατικό των δικτυωτών ινών. Είναι το πρώτο κολλαγόνο που συντίθεται κατά την διαδικασία επούλωσης και αργότερα αντικαθίσταται από τον τύπο I κολλαγόνο. Το κολλαγόνο τύπου III συχνά συνυπάρχει με το τύπου I με το οποίο αλληλεπιδρά στον συνδετικό ιστό σε πολλούς ενδιάμεσους ιστούς και τους λείους μύες, όπου και εμπλέκεται στην ικανότητα διάτασής τους. Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτού του τύπου οδηγεί σε μια άλλη μορφή του συνδρόμου Ehler's Danlos και του συγγενούς ανευρύσματος αορτής.

**Ο τύπος IV κολλαγόνου** δεν οργανώνεται σε δεμάτια αλλά συνδέονται με τη λαμινίνη.

**Ο τύπος V κολλαγόνου** παρατηρείται στο άμνιο και το χόριο του εμβρύου, καθώς και στα έλυτρα των μυών και των τενόντων, χωρίς να είναι οργανωμένο σε δεμάτια.

Το μόριο του κολλαγόνου αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες που ονομάζονται α-άλυσοι και έχουν δομή τριπλής έλικας. Οι α-άλυσοι δεν είναι όμοιες καθώς μέχρι και 15 διαφορετικά είδη ινών κολλαγόνου έχουν ανακαλυφθεί μέχρι σήμερα. Οι πέντε πιο συχνοί και πιο μελετημένοι τύποι κολλαγόνου όπως αναφέρθηκε είναι οι I, II, III, IV και V. Στον τύπο I η μια από τις τρεις αλυσίδες διαφέρει από τις άλλες δύο, ενώ στους υπολοίπους τύπους και οι τρεις αλυσίδες είναι παρόμοιες. Στο τέλος κάθε α-άλυσου κάθε τρίτο αμινοξύ είναι η γλυκίνη, η οποία μαζί με την προλίνη και την υδροξυπρολίνη είναι βασικές για την διαμόρφωση του μορίου σε τριπλή έλικα. Στο μόριο του κολλαγόνου υπάρχουν και ομάδες σακχάρων που συνδέονται με υπολείματα υδροξυλίσίνης και προσδίδουν στα μόρια του κολλαγόνου την επονομασία γλυκοπρωτεΐνη.





Εικόνα 21. Παραγωγή τινών κολλαγόνου  
(Tropocollagen Cross-linkage LOX-commons.wikimedia.org)

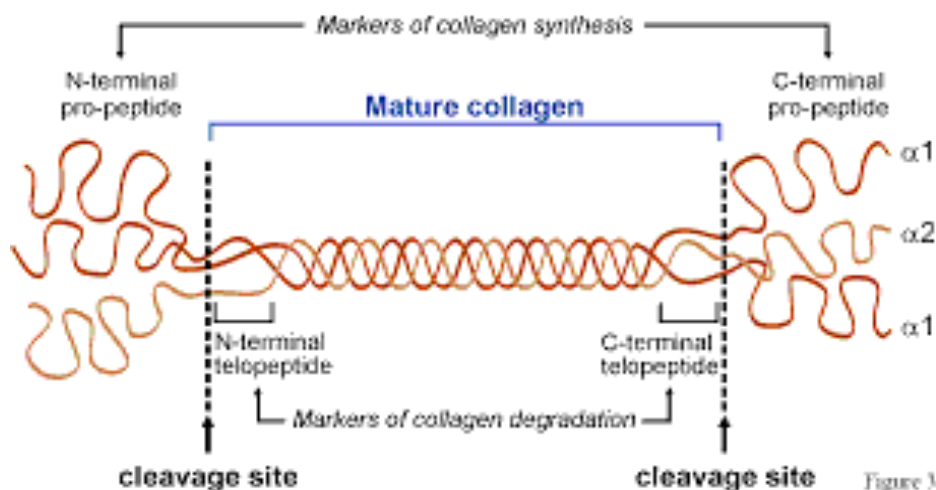
Η σύνθεση των μορίων κολλαγόνου ξεκινάει στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο ακολουθώντας το τυπικό μονοπάτι σύνθεσης και απέκκρισης από το κύτταρο.

Το πρόδρομο μόριο του προκολλαγόνου συντίθεται από ένα αρχικό πεπτίδιο και μέσα στα κυστίδια του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου εντοπίζεται με την μορφή του προκολλαγόνου που αποτελείται από τρεις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, υπό μορφή της γνωστής τριπλής έλικας.

Η υδροξυπρολίνη και η υδροξυλυσίνη ανευρίσκονται τυπικά στο μόριο του κολλαγόνου και η υδροξυλίωσή τους λαμβάνει χώρα στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο. Η υδροξυλίωση των αμινοξέων προλίνη και λυσίνη, σε υδροξυπρολίνη και υδροξυλυσίνη, βοηθούν το κολλαγόνο αυτό να σχηματίσει τριπλή έλικα με ένα τελοπεπτίδιο και ένα προπεπτίδιο στο C- και το N- άκρο του μορίου αντίστοιχα. Η τελευταία απαιτεί την παρουσία του ασκορβικού οξέος (βιταμίνης C), έλλειψη του οποίου οδηγεί στην εμφάνιση μιας παθολογικής κατάστασης γνωστής ως σκορβούτο, χαρακτηριστικό της οποίας είναι η διαταραχή της διαδικασίας επούλωσης.

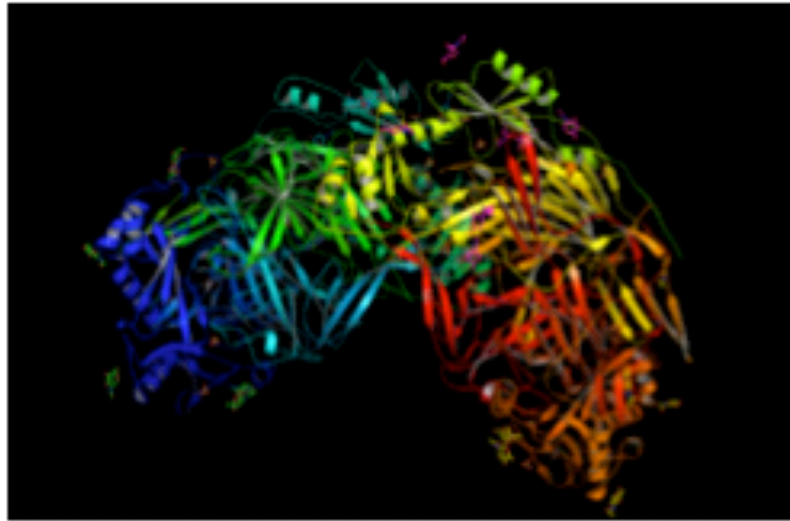
Η δόμηση και η απέκκριση των μορίων κολλαγόνου γίνεται από το σύστημα Golgi και ακολουθεί τρία βασικά στάδια:

- Την απομάκρυνση των μη ελικοειδών τελικών τμημάτων του προκολλαγόνου έτσι ώστε αυτό να μετατραπεί σε **τροποκολλαγόνο**.
- Για την διαδικασία αυτή απαραίτητη είναι η παρουσία ενζύμων γνωστών σαν **πεπτιδάσες του προκολλαγόνου** (Εικ. 22).



Εικόνα 22. Δράση της πεπτιδάσης του κολλαγόνου  
(Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart diseaseD. Fan, A. Takawale, J. Lee and Z. Kassiri)

- Τη δημιουργία των **ινών του προκολλαγόνου** μετά από συνάθροιση των μορίων του τροποκολλαγόνου.
- Τη δημιουργία δεσμών μεταξύ των μορίων τροποκολλαγόνου, που οδηγεί στον σχηματισμό των **ινών κολλαγόνου** και καταλύεται από ένζυμα γνωστά σαν **Λυσίλ-Οξειδάσες (Lysyl Oxidases)** (Εικ. 23).



Εικόνα 23. Δομή LOX  
([en.wikipedia.org/wiki/Lysyl\\_oxidase](http://en.wikipedia.org/wiki/Lysyl_oxidase))

Ομάδες από ίνες κολλαγόνου συντάσσονται παράλληλα έτσι ώστε να σχηματίζουν δεμάτια κολλαγόνου, κατευθυνόμενες από πρωτεογλυτκάνες και άλλες γλυκοπρωτεΐνες όπως τα κολλαγόνα FACIT (fibril associated collagens with interrupted triple helices)<sup>54</sup>.

#### **Δικτυωτές ίνες**

Οι δικτυωτές ίνες παρουσιάζουν στενή σχέση με τις ίνες κολλαγόνου καθώς και αυτές αποτελούνται από ινίδια κολλαγόνου. Παρόλα αυτά, σε αυτές τα ινίδια έχουν πάντα μικρότερη διάμετρο (20nm), δεν τοποθετούνται σε δεσμίδες, σε πολλές περιοχές κατανέμονται διάχυτα μέσα στην θεμέλια ουσία και τέλος περιέχουν πιο πολλές μονάδες σακχάρων. Μετά από χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης οι δικτυωτές ίνες δεν αναγνωρίζονται αφού για κάτι τέτοιο είναι αναγκαία η αντίδραση PAS. Αναγνωρίζονται επίσης με ειδικές χρώσεις αργύρου όπου παρουσιάζονται μαύρες, γι'

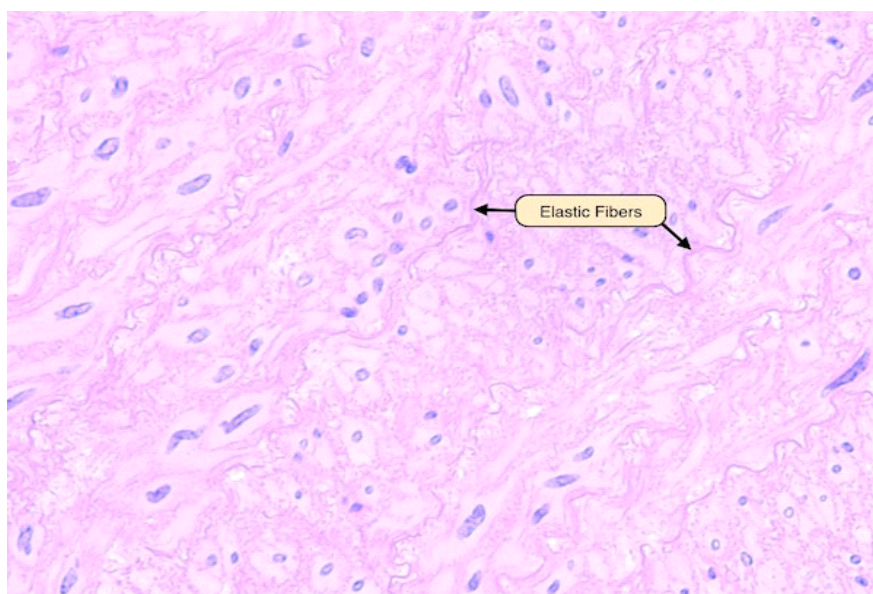
αυτό και συχνά ονομάζονται αργυρόφιλες, ενώ οι μεγαλύτερου πάχους ίνες αποκτούν μια καφέ χρώση.

Οι δικτυωτές ίνες παρουσιάζουν εξ ορισμού μια δικτυωτή κατανομή ή κατανομή πλέγματος. Στον χαλαρό συνδετικό ιστό τα πλέγματα που δημιουργούν αυτές οι ίνες εντοπίζονται στα όρια του συνδετικού ιστού μαζί με διάφορα επιθήλια, λιποκύτταρα, μικρά αγγεία και νεύρα. Επιπροσθέτως, στους ενήλικες αναγνωρίζονται στον αιμοποιητικό και τον λεμφικό ιστό, στο ήπαρ γύρω από λείες μυϊκές ίνες και σε διάφορους αδένες, παίζοντας κυρίως στηρικτικό ρόλο. Τέλος εμφανίζονται και στο μεσέγγυμα που αποτελεί τον εμβρυϊκό συνδετικό ιστό αλλά κατά την διαδικασία της ωρίμανσης αυτού αντικαθίστανται από ίνες κολλαγόνου.

### ***Ίνες ελαστίνης***

Η σύνθεση των ινών ελαστίνης (Εικ. 24), όπως και των αντίστοιχων κολλαγόνου, είναι αποτέλεσμα διεργασιών κυρίως του ενδοπλασματικού δικτύου και του συστήματος Golgi. Οι ίνες ελαστίνης παράγονται από τις ινοβλάστες (δέρμα, τένοντες), από τους χονδροβλάστες, τα χονδροκύτταρα (χόνδροι επιγλωττίδας, λάρυγγα κ.α.) και από τις λείες μυϊκές ίνες (τραχειοβρογχικό δέντρο, αορτή).

Η προελαστίνη, το πρόδρομο μόριο της ελαστίνης, εκκρίνεται σαν τροποελαστίνη στο εξωκυττάριο περιβάλλον, όπου αλληλεπιδρά με μια γλυκοπρωτεΐνη, την fibrillin, και σχηματίζει ανώριμες ίνες ελαστίνης. Οι τελευταίες οργανώνονται και συναθροίζονται με τρόπο τέτοιο ώστε να δημιουργούν τις ώριμες ίνες ελαστίνης.



Εικόνα 24. Ίνες Ελαστίνης  
([medcell.med.yale.edu/systems\\_cell\\_biology/connective\\_tissue\\_lab.php](http://medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology/connective_tissue_lab.php))

Η ελαστίνη περιέχει δύο χαρακτηριστικά αμινοξέα: τη δεσμοσύνη και την ισοδεσμοσύνη που είναι υπεύθυνες για την δημιουργία δεσμών μεταξύ των ώριμων ινών και επιτρέπουν την διάταση αλλά και την επιστροφή στο αρχικό μέγεθός τους. Οι ελαστικές ίνες δεν περιέχουν κολλαγόνο. Χρωματίζονται μαύρες ή σκούρο μπλε, όταν χρωσθούν με orcein. Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο οι ίνες ελαστίνης σε διατομή παρουσιάζουν ένα πυρήνα ελαστίνης που περιβάλλεται από μικροϊνίδια, περιέχοντα φιμπρίλίνη και άλλες γλυκοπρωτεΐνες (MAGP's- microfibril associated glycoproteins).

Οι ίνες αυτές, όπως άλλωστε προκύπτει και από την ονομασία τους, παρουσιάζουν ελαστικές ιδιότητες, είναι πιο λεπτές από τις ίνες κολλαγόνου και κατανέμονται με διάχυτο τρόπο, έτσι ώστε να δημιουργούν πλέγματα. Αναγνωρίζονται επίσης αχνά με χρώσεις ηωσίνης και συνεπώς δεν είναι εύκολο να διακριθούν από ίνες κολλαγόνου εκτός και εάν υποστούν προεργασία με συγκεκριμένες ουσίες που τους προσδίδουν διαθλαστικές ιδιότητες οπότε και ξεχωρίζουν από τις ίνες κολλαγόνου. Υπάρχουν όμως και ειδικές χρώσεις για τις ίνες ελαστίνης όπως η resorcin fuchsin, Weigert's elastic tissue stain, purple-violet, red brown κ.α.

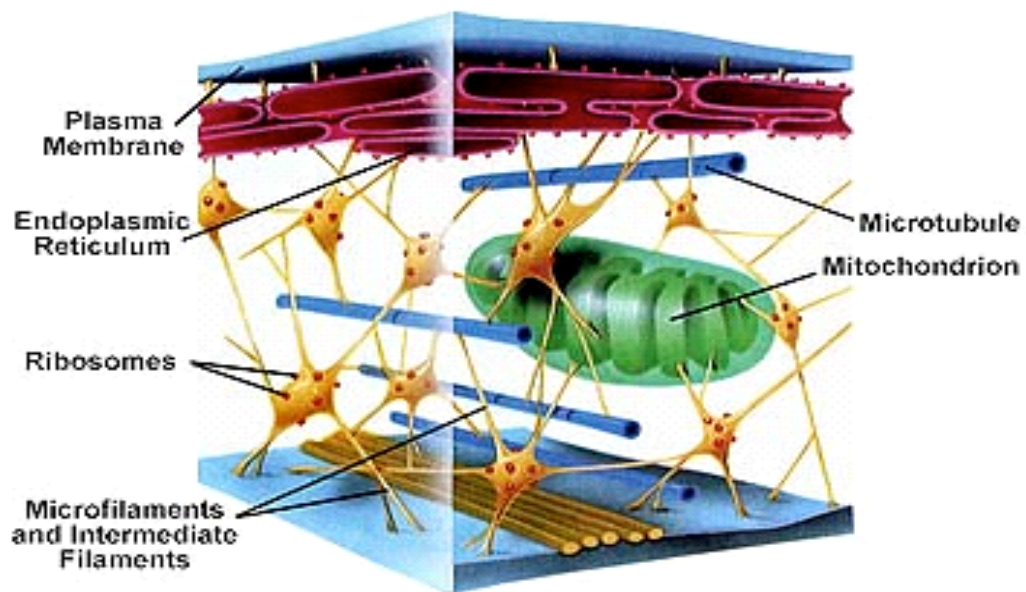
Η ελαστίνη είναι το βασικό συστατικό της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας σε δύο κυρίως περιοχές: στις αρτηρίες και τους συνδέσμους της σπονδυλικής στήλης. Στην σπονδυλική στήλη είναι κατανεμημένη υπό την μορφή ινών ενώ στις αρτηρίες υπό την μορφή κυκλοτερών, γύρω από το κανάλι, πετάλων<sup>55</sup>.

### Ο κυτταρικός σκελετός

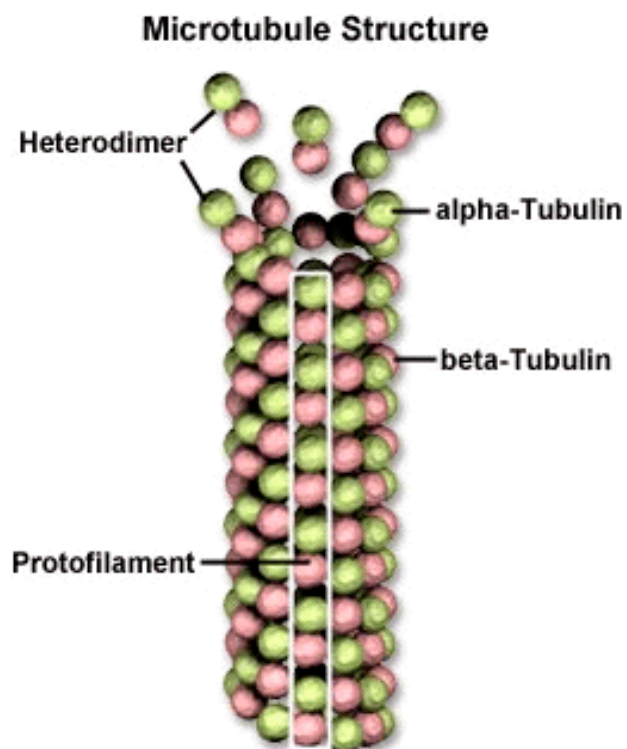
Η δομή του κυτταροπλάσματος των ευκαριωτικών κυττάρων αποτελείται από τρία είδη πρωτεϊνικά νηματίων που συνθέτουν και τον κυτταρικό σκελετό: τους **μικροσωληναριακούς σχηματισμούς**, τα **ινίδια ακτίνης** και τα **ενδιάμεσα ινίδια** (Εικ 25).

Αυτά συνδέονται μεταξύ τους και αλληλεπιδρούν μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών, επηρεάζοντας την αρχιτεκτονική δομή των ιστών, δίνοντας την ικανότητα σε κύτταρα, όπως οι ινοβλάστες, να υφίστανται ισχυρές δυνάμεις τάσης<sup>64,65</sup>.

Οι μικροσωληναριακοί σχηματισμοί (Εικ. 26 και 27) αποτελούν δυναμικούς σχηματισμούς, οι οποίοι μεταβάλλουν το μήκος τους με την ιδιότητά τους να προσθέτουν ή να αφαιρούν υπομονάδες tubulin, μια πρωτεΐνη που συναντάται σε δύο μορφές: α -tubulin και β -tubulin<sup>64</sup>.



Εικόνα 25. Κυτταρικός σκελετός  
(Royal Society of Chemistry-pubs.rsc.org)

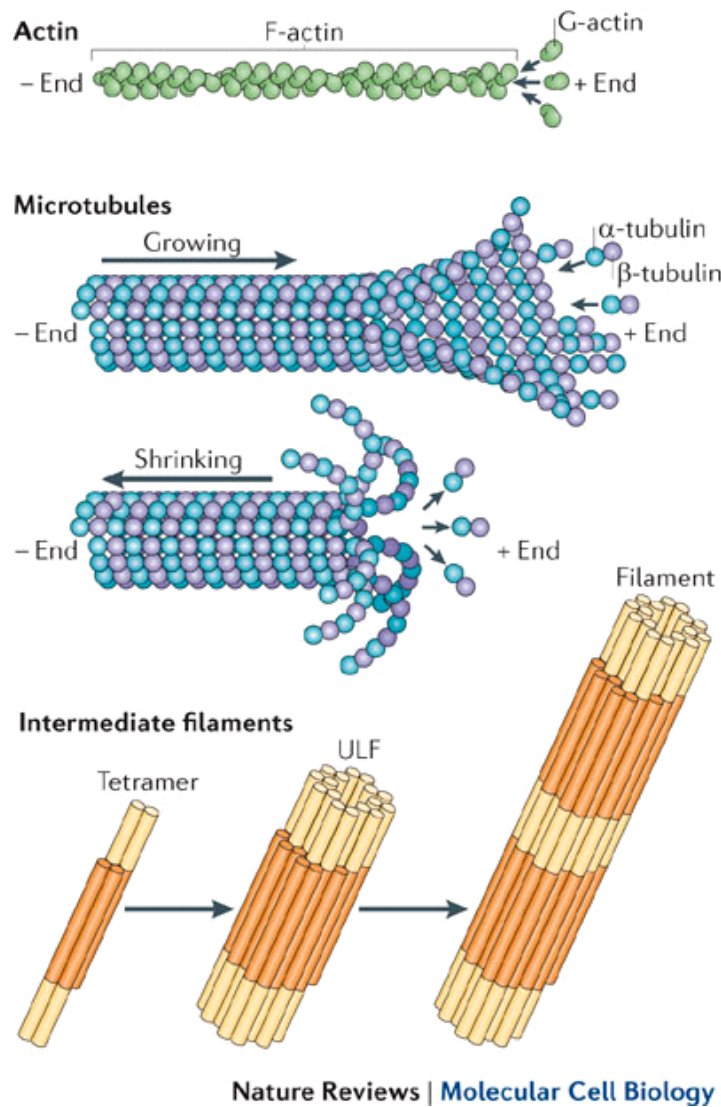


Εικόνα 26. Μικροσωληναριακός σχηματισμός  
([www.wikilectures.eu/index.php/Individual\\_filament\\_structure\\_and\\_function](http://www.wikilectures.eu/index.php/Individual_filament_structure_and_function))

Οι σχηματισμοί αυτοί βρίσκονται οπουδήποτε στο κυτταρόπλασμα και είναι τοποθετημένοι σε οποιαδήποτε κατεύθυνση, αλλά κυρίως εντοπίζονται γύρω από το κεντροσωμάτιο το οποίο και μάλλον αποτελεί το οργανωτικό τους κέντρο. Ο αριθμός των μικροσωληνιακών σχηματισμών εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου στο οποίο εντοπίζονται όπως και από τη χρονική στιγμή που βρίσκεται το κύτταρο κατά την εξέτασή του. Μπορούν να αποδομούνται και να επανασυντίθενται πολύ σύντομα έτσι ώστε να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις του κυτταρικού σκελετού επί μεταβολών του σχήματος των κυττάρων<sup>66</sup>.

Τα ινίδια ακτίνης είναι επίσης δυναμικές δομικές μονάδες που διαμορφώνονται συνήθως σε δεσμίδες ή δίκτυα παρά σε μονήρη νημάτια<sup>64</sup>. Η ακτίνη είναι η πιο συστατική πρωτεΐνη που βρίσκεται στα κύτταρα, πέρα των μυϊκών, και η οποία είναι υπεύθυνη για τις ελαστικές ιδιότητες των κυττάρων και την ικανότητά τους να μεταβάλλουν το σχήμα και την επιφάνειά τους. Βρίσκονται κυρίως στο εκτόπλασμα και λιγότερο στο ενδόπλασμα όπου συγκεντρώνονται σε δεσμίδες, οι πιο ογκώδεις των οποίων αποκαλούνται stress fibres<sup>66</sup>. Η πολύ γρήγορη μετατροπή της ακτίνης μεταξύ των σφαιρινικών μονομερών της (G) και των ινιδιακών πολυμερών της (F) είναι υπεύθυνη για την ικανότητά της να μεταβάλλει την μορφή των κυττάρων<sup>67</sup>. Κατανομή της F ακτίνης στα κύτταρα μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία τους<sup>68</sup>, τον τύπο και την διαφοροποίησή<sup>69</sup> τους αλλά και το είδος των ερεθισμάτων που δέχονται<sup>68,70,71</sup>.





Εικόνα 27. Νημάτια του κυτταρικού σκελετού  
(<https://www.nature.com>)

### Η αλληλεπίδραση της ακτίνης με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία

Η σύνδεση και η επικοινωνία της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και της ακτίνης του κυτταρικού σκελετού γίνεται μέσω υποδοχέων της οικογένειας της integrin<sup>72</sup> και, όπως έχει παρατηρηθεί, γίνεται ιδιαίτερα έντονη κατά την διάρκεια της μετανάστευσης των κυττάρων, επιτρέποντάς τους έτσι να προσαρμόζονται στο περιβάλλον<sup>61</sup>.

Ο κυτταρικός σκελετός απαιτεί μια ιδιαίτερη και συγκεκριμένη διαμόρφωση του μορίου της ακτίνης στον χώρο, η οποία και επιτυγχάνεται μέσω αναστολής ή ενεργοποίησης πολλών πρωτεϊνών που σχετίζονται με την ακτίνη<sup>73</sup>. Προκειμένου να



ξεκινήσει διαμόρφωση αυτή της ακτίνης, απαιτούνται σήματα από τη κυτταρική μεμβράνη προς την ακτίνη του κυτταροπλάσματος, των οποίων η έναρξη της μετάδοσης και η μεταφορά γίνεται μέσω της integrin και άλλων πρωτεϊνών που σχετίζονται με αυτή<sup>74,75</sup>. Εκτός από την διαμόρφωση του κυτταρικού σκελετού η μετάδοση των σημάτων παίζει ρόλο και στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην επιβίωσή τους, αλλά και στην διαδικασία της γονιδιακής μεταγραφής<sup>57,76</sup>. Στο κυτταρόπλασμα οι integrins συνδέονται με τα ινίδια της ακτίνης με την βοήθεια πολλών πρωτεϊνών. Αποτέλεσμα αυτού είναι η διαμόρφωση των πρωτεϊνών της integrin σε μεγαλοπρωτεϊνικά μόρια που ονομάζονται cell-matrix adhesions ή focal adhesions. Εντοπίζονται στην επιφάνεια των κυττάρων όπου βρίσκεται και το τελικό άκρο των ινιδίων της ακτίνης, μέσω του οποίου συνδέονται στην πλασματική μεμβράνη<sup>61</sup>. Η κατανομή αυτή των ινιδίων στο κυτταρόπλασμα και η επικοινωνία τους με τις integrins δίνει την δυνατότητα στον κυτταρικό σκελετό να συνδέεται με την ΕΘΟ και ανάλογα με τα ερεθίσματα να ελέγχει την διαμόρφωση, την μετακίνηση, τις αλληλεπιδράσεις, την σύνδεση, την διαφοροποίηση των κυττάρων κατά την διάρκεια της ανάπτυξης των ιστών αλλά και πολλών παθολογικών καταστάσεων<sup>77</sup>.

### **Η ρύθμιση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας**

Η ΕΘΟ υπό φυσιολογικές συνθήκες βρίσκεται σε μια συνεχή διαδικασία ανακατασκευής, που είναι αποτέλεσμα μιας ισορροπίας μεταξύ αποδόμησης και σύνθεσής της. Αυτή η ισορροπία διατηρείται μέσω της δράσης κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, όπως και των μεταλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας MMPs (metalloproteinases) και των ιστικών τους αναστολέων (TIMPs).

Η σύνθεση και η έκκριση MMPs και TIMPs επίσης εξαρτάται από κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες και ορμόνες<sup>78</sup>. Έχουν απομονωθεί πάνω από 20 MMPs στον ανθρώπινο οργανισμό, των οποίων ο ρόλος, εκτός από τη ρύθμιση της σύστασης της ΕΘΟ, είναι να συμμετέχουν και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων και μεταξύ κυττάρων και ΕΘΟ, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές καταστάσεις όπως η καρκινογένεση, η φλεγμονή και η ανάπλαση των ιστών<sup>68-70</sup>.

Διαταραχές στην ισορροπία σύνθεσης και αποδόμησης επιδρούν στην ιστική αρχιτεκτονική και τις μηχανικές ιδιότητες του συνδετικού ιστού και της λειτουργίας των οργάνων που επενδύει<sup>51</sup>. Επιπροσθέτως αλλαγές στον μεταβολισμό από

αυξητικούς παράγοντες ή ορμονικά ερεθίσματα επηρεάζουν την ποσότητα, τον τύπο και την σταθερότητα των κολλαγόνων<sup>82,83</sup>.

### **Γήρανση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας**

Η ΕΘΟ ως γνωστό υφίσταται συνεχώς μια διαδικασία αναδόμησης και αναπροσαρμογής, φαινόμενα τα οποία εξαρτώνται άμεσα από συγκεκριμένους ιστούς και τα συστατικά αυτών. Το πέρας της ηλικίας επηρεάζει την ΕΘΟ στο επίπεδο της κυτταρικής απόπτωσης η οποία αυξάνεται, του κυτταρικού πολλαπλασιασμού που μειώνεται<sup>87</sup> και του μεταβολισμού των διαφόρων κριτικής σημασίας ουσιών που την αποτελούν ο οποίος γίνεται πιο αργός.

Η ανανέωση του κολλαγόνου μειώνεται και τα μόριά του αποκτούν ακόμα περισσότερες, από τις ήδη πολυάριθμες διασυνδέσεις μεταξύ τους, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωσή του και να μειώνεται η διαλυτότητά του<sup>84</sup>. Τα παραπάνω γεγονότα οδηγούν σε μεταβολή των φυσιολογικών ιδιοτήτων του κολλαγόνου και της ελαστικής προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο ιστική σκλήρυνση. Επιπροσθέτως, σε in vitro πειράματα έχει παρατηρηθεί μια δυσλειτουργία στους υποδοχείς ελαστικής-λαμίνης<sup>86</sup> και στο ανθρώπινο δέρμα μείωση στην συγκεντρωση των πρωτεογλυκάνων και αύξηση σε ένα τύπο decorin<sup>87</sup>. Ο τύπος αυτός ονομάζεται decorunt και ουσιαστικά πρόκειται για ένα μόριο decorin χωρίς το C-τελικό τμήμα, άνευ του οποίου δεν μπορεί να συνδεθεί με το κολλαγόνο στον ίδιο βαθμό με την decorin οδηγώντας έτσι σε μεταβολές στην διαδικασία συναρμολόγησης της decorin.

### **Η εξωκυττάρια θεμέλια ουσία του πυελικού εδάφους και η πρόπτωση των οργάνων της πυέλου**

Η πρόπτωση των ενδοπυελικών οργάνων έχει μελετηθεί σε δείγματα ιστού από γυναικείο κόλπο που έχει υποστεί χάλαση ή από ιερομητρικούς και πλαγίους συνδέσμους (cardinals) που έχουν υποστεί υπερέκταση, χωρίς όμως να έχει διασαφηνισθεί εάν οι βλάβες αυτές αποτελούν την αιτία ή το αποτέλεσμα της πρόπτωσης στην πυέλο.

Οι Jackson et al. το 1996 παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης πάνω στο κολλαγόνο, την ελαστίνη και τις MMPs σε δείγματα από κοιλιακό τοίχωμα ασθενών που υποβλήθηκαν σε κοιλιακή υστερεκτομία λόγω πρόπτωσης και μιας ομάδας

ελέγχου<sup>88</sup>. Σύμφωνα με αυτά παρατηρήθηκε αύξηση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο και των διασυνδέσεων ανάμεσα στα μόρια αυτού, όπως επίσης αύξηση και στην δραστηριότητα των MMPs, αλλά χωρίς διαφορές στην αναλογία κολλαγόνου τύπου I: III ή στην desmosin που αντανakλά την περιεκτικότητα της ελαστίνης στην πρώτη ομάδα. Μια μεταγενέστερη μελέτη επιβεβαίωσε την αύξηση του κολλαγόνου αλλά δεν κατέδειξε παράλληλη αύξηση του κολλαγόνου τύπου III ούτε τόσο μεγάλη δραστηριοποίηση των MMPs στην ομάδα με πρόπτωση<sup>89</sup>. Αντίθετα, μια μελέτη παραουρηθρικού ιστού παρουσίασε αποτελέσματα που ανέφεραν αύξηση των δεικτών αποδόμησης του κολλαγόνου στην ομάδα με πρόπτωση<sup>90</sup>.

Άλλες μελέτες σε λείες μυϊκές ίνες του κοιλιακού τοιχώματος κατέδειξαν μείωση αυτών σε ιστούς από πρόπτωση<sup>91-93</sup>.

Παράλληλα, ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε πλαγίους και ιερομητρικούς συνδέσμους κατέδειξαν αύξηση του κολλαγόνου III, μείωση της ελαστίνης και αύξηση της tenascin που αποτελεί δείκτη καταστροφής της ΕΘΟ σε πρόπτωση<sup>94</sup>. Τα αποτελέσματα όσον αφορά στην tenascin και την ελαστίνη επιβεβαιώθηκαν αργότερα και από άλλη μελέτη σε ιερομητρικούς συνδέσμους<sup>95</sup>.

Τα πιο ενδιαφέροντα αποτελέσματα προέρχονται από πειράματα σε ποντίκια που εμφανίζουν ένδεια σε πρωτεΐνες σχετιζόμενες με την ελαστίνη, όπως η fibulin-5 και η LOX-1, και τα οποία εμφάνιζαν πρόπτωση κατά την διάρκεια της κύησης και μετά τον τοκετό<sup>96,97</sup>. Για την σωστή εκτίμηση των αποτελεσμάτων αυτών έγινε μελέτη των ινών ελαστίνης σε φυσιολογικά ποντίκια κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης που κατέδειξαν αλλαγές στην δομή τους<sup>97</sup>: παρατηρήθηκε μείωση στην περιεκτικότητα fibulin-5, τροποελαστίνης και της έκφρασης του mRNA των LOX κατά την κύηση. Η LOX άρχισε να αυξάνεται μια μέρα πριν τον τοκετό και η fibulin-5 όπως και η τροποελαστίνη μετά τον τοκετό. Το περιεχόμενο σε desmosin αυξήθηκε μετά την αύξηση της fibulin-5. Συμπεραίνοντας, αυτή η μελέτη έδειξε ότι η ΕΘΟ του κόλπου υφίσταται αλλαγές κατά την διάρκεια της κύησης του τοκετού αλλά και της αμέσως επόμενης περιόδου, φαινόμενο που απαιτεί άθιχτο μηχανισμό συναρμολόγησης κολλαγόνου.

### Οι υποδοχείς στεροειδών

Οι στεροειδείς ορμόνες συντίθενται στις ωοθήκες, τον πλακούντα, τους όρχεις, και τον φλοιό των επινεφριδίων<sup>98</sup>. Προέρχονται από το μόριο της χοληστερόλης είναι λιπόφιλες και στο αίμα μεταφέρονται με ειδικές πρωτεΐνες τις SHBG (Sex Hormone Binding Globulins). Στα κύτταρα στόχους συνδέονται με ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς οι οποίοι και μεσολαβούν για την έκφραση της δράσης αυτών των ορμονών, μέσω αύξησης ή μείωσης της έκφρασης των γονιδίων επεμβαίνοντας: 1) στη γονιδιακή μετάφραση, 2) στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών και 3) στην ενσωμάτωση στο διακυτταρικό δίκτυο σηματοδότησης.

Η επίδραση των οιστρογόνων δεν περιορίζεται μόνο στο γεννητικό σύστημα αλλά εμπλέκεται και στην λειτουργία των περισσότερων συστημάτων στα θήλεα άτομα όπως το νευρικό και το σκελετικό<sup>99,100</sup>, αλλά και σε παθολογικές καταστάσεις όπως για παράδειγμα στην καρκινογένεση της μήτρας και του μαστού<sup>101,102</sup>. Η έρευνα οδήγησε στην παρασκευή ειδικών σκευασμάτων γνωστών ως εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων SERMs (selective oestrogen receptor modulators), έτσι ώστε να μπορεί να επιτευχθεί το ευεργετικό αποτέλεσμα των οιστρογόνων πάνω σε πολλούς ιστούς, χωρίς να εμφανίζονται οι δυσάρεστες επιπλοκές τους στον μαστό και την μήτρα<sup>103</sup>.

### Υποδοχείς οιστρογόνων

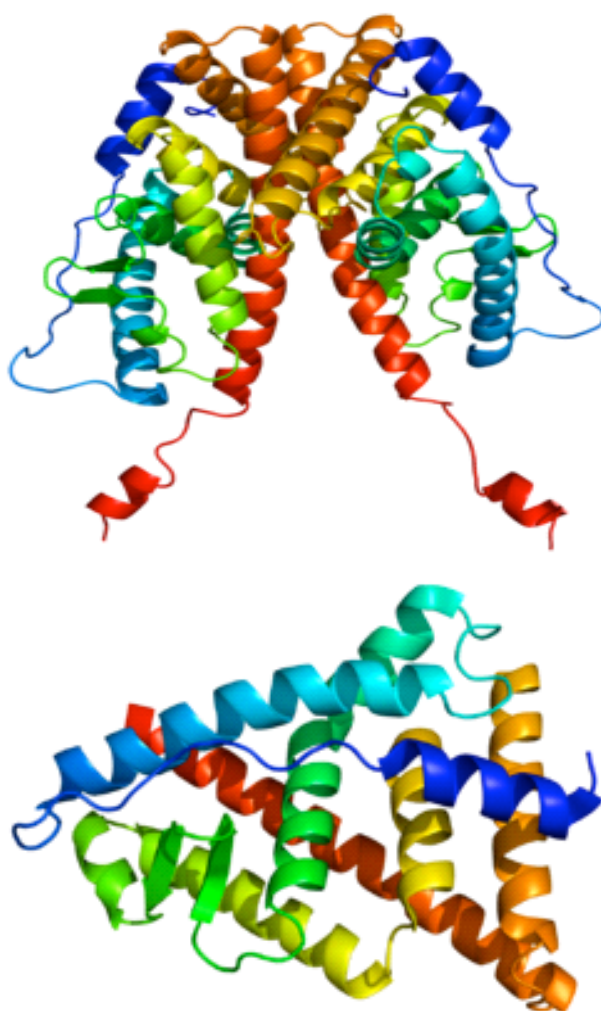
Έχουν ανακαλυφθεί δύο τύποι οιστρογονικών υποδοχέων: **ER-α** και **ER-β** (Εικ. 28) που προέρχονται από δύο διαφορετικά γονίδια<sup>104,105</sup> και διαφορετικά χρωμοσώματα, ο α στο χρωμόσωμα 6 και ο β στο 14<sup>106</sup>.

**Ο οιστρογονικός υποδοχέας α, ERα**, είναι μια πρωτεΐνη ~66 KDa και αποτελείται από 595 αμινοξέα<sup>107</sup>. Επιδρά στο ενδομήτριο, τον μαστό και τα πλακώδη κύτταρα αυξάνοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό<sup>108,109</sup>, ενώ έχει παρατηρηθεί και μια ήπια αντιφλεγμονώδης δράση επί των ινοβλαστών, αν και τα αποτελέσματα μελετών πάνω στην σύνθεση του κολλαγόνου παραμένουν αντιφατικά.

**Ο ER-β** αποτελείται από 485 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος ~55 KDa<sup>110</sup>. Εκφράζεται σε πολλά είδη ιστών χωρίς όμως να διακρίνεται κάποια ειδική διεγερτική δράση σε κάποιον συγκεκριμένο τύπο ιστού. Συνεργική δράση ER-α και ER-β παρατηρείται στην διαδικασία διατήρησης του οστίτη ιστού.

Οι οιστρογονικοί υποδοχείς ανήκουν στην οικογένεια των στεροειδών ορμονικών υποδοχέων που είναι υποδιαίρεση της υπερικογένειας των στεροειδών θυρεοειδικών ορμονικών υποδοχέων<sup>98</sup> και οι δύο υπότυποι α και β έχουν παρόμοια δομή.

Ο μηχανισμός δράσης των οιστρογονικών υποδοχέων πιστεύεται ότι ακολουθεί το κλασικό μονοπάτι των στεροειδών υποδοχέων προκειμένου να μεταφέρει τα απαραίτητα σήματα στα κύτταρα στόχους. Το μονοπάτι αυτό είναι ιδιαίτερα αργό και μπορεί να χρειαστούν και ώρες μέχρι να επέλθει το ζητούμενο αποτέλεσμα στους ιστούς, αποτυγχάνοντας έτσι να εξηγήσει την πολύ γρήγορη δράση των οιστρογόνων σε κάποιες περιπτώσεις, όπως για παράδειγμα στην ευαισθητοποίηση των νευρικών και λείων μυϊκών κυττάρων εντός δευτερολέπτων από την έκθεσή τους σε οιστρογόνα<sup>112</sup>.



Εικόνα 28. Υποδοχείς οιστρογόνων ERα (αριστερά) και ERβ (δεξιά)  
(en.wikipedia.org)

Σύμφωνα με αυτό, ειδικές πρωτεΐνες (heat shock proteins) διατηρούν τους υποδοχείς σε φάση ηρεμίας, μέχρι την στιγμή της σύνδεσης αυτών με τον συνδέτη (ligand), κατά την οποία εμφανίζονται δομικές αλλαγές στον υποδοχέα και οι ειδικές αυτές πρωτεΐνες απελευθερώνονται και ανακυκλώνονται. Οι υποδοχείς, πλέον με τη νέα δομή που έχουν αποκτήσει, μεταφέρονται στον πυρήνα όπου δημιουργούν διμερή και συνδέονται σε εξειδικευμένες θέσεις ρυθμίζοντας την μεταγραφή και την έκφραση γονιδίων<sup>113,114-116</sup>. Κύτταρα που περιέχουν και τους δύο τύπους των υποδοχέων μπορούν να εμφανίσουν τριών ειδών: διμερή ομοδιμερή ERα, ομοδιμερή ERβ και ετεροδιμερή ERα-ERβ<sup>117</sup>.

Σύμφωνα με ένα άλλο μονοπάτι που έχει προταθεί, αυτό της κυτταρικής επιφάνειας που εξηγεί και την πιο άμεση δράση των οιστρογόνων, η παρουσία των οιστρογονικών υποδοχέων πάνω σε αυτή, έχει σαν αποτέλεσμα την άμεση δράση ή την διαμεσολάβηση ενός second messenger για την ρύθμιση της ροής των ιόντων νατρίου, καλίου και ασβεστίου που θεωρούνται απαραίτητα για την λειτουργία κάποιων κυττάρων όπως τα νευρικά<sup>118</sup>. Τέλος, η δράση των οιστρογόνων μέσω γονιδιακών αλλαγών που θα απαιτούσαν την έμμεση έκφραση γονιδίων μέσω second messenger, θα μπορούσε να εξηγήσει κάποιες από τις δράσεις των ορμονών αυτών στο κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>119</sup>.

### Υποδοχείς προγεστερόνης

Οι υποδοχείς προγεστερόνης PR-A και PR-B αποτελούν δύο υπότυπους<sup>120</sup> που προέρχονται από το ίδιο γονίδιο και είναι παρόμοιοι, με την εξαίρεση του ότι ο PR-B περιέχει 164 αμινοξέα περισσότερα από τον PR-A. Είναι μέλος της υπερικογένειας των στεροειδικών και θυρεοειδικών υποδοχέων<sup>121</sup> και η έκφρασή τους αυξάνεται από τα οιστρογόνα και μειώνεται από την προγεστερόνη<sup>122</sup>.

Ο PR-B είναι ένας ισχυρός γονιδιακός ενεργοποιητής σε πολλά κύτταρα στόχους, σε αντίθεση με τον PR-A που είναι αναστολέας γονιδίων της μεταγραφής τόσο του PR-B, όσο και άλλων υποδοχέων όπως ο ER-α. Συνεπώς η προγεστερόνη μπορεί να δρά τόσο σαν ενεργοποιητής όσο και σαν αναστολέας κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ταυτοχρόνως και σε διαφορετικούς ιστούς του ίδιου οργάνου<sup>123</sup>. Η αποδόμηση του κολλαγόνου μπορεί να καταστέλλεται από την δράση της προγεστερόνης, αλλά η δράση της στην ΕΘΟ μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση λόγω της μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της<sup>124,125</sup>.

### Υποδοχείς ανδρογόνων

Οι υποδοχείς ανδρογόνων, όπως άλλωστε και αυτοί των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, ανήκουν στην υπερικογένεια των στεροειδικών – θυρεοειδικών πυρηνικών υποδοχέων, λειτουργούν σαν μεταγραφικοί παράγοντες και επηρεάζουν την κυτταρική λειτουργία ρυθμίζοντας την μεταγραφή ανδρογονοεξαρτώμενων γονιδίων<sup>121</sup>. Αντίθετα με τους οιστρογονικούς υποδοχείς που είναι το τελικό προϊόν έκφρασης δύο διαφορετικών γονιδίων<sup>126</sup>, οι ανδρογονικοί υποδοχείς εκφράζονται από το ίδιο γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα X<sup>127</sup>.

Όπως και οι προγεστερονικοί έτσι και οι υποδοχείς ανδρογόνων εμφανίζουν δύο υπότυπους: **τον AR-A και τον AR-B**. Ο δεύτερος αποτελείται από 187 περισσότερα αμινοξέα από τον πρώτο και είναι μεταγραφικός ενεργοποιητής σε αντίθεση με τον AR-A που είναι αναστολέας. Η έκφραση του AR-A είναι πολύ ηπιότερη του άλλου υπότυπου και η ανδρογονική του δράση παραμένει άγνωστη<sup>98,128</sup>. Γενικά η δράση των ανδρογονικών υποδοχέων είναι αναβολική, διεγείροντας την σύνθεση του κολλαγόνου και αναστέλλοντας την αποδόμησή του<sup>129</sup> ενώ έχει παρατηρηθεί και μια προφλεγμονώδη δράση αυτών των υποδοχέων<sup>125</sup>. Η δράση των ανδρογόνων εξαρτάται από την σύνδεσή τους με τους ομωνύμους υποδοχείς στα κύτταρα στόχους, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα τις δομικές αλλαγές του υποδοχέα και την έναρξη μιας σειράς διεργασιών, με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της έκφρασης γονιδίων<sup>130</sup>.

Η δράση των ανδρογόνων όμως μπορεί να επιτευχθεί και μέσω διαδικασιών που δεν σχετίζονται με την σύνδεση στον αντίστοιχο υποδοχέα, όπως για παράδειγμα την μετατροπή τους σε οιστρογόνα από το ένζυμο αρωματάση<sup>131</sup>, και την αλληλεπίδρασή τους με ειδικές σφαιρίνες που συνδέονται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG-sex hormone binding globulin)<sup>132</sup>.

### Ο ρόλος των οιστρογόνων στην χαλάρωση του πυελικού εδάφους

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι υποδοχείς οιστρογόνων εκφράζονται στα πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα της γυναικείας ουρήθρας και στο τρίγωνο της ουροδόχου κύστης<sup>133</sup>, στους ωαγωγούς<sup>134</sup>, στους ιερομητρικούς συνδέσμους<sup>135</sup>, στο ενδομήτριο<sup>134</sup>, στον κόλπο<sup>134,136,137</sup> στους ανελκτήρες μύες του πρωκτού<sup>138</sup> και στο αιδοίο<sup>137</sup>. Η παρουσία αυτών των υποδοχέων στο πυελικό έδαφος και στους

ουρογεννητικούς συνδέσμους υποδεικνύει ότι αυτές οι δομές αποτελούν στόχο για την δράση των οιστρογόνων. Η θεραπεία με αυτές τις ορμόνες προάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων της ουρήθρας και του κόλπου, αυξάνει την αιματική ροή και επιφέρει ύφεση των συμπτωμάτων της ατροφίας μετά την εμμηνόπαυση<sup>138</sup>. Τόσο τα από του στόματος όσο και τα τοπικής δράσης οιστρογόνα<sup>139</sup> είχαν ευεργετική δράση, αλλά η από του κόλπου χορήγηση ανάλογων σκευασμάτων ήταν πιο αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων από το ουρογεννητικό σύστημα<sup>140,141</sup>. Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν ότι τα οιστρογόνα μπορούν να βελτιώσουν την λειτουργικότητα του σφιγκτήρα της ουρήθρας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω αύξησης του όγκου του αίματος στα φλεβικά πλέγματα της περιοχής<sup>142</sup>, είτε μέσω επίδρασης στον μεταβολισμό του κολλαγόνου<sup>143</sup>. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες παρουσιάζουν διαφορετικά αποτελέσματα όπως αυτή του Faber και Heidenreich<sup>144</sup> σύμφωνα με την οποία τα από του στόματος οιστρογόνα αυξάνουν σημαντικά την ουρηθρική πίεση. Οι Walter και συν. από την άλλη δεν αναφέρουν καμία διαφορά στα συμπτώματα της ακράτειας από προσπάθεια μετά από λήψη οιστρογόνων, αν και παρατηρήθηκε ήπια βελτίωση όσον αφορά στην συχνότητα και στην επιτακτικότητα<sup>145</sup>.

### **Μηχανικό φορτίο και ινοβλάστες**

Οι ινοβλάστες υφίστανται μεταβολές όταν υποβάλλονται σε δυνάμεις από μηχανικό φορτίο *in vivo* τόσο σε φυσιολογικές συνθήκες όσο και σε παθολογικές, όπως η επούλωση και η ουλοποίηση. Σε *in vitro* μελέτες σε ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>146</sup>, σε ινοβλάστες<sup>147-152</sup> και σε επιθηλιακά κύτταρα πνεύμονα<sup>153</sup> έχει αποδειχθεί η διαφοροποίηση της συμπεριφοράς τους ανάλογα με τις δυνάμεις τάνυσης που υφίστανται, μέσω πολυάριθμων οδών σηματοδότησης.

Η εφαρμογή μηχανικού φορτίου στους ινοβλάστες μετέβαλε τον πολλαπλασιασμό τους<sup>149,151-153</sup> και επηρέασε την διαφοροποίησή τους προκαλώντας την εμφάνιση ινών ακτίνης του τύπου α κάνοντάς τις να ομοιάζουν περισσότερο με μυοϊνοβλάστες<sup>154,151</sup>. Επιπροσθέτως αυτή η δύναμη τάνυσης προκάλεσε και πολλές αλλαγές και σε μεταγραφικό επίπεδο αυξάνοντας την παραγωγή διαφόρων προϊόντων από τα κύτταρα αυτά<sup>146,147,151,155-158</sup>. Τέλος, αντίστοιχες μελέτες έδειξαν ότι η άσκηση μηχανικού φορτίου μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη αντίδραση και να επιδράσει αρνητικά στην διαδικασία της επούλωσης βλάβης<sup>150</sup>.



**Ο μηχανισμός στήριξης του πυελικού εδάφους**  
**και οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση πρόπτωσης**

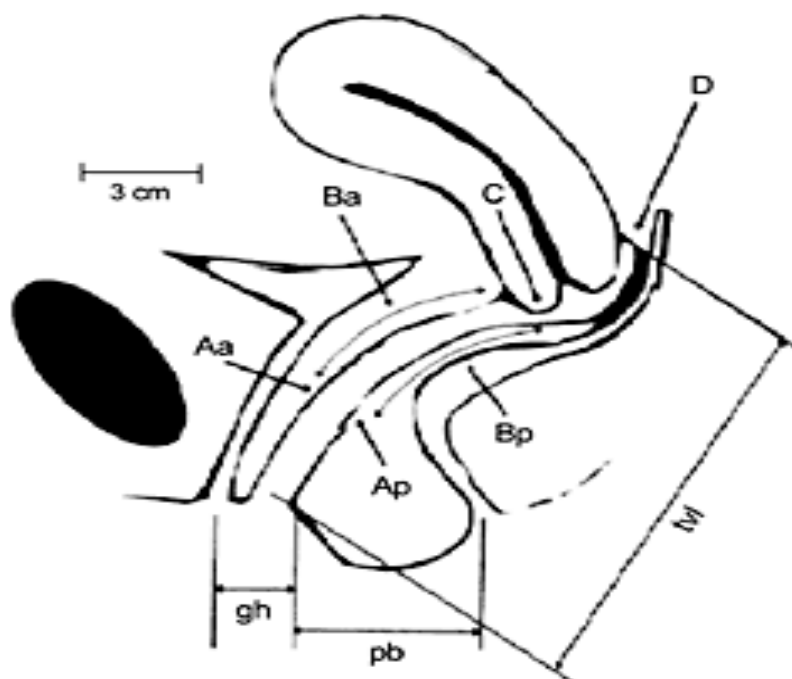
Ο ακριβής μηχανισμός στηρικτικής λειτουργίας του πυελικού εδάφους δεν έχει πλήρως κατανοηθεί, ενώ οι προδιαθεσικοί παράγοντες εμφάνισης πρόπτωσης παραμένουν ασαφείς. Γενικά επικρατεί η άποψη ότι η αιτιοπαθογένεια της πρόπτωσης είναι πολυπαραγοντική αν και, από ένα σύνολο ασθενών με τους ίδιους παράγοντες εμφάνισης της νοσηρής αυτής κατάστασης, κάποιες ασθενείς θα παρουσιάσουν συμπτώματα και κάποιες άλλες όχι<sup>159</sup>. Η βασική στήριξη της μήτρας γίνεται από την συνεργασία του ανελκτήρα μυ του πρωκτού με τους ιερομητρικούς και τους εγκάρσιους συνδέσμους, οι οποίοι καθηλώνουν το ανώτερο τμήμα του κόλπου, τον τράχηλο και την μήτρα στο πυελικό διάφραγμα, το οποίο και αντιρροπεί τις δυνάμεις που αναπτύσσονται από μια ξαφνική αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης<sup>160</sup>. Επιπροσθέτως, σε όλες τις φυσιολογικές γυναίκες ο ανελκτήρας μυς είναι σχεδόν οριζόντιος υποστηρίζοντας με αυτόν τον τρόπο τα όργανα της πυέλου και μειώνοντας τον φόρτο που υφίστανται οι σύνδεσμοι αυτών. Εάν η στήριξη αυτή από μέρους του ανελκτήρα μειωθεί ή και αρθεί, η συνεχής τάση επάνω στους συνδέσμους των πυελικών οργάνων θα έχει σαν αποτέλεσμα την υπερέκταση αυτών πέρα από τα ανεκτά όρια τάνυσής τους, με αποτέλεσμα με το πέρασμα του χρόνου να εμφανισθούν τα συμπτώματα της πρόπτωσης, ειδικά εάν συνυπάρχουν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες<sup>161</sup>. Τέτοιοι παράγοντες που αποδεδειγμένα αυξάνουν την εμφάνιση της πρόπτωσης είναι τραυματισμοί του πυελικού εδάφους κατά την κύηση και τον τοκετό<sup>162</sup>, η χρόνια αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης όπως σε περιπτώσεις άρσης βάρους και δυσκοιλιότητας<sup>163-164</sup>, δυσλειτουργία νεύρων μετά από τραύμα<sup>165</sup>, διαταραχές του συνδετικού ιστού<sup>166</sup>, μυϊκή δεισλειτουργία απότοκος του γήρατος<sup>167-168</sup> και τέλος στις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς η μείωση των κυκλοφορούντων οιστρογόνων<sup>169</sup>. Από την άλλη μεριά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου η πρόπτωση εμφανίστηκε σε άτοκες αλλά ακόμα και σε παρθένα ασθενή. Περιγράφεται περιστατικό μιας ατόκου ασθενούς οι οποία παρουσίασε τρίτου βαθμού πρόπτωση μήτρας μετά από ατύχημα. Πιθανολογείται ότι η απότομη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, σε συνδυασμό με την τοποθέτηση της ζώνης ασφαλείας προκάλεσε την πρόπτωση<sup>170</sup>. Τέλος, η διατομή των ιερομητρικών νεύρων φαίνεται να σχετίζεται με την πρόπτωση, καθώς προκειμένου να επιτευχθεί είναι αναγκαία η παρασκευή των

ιερομητρικών συνδέσμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην στήριξη της μήτρας<sup>173-174</sup>.

### Στάδια πρόπτωσης

Έχουν προταθεί πολλά είδη σταδιοποίησης της πρόπτωσης, εκ των οποίων τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι απλά, αλλά υπολείπονται σε ακρίβεια. Τυπικά η κάθοδος της μήτρας μέχρι το ανώτερο τμήμα του κόλπου αποκαλείται **πρόπτωση πρώτου βαθμού**, μέχρι την είσοδο του κόλπου **δευτέρου**, ενώ εάν ο τράχηλος και το σώμα της μήτρας προπίπτουν πέραν της εισόδου του κόλπου τότε γίνεται λόγος για πρόπτωση **τρίτου βαθμού ή τελεία πρόπτωση**<sup>175</sup>.

Η Εταιρία Γυναικολόγων Χειρουργών (SGS), η Αμερικάνικη Ουρογυναικολογική Εταιρία (AUGS) και η Διεθνής Εταιρία Εγκράτειας (ICS) το 1996 καθιέρωσαν την βασική ονοματολογία για την γυναικεία πρόπτωση και για τις διαταραχές του πυελικού εδάφους. Η ονοματολογία αντικατέστησε όρους όπως η κυστεοκήλη και η ορθοκήλη με ακριβείς περιγραφές τοπογραφικής ανατομικής<sup>176</sup>, καθώς επίσης και το **σύστημα ταξινόμησης της πρόπτωσης, POPQ** (pelvic organ prolapse quantification) που τελικά προέκυψε, παρουσίασε επαναληψιμότητα αποτελεσμάτων κατά τη εφαρμογή του<sup>177</sup>. Η θέση του σώματος της ασθενούς πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατ' αυτή την μελέτη, αν και μια έρευνα δεν έδειξε διαφορά στα αποτελέσματα της δοκιμασίας ανεξάρτητα του εάν η ασθενής βρισκόταν σε θέση λιθοτομής ή σε όρθια στάση<sup>178</sup>. Κατά το POPQ ορίζονται συγκεκριμένα σημεία στο κολπικό τοίχωμα και την μήτρα, βάσει των οποίων αξιολογείται η πρόπτωση. Το σημείο Aa αντιστοιχεί στο μέσο του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος, 3 εκ. από την ουρήθρα ενώ το σημείο Ba αντιστοιχεί στο πιο περιφερικό τμήμα του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος. Το σημείο C στο πιο περιφερικό τμήμα του τραχήλου, ή στο αντίστοιχο τμήμα του κολπικού κολοβώματος εάν έχει προηγηθεί υστερεκτομία. Το σημείο D αντιστοιχεί στον οπίσθιο κολπικό θόλο (χώρος του Douglas). Το σημείο Bp αντιστοιχεί στο πιο περιφερικό τμήμα του ανώτερου οπισθίου κολπικού τοιχώματος και το Ap στην μεσότητα του ίδιου τοιχώματος περίπου 3εκ. από τον παρθενικό υμένα. Κατά την εξέταση με αυτό το σύστημα μπορεί να γίνει η ταξινόμηση της πρόπτωσης και η ακριβής μεταφορά κλινικών πληροφοριών που θα είναι χρήσιμη όχι μόνο για την αντιμετώπιση της πρόπτωσης αλλά και για την περαιτέρω έρευνα<sup>176</sup>. (Εικ. 29).



|                   |                                                                                                                                                |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Στάδιο 0</b>   | Χωρίς εμφανή πρόπτωση. Τα σημεία Aa, Ap, Ba και Bp είναι όλα στα -3εκ. και το σημείο C ή το D είναι στα -2εκ από το ολικό μήκος του κόλπου.    |
| <b>Στάδιο I</b>   | Το πιο περιφερικό τμήμα της πρόπτωσης είναι >1εκ. πάνω από τον υμένα.                                                                          |
| <b>Στάδιο II</b>  | Το πιο περιφερικό τμήμα της πρόπτωσης είναι ≤1εκ. πάνω από τον υμένα.                                                                          |
| <b>Στάδιο III</b> | Το πιο περιφερικό τμήμα της πρόπτωσης είναι >1εκ. κάτω από τον υμένα, αλλά η πρόπτωση δεν είναι μεγαλύτερη από το ολικό μήκος του κόλπου -2εκ. |
| <b>Στάδιο IV</b>  | Ολική εκστρόφη του κατώτερου γεννητικού συστήματος.                                                                                            |

Εικόνα 29.

Το σύστημα ταξινόμησης της πρόπτωσης POPQ του πυελικού εδάφους βάσει της ορολογίας της ICS

### **Επιδημιολογία της πρόπτωσης του πυελικού εδάφους**

Η επιδημιολογία της πρόπτωσης του πυελικού εδάφους δεν είναι πλήρως κατανοητή λόγω πολλών παραγόντων, ο βασικότερος των οποίων φαίνεται να είναι η αναγνώριση της πρόπτωσης. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο μαιευτήρων και γυναικολόγων (ACOG) ορίζει την πρόπτωση του πυελικού εδάφους ως την προβολή των πυελικών οργάνων μέσα στον ή μέσα από τον κόλπο<sup>179</sup>. Ο ορισμός αυτό είναι πολύ γενικός, αφού με βάση αυτόν οποιαδήποτε ασθενής που παρουσιάζει εικόνα μιας μικρής έκτασης χαλάρωσης του κοιλιακού τοιχώματος της μήτρας και καθόδου αυτής ενός ή δύο εκατοστών εντός του κόλπου μετά από τη δοκιμασία Valsava, όπως και μια άλλη που παρουσιάζει μια πλήρη εκτροπή της μήτρας και procidentia, θα μπορούσαν να τοποθετηθούν στην ίδια ομάδα. Επί του παρόντος δεν υπάρχει κάποιος σαφής ορισμός για τον διαχωρισμό ανάμεσα στην φυσιολογική στήριξη και την πρόπτωση του κοιλιακού εδάφους και, παρόλο που η αναγνώριση των κλινικά εμφανών μορφών της πρόπτωσης είναι αναγνωρίσιμες από τους περισσότερους ιατρούς, υπάρχουν και πιο δυσδιάκριτες περιπτώσεις που δύσκολα διαγιγνώσκονται. Συνεπώς, ελλείπει ενός ξεκάθਾਰου ορισμού για την πρόπτωση του πυελικού εδάφους είναι και πολύ δύσκολο να περιγραφεί και η επιδημιολογία της.

### **Επίπτωση της ελαττωματικής δομής των συνδέσμων του πυελικού εδάφους**

Η διάκριση ανάμεσα στη φυσιολογική και παθολογική πρόπτωση του πυελικού εδάφους προκύπτει και από το γεγονός ότι δεν υπάρχει σαφής εικόνα όσον αφορά στην φυσιολογική δομή του στηρικτικού μηχανισμού των σπλάχνων της πυέλου. Πολλές μελέτες έχουν προσπαθήσει να περιγράψουν την έκταση της πρόπτωσης σε διαφορετικούς πληθυσμούς γυναικών. Μία εξ αυτών κατέγραψε τα περιστατικά με πρόπτωση σε όλες τις γυναίκες μεταξύ 20 και 59 ετών σε μια πόλη της Σουηδίας,<sup>180</sup> από τις οποίες το 2% εμφάνιζε σημαντική πρόπτωση των πυελικών οργάνων που έφτανε μέχρι την είσοδο του κόλπου, χωρίς όμως να περιγράφουν την έκταση αυτής αλλά απλά να αναφέρουν την παρουσία ή απουσία της.

Δύο άλλες μελέτες περιγράφουν την έκταση και την κατανομή της πρόπτωσης<sup>181,182</sup> χρησιμοποιώντας το σύστημα ποσοτικοποίησης της πρόπτωσης των πυελικών οργάνων (Pelvic Organ Prolapse Quantification System- POPQ). Το POPQ είναι το σύστημα ταξινόμησης της πρόπτωσης, που όπως προαναφέρθηκε περιγράφει την

έκταση αυτής και την κατανέμει σε 5 στάδια<sup>183</sup>. Αυτή η ταξινόμηση εμφανίζει επαναληψιμότητα και φαίνεται να είναι αξιόπιστη για την περιγραφή των διαταραχών του στηρικτικού μηχανισμού της πυέλου<sup>177,184</sup>. Μία από τις μελέτες λοιπόν περιγράφει την επίπτωση της πρόπτωσης σε ένα πληθυσμό γυναικών 45 με 55 ετών, μετά από λήψη ειδικής διατροφής για την αντιμετώπιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων<sup>181</sup>. Οι ερευνητές τοποθέτησαν στο στάδιο 0 το 73% του πληθυσμού, στο στάδιο 1 το 23% και στο στάδιο 2 το 4%, και καμία ασθενή στο στάδιο 3 και 4. Μια άλλη μελέτη περιελάμβανε γυναίκες από 18 μέχρι 86 ετών οι οποίες προσέρχονταν στα εξωτερικά ιατρεία για τον ετήσιο γυναικολογικό έλεγχο. Οι ερευνητές εδώ τοποθέτησαν το 6,4 % του πληθυσμού στο στάδιο 0, το 43,3% στο στάδιο 1, το 47,7% στο στάδιο 2 και το 2,6% στο στάδιο 3, και καμία ασθενή στο στάδιο 4. Το στάδιο 3 αντιπροσωπεύει περιστατικά που παρουσιάζουν πρόπτωση με το χαμηλότερο τμήμα του προπίπτοντος οργάνου να είναι μέχρι 1 εκ. έξω από τα υπολείμματα του παρθενικού υμένα. Αυτή είναι άλλωστε και η πρόπτωση που η ασθενής μπορεί να δει και να αισθανθεί, γι' αυτό και στο στάδιο αυτό η πρόπτωση γίνεται συμπτωματική. Είναι δύσκολο να συνδυάσουμε τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αφού οι πληθυσμοί που μελετήθηκαν ήταν πολύ διαφορετικοί ηλικιακά, αλλά και οι ασθενείς αυτές δεν αντιπροσωπεύουν των γενικό γυναικείο πληθυσμό.

Ένας άλλος τρόπος να καθορίσουμε την επίπτωση της συμπτωματικής πρόπτωσης είναι να καταγράψουμε τον αριθμό των κολπικών επεμβάσεων για την αποκατάστασή της σε ένα πληθυσμό. Αυτό έγινε σε δύο μελέτες<sup>16,17</sup> οι οποίες ανέφεραν τη συχνότητα της πρόπτωσης ανά 1000 γυναίκες/έτη, μετά από επεμβάσεις για την αποκατάσταση της ακράτειας ούρων ή πρόπτωσης και με γραμμική αύξηση αυτής με την αύξηση της ηλικίας. Η πιθανότητα για μια γυναίκα να υποβληθεί σε επέμβαση λόγω ακράτειας ούρων ή πρόπτωσης κατά την διάρκεια της ζωής της υπολογίστηκε στο 5 με 11,1%. Το μειονέκτημα με αυτές τις μελέτες ήταν ότι δεν περιλάμβαναν ασθενείς που αντιμετωπίζονταν με συντηρητική αγωγή καθώς και το ότι πολλές από τις ασθενείς που μελετήθηκαν μπορεί να παρουσίαζαν ακράτεια ούρων χωρίς σημαντική πρόπτωση.

Συμπερασματικά φαίνεται πως με έναν αδρό υπολογισμό το 2% με 3% όλων των γυναικών παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα στον στηρικτικό μηχανισμό της πυέλου που φαίνεται να αποτελεί μια αρκετά συχνή παθολογική κατάσταση με σχετικά άγνωστη αιτιοπαθογένεια.

### Αιτιολογία και παθοφυσιολογία της πρόπτωσης των πυελικών οργάνων

Οι μύες του πυελικού διαφράγματος παρέχουν μειωμένη στήριξη όταν έχουν αποδυναμωθεί, με αποτέλεσμα την αποδυνάμωση και της ενδοπυελικής περιτονίας και ρήξη αυτής σε περιπτώσεις αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, όπως για παράδειγμα τον χρόνιο βήχα, την δυσκοιλιότητα και την άρση βαρέων αντικειμένων. Το τραύμα μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη των κολπικών τοιχωμάτων και των συνδέσμων, ενώ η οιστρογονοπενία προδιαθέτει σε δυσμενές κολπικό περιβάλλον. Αμφότερα αυτά τα γεγονότα οδηγούν σε ρήξεις της πυελικής περιτονίας του πρόσθιου κολπικού τοιχώματος. Παρομοίως, ελλείμματα της ορθοκολπικής περιτονίας και ρήξεις αυτής μπορούν να παρατηρηθούν στην ορθοκήλη, ενώ άθικτος περιτραχηλικός δακτύλιος, αλλά ελλειμματικοί κολπικοί σύνδεσμοι μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση πρόπτωσης της μήτρας, του κολπικού θόλου και εντεροκήλη<sup>185</sup>. Συνεπώς πολυτοκία, η αυξημένη ηλικία καθώς και το ιστορικό επεμβάσεων για την διόρθωση ελλειμμάτων του στηρικτικού μηχανισμού της πυέλου θεωρούνται παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη πρόπτωσης του πυελικού εδάφους. Άλλοι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι ο κολπικός τοκετός σε σχέση με την καισαρική τομή, η υστερεκτομία, διάφορες συγγενείς ανωμαλίες, η φυλή, ο τρόπος ζωής και οι συνήθειες της καθημερινότητας, όπως βέβαια και χρόνιες παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν την αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης όπως η δυσκοιλιότητα και η παχυσαρκία. Παρόλα αυτά, φαίνεται πως τα αποτελέσματα με βάση την σύγχρονη βιβλιογραφία όσον αφορά σε αυτούς τους παράγοντες δεν είναι ξεκάθαρα αφού δεν προσδιορίζουν τον βαθμό κατά τον οποίο συμβάλλουν για την εμφάνιση της πρόπτωσης.

Ο **φυσιολογικός τοκετός** αποτελεί βασικό αιτιολογικό παράγοντα καθώς ο μηχανισμός αυτού προκαλεί την άμεση κάκωση πολλών μαλακών μορίων, όπως η πυελική περιτονία και τα τοιχώματα του κόλπου, αλλά και έμμεση κάκωση στους μύες και τα νεύρα του πυελικού εδάφους<sup>186-188</sup>. Έχει υποτεθεί πως το πέραςμα της εμβρυικής κεφαλής μέσα από τον κόλπο διατείνει σε τέτοιο σημείο τους μύες του ανελκτήρα του πρωκτού και πιέζει σε τέτοιο σημείο το αιδοϊκό νεύρο που προκαλεί μόνιμη αδυναμία σύσπασης στον μυ αλλά και χρόνια νευροπάθεια, βλάβες που τελικά οδηγούν κατά το πέρας των ετών σε πρόπτωση. Μία μελέτη κατέδειξε την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης πρόπτωσης κατά 11 φορές σε γυναίκες που έχουν πάνω από 4 κολπικούς τοκετούς, συγκριτικά με άτοκες γυναίκες<sup>186</sup>. Ακόμα ένα

επιβαρυντικό στοιχείο είναι το μέγεθος του εμβρύου, καθώς έχει αναδειχθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης πρόπτωσης αυξάνει κατά 10% για κάθε αύξηση του βάρους του εμβρύου κατά 0,45 γρ.<sup>189</sup> Η **καισαρική τομή** φαίνεται να παρέχει κάποια προστασία, ειδικά όταν έπεται πολύωρος και εργώδης τοκετός<sup>190</sup>. Πιστεύεται ότι η βλάβη που προκαλείται στα νεύρα ίσως προέρχεται από την συμπίεση και την υπερέκταση αυτών και γίνεται εμφανής ακριβώς μετά από τον τοκετό, ενώ συχνά υφίσταται με το πέρασ του χρόνου<sup>191,192</sup>. Οι μύες του πυελικού εδάφους υφίστανται μια σχετική απονεύρωση παρόμοια με αυτή του γήρατος<sup>193</sup>, ενώ ο σφιγκτήρας του πρωκτού μπορεί να υποστεί ρήξεις οδηγώντας αργότερα σε ακράτεια κοπράνων<sup>194</sup>.

Το ποσοστό των γυναικών που έχουν γεννήσει με κολπικό τοκετό και έχουν εμφανίζει πρόπτωση και ποιες άλλες παράμετροι αυτής της διαδικασίας συμβάλλουν στην εμφάνισή της, είναι ερωτήματα που παραμένουν ακόμα ασαφή. Έχει προταθεί πως η διενέργεια επεμβατικών κολπικών τοκετών, όπως και οι μεσο-πλάγιες περινεοτομίες αυξάνουν ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο για εμφάνιση πρόπτωσης χωρίς όμως να υπάρχουν και επαρκή δεδομένα κατά την παρούσα για την υποστήριξη αυτής της θέσης. Όσον αφορά στην βλάβη του αιδοϊκού νεύρου, έχει προταθεί πως η καισαρική τομή αποτελεί προστατευτικό παράγοντα<sup>195-197</sup>, αν και μια μελέτη δεν κατάφερε να αποδείξει την μείωση της επίπτωσης της πρόπτωσης σε πληθυσμό γυναικών που υπεβλήθησαν σε αυτή την επέμβαση<sup>198</sup>. Συμπερασματικά φαίνεται ότι προς το παρόν δεν έχουμε επαρκή στοιχεία προκειμένου να επιλέξουμε τον τρόπο του τοκετού, έτσι ώστε να μειώσουμε και την συχνότητα εμφάνισης της πρόπτωσης.

Η **αύξηση της ηλικίας** φαίνεται να είναι ένας άλλος παράγοντας για την αύξηση της επίπτωσης της πρόπτωσης, για τον οποίο υπάρχει κοινή ομοφωνία από τους ερευνητές<sup>186,189,199</sup>. Βέβαια αυτό είναι κάτι που κάθε κλινικός ιατρός μπορεί να καταλάβει αφού άλλωστε είναι πολύ λίγα τα περιστατικά των ασθενών με ηλικία 20 ή 30 ετών που εμφανίζονται με σοβαρού βαθμού πρόπτωση. Έχει αποδειχθεί σε μια μελέτη η αύξηση κατά 12% της επίπτωσης της πρόπτωσης με την αύξηση της ηλικίας ή σχεδόν ο διπλασιασμός αυτής για κάθε δεκαετία της ζωής<sup>189</sup>. Σε άλλη μελέτη σύμφωνα με την προηγούμενη αποδείχτηκε ακριβώς το ίδιο αλλά για ένα πιο στενό ηλικιακό φάσμα από 20 μέχρι 59 ετών<sup>199</sup>. Τέλος, αμφότερες οι δύο τελευταίες μελέτες επιβεβαιώνουν δεδομένα από δύο άλλες μεγάλες μελέτες<sup>186,194</sup> σύμφωνα με τις οποίες η συχνότητα της χειρουργικής αντιμετώπισης της πρόπτωσης διπλασιάζεται ανά δεκαετία.

Υπάρχει ομοφωνία για την επίδραση της αύξησης της ηλικίας επάνω στην πρόπτωση, αλλά όσον αφορά στην **εμμηνόπαυση** δεν φαίνεται να υπάρχουν κοινά αποτελέσματα από διάφορες μελέτες. Σε μια από αυτές, οι ερευνητές την θεώρησαν ως αιτιολογικό παράγοντα, θεωρώντας τις μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς μεγαλύτερου κινδύνου ομάδα για την ανάπτυξη πρόπτωσης σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές, χωρίς όμως να αναφέρουν ποιες από αυτές έπαιρναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης<sup>199</sup>. Σε μια άλλη μελέτη αντίθετα η εμμηνόπαυση και η ορμονική θεραπεία δεν αποτελούσαν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη πρόπτωσης<sup>189</sup>. Συνεπώς, πιθανότατα η αύξηση της ηλικίας μάλλον επιβαρύνει περισσότερο σε σχέση με την εμμηνόπαυση αυτή καθαυτή. Ο ρόλος των οιστρογόνων κατά την παρούσα δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος, καθώς, αν και δεν φαίνεται πως αποτρέπουν την εμφάνιση της πρόπτωσης, μάλλον την καθυστερούν και ως εκ τούτου η χρήση τους σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού πρόπτωση έχει μάλλον ουδέτερα αποτελέσματα.

Η **επίδραση των επεμβάσεων** αποτελεί πιθανότατα έναν άλλο παράγοντα. Για τον λόγο αυτό μετά από υστερεκτομία θα πρέπει να γίνεται προσεκτική στήριξη του κοιλιακού θόλου στους ιερομητρικούς και τους εγκάρσιους συνδέσμους. Επιπροσθέτως η συνέχεια της ενδοπυελικής περιτονίας πρέπει να επιτυγχάνεται με την επιμελή συρραφή της πρόσθιας ηβοτραχηλικής πετονιάς, όπως και της οπίσθιας ορθοκολπικής περιτονίας πάνω από τον κόλπο. Η πρόσθια στήριξη μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση εντεροκήλης και αντίστοιχα η οπίσθια στήριξη και η στήριξη στον ελάσσονα ισchioϊερό σύνδεσμο μπορεί να οδηγήσει σε κυστεοκήλη<sup>196</sup>.

Η επίδραση των **επεμβάσεων για την διόρθωση ελλειμμάτων του στηρικτικού μηχανισμού** ίσως δεν θα έπρεπε να συγκαταλέγεται ανάμεσα στους παράγοντες για την εμφάνιση πρόπτωσης, αφού αυτές οι ασθενείς ήδη έχουν εμφανίσει διαταραχές στην λειτουργία του πυελικού εδάφους. Υποτροπή αυτών των περιστατικών κυμαίνεται από 10% μέχρι 30%,<sup>194,200</sup> γι' αυτό και μετά από ανάλυση των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό πρόπτωσης (σταδίου 3 και 4 κατά POPQ) η επανεπέμβαση από μόνη της θεωρήθηκε ο σημαντικότερος όλων των παραγόντων για την επανεμφάνιση πρόπτωσης<sup>189</sup>.

Η **υστερεκτομία** από την άλλη ως παράγοντας κινδύνου παραμένει ένα θέμα συζήτησης καθώς εδώ οι απόψεις των ερευνητών είναι πολύ διαφορετικές. Η συνολική επίπτωση της υστερεκτομίας στην εμφάνιση πρόπτωσης του πυελικού εδάφους έχει υπολογιστεί στο 2 με 3,6 ανά 1000 γυναίκες-έτη, παρόμοια με αυτή της χειρουργικής αποκατάστασης διαταραχών του πυελικού εδάφους (2,04 με 2,63) και



συνεπώς όχι ιδιαίτερα επιβαρυντική για την ανάπτυξη πρόπτωσης<sup>193,194,201,202</sup>. Τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης όμως, η οποία επικεντρώθηκε αποκλειστικά στην επίδραση της υστερεκτομίας στην εμφάνιση πρόπτωσης, κατέδειξαν την επέμβαση αυτή σαν σημαντικό επιβαρυντικό παράγοντα<sup>189</sup>. Ένα άλλο ερώτημα που πρέπει να τεθεί είναι εάν η πρόπτωση σχετίζεται με τον τύπο της υστερεκτομίας κολπική ή κοιλιακή στην οποία έχει υποβληθεί η ασθενής. Γενικά θεωρείται ότι η επίπτωση είναι μεγαλύτερη όταν έχει προηγηθεί κολπική επέμβαση<sup>188,201,203</sup> αν και μετά από μελέτη των ποσοστών και της έκτασης της πρόπτωσης δεν φάνηκε να υπάρχουν σημαντικές διαφορές. Υπάρχει έντονη συσχέτιση όμως ανάμεσα στη πρόπτωση και την αρχική ένδειξη για υστερεκτομία. Ποσοστά πρόπτωσης μέχρι και 15 ανά 1000 γυναίκες-έτη έχουν παρατηρηθεί όταν η αρχική ένδειξη ήταν η πρόπτωση της μήτρας,<sup>194</sup> γεγονός που εξηγεί και την εμφάνιση πρόπτωσης σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε επεμβάσεις για την διόρθωση ελλείμματος του πυελικού εδάφους που προαναφέρθηκε. Η πρόπτωση άλλωστε αντιμετωπίζεται συχνότερα με κολπική επέμβαση.

Η ελλιπής σύνδεση των ιερομητρικών και των εγκαρσίων συνδέσμων με το κολόβωμα του κόλπου θεωρείται υπεύθυνη για την πρόπτωση του κόλπου μετά από υστερεκτομία. Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι η επιμελής συρραφή του κολοβώματος με τους συνδέσμους και η μείωση του cul-de-sac που δημιουργείται μετά την επέμβαση, μειώνει και τον κίνδυνο εμφάνισης πρόπτωσης. Παράλληλα η μείωση του cul-de-sac μπορεί να επιφέρει και μείωση μέχρι και 50% της εμφάνισης εντεροκήλης μετά από υστερεκτομία σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς<sup>202,204</sup>. Η διενέργεια υφολικής υστερεκτομίας χωρίς την διατομή των ιερομητρικών και των εγκαρσίων συνδέσμων θα μπορούσε να προφυλάξει θεωρητικά από την εμφάνιση πρόπτωσης, αν και σύμφωνα με μια μελέτη σύγκρισης δύο ομάδων γυναικών με ολική και υφολική υστερεκτομία, κάτι τέτοιο δεν ισχύει.

**Συγγενείς μεταβολικές διαταραχές** φαίνεται ότι επιβαρύνουν την εμφάνιση πρόπτωσης καθώς από όλες τις γυναίκες που γεννούν δια της κολπικής οδού μόνο το 2% με 3% θα εμφανίσουν πρόπτωση. **Διαταραχές στον συνδετικό ιστό** της πυελικής περιτονίας θεωρούνται πιθανά αίτια πρόπτωσης και ακράτειας σε νέες και άτοκες γυναίκες που δεν εμφανίζουν άλλο εμφανή επιβαρυντικό παράγοντα. Μια από αυτές είναι η διαταραχή της δομής του κολλαγόνου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ασθενείς με πρόπτωση του πυελικού εδάφους έχουν μικρότερες ποσότητες ολικού **κολλαγόνου** στην ηβοτραχηλική περιτονία συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό αλλά

και λιγότερο ανθεκτικό κολλαγόνο σε σχέση με γυναίκες που δεν παρουσιάζουν πρόπτωση<sup>205,206</sup>. Η χαμηλή περιεκτικότητα κολλαγόνου στην περιτονία έχει επίσης συσχετισθεί με την πρόπτωση<sup>199,200</sup>, όπως άλλωστε και η οιστρογονοπενία.

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι ασθενείς που παρουσιάζουν πρόπτωση έχουν και μεγαλύτερο βαθμό κινητικότητας των αρθρώσεων τους, που απορρέει επίσης από διαταραχές του κολλαγόνου<sup>207</sup>. Παρόλα αυτά όταν εκτιμήθηκαν ασθενείς με το σύνδρομο Ehlers-Danlos δεν βρέθηκε συσχέτιση αυτού με την αυξημένη κινητικότητα των αρθρώσεων ή την πρόπτωση του πυελικού εδάφους<sup>208</sup>.

Διαταραχές στην ανατομική της σπονδυλικής στήλης και στην λειτουργία διαφόρων βασικών νεύρων, όπως σε περιπτώσεις μυϊκής δυστροφίας, μυελοδυσπλασίας, μηνιγγομυελικήλης και δισχιδούς ράχης που αποτελούν **συγγενείς ανατομικές ανωμαλίες**, μπορεί να οδηγήσουν σε χαλαρή παράλυση των μυών του πυελικού εδάφους και πρόπτωση<sup>195</sup>.

Μία άλλη συγγενής ανωμαλία που μπορεί να εμπλέκεται στην δημιουργία πρόπτωσης είναι η **δισχιδής ράχη**. Παρόλο που συχνά αναφέρεται σαν αιτιολογικός παράγοντας για την εμφάνιση πρόπτωσης, ιδιαίτερα σε νεαρές άτοκες γυναίκες, πολύ λίγα περιστατικά έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα<sup>209,210</sup>. Ένας ερευνητής προσπάθησε να συνδέσει περιστατικά συγκεκαλυμμένης δισχιδούς ράχης με πρόπτωση χωρίς όμως να μπορέσει να αποδείξει άμεσο συσχετισμό<sup>211</sup>. Παρόλα αυτά τέτοιου είδους περιστατικά πρέπει πάντα να διερευνώνται περαιτέρω για τον αποκλεισμό διαταραχών του πυελικού εδάφους.

Οι **φυλετικές διαφορές** σε γονοτυπικό επίπεδο αποτελούν έναν άλλο επιβαρυντικό παράγοντα. Υπάρχουν αναφορές για μεγάλη διακύμανση στην συχνότητα εμφάνισης πρόπτωσης ανάμεσα σε διάφορους πληθυσμούς από ερευνητές, χωρίς όμως να μπορούν να αποτελούν βάσιμα στοιχεία<sup>212-214</sup>. Σε μια μελέτη αναφέρεται ίδια επίπτωση ανάμεσα σε καυκάσιους και αφροαμερικάνους<sup>214</sup>. Μια άλλη μελέτη εστίασε στην ανεύρεση διαφορών στην ανατομική δομή αλλά και την περιεκτικότητα σε κολλαγόνο από πτωματικά δείγματα από καυκάσιες και Ασιάτισσες χωρίς όμως να γίνεται αναφορά σε άλλους παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν αυτά τα δύο<sup>213</sup>. Οι Ασιάτισσες περιείχαν μεγαλύτερη ποσότητα κολλαγόνου στους συνδέσμους σε σχέση με τις καυκάσιες. Αντίθετα, μια πιο σύγχρονη μελέτη για την συχνότητα εμφάνισης της ακράτειας ούρων, που συχνά συνοδεύεται από πρόπτωση του πυελικού εδάφους, δεν αναφέρει διαφορές στη συγκέντρωση κολλαγόνου ανάμεσα στους δύο παραπάνω πληθυσμούς<sup>215</sup>. Συμπερασματικά υπάρχουν ενδείξεις ότι η λευκή φυλή είναι πιο

επιρρεπής στην εμφάνιση πρόπτωσης χωρίς όμως τελικά να υπάρχουν βάσιμες πληροφορίες για να αποδείξουμε κάτι τέτοιο.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο **τρόπος ζωής** επηρεάζει την συχνότητα εμφάνισης πρόπτωσης. Έτσι, γυναίκες που εμπλέκονται με βαριά σωματική δραστηριότητα, ιδιαίτερα άρση βαρέων αντικειμένων, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν πρόπτωση σε σχέση με γυναίκες που διάγουν μια πιο καθιστική ζωή. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι η αύξηση της συχνότητας των επεμβάσεων για διόρθωση πρόπτωσης του πυελικού εδάφους σε βοηθούς νοσηλευτών που σχετίζονται με βαριά σωματική εργασία ήταν της τάξης του 60% σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό<sup>216</sup>. Υπάρχουν και αναφορές που συσχετίζουν θετικά ή αρνητικά την ενασχόληση με διάφορα αθλήματα και την εμφάνιση ακράτειας ούρων αλλά όχι την πρόπτωση και συνεπώς είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα<sup>217,218</sup>. Γενικά φαίνεται ότι στους αθλητές δεν υπάρχει μεγάλος κίνδυνος εμφάνισης πρόπτωσης, κάτι όμως που δεν ισχύει για τις γυναίκες των οποίων η εργασία σχετίζεται με σωματική καταπόνηση.

Ορισμένες **χρόνιες παθολογικές καταστάσεις** που προκαλούν αυξημένη τάση στο περίνεο μπορούν να θεωρηθούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πρόπτωσης του πυελικού εδάφους<sup>185,219</sup>. Τέτοιες καταστάσεις είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και ο χρόνιος βήχας, η δυσκοιλιότητα και η παχυσαρκία και παρόλο που φαίνεται να εμπλέκονται, δεν υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα που να μπορούν να υποστηρίξουν επαρκώς κάτι τέτοιο.

**Ο σακχαρώδης διαβήτης** μπορεί να επιβραδύνει την διόρθωση των βλαβών που ίσως προκαλούνται στον πυελογεννητικό σωλήνα κατά την διάρκεια του φυσιολογικού τοκετού, δημιουργώντας έτσι το κατάλληλο υπόστρωμα για την εμφάνιση της πρόπτωσης σε μεγαλύτερη ηλικία.

Η **παχυσαρκία** πιστεύεται ότι συνεισφέρει στη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης η οποία μεταφέρεται στα σπλάχνα της πύελου και προδιαθέτει στην ανάπτυξη της πρόπτωσης. Σε μία έρευνα που μελέτησε την σχέση μεταξύ της χρόνιας δυσκοιλιότητας και της εμφάνισης πρόπτωσης, το 61% των ασθενών με πρόπτωση μήτρας ανέφεραν ιστορικό χρόνιας αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης για την κένωση του εντέρου, σε αντίθεση με 4% στον γενικό πληθυσμό<sup>220</sup>. Υπάρχουν συν τοις άλλοις μελέτες που συνδέουν και διαταραχές του αιδοϊκού νεύρου σε περιστατικά με χρόνια δυσκοιλιότητα, βλάβες παρόμοιες με αυτές που συναντάμε στην πρόπτωση<sup>221</sup>.

Η σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και της πρόπτωσης δεν είναι ξεκάθαρη καθώς έχει μελετηθεί μόνο σε σχέση με την ουροδυναμικού τύπου ακράτεια ούρων προσπαθείας που συνοδεύει πολύ συχνά διαταραχές των πυελικών συνδέσμων<sup>222,223</sup>. Έχει αναδειχθεί η σχέση του καπνίσματος με την εμφάνιση της πρόπτωσης η οποία εμφανίζεται κατά 2,5 φορές πιο συχνά σε καπνιστές που αναγκάζονται να βήχουν συχνότερα και πιο έντονα. Από τη άλλη συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και της πρόπτωσης δεν έχει γίνει.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι να διερευνήσει τις μεταβολές που παρουσιάζουν οι πρωτεΐνες **pCP** και **LOX** όπως και οι **μυοϊνοβλάστες** σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με και χωρίς πρόπτωση. Τα **pCP** και τα **LOX** παίζουν ρόλο στην βιοσύνθεση και την διαμόρφωση των πρόδρομων μορφών κολλαγόνου και ελαστίνης και οι **μυοϊνοβλάστες** είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή κολλαγόνου. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη παίζουν σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς στήριξης της θεμέλιας ουσίας του κόλπου από την ακεραιότητα του οποίου εξαρτάται και η λειτουργικότητα του πυελικού εδάφους.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν δείγματα από 44 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, 21 με πρόπτωση και 23 χωρίς. Οι ασθενείς χωρίς πρόπτωση αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (1) και η ομάδα (2) ήταν η ομάδα μελέτης ασθενών με πρόπτωση.

Όλα τα δείγματα που εξετάσθηκαν προέρχονται από το πρόσθιο κοιλικό τοίχωμα ασθενών οι οποίες υπεβλήθησαν σε κοιλιακή ή κοιλική ολική υστερεκτομία, στην Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών (Διευθυντής Καθηγητής κ. Γεώργιος Κρεατσάς).

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου υπεβλήθησαν σε κοιλιακή υστερεκτομία λόγω καλοήθων παθήσεων της μήτρας ενώ οι ασθενείς της δεύτερης ομάδας υπεβλήθησαν σε κοιλική υστερεκτομία και πρόσθια κολπορραφία. Στο σύνολό τους οι ασθενείς ήταν μετεμμηνοπαυσιακές. Εξαιρέθηκαν ασθενείς οι οποίες έπασχαν από κακοήθεις παθήσεις, είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε πυελική ακτινοβολία, λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, είχαν πυελική φλεγμονή ή ιστορικό προηγηθείσας επέμβασης πρόσθιου κοιλικού τοιχώματος.

Κλινικές πληροφορίες σχετικά με το βάρος, την ηλικία, το μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό, αντλήθηκαν από τους φακέλους των ασθενών και τα δημογραφικά στοιχεία που προέκυψαν για τις ομάδες μελέτης φαίνονται στον Πίνακα 6 .

Για την διεξαγωγή της έρευνας χορηγήθηκε ειδική άδεια από την επιτροπή έρευνας του Αρεταιείου Νοσοκομείου, αριθμός άδειας M-3/09-11-2010. Όλες οι ασθενείς σημάνθηκαν με ειδικούς κωδικούς, έτσι ώστε να διασφαλιστεί το απόρρητο των προσωπικών τους δεδομένων.

Τα δείγματα ελήφθησαν μετά από εκτομή ιστών με χειρουργικό ψαλίδι Metzenbaum από το πρόσθιο κοιλικό τοίχωμα. Οι διαστάσεις των δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 0,5 και 1 cm σε πλάτος και 1 cm σε πάχος.

Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν στο Παθολογοανατομικό εργαστήριο του Αρεταιείου (Καθηγήτρια κ. Αγάθη Κόνδη-Παφίτη).

Τα δείγματα μονιμοποιήθηκαν σε ειδικό διάλυμα ουδέτερης φορμόλης 5%. Μετά τη μονιμοποίηση και τη διαδικασία ρουτίνας, τομές ιστών εγκλεισμένων σε παραφίνη πάχους 3  $\mu\text{m}$ , υποβλήθηκαν στην παρακάτω διαδικασία:

- Αποπαραφίνωση και ενυδάτωση διά ύδατος βρύσης.
- Χρώση με αιματοξυλίνη ηωσίνη επί 15 λεπτά.

- Απόπλυση με νερό βρύσης.
- Εμβάπτιση σε οξινισμένο αλκοόλ (3 έως 10 εμβαπτίσεις). Στη συνέχεια απόπλυση με νερό βρύσης και εμβάπτιση σε αμμωνιακό ύδωρ (3 έως 5 εμβαπτίσεις).
- Έκπλυση των τομών σε νερό βρύσης για δέκα έως είκοσι λεπτά.
- Ακολούθησε χρώση ηωσίνης διά εμβαπτίσεων των τομών για 10 λεπτά κατά μέσο όρο.
- Μετά, αφυδάτωση σε ανιούσα σειρά οиноπνευμάτων (2 εμβαπτίσεις διάρκειας περίπου 2 λεπτών).
- Μετά, εμβάπτιση σε απόλυτο αλκοόλ (2 εμβαπτίσεις επί 3 λεπτά κάθε φορά).
- Στη συνέχεια εμβάπτιση σε ξυλόλη (2 εμβαπτίσεις επί 2 λεπτά η καθεμία).
- Επικάλυψη πλακιδίων και μικροσκόπηση σε φωτομικροσκόπιο Zeiss.

Έγινε έλεγχος των δειγμάτων προ της ανωτέρω επεξεργασίας, έτσι ώστε στην ιστολογική τομή να περιλαμβάνονται:

1. Επιφανειακό πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο
2. Υποκείμενο χόριο
3. Τμήμα του υποχωριακού μυϊκού τοιχώματος μέγιστου πάχους μέχρι και 0.5 cm.

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη έγινε σε τομές κύβων παραφίνης πάχους 3-5 μm σε αυτόματο σύστημα Ventana, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Χρησιμοποιήθηκαν αντισώματα Anti-Lox Polyclonal, Novus Biological (Rabitt, διάλυση 1/200), pCP anti-BMP-1 (Abcam BMP1-1/1000) και Smoothe muscle Actin polyclonal Ab, Rabitt, clone 1A4 (Genemed, διάλυση 1/50).

Η μικροσκοπική μελέτη δειγμάτων έγινε σε σύστημα μικροσκοπίου ανάλυσης εικόνας Olympus CX-1. Η εκτίμηση της ανοσοχρώσης έγινε με ημιποσοτική μέθοδο.

Η αντίδραση των **pCP** αξιολογήθηκε ως θετική (+) όταν υπήρχε διάχυτη θετική αντίδραση στο χόριο ή στο μυϊκό ιστό.

Η αντίδραση των **LOX** αξιολογήθηκε ως θετική (+) όταν ήταν εμφανώς διάχυτη στο χόριο. Η αντίδραση **LOX** ήταν θετική ακόμα και εντός πυρήνων σε πλακώδη επιθήλια.

Η εκτίμηση της παρουσίας **μυοϊνοβλαστών** έγινε με βάση τη θετική πυρηνική / κυτταροπλασματική ανοσοαντίδραση **ακτίνης** στα κύτταρα, στο χόριο και στις μυϊκές δεσμίδες.



## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Τα αποτελέσματα φαίνονται στους πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 1. Μετεμμηνοπαυσιακές χωρίς πρόπτωση**

| <b>α/α</b> | <b>Αρ.<br/>δειγμάτων</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>Βάρος</b> | <b>Μαιευτικό<br/>Ιστορικό</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|--------------------------|---------------|--------------|-------------------------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 8                        | 57            | 67           | 1                             | +            | +          | +          |
| 2          | 37                       | 62            | 70           | 2                             | +            | +          | +          |
| 3          | 38                       | 60            | 80           | 1                             | +            | +          | +          |
| 4          | 41                       | 69            | 73           | 0                             | +            | +          | +          |
| 5          | 42                       | 72            | 59           | 1                             | +            | -          | -          |
| 6          | 45                       | 60            | 65           | 1                             | +            | -          | -          |
| 7          | 46                       | 65            | 59           | 1                             | -            | -          | -          |
| 8          | 47                       | 60            | 79           | 2                             | +            | +          | -          |
| 9          | 49                       | 68            | 61           | 2                             | -            | -          | +          |
| 10         | 50                       | 60            | 63           | 0                             | +            | +          | -          |
| 11         | 51                       | 58            | 65           | 1                             | +            | +          | -          |
| 12         | 52                       | 67            | 70           | 1                             | -            | -          | -          |
| 13         | 53                       | 59            | 72           | 2                             | +            | +          | +          |
| 14         | 54                       | 71            | 78           | 1                             | -            | -          | -          |
| 15         | 55                       | 58            | 72           | 1                             | +            | +          | +          |
| 16         | 56                       | 63            | 80           | 2                             | +            | -          | +          |
| 17         | 57                       | 61            | 70           | 2                             | -            | +          | -          |
| 18         | 58                       | 60            | 73           | 1                             | -            | +          | +          |
| 19         | 1                        | 56            | 72           | 1                             | +            | +          | -          |
| 20         | 2                        | 55            | 65           | 2                             | +            | +          | -          |
| 21         | 3                        | 75            | 65           | 1                             | +            | -          | -          |
| 22         | 4                        | 60            | 63           | 1                             | +            | -          | -          |
| 23         | 14                       | 58            | 81           | 0                             | +            | -          | -          |

Αναλυτικά τα αποτελέσματα έχουν ως εξής: Η ομάδα ελέγχου 1 περιλαμβάνει τόσο άτοκες όσο και πολύτοκες ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 55 και 75 ετών και βάρους μεταξύ 59 και 81 κιλών. Αντιστοίχως η ομάδα 2 επίσης περιλαμβάνει τόσο άτοκες όσο και πολύτοκες ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 54 και 80 ετών και βάρους μεταξύ 56 και 80 κιλών.

**Πίνακας 2. Μετεμηνιοπαυσιακές με πρόπτωση**

| α/α | Αριθμός Δειγμάτων | Ηλικία | Βάρος | POP                                     | Μαιευτικό ιστορικό | ACTIN | LOX | PCP |
|-----|-------------------|--------|-------|-----------------------------------------|--------------------|-------|-----|-----|
| 1   | 7                 | 72     | 60    | ΠΜ                                      | 2                  | -     | -   | -   |
| 2   | 44                | 56     | 62    | Πρόπτωση κολοβώματος                    | 3                  | +     | +   | +   |
| 3   | 48                | 72     | 63    | Πρόπτωση μήτρας - κυστεοκήλη 3ου βαθμού | 1                  | +     | -   | -   |
| 4   | 6                 | 71     | 56    | ΠΜ                                      | 2                  | +     | -   | -   |
| 5   | 19                | 67     | 70    | ΠΜ                                      | 1                  | -     | -   | -   |
| 6   | 22                | 80     | 62    | ΠΜ                                      | 2                  | -     | -   | -   |
| 7   | 26                | 69     | 56    | ΠΜ                                      | 2                  | +     | -   | +   |
| 8   | 32                | 63     | 76    | ΠΜ                                      | 3                  | +     | +   | +   |
| 9   | 11                | 74     | 75    | ΠΜ                                      | 0                  | -     | -   | -   |
| 10  | 12                | 60     | 70    | ΠΜ                                      | 1                  | +     | -   | +   |
| 11  | 27                | 73     | 80    | ΠΜ                                      | 2                  | -     | -   | -   |
| 12  | 35                | 73     | 65    | ΠΜ                                      | 2                  | -     | -   | -   |
| 13  | 10                | 67     | 70    | ΠΜ                                      | 1                  | +     | -   | +   |
| 14  | 1226/07           | 54     | 70    | ΠΜ                                      | 1                  | +     | +   | +   |
| 15  | 2325/02           | 60     | 62    | ΠΜ                                      | 2                  | -     | +   | +   |
| 16  | 3229/04           | 65     | 70    | ΠΜ                                      | 1                  | +     | +   | +   |
| 17  | 1988/06           | 67     | 65    | ΠΜ                                      | 1                  | +     | -   | -   |
| 18  | 876/04            | 58     | 70    | ΠΜ                                      | 2                  | +     | -   | +   |
| 19  | 87048             | 70     | 75    | ΠΜ                                      | 2                  | -     | -   | -   |
| 20  | 576/04            | 69     | 70    | ΠΜ                                      | 2                  | +     | -   | +   |
| 21  | 4116/08           | 71     | 75    | ΠΜ                                      | 4                  | -     | -   | -   |

ΠΜ: Πρόπτωση Μήτρας

Μελέτη των αποτελεσμάτων έγινε και ανά ομάδα βάρους 50 με 59, 60 με 69, 70 με 79 και 80 με 89 κιλά (Πίνακας 3), ανά ηλικιακή ομάδα 50 με 59, 60 με 69, 70 με 79 και 80 με 89 ετών (Πίνακας 4), καθώς επίσης και βάσει του μαιευτικού ιστορικού, που περιελάμβανε άτοκες, μια ομάδα με μόνο έναν προηγούμενο τοκετό και περιπτώσεις με δύο ή περισσότερους τοκετούς (Πίνακας 5).

**Πίνακας 3. Βάρος**  
**Βάρος χωρίς πρόπτωση**

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 42                   | 59           | +            | -          | -          |
| 2          | 46                   | 59           | -            | -          | -          |

Βάρος: 50-59 κ.

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 8                    | 67           | +            | +          | +          |
| 2          | 45                   | 65           | +            | -          | -          |
| 3          | 49                   | 61           | -            | -          | +          |
| 4          | 50                   | 63           | +            | +          | -          |
| 5          | 51                   | 65           | +            | +          | -          |
| 6          | 2                    | 65           | +            | +          | -          |
| 7          | 3                    | 65           | +            | -          | -          |
| 8          | 4                    | 63           | +            | -          | -          |

Βάρος: 60-69 κ.

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 37                   | 70           | +            | +          | +          |
| 2          | 41                   | 73           | +            | +          | +          |
| 3          | 47                   | 79           | +            | +          | -          |
| 4          | 52                   | 70           | -            | -          | -          |
| 5          | 53                   | 72           | +            | +          | +          |
| 6          | 54                   | 78           | -            | -          | -          |
| 7          | 55                   | 72           | +            | +          | +          |
| 8          | 57                   | 70           | -            | +          | -          |
| 9          | 58                   | 73           | -            | +          | +          |
| 10         | 1                    | 72           | +            | +          | -          |

Βάρος: 70-79 κ.

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 38                   | 80           | +            | +          | +          |
| 2          | 56                   | 80           | +            | -          | +          |
| 3          | 14                   | 81           | +            | -          | -          |

Βάρος: 80-89 κ.

### Βάρος με πρόπτωση

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 6                    | 56           | +            | -          | -          |
| 2          | 26                   | 56           | +            | -          | +          |

Βάρος: 50-59 κ.

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 7                    | 60           | -            | -          | -          |
| 2          | 44                   | 62           | +            | +          | +          |
| 3          | 48                   | 63           | +            | -          | -          |
| 4          | 22                   | 62           | -            | -          | -          |
| 5          | 35                   | 65           | -            | -          | -          |
| 6          | 2325/02              | 62           | -            | +          | +          |
| 7          | 1988/06              | 65           | +            | -          | -          |

Βάρος: 60-69 κ.

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 19                   | 70           | -            | -          | -          |
| 2          | 32                   | 76           | +            | +          | +          |
| 3          | 11                   | 75           | -            | -          | -          |
| 4          | 12                   | 70           | +            | -          | +          |
| 5          | 10                   | 70           | +            | -          | +          |
| 6          | 1226/07              | 70           | +            | +          | +          |
| 7          | 3229/04              | 70           | +            | +          | +          |
| 8          | 876/04               | 70           | +            | -          | +          |
| 9          | 87048                | 75           | -            | -          | -          |
| 10         | 576/04               | 70           | +            | -          | +          |
| 11         | 4116/08              | 75           | -            | -          | -          |

Βάρος: 70-79 κ.

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Βάρος</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 27                   | 80           | -            | -          | -          |

Βάρος 80-89 κ.

**Πίνακας 4. Ηλικία**  
**Ηλικία χωρίς πρόπτωση**

50-59 ετών

| <b>α/α</b> | <b>Αρ.<br/>Δειγμάτων</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|--------------------------|---------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 8                        | 57            | +            | +          | +          |
| 2          | 51                       | 58            | +            | +          | -          |
| 3          | 53                       | 59            | +            | +          | +          |
| 4          | 55                       | 58            | +            | +          | +          |
| 5          | 1                        | 56            | +            | +          | -          |
| 6          | 2                        | 55            | +            | +          | -          |
| 7          | 14                       | 58            | +            | -          | -          |

60-69 ετών

| <b>α/α</b> | <b>Αρ.<br/>Δειγμάτων</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|--------------------------|---------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 37                       | 62            | +            | +          | +          |
| 2          | 38                       | 60            | +            | +          | +          |
| 3          | 41                       | 69            | +            | +          | +          |
| 4          | 45                       | 60            | +            | -          |            |
| 5          | 46                       | 65            | -            | -          | -          |
| 6          | 47                       | 60            | +            | +          | -          |
| 7          | 49                       | 68            | -            | -          | +          |
| 8          | 50                       | 60            | +            | +          | -          |
| 9          | 52                       | 67            | -            | -          | -          |
| 10         | 56                       | 63            | +            | -          | +          |
| 11         | 57                       | 61            | -            | +          | -          |
| 12         | 58                       | 60            | -            | +          | +          |
| 13         | 4                        | 60            | +            | -          | -          |

70-79 ετών

| <b>α/α</b> | <b>Αρ.<br/>Δειγμάτων</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|--------------------------|---------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 42                       | 72            | +            | -          | -          |
| 2          | 54                       | 71            | -            | -          | -          |
| 3          | 3                        | 75            | +            | -          | -          |

**Ηλικία με πρόπτωση**

50-59 ετών

| <b>α/α</b> | <b>Αρ.<br/>Δειγμάτων</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|--------------------------|---------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 44                       | 56            | +            | +          | +          |
| 2          | 1226/07                  | 54            | +            | +          | +          |
| 3          | 876/04                   | 58            | +            | -          | +          |

60-69 ετών

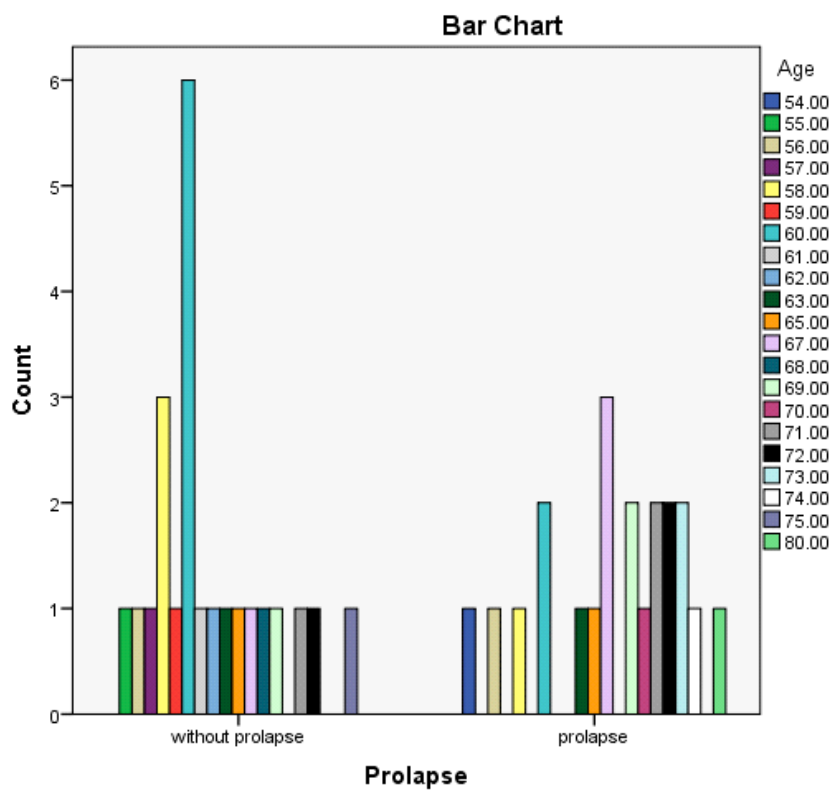
| <b>α/α</b> | <b>Αρ.<br/>Δειγμάτων</b> | <b>Ηλικία</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|--------------------------|---------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 19                       | 67            | -            | -          | -          |
| 2          | 26                       | 69            | +            | -          | +          |
| 3          | 32                       | 63            | +            | +          | +          |
| 4          | 12                       | 60            | +            | -          | +          |
| 5          | 10                       | 67            | +            | -          | +          |
| 6          | 2325/02                  | 60            | -            | +          | +          |
| 7          | 3229/04                  | 65            | +            | +          | +          |
| 8          | 1988/06                  | 67            | +            | -          | -          |
| 9          | 576/04                   | 69            | +            | -          | +          |

70-79 ετών

| α/α | Αρ.<br>Δειγμάτων | Ηλικία | ACTIN | LOX | PCP |
|-----|------------------|--------|-------|-----|-----|
| 1   | 7                | 72     | -     | -   | -   |
| 2   | 48               | 72     | +     | -   | -   |
| 3   | 6                | 71     | +     | -   | -   |
| 4   | 11               | 74     | -     | -   | -   |
| 5   | 27               | 73     | -     | -   | -   |
| 6   | 35               | 73     | -     | -   | -   |
| 7   | 87048            | 70     | -     | -   | -   |
| 8   | 4116/08          | 71     | -     | -   | -   |

80 ετών

| α/α | Αριθμός<br>Δειγμάτων | Ηλικία | ACTIN | LOX | PCP |
|-----|----------------------|--------|-------|-----|-----|
| 1   | 22                   | 80     | -     | -   | -   |



Γράφημα 1

Συχνότητες ηλικιών στην κάθε ομάδα

## Πίνακας 5. Μαιευτικό ιστορικό

### Μαιευτικό χωρίς πρόπτωση

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Μαιευτικό Ιστορικό</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|---------------------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 41                   | 0                         | +            | +          | +          |
| 2          | 50                   | 0                         | +            | +          | -          |
| 3          | 14                   | 0                         | +            | -          | -          |

|    |    |   |   |   |   |
|----|----|---|---|---|---|
| 1  | 8  | 1 | + | + | + |
| 2  | 38 | 1 | + | + | + |
| 3  | 42 | 1 | + | - | - |
| 4  | 45 | 1 | + | - | - |
| 5  | 46 | 1 | - | - | - |
| 6  | 51 | 1 | + | + | - |
| 7  | 52 | 1 | - | - | - |
| 8  | 54 | 1 | - | - | - |
| 9  | 55 | 1 | + | + | + |
| 10 | 58 | 1 | - | + | + |
| 11 | 1  | 1 | + | + | - |
| 12 | 3  | 1 | + | - | - |
| 13 | 4  | 1 | + | - | - |

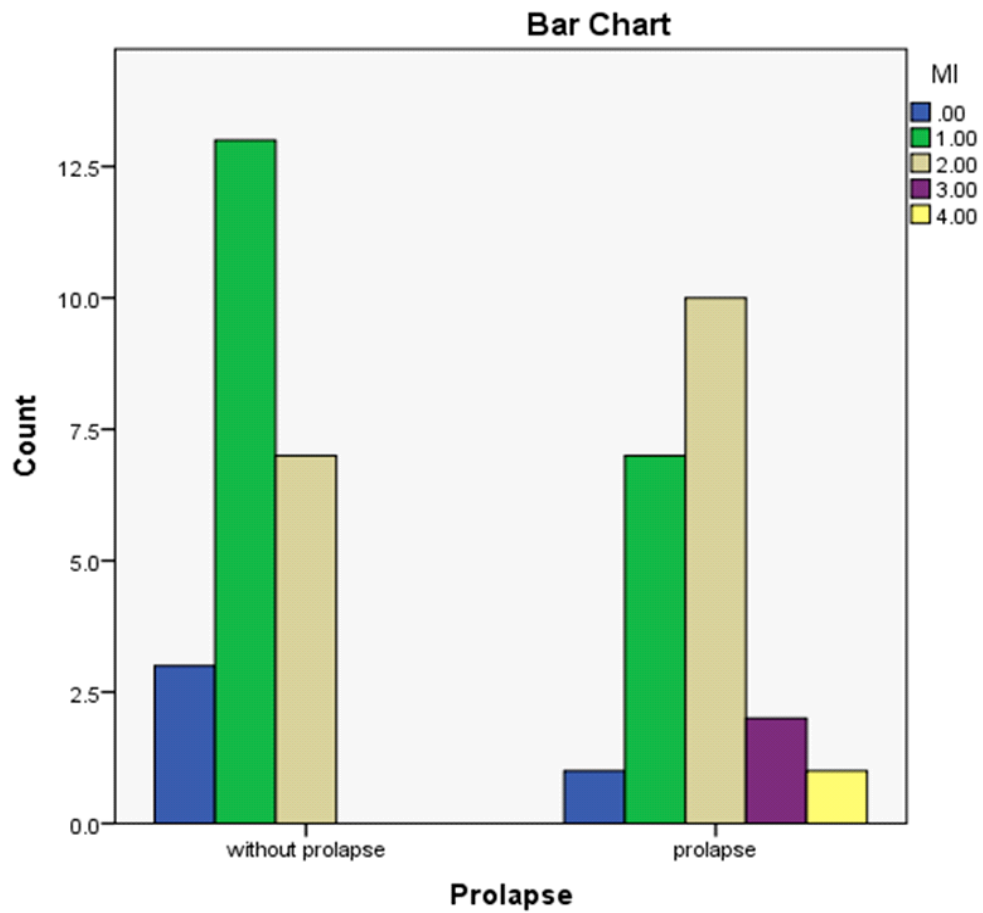
|   |    |   |   |   |   |
|---|----|---|---|---|---|
| 1 | 37 | 2 | + | + | + |
| 2 | 47 | 2 | + | + | - |
| 3 | 49 | 2 | - | - | + |
| 4 | 53 | 2 | + | + | + |
| 5 | 56 | 2 | + | - | + |
| 6 | 57 | 2 | - | + | - |
| 7 | 2  | 2 | + | + | - |



**Μαιευτικό με πρόπτωση**

| <b>α/α</b> | <b>Αρ. Δειγμάτων</b> | <b>Μαιευτικό Ιστορικό</b> | <b>ACTIN</b> | <b>LOX</b> | <b>PCP</b> |
|------------|----------------------|---------------------------|--------------|------------|------------|
| 1          | 11                   | 0                         | -            | -          | -          |
|            |                      |                           |              |            |            |
| 1          | 48                   | 1                         | +            | -          | -          |
| 2          | 19                   | 1                         | -            | -          | -          |
| 3          | 12                   | 1                         | +            | -          | +          |
| 4          | 10                   | 1                         | +            | -          | +          |
| 5          | 1226/07              | 1                         | +            | +          | +          |
| 6          | 3229/04              | 1                         | +            | +          | +          |
| 7          | 1988/06              | 1                         | +            | -          | -          |

|    |         |   |   |   |   |
|----|---------|---|---|---|---|
| 1  | 7       | 2 | - | - | - |
| 2  | 44      | 3 | + | + | + |
| 3  | 6       | 2 | + | - | - |
| 4  | 22      | 2 | - | - | - |
| 5  | 26      | 2 | + | - | + |
| 6  | 32      | 3 | + | + | + |
| 7  | 27      | 2 | - | - | - |
| 8  | 35      | 2 | - | - | - |
| 9  | 2325/02 | 2 | - | + | + |
| 10 | 876/04  | 2 | + | - | + |
| 11 | 87048   | 2 | — | - | - |
| 12 | 576/04  | 2 | + | - | + |
| 13 | 4116/08 | 4 | - | - | - |



Γράφημα 2

Συχνότητες τόκων στην κάθε ομάδα

Η ανοσοϊστοχημική μελέτη έδειξε τα εξής:

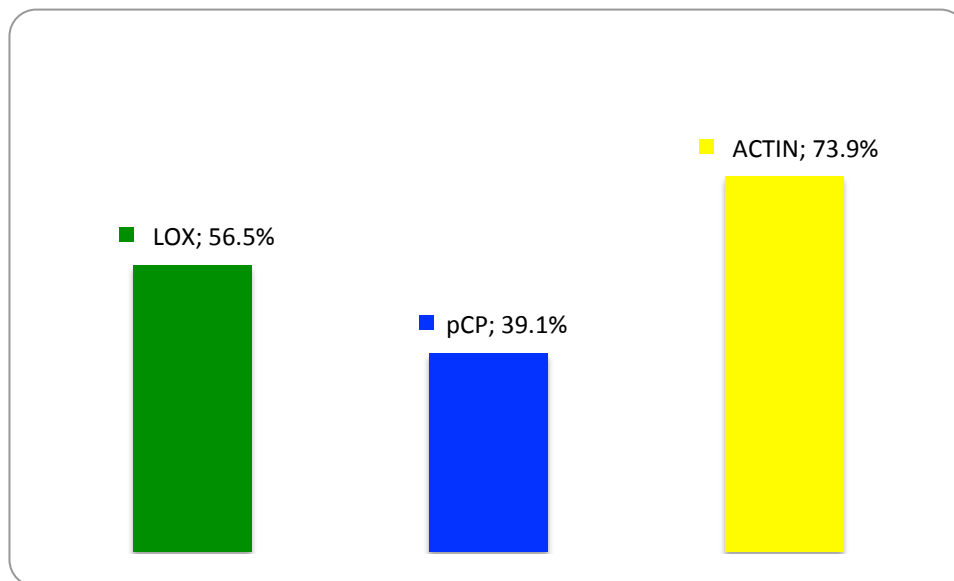
Ομάδα 1:

Η έκφραση των LOX ήταν θετική στα 13 από τα 23 δείγματα (56,5%) και της ακτίνης σε 17 από τα 23 δείγματα (73,9%). Τα pCP βρέθηκαν θετικά σε μόνο 9 από τα 23 δείγματα (39,1%).

Ομάδα 2:

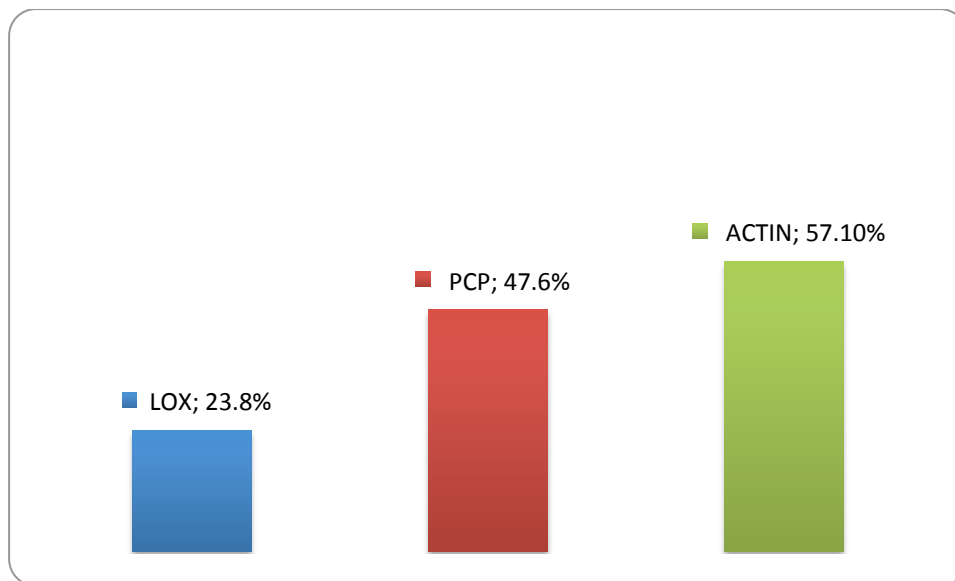
Η έκφραση του pCP, στα 10 από τα 21 δείγματα (47,6%) έδωσε θετική αντίδραση. Αυτή η αντίδραση παρατηρήθηκε μόνο στο χόριο χωρίς να εμφανίζεται στο επιθήλιο ή στις μυϊκές ίνες. Η έκφραση των LOX παρατηρήθηκε στο χόριο σε 5 από 21 δείγματα (23,8%), ενώ η έκφραση της ακτίνης παρατηρήθηκε στο μυϊκό τοίχωμα και γύρω από τα αγγεία σε 12 από τα 21 δείγματα (57,1%).

Τα αποτελέσματα της μελέτης φαίνονται στα γραφήματα 3,4 και συγκριτικά στο 5.

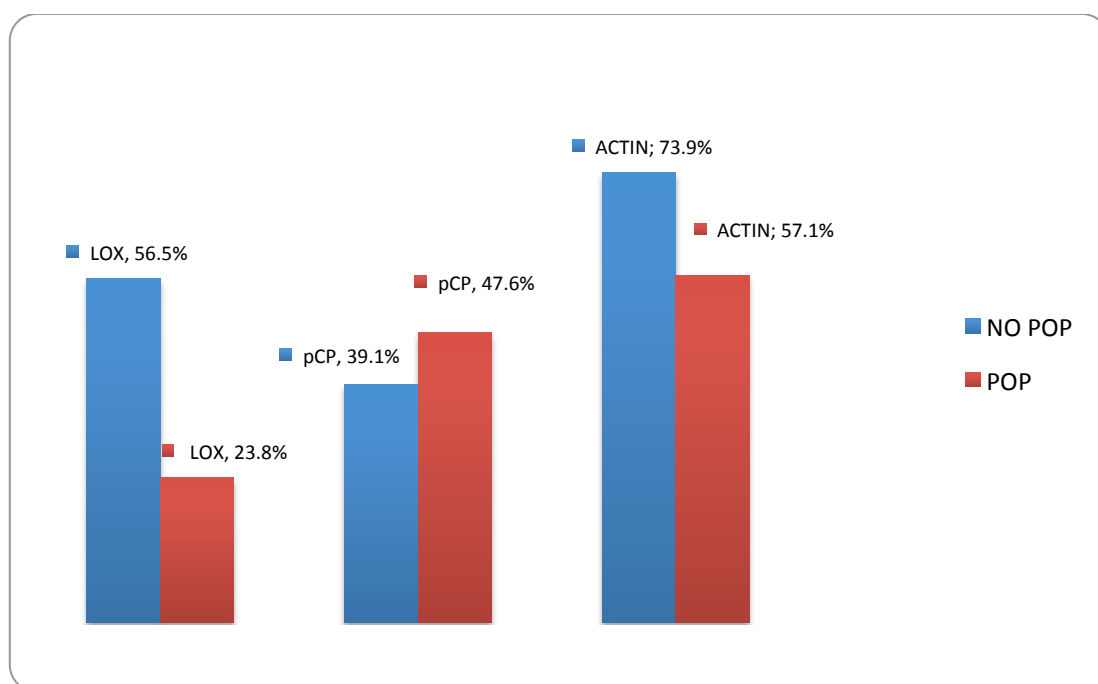


Γράφημα 3

Μετεμμηνοπαυσιακές χωρίς πρόπτωση



Γράφημα 4  
Μετεμμηνοπαυσιακές με πρόπτωση



Γράφημα 5  
Συγκριτικό γράφημα αποτελεσμάτων

# STATISTICAL ANALYSIS: CHI SQUARE

**Πίνακας 6. Επιδημιολογική και Στατιστική Ανάλυση Αποτελεσμάτων**

|                     | No prolapse |        | Prolapse   |        |         |    |
|---------------------|-------------|--------|------------|--------|---------|----|
|                     | Number      | %      | Number     | %      | p value |    |
| Age (median)        | 60 (55-75)  |        | 69(54-80)  |        | 0,591   | NS |
| Weight (median)     | 70 (59-81)  |        | 70 (56-80) |        | 0,072   | NS |
| Obstetrical history |             |        |            |        | 0,181   | NS |
| 0                   | 3           | 13%    | 1          | 4,80%  |         |    |
| 1                   | 13          | 56,50% | 7          | 33,30% |         |    |
| 2                   | 7           | 30,50% | 10         | 47,60% |         |    |
| 3                   | 0           |        | 2          | 9,50%  |         |    |
| 4                   | 0           |        | 1          | 4,80%  |         |    |
| LOX                 |             |        |            |        |         |    |
| Positive            | 13          | 56,50% | 5          | 23,80% | 0,027   | S  |
| Negative            | 10          | 43,50% | 16         | 76,20% |         |    |
| PCP                 |             |        |            |        |         |    |
| Positive            | 9           | 39,10% | 10         | 47,60% | 0,57    | NS |
| Negative            | 14          | 60,90% | 11         | 52,4   |         |    |
| Actin               |             |        |            |        |         |    |
| σPositive           | 17          | 73,90% | 12         | 57,10% | 0,241   | NS |
| Negative            | 6           | 21,90% | 9          | 42,90% |         |    |

## Επιδημιολογικά στοιχεία

Συνολικά 44 δείγματα μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών από παρασκευάσματα πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος, προερχόμενα από κοιλιακές ή κοιλιακές ολικές υστερεκτομίες που διενεργήθηκαν στην Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών χωρίς πρόπτωση ήταν τα 60 έτη, με εύρος από 55 έως 75 έτη, και ο μέσος όρος τόκων ήταν 1.2. Αντίστοιχα, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με πρόπτωση ήταν τα 69 έτη, με εύρος από 54 έως 80 έτη, και και ο μέσος όρος τόκων ήταν 1.6. Οι κατανομές του βάρους των ασθενών κυμαίνονταν στα ίδια επίπεδα με μέσο όρο τα 70 κιλά και για τις δύο ομάδες. Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν ανοσοϊστοχημικά για έκφραση των LOX, pCP και ακτίνης. Συνολικά 34,1% όλων των δειγμάτων ήταν αρνητικά για την

ακτίνη και 65,9% ήταν θετικά, ενώ παράλληλα, το 40,9% ήταν αρνητικά για LOX και το 59,1% θετικά για LOX. Όσον αφορά στην έκφραση της pCP, 43,2% του συνόλου των δειγμάτων ήταν θετικά ενώ το 56,8% ήταν αρνητικό. Οι ποσοστιαίες αναλογίες της έκφρασης των LOX, pCP και ακτίνης για κάθε ομάδα ξεχωριστά φαίνονται στον Πίνακα 6 και στα γραφήματα 3 και 4 και συγκριτικά στο γράφημα 4.

### Στατιστική ανάλυση

Δοκιμασίες X-τετράγωνο (Pearson Chi-square test) και συντελεστή συνάφειας (Contingency Coefficient) διενεργήθηκαν για την ανάλυση συσχετισμών μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών (Πίνακες 7-11). Βαθμός σημαντικότητας  $p < 0.05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντικός. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ειδικού λογισμικού (IBM SPSS v15.0).

Όσον αφορά στην τυχόν ύπαρξη συσχετισμού μεταξύ της εμφάνισης πρόπτωσης και της έκφρασης των ακτίνης, LOX, pCP, μόνο για την έκφραση της LOX αποδεικνύεται οριακά [ $\chi^2(1)=4.859$ ,  $p=0,027$ ] συσχετισμός ενώ η έκφραση της ακτίνης και της pCP δεν φαίνεται να συσχετίζονται με την ύπαρξη ή μη πρόπτωσης ( $p > 0.05$ ).

Έτσι, στην περίπτωση της LOX βρέθηκε στατιστικά σημαντικός θετικός συσχετισμός (Contingency Coefficient=0.315,  $p=0.027$ ), γεγονός που υποδεικνύει έναν προστατευτικό ρόλο των LOX έναντι της εμφάνισης πρόπτωσης.

Ανάλυση γραμμικής συσχέτισης κατά Pearson διενεργήθηκε για τις γραμμικές μεταβλητές έναντι της ύπαρξης ή όχι πρόπτωσης για να διερευνηθεί ποια μεταβλητή και με ποιον τρόπο επηρεάζει την ύπαρξη ή μη πρόπτωσης. Από την ανάλυση βρέθηκε ότι η ηλικία ( $p=0.011$ ) και το μαιευτικό ιστορικό ( $p=0.016$ ) έχουν στατιστικά σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση, συμπεραίνοντας ότι όσο μεγαλύτερη ηλικία και όσο περισσότερους τόκους έχει η γυναίκα, τόσο αυξάνει η πιθανότητα να παρουσιάσει πρόπτωση, ενώ παράλληλα το βάρος ( $p=0.346 > 0.05$ ) δεν φάνηκε να επηρεάζει την πιθανότητα παρουσίας πρόπτωσης.

**Πίνακας 7. Υπολογισμός γραμμικής συσχέτισης κατά Pearson**

| Correlations |                     | Ηλικία | Βάρος  | Μαιε/κό Ιστορικό |
|--------------|---------------------|--------|--------|------------------|
| Prolapse     | Pearson Correlation | 0.379* | -0.145 | 0.362*           |
|              | Sig. (2-tailed)     | 0.011  | 0.346  | 0.016            |
|              | N                   | 44     | 44     | 44               |

**Πίνακας 8-Μαιευτικό Ιστορικό**  
**Αναλυτικοί πίνακες Στατιστικής Ανάλυσης**

**MI**

| MIP-No Prolapse |       | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------------|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid           | .00   | 3         | 13.0    | 13.0          | 13.0               |
|                 | 1.00  | 13        | 56.5    | 56.5          | 69.6               |
|                 | 2.00  | 7         | 30.4    | 30.4          | 100.0              |
|                 | Total | 23        | 100.0   | 100.0         |                    |

| MIP-Prolapse |        | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|--------------|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid        | .00    | 1         | 4.3     | 4.8           | 4.8                |
|              | 1.00   | 7         | 30.4    | 33.3          | 38.1               |
|              | 2.00   | 10        | 43.5    | 47.6          | 85.7               |
|              | 3.00   | 2         | 8.7     | 9.5           | 95.2               |
|              | 4.00   | 1         | 4.3     | 4.8           | 100.0              |
|              | Total  | 21        | 91.3    | 100.0         |                    |
| Missing      | System | 2         | 8.7     |               |                    |
| Total        |        | 23        | 100.0   |               |                    |

### Chi-Square Tests

| <b>Prolapse * MI<br/>Crosstabulation</b> | Value              | df | Asymptotic<br>Significance<br>(2-sided) |
|------------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------------|
| Pearson Chi-Square                       | 6.251 <sup>a</sup> | 4  | .181                                    |
| Likelihood Ratio                         | 7.475              | 4  | .113                                    |
| Linear-by-Linear<br>Association          | 5.645              | 1  | .018                                    |
| N of Valid Cases                         | 44                 |    |                                         |

a. 6 cells (60.0%) have expected count less than 5.  
The minimum expected count is .48.

### Prolapse \* MI Crosstabulation Count

|          |                  | MI  |      |      |      |      | Total |
|----------|------------------|-----|------|------|------|------|-------|
|          |                  | .00 | 1.00 | 2.00 | 3.00 | 4.00 |       |
| Prolapse | without prolapse | 3   | 13   | 7    | 0    | 0    | 23    |
|          | prolapse         | 1   | 7    | 10   | 2    | 1    | 21    |
| Total    |                  | 4   | 20   | 17   | 2    | 1    | 44    |



**Πίνακας 9-Εκφραση ακτίνης**  
**Αναλυτικοί πίνακες Στατιστικής Ανάλυσης**

**c**  
Count

|          |                  | Actin    |          | Total |
|----------|------------------|----------|----------|-------|
|          |                  | positive | negative |       |
| Prolapse | without prolapse | 17       | 6        | 23    |
|          | prolapse         | 12       | 9        | 21    |
| Total    |                  | 29       | 15       | 44    |

**Chi-Square Tests**

| <b>Prolapse * MI Crosstabulation</b> | Value              | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|--------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                   | 1.374 <sup>a</sup> | 1  | .241                              |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup>   | .729               | 1  | .393                              |                      |                      |
| Likelihood Ratio                     | 1.380              | 1  | .240                              |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                  |                    |    |                                   | .342                 | .197                 |
| Linear-by-Linear Association         | 1.343              | 1  | .247                              |                      |                      |
| N of Valid Cases                     | 44                 |    |                                   |                      |                      |

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5.

The minimum expected count is 7.16.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 10-Έκφραση LOX - Αναλυτικοί πίνακες Στατιστικής Ανάλυσης**

**Prolapse \* LOX Crosstabulation**  
Count

|          |                  | LOX      |          | Total |
|----------|------------------|----------|----------|-------|
|          |                  | positive | negative |       |
| Prolapse | without prolapse | 13       | 10       | 23    |
|          | prolapse         | 5        | 16       | 21    |
| Total    |                  | 18       | 26       | 44    |

**Chi-Square Tests**

| <b>Prolapse * LOX Crosstabulation</b> | Value              | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|---------------------------------------|--------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                    | 4.859 <sup>a</sup> | 1  | .027                              |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup>    | 3.600              | 1  | .058                              |                      |                      |
| Likelihood Ratio                      | 4.989              | 1  | .026                              |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                   |                    |    |                                   | .036                 | .028                 |
| Linear-by-Linear Association          | 4.749              | 1  | .029                              |                      |                      |
| N of Valid Cases                      | 44                 |    |                                   |                      |                      |

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5.

The minimum expected count is 8.59.

b. Computed only for a 2x2 table

**Πίνακας 11-Έκφραση pCP - Αναλυτικοί πίνακες Στατιστικής Ανάλυσης**

**Prolapse \* PCP Crosstabulation**  
Count

|          |                  | PCP      |          | Total |
|----------|------------------|----------|----------|-------|
|          |                  | positive | negative |       |
| Prolapse | without prolapse | 9        | 14       | 23    |
|          | prolapse         | 10       | 11       | 21    |
| Total    |                  | 19       | 25       | 44    |

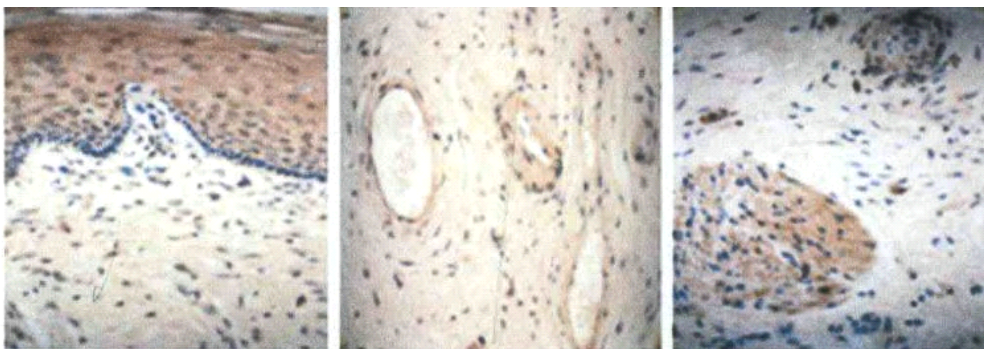
**Chi-Square Tests**

|                                    | Value             | df | Asymptotic Significance (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|-------------------|----|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | .322 <sup>a</sup> | 1  | .570                              |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | .069              | 1  | .792                              |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | .323              | 1  | .570                              |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                   |    |                                   | .761                 | .396                 |
| Linear-by-Linear Association       | .315              | 1  | .575                              |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 44                |    |                                   |                      |                      |

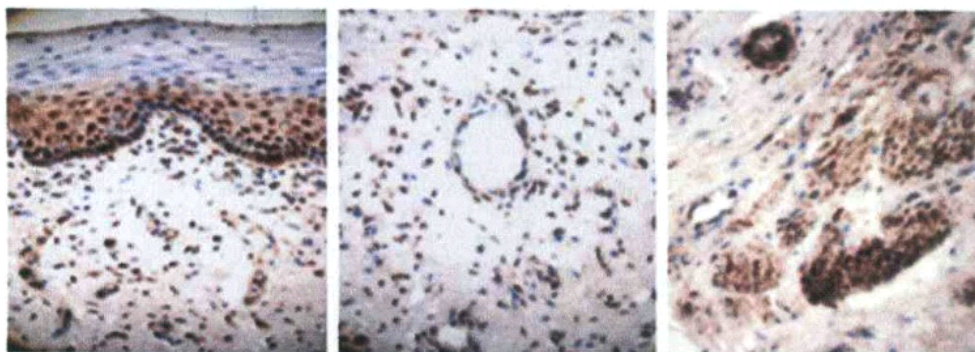
a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9.07.

b. Computed only for a 2x2 table

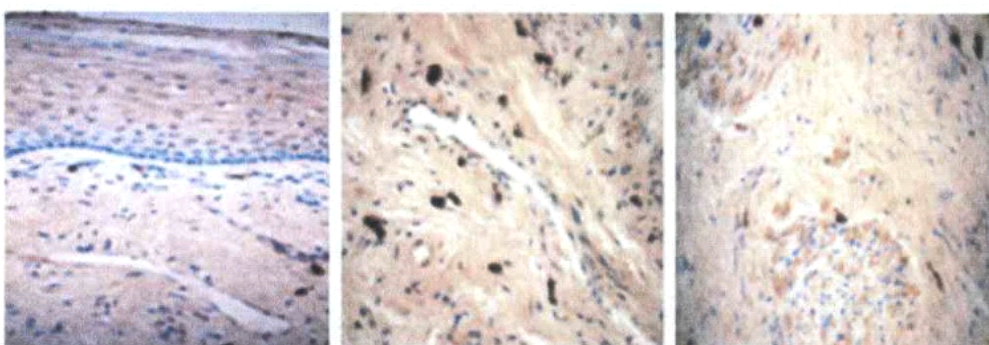
### Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις



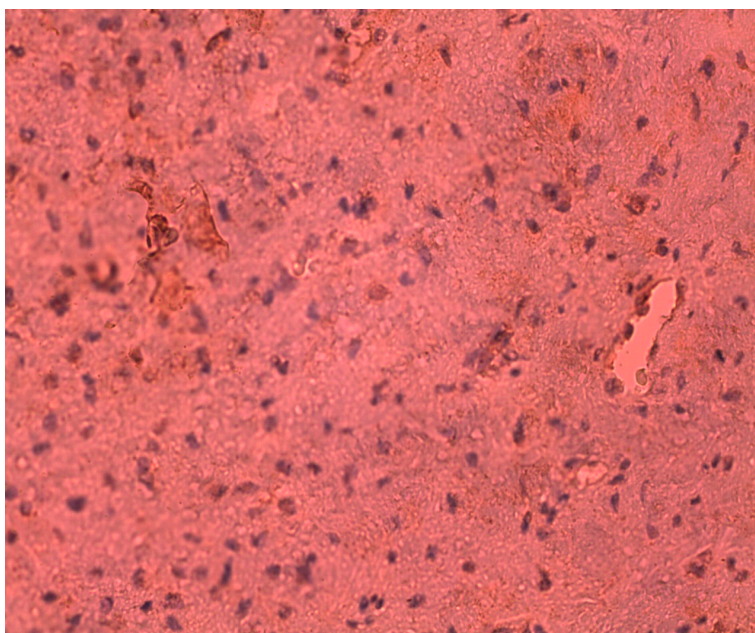
Ασθενής πυρηνική στρωματική ανοσοϊστοχημική έκφραση LOX  
σε δείγματα με πρόπτωση



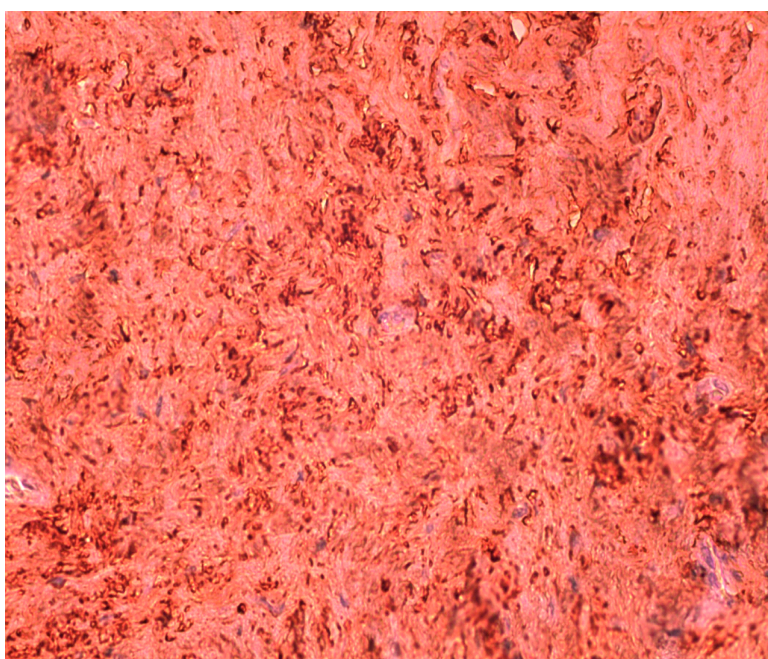
Εκτεταμένη πυρηνική έκφραση LOX σε επιθηλιακά κύτταρα και σε στρώμα  
επί δειγμάτων control



Στρωματική-πυρηνική έκφραση LOX επί δειγμάτων με πρόπτωση



Διάχυτη ανοσοαντίδραση pCP στο χόριο δειγμάτων με πρόπτωση



Ανοσοαντίδραση ακτίνης, υπό μορφή ινιδίων στο στρώμα δειγμάτων control

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσλειτουργία του πυελικού εδάφους με αποτέλεσμα την πρόπτωση (Pelvic Organ Prolapse, POP) αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που αφορά ασθενείς όλων των ηλικιών, καθώς μειώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής τους<sup>226-228</sup>. Η πρόπτωση είναι από τις πιο συχνές αιτίες που οδηγούν τις γυναίκες προς την διενέργεια μιας γυναικολογικής επέμβασης, ειδικά κατά την εμμηνοπαυσιακή και μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο. Δυστυχώς το ποσοστό επιτυχίας αυτών των επεμβάσεων είναι ακόμα χαμηλό αφού το 30% των ασθενών παρουσιάζουν υποτροπή<sup>3</sup>. Παρά την υψηλή συχνότητα της πρόπτωσης ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός δεν έχει ακόμα διασαφηνισθεί. Φαίνεται ότι η πολυτοκία, η μεγάλη ηλικία, το αυξημένο βάρος, η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης σε χρόνια βάση και οι αποφρακτικές νόσοι των πνευμόνων αποτελούν παράγοντες εμφάνισης αυτής της παθολογικής κατάστασης<sup>229,230</sup>.

Η εμφάνιση πρόπτωσης και σε άτοκες ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κανένα από τους προαναφερθέντες παράγοντες είναι γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ίσως υπάρχει και γενετική προδιάθεση για την εμφάνισή της<sup>231-233</sup>. Η άποψη αυτή ενισχύεται και από το γεγονός ότι ο κίνδυνος να εμφανίσει πρόπτωση μια γυναίκα είναι αυξημένος κατά 3,2 φορές εάν έπασχε η μητέρα της και κατά 2,4 φορές εάν έπασχε η αδερφή της<sup>234</sup>. Εξάλλου έχει παρατηρηθεί και μεγάλη επίπτωση της πρόπτωσης σε γυναίκες που παρουσιάζουν διαταραχές στην άρθρωση του ισχίου<sup>235</sup>. Συνεπώς είναι πιθανό να εμπλέκεται και κάποιος παράγοντας που αφορά στην δομή του συνδετικού ιστού.

Την υπόθεση αυτή διατύπωσε για πρώτη φορά ο Jackson ο οποίος μελέτησε την περιεκτικότητα και την κατασκευή των ινών κολλαγόνου στο πυελικό έδαφος γυναικών με και χωρίς πρόπτωση<sup>236</sup>. Το πυελικό έδαφος αποτελεί το όριο της κοιλίας και αποτρέπει την πρόπτωση των ενδοπυελικών οργάνων κυρίως με δύο μηχανισμούς: με την σύσπαση των μυών του πυελικού εδάφους όταν αυξάνεται απότομα η ενδοκοιλιακή πίεση και στα θήλα διαμέσου του κόλπου και τα στηρίγματα αυτού με τα οστά της πυέλου. Η συνέργεια αυτών των δύο συνάδει στην εύρυθμη λειτουργία του πυελικού εδάφους κατά την συνουσία, τον τοκετό, την διούρηση και την αφόδευση<sup>237</sup>.

Είναι γνωστό ότι το τοίχωμα του κόλπου αποτελείται από τέσσερα στρώματα: ένα επιφανειακό από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, ένα υποεπιθηλιακό από πυκνό



συνδετικό ιστό αποτελούμενο κυρίως από ίνες ελαστίνης και κολλαγόνο, ένα στρώμα από λείες μυϊκές ίνες και τέλος από ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού. Το υποεπιθηλιακό στρώμα πυκνού συνδετικού ιστού και το στρώμα λείων μυϊκών ινών αποτελούν τον βασικό στηρικτικό μηχανισμό του κόλπου. Ο συνδετικός ιστός εκτός από λίγα λιποκύτταρα και ιστιοκύτταρα περιέχει και μυοϊνοβλάστες που είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή της εξωκυττάριας διάμεσης ουσίας, η οποία αποτελείται από ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης μέσα σε ένα στρώμα από γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες και υαλουρονικό οξύ καθώς και λείες μυϊκές ίνες<sup>238</sup>.

Οι ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά στον μηχανισμό στήριξης του κόλπου και στις δυνάμεις τάνυσης που υφίσταται. Η ποσότητα αλλά και η ποιότητα των ινών αυτών βρίσκεται σε μια διαρκή δυναμική που προκύπτει από την κατασκευή, την διαμόρφωση και την αποδόμησή τους. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην βιογένεση των ινών ελαστίνης και κολλαγόνου, τρεις εκ των οποίων είναι η **πρωτεϊνάση C του προκολλαγόνου (Procollagen C Proteinase, pCP)**, η οικογένεια των πρωτεϊνών της **Λυσυλ-οξειδάσης (Lysyl Oxidases family, LOX)** και οι **μυοϊνοβλάστες (actin)**. Οι LOX είναι υπεύθυνες για την ωρίμανση της ελαστίνης και του κολλαγόνου από τα πρόδρομα μόριά τους, την τροποελαστίνη και το προκολλαγόνο<sup>239</sup>. Οι pCP μετατρέπουν το τύπου I προπεπτίδιο προκολλαγόνου σε τύπου III, απαραίτητο στοιχείο για την κατασκευή του κολλαγόνου στο στρώμα<sup>240</sup>. Οι μυοϊνοβλάστες τέλος ανάλογα με την ποσότητα που βρίσκονται στους ιστούς αλλά και την ικανότητα που έχουν να παράγουν κολλαγόνο, επηρεάζουν την αντοχή των τοιχωμάτων του κόλπου στις δυνάμεις που υφίσταται<sup>241</sup>. Φαίνεται μάλιστα ότι η μείωση της λειτουργικότητας των τελευταίων σχετίζεται άμεσα με τα κυκλοφορούντα οιστρογόνα με αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής κολλαγόνου<sup>242</sup>.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της διαφοράς ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των πρωτεϊνών LOX και pCP καθώς και των μυοϊνοβλαστών μέσω της χρώσης ακτίνης, ανάμεσα σε δύο ομάδες μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών: μία ομάδα ελέγχου χωρίς πρόπτωση και μία με πρόπτωση.

Η έκφραση της LOX πρωτεΐνης ήταν θετική και στις δύο ομάδες, με πρόπτωση 23,8% και χωρίς 56,5%, αλλά με στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκφραση στην ομάδα των μετεμμηνοπαυσιακών χωρίς πρόπτωση ( $p=0,027$ ). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλες μελέτες, όπως για παράδειγμα αυτή των M. Alarab

et al., απο βιοψίες κολπικού ιστού σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με και χωρίς πρόπτωση<sup>243</sup>. Άλλωστε σε άλλες μελέτες βρέθηκε ότι η συγκέντρωση LOX mRNA στους ιερομητρικούς και τους εγκάρσιους συνδέσμους της μήτρας ήταν μειωμένη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>244,245</sup>. Επίσης παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά στην έκφραση LOX σε κολπικό ιστό είχαν βρει και οι M. Bortolini et al. σε δικές τους έρευνες<sup>246,247</sup>. Τέλος η εμφάνιση πρόπτωσης σε πειραματόζωα με διαταραχή στα LOX κατέδειξαν επίσης την ισχυρή συσχέτιση αυτής της πάθησης με την απώλεια φυσιολογικής λειτουργίας της θεμέλιας ουσίας<sup>248,249</sup>.

Η pCP και η ακτίνη ήταν εμφανείς και στις δύο ομάδες αν και δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανοσοέκφραση καμίας από τις δύο πρωτεΐνες στις δύο ομάδες.

Η pCP παρατηρήθηκε πιο πολύ στην ομάδα με πρόπτωση συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αντίθετα με άλλες μελέτες, όπως για παράδειγμα αυτές των M. Bortolini et al. όπου η pCP εκφράζεται πιο έντονα στην ομάδα ελέγχου<sup>246,247,250</sup>. Παρόλα αυτά μόνο η κατάσταση της εμμηνόπαυσης θα μπορούσε να εξηγήσει τη γενικότερα μειωμένη έκφραση της pCP, συμπέρασμα στο οποίο καταλήγουν και οι M. Bortolini et al.<sup>247,250</sup>.

Η ανοσοέκφραση της ακτίνης στις δύο ομάδες δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά, όπως προαναφέρθηκε. Η έκφραση όμως στην ομάδα ελέγχου φτάνει το 73,9% και είναι αρκετά μεγαλύτερη από την ομάδα με πρόπτωση, 57,1%, αποτελέσματα τα οποία ταιριάζουν με τα συμπεράσματα από την μελέτη των Kokcu et al. περί της μείωσης του αριθμού των μυοϊνοβλαστών σε ασθενείς με πρόπτωση<sup>241</sup>. Κατά την έρευνα αυτή μελετήθηκε και η συσχέτιση της πρόπτωσης με το αυξημένο βάρος σώματος, την πολυτοκία και την ηλικία. Βρέθηκε λοιπόν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση με την αυξανόμενη ηλικία και τον αριθμό των τοκετών, αλλά το βάρος δεν φαίνεται να επηρεάζει τη πιθανότητα εμφάνισης πρόπτωσης, αντίθετα με άλλες μελέτες<sup>229-230</sup>.

Η μη λεπτομερής καταγραφή πληροφοριών από την κλινική εξέταση, όπως η σταδιοποίηση του βαθμού πρόπτωσης, αποτελεί περιορισμό αυτής της μελέτης που αν βελτιωνόταν θα μπορούσε να οδηγήσει σε εξαγωγή υψηλότερης ποιότητας αποτελεσμάτων.



## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκε η ανοσοέκφραση των LOX, pCP και ακτίνης σε μια ομάδα 21 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με πρόπτωση συγκριτικά με μια ομάδα 23 γυναικών χωρίς πρόπτωση. Μελετήθηκε επίσης η συσχέτιση του βάρους, της ηλικίας και του μαιευτικού ιστορικού με την εμφάνιση πρόπτωσης.

Τα συμπεράσματα από τη μελέτη και τη στατιστική ανάλυση αυτών έδειξαν τα εξής:

- Παρατηρείται συσχέτιση της εμφάνισης πρόπτωσης με την πάροδο της ηλικίας και με την πολυτοκία.
- Δεν παρατηρείται συσχέτιση της πρόπτωσης με το βάρος σώματος.
- Παρατηρείται **θετική ανοσοϊστοχημική έκφραση της ομάδας πρωτεϊνών LOX σε ασθενείς χωρίς πρόπτωση.**
- Δεν παρατηρείται συσχέτιση ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των πρωτεϊνών pCP και των μυοϊνοβλαστών με την εμφάνιση ή μη πρόπτωσης.

Βελτίωση στη καταγραφή λεπτομερειών της κλινικής εξέτασης σίγουρα θα βοηθήσει την καλύτερη κατηγοριοποίηση των δεδομένων μας και την εξαγωγή πιο συγκεκριμένων συμπερασμάτων.

Τέλος, η διερεύνηση όχι μόνο του αριθμού, μέσω της ακτίνης, αλλά της ικανότητας παραγωγής παραγόντων της ΕΘΟ από τους μυοϊνοβλάστες αλλά και της συσταλτικότητας αυτών, αποτελεί ένα καλό πεδίο έρευνας για το μέλλον, για την περαιτέρω κατανόηση αυτών των κυττάρων και της σημασίας που παίζουν στην πρόπτωση<sup>241,251</sup>.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της κατανομής και οι μεταβολές έκφρασης της Λυσίλ Οξειδάσης (LysylOxidases, LOX), της πρωτεΐνης C του προκολλαγόνου (pCP) και των μυοϊνοβλαστών της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας τοιχωμάτων κόλπου μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, με και χωρίς πρόπτωση.

### **ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν δείγματα από 44 μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς, 21 με πρόπτωση και 23 χωρίς. Όλα τα δείγματα που εξετάσθηκαν προέρχονται από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα ασθενών οι οποίες υπεβλήθησαν σε κοιλιακή ή κοιλιακή ολική υστερεκτομία καλοήθων παθήσεων της μήτρας. Κλινικές πληροφορίες και δημογραφικά στοιχεία αντλήθηκαν από τους φακέλους των ασθενών του Αρεταιείου Νοσοκομείου. Η ανοστοϊστοχημική μελέτη έγινε με την ημιποσοτική μέθοδο Ventana, μετά απο επεξεργασία ρουτίνας των δειγμάτων. Η αντίδραση των **pCP** αξιολογήθηκε ως θετική (+) όταν υπήρχε διάχυτη θετική αντίδραση στο χόριο ή στο μυϊκό ιστό. Η αντίδραση των **LOX** αξιολογήθηκε ως θετική (+) όταν ήταν εμφανώς διάχυτη στο χόριο. Η εκτίμηση της παρουσίας **μυοϊνοβλαστών** έγινε με βάση τη θετική ανοσοαντίδραση κυττάρων στο χόριο και στις μυϊκές δεσμίδες.

### **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Εξετάσαμε δείγματα απο κοιλιακό ιστό 44 μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών, 21 με πρόπτωση και 23 χωρίς. Η έκφραση των LOX ενζύμων ήταν θετική και στις δύο ομάδες αλλά πιο έντονη και με στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P<0.005$ ) στην ομάδα ελέγχου. Η έκφραση των PCP και των μυοϊνοβλαστών ήταν επίσης θετική και στις δύο ομάδες χωρίς όμως να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Η έκφραση των LOX ενζύμων είναι έντονη στον κοιλιακό ιστό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και πιθανόν διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της πρόπτωσης. Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκφραση των PCP και των μυοϊνοβλαστών μεταξύ των δύο ομάδων.

## **ABSTRACT**

### **AIM**

Scope of the study was to investigate the difference of distribution and expression of the lysyl oxidase enzymes (LOX), the pro-collagen C proteinase (PCP) and the myofibroblasts in the vaginal tissue of post-menopausal women, with and without prolapse.

### **MATERIALS and METHODS**

This was a prospective closely matched controlled clinicopathological study. Samples were obtained from the anterior vaginal wall of postmenopausal patients that underwent hysterectomy for benign conditions. The immunohistochemical study of the samples was performed on paraffin embedded specimens with the semi-automatic Ventana method according to the manufacturer's instructions. We have also examined the correlation between prolapse and parity, age and body weight in the same population.

### **RESULTS**

We have examined vaginal tissue from 44 postmenopausal patients: 21 with prolapse and 23 without (control group). LOX enzymes were observed in all samples, but they were strongly expressed only in the control group ( $P < 0.005$ ). Similarly PCP and myofibroblasts were positive in all tissues but no statistically important difference in their expression was observed between the two groups. Linear correlation between older age and higher parity with prolapse was observed. There was no correlation between prolapse and body weight.

### **CONCLUSION**

LOX enzymes are strongly expressed in the vaginal tissue of postmenopausal women without prolapse and may play an important role in the pathophysiology of POP. There is no statistical difference in the expression of PCP and fibroblasts between the control group and the patients with prolapse. Higher parity and older age are associated with prolapse, but the same does not apply for higher body weight.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Emge LA, Durfee RB. Pelvic organ prolapse: four thousand years of treatment. Clin Obstet Gynecol 1966;9(4):997-1032
2. Donald A. Operation in cases of complete prolapse. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire 1908;13:195
3. Fothegrill W. Anterior colporrhaphy and its combination with amputation of the cervix as a single operation. Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire 1915;27:146-147
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pelvic organ prolapse. ACOG Technical Bulletin. Int J Gynaecol Obstet 1996;52:197-205
5. Subak LL, Waetjen LE, van den Eeden S, et al. Cost of pelvic organ prolapse surgery in the United States, Obstet Gynecol 2001;98:646-651
6. Olsen A, Smith VJ, Bergstrom JO, et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. Obstet Gynecol 1997;89:501-506
7. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States 1979-1997 Am J Obstet Gynecol 2003;189:70-75
8. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1496-1501
9. MacLennan A. The descent of woman. Climacteric 2000;3:225-226
10. Hughes PN, Jackson SR. The scientific basis of prolapse. The Obstetrician & Gynaecologist 2000;2(3):10-15
11. Gjørup T, Hendriksen C, Lund E, Stromgard E. Is growing old a disease? A study of the attitudes of elderly people to physical symptoms. J Chronic Dis 1987;40(12):1095-8
12. Bidmed J, Cardozo LD. Pelvic floor changes in the older woman. Br J Urol 1998;82 SUPPL 1:18-25
13. Hagen S, Stark D, Maher C, Adams E. Conservative management of pelvic organ prolapse in women. Cochrane Database Syst Rev 2004(2):CD003882
14. Beck Rp, McCormick S, Nordstrom L. A 25-year experience with 519 anterior colporrhaphy procedures. Obstet Gynecol 1991;78(6):1011-8
15. Allard P, Rochette L. The descriptive epidemiology of hysterectomy, Province of Quebec, 1981-1988. Ann Epidemiol 1991;1(6):541-9

16. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):501-6
17. Mant J, Painter R, Vessey M. Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. *Br J Gynaecol* 1997;104(5):579-85
18. Williams PL, Bannister LH, Berry MM et al., eds. *Gray's anatomy*, 38th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:88
19. DeLancey JOL. Standing anatomy of the pelvic floor. *J Pelvic Surg* 1996;2:260-263
20. Uhlenhuth ER, Day E, Smith R, et al. The visceral endopelvic fascia and the hypogastric sheath. *Surg Gynecol Obstet* 1948;86:9
21. Retky SS, Rogers RM, Richardson AC. Anatomy of female pelvis support. In Brubaker LT, Saclarides
22. Peham HV, Amreich J. Preface. In: *Operative Gynecology Vol. 1*. Philadelphia: JB Lippincott 1934:ix
23. Delancey JOL. Vaginographic examination of the pelvic floor. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1994;5:19-24
24. Leffler KS, Thompson JR, Cundiff GW, et al. Attachment of the rectovaginal septum to the pelvic sidewall *Am Obstet Gynecol* 2001;185:41-43
25. Peham HV, Amreich J. *Operative Gynecology, Vol. 1* Philadelphia: JB Lippincott, 1934;166:242
26. Delancey JOL. Anatomic aspects of vaginal eversion after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1717-1728
27. Buller JL, Thompson JR, Cundiff GW, et al. Uterosacral ligament: description of anatomic relationships to optimize surgical safety. *Obstet Gynecol* 2001;97:873-879
28. Campbell R. The anatomy and histology of the sacrouterine ligaments. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59:1-12
29. Weber AM, Walters MD. Anterior vaginal prolapse: review of anatomy and techniques of surgical repair. *Obstet Gynecol* 1997;89:311-318
30. Farrell SA, Dempsey T, Geldenhuys L. Histologic examination of "fascia" used in colporrhaphy. *Obstet Gynecol* 2001;98:794-798

31. Delancey JOL. Structural support of the urethra as it relates to stress incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1713-1723.
32. Unlenhuth E, Wolfe W, Smith E, et al. The rectogenital septum. *Surg Gynecol Obstet* 1948;86:148
33. Porges RF, Porges JC, Blinick G. Mechanisms of urine support and the pathogenesis of uterine prolapse. *Obstet Gynecol* 1960;15:711-726
34. Halban J, Tandler I. *Anatomie und aetiologie der Genitalprolapse beim weibe*, 1907, Vienna
35. Berglas B, Rubin IC. Study of the supportive structures of the uterus by levator myography. *Surgery Gynecol Obstet* 1953;97:677-692
36. Kirschner-Hermanns R, Wein B, Niehaus S, et al. The contribution of magnetic resonance imaging of the pelvic floor to the understanding of urinary incontinence. *Brit J Urol* 1993;72(5Pt2):715-718
37. Tunn R, Paris S, Fischer W, et al. Static magnetic resonance imaging of the pelvic prolapse. *Neurourol Urodyn* 1998;17:579-589
38. Koelbl H, Saz V, Doerfler D, et al. Transurethral injection of silicone microimplants for intrinsic urethral sphincter deficiency. *Obstet Gynecol* 1998;92:332-336
39. Hanzal E, Berger E, Koelbl H. Levator ani muscle morphology and recurrent genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1993;81:426-429
40. Taverner D. An electromyographic study of the normal function of the external anal sphincter and pelvic diaphragm. *Dis Colo. Rectum* 1959;2:153-160
41. Parks AG, Porter NH, Melzak J. Experimental study of the reflex mechanism controlling muscles of floor. 1962;5:407-414
42. Paramore RH. The uterus as a floating organ. In *the Statics of the female pelvic viscera*. Ed. 1918:12 .HK Lewis and Company. London
43. Delancey JOL, Kearney R, Chou Q, et al. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003;101:535-540
44. Bø K, Talset T. Long term effect of pelvic floor muscle exercise 5 years after cessation of organized training. *Obstet Gynecol* 1996;87:261-265
45. Miller JM, Ashton Miller JA, Delancey JOL. Quantification of cough related urine loss using the paper towel test. *Obstet Gynecol* 1998a;91(5Pt1):705-709

46. Miller JM, Ashton Miller JA, Delancey JOL. A pelvic muscle precontraction can reduce cough –related urine loss in selected women with mild SUI. *J Am Geriatr Soc* 1998 b;46:870-874
47. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW. The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. *Brit J Obstet Gynaecol* 1989b;96:29-32
48. Zaino RJ, Robboy SJ, Kurman RJ. Disease of the Vagina. In: Kurman J Robert editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th Edition, New York: Springer–Verlag, 2002:151-206
49. Bosman FT, Stamenkovic I. Functional structure and composition of the extracellular matrix. *J Pathol* 2003;200(4):423-8
50. Chiquet M, Renedo AS, Huber F, et al. How do fibroblasts translate mechanical signals into changes in extracellular matrix production? *Matrix Biol* 2003;22(1):73-80
51. Culav EM, Clark CH, Merrilees MJ. Connective tissue: matrix composition and its relevance to physical therapy. *Phys Ther* 1999;79(3):308-19
52. Harkness R. Mechanical properties of connective tissues in relation to function. In: Pary D, Creamer L, editors. *Fibrous Proteins: Scientific, Industrial, and Medical Aspects*. London: Academic Press, 1980:207-230
53. Heinegard D, Oldberg A. Glycosylated matrix proteins. In: Royce P, Steinman B, editors. *Connective Tissue and its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*. New York: NY: Wiley-Liss, 1993:189-209
54. Kierszenbaum AL, Tres LL. Connective tissue. In: *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*, 4th ed, Philadelphia: Elsevier Inc, 2016:123-160
55. Ross MH, Reith EJ, Romrell LJ. Connective tissue. In: *Histology a text and atlas*. 2nd ed, Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:85-96
56. McCarthy JB, Vachhani B, Iida J. Cell adhesion to collagenous matrices. *Biopolymers* 1996;40(4):371-81
57. Faassen AE, Schrager JA, Klein DJ, et al. A cell surface chondroitin sulphate proteoglycan, immunologically related to CD44, is involved in type I collagen-mediated melanoma cell motility and invasion. *J Cell Biol* 1992;116(2):521-31
58. Gallo R, Kim C, Kokenyesi R, Adzick NS, et al. Syndecans-1 and-4 are induced during wound repair of neonatal but not fetal skin. *J Invest Dermatol* 1996;107(5):676-83

59. Iida J, Meijne AM, Knutson JR, et al. Cell surface chondroitin sulfate proteoglycans in tumor cell adhesion, motility and invasion. *Semin Cancer Biol* 1996;7(3):155-62
60. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Adhesion modulation by antiadhesive molecules of the extracellular matrix. *Exp Cell Res* 2000;261(1):104-10
61. Burridge K, Chrzanowska-Wodnicka M. Focal adhesions, contractility, and signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1996;12:463-518
62. Giancotti FG. Integrin signaling: specificity and control of cell survival and cell cycle progression. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9(5):691-700
63. Danen EH, Sonnenberg A. Integrins in regulation of tissue development and function. *J Pathol* 2003;200(4):471-80
64. Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing, 1994
65. Harris AK, Stopak D, Wild P. Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis. *Nature* 1981;290(5803):249-51
66. Fawcett D, Raviola E. Bloom and Fawcett: A Text Book of Histology. 12th ed. New York: Chapman and Hall, 1994
67. Carraway KL. Membranes and microfilaments: interactions and role in cellular dynamics. *Bioessays* 1990;12(2):90-2
68. Grymes RA, Sawyer C. A novel culture morphology resulting from applied mechanical strain. *In vitro Cell Dev Biol Anim* 1997;33(5):392-7
69. Rao JY, Hurst RE, Bales WD, et al. Cellular F-actin levels as a marker for cellular transformation: relationship to cell division and differentiation. *Cancer res* 1990;50(8):2215-20
70. Iwig M, Czeslick E, Muller A, et al. Growth regulation by cell shape alteration and organization of the cytoskeleton. *Eur J Cell Biol* 1995;67(2)
71. Grossman EM, Longo WE, Kaminski DL, et al. Clostridium difficile toxin: cytoskeletal changes and lactate dehydrogenase release in hepatocytes. *J Surg Res* 2000;88(2):165-72
72. Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69(1):11-25
73. Pollard TD, Blanchoin L, Mullins RD. Molecular mechanisms controlling actin filament dynamics in nonmuscle cells. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2000;29:545-76



74. Defilippi P, Olivo C, Venturino M, et al. Actin cytoskeleton organization in response to integrin mediated adhesion. *Micosc Res Tech* 1999;47(1):67-78
75. Howe A, Alpin AE, Alahari SK, et al. Integrin signaling and cell growth control. *Curr Opin Cell Biol* 1998;10(2):220-31
76. Miranti CK, Brugge JS. Sensing the environment: a historical perspective on integrin signal transduction. *Nat Cell Biol* 2002;4(4):E83-90
77. Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999;285(5430):1028-32
78. Alexander C, Werb Z. Extracellular matrix degradation. In: Hay E, editor, *Cell Biology of Extracellular Matrix*. 2nd ed. New York: NY: Plenum Press, 1991:255-302
79. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003;200(4):448-64
80. McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: they're not just for matrix anymore! *Curr Opin Cell Biol* 2001;13(5):534-40
81. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(3):161-74
82. Schmidt CC, Georgescu HI, Kwoh CK, et al. Effect of growth factors on the proliferation of fibroblasts from the medial collateral and anterior cruciate ligaments. *J Orthop Res* 1995;13(2):184-90
83. Liu SH, Al-Shaik RA, Panossian V, et al. Estrogen affects the cellular metabolism of the anterior cruciate ligament. A potential explanation for female athletic injury. *Am J Sports Med* 1997;25(5):704-9
84. Freemont AJ, Hoyland JA. Morphology, mechanisms and pathology of musculoskeletal ageing. *J Pathol* 2007;211:252-259
85. Yamauchi M, Woodley DT, Mechanic GL. (1988) Aging and cross-linking of skin collagen. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;152:898-903
86. Fulop T Jr., Douziech N, Jacob MP, et al. Age-related alterations in the signal transduction pathways of the elastin-laminin receptor. *Pathol Biol (Paris)* 2001;49:339-348
87. Carrino DA, Onnerfjord P, Sandy JD, et al. Age-related changes in the proteoglycans of human skin. Specific cleavage of decorin to yield a major catabolic fragment in adult skin. *J Biol Chem* 2003;278:17566-17572.
88. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet*. 1996;347:1658-166

89. Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, et al. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Obstet Gynecol* 2005;106: 953-963
90. Edwall L, Carlstrom K, Jonasson FA. Markers of collagen synthesis and degradation in urogenital tissue and serum from women with and without uterovaginal prolapse. *Mol Hum Reprod* 2008;14: 193-197
91. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, et al. (2002) Morphometric analysis of smooth muscle in the anterior vaginal wall of women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187: 56-63
92. Boreham MK, Wai CY, Miller RT, et al. (2002) Morphometric properties of the posterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1501-1508; discussion 1508-1509
93. Badiou W, Granier G, Bousquet PJ, et al. Comparative histological analysis of anterior vaginal wall in women with pelvic organ prolapse or control subjects. A pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:723-729
94. Ewies AA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis. *Hum Reprod* 2003;18:2189-2195.
95. Goepel C. (2008) Differential elastin and tenascin immunolabeling in the uterosacral ligaments in postmenopausal women with and without pelvic organ prolapse. *Acta Histochem* 2008;110: 204-209
96. Liu X, Zhao Y, Pawlyk B, et al. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders. *Am J Pathol* 2006;168:519-528
97. Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, et al. Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina. *Am J Pathol* 2007;170:578-589
98. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update* 2000;6:225-236
99. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348(99025):429-3
100. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994;15(3):275-300
101. Archer DF. Neoplasia of the female reproductive tract: effects of hormone therapy. *Endocrine* 2004;24(3):259-64

102. Horwitz K, Clarke C. Estrogens and progestins in mammary development and neoplasia. Introduction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998;3(1):1-2
103. Mitlak BH, Cohen FJ. Selective estrogenreceptor modulators: a look ahead. *Drugs* 1999;57(5):653-63
104. Walter P, Green S, Greene G, et al. Cloning of the human estrogen receptor cdna. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:7889-7893
105. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Puikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:5925-5930
106. Gustafsson JA. Estrogen receptor beta--a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 1999;163(3):379-83
107. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science* 1986;231(4742):1150-4
108. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005;38:1-7
109. Mariotti AJ. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol* 2005;76:1391-1397
110. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996;392(1):49-53
111. Zallone A. Direct and indirect estrogen actions on osteoblasts and osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:173-179
112. McEwen BS. Clinical review 108: The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1790-7
113. Leonhardt SA, Altmann M, Edwards DP. Agonist and antagonists induce homodimerization and mixed ligand heterodimerization of human progesterone receptors in vivo by a mammalian two-hybrid assay. *Mol Endocrinol* 1998;12(12):1914-30.
114. Kraichely DM, Sun J, Katzenellenbogen JA, et al. Conformational changes and coactivator recruitment by novel ligands for estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta: correlations with biological character and distinct differences among SRC coactivator family members. *Endocrinology* 2000;141(10):3534-45

115. McDonnell DP, Clevenger B, Dana S, et al. The mechanism of action of steroid hormones: a new twist to an old tale. *J Clin Pharmacol* 1993;33(12):1165-72
116. Zilliacus J, Carlstedt-Duke J, Gustafsson JA, et al. Evolution of distinct DNA-binding specificities within the nuclear receptor family of transcription factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(10):4175-9
117. Pace P, Taylor J, Suntharalingam S, et al. Human estrogen receptor beta binds DNA in a manner similar to and dimerizes with estrogen receptor alpha. *J Biol Chem* 1997;272(41):25832-8.
118. McEwen B. The molecular and neuroanatomical basis for estrogen effects in central nervous system. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:1790-1797.
119. McEwen BS, Alves SE. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocr Rev* 1999;20(3):279-307
120. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, et al. Human progesterone receptor a form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor b function. *Mol Endocrinol* 1993;7:1244-1255
121. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995;83(6):835-9
122. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997;18(4):502-19
123. Fu X, Rezapour M, Wu X, et al. (2003) expression of estrogen receptor- alpha and -beta in anterior vaginal walls of genuine stress incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:276-281; discussion 281
124. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003;62:45-51
125. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005;38:1-7
126. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(12):5925-30
127. Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to

- Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989;44(2):264-9
128. Liegibel UM, Sommer U, Boercsoek I, et al. Androgen receptor isoforms ar-a and ar-b display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts. *Steroids* 2003;68:1179-1187
  129. Shin MH, Rhie GE, Park CH, et al. Modulation of collagen metabolism by the topical application of dehydroepiandrosterone to human skin. *J Invest Dermatol* 2005;124:315-323
  130. Lindzey J, Kumar MV, Grossman M, Young C, Tindall DJ. Molecular mechanisms of androgen action. *Vitam Horm* 1994;49:383-432
  131. Gooren LJ, Toorians AW. Significance of oestrogens in male (patho)physiology. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64(2):126-35
  132. Nakhla AM, Romas NA, Rosner W. Estradiol activates the prostate androgen receptor and prostate-specific antigen secretion through the intermediacy of sex hormone-binding globulin. *J Biol Chem* 1997;272(11):6838-41
  133. Iosif CS, Batra S, Ek A, et al. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(7):817-20
  134. Press MF, Nousek-Goebl NA, Bur M, et al. Estrogen receptor localization in the female genital tract. *Am J Pathol* 1986;123(2):280-92
  135. Mokrzycki ML, Mittal K, Smilen SW, et al. Estrogen and progesterone receptors in the uterosacral ligament. *Obstet Gynecol* 1997;90(3):402-4
  136. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, et al. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999;71(6):1099-102
  137. MacLean AB, Nicol LA, Hodgins MB. Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina. *J Reprod Med* 1990;35(11):1015-6
  138. Smith P. Estrogens and the urogenital tract. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica* 1993;72, Supplement 157:1-26
  139. Judd HL, Cleary RE, Creasman WT, et al. Estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1981;58(3):267-75
  140. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *Bjog* 2002;109(3):339-44

141. Heimer G, Englund D. Estriol: absorption after long-term vaginal treatment and gastrointestinal absorption as influenced by a meal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63(6):563-7
142. Versi E, Cardozo L. Urethral vascular pulsations. *Proc Int Cont Soc* 1985:503-594
143. Versi E, Cardozo L, Brincat et al. Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(2):147-52
144. Faber P, Heidenreich J. Treatment of stress incontinence with estrogen in postmenopausal women. *Urol Int* 1977;32(2-3):221-3
145. Walter S, Wolf H, Kaalund-Jensen H. Urinary incontinence in postmenopausal women treated with oestrogens: a double blind clinical trial. *Urol Int* 1970;33:135-143
146. Stanley AG, Patel H, Knight AL, et al. Mechanical strain-induced human vascular matrix synthesis: the role of angiotensin II. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2000;1(1):32-5
147. Hsieh AH, Tsai CM, Ma QJ, et al. Time-dependent increases in type-III collagen gene expression in medical collateral ligament fibroblasts under cyclic strains. *J Orthop Res* 2000;18(2):220-7
148. Banes AJ, Tsuzaki M, Hu P, et al. PDGF- BB, IGF-I and mechanical load stimulate DNA synthesis in avian tendon fibroblasts in vitro. *J Biomech* 1995;28(12):1505-13
149. Zeichen J, van Griensven M, Bosch U. The proliferative response of isolated human tendon fibroblasts to cyclic biaxial mechanical strain. *Am J Sports Med* 2000;28(6):888-92
150. Kamps BS, Linder LH, DeCamp CE, Haut RC. The influence of immobilization versus exercise on scar formation in the rabbit patellar tendon after excision of the central third. *Am J Sports Med* 1994;22(6):803-11
151. Lambert CA, Soudant EP, Nusgens BV, Lapiere CM. Pretranslational regulation of extracellular matrix macromolecules and collagenase expression in fibroblasts by mechanical forces. *Lab Invest* 1992;66(4):444-51
152. Barkhausen T, van Griensven M, Zeichen J, Bosch U. Modulation of cell functions of human tendon fibroblasts by different repetitive cyclic mechanical stress patterns. *Exp Toxicol Pathol* 2003;55(2-3):153-8

153. Liu M, Skinner SJ, Xu J, Han RN, Tanswell AK, Post M. Stimulation of fetal rat lung cell proliferation in vitro by mechanical stretch. *Am J Physiol* 1992;263(3 Pt 1):L376-83
154. Tomasek JJ, Haaksma CJ, Eddy RJ, Vaughan MB. Fibroblast contraction occurs on release of tension in attached collagen lattices: dependency on an organized actin cytoskeleton and serum. *Anat Rec* 1992;232(3):359-68
155. Yamaoka A, Matsuo T, Shiraga F, et al. TIMP-1 production by human scleral fibroblast decreases in response to cyclic mechanical stretching. *Ophthalmic Res* 2001;33(2):98-101
156. Van Griensven M, Zeichen J, Skutek M, et al. Cyclic mechanical strain induces NO production in human patellar tendon fibroblasts--a possible role for remodelling and pathological transformation. *ExpToxicol Pathol* 2003;54(4):335-8
157. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, et al. Cyclic mechanical stretching enhances secretion of Interleukin 6 in human tendon fibroblasts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001;9(5):322-6
158. Kessler D, Dethlefsen S, Haase I, et al. Fibroblasts in mechanically stressed collagen lattices assume a "synthetic" phenotype. *J Biol Chem* 2001;276(39):36575-85
159. Goh JT. Biomechanical and biochemical assessments for pelvic organ prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(5):391-4
160. DeLancey JOL. Anatomy and biomechanics of genital prolapse. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36(4):897-909
161. DeLancey JOL. Anatomy of the Pelvis. In: Thompson J, Rock J, editors. *Telinde's Operative Gynaecology*. 7th ed. Philadelphia: JB: Lippincott, 1992
162. Reay Jones NH, Healy JC, King LJ, et al. Pelvic connective tissue resilience decreases with vaginal delivery, menopause and uterine prolapse. *Br J Surg* 2003;90(4):466-72
163. Jorgensen S, Hein HO, Gyntelberg F. Heavy lifting at work and risk of genital prolapse and herniated lumbar disc in assistant nurses. *Occup Med (Lond)* 1994;44(1):47-9S
164. Spence-Jones C, Kamm MA, Henry MM, et al. Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101(2):147-52

165. Sharf B, Zilberman A, Sharf M. Electromyogram of pelvic floor muscles in genital prolapse. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1976;14:2
166. Landon C, Smith ARB, Croft C, et al. Biomechanical properties of connective tissue in women with stress incontinence of urine. *Neurourol Urodynam* 1989;8:369-370
167. Koelbl H, Strassegger H, Riss PA, et al. Morphologic and functional aspects of pelvic floor muscles in patients with pelvic relaxation and genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1989;74(5):789-95
168. Gilpin SA, Gosling JA, Smith AR, et al. The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A histological and histochemical study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(1):15-23
169. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vagina collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *Bjog* 2002;109(3):339-44
170. Mukalian GG. Traumatic uterine prolapse. *J Trauma* 1997;42(3):553-4
171. Good MC, Copas PR, Jr., Doody MC. Uterine prolapse after laparoscopic uterosacral transection. A case report. *J Reprod Med* 1992;37(12):995-6
172. Davies G. Uterine prolapse after laparoscopic uterosacral transection in nulliparous airborne trainees: A report of three cases. *Journal of Reproductive Medicine* 1996;41:279-282
173. Good MC, Copas PR, Jr., Doody MC. Uterine prolapse after laparoscopic uterosacral transection. A case report. *J Reprod Med* 1992;37(12):995-6
174. Davies G. Uterine prolapse after laparoscopic uterosacral transection in nulliparous airborne trainees: A report of three cases. *Journal of Reproductive Medicine* 1996;41:279-282
175. Baden WF, Walker TA. Physical diagnosis in the evaluation of vaginal relaxation. *Clin Obstet Gynecol* 1972;15(4):1055-69
176. Stenchever M, Fenner D. Anatomic Defects of the Abdominal Wall and Pelvic Floor. In: Stenchever M, Droegemueller W, Herbst A, Mishell D, editors. *Comprehensive Gynecology*. 4th ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby Inc., 2001:565-606
177. Hall AF, Theofrastous JP, Cundiff GW, et al. Interobserver and intraobserver reliability of the proposed International Continence Society, Society of Gynecologic Surgeons, and American Urogynecologic Society pelvic organ



- prolapse classification system. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(6):1467-70; discussion 1470-1
178. Swift SE, Herring M. Comparison of pelvic organ prolapse in the dorsal lithotomy compared with the standing position. *Obstet Gynecol* 1998;91(6):961-4
  179. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pelvic organ prolapse. ACOG Technical Bulletin 214. Washington DC: ACOG, 1995
  180. Samuelsson EC, Victor FTA, Tibblin G, et al. Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:299-305
  181. Bland DR, EarleBB, Vitolins MZ, et al. Use of the pelvic organ staging system of the International Continence Society, and the Society of the Gynecologic Surgeons in perimenopausal women. *Am J Ostet Gynecol* 1999;181:1324-1328
  182. Swift SE. Normative data on the degree of pelvic organ prolapse in woman presenting for routine gynecologic healthcare. *Am J. Obstet Gynecol* 2000;183:277-285
  183. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al. The standardization of terminology of female pelvic floor dysfunction. *Am J Obs Gynecol* 1996;175:10-17
  184. Kobak WH, Rosenberger K, Walters MD. Interobserver variation in the assessment of pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7:121-124
  185. Gill EJ, Hurt WG. Pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Oste Gynecol Clin North Am* 1998;25:757-769
  186. Gainey HL. Post partum observation of pelvic tissue damage. *Am J Obstet Gynecol* 1943;45:457-466
  187. Gainey HL. Post partum observation of pelvic tissue damage: further studies. *Am J Obstet Gynecol* 1955;70:800-807
  188. Meyer S, Schreyer A, de Grandi P, et al. The effect of birth on urinary incontinence and other pelvic floor characteristics. *Obstet Gynecol* 1998/92:613-618
  189. Norton P, Boyd C, Deak S. Abnormal collagen ratios in women with genitourinary prolapse. *Neurol Urodyn* 1992;11:2-4
  190. Tetzsch T, Sorensen m, Jonsson L, et al. Delivery and pudendal nerve function. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:324-331

191. Peschers UM, Schaer GN, Delancey JOL, et al. Levator ani function before and after childbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1004-1008
192. Snooks SJ, Setchell M, Swash M, et al. Injury to innervation to pelvic floor sphincter musculature in childbirth. *Lancet* 1984;2:546-550
193. Smith ARB, Hosler GL, Warrell DW. The role of partial denervation of the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:24-28
194. Nygaard IE, Rao SS, Dawson JD. Anal incontinence after sphincter disruption: a 30 year retrospective cohort study. *Obstet gynecol* 1997;89:896-90
195. De Mola JRL, Carpenter SE. Management of genital prolapse in neonates and young women. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:253-260
196. Shull BL, Capen CV, Riggs MW, et al. Preoperative and postoperative analysis of site-specific pelvic support defects in 81 women treated with sacrospinous ligament suspension and pelvic reconstruction. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1764-1771
197. Bump RC, Sugerman HJ, Fantl JA, et al. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:392-399
198. Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1213-1218
199. Makinen J, Soderstrom K, Kiilhoma P, et al. Histological change in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse. *Arch Gynecol* 1986;239:17-20
200. Robinson T. Pathophysiology of female lower urinary tract dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998;25:747-756
201. DeLancey JOL, Fowler CJ, Keane D, et al. Pathophysiology. In : Abrams A, Khoury S, Wein A, eds. *First international consultation on incontinence*. Plymouth, MA: Health Publication Ltd, 1999:227-294
202. Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, et al. The Dopamine D receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyper-reflexia in the monkey with parkinsonism by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1993; 32:315-321
203. DeGroat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50:36

204. Geirsson G, Fall M Sullivan L. Effect of intravesical capsaicin treatment on posttraumatic spinal detrusor hyperreflexia and the bladder cooling reflex. *Neurourol Urodyn* 1994;13:346-347
205. Abrams PH. Detrusor instability and bladder outlet obstruction. *Neurol Urodyn* 1985;4:317-328
206. Gosling JA, Gilpin SA, Dixon J, et al. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol* 1986;136:501-504
207. Harrison SCW, Hunnan GR, Farman PAT, et al. Bladder instability and denervation inpatients with bladder outflow obstruction. *Br J Urol* 1987;60:519-522
208. Steers WD, de Groat WC. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathway in the rat. *J Urol* 1988;140:864-871
209. Resnick NM, Yalla SV, Laurino E. The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. *N Engl J Med* 1989;320:1-7
210. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. Aging detrusor: normal vs. impaired contractility. *J Urol* 1993;150:1657-1667
211. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III Detrusor overactivity. *J Urol* 1993;150:1668-1680
212. Resnick NM, Yalla SV. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function: an unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *JAMA* 1987;257:3076-3081
213. Sand PK, Bowen LW, Ostergard DR, et al. The effect of retropubic urethropexy on detrusor stability. *Obstet Gynecol* 1988;71:818-822
214. Maggi CA, Barbanti G, Santiciolo P, et al. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol* 1989;142:150-154
215. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(suppl 6A):57-73
216. Nygaard IE, Thompson FL, Svengalis SL, et al. Urinary incontinence in elite nulliparous athletes. *Obstet Gynecol* 1994;84:183-187
217. Urinary Incontinence Guideline Panel. Urinary incontinence in adults: clinical practice guideline update. AHCPR Pub. No. 96-0686. Rockville, MD: Agency for

- Health Care Policy and Research, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, March 1996
218. Raz S, Caine M, Ziegler M. The vascular component in the production of intraurethral pressure. *J Urol* 1972;108:93-96
  219. Nordling J. Alpha blockers and urethral pressure in neurological patients. *Urol Int* 1978;33:304-309
  220. DeLancey JOL. Correlative study of paraurethral anatomy. *Obstet Gynecol* 1986;68:91-97
  221. Norton P, Baker J, Sharp H, et al. Genitourinary prolapse and hypermobility in women. *Obstet Gynecol* 1995;85:225-229
  222. Keane DP, Sims TJ, Abrams P, et al. Analysis of collateral status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:994-998
  223. Anderson RS. A neurogenic element to urinary genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynecol* 1984;91:41-45
  224. Bump RC, Norton PA (1998) Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25:723–746.
  225. Dietz HP, Haylen BT, Vancaillie TG (2002) Female pelvic organ prolapse and voiding function. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 13:284–288.
  226. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL (1997) Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 89:501–506.
  227. Bai SW, Choe BH, Kim JY, Park KH (2002) Pelvic organ prolapse and connective tissue abnormalities in Korean women. *J Reprod Med* 47:231–234
  228. Mant J, Painter R, Vessey M (1997) Epidemiology of genital prolapse: observations from the Oxford Family Planning Association Study. *Br J Obstet Gynaecol* 104:579–585.
  229. Buchsbaum GM, Duecy EE, Kerr LA, Huang LS, Perevich M, Guzick DS (2006) Pelvic organ prolapse in nulliparous women and their parous sisters. *Obstet Gynecol* 108:1388–1393.
  230. Nikolova G, Lee H, Berkovitz S, Nelson S, Sinsheimer J, Vilain E et al (2007) Sequence variant in the laminin gamma 1 (LAMC1) gene associated with familial pelvic organ prolapse. *Human Genetics* 120:847–856.

231. Twiss C, Triaca V, Rodriguez LV (2007) Familial transmission of urogenital prolapse and incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:464–468.
232. Chiaffarino F, Chatenoud L, Dindelli M, Meschia M, Buonaguidi A, Amicarelli F et al (1999) Reproductive factors, family history, occupation and risk of urogenital prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 82:63–67
233. Norton PA, Baker JE, Sharp HC, Warenski JC (1995) Genitourinary prolapse and joint hypermobility in women. *Obstet Gynecol* 85:225–28.
234. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, Eckford SD, Abrams P, Bailey AJ (1996) Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 347:1658–1661.
235. Kerkhof MH, Hendriks L, Brölmann HAM Changes in connective tissue in patients with pelvic organ prolapse – a review of the current literature. *Int Urogynecol J* (2009) 20:461-474.
236. Goh JT (2003) Biomechanical and biochemical assessments for pelvic organ prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:391–394.
237. Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B, Spencer J, Yanagisawa H, Zuo J, Li T (2004) Elastic fiber homeostasis requires Lysyl oxidase-like protein. *Nat Genet* 36:178-182.
238. Greenspan DS (2005) Biosynthetic processing of collagen molecules. *Top. Curr. Chem.* 247: 149-183.
239. Kokcu A, Yanik F, Cetinkaya M, Alper T, Kandemir B, Matatialoglou E (2002) Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2002 Apr;266(2):75-8.
240. Liu YM, Choy KW, Lui WT, Pang MW, Wong YF, Yip SK (2006) 17-beta estradiol suppresses proliferation of fibroblasts derived from cardinal ligaments in patients with or without pelvic organ prolapse. *Hum. Reprod* 21: 303-308.
241. May Alarab, Maria AT Bortolini, Harold Drutz, Stephen Lye, Oksana Shynlova (2010) LOX family enzymes expression in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. *Int. Urogynecol. J.* Nov;21(11):1397-404.
242. Kobak W, Lu J, Hardart A, Zhang C, Stanczyk F, Felix JC (2005) Expression of lysyl oxidase and transforming growth factor B2 in women with severe pelvic organ prolapse. *J Rep Med* 50(11):827-831.

243. Zhang SQ, Zhang LL, Yu H (2008) Expression of elastin lysyl oxidase and elafin in the cardinal ligament of women with pelvic organ prolapse. *Zonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 43(9):675-679.
244. Bortolini MA, Shynlova O, Oleksiv N, Drutz H, Lye S, Castro R, Girao MJBC, Alarab M. (2010) Procollagen C Proteinase and LOX enzymes expression in vaginal tissue of women with and without pelvic organ prolapse. *International Continence Society; International Urogynecological Association in INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL*; 21; 84; *International Continence Society & International Urogynecological Association by Springer*; 2010.
245. Bortolini M, Synlova O, Oleksiv N, Drutz H, Lye S, Alarab M. Expression of enzymes regulating extracellular matrix biogenesis in vaginal tissue of women with and without pelvic organ prolapse. 27th Annual research day & Henderson Lecture, Abstract #O4, 07/05/2010, Northrop Frye Hall, Ground Floor Victoria University, 73 Queen's Park Crescent East University of Toronto M5S 1K7 .
246. Liu X, Zhao Y, Pawlyk B, Damaser M, Li T. (2006) Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders. *Am J Pathol* 168:519-528.
247. Alperin m, Debes K, Abramowitch S, Meyn L, Moalli PA. (2008) LOXL1 deficiency negatively impacts the biomechanical properties of the mouse vagina and supportive tissues. *Int Urogynecol J pelvic Floor Dysfunct* 19:977-986.
248. Bortolini MA, Shynlova O, Drutz H, Girao MJBC, Castro R, Lye S, Alarab M. Expression of Bone Morphogenetic Protein-1 in vaginal tissue of women with severe pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:544.e1-8.
249. Wu MP, Regulation of Extracellular Matrix remodeling associated with Pelvic Organ Prolapse. *J Exp Clin Med* 2010;2(1)11-16
250. Jelovsec JE et al., Pelvic Organ Prolapse. *The Lancet* 2007; 309:1027-30.
251. Bump RC, Norton P.A., Epidemiology and Natural History of Pelvic Floor Disfunction. *Obstetrics. Gynaecol. Clin. North Am.* 1998; 25:723-46.