

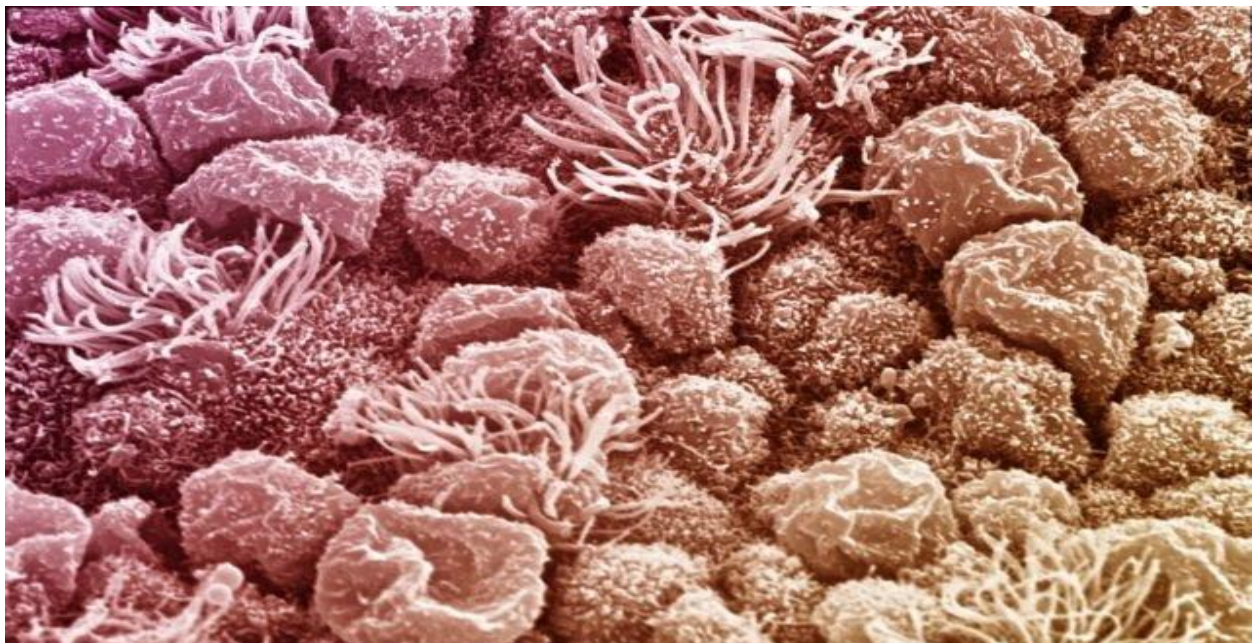


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ -ΤΜΗΜΑ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ Α΄ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Δ.ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, Γ.Ν.Α ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΠΕΤΡΟΣ ΔΡΑΚΑΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο γυναικών
με υπογονιμότητα και μελέτη του οφέλους μετά από στοχευμένη
αντιβιοτική αγωγή**



ΜΗΤΡΟΥΣΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2019

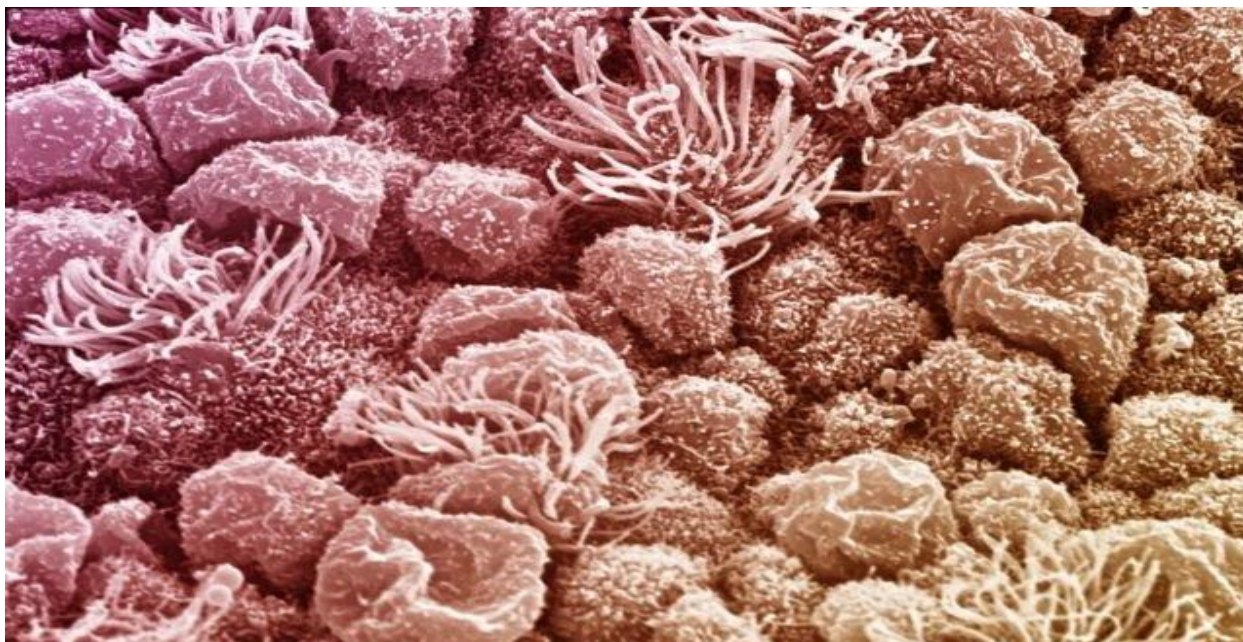


ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ -ΤΜΗΜΑ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ Α΄ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : Δ.ΛΟΥΤΡΑΔΗΣ

ΜΟΝΑΔΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, Γ.Ν.Α ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΠΕΤΡΟΣ ΔΡΑΚΑΚΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανίχνευση μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο γυναικών
με υπογονιμότητα και μελέτη του οφέλους μετά από στοχευμένη
αντιβιοτική αγωγή**



ΜΗΤΡΟΥΣΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΘΗΝΑ 2019

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ

Δρ. ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΝΤΙΝΟΠΟΥΛΟΥ, ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΟΣ,
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ Α΄ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΔΡΑΚΑΚΗΣ ΠΕΤΡΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

Ε.Ε.Δ.Ι.Π, ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΗ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

Η παρούσα διπλωματική είναι αφιερωμένη με μεγάλο σεβασμό σε όλα τα ζευγάρια που προσπάθησαν, προσπαθούν και θα προσπαθήσουν για την απόκτηση ενός παιδιού.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο ιδιωτικό πολυϊατρείο Locus Medicus, στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Αναπαραγωγικής και Αναγεννητικής Ιατρικής», της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου των Αθηνών.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Κύριο Δημήτριο Λουτράδη, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου των Αθηνών και Διευθυντή της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ, τον Κύριο Πέτρο Δρακάκη, Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου των Αθηνών και Υπεύθυνο του Τμήματος Εξωσωματικής Γονιμοποίησης της Α' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ και την Κυρία Κατερίνα Ντόμαλη, επίκουρη καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου των Αθηνών για την ευκαιρία που μου έδωσαν να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών, το οποίο χαίρει υψηλότατου ακαδημαϊκού και επιστημονικού ενδιαφέροντος.

Ευχαριστώ την επιστημονική ομάδα του πολυϊατρείου Locus Medicus με επικεφαλής τον Μαιευτήρα-Γυναικολόγο Βασίλειο Κ. Καπετάνιο, Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και υπεύθυνου του ιατρείου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής «Στόχος Ζωής», που υπήρξε συνεργάτης και δάσκαλος μου επί οκτώ συναπτά έτη. Η δική του συμβολή, τα όσα με δίδαξε και η εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου με οδήγησαν να ασχοληθώ ενεργά με το κομμάτι της υπογονιμότητας και να επιλέξω το παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών. Ευχαριστώ, επίσης, τον Παθολογοανατόμο Κύριο Βασίλειο Πρέσβελο και τον Βιοπαθολόγο Κύριο Γεώργιο Γεωργούλια για τα έγκυρα αποτελέσματα στα δείγματα του ενδομητρικού ιστού που εξέτασαν και τις συμβουλές τους που αποτέλεσαν χρήσιμο εργαλείο στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Η επίβλεψη της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκε από την Δρ. Βάλια Ντινοπούλου, Εμβρυολόγο του εργαστηρίου Εξωσωματικής της Μονάδας υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής & Γυναικολογικής Κλινικής του Γ.Ν.Α. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ, την οποία ευχαριστώ θερμά για όλη της την στήριξη στη συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Η υπομονής της, οι ακαδημαϊκές της

γνώσεις και η αμέριστη συμπαράστασή της σε ότι χρειάστηκα και οποιαδήποτε στιγμή τη χρειάστηκα οδήγησαν στο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από τον μαθηματικό και βιοστατιστικό Κύριο Γρυπάρη Αλέξανδρο με τον οποίο υπήρξε μία άριστη συνεργασία για την διεξαγωγή των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης και τον ευχαριστώ πολύ.

Θέλω να ευχαριστήσω την φίλη μου και Παιδοδοντίατρο Κα Κωνσταντίνα Χατζηδημητρίου, απόφοιτη της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, απόφοιτη του προγράμματος Βιολογίας Στόματος στην Οδοντιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών και του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Παιδοδοντιατρικής στην Οδοντιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών. Η συμβολή της στην παρουσίαση της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν κάτι παραπάνω από σημαντική και χρήσιμη. Με εκτίμηση, σεβασμό και θαυμασμό προς το κλινικό και ερευνητικό της έργο, παρά το νεαρό της ηλικίας της, ζήτησα τη συνεργασία της την οποία μου πρόσφερε απλόχερα και της είμαι ευγνώμων γι' αυτό.

Θέλω, επίσης, να ευχαριστήσω για τη βοήθεια που μου προσέφερε τη φίλη μου και μαία Κα Δήμητρα Μεταλλινού, που εκτιμώ βαθύτατα, απόφοιτη του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών με τίτλο «Έρευνα στη Γυναικεία Αναπαραγωγή» και υποψήφια Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, με πλούσιο συγγραφικό έργο και δημοσιεύσεις σε διεθνούς κύρους επιστημονικά περιοδικά.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου η οποία μου συμπαράσταθηκε με πολλή αγάπη όλο αυτό το χρονικό διάστημα της συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας σε μία εξαιρετικά δύσκολη περίοδο της ζωής μου.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	11
ABSTRACT.....	13
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1.1 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ.....	16
1.1.1 Ορισμός.....	16
1.1.2 Ανατομία.....	17
1.1.3 Αγγείωση.....	17
1.1.4 Φυσιολογία.....	18
1.1.5 Φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα του ενδομητρίου.....	20
1.2 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑ.....	21
1.2.1 Ορισμός.....	21
1.2.2 Οξεία ενδομητρίτιδα.....	24
1.2.2.1 Αιτιολογία.....	24
1.2.2.2 Κλινική εικόνα.....	25
1.2.2.3 Διάγνωση.....	25
1.2.2.4 Θεραπεία.....	27
1.2.3 Χρόνια ενδομητρίτιδα.....	27
1.2.3.1 Αιτιολογία.....	27
1.2.3.2 Κλινική εικόνα.....	29
1.2.3.3 Διάγνωση.....	29
1.2.3.4 Θεραπεία.....	31
1.2.4 Συγκεκριμένοι τύποι ενδομητρίτιδας.....	32
1.2.4.1 Χλαμύδια.....	32
1.2.4.2 Γονόρροια.....	34
1.2.4.3 Μυκόπλασμα.....	36
1.2.4.4 Βακτήρια του κόλπου.....	37
1.2.4.5 Φυματίωση.....	38
1.2.4.6 Σαρκοείδωση.....	40
1.2.4.7 Μυκητιασικές λοιμώξεις.....	41
1.2.4.8 Ιογενείς λοιμώξεις.....	43
1.2.4.9 Παρασιτική λοίμωξη.....	45

1.2.4.10	Ξανθοκοκκιωματώδης φλεγμονή.....	47
1.2.4.11	Γεροντική ενδομητρίτιδα.....	48
1.2.4.12	Άλλες λοιμώξεις.....	49
1.3	ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	51
1.3.1	Ορισμός.....	51
1.3.2	Γυναικεία Υπογονιμότητα.....	52
1.3.2.1	Αιτιολογία.....	52
1.3.2.1.1	Διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας.....	53
1.3.2.1.2	Κολπικός παράγοντας.....	55
1.3.2.1.3	Τραχηλικός παράγοντας.....	55
1.3.2.1.4	Ενδομητρικός παράγοντας.....	56
1.3.2.1.5	Σαλπινγγικός παράγοντας.....	58
1.3.2.1.6	Περιτοναϊκός παράγοντας.....	59
1.3.2.1.7	Μικροβιακός παράγοντας.....	61
1.3.2.2	Διερεύνηση.....	62
1.3.2.3	Θεραπεία.....	65
1.3.3	Ανδρική Υπογονιμότητα.....	68
1.3.3.1	Αιτιολογία.....	68
1.3.3.2	Διερεύνηση.....	69
1.3.3.3	Θεραπεία.....	72
1.3.4	Τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	73
1.3.4.1	Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας.....	73
1.3.4.2	Υποστήριξη ωχρινικής φάσης.....	75
1.3.4.3	Σπερματέγχυση.....	76
1.3.4.4	Εξωσωματική Γονιμοποίηση (IVF).....	77
1.3.4.5	Ενδοκυτταροσπασματική έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI).....	79
1.3.4.6	Ενδοκυτταροπασματική έγχυση μορφολογικά επιλεγμένων σπερματοζωαρίων(IMSI).....	80
1.3.4.7	Υποβοηθούμενη Εκκόλαψη.....	81
1.4	ΣΚΟΠΟΣ.....	82
2	ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	83
2.1	Δείγμα ασθενών.....	83
2.2	Πίνακας στοιχείων του μαιευτικού και γυναικολογικού ιστορικού των 45 γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη.....	83

2.3 Γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό ασθενών.....	87
2.4 Έτη υπογονιμότητας.....	87
2.5 Αίτια υπογονιμότητας.....	88
2.6 Υστεροσκόπηση.....	88
2.7 Καλλιέργεια ενδομητρίου.....	89
2.8 Καλλιέργεια κολπικού υγρού.....	90
2.9 Ιστολογική ενδομητρίου.....	90
2.10 Πρώτη θεραπεία.....	90
2.11 Επανελέγχος μετά την πρώτη θεραπεία.....	91
2.12 Δεύτερη θεραπεία.....	91
2.13 Καλλιέργεια σπέρματος.....	91
2.14 Φυσική σύλληψη.....	91
2.15 Σπερματέγχυση (IUI).....	92
2.16 Εξωσωματική γονιμοποίηση/Μικρογονιμοποίηση (IVF/ICSI).....	92
2.17 Στατιστική επεξεργασία.....	92
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	94
3.1 Περιγραφικά στατιστικά για τις υπό έλεγχο μεταβλητές: καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου, καλλιέργεια κολπικού υγρού, ιστολογική ενδομητρίου, καλλιέργεια σπέρματος, επανελέγχος, επιτυχία της εμφύτευσης, φυσική σύλληψη, IUI, IVF/ICSI, γέννηση ζώντος νεογνού.....	94
3.2 Σύνολο γυναικών που έφεραν λοίμωξη στο ενδομήτριο.....	95
3.3 Συσχέτιση της καλλιέργειας του ενδομητρίου με την καλλιέργεια του κολπικού υγρού.....	96
3.4 Συσχέτιση της καλλιέργειας του ενδομητρίου με την καλλιέργεια του σπέρματος.....	98
3.5 Συσχέτιση της καλλιέργειας του ενδομητρίου με την ιστολογική του ενδομητρίου.....	100
3.6 Ανταπόκριση θεραπείας στην εξάλειψη των μικροβίων κατά την πρώτη ανεύρεσή τους.....	103
3.7 Ποσοστά εμφύτευσης μετά από φυσική σύλληψη, IUI και IVF σε γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία.....	104
3.8 Ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών μετά από φυσική σύλληψη, IUI και IVF σε γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία.....	106

3.9	Σύνολο νεογνών που αποκτήθηκαν μετά την αντιβιοτική θεραπεία ανεξαρτήτως μεθόδου τεκνοποίησης.....	108
4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	110
5	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	115

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον ως προς τον αποκλεισμό μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο υπογονίμων γυναικών. Το ενδομήτριο, όντας άρρηκτα συνδεδεμένο με την εμφύτευση, διερευνάται συστηματικώς για πολύποδες, ινομυώματα και συμφύσεις, θεωρώντας τα ανωτέρω ως μοναδικούς παράγοντες αποτροπής της εμφύτευσης ενός εμβρύου. Έχει παρατηρηθεί, όμως, ότι μικροοργανισμοί επιτυγχάνουν να εισχωρήσουν στη μήτρα δημιουργώντας χρόνια ενδομητρίτιδα και συνεπώς αφιλόξενο περιβάλλον για το έμβρυο, οι οποίοι συχνά δεν καταφέρνουν να ανιχνευτούν με καλλιέργειες κολπικού και τραχηλικού υγρού. Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας ήταν να διερευνηθεί η ύπαρξη ή μη μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο υπογονίμων γυναικών και να καταγραφούν οι γεννήσεις ζώντων νεογνών ύστερα από στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ: Στη μελέτη συμμετείχαν 45 γυναίκες, ηλικίας 27 έως 49 ετών, οι οποίες προσήλθαν σε γυναικολογικό ιατρείο για διερεύνηση υπογονιμότητας. Σε όλες ελήφθη ιστός ενδομητρίου με ενδομήτριο δειγματολήπτη βιοψίας ripelle, μίας χρήσεως, μετά το τέλος της εμμηνορυσίας, ο οποίος υπεβλήθη αργότερα σε ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια. Σε κάποιες από τις συμμετέχουσες έγινε διαγνωστική υστεροσκόπηση, καλλιέργεια κολπικού υγρού και καλλιέργεια σπέρματος του συντρόφου. Δόθηκε στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή, είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμός αντιβιοτικών, σε όλες τις γυναίκες με θετική καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού και σε κάποιες με υποψία ενδομητρίτιδας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από τις 45 γυναίκες, οι 21 (46,7%) βρέθηκαν με θετική καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού, οι οποίες και έλαβαν αντιβιοτική αγωγή. Από τις υπόλοιπες 24 με αρνητική καλλιέργεια, δόθηκε αντιβιοτική αγωγή σε 15 από αυτές λόγω υποψίας κρυφής μικροβιακής λοίμωξης. Καταγράφηκαν 7 γεννήσεις ζώντων νεογνών από τις συνολικά 36 γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική αγωγή. Τα 3 νεογνά ανήκαν σε γυναίκες με αυτόματη σύλληψη (15) και τα 4 νεογνά σε γυναίκες με εξωσωματική γονιμοποίηση (17). Δεν καταγράφηκαν γεννήσεις στις υπόλοιπες γυναίκες (4) που υπεβλήθησαν σε σπερματέγχυση. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της αντιβιοτικής αγωγής με τη γέννηση ζώντος νεογνού ($p=0,732$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ένα μεγάλο ποσοστό υπογόνιμων γυναικών μπορεί εν δυνάμει να έχει λοίμωξη στο ενδομήτριο και μετά από αντιβιοτική αγωγή να επιτύχει τεκνοποίηση. Επειδή η υπογονιμότητα είναι πολυπαραγοντική, είναι πιθανό ένα μέρος των γυναικών να εξάλειψε τον μικροβιακό παράγοντα του ενδομητρίου αλλά να μην απέκτησε απόγονο λόγω κάποιου άλλου ανεξήγητου ή αδιάγνωστου παράγοντα υπογονιμότητας. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών και μικρότερη ποικιλομορφία περιστατικών για την ανάδειξη του πιθανού οφέλους της αντιβιοτικής αγωγής σε υπογόνιμες γυναίκες με μικροβιακό παράγοντα στο ενδομήτριο.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Χρόνια ενδομητρίτιδα, Ενδομήτριο, Υπογονιμότητα, Καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού, Επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In recent years there has been a significant scientific interest in the exclusion of infectious agents in the endometrium of infertile women. The endometrium, being inextricably linked to implantation, has been systematically investigated for polyps, fibroids and adhesions, considering the above as the only factors preventing the implantation of a fetus. It has been observed, however, that micro-organisms succeed in penetrating the uterus creating chronic endometritis and thus, an inhospitable environment for the fetus, which often fail to be detected by cultures of vaginal and cervical fluid. The purpose of the current research study was to investigate the presence or not of infectious agents in the endometrium of infertile women and to record the births of live neonates after targeted antibiotic treatment.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 45 women, aged from 27 to 49 years old, who came to a gynecological clinic in order to investigate infertility. Endometrial tissue was obtained in all women with a disposable endometrial pipelle after the end of menstruation, which was later subjected to histological examination and culture. Some of the participants underwent diagnostic hysteroscopy, vaginal fluid culture, and sperm culture of the partner. Targeted antibiotic treatment, either monotherapy or combined, was given to all women with positive endometrial tissue culture and to some with suspected endometritis.

RESULTS: Of the 45 women, 21 (46.7%) were found to have positive endometrial tissue culture and received antibiotic treatment. Of the remaining 24 with negative culture, 15 were treated with antibiotics for suspected hidden microbial infection. Seven births (7) of live neonates were recorded from a total of 36 women treated with antibiotics. The 3 newborns belonged to women with automatic conception (15) and the 4 newborns to women with in vitro fertilization (17). No live births were observed in the remaining women (4) who had underwent insemination. Statistical analysis showed no statistically significant correlation between antibiotic treatment and live birth ($p=0.732$).

CONCLUSIONS: A large percentage of infertile women may possibly have endometrial infection and may achieve childbirth after antibiotic treatment. Because

infertility is multifactorial, it is likely that some women eliminated the endometrial microbial agent but did not acquire an offspring due to another unexplained or undiagnosed infertility factor. More studies are needed, with a larger sample of patients and a smaller diversity of cases to demonstrate the potential benefit of antibiotic treatment to infertile women with microbial agent in the endometrium.

KEYWORDS: Chronic endometritis, Endometrium, Infertility, Endometrial tissue culture, Repeated implantation failures.

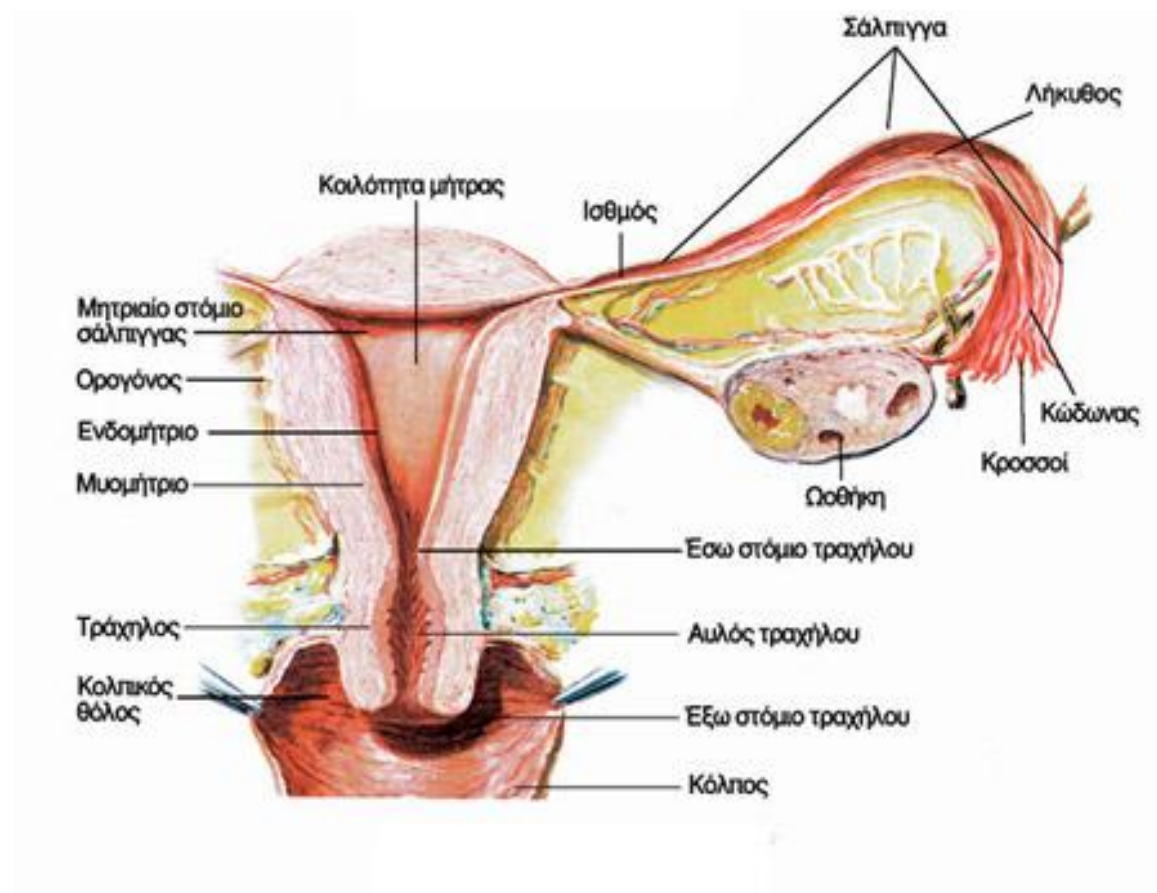
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπογονιμότητα απασχολεί στις μέρες μία μεγάλη μερίδα των ζευγαριών που βρίσκονται σε διαδικασία τεκνοποίησης. Με τον όρο υπογονιμότητα αναφερόμαστε στην αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες επαφών χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων. Τα αίτια είναι πολλά και ποικίλα οφειλόμενα τόσο σε γυναικείο όσο και σε ανδρικό παράγοντα. Ένας εξ αυτών, που πολλές φορές διαφεύγει της προσοχής των ειδικών, είναι ο μικροβιακός. Συχνά διαγιγνώσκονται, οι υπογόνιμες γυναίκες, με σαλπιγγικό ή περιτοναϊκό παράγοντα και δε διερευνάται το αίτιο που προκάλεσε τη βλάβη αλλά αντιμετωπίζεται μόνο το αποτέλεσμα του. Σε αυτό το πλαίσιο και οι λοιμώξεις που αφορούν τη μήτρα, και λέγονται ενδομητρίτιδες, μένουν πολλές φορές αθεράπευτες. Με τη μήτρα να είναι το όργανο εκείνο που εμφυτεύει και κυοφορεί τη νέα ζωή, ένα ρυπαρό ενδομήτριο είναι αναμφίβολα εχθρικό και αφιλόξενο ως προς το έμβρυο. Υπάρχουν δύο τύποι ενδομητρίτιδας, η οξεία και η χρόνια. Η οξεία ενδομητρίτιδα οφείλεται συνήθως σε επεμβάσεις ή εγχειρήσεις που έγιναν στη μήτρα μετά από διαστολή του τραχήλου και μεταφορά μικροβίων στο ενδομήτριο. Σε αυτόν τον τύπο ενδομητρίτιδας τα συμπτώματα είναι έντονα και η θεραπευτική αντιμετώπιση άμεση. Η χρόνια ενδομητρίτιδα αφορά μία παλιά λοίμωξη η οποία δεν θεραπεύτηκε πλήρως ή μια υποκλινική λοίμωξη η οποία γνωστοποιείται στη γυναίκα συνήθως μετά από διερεύνηση της υπογονιμότητας. Υπάρχουν πολλοί τύποι χρόνιας ενδομητρίτιδας όπως αυτής που οφείλεται σε χλαμύδια, γονόκκοκο, μυκοπλάσματα, βακτήρια του κόλπου, μύκητες, παράσιτα, ιούς κ.α. Η θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ενδομητρίτιδας έχει παρατηρηθεί ότι αποτελεί, σε ορισμένα περιστατικά, και θεραπεία του παράγοντα της υπογονιμότητας με τις γυναίκες να επιτυγχάνουν εμφύτευση και περάτωση της εγκυμοσύνης στη συνέχεια.

1.1 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

1.1.1 Ορισμός

Η κοιλότητα της μήτρας εμφανίζει σχισμοειδές σχήμα κυμαινόμενο από 5-7 cm. Προς τα κάτω καταλήγει στον ισθμό και το έσω στόμιο της μήτρας, κάτωθεν του οποίου αρχίζει η κοιλότητα του τραχήλου. Σε εγκάρσια διατομή η κοιλότητα της μήτρας εμφανίζει τριγωνικό σχήμα με τη βάση προς τα επάνω σχηματίζοντας εκατέρωθεν τα κέρατα της μήτρας, καθένα από τα οποία καταλήγει στο αντίστοιχο στόμιο του ωαγωγού (Εικ.1). Η κοιλότητα του τραχήλου προς τα κάτω καταλήγει μέσω του έξω τραχηλικού στομίου στον κόλπο και προς τα επάνω μέσω του έσω τραχηλικού στομίου προς την κοιλότητα της μήτρας. Ως ενδομήτριο ορίζεται ο βλεννογόνος που επαλείφει την ενδομήτριο κοιλότητα και αποτελείται από το καλυπτήριο επιθήλιο, τους αδένες, το στρώμα και τα αιμοφόρα αγγεία [1].



Εικ. 1 Ανατομία των έσω γεννητικών οργάνων της γυναίκας.

1.1.2 Ανατομία

Το ενδομήτριο διακρίνεται τοπογραφικά σε αυτό του σώματος της μήτρας και σε αυτό του κατώτερου τμήματος της μήτρας, δηλαδή του ισθμού, μεταπίπτοντας στο βλεννογόνο της τραχηλικής κοιλότητας.

Το ενδομήτριο στο σώμα της μήτρας αποτελείται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο και χόριο που περιέχει απλούς σωληνοειδείς αδένες, οι οποίοι διακλαδίζονται ενίοτε στις βαθύτερες μοίρες του. Κάποιοι από τους αδένες του ενδομητρίου παρουσιάζουν διακλάδωση, ενώ το επιθήλιο τους είναι μονόστιβο κυλινδρικό κροσσωτό και σε μερικές θέσεις χωρίς κροσσούς, εκκρίνοντας βλέννη και γλυκογόνο. Ο συνδετικός ιστός του χορίου είναι πλούσιος σε ινοβλάστες και περιέχει άφθονη θεμέλια ουσία. Οι ίνες του συνδετικού ιστού αποτελούνται κυρίως από κολλαγόνο τύπου II. Το ενδομήτριο του ισθμού είναι λεπτότερο και ανταποκρίνεται ασθενέστερα στα ορμονικά ερεθίσματα, γεγονός που σημαίνει ότι είναι ακατάλληλο σαν υλικό για την αξιολόγηση της μορφολειτουργικής ανάπτυξης του ενδομητρίου σε σχέση με την ορμονική κατάσταση της γυναίκας[2].

Αναλυτικά, το ενδομήτριο αποτελείται από δύο στιβάδες, τη βασική και τη λειτουργική.

Η βασική στιβάδα αποτελείται από πυκνό στρώμα και μικρούς, φαινομενικά ανενεργείς κατά τη διάρκεια του κύκλου, αδένες. Είναι η πιο βαθιά στη συμβολή με το μυομήτριο, έχει πάχος 1mm περίπου και περιέχει το χόριο και το αρχικό τμήμα των αδένων της μήτρας. Κατά την έμμηνο ρύση μένει σχεδόν αμετάβλητη.

Η λειτουργική στιβάδα αποτελείται από το υπόλοιπο του χορίου και των αδένων και υπόκειται σε ριζικές μεταβολές κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Το τμήμα αυτό του ενδομητρίου κυκλικά αναπτύσσεται, διαφοροποιείται, υποστρέφει, αποπίπτει και αναγεννάται στο νέο κύκλο [3,4].

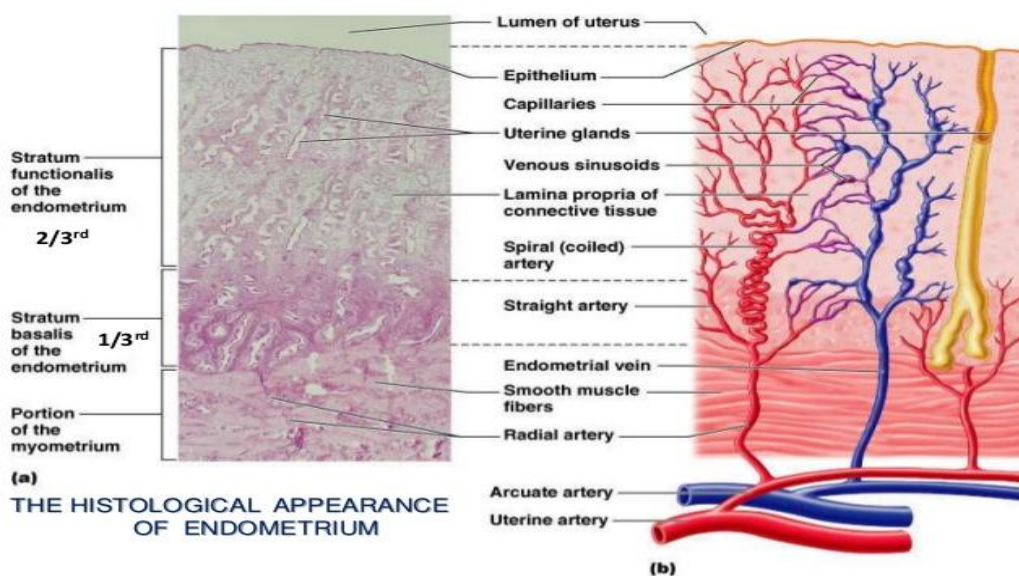
1.1.3 Αγγείωση

Η αγγείωση του ενδομητρίου είναι πολύ ειδική και έχει ικανότητα προσαρμογής στις τοπικές και χρόνιες ανάγκες, ανάλογα με τη φάση του κύκλου [3].

Η μήτρα λαμβάνει την κύρια αιμάτωσή της από τις μητριάες και τις ωοθηκικές αρτηρίες. Οι μητριάες αρτηρίες είναι κλάδοι του πρόσθιου τμήματος της έσω λαγονίου αρτηρίας και διαχωρίζονται συνήθως ακριβώς πριν φθάσουν στην μήτρα σε έναν ανιόντα κλάδο και σε ένα κατιόντα ή κοιλιακό κλάδο. Οι δύο ανιόντες κλάδοι αριστερά

και δεξιά κατά την πορεία τους προς τα επάνω διακλαδίζονται σε 6-10 τοξοειδείς αρτηρίες στην πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια της μήτρας, οι οποίες αναστομώνονται η καθεμιά με την αντίστοιχη της άλλης πλευράς δημιουργώντας κυκλικά αγγειακά δίκτυα γύρω από τη μήτρα.

Το μυομήτριο αιματώνεται από κλάδους των τοξοειδών αρτηριών οι οποίες διεισδύουν ακτινοειδώς και κάθετα από τον ορογόνο προς το εσωτερικό της μήτρας. Τα αγγεία που διεισδύουν στο ενδομήτριο αποτελούνται κυρίως από τα σπειροειδή αρτηρίδια, που αποτελούν συνέχεια των βασικών αρτηριδίων της βασικής στιβάδας. Τα σπειροειδή αρτηρίδια αιματώνουν τη λειτουργική στιβάδα του ενδομητρίου ενώ οι βασικές αρτηρίες τη βασική στιβάδα. Έτσι, η αγγείωση των δύο στιβάδων του ενδομητρίου είναι διαφορετική, γεγονός που δικαιολογεί τη μη μεταβολή των βασικών αρτηριδίων κατά τη διάρκεια του κύκλου, σε αντίθεση με τα σπειροειδή που μετέχουν ενεργητικά στις λειτουργικές μεταβολές (Εικ. 2) [5].



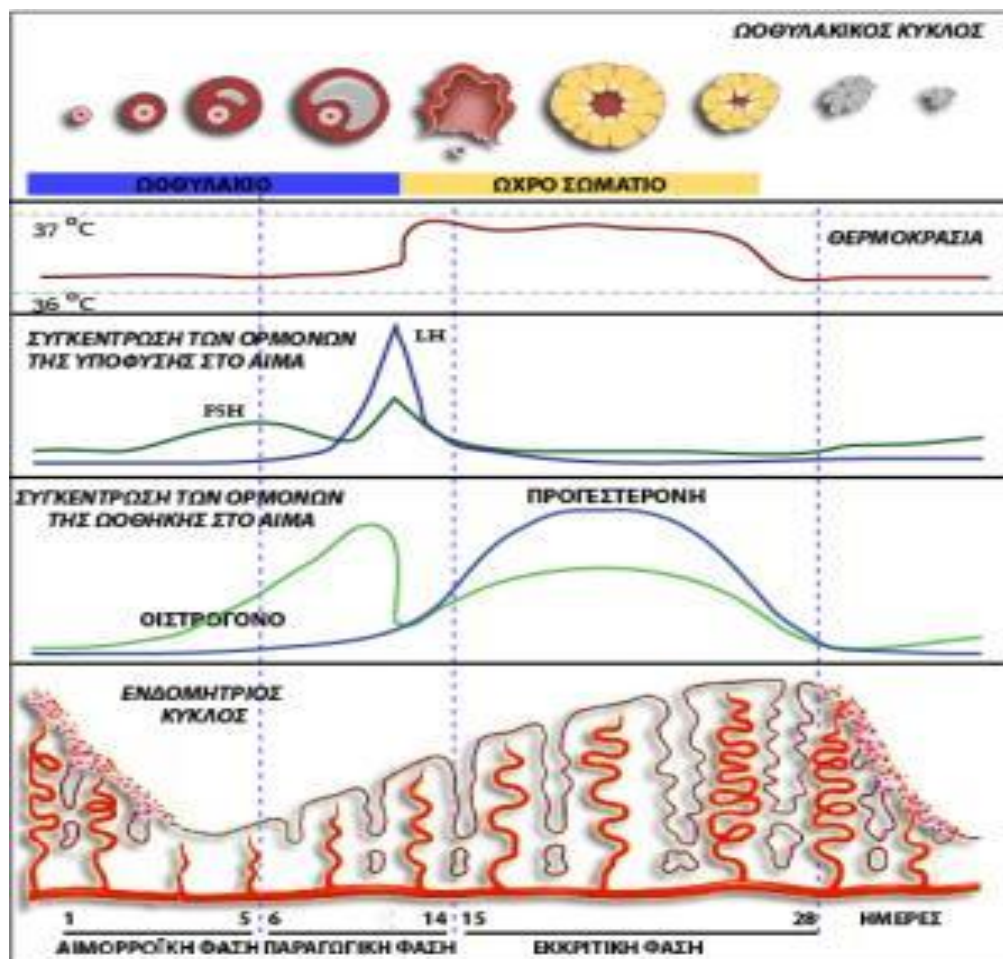
Εικ. 2 Η ιστολογική εικόνα του ενδομητρίου και η αγγείωσή του.

1.1.4 Φυσιολογία

Το ενδομήτριο κατά την αναπαραγωγική ηλικία υφίσταται κυκλική μορφολογική αλλαγή που εκφράζει τη φυσιολογική του ανταπόκριση στις στεροειδείς ορμόνες, κυρίως τα οιστρογόνα και τη προγεστερόνη, που παράγονται στις ωοθήκες. Τα κυμαινόμενα επίπεδα των ωοθηκικών στεροειδών εκφράζονται με αλλαγές στη δομή και στη λειτουργία του ενδομητρίου και παρατηρείται προοδευτική υπερπλασία

(πολλαπλασιασμός των κυττάρων), υπερτροφία (αύξηση του μεγέθους των κυττάρων) και υπεραιμία. Ανάλογα, λοιπόν, με τη φάση του κύκλου κυμαίνεται και το πάχος του ενδομητρίου (Εικ.3) [6].

Η οιστρογονική φάση του ενδομητρίου χαρακτηρίζεται, κυρίως, από υπερπλαστικές διεργασίες (παραγωγική φάση) ενώ η ωχρινική φάση του ενδομητρίου χαρακτηρίζεται κυρίως από συνέχιση των υπερπλαστικών διεργασιών με παράλληλη έκκριση γλυκογόνου (εκκριτική φάση). Η ορμονική δράση στα κύτταρα του ενδομητρίου πραγματοποιείται με ειδικούς υποδοχείς που υπάρχουν στα συγκεκριμένα κύτταρα. Οι υποδοχείς είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες και η συγκέντρωσή τους μεταβάλλεται στη διάρκεια του κύκλου. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη μπαίνουν στο κύτταρο με διάχυση και συνδέονται με τον αντίστοιχο υποδοχέα [3].



Εικ. 3 Ο καταμήνιος εμμηνορυσιακός κύκλος.

Σε ένα τυπικό κύκλο 28 ημερών, διακρίνεται η παραγωγική φάση, όπου κυριαρχεί η οιστρογονική επίδραση και διαρκεί από το τέλος της εμμηνορρυσίας μέχρι την

ωοθυλακιόρρηξία, και η εκκριτική φάση όπου η συνδυασμένη επίδραση των οιστρογόνων και της προγεστερόνης διαφοροποιεί το ενδομήτριο και τη φάση της εμμηνορρυσίας.

Στην παραγωγική φάση, οι υποδοχείς οιστρογόνων αυξάνονται προοδευτικά, ελαττώνονται γρήγορα μετά την ωοθυλακιόρρηξία και φτάνουν σε χαμηλά επίπεδα στο τέλος της εκκριτικής φάσης. Παρόμοια διακύμανση στη συγκέντρωση τους εμφανίζουν και οι υποδοχείς της προγεστερόνης. Αυξάνουν κατά την παραγωγική φάση φτάνοντας στο μέγιστο μετά την ωοθυλακιόρρηξία. Στη συνέχεια, μειώνονται και στο τέλος της εκκριτικής φάσης έχουν τη συγκέντρωση που είχαν στην αρχή της παραγωγικής [7].

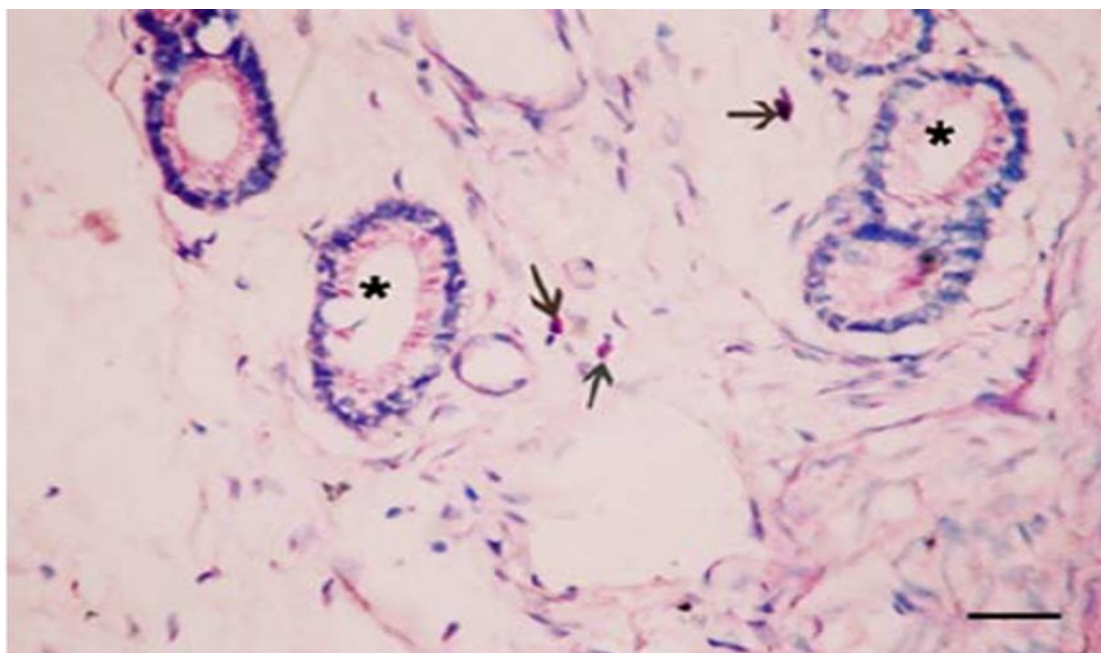
Στο τέλος του κύκλου η λειτουργία του ωχρού σωματίου σταματάει και τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης ελαττώνονται. Το ενδομήτριο δεν υποστηρίζεται πια ορμονικά και αποπίπτει με συνέπεια την εμφάνιση της εμμηνορρυσίας. Η μείωση των ωοθηκικών στεροειδών προκαλεί αρχικά αγγειόσπασμο που συνεπάγεται την έναρξη της απόπτωσης του ενδομητρίου. Η αυτόλυση του στρώματος συνεπάγεται την έκλυση αντιπηκτικών ουσιών που ανταγωνίζονται το μηχανισμό της πήξης και συνεπάγονται τη διατήρηση της εμμηνορρυσίας. Το εμμηνορρυσιακό υλικό προωθείται διαμέσου του τραχηλικού στομίου προς τα έξω με τη βοήθεια μικροσυσπάσεων του μυομητρίου που προκαλούνται από τις προσταγλανδίνες. Η κατανάλωση των αντιπηκτικών ουσιών έχει ως συνέπεια την αποκατάσταση του μηχανισμού της πήξης. Παράλληλα, διατηρείται η αγγειοσυστολή των σπειροειδών αρτηριών της βασικής στιβάδας που δεν έχει αποπέσει κατά την εμμηνορρυσία. Αυτές πολλαπλασιάζονται και επικαλύπτουν προοδευτικά την τραυματική επιφάνεια [6].

Σε περίπτωση κυήσεως το ενδομήτριο ονομάζεται φθαρτός και δεν αποπίπτει. Από την περιοχή εμφύτευσης του εμβρύου εκκρίνεται η β-χοριακή γοναδοτροπίνη με αποτέλεσμα το ωχρό σωματίο να συνεχίζει τη λειτουργία του για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Στη συνέχεια, την ορμονική υποστήριξη της κυήσεως αναλαμβάνει ο πλακούντας.

1.1.5 Φυσιολογικά αιμοποιητικά κύτταρα του ενδομητρίου

Οι ανοσοϊστοχημικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα Β-λεμφοκύτταρα είναι παρόντα, κυρίως, στη βασική στιβάδα και σπανίως βρίσκονται στη λειτουργική. Ενίοτε λεμφοζίδια δύναται να παρατηρηθούν σε φυσιολογικό ενδομήτριο. Τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι σχετικά ασυνήθη στην παραγωγική φάση, αλλά αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εκκριτικής και

εμμηνορυσιακής φάσης. Επιπλέον, πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (PMNs) παρατηρούνται σε μικρούς αριθμούς κατά τη διάρκεια όλου του κύκλου αλλά δεν αυξάνονται τόσο όσο να γίνουν εμφανή πριν την απόπτωση και νέκρωση του ιστού κατά την εμμηνορρυσία. Σε αντίθεση με τα λεμφοκύτταρα και τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα δεν ανευρίσκονται στο φυσιολογικό ενδομήτριο. Έχει αποδειχθεί με την ιστολογική χρώση κυανού της τολουιδίνης ότι ελάχιστα μαστοκύτταρα μπορούν να βρεθούν στο ενδομήτριο, κυρίως στη βασική στιβάδα του (Εικ.4). Επίσης, μαστοκύτταρα έχουν βρεθεί στο μυομήτριο, σε ενδομητρικούς πολύποδες και σε λειομύωματα. Ο αριθμός των μαστοκυττάρων που υπάρχουν στο ενδομήτριο και στο μυομήτριο τείνει να μειωθεί με την πάροδο της ηλικίας. Η σημασία των μαστοκυττάρων στην παθολογία του ενδομητρίου δεν έχει τεκμηριωθεί [8].



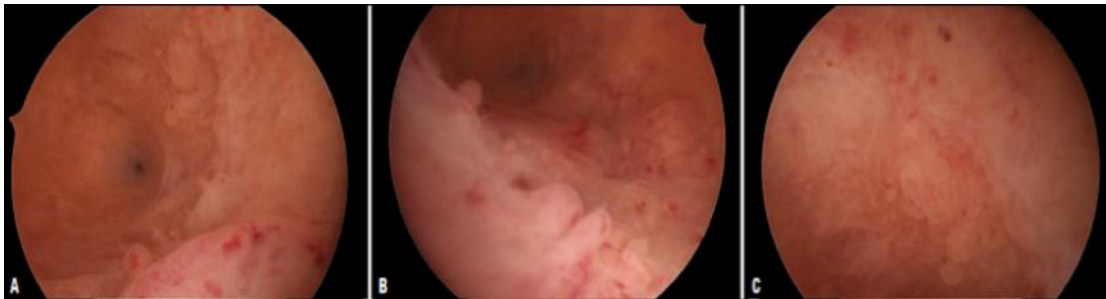
Εικ. 4 Μαστοκύτταρα σε ενδομητρικό ιστό με χρώση κυανού της τολουιδίνης. Τα μαστοκύτταρα σημειώνονται με βέλος και με * οι αδένες του ενδομητρίου.

1.2 ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑ

1.2.1 Ορισμός

Όπως είναι γνωστό το ενδομήτριο, φυσιολογικά, είναι άσηπτο και μόνο όταν γίνει μεταφορά μικροβίων μέσα σε αυτό παθαίνει κάποια μικρή ή μεγάλη φλεγμονή (Εικ.5). Η ενδομητρίτιδα είναι η φλεγμονή του βλεννογόνου της μήτρας. Αν και ο τράχηλος λειτουργεί σα φραγμός στην είσοδο μικροοργανισμών στην ενδομητρική κοιλότητα, οι

περισσότεροι τύποι ενδομητρίτιδας είναι αποτέλεσμα ανιούσας λοίμωξης (Πίνακας 1). Κατά τη διάρκεια εμμηνορυσίας, άμβλωσης, τοκετού ή επέμβασης στη μήτρα (απόξεση, τοποθέτηση ενδομητρικού σπειράματος, κωνοειδή εκτομή), ο τραχηλικός φραγμός που αποτρέπει τη λοίμωξη παραβιάζεται, επιτρέποντας στην κολπική χλωρίδα να εισβάλλει στο ενδομήτριο. Παρά ταύτα ο αποικισμός και η φλεγμονή είναι ασυνήθεις. Πιθανότητα για τέτοιες μολύνσεις υπάρχει και στη συνουσία, ενώ σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να συμβεί κάτι τέτοιο όταν υπάρχει κάποια καλοήθης ή κακοήθης νεοπλασία. Η ενδομητρίτιδα που σχετίζεται με βακτηριαιμία ή δευτερογενή διασπορά από πρωτοπαθή σαλπινγίτιδα είναι ασυνήθης. Επίσης, ιδιαίτερα σημαντική είναι η λοίμωξη του ενδομητρίου την περίοδο της λοχείας [1, 8, 9].



Εικ. 5 Υστεροσκοπική εικόνα ενδομητρίου με εικόνα φλεγμονής.

Ωστόσο, με διάφορους αμυντικούς μηχανισμούς αναμένεται να περιοριστεί η εισβολή και ο πολλαπλασιασμός των βακτηρίων. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν το βύσμα του τραχήλου, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που βρίσκονται στο επιθήλιο του ενδομητρίου (ουδετερόφιλα, μακροφάγα και φυσικά κύτταρα «φωνείς») και άλλους μηχανισμούς ανοσίας συμπεριλαμβανομένων των φυσικών αντιμικροβιακών πεπτιδίων που υπάρχουν στο ενδομήτριο. Η οξεία φλεγμονώδης διαδικασία έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη των μικροβιακών επιδρομών [4]. Αλλά πολλές φορές οι μικροοργανισμοί σχηματίζουν βιοφίλμ (πολυμερικές ενώσεις) ως άμυνα κατά των ανοσολογικών μηχανισμών του ξενιστή, καθώς και έναντι φυσικών και συνθετικών αντιβιοτικών [10].

Η διάγνωση της ενδομητρίτιδας είναι μερικές φορές πρόκληση, γιατί συγκεκριμένοι τύποι λευκοκυττάρων δύναται να παρατηρηθούν σε φυσιολογικό ενδομήτριο, με καθορισμένη κατανομή, που ποικίλλει ανάλογα με τη φάση του κύκλου και με το αν βρίσκεται η γυναίκα σε εμμηνόπαυση.

Η ενδομητρίτιδα κατατάσσεται ιστοπαθολογικά σε οξεία και χρόνια ανάλογα με τον τύπο των φλεγμονωδών κυττάρων που ανευρίσκονται στους ιστούς. Εντούτοις, αυτή η ταξινόμηση δεν αντιστοιχεί απαραίτητα στη διάρκεια της ασθένειας.

Η οξεία ενδομητρίτιδα είναι μια διάχυτη ή αποστηματική πυώδης φλεγμονή. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι αιμορραγία και πυρετός. Εάν η φλεγμονή επεκταθεί στο περιτόναιο και τα εξαρτήματα, οι ασθενείς αναφέρουν πόνους στο υπογάστρο. Η μυομητρίτιδα και περιμητρίτιδα αναφέρονται στην επέκταση της φλεγμονής στο μυομήτριο και περιμήτριο. Μία πυόμητρα (συλλογή πύου μέσα στην κοιλότητα του σώματος της μήτρας) αναπτύσσεται κατά κύριο λόγο μετά την εμμηνόπαυση ως επακόλουθο κατακράτησης εκκριμάτων λόγω ουλώδους στένωσης ή απόφραξης του τραχήλου της μήτρας.

Για τη διάγνωση μιας χρόνιας ενδομητρίτιδας αποφασιστική σημασία έχει η παρουσία πλασματοκυττάρων, δεδομένου ότι λεμφοκύτταρα είναι δυνατόν να υπάρχουν και στο φυσιολογικό ενδομήτριο. Οι κοκκιωματώδης ενδομητρίτιδες είναι σπάνιες και παρατηρούνται κυρίως στο πλαίσιο φυματίωσης των γεννητικών οργάνων, σαρκοείδωσης ή αντίδρασης σε ξένο σώμα (π.χ. μετά από υστεροσκόπηση) [8].

Ελαττωματικός τραχηλικός φραγμός

Ανοιχτό στόμιο της μήτρας (π.χ. μετά από τοκετό ή έκτρωση, ενδομητρικούς πεσσούς)

Προηγθείσα χειρουργική επέμβαση (π.χ. απόξεση ενδομητρίου, κωνοειδής εκτομή τραχήλου)

Λοίμωξη του αυχένα

Διαταραχές της ωρίμανσης και ατροφία του ενδομητρίου

Περίοδος γύρω ή μετά την εμμηνόπαυση

Εξωγενώς προκαλούμενη επικράτηση της προγεστερόνης (π.χ. χημική αντισύλληψη)

Ενδομητρικοί πεσσοί

Υποβλεννογόνιο λειομύωμα

Διαταραχές της παροχέτευσης της κοιλότητας του σώματος της μήτρας

Στένωση του τραχήλου (π.χ. μετά από λοίμωξη, χειρουργική επέμβαση)

Ανωμαλίες του τραχήλου (π.χ. δυσγενεσία, πρόπτωση, εξωγεννητικοί όγκοι)

Ενδομητρικές νεκρώσεις

Δυσλειτουργική αιμορραγία

Μετά από τοκετό ή έκτρωση

Ενδομητρικοί πεσσοί

Πολύποδες, υποβλεννογόνιο λειομύωμα

Καρκίνωμα

Πίνακας 1: Παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη φλεγμονής του ενδομητρίου (από το Βιβλίο των Bocker-Denk-Heltz «Παθολογική Ανατομική»).

1.2.2 ΟΞΕΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑ

1.2.2.1 Αιτιολογία

Οφείλεται συνήθως σε επεμβάσεις ή εγχειρήσεις στη μήτρα και πιο πολύ δημιουργείται μετά από τη διαστολή του τραχηλικού στομίου και απόξεση της μήτρας. Αυτό προϋποθέτει παράλειψη βασικών κανόνων ασηψίας και αντισηψίας, αφού είναι γνωστό ότι οι επεμβάσεις αυτές γίνονται μέσα από τον κόλπο και τον τράχηλο που δεν είναι πάντοτε ελεύθεροι μικροβίων [9].

Η φλεγμονή του ενδομητρίου κατά την αναπαραγωγική ηλικία δεν είναι συνήθης, επειδή το στόμιο του τραχήλου φράσσεται από την τραχηλική βλέννη. Όταν συμβαίνει αποτελεί μια παροδική φλεγμονώδη διεργασία, όπως στη βλεννόρροια ή είναι το αποτέλεσμα επιλόχειας λοίμωξης μετά από τοκετό ή επέμβασης στη μήτρα με διαστολή τραχήλου ή εμφανίζεται μετά από εισαγωγή ενδομήτριου σπειράματος. Η προσβολή και του μυομητρίου αποτελεί βαριά επιπλοκή [2].

Τα κυριότερα μικροβιακά αίτια της οξείας ενδομητρίτιδας είναι ο σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος, το κολοβακτηρίδιο και σπανιότερα ο γονόκοκκος, ο βάκιλλος του Koch και η ωχρά σπειροχαίτη. Επίσης, έχει περιγραφεί μόλυνση και με το βακτήριο της διφθερίτιδας. Τα μικρόβια καταστρέφουν τη λειτουργική ενδομητρική στιβάδα, ενώ στη βασική στιβάδα παρατηρείται έντονη λευκοκυτταρική διήθηση. Η μεταφορά των μικροβίων μέχρι το ενδομήτριο μπορεί να γίνει είτε με την κυκλοφορία, είτε με το λεμφικό σύστημα αλλά επίσης και σαν επέκταση από τον τράχηλο ή και τις σάλπιγγες [8,9].

1.2.2.2 Κλινική εικόνα

Η οξεία ενδομητρίτιδα εκδηλώνεται, κλινικά, με πόνο στο υπογάστρο, πυρετό, ρίγος, κακοδιαθεσία, εμέτους και σπανιότερα περιτοναϊκές εκδηλώσεις ενώ παρατηρείται και κοιλιακή ευαισθησία κατά την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση. Η μήτρα είναι μαλακή και επώδυνη. Ο πόνος αυξάνει κατά την μετακίνηση του τραχήλου και της μήτρας. Στην ενδομητρίτιδα χωρίς επιπλοκές δεν ψηλαφώνται εξαρτηματικές μάζες. Σε ηλικιωμένες γυναίκες με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας το περιεχόμενο της μητρικής κοιλότητας μολύνεται και μετατρέπεται σε πυώδες υγρό, που φουσκώνει τη μήτρα πιέζοντας δυνατά τα μητρικά τοιχώματα. Τα κυριότερα συμπτώματα είναι η παροδική πυόρροια, ο πόνος που προκαλείται από τη διάταση της μήτρας, ο πυρετός και καμιά φορά ρίγη και γενική κακουχία. Αν η φλεγμονή δεν αντιμετωπιστεί προχωράει και προς το μυομήτριο προκαλώντας οίδημα και εξόγκωση του οργάνου [2,11].

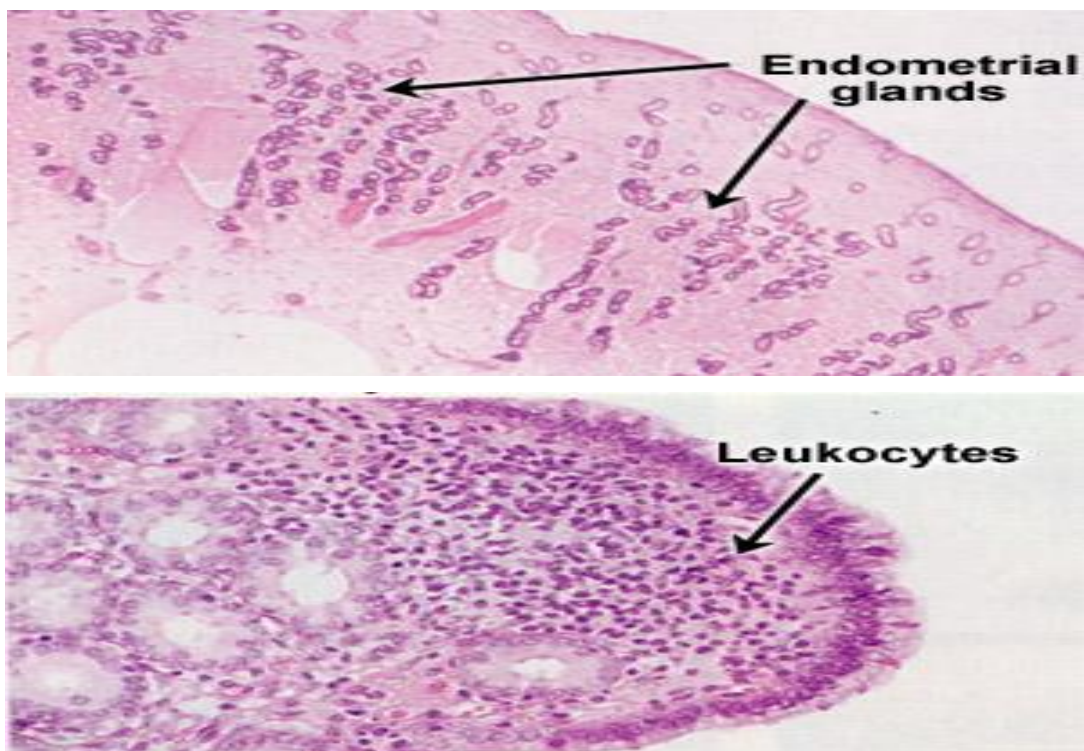
Η επιλόχεια ενδομητρίτιδα αρχίζει συνήθως ως εντοπισμένη λοίμωξη στη θέση του πλακούντα, αλλά μπορεί να εξαπλωθεί σε όλο το ενδομήτριο. Η επίπτωση είναι υψηλότερη μετά από καισαρική τομή. Η εκτίμηση για σημεία ενδομητρίτιδας μπορεί να αποκαλύψει πυρετό, συνήθως άνω των 38° C, αυξημένους σφυγμούς, ρίγη, ανορεξία, ναυτία, κόπωση, λήθαργο, πόνο στην πύελο, ευαισθησία στη μήτρα ή δύσσομα και άφθονα λόχεια. Η λευκοκυττάρωση και η σημαντικά αυξημένη ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι τα τυπικά εργαστηριακά ευρήματα των επιλόχειων λοιμώξεων. Πιθανόν να συνυπάρχει αναιμία. Οι καλλιέργειες αίματος για βακτήρια (αερόβια ή αναερόβια) ή ενδοτραχήλου ή ενδομητρίου πρέπει να αποκαλύψουν τα υπεύθυνα παθογόνα σε 36 έως 48 ώρες [12]. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της ενδομητρίτιδας έχει μεγάλη σημασία γιατί διαφορετικά η μόλυνση θα επεκταθεί στο μυομήτριο (μυομητρίτιδα) και στο παραμήτριο (παραμητρίτιδα) [6]. Η ρήξη εμβρυϊκών υμένων, χοριοαμνιονίτιδα, συχνές κολπικές εξετάσεις, παρατεταμένος τοκετός, προϋπάρχουσα κολπίτιδα ή τραχηλίτιδα, κολπικές επεμβάσεις κατά τον τοκετό ή καισαρική τομή, αναιμία, κακή θρέψη ή παχυσαρκία και συνουσία κατά τις τελευταίες εβδομάδες της εγκυμοσύνης αυξάνουν τις πιθανότητες για επιλόχεια ενδομητρίτιδα.

1.2.2.3 Διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση και επιβεβαιώνεται με καλλιέργεια τραχηλικού εκκρίματος για ταυτοποίηση του μικροβιακού παράγοντα. Στους

μικροβιακούς παράγοντες που ανιχνεύονται, ιδίως στην επιλόχεια ενδομητρίτιδα, περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων οι αναερόβιοι πεπτοστρεπτόκοκκοι (*Peptostreptococcus anaerobius*), το κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*), τα βακτηριοειδή, ο γονόκοκκος (*gonococcus*), τα χλαμύδια (*Chlamydia trachomatis*) και το μυκοπλάσμα (*Mycoplasma, Ureaplasma*).

Στα κριτήρια για την ιστολογική διάγνωση της οξείας ενδομητρίτιδας περιλαμβάνονται ο προσδιορισμός μέτριου έως μεγάλου αριθμού ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο μη αιμορραγικό ενδομήτριο, αθροίσεις ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων στο στρώμα ή διήθηση και καταστροφή ενδομητρικών αδενίων από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα. Αυτά τα ευρήματα πρέπει να διαφοροποιούνται από τη νέκρωση, την αιμορραγία και το φλεγμονώδες διήθημα ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων που παρατηρούνται φυσιολογικά στο ενδομήτριο κατά την έμμηνο ρύση. Περιστασιακά, μεμονωμένα αδένια, στο κατά τα άλλα φυσιολογικό ενδομήτριο, περιέχουν ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα λευκοκύτταρα και πυρηνική σκόνη, τα οποία αντιστοιχούν σε παγιδευμένα εμμηνορρυσιακά κατάλοιπα. Αυτά τα εστιακά ευρήματα δεν είναι διαγνωστικά κριτήρια οξείας ενδομητρίτιδας γιατί οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις πρέπει να παρατηρούνται σε μεγάλη έκταση του εξεταζόμενου ενδομητρίου (Εικ.6) [8].



Εικ. 6 Κυτταρολογική εικόνα φυσιολογικού ενδομητρίου (επάνω) και εικόνα ενδομητρίου με οξεία ενδομητρίτιδα (κάτω).

1.2.2.4 Θεραπεία

Η οξεία ενδομητρίτιδα αντιμετωπίζεται με την χορήγηση αντιβιοτικών (τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη ή αμπικιλλίνη και αμινογλυκοσίδη ή κεφαλοσπορίνη), αμέσως μετά τη λήψη και καλλιέργεια του ενδοτραχηλικού εκκρίματος. Θεραπευτικά επιβάλλεται αιτιολογική και έγκαιρη αντιμετώπιση της οξείας ενδομητρίτιδας που θα στηριχθεί στην άμεση μικροσκοπική εξέταση, στην αερόβια και αναερόβια καλλιέργεια και στη δοκιμασία ευαισθησίας σε αντιβιοτικά. Η διάρκεια της θεραπείας, που έτσι κι αλλιώς δεν πρέπει να είναι βραχύτερη από 20 ημέρες, θα εξαρτηθεί από την υποχώρηση των ενοχλήσεων αλλά και από τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα. Επίσης, στην περίπτωση πυώδους ενδομητρίτιδας συνιστάται η διάνοιξη του τραχήλου, η απομάκρυνση του αιτίου της αποφράξεως και έπειτα ακολουθεί απόξεση του ενδομητρίου και αντιβιοτική αγωγή [2,9].

Σε συστηματική ανασκόπηση που έγινε το 2015 συμπεράναν ότι ο συνδυασμός κλινδαμυκίνης και γενταμυκίνης είναι κατάλληλος για τη θεραπεία της επιλόχειας ενδομητρίτιδας. Τα θεραπευτικά πρωτόκολλα, με καλή δραστηριότητα έναντι αναερόβιων βακτηρίων ανθεκτικών στην πενικιλίνη, είναι καλύτερα από εκείνα με χαμηλή δραστηριότητα έναντι αναερόβιων βακτηρίων ανθεκτικών στην πενικιλίνη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιο σχήμα σχετίζεται με λιγότερες παρενέργειες. Μετά από θεραπευτική αγωγή με ενδοφλέβια θεραπεία η χρήση πρόσθετης στοματικής θεραπείας δεν έχει αποδειχθεί ωφέλιμη [13]. Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση του 2017 προτάθηκε ο κοιλιακός καθαρισμός πριν από την καισαρική τομή σε επίτοκες και σε γυναίκες με ρήξη υμένων για μείωση του κινδύνου μετεγχειρητικής ενδομητρίτιδας. Επειδή είναι ανέξοδη και απλή σαν παρέμβαση, προτάθηκε η τοποθέτηση κοιλιακού σπόγγου εμποτισμένου σε διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης 10% τουλάχιστον για 30 δευτερόλεπτα πριν από την έναρξη της καισαρικής τομής [14].

1.2.3 ΧΡΟΝΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑ

1.2.3.1 Αιτιολογία

Η χρόνια ενδομητρίτιδα ακολουθεί συνήθως την οξεία φλεγμονή του ενδομητρίου και εγκαθίσταται σαν χρόνια κατάσταση, επειδή η θεραπευτική αντιμετώπιση δεν ήταν απόλυτα ικανή να εξαφανίσει το μικροβιακό αίτιο. Έτσι, ενώ συνήθως η θερμοκρασία

γίνεται φυσιολογική, τα υπόλοιπα συμπτώματα και ιδίως οι μητρορραγίες συνεχίζονται. Στην περίπτωση αυτή η χρόνια αντίδραση του ενδομητρικού βλεννογόνου δημιουργεί κατά τόπους εστίες φλεγμονής. Για το λόγο αυτό επιβάλλεται μετά την ολοκληρωτική αποχώρηση της οξείας φάσεως και των πιθανών φλεγμονών από τα εξαρτήματα, να γίνει διαστολή του τραχηλικού στομίου και θεραπευτική απόξεση του ενδομητρίου. Σκοπός της επεμβάσεως αυτής είναι η πλήρης και οριστική απομάκρυνση των φλεγμονωδών εστιών του βλεννογόνου [9].

Η χρόνια ενδομητρίτιδα κατά κανόνα έχει συμπτώματα παρόμοια με την οξεία φλεγμονή, αλλά λιγότερο έντονα. Με σωστή καταγραφή του ατομικού ιστορικού σχεδόν πάντα ανευρίσκεται ένα προηγούμενο επεισόδιο οξείας φλεγμονής της μήτρας, το οποίο πέρασε χωρίς επαρκή θεραπεία ή δεν αντιμετωπίστηκε σωστά. Συνήθως οι ασθενείς με χρόνια ενδομητρίτιδα παρατηρούν συχνά μη αιτιολογημένη αύξηση της θερμοκρασίας. Η εμμηνορυσία λόγω της μειωμένης συσταλτικότητας της μήτρας και της αυξημένης διαπερατότητας των αγγείων της μπορεί να είναι παρατεταμένη και επίσης να συνοδεύεται από μεγάλη απώλεια αίματος και πόνο [15].

Στη χρόνια ενδομητρίτιδα μπορούν να παρατηρηθούν σημεία φλεγμονής των σαλπίγγων, ωοθηκική δυσλειτουργία και δυσκολία στη σύλληψη. Η υπογονιμότητα στη χρόνια ενδομητρίτιδα είναι συχνά δευτερογενής. Ο βλεννογόνος της μήτρας, που μεταβάλλεται από τη φλεγμονή, δεν είναι σε θέση να δεχτεί το γονιμοποιημένο ωάριο. Και στην περίπτωση της εμφύτευσης μπορεί να προκληθεί παλινδρόμηση της εγκυμοσύνης λόγω παραβίασης της συσταλτικής λειτουργίας της μήτρας και μείωσης της τοπικής ανοσίας. Πολλές γυναίκες που είχαν αποτυχία εμφύτευσης του πλακούντα διαπιστώθηκε ότι είχαν χρόνια ενδομητρίτιδα από αποικισμό βακτηρίων με ελάχιστα ή καθόλου κλινικά σημεία λοίμωξης [16]. Ο Kushnir και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι μεταξύ ενός δείγματος υπογόνιμων ασθενών το 45% είχε χρόνια ενδομητρίτιδα και ιδιαίτερα αυτές με αποτυχία εμφύτευσης του πλακούντα [17]. Επίσης, σε μία μελέτη του 2014 συσχετίστηκε η χρόνια ενδομητρίτιδα με την ενδομητρίωση. Η χρόνια ενδομητρίτιδα ταυτοποιήθηκε στο 52,94% των ασθενών της ομάδας με ενδομητρίωση και στο 27,02% στην ομάδα χωρίς ενδομητρίωση ($p < 0,05$) [18].

Η χρόνια ενδομητρίτιδα έχει παρατηρηθεί στο 3-10% των γυναικών που έχουν υποβληθεί σε βιοψία ενδομητρίου για διαγνωστικούς λόγους ή λόγω ασυνήθιστης αιμορραγίας. Η χρόνια ενδομητρίτιδα έχει συσχετιστεί με αμβλώσεις στο 41%, με σαλπιγγίτιδα στο 25%, με ενδομήτριο σπείραμα στο 14% και με πρόσφατη κύηση στο 12% των περιστατικών. Επίσης σχετίζεται με νεκρωμένο ιστό όπως πολύποδα σε

νέκρωση ή καρκίνωμα ή δευτερογενή τραχηλική στένωση μετά από ακτινοβολία ή κρυοχειρουργική επέμβαση [8].

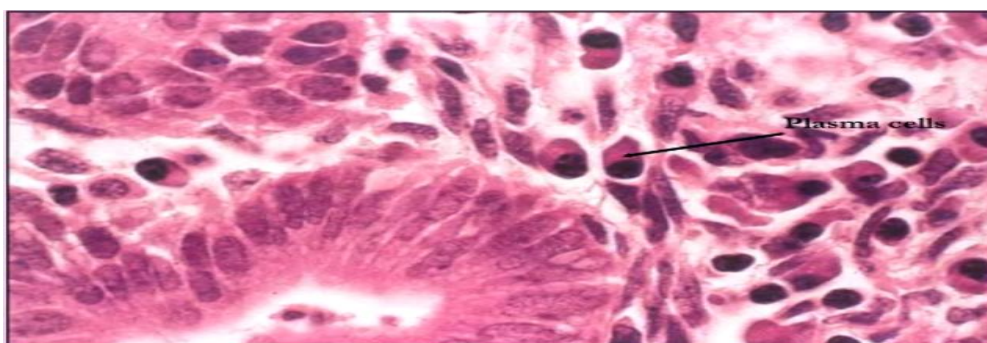
1.2.3.2 Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς μπορεί να έχουν μηνομητρορραγία, βλεννοπυώδεις εκκρίσεις του τραχήλου της μήτρας, ευαισθησία κατά την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση ή αυξανόμενη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ή λευκοκυττάρωση. Παρόλα αυτά μερικές γυναίκες είναι ασυμπτωματικές [8].

1.2.3.3 Διάγνωση

Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι μία παθολογία της μήτρας που διαγιγνώσκεται είτε με ιστολογική εξέταση, είτε οπτικά μέσω της υστεροσκόπησης, είτε με καλλιέργεια για παρουσία βακτηρίων.

Η διάγνωση στηρίζεται στην ανεύρεση πλασματοκυττάρων, αλλά μπορεί να είναι παρόντα και λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και ελάχιστα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (Εικ.7). Τα πλασματοκύτταρα μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου με έκκεντρο πυρήνα [8]. Για την παροχή ακριβέστερης διάγνωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος της ανοσοϊστοχημείας. Ανοσοϊστοχημεία ονομάζουμε μια εργαστηριακή τεχνική που συνδυάζει την ιστοπαθολογία με την ανοσολογία και τη χημεία. Ένα αντίσωμα κατευθύνεται προς ένα ειδικό αντιγόνο-στόχο και μια χημική αντίδραση λαμβάνει χώρα για να καταστήσει ορατό το σύμπλεγμα αντιγόνου-αντισώματος, εφόσον είναι παρόν. Στην ενδομητρίτιδα αναζητούμε το sydecan-1 (CD138), μία πρωτεΐνη που προσκολλάται στα πλασματοκύτταρα, αν και δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα ο αριθμός των πλασματοκυττάρων που αναζητούμε [19].



Εικ. 7 Εικόνα χρόνιας ενδομητρίτιδας με την παρουσία πλασματοκυττάρων.

Ο Bouet και οι συνεργάτες του μετά από ιστολογική εξέταση επιβεβαίωσαν ένα ποσοστό 14% χρόνιας ενδομητρίτιδας σε ασθενείς με αποτυχία εμφύτευσης. Η υστεροσκόπηση είχε μια ευαισθησία 40% για την ανίχνευση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, με εμφάνιση οιδήματος του βλεννογόνου, υπεραιμίας και μικροπολυπόδων (μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων για τη χρόνια ενδομητρίτιδα) [20,21]. Ο Cicinelli και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι το 66% των γυναικών διαγνώσθηκαν με χρόνια ενδομητρίτιδα μέσω υστεροσκόπησης, το 57,5% με ιστολογική εξέταση και το 45% μετά από καλλιέργεια. Αν και η καλλιέργεια είναι η λιγότερο αξιόπιστη μέθοδος για την ανίχνευση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, καθιστά τη θεραπεία πιο στοχευμένη λόγω εύρεσης των παθογόνων μικροοργανισμών. Τα περισσότερα από τα παθογόνα μικρόβια που βρέθηκαν συνίστανται σε κοινά βακτηρίδια όπως στρεπτόκοκκος (*Streptococcus agalactiae*), κολοβακτηρίδιο, εντερόκοκκος (*Enterococcus Faecalis*), μυκόπλασμα και χλαμύδια [16].

Μία μοριακή μέθοδος διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας, η οποία είναι πολλά υποσχόμενη, παρουσιάστηκε από τον Moreno και τους συνεργάτες του σε μια νέα μελέτη που δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο του 2018. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο (RT-PCR) μπορεί να αναγνωρίσει βακτηριακό DNA με αξιοπιστία 76,92% σε δείγματα που συμφωνούσαν με τα αποτελέσματα της υστεροσκόπησης, της ιστολογικής εξέτασης και της καλλιέργειας. Η RT-PCR έδειξε 75% ευαισθησία και 100% ειδικότητα σε σύγκριση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των άλλων τριών εξετάσεων. Επιτρέπει την ανίχνευση βακτηρίων που αποικίζουν το ενδομήτριο ακόμη και χωρίς ιστολογικά σημεία λοίμωξης. Αυτή η μοριακή μέθοδος διάγνωσης υπόσχεται ένα ταχύτερο και πιο αξιόπιστο εργαλείο για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας [22].

Σε ορισμένες περιπτώσεις υπογονιμότητας δεν ευθύνεται απαραίτητα η χρόνια λοίμωξη που οδηγεί σε μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης αλλά μάλλον τα συστατικά της βακτηριακής χλωρίδας που υπάρχουν στο ενδομήτριο. Ενώ κάποτε θεωρήθηκε ότι το ενδομήτριο ήταν περιβάλλον στείρο μικροβίων έχει πλέον γίνει αποδεκτό ότι ο γαλακτοβάκιλλος (*Lactobacillus*) αποικίζει και τον κόλπο αλλά και τη μήτρα. Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι γυναίκες με παρουσία γαλακτοβακίλλων στο ενδομήτριο που υπεβλήθησαν σε IVF είχαν υψηλότερα ποσοστά επιτυχούς εμφύτευσης (60,7% έναντι 23,1%) και ποσοστών γεννήσεων (58,8% έναντι 6,75%) σε σύγκριση με εκείνες που στο ενδομήτριά τους δεν υπήρχε παρουσία γαλακτοβακίλλων αλλά άλλων παθογόνων μικροοργανισμών [22].

1.2.3.4 Θεραπεία

Η χρόνια ενδομητρίτιδα αντιμετωπίζεται, όπως και η οξεία ενδομητρίτιδα, με τη χορήγηση αντιβιοτικών (τετρακυκλίνη και μετρονιδαζόλη ή αμπικιλλίνη και αμινογλυκοσίδη ή κεφαλοσπορίνη) που θα στηριχθεί στην άμεση μικροσκοπική εξέταση, στην αερόβια και αναερόβια καλλιέργεια και στη δοκιμασία ευαισθησίας σε αντιβιοτικά. Μια λοίμωξη στη μήτρα μπορεί, επίσης, να συνδέεται με την ανάπτυξη καταστάσεων όπως το σύνδρομο Asherman και η πυελική φλεγμονώδης νόσος. Το σύνδρομο Asherman προκαλείται από ουλώδη ιστό που αναπτύσσεται στη μήτρα μετά από κάποια επέμβαση όπως η καισαρική τομή [9, 23].

Σε ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί με χρόνια ενδομητρίτιδα μέσω υστεροσκόπησης και καλλιέργειας, η θεραπεία με αντιβιοτικά έχει αποδειχθεί αποτελεσματική, οδηγώντας σε πιο επιτυχημένα ποσοστά εμφύτευσης σε μελλοντικούς κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στις γυναίκες που έχουν μολυνθεί με Gram θετικά βακτήρια όπως εντερόκοκκος και στρεπτόκοκκος χορηγήθηκε αμοξικιλίνη και κλαβουλανικό οξύ δύο φορές την ημέρα για 8 ημέρες και στα αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια όπως το κολοβακτηρίδιο χορηγήθηκε σιπροφλοξασίνη δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες. Οι γυναίκες με μυκόπλασμα και ουρεάπλασμα υπεβλήθησαν σε θεραπεία με μακρολίδια 1g δύο φορές την ημέρα για 12 ημέρες με την προσθήκη μινοκυκλίνης σε επίμονες περιπτώσεις [24].

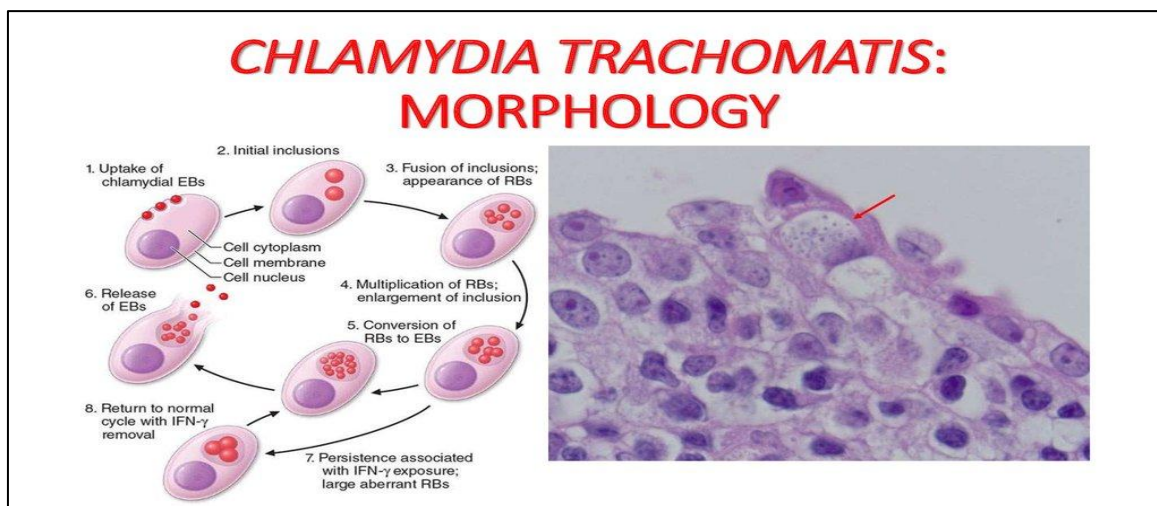
Τα βακτηρίδια που υπάρχουν στο ενδομήτριο οδηγούν σε μη φυσιολογικό αριθμό λεμφοκυττάρων και ως αποτέλεσμα σε ένα περιβάλλον που εμποδίζει τη φυσιολογική δεκτικότητα του ενδομητρίου. Ο Cicinelli και οι συνεργάτες του έκαναν μία αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Ιανουάριο του 2009 έως τον Ιούνιο του 2012 σε 106 γυναίκες με ανεξήγητη υπογονιμότητα και ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποτυχιών εμφύτευσης. Μετά από θεραπευτική αγωγή και εξωσωματική γονιμοποίηση βρέθηκαν τα ποσοστά εμφύτευσης υψηλότερα, στο 37% σε σύγκριση με το 17% των ασθενών που είχαν επίμονη λοίμωξη ακόμη και μετά από τρεις αντιβιοτικές θεραπείες, χωρίς όμως αυτά τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά. Το ποσοστά, όμως, κλινικής εγκυμοσύνης σε εκείνες με χρόνια ενδομητρίτιδα, που καταπολεμήθηκε η φλεγμονή τους με αντιβιοτικά, ήταν 65,2% σε σύγκριση με 33% σε ασθενείς με επίμονη λοίμωξη ($P = 0,039$). Το ποσοστό των γεννήσεων σε αυτές που είχαν θεραπευτεί από την χρόνια ενδομητρίτιδα με αντιβιοτικά ήταν 60,8%, στατιστικά σημαντικό σε σχέση με το 13,3% σε εκείνες που δεν είχαν θεραπευτεί ($P = 0,02$) [16] .

Συμπερασματικά, στη χρόνια ενδομητρίτιδα υπάρχει πιθανότητα δημιουργίας συμφύσεων στο ενδομήτριο ή και στην πύελο και η αντιμετώπιση είναι η λύση των συμφύσεων υστεροσκοπικά και λαπαροσκοπικά με σκοπό την αποκατάσταση της γονιμότητας συνδυαστικά με την χορήγηση αντιβιοτικών.

1.2.4 ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΙ ΤΥΠΟΙ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΤΙΔΑΣ

1.2.4.1 Χλαμύδια

Τα χλαμύδια είναι μέλη της οικογένειας *Chlamydiaceae* και είναι μικροί, μη κινητοί, Gram αρνητικοί, υποχρεωτικά ενδοκυττάριοι μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων-ξενιστών τους. Δύο γένη χλαμυδίων έχουν κλινική σημασία για τον άνθρωπο, τα χλαμύδια του τραχώματος (*Chlamydia trachomatis*) που είναι σεξουαλικά μεταδιδόμενα, και τα χλαμυδόφιλα (*Chlamydophila*) που μεταδίδονται από μολυσμένα πτηνά και προκαλούν την ψιττάκωση στον άνθρωπο. Αυτοί οι μικροοργανισμοί ομοιάζουν με τα κοινά μικρόβια και είναι ευαίσθητοι σε θεραπεία με αντιβιοτικά ενώ μοιάζουν και με τους ιούς, απαιτώντας ζωντανά κύτταρα για τον πολλαπλασιασμό τους. Ο κύκλος ζωής των χλαμυδίων μπορεί να διαιρεθεί σε δυο ξεχωριστές φάσεις: μία εξωκυτταρική φάση, κατά την οποία δεν πολλαπλασιάζονται και είναι μολυσματικά και μία υποχρεωτικά ενδοκυττάρια φάση, κατά την οποία πολλαπλασιάζονται και είναι μη μολυσματικά. Η μολυσματική μορφή ή «στοιχειώδες σωματίο», προσκολλάται στην κυτταρική μεμβράνη και εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ενός φαγοσώματος. Μετά την είσοδο τους στα κύτταρα, το στοιχειώδες σωματίο αναδιοργανώνεται σε δικτυωτά σωματίδια (σχηματίζοντας έγκλειστα) και αρχίζει ο πολλαπλασιασμός τους. Μετά από 18 έως 24 ώρες, τα δικτυωτά σωματίδια συμπυκνώνονται για να σχηματίσουν τα στοιχειώδη σωματίδια. Αυτά τα νέα στοιχειώδη σωματίδια απελευθερώνονται, ξεκινώντας ένα νέο κύκλο μόλυνσης (Εικ.8) [25,26].



Εικ. 8 Ο κύκλος ζωής των χλαμυδίων μπορεί να διαιρεθεί σε δυο ξεχωριστές φάσεις: μία εξωκυτταρική φάση, κατά την οποία δεν πολλαπλασιάζονται και είναι μολυσματικά και μία υποχρεωτικά ενδοκυττάρια φάση, κατά την οποία πολλαπλασιάζονται και είναι μη μολυσματικά.

Τα χλαμύδια του τραχώματος μολύνουν το κατώτερο γεννητικό σύστημα της γυναίκας και αν μείνουν αθεράπευτα οδηγούν σε ανιούσα λοίμωξη η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως ο χρόνιος πόνος, η φλεγμονή και η απόφραξη των σαλπίνγων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα και έκτοπη εγκυμοσύνη. Η λοίμωξη είναι ασυμπτωματική έως και στο 50% των γυναικών και στο 80% των ανδρών ή μπορεί να παρουσιάζει ήπια συμπτώματα. Επομένως, η λοίμωξη των χλαμυδίων παραμένει συχνά απαρατήρητη, αδιάγνωστη και αθεράπευτη [27]. Δεδομένα από διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες και τις ΗΠΑ δείχνουν ότι η μόλυνση από χλαμύδια, που διαγιγνώσκεται σε υλικό καλλιέργειας ή από υψηλό ορολογικό τίτλο αντισωμάτων, σχετίζεται με το 50-60% των περιπτώσεων σαλπινγίτιδας. Ο κίνδυνος υπογονιμότητας αυξάνεται από 11% μετά από ένα επεισόδιο σαλπινγίτιδας, στο 54% μετά από τρία ή περισσότερα επεισόδια σαλπινγίτιδας.

Πειράματα σε ζώα έχουν αποδείξει με πειστικό τρόπο ότι τα χλαμύδια από μόνα τους μπορεί να προκαλέσουν σαλπινγίτιδα και απόφραξη σαλπίνγων. Σε μία μελέτη με 100 πειραματόζωα στα οποία πραγματοποιήθηκε έγχυση με χλαμύδια στην σάλπιγγα, όλα τα ζώα ανέπτυξαν μονόπλευρη σαλπινγίτιδα και πυοσάλπιγγα [124].

Το 20% των γυναικών με λοίμωξη του κατώτερου γεννητικού συστήματος από χλαμύδια θα αναπτύξει πυελική φλεγμονώδη νόσο και το 4% θα αναπτύξει χρόνια πυελικό πόνο. Τα ευρήματα κατά τη διάρκεια χειρουργείου σε γυναίκες με αποδεδειγμένη, από καλλιέργειες, χλαμυδιακή λοίμωξη περιλαμβάνουν συμφύσεις και συλλογή υγρού στο δουλγάσειο χώρο, κόκκινες περιοχές στην επιφάνεια του

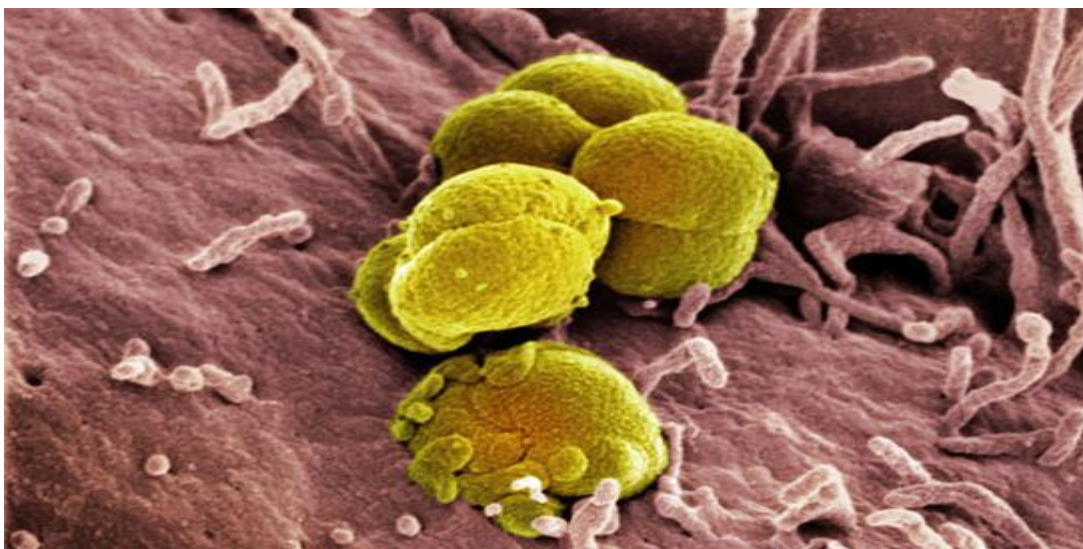
περιτόναιου ενδεικτικές φλεγμονής και μεσοθηλιακές κύστες [28]. Στην κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού ανευρίσκονται πολλά λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα καθώς και αθροίσεις αντιδραστικών μεσοθηλιακών κυττάρων. Οι σάλπιγγες παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα ευρημάτων, από την οξεία μέχρι τη χρόνια σαλπιγγίτιδα.

Η χρόνια ενδομητρίτιδα που προκαλείται από χλαμύδια εμφανίζει μια μικτή φλεγμονώδη διήθηση, που αποτελείται από πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα. Συνοδεύεται από νέκρωση του στρώματος και αντιδραστικού τύπου ατυπία των κυττάρων στο αδενικό και το επιφανειακό επιθήλιο. Τα έγκλειστα των χλαμυδίων είναι δύσκολο να ανευρεθούν εξαιτίας της υπάρχουσας φλεγμονής.

Οι καλλιέργειες χλαμυδίων που γίνονται μετά από την ιστολογική διάγνωση χρόνιας ενδομητρίτιδας μπορούν να διευκολύνουν την πρώιμη θεραπεία, μειώνοντας τον κίνδυνο καταστροφής των σαλπίγγων και υπογονιμότητας. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε πλαστική σαλπίγγων πρέπει να κάνουν καλλιέργειες και να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή πριν την μικροχειρουργική επέμβαση, έτσι ώστε να αυξήσουν τις πιθανότητες επιτυχούς ενδομήτριας εγκυμοσύνης. Η μόλυνση από χλαμύδια συνήθως ανταποκρίνεται σε θεραπευτική αγωγή με τετρακυκλίνες.

1.2.4.2 Γονόρροια

Η Ναϊσσέρεια της γονόρροιας (*neisseria gonorrhoeae*), ένας αερόβιος Gram αρνητικός διπλόκκος, προσβάλλει συχνότερα τους βλεννογόνους της ουρήθρας και του τραχήλου της μήτρας και υπόδοχο αποτελεί μόνο ο άνθρωπος (Εικ.9). Η τραχηλίτιδα είναι η πιο συχνή μη επιπλεγμένη γονοκοκκική λοίμωξη στις γυναίκες που εκδηλώνεται με εκκρίσεις από τον τράχηλο και εικόνα φλεγμονής κατά την γυναικολογική εξέταση. Άλλες εκδηλώσεις της φλεγμονής είναι εκκρίσεις από την ουρήθρα και δυσουρία, Bartholinίτιδα και εκκρίσεις από το ορθό ακόμα και αιμορραγία. Συχνά είναι ασυμπτωματική αν και το 1/3 των γυναικών αναφέρουν αυξημένη κολπική έκκριση. Στις τυπικές περιπτώσεις παρατηρείται ερυθρότητα του τραχηλικού βλεννογόνου και παραγωγή πυώδους εκκρίματος. Η επέκταση της νόσου προς το ανώτερο γεννητικό σύστημα έχει ως αποτέλεσμα περίπου το 10-20% των γυναικών να εμφανίσει ενδομητρίτιδα, οξεία σαλπιγγίτιδα και οξεία πυελική φλεγμονή [29,30].



Εικ. 9 Ναισσέρεια γονοκόκκου στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

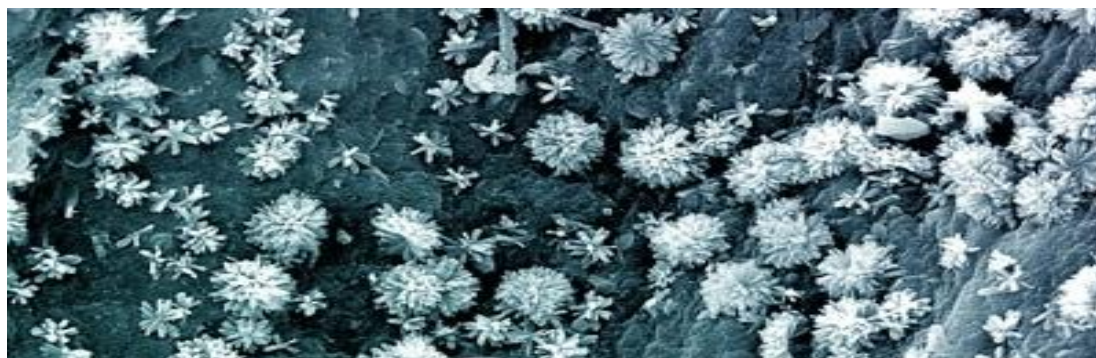
Αν και είναι λιγότερο επικρατέστερη από τα χλαμύδια στις Ηνωμένες Πολιτείες, η γονόρροια εξακολουθεί να είναι η δεύτερη πιο συχνά αναφερόμενη ασθένεια. Οι λοιμώξεις με γονόκοκκο είναι συχνά ασυμπτωματικές μεταξύ των γυναικών, αλλά όπως υπέθεσε ο γερμανός γυναικολόγος Emil Noeggerath από τη δεκαετία του 1870 και δημοσίευσε στο βιβλίο του « Latent Gonorrhea in the female sex», το βακτήριο είναι ικανό να ανέρχεται στο ανώτερο γεννητικό σύστημα και να προκαλεί σοβαρά προβλήματα στη γυναικεία γονιμότητα ιδιαίτερα προκαλώντας φλεγμονή των σαλπίγγων. Συγκεκριμένα, ο γονόκοκκος προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα της σάλπιγγας με αποτέλεσμα η προκύπτουσα βλάβη να εμποδίζει την ικανότητα των σαλπίγγων να μεταφέρουν το ωάριο εντός τους και να αυξάνονται έτσι οι πιθανότητες για έκτοπη κύηση και υπογονιμότητα [31,32].

Τρόποι μετάδοσης είναι η άμεση επαφή με τις εκκρίσεις του βλεννογόνου μολυσμένου ατόμου, σχεδόν πάντα μέσω της σεξουαλικής επαφής (εκτός από τα νεογνά). Η περίοδος επώασης κυμαίνεται από 2 έως 7 ημέρες. Η περίοδος μεταδοτικότητας σε περιπτώσεις χωρίς θεραπεία μπορεί να κρατήσει μήνες ενώ η αποτελεσματική θεραπεία σταματά τη μεταδοτικότητα μέσα σε λίγες ώρες [29]. Οι συστάσεις για θεραπεία, σύμφωνα με την τελευταία οδηγία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας του 2016, είναι: κεφτριαξόνη 250mg ενδομυϊκώς και 1g αζιθρομυκίνη από το στόμα εφάπαξ ή κεφιξίμη 400mg από το στόμα εφάπαξ και αζιθρομυκίνη 1g από το στόμα εφάπαξ [33].

1.2.4.3 Μυκόπλασμα

Η μόλυνση του ενδομητρίου από μυκόπλασμα έχει συσχετιστεί με υπογονιμότητα και αποβολές (Εικ.9). Τα είδη μυκοπλάσματος που έχουν ανευρεθεί στο κατώτερο γεννητικό σύστημα των γυναικών είναι το *Mycoplasma hominis*, το *Mycoplasma fermentans* και το *Ureaplasma Urealyticum*.

Το μυκόπλασμα των γεννητικών οργάνων απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1981. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι μεταδίδεται σεξουαλικά σε ποσοστό 56% από μολυσμένες γυναίκες προς τους άντρες σεξουαλικούς συντρόφους τους και σε ποσοστό 32% από μολυσμένους άνδρες προς τις συντρόφους τους [71]. Μελέτες με βάση την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης έδειξαν ότι τα μυκοπλάσματα συνδέονται με νόσους των ανώτερων και κατώτερων γυναικείων γεννητικών οργάνων όπως είναι η βλεννοπυώδης τραχηλίτιδα, η ενδομητρίτιδα, η πυελική φλεγμονώδης νόσος και η σαλπιγγίτιδα. Η προσκόλλησή τους στα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου της σάλπιγγας έχει αποδειχθεί μετά από καλλιέργεια του οργάνου. Επίσης, μελέτες έχουν αποκαλύψει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ προηγούμενης λοίμωξης από μυκόπλασμα και σαλπιγγικού παράγοντα υπογονιμότητας [34]. Μία προοπτική μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2015 συσχετίζει το μυκόπλασμα με την υπογονιμότητα σε δείγμα 100 υπογόνιμων γυναικών από την Ινδία με ομάδα ελέγχου 100 γυναίκες υγιείς και γόνιμες. Στο 16% των υπογόνιμων γυναικών βρέθηκε μυκόπλασμα και στα τρία δείγματα που ελήφθησαν (ούρων, τραχηλικού επιχρίσματος και βιοψίας ενδομητρίου) ενώ δεν βρέθηκε σε κανένα δείγμα της ομάδας ελέγχου. Η βιοψία του ενδομητρίου και το τραχηλικό επίχρισμα ανίχνευσαν μεγαλύτερο ποσοστό θετικών δειγμάτων (27%) σε σχέση με την ανίχνευση και στα τρία δείγματα. Σε πρωτοπαθή υπογονιμότητα παρατηρήθηκε ένα ποσοστό 73.3% θετικών δειγμάτων για μυκόπλασμα [35].



Εικ. 9 Αποικίες από *Ureaplasma Urealyticum* σε ενδομητρικό ιστό στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Γιώργος Νίκας).

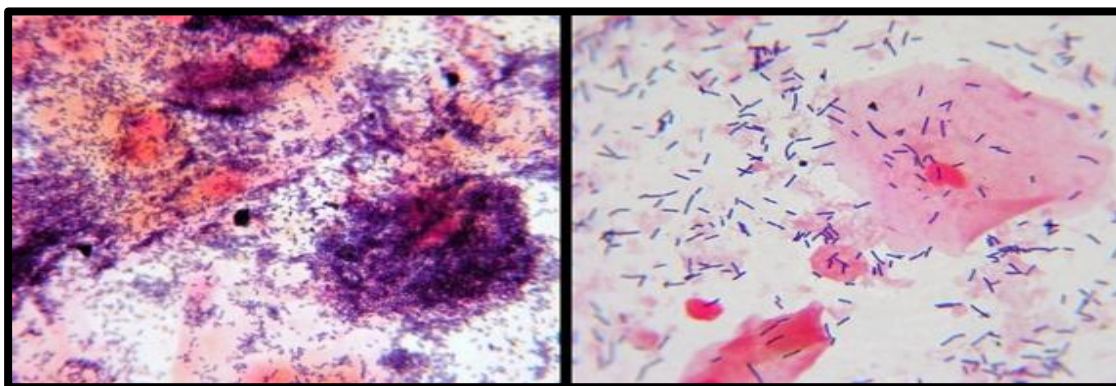
Οι περισσότερες μολύνσεις μεταδίδονται μέσω σεξουαλικής επαφής αλλά μικροοργανισμοί έχουν ανευρεθεί και σε καλλιέργειες από κορίτσια πριν την εφηβεία και σε γυναίκες που δεν ανέφεραν σεξουαλική επαφή, οδηγώντας στην υπόθεση ότι, σε μερικές περιπτώσεις, το πρωκτικό κανάλι ή άλλες περιοχές είναι η αιτία της μόλυνσης.

Σημαντική ενδομητρική μόλυνση από ουρεάπλάσμα θα πρέπει να προκαλέσει αναγνωρίσιμη φλεγμονώδη αντίδραση. Ο Horne και οι συνεργάτες του περιέγραψαν μια βλάβη, σε ασθενείς με ενδομητρική μόλυνση από ουρεάπλάσμα, που ονόμασαν υποξεία εστιακή φλεγμονή, στην οποία παρατηρούνται εστιακές αθροίσεις λεμφοκυττάρων, πλασματοκυττάρων και σπανίως ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων. Οι λεμφοειδείς αθροίσεις, που είναι χαρακτηριστικές της υποξείας εστιακής φλεγμονής, ανευρίσκονται συχνότερα στην εκκριτική φάση του κύκλου, μεταξύ 20^{ης} και 23^{ης} ημέρας (6^η-9^η ημέρα μετά την ωοθυλακιορρήξια), όταν παρατηρείται το μέγιστο οίδημα στο στρώμα. Οι ανωτέρω λεμφοειδής αθροίσεις, γενικά, στερούνται βλαστικών κέντρων και τείνουν να εντοπίζονται αμέσως κάτω από το επιφανειακό επιθήλιο του ενδομητρίου, παρακείμενα ενδομητρικών αδένων ή πέριξ σπειροειδών αρτηριδίων [108].

1.2.4.4 Βακτήρια του κόλπου

Βακτήρια, όπως αυτά που σχετίζονται με τη βακτηριακή κολπίτιδα, μπορεί να είναι παθογόνα για το ενδομήτριο. Μελέτες που αξιολόγησαν τον αιτιολογικό ρόλο αυτών των μικροοργανισμών στην ενδομητρίτιδα είχαν δυσκολίες που σχετίζονται με την εκτίμηση της συχνότητας του κολπικού αποικισμού και της βακτηριακής κολπίτιδας. Η βακτηριακή κολπίτιδα είναι μια κατάσταση κατά την οποία η φυσιολογική κολπική χλωρίδα των γαλακτοβακίλλων αντικαθίσταται από άλλους μικροοργανισμούς, συμπεριλαμβανομένου του αιμόφιλου (*Gardnerella vaginalis*), αναερόβιων μικροβίων και ειδών πεπτοστρεπτόκοκκων (Εικ.10) [36]. Σε πολλές μελέτες η κατάσταση αυτή συσχετίστηκε με υπογονιμότητα. Σε μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2013 διαπιστώθηκε ότι η μη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής κολπίτιδας, εμφανίζεται στο 39% των υπογόνιμων ασθενών. Η βακτηριακή κολπίτιδα ανευρίσκεται πιο συχνά στις γυναίκες με υπογονιμότητα σε σύγκριση με τις γυναίκες προγεννητικής ηλικίας στον ίδιο πληθυσμό, καθώς και στις γυναίκες με σαλπιγγικό παράγοντα σε σύγκριση με γυναίκες με άλλες αιτίες υπογονιμότητας [37].

Ήδη από το 1997 ο Peirert και οι συνεργάτες του βρήκαν ότι η βακτηριακή κολπίτιδα συνδέεται με τριπλάσιο κίνδυνο λοίμωξης του ανώτερου γεννητικού συστήματος που διαγιγνώσκεται λαπαροσκοπικά, ιστολογικά και μικροβιολογικά [38]. Ενώ ο Korn και οι συνεργάτες του το 1995 είχαν αναφέρει ότι 10 στις 22 ασθενείς με βακτηριακή κολπίτιδα είχαν ενδομητρίτιδα σε σύγκριση με 1 στις 19 της ομάδας ελέγχου [39].



Εικ. 10 Μικροσκοπική εικόνα φυσιολογικής χλωρίδας του κόλπου (δεξιά) και βακτηριακής κολπίτιδας (αριστερά).

Τα συμπτώματα της βακτηριακής κολπίτιδας αντιμετωπίζονται με ένα αντιβιοτικό όπως κλινδαμυκίνη ή μετρονιδαζόλη σε κολπική κρέμα, κολπικά υπόθετα ή δισκία από το στόμα έως και για επτά ημέρες [40]. Το 2018 προτάθηκε και μία νέα θεραπεία με Secnidazole, μια 5-νιτροϊμιδαζόλη επόμενης γενιάς, σε μία δόση εφάπαξ των 2g. Αυτή η θεραπεία χαρακτηρίζεται από ισχυρή *in vitro* αντιμικροβιακή δραστικότητα έναντι βακτηρίων που σχετίζονται με τη βακτηριακή κολπίτιδα, καθώς και παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Η θεραπεία επιβεβαιώθηκε πρόσφατα στις ΗΠΑ με ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές [41].

1.2.4.5 Φυματίωση

Η φυματίωση προκαλείται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (*Mycobacterium tuberculosis*) το οποίο είναι ραβδοειδές, λεπτό, αερόβιο και μη σπορογόνο. Δεν έχει τοξίνες ή ένζυμα για να καταστρέψει τους ιστούς, γι αυτό δημιουργεί χρόνια νοσήματα. Η λοιμογόνος δύναμή του οφείλεται στο ότι όταν φαγοκυτταρωθεί επιζεί και μπορεί να πολλαπλασιάζεται ενδοκυτταρίως [42]. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα λόγω της φυματίωσης είναι υψηλή παγκοσμίως κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπολογίζεται ότι 10,4 εκατομμύρια άνθρωποι ανέπτυξαν φυματίωση το 2015 και

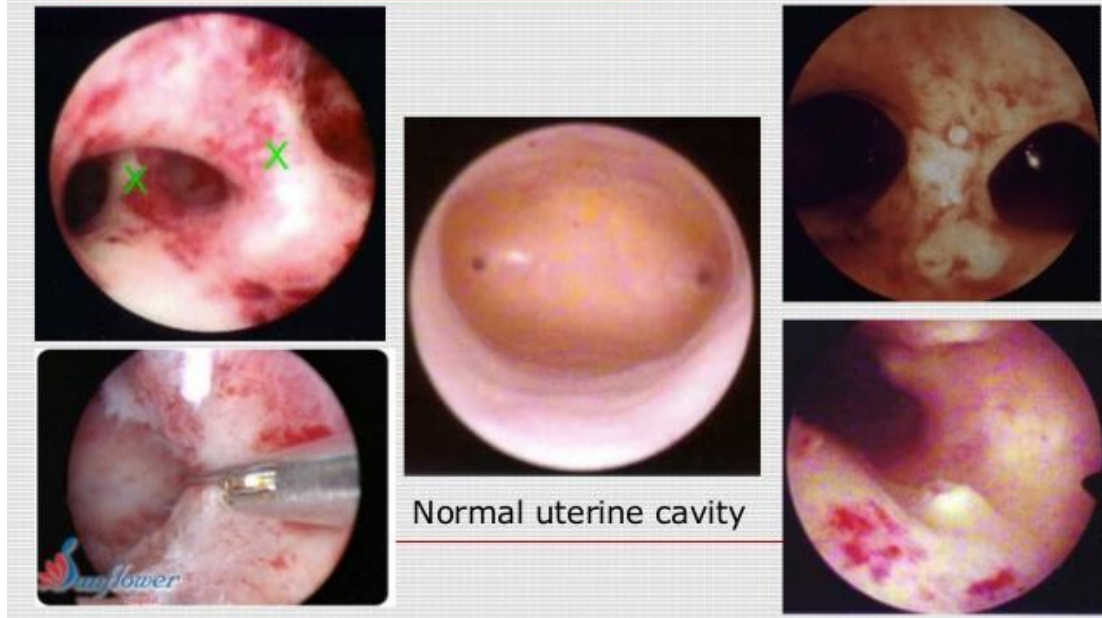
περισσότερα από τα μισά από τα περιστατικά φυματίωσης (60%) παρατηρήθηκαν στη Νοτιοανατολική Ασία και τις περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού. Περίπου το 60% των περιπτώσεων φυματίωσης και θανάτων συμβαίνουν στους άνδρες, αλλά και στις γυναίκες η νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι αυξημένη. Το 2015 περίπου 500.000 γυναίκες πέθαναν από τη φυματίωση και μεταξύ αυτών το 28% νοσούσε και από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [43]. Η φυματίωση των γεννητικών οργάνων, ως δευτεροπαθής φυματίωση, είναι παγκοσμίως στο 27%, ενώ η φυματίωση των γεννητικών οργάνων, ως πρωτοπαθής φυματίωση, αντιπροσωπεύει το 9% όλων των περιστατικών φυματίωσης [44].

Πιο συχνά προσβάλλονται από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης οι σάλπιγγες σε ποσοστό 95-100%, μετά το ενδομήτριο σε ποσοστό 50-60%, οι ωothήκες 20-30%, το μυομήτριο 2,5% και ο κόλπος με το αιδοίο σπάνια στο 1% [45]. Η φυματίωση των γεννητικών οργάνων στις γυναίκες είναι μια χρόνια ασθένεια με ήπια συμπτώματα που μιμείται άλλες γυναικολογικές παθήσεις. Οι σάλπιγγες επηρεάζονται σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις φυματίωσης των γεννητικών οργάνων και μαζί με τη συμμετοχή του ενδομητρίου προκαλείται υπογονιμότητα στις ασθενείς σε ποσοστό 90% [46]. Μόνο ένα 10% των περιστατικών θα επιτύχουν εγκυμοσύνη μετά την αποθεραπεία με αυξημένη πιθανότητα εξωμήτριας εγκυμοσύνης.

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης μολύνει τη γεννητική οδό μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, από πρωτοπαθή εστία στους πνεύμονες, και βακτηριαιμία μέσω λεμφικής επέκτασης και από τις σάλπιγγες στο ενδομήτριο «κατά συνέχεια ιστού» καθώς και μέσω της σεξουαλικής επαφής [47]. Η ασθενής αναφέρει ανώμαλη κολπική αιμόρροια (μητρορραγία ή και υπερμηνόρροια) ή παραπονείται για κοιλιακό πόνο.

Η υστεροσκοπική εικόνα της φυματίωσης του ενδομητρίου είναι χαρακτηριστική (Εικ.11). Η διάγνωση γίνεται με λήψη βιοψίας και ιστολογικής εξέτασης του ενδομητρίου, κατά την οποία διαπιστώνεται η παρουσία φυματίων στο ενδομήτριο, ιδίως κατά την προεμμηνορυσιακή φάση, με τον ενοφθαλμισμό σε ινδόχοιρο, που προσβάλλεται από τη νόσο σε ένα μήνα, καθώς και με τη λαπαροσκόπηση, επειδή κατά τεκμήριο πρέπει να έχουν προσβληθεί και οι σάλπιγγες. Εάν στο ενδομήτριο υπάρξουν ενδείξεις φυματίωσης, συμπεραίνεται ότι έχουν προσβληθεί και οι σάλπιγγες. Στις ενδείξεις αυτές περιλαμβάνονται τα φυματιώδη κοκκιώματα με πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα και επιθηλιοειδή κύτταρα με τυροειδοποίηση, υαλοειδή εκφύλιση ή ίνωση. Η διάγνωση μπορεί να μην γίνει μέχρι να πραγματοποιηθεί υστερεκτομή και στην ιστοπαθολογική εξέταση ανευρεθούν κοκκιώματα σε τυροειδή νέκρωση [8,48].

Advanced endometrial tuberculosis on hysteroscopy



Εικ. 11 Υστεροσκοπική εικόνα φυσιολογικής μητρικής κοιλότητας (κέντρο) και μητρικής κοιλότητας με φυματίωση.

Η θεραπεία της φυματίωσης των γεννητικών οργάνων είναι ίδια με αυτή της φυματίωσης. Οι οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για την θεραπεία της φυματίωσης (2010) συνιστά στους πρόσφατα διεγνωσμένους ασθενείς να λάβουν ένα σχήμα που περιέχει ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, εθαμβουτόλη και πυραζιναμίδα διάρκειας έξι μηνών. Η θεραπεία αυτή θεωρείται επιτυχής, όταν δε βρίσκονται πλέον φυμάτια στο ενδομήτριο και όταν επανεμφανισθούν ομαλοί εμμηνορρυσιακοί κύκλοι. Σε περίπτωση αποτυχίας, στο 5% των περιπτώσεων, επιβάλλεται η διενέργεια ολικής υστερεκτομής και σαλπιγγο-ωθηκεκτομής ή μόνο σαλπιγγεκτομής σε νέες γυναίκες.

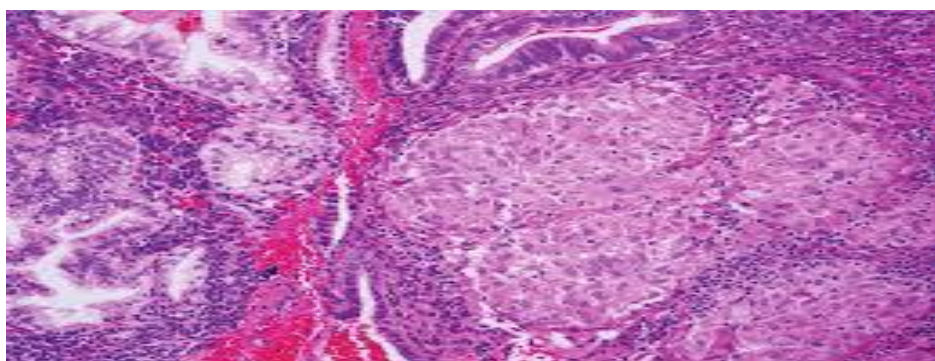
1.2.4.6 Σαρκοείδωση

Η κοκκιωματώδης ενδομητρίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς με συστηματική σαρκοείδωση. Η σαρκοείδωση είναι μια πολυοργανική κοκκιωματώδης διαταραχή ασαφούς αιτίας. Η σαρκοείδωση του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος είναι σπάνια και αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% των περιπτώσεων σαρκοείδωσης. Οι βλάβες μπορεί να επηρεάσουν το αιδοίο, τον κόλπο, τον τράχηλο της μήτρας, τη μήτρα,

τις σάλπιγγες, τις ωοθήκες, αλλά και τον πλακούντα. Δεδομένου ότι η σαρκοείδωση αυτής της περιοχής είναι τόσο σπάνια εξελίσσεται συχνά ασυμπτωματικά. Τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να μιμούνται έναν όγκο ή να είναι πιο εντοπισμένα όπως ο πόνος σε ουλή μετά από καισαρική τομή, ο επίμονος κνησμός, η δυσπαρευνία, οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η μηνορραγία, η μητρορραγία, η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία, η αμηνόρροια και οι πολύποδες του ενδομητρίου [49].

Σε αντίθεση με τη φυματίωση, τα τυπικά κοκκιώματα της σαρκοείδωσης είναι μη νεκρωτικά, ενώ δεν ανευρίσκονται οξείαντοχοι βάκιλλοι (Εικ.12). Επειδή κλασικά νεκρωτικά κοκκιώματα μπορεί να μην ανευρεθούν σε φυματιώδη ενδομητρίτιδα και η ταυτοποίηση μικροοργανισμών μπορεί να είναι δύσκολη, οι ασθενείς με κοκκιωματώδη ενδομητρίτιδα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά [8].

Τα κορτικοστεροειδή είναι το φάρμακο επιλογής. Αν διαγνώσουμε τη σαρκοείδωση των γυναικείων γεννητικών οργάνων, πρέπει να αποκλείσουμε τη συστηματική νόσο της σαρκοείδωσης. Η πρόγνωση της νόσου είναι καλή.



Εικ. 12 Εικόνα μη νεκρωτικών κοκκιωμάτων της σαρκοείδωσης.

1.2.4.7 Μυκητιασικές λοιμώξεις

Η βλαστομυκητίαση (*Blastomyces dermatitidis*) και η κοκκιδιοϊδομύκωση (*Coccidioides immitis*) μπορεί να προξενήσουν κοκκιωματώδη ενδομητρίτιδα ως μέρος μιας διάχυτης μόλυνσης. Έχουν αναφερθεί και περιστατικά μυκητιασικής μόλυνσης στο ενδομήτριο που σχετίζονται με ωίδιο το λευκάζον (*Candida albicans*) και κρυπτοκόκκωση (*Cryptococcus glabratus*) [8].

Η βλαστομυκητίαση, η κοκκιδιοϊδομύκωση και η κρυπτοκόκκωση προκαλούνται από σαπροφυτικούς μύκητες του χώματος, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν υποκλινική ή οξεία νόσο των πνευμόνων, η οποία σπανίως μπορεί να διασπαρεί και να προκαλέσει

κοκκιωματώδης αλλοιώσεις. Η διάγνωση γίνεται με άμεσο παρασκευάσματα του υλικού ή καλλιέργεια σε «sabouraud dextrose agar».

Ο μύκητας κάντιντα μπορεί να υπάρχει σα σαπρόφυτο στους βλεννογόνους, στο δέρμα, στα πτύελα και στα κόπρανα υγιών ανθρώπων και προκαλεί επιπολής μυκητιάσεις ή μυκητιάσεις των βλεννογόνων. Σπανίως μπορεί να προκαλέσει συστηματική λοίμωξη στις μήνιγγες, στους πνεύμονες, στο περικάρδιο και σε άλλα όργανα. Η διάγνωση γίνεται με άμεσο νωπό παρασκεύασμα ή με καλλιέργεια σε «sabouraud dextrose agar» (Εικ.13) [42].



Εικ. 13 Αποικίες του μύκητα *Candida Albicans* σε «sabouraud dextrose agar».

Η φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου αποτελείται κυρίως από γαλακτοβακίλλους, οι οποίοι προάγουν τη σωστή οξύτητα του κολπικού περιβάλλοντος, με pH 4,5, και εμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό μικροοργανισμών. Παρά την ισορροπία αυτή, αρκετοί παράγοντες συμβάλλουν στον αποικισμό του κόλπου από είδη μυκήτων [50].

Σε μελέτη που έγινε σε περιστατικά χοριοαμνιονίτιδας, από ανάπτυξη κάντιντας ενδομητρίως, υπέθεσαν ότι οι ενδομητρικές αντισυλληπτικές συσκευές (σπιράλ) και η περίδεση του τραχήλου της μήτρας (κατά την εγκυμοσύνη) σε συνδυασμό με λοιμώξεις στον τράχηλο της μήτρας, καθώς και με αντιβιοτική αγωγή, που επηρεάζει τη φυσιολογική χλωρίδα του κόλπου, αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη μυκητιασικής λοίμωξης του ενδομητρίου [51].

Η χρήση ενδομητρικού σπειράματος είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που ευνοούν την αιδοιοκολπική καντιντίαση και η παρουσία χαλκού σε αυτή τη συσκευή αυξάνει την πιθανότητα επαναλαμβανόμενης αιδοιοκολπίτιδας λόγω της ευκολίας με την οποία τα είδη του γένους μπορούν να προσκολληθούν σε αδρανείς επιφάνειες [52]. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η κάντιντα μπορεί εύκολα να προσκολληθεί και να

σχηματίσει βιοφίλμ, μια κολλώδη ταινία που γίνεται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, σε αδρανείς επιφάνειες όπως γυαλί, μέταλλα, πυρίτιο, πλαστικά και ακρυλικά [53].

Εκτιμάται ότι η αιδοιοκολπική καντιντίαση είναι η δεύτερη συχνότερη αιτία των φλεγμονών του κόλπου, που αντιπροσωπεύει το 17 έως 39% των περιπτώσεων και η βακτηριακή κολπίτιδα που αντιστοιχεί περίπου στο 50% [50]. Σε μια μελέτη 211 γυναικών στην Ινδία με υποψία αιδοιοκολπικής καντιντίας, 50 περιπτώσεις επιβεβαιώθηκαν από την καλλιέργεια κολπικών εκκρίσεων (23,7%). Τα εντοπισμένα είδη ήταν η *Candida glabrata* (45,1%), η *Candida tropicalis* (23,5%), η *Candida albicans* (17,6%), η *Candida krusei* (9,8%) και η *Candida parapsilosis* (3,9%) [54]. Γενικά, η *Candida albicans* είναι υπεύθυνη για το 85 έως 90% των περιπτώσεων, ακολουθούμενη από *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* και *C. parapsilopsi*s. Επιπλέον, η *Candida albicans* συσχετίζεται με υποτροπιάζουσες ή χρόνιες φλεγμονές [55].

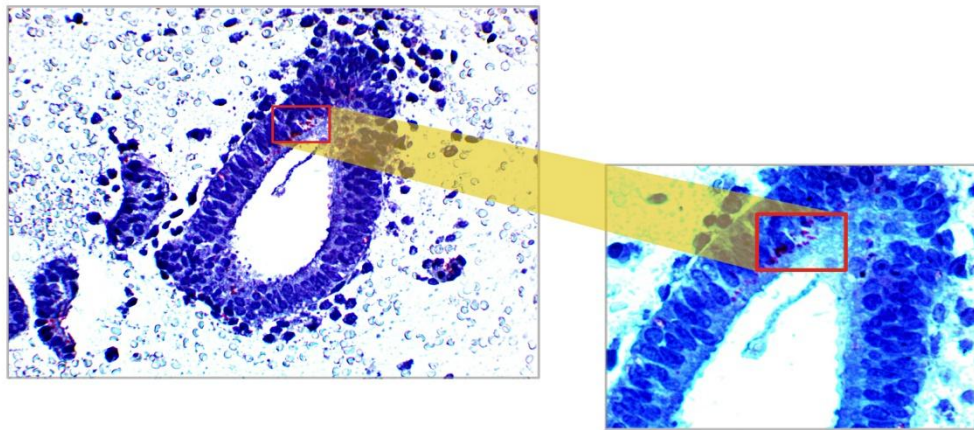
Για τη θεραπεία δίδονται αντιμυκητιασικά φάρμακα από του στόματος και κολπικά εφόσον συνυπάρχει με την ενδομητρίτιδα και κολπίτιδα.

1.2.4.8 Ιογενείς λοιμώξεις

Ο ιός του απλού έρπητα (HSV-Herpes simplex virus), ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV-Cytomegalovirus) και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-human immunodeficiency virus) είναι γνωστό ότι μολύνουν το ενδομήτριο. Η μόλυνση του ενδομητρίου από τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV-Human papilloma virus) είναι αμφιλεγόμενη. Σε μία μελέτη που χρησιμοποίησε ένα συνδυασμό PCR και in situ μεθόδων, δεν ανιχνεύθηκε DNA του HPV σε φυσιολογικό ενδομήτριο αλλά ανευρέθηκε σε καρκινώματα ενδομητρίου [8].

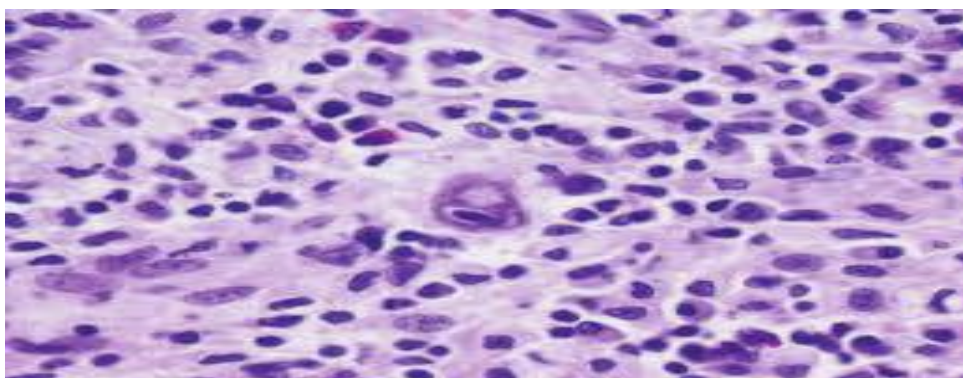
Η οξεία ερπητική ενδομητρίτιδα μπορεί να είναι αποτέλεσμα ανιούσας λοίμωξης ή διασπειρόμενης ιαιμίας. Στην οξεία ερπητική μόλυνση το αδενικό κύτταρο έχει μεγάλο υαλοειδή πυρήνα και ηωσινόφιλα έγκλειστα που περιβάλλονται από άλω. Συνυπάρχουν κατά θέσεις νέκρωση, οξεία φλεγμονή και πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα. Μια ιογενής λοίμωξη που βρίσκεται στο ενδομήτριο μπορεί να προκαλέσει υπογονιμότητα και καθ' έξιν αποβολές. Αν και αυτό εξακολουθεί να είναι μια θεωρία και η έρευνα βρίσκεται σε πολύ πρώιμα στάδια, θα μπορούσε να εξηγήσει μερικές περιπτώσεις ανεξήγητης υπογονιμότητας. Μια μελέτη στην Ιταλία με 30 υπογόνιμες γυναίκες και 36 γυναίκες ως ομάδα ελέγχου (που είχαν ήδη γεννήσει τουλάχιστον ένα παιδί) εξέτασε αν ο HHV-6A (Human Herpesvirus-6-ανθρώπινος ερπητοϊός 6) μπορεί να συσχετιστεί με την

υπογονιμότητα. Οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι από τις υπογόνιμες γυναίκες το 43% έφερε τον ιό HHV-6A στα δείγματα του ενδομητρίου ενώ καμία από τις γυναίκες της ομάδας ελέγχου δεν έφεραν ίχνη του DNA του ιού στις βιοψίες τους (Εικ.14). Η θεραπεία είναι προς διερεύνηση για χρήση αντιικών φαρμάκων ή ανοσολογικών θεραπειών πριν από την προσπάθεια επίτευξης εγκυμοσύνης [56].



Εικ.14 Ανίχνευση HHV-6A στα επιθηλιακά κύτταρα της μήτρας κατά την εκκρινική φάση του κύκλου.

Η ενδομητρίτιδα από CMV έχει αναφερθεί σε ανοσοκατεσταλμένες γυναίκες με συστηματική μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό, καθώς και ως πρωτοπαθής μόλυνση σε μη ανοσοκατεσταλμένες ασθενείς. Ο CMV μπορεί να προσβάλλει το ενδομήτριο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μπορεί να συνδεθεί με αυτόματες αποβολές [57]. Η μόλυνση από CMV χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση αποτελούμενη από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Τα ενδομητρικά επιθηλιακά κύτταρα είναι σημαντικά μεγεθυμένα και περιέχουν μεγάλα, στρογγυλά πυρηνικά και κυτταροπλασματικά βασεόφιλα έγκλειστα (Εικ.15) [58].



Εικ. 14 Κύτταρο του στρώματος με καρυομεγαλία και ηωσινοφιλική ενδοπυρηνική ιϊκή ένταξη του CMV.

Ο HIV έχει ανιχνευθεί με τη χρήση ανοσοϊστοχημείας και *in situ* υβριδοποίησης μέσα στο κύτταρο και παρουσιάζει διαφοροποίηση μονοκύτταρων/μακροφάγων που βρίσκονται στο στρώμα του ενδομητρίου.

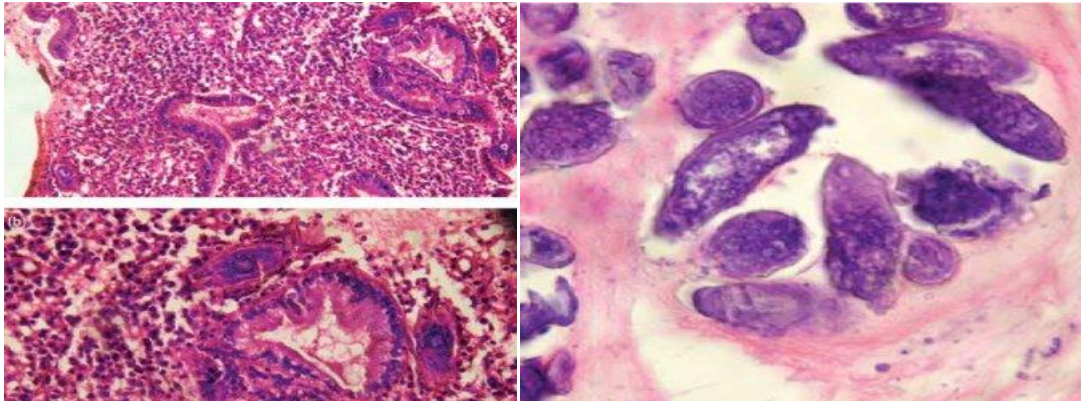
Υπήρχε η θεωρία ότι η σεξουαλική μετάδοση του ιού HIV στις γυναίκες συμβαίνει στο κατώτερο γεννητικό σύστημα καθώς το ανώτερο γεννητικό σύστημα θεωρείται γενικά ότι είναι ένα αποστειρωμένο περιβάλλον το οποίο δεν είναι εύκολα προσβάσιμο. Ωστόσο, μελέτες με μαγνητική τομογραφία αποδεικνύουν ότι η τοποθέτηση ενδοκολπικής γέλης καταφέρνει να φτάσει στον ενδοτράχηλο και στη μήτρα μέσα σε λίγα λεπτά από την εφαρμογή της [59]. Λίγες μελέτες έχουν παρατηρήσει ανοσολογική απόκριση των T-λεμφοκυττάρων στις ωοθήκες, στο ενδομήτριο και στον ενδοτράχηλο, σε γυναίκες θετικές στον HIV που δε λάμβαναν θεραπεία, σε σχέση με άλλες που λάμβαναν και δεν ανιχνεύθηκαν με αυτή την ανοσολογική απόκριση.

1.2.4.9 Παρασιτική λοίμωξη

Το σχιστόσωμα (*Schistosoma*), ο οξύουρος (*Enterobius vermicularis*) και ο κοκκώδης echinococcus (*Echinococcus granulosus*) είναι σπάνιες αιτίες ενδομητρίτιδας στις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά το σχιστόσωμα είναι ενδημικό στην Κεντρική Αμερική, στην Αφρική, στη Μέση Ανατολή και στην Άπω Ανατολή. Οι ασθενείς συνήθως παρουσιάζουν αμηνόρροια και υπογονιμότητα. Η λοίμωξη μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή και χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη φλεγμονή, με λεμφοκύτταρα, πλασματόκύτταρα, ηωσινόφιλα και ιστιοκύτταρα που προσομοιάζουν αρκετά με φυμάτιο. Η επιφάνεια του ενδομητρίου μπορεί να εξελκωθεί και να αντικατασταθεί από κοκκιώδη ιστό. Η διάγνωση μπορεί να γίνει από την ταυτοποίηση των ωών των εξωοργανισμών σε τμήματα ιστού ή σε επίχρισμα κολπικών εκκρίσεων (Εικ.16).

Μεταδίδονται με κατάποση των ωών των παρασίτων, μέσω μολυσμένων χεριών ή τροφής, που οδηγούν σε απελευθέρωση προνυμφών. Στη συνέχεια εμφανίζεται η γονιμοποίηση των ώριμων θηλυκών (συνήθως στο τυφλό τμήμα του παχέος εντέρου) που μεταναστεύουν στη περιπρωκτική περιοχή και αφήνουν ωάρια που προκαλούν κνησμό. Το ξύσιμο της μολυσμένης περιοχής οδηγεί σε περαιτέρω μόλυνση των χεριών και μετάδοση του παρασίτου και σε άλλα σημεία του ξενιστή αλλά και σε άλλα άτομα ξενιστές. Οι προνύμφες από τα αυγά μπορούν επίσης να μεταναστεύσουν από τον πρωκτό στην γαστρεντερική οδό όπου ωριμάζουν. Στο γεννητικό σύστημα φτάνουν μέσω του περινέου. Η μόλυνση της γυναικείας γεννητικής οδού είναι ασυνήθιστη και

συνηθέστερα παρουσιάζεται ως τυχαία εύρεση ωών σε τραχηλικά επιχρίσματα ή ως αιδοιοκολπίτιδα, σαλπινγίτιδα, πυελικό άλγος, πυελικές μάζες, ακανόνιστοι κύκλοι εμμηνορρυσίας, μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία [60].



Εικ. 15 Σε βιοψία ενδομητρίου ιστού πολλά ωά σχιστοσώματος (αριστερά). Κοκκιωματώδης φλεγμονή σε βιοψία πυελικού περιτοναίου με παρουσία ωών σχιστοσώματος (δεξιά).

Το τοξόπλασμα (*Toxoplasma Gondii*) προκαλεί μία μη ειδική φλεγμονώδη αντίδραση στο ενδομήτριο. Οι μικροοργανισμοί μπορούν να ανιχνευθούν με ανοσοφθορισμό. Αποσπασματικά δεδομένα εμπλέκουν αυτόν τον μικροοργανισμό, στο ενδομήτριο, ως αίτιο συγγενούς τοξοπλάσμωσης και καθ' ἑξιν αποβολών.

Επίσης, άλλα πρωτόζωα που μολύνουν το ανώτερο γεννητικό σύστημα και προκαλούν υπογονιμότητα είναι η τριχομονάδα (*Trichomonas vaginalis*), το τρυπανόσωμα Κρούζι (*Trypanosoma cruzi*), το τρυπανόσωμα Brucei (*Trypanosoma brucei*), η ιστολυτική αμοιβάδα (*Entamoeba histolytica*), το πλασμώδιο (*Plasmodium*) και η λεισμάνια (*leishmania*). Ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα ποσοστά πρωτοζωικών λοιμώξεων σε υπογόνιμους ασθενείς είναι υψηλότερα από τους υγιείς μάρτυρες. Μία συστηματική ανασκόπηση που έγινε το 2016 έδειξε ότι οι παρασιτικές λοιμώξεις μπορεί να είναι μια σημαντική αιτία υπογονιμότητας [61].

Στην τοξοπλάσμωση φάρμακα εκλογής είναι η σουλφαδιαζίνη ή οι τρισουλφαπυριμιδίνες. Η θεραπεία της οξείας πρωτοπαθούς τοξοπλάσμωσης της εγκυμοσύνης ελαττώνει σημαντικά τον κίνδυνο προσβολής του νεογνού. Η σπιραμυκίνη, όταν χορηγηθεί έγκαιρα στην έγκυο μητέρα, φαίνεται ότι προλαμβάνει τη μετάδοση της νόσου στο έμβρυο στο 60% των περιπτώσεων, δεν τροποποιεί όμως τη λοίμωξη στο έμβρυο, όταν αυτό έχει ήδη μολυνθεί. Άλλα αντιπαρασιτικά φάρμακα,

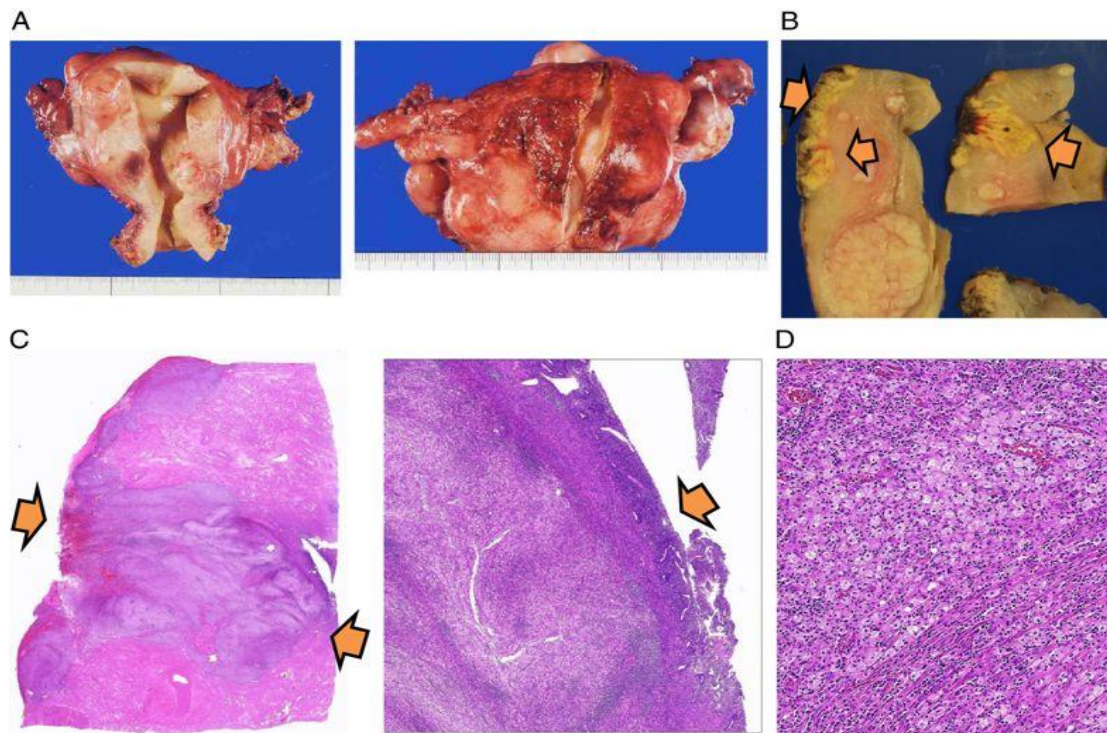
όπως η πραζικουαντέλη (σε περιστατικό σχιστοσωμίας μήτρας), δίδονται θεραπευτικά στις παρασιτικές λοιμώξεις [62].

1.2.4.10 Ξανθοκοκκιωματώδης φλεγμονή

Η ξανθοκοκκιωματώδης ή ιστοκυτταρική ενδομητρίτιδα είναι μία εξαιρετικά σπάνια φλεγμονώδης κατάσταση με μόλις πάνω από 20 περιπτώσεις να αναφέρονται στην αγγλική βιβλιογραφία. Η φλεγμονή ανευρίσκεται στο ενδομήτριο, αλλά μπορεί να επεκταθεί στο μυομήτριο και χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη συσσώρευση αφρώδων ιστοκυττάρων (Εικ.17). Αυτή η μορφή ενδομητρίτιδας εμφανίζεται συνήθως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μερικές από τις οποίες είχαν προηγουμένως ακτινοβοληθεί για ενδομητρικό ή τραχηλικό καρκίνωμα. Έχει συσχετιστεί με υπερπλασία του ενδομητρίου, ενδομητρικό καρκίνωμα ή τραχηλική στένωση. Απεικονιστικά μοιάζει σαν επιθετική κακοήθεια [63]. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει κολπική αιμόρροια, κολπική έκκριση, τραχηλική στένωση, πυόμητρα, άλγος υπογαστρίου και ψηλαφητή μάζα κατά την αμφίχειρη γυναικολογική εξέταση [64]. Έχει προταθεί ότι η βλάβη οφείλεται σε απόφραξη συνδεόμενη με αιματόμητρα, σε φλεγμονή, και ίσως σε μερικούς παράγοντες που σχετίζονται με την προκαλούμενη από ακτινοβολία νέκρωση όγκου, όπως είναι η δημιουργία ελεύθερων ριζών και η υπεροξειδωση λιπιδίων [65]. Μικροσκοπικά, η ξανθοκοκκιωματώδης φλεγμονή χαρακτηρίζεται από μεγάλο αριθμό ιστοκυττάρων με αφρώδες ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και διάφορο μεταβλητό αριθμό πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων.

Η ξανθοκοκκιωματώδης φλεγμονή της γυναικείας γεννητικής οδού είναι μια φλεγμονώδης νόσος, ο αιτιολογικός παράγοντας και η παθογένεια της οποίας δεν είναι ακόμη σαφής. Έχουν προταθεί πολλές θεωρίες, όπως η θεωρία της λοίμωξης, η ενδομητρίωση, η χρήση ενδομητρικής αντισυλληπτικής συσκευής (σπιράλ), ο μεταβολισμός των μακροφάγων και η λήψη αντιβιοτικών. Η επικρατούσα θεωρία είναι αυτή της λοίμωξης η οποία υποστηρίζεται από το ιστορικό κλινικής λοίμωξης με βακτήρια τα οποία μπορούν να αναπτυχθούν στην καλλιέργεια του προσβεβλημένου ιστού.

Η πρόγνωση διαφέρει ανά περίπτωση οπότε ορισμένες ασθενείς ανακάμπτουν μετά τη θεραπεία με αντιβιοτικά, ενώ κάποιες άλλες δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αντιβιοτικά. Ωστόσο αρκετά συχνά παρατηρείται μεγάλη ποσότητα ιστοκυττάρων που σχετίζονται με τον καρκίνο ειδικά μετά από χημειοθεραπεία [66].



Εικ. 16 Μακροσκοπική και μικροσκοπική απεικόνιση της ξανθοκοκκιωματώδους φλεγμονής

A. Εικόνα εκτομημένης μήτρας με ενδομήτριο ομαλό χωρίς παρουσία φλεγμονής.

B. Το οπίσθιο τμήμα του μυομητρίου καθώς και περιμήτριο παρουσιάζονται κιτρινωπά και με περιοχές νέκρωσης και αιμορραγίας.

C. Μικροσκοπικά η φλεγμονή κατέστρεψε το περιμήτριο, δείσδυσε βαθιά στο μυομήτριο αλλά δεν έφτασε στο ενδομήτριο .

D. Μικροσκοπική εικόνα της ξανθοκοκκιωματώδους φλεγμονής με αφρώδη ιστιοκύτταρα και ουδετερόφιλα που διεισδύουν στο μυομήτριο.

1.2.4.11 Γεροντική ενδομητρίτιδα

Εμφανίζεται μετά την εμμηνόπαυση, όταν η κολπική οξύτητα είναι χαμηλή και υπάρχει μικρή αντίσταση στις λοιμώξεις, συνήθως από τραχηλίτιδα και ανιούσα λοίμωξη με κολοβακτηρίδιο ή στρεπτόκοκκο. Εκδηλώνεται με πυοαιματηρή έκκριση, η οποία δεν παρατηρείται εάν έχει επέλθει απόφραξη του τραχηλικού στομίου. Στην περίπτωση αυτή προκαλείται βαθμιαία διόγκωση της μήτρας (πυόμητρα). Θεραπευτικώς διενεργείται διαστολή του τραχήλου, εισάγεται καθετήρας στην κοιλότητα της μήτρας για να διευκολυνθεί η παροχέτευση του πύου, και χορηγούνται αντιβιοτικά και οιστρογόνα [2].

1.2.4.12 Άλλες λοιμώξεις

Δύο σπάνιες μορφές ενδομητρίτιδας, πιθανά βακτηριακής αιτιολογίας, που παράγουν συγκεκριμένες μορφολογικές αλλαγές είναι η πνευμοπολυκυστική ενδομητρίτιδα και η μαλακοπλακία.

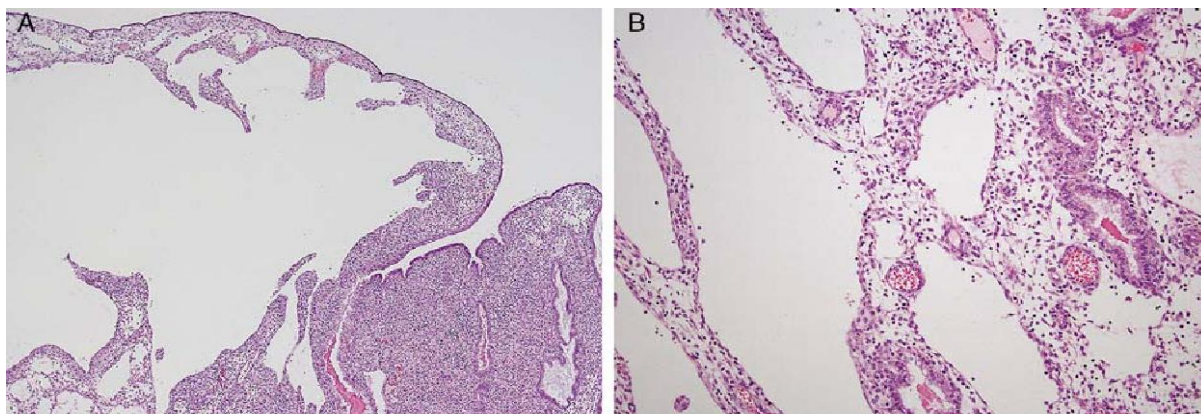
Η πνευμοπολυκυστική ενδομητρίτιδα είναι μια σπάνια καλοήθης κατάσταση που έχει αναφερθεί μόνο δύο φορές στη βιβλιογραφία και μόνο μία φορά ως απομονωμένο εύρημα (Εικ. 19). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων λεπτοτοιχωματικών κύστεων και κυστιδίων, επενδυμένων από αποπεπλατυσμένα κύτταρα (Εικ.20).

Περιστασιακά ανευρίσκονται πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα. Μία παρόμοια κατάσταση μπορεί να παρατηρηθεί στον κόλπο. Η νόσος στον κόλπο θεωρείται ότι οφείλεται σε μόλυνση από αιμόφιλο του κόλπου (*Haemophilus Vaginalis*) ή τριχομονάδα (*Trichomonas Vaginalis*) [8].



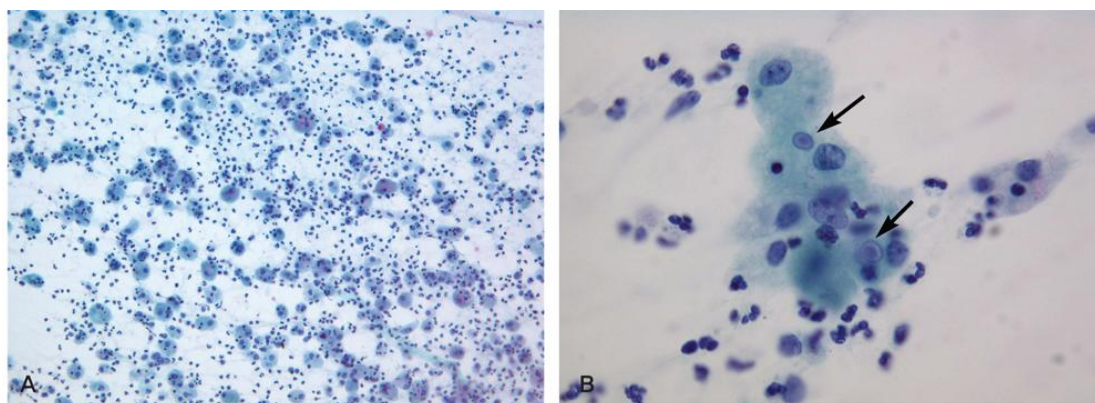
Εικ. 17 Μετά από υστερεκτομή και διατομή της μήτρας παρατηρούνται πολλαπλοί αυξημένοι κυστικοί χώροι στην επιφάνεια του ενδομητρίου.

Περιγράφηκε ένα περιστατικό πνευμοπολυκυστικής ενδομητρίτιδας σε ασθενή ηλικίας 43 ετών που υπεβλήθη σε υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπιγγεκτομή για θεραπεία ενός συμπτωματικού λειομώματος της μήτρας. Δεν εντοπίστηκαν παράγοντες προδιάθεσης για την πνευμοπολυκυστική ενδομητρίτιδα όπως ανοσολογική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, λοίμωξη της μήτρας ή ιστορικό προηγούμενης χειρουργικής επέμβασης. Ο αιτιολογικός παράγοντας της πνευμοπολυκυστικής ενδομητρίτιδας παραμένει άγνωστος [67,68].



Εικ. 18 Παρατηρείται πολυποειδής εκτόπιση του ενδομητρίου λόγω παρουσίας κύστεως (αριστερά). Το ενδομήτριο παρουσιάζει φυσιολογικές εκκριτικές εμφανίσεις. Οι κύστες επενδύονται με αποπεπτατισμένα κύτταρα (δεξιά). Δεν παρατηρείται εικόνα φλεγμονής.

Η μαλακοπλακία παρατηρείται συχνότερα στην ουροδόχο κύστη, ενώ το γεννητικό σύστημα προσβάλλεται σπάνια. Μαλακοπλακία στο γεννητικό σύστημα παρατηρείται σε διάφορες ηλικιακές ομάδες και μπορεί να παρουσιασθεί με κολπική αιμόρροια. Μακροσκοπικά, παρατηρούνται μαλακές, κιτρινωπές ή καστανόφαιες πλάκες και οζίδια [69]. Μικροσκοπικά, ανευρίσκονται ιστιοκύτταρα με ηωσινοφιλικό ή διαυγές κυτταρόπλασμα (κύτταρα Von Hanseman), τα οποία μιμούνται ξανθοκοκκιωματώδη ενδομητρίτιδα ή διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα (Εικ.21). Η διάγνωση της μαλακοπλακίας γίνεται με την ανεύρεση ενδοκυττάρων ή εξωκυττάρων ασβεστοποιημένων σφαιριδίων (σωμάτια Michaelis Gutman). Πιο συχνά σε αυτές τις αλλοιώσεις έχει απομονωθεί το κολοβακτηρίδιο, αλλά έχουν επίσης ανευρεθεί η Κλεμπσιέλλα (*Klebsiella*) και ο Πρωτέας (*Proteus spp*). Η αντιμετώπιση συνίσταται σε αντιβιοτική αγωγή και χειρουργική εκτομή, αλλά μπορεί να παρατηρηθούν υποτροπές [70].



Εικ. 19 Κολποτραχηλικό κυτταρολογικό επίχρισμα. Εμφανίζονται πολυάριθμα ιστιοκύτταρα (κύτταρα von Hanseman), πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα (αριστερά). Παρατηρούνται ενδοκυττάρια ασβεστοποιημένα σφαιρίδια (σωμάτια Michaelis-Gutman) που σημειώνονται με βέλη (δεξιά).

1.3 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

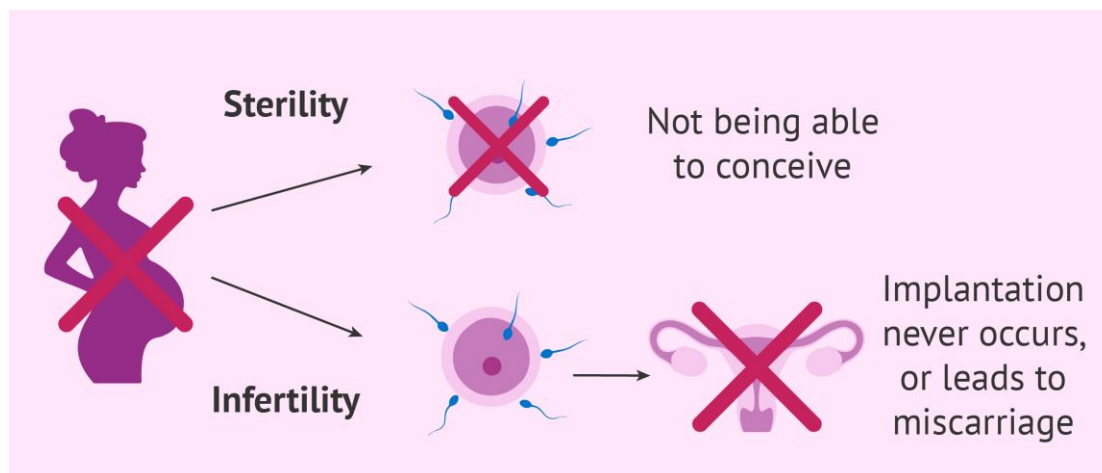
1.3.1 Ορισμός

Η υπογονιμότητα, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, είναι μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες επαφών χωρίς τη χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων.

Ένα ζευγάρι χωρίς προβλήματα υπογονιμότητας και ηλικίας 25 ετών με φυσιολογικές επαφές έχει περίπου 20% πιθανότητα για εγκυμοσύνη κατά μέσο όρο. Γενικά στα θηλαστικά η πιθανότητα κύησης μετά από επαφή είναι κατά πολύ υψηλότερη φτάνοντας περίπου το 80%.

Παγκοσμίως 1 στα 7 ζευγάρια παρουσιάζουν υπογονιμότητα και το 15% των ζευγαριών δεν επιτυγχάνουν εγκυμοσύνη μετά την πάροδο ενός έτους με συχνές επαφές χωρίς λήψη αντισυλληπτικών μεθόδων. Στην Ελλάδα υπάρχουν 300.000 ζευγάρια με ανεπιθύμητη ατεκνία και παγκοσμίως 50-80.000.000 ζευγάρια στα οποία προστίθενται κάθε χρόνο 2.000.000 νέα ζευγάρια.

Μετά την πάροδο του έτους μπορεί να αρχίσει και η διερεύνηση της υπογονιμότητας του ζευγαριού. Το διάστημα αυτό μπορεί να αυξηθεί σε μικρής ηλικίας ζευγάρια και να βραχυνθεί σε γυναίκες άνω των 35 ετών ή σε πολύ πιθανό αίτιο υπογονιμότητας, εφόσον προκύψει από το ιστορικό. Ο όρος «υπογονιμότητα», μετά τη διάγνωση του αιτίου, δηλώνει ότι αυτό το αίτιο δυσχεραίνει τη γονιμότητα χωρίς να την αποκλείει ενώ ο όρος «στείρωση» ή «στεριότητα» σημαίνει ότι το αίτιο αποκλείει τελείως τη γονιμότητα (Εικ.22) [11].



Εικ. 22 Διαφορά στεριότητας και υπογονιμότητας.

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Όταν δεν υπάρχει στο παρελθόν καμία εγκυμοσύνη ονομάζεται πρωτοπαθής, ενώ αν υπήρξε ιστορικό κύησης λέγεται δευτεροπαθής. Η πρωτοπαθής υπογονιμότητα καταλαμβάνει το 70% του συνόλου των περιστατικών υπογονιμότητας και η δευτεροπαθής το 30%.

Ο ανδρικός παράγοντας βρέθηκε να είναι υπεύθυνος για το 20-30% των περιπτώσεων υπογονιμότητας, αλλά συνεισφέρει στο 50% των περιπτώσεων συνολικά. Η δευτερογενής υπογονιμότητα είναι η πιο συνηθισμένη μορφή γυναικείας υπογονιμότητας σε όλο τον κόσμο, συχνά λόγω λοιμώξεων του αναπαραγωγικού συστήματος. Η μείωση γονιμότητας στις γυναίκες ξεκινά ήδη από την ηλικία των 25-30 ετών και η μέση ηλικία υπογονιμότητας είναι τα 40-41 έτη στους περισσότερους πληθυσμούς που μελετήθηκαν [72].

Η υπογονιμότητα χαρακτηρίζεται, πλέον, ως αναπηρία από τον ΠΟΥ γιατί οδηγεί σε εξασθένηση της φυσιολογικής λειτουργίας και επομένως η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη εμπίπτει στη σύμβαση για τα δικαιώματα των ατόμων με αναπηρία. Εκτιμάται ότι 34 εκατομμύρια γυναίκες, κυρίως από αναπτυσσόμενες χώρες, έχουν υπογονιμότητα που προήλθε από μακροχρόνια μητρική νοσηρότητα ως αποτέλεσμα μαιευτικών επιπλοκών και αποξέσεων. Η υπογονιμότητα στις γυναίκες έχει καταλάβει την 5η θέση στη λίστα με τις πιο σοβαρές παγκόσμιες αναπηρίες σε πληθυσμούς ηλικίας κάτω των 60 ετών [73].

1.3.2 Γυναικεία υπογονιμότητα

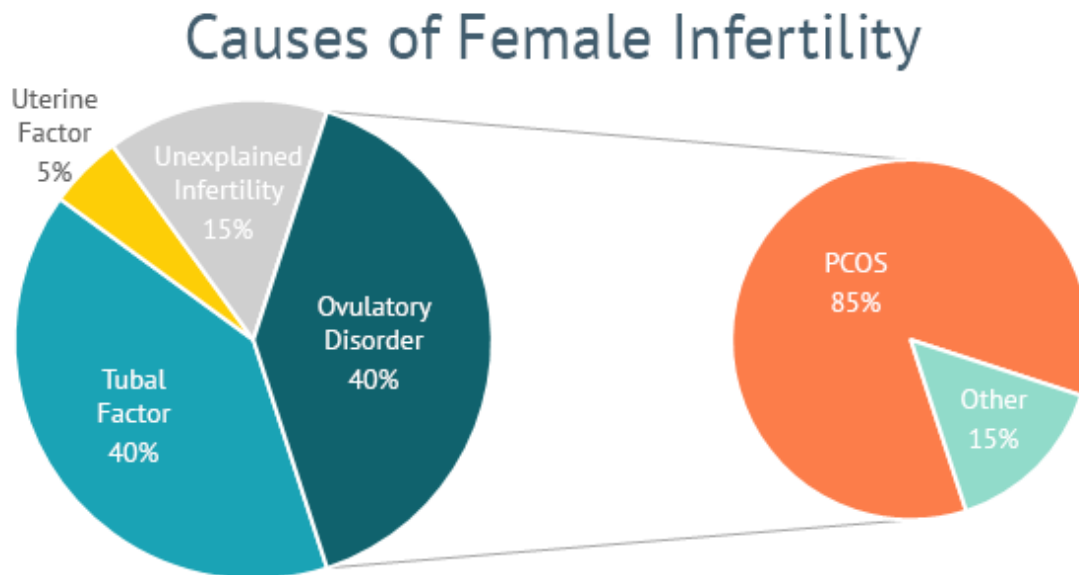
1.3.2.1 Αιτιολογία

Οι παράγοντες της γυναικείας υπογονιμότητας συμβάλλουν στο 50%, περίπου, όλων των περιπτώσεων υπογονιμότητας και από μόνη της η γυναικεία υπογονιμότητα καταλαμβάνει το 1/3 του συνόλου των περιπτώσεων υπογονιμότητας.

Σε αδρές γραμμές μπορεί να ταξινομηθεί σε διαταραχές της γεννητικής οδού χωρίς να υπάρχουν διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας και σε διαταραχές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες (και των ενδοκρινών αδένων που τον επηρεάζουν) που συνεπάγεται έλλειψη ωοθυλακιορρηξίας [11].

Οι πιο συνηθισμένες αιτίες της γυναικείας υπογονιμότητας περιλαμβάνουν διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας, σαλπιγγικό παράγοντα, περιτοναϊκό παράγοντα, ενδομητρικό παράγοντα, τραχηλικό παράγοντα, σπάνια κολπικό παράγοντα και μικροβιακό

παράγοντα (Εικ.23). Η ηλικία, επίσης, μπορεί να συμβάλει στην υπογονιμότητα καθώς η γονιμότητα τείνει να μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Μείωση στα ποσοστά κυήσεων παρατηρείται μετά τα 31 έτη και είναι πιο εκσεσημασμένη μετά τα 35 [74].



Εικ. 23 Αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας

1.3.2.1.1 Διαταραχές Ωοθυλακιορρηξίας

Η φυσιολογία της γυναικείας αναπαραγωγής είναι μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ νευροενδοκρινικής και ενδοκρινικής σηματοδότησης που επηρεάζει τον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες. Στο επίπεδο του υποθαλάμου, οι παλμοί της GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone-Εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών) ενεργοποιούν την απελευθέρωση από την υπόφυση των δύο γοναδοτροπινών, της FSH (follicle stimulating hormone -θυλακιοτρόπος ορμόνη) και της LH (Luteinizing hormone - ωχρινοτρόπος ορμόνη). Η FSH και η LH με τη σειρά τους δρουν στις ωοθήκες για να διεγείρουν την ανάπτυξη των ωοθυλακίων και να έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή οιστραδιόλης και μετά την ωοθυλακιορρηξία την παραγωγή προγεστερόνης. Η οιστραδιόλη, μαζί με την ινχιμπίνη Β των ωοθηκών, δρα κυρίως ως αρνητικό feedback στον υποθάλαμο που καταστέλλει την απελευθέρωση της FSH. Όταν η οιστραδιόλη φτάσει στο ανώτατο όριο συγκέντρωσης για διάρκεια τουλάχιστον 24-48 ώρες, παρέχει ένα θετικό feedback στον υποθάλαμο, που αυξάνει τη συχνότητα και μειώνει το πλάτος των παλμών της GnRH, ενεργοποιώντας έτσι την αυξημένη

απελευθέρωση της LH από την υπόφυση για την επικείμενη ωοθυλακιορρηξία (Εικ.24) [78].

Οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ευθύνονται για το 25% περίπου των περιπτώσεων υπογονιμότητας των ζευγαριών και μπορεί να εκδηλώνονται με διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου (αμηνόρροια, αραιομηνόρροια, μηνορραγία κ.λπ.). Μπορεί να οφείλονται σε ορμονική ανισσοροπία, όγκο ή κύστη, διατροφικές διαταραχές (βουλιμία, ανορεξία), αλκοόλ ή χρήση ναρκωτικών, προβλήματα του θυρεοειδούς αδένος, υπερβολικό βάρος, στρες, έντονη άσκηση που οδηγεί σε απώλεια σωματικού λίπους [79]. Πλήρης ή μερική ανωοθυλακιορρηξία μπορεί να προέλθει από οργανικά ή λειτουργικά αίτια.

Λειτουργικά είναι τα αίτια που δεν συνδέονται με οργανική βλάβη. Τα αίτια μπορεί να είναι συγγενή (ανεπάρκεια έκκρισης μόνο της FSH ή μόνο της LH, σύνδρομο Kallman) ή επίκτητα και μπορεί να αφορούν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες ή μόνο τις ωοθήκες. Η λειτουργία του άξονα επηρεάζεται επίσης από διαταραχές του θυρεοειδούς αδένος ή του φλοιού των επινεφριδίων, συστηματικές παθήσεις, φάρμακα, μεγάλη αύξηση ή απώλεια βάρους.

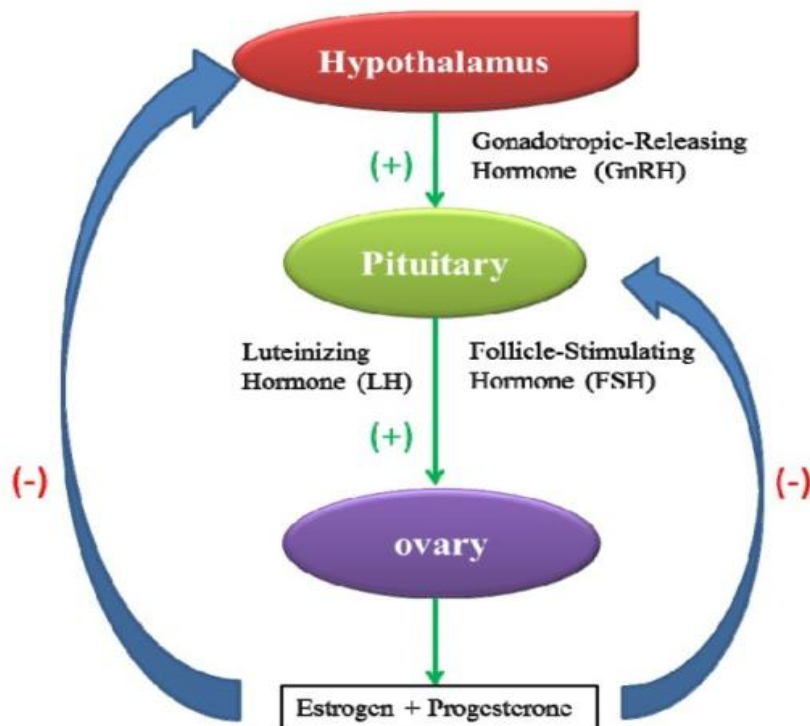
Στα οργανικά αίτια υπάγονται διάφορες χωροκατακτητικές εξεργασίες που αφορούν τον άξονα πριν τις ωοθήκες, όπως όγκος στην περιοχή της υπόφυσης ή σε γειτονικές περιοχές, νέκρωση της υπόφυσης (σύνδρομο Sheehan, φυματίωση, σύνδρομο κενού εφίππιου κ.λπ.) ή τις ωοθήκες (λειτουργικές κύστεις και καλοήθεις ή κακοήθεις όγκοι με μεγάλη βλάβη στον φυσιολογικό ωοθηκικό ιστό) [11].

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατατάσσει τις διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας σε τρεις ομάδες.

Στην ομάδα I οι διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας προκαλούνται από την αποτυχία της σωστής λειτουργίας του υποθαλάμου και της υπόφυσης. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει καταστάσεις όπως η υποθαλαμική αμηνόρροια και ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός. Συνήθως, οι γυναίκες εμφανίζουν αμηνόρροια (πρωτογενή ή δευτερογενή) που χαρακτηρίζεται από χαμηλές τιμές γοναδοτροπινών και ανεπάρκεια οιστρογόνων. Περίπου το 10% των γυναικών με διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ανήκουν στην ομάδα I.

Στην ομάδα II περιλαμβάνονται οι δυσλειτουργίες του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει καταστάσεις όπως σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και αμηνόρροια λόγω υπερπρολακτιναιμίας. Περίπου το 85% των γυναικών με διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ανήκουν στην ομάδα II.

Στην ομάδα III οι διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας προκαλούνται από την δυσλειτουργία των ίδιων των ωοθηκών. Περίπου το 5% των γυναικών με διαταραχές της ωοθυλακιορρηξίας ανήκουν στην ομάδα III [80].



Εικ. 24 Άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες

1.3.2.1.2 Κολπικός παράγοντας

Η συμμετοχή του κόλπου σε προβλήματα υπογονιμότητας είναι σπάνια. Ο κόλπος εξετάζεται για πιθανά διαφράγματα και ουλές. Η δυσπαρευνία λόγω ψυχολογικών αιτιών, κολπίτιδας ή ανατομικών αιτιών μπορεί να είναι το πιθανό αίτιο, όπως ήδη θα έχει προκύψει από το ιστορικό. Το πρόβλημα της δυσπαρευνίας αξιολογείται ιδιαίτερα αν αποτελεί συνοδό σύμπτωμα πυελικών συμφύσεων, ενδομητρίωσης, ινομυωμάτων και κολπίτιδας που πρέπει να αντιμετωπιστούν ανάλογα. Μπορεί, όμως, να οφείλεται και σε ανεπαρκή χρόνο για διέγερση.

1.3.2.1.3 Τραχηλικός παράγοντας

Η καλή ανατομική κατάσταση και λειτουργικότητα του τραχήλου είναι πολύ σημαντικές στην επιβίωση των σπερματοζωαρίων. Η τραχηλική βλέννη που ανταποκρίνεται καλά στα εκκρινόμενα οιστρογόνα και είναι άφθονη και διαυγής πριν από την ωοθυλακιορρηξία συντελεί τόσο στην αποθήκευση όσο και στη διέλευση των

σπερματοζωαρίων. Ορμονικά αίτια, μικροβιακοί παράγοντες, άτεχνες ή άσκοπες θεραπείες, ανατομικά, ανοσολογικά ή ορμονικά αίτια μπορεί να παίξουν σοβαρό ρόλο στη λειτουργία της βλέννης. Οι βαθιές κρυοπηξίες μπορεί να καταλήξουν σε καταστροφή του ενδοτραχηλικού επιθηλίου με συνέπεια προβλήματα στη σωστή παραγωγή βλέννης. Η κωνοειδής εκτομή του τραχήλου και οι βίαιες αποξέσεις μπορεί να καταλήξουν επίσης σε ανεπαρκή παραγωγή βλέννης.

Σπάνια αναπτύσσονται αντισπερματικά αντισώματα στην τραχηλική βλέννη προκαλώντας συγκολλήσεις και ακινητοποίηση των σπερματοζωαρίων. Οι συνεχείς επαφές χωρίς προφύλαξη μπορεί να εντείνουν το πρόβλημα ενώ η αποχή εκσπερμάτισης στον κόλπο (χρήση προφυλακτικού) έχει προταθεί ως μέσο ύφεσης των αντισωμάτων [11].

1.3.2.1.4 Ενδομητρικός παράγοντας

Η γονιμότητα εξαρτάται από την υποδεκτικότητα του ενδομητρίου που επηρεάζεται από ορμονικές μεταβολές και ανατομικές ανωμαλίες, καθώς και από την επίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μήτρα παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εγκυμοσύνης και μερικές φορές φλεγμονές, ινομυώματα, συγγενείς ανωμαλίες και συμφύσεις μπορούν να επιδράσουν στη γονιμότητα (Εικ.25).

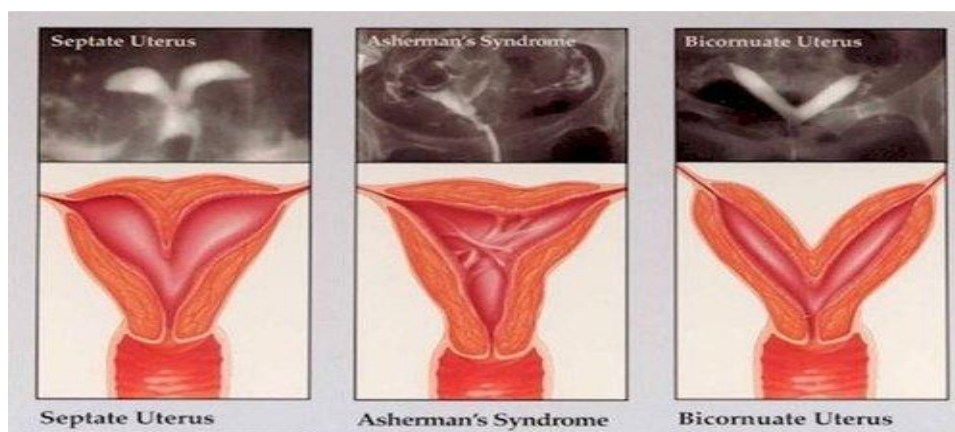
Η ενδομητρίτιδα είναι φλεγμονή του ενδομητρίου που μπορεί να συμβεί από ποικιλία βακτηριογόνων και μη οργανισμών. Παθογόνοι οργανισμοί που ενοχοποιούνται είναι αερόβια και αναερόβια μικρόβια, μυκόπλασμα, χλαμύδια, ιοί, τοξόπλασμα, παράσιτα και φυματίωση. Η χρόνια ενδομητρίτιδα μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο ενδομητρικό περιβάλλον, στους αδένες και στο στρώμα, με αποτέλεσμα την υπογονιμότητα. Η τοπική και συστηματική ανοσία μπορεί να επηρεαστεί σε μεγάλο βαθμό από τη μικροβιακή χλωρίδα. Πρόσφατες ανακαλύψεις του 16S rRNA στο ενδομήτριο και η ικανότητα ανίχνευσης μικροβίων χαμηλής βιομάζας τροφοδότησαν την ιδέα ότι η μήτρα μπορεί πράγματι να είναι ένα μη αποστειρωμένο περιβάλλον. Η μικροβιακή χλωρίδα της μήτρας μπορεί δυνητικά να τροποποιεί τα ανοσοκύτταρα που χρειάζονται για την εμφύτευση και να έχει επιπτώσεις στην μορφολογία των ιστών. Επίσης, μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία της μήτρας από παθογόνους παράγοντες [81].

Οι συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας εμφανίζονται σε ποσοστό 1-2%. Οι ανωμαλίες που παρατηρούνται στη διάπλαση της μήτρας είναι η υποπλασία, η απλασία, η μονόκερη, η δίδελφς, η δίκερη και η διθάλαμη μήτρα. Οι επιπλοκές που μπορεί να

προκαλέσουν είναι αυτόματες αποβολές, πρόωροι τοκετοί, ισχιακές προβολές, αποκόλληση πλακούντα και πολλές άλλες μαιευτικές ανωμαλίες.

Στην περίπτωση ύπαρξης ενδομητρικών συμφύσεων οι γυναίκες είναι ασυμπτωματικές και η διάγνωση γίνεται κατά την υστεροσκόπηση. Ο κυριότερος λόγος σχηματισμού των ενδομητρικών συμφύσεων είναι οι αποξέσεις της μήτρας (σύνδρομο Asherman). Σε προοπτική μελέτη του 2017 παρατηρήθηκε ότι η πιο σοβαρή κλινική εικόνα που προκαλούν οι ενδομητρικές συμφύσεις είναι, κυρίως, αμηνόρροια και υπογονιμότητα και είναι αποτέλεσμα καισαρικής τομής και ινομυωματεκτομής [82]. Είναι δυνατόν να προκαλέσουν, ακόμα, υπομηνόρροια, καθ' ἑξιν αποβολές και ανώμαλη πρόσφυση του πλακούντα. Η υπογονιμότητα, πιθανότατα, προκαλείται από εμπόδιση της διόδου του σπέρματος, απόφραξη των σαλπιγγικών στομιών ή αδυναμία εμφύτευσης της βλαστοκύστης.

Τα ινομυώματα εμφανίζονται στην αναπαραγωγική ηλικία, αυξάνονται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και συρρικνώνονται στην εμμηνόπαυση. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα ινομυώματα μπορούν να προκαλέσουν υπογονιμότητα είναι όταν αποφράσσουν τα μητρικά στόμια των σαλπίγγων ή όταν βρίσκονται στους πλατείς συνδέσμους της μήτρας όπου μπορεί να εμποδίζουν την σαλπιγγωοθηκική επικοινωνία. Κακή, επίσης, αιμάτωση και κυκλοφορία στη μήτρα μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα στην εμφύτευση. Τα ενδοτοιχωματικά ινομυώματα που είναι μεγαλύτερα από 4 cm αυξάνουν σημαντικά την αγγείωση του ενδομητρίου. Αυτή η αύξηση της ροής αίματος μπορεί να είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει το αποτέλεσμα της εξωσωματικής γονιμοποίησης [83]. Έχει αναφερθεί και κακή αντίδραση στις προσταγλανδίνες του σπέρματος με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η κινητικότητα των σπερματοζωαρίων. Λόγω αύξησης των ινομυωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει κίνδυνος αποβολής και αποκόλλησης πλακούντα λόγω συσπάσεων της μήτρας [1].

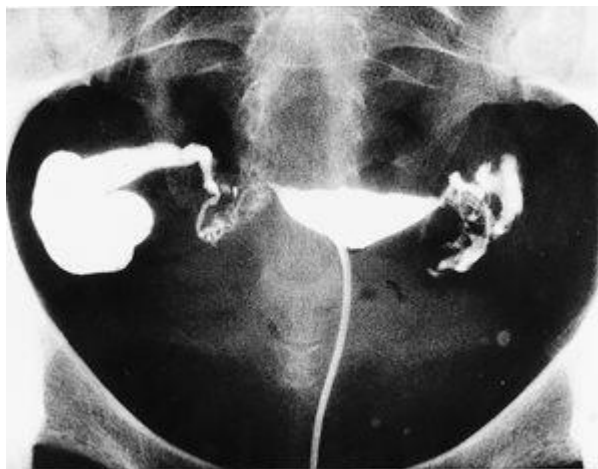


Εικ. 25 Μήτρα με διάφραγμα-Μήτρα με σύνδρομο Asherman-Δίκερως μήτρα.

1.3.2.1.5 Σαλπιγγικός Παράγοντας

Η υπογονιμότητα λόγω σαλπιγγικού παράγοντα συγκαταλέγεται μεταξύ των πιο κοινών αιτιών υπογονιμότητας και αντιπροσωπεύει το 30% της γυναικείας υπογονιμότητας στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής [84]. Στους πυελικούς παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεση συμπεριλαμβάνονται τα επακόλουθα της πυελικής φλεγμονής, η ενδομητρίωση και η μετεγχειρητική συμφυτική νόσος. Επίσης, μια κύρια πηγή της σαλπιγγικής νόσου είναι τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και ιδιαίτερα γονοκοκκικής και χλαμυδιακής αιτιολογίας.

Η σαλπιγγική παθολογία, που είναι δευτεροπαθής της πυελικής φλεγμονής, είναι ο πιο κοινός αιτιολογικός παράγοντας σαλπιγγικής στειρότητας. Το 15% των γυναικών με πυελική φλεγμονώδη νόσο θα αναπτύξουν σαλπιγγικό παράγοντα και ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων αυξάνεται και ο κίνδυνος υπογονιμότητας [85]. Η σημερινή αύξηση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων είχε ως αποτέλεσμα μια επιδημία οξέων σαλπιγγικών επεισοδίων (υδροσάλπιγγες) με συνέπεια την αύξηση των σαλπιγγικών αποφράξεων και εξωμητρίων κυήσεων (Εικ.26) [86].



Εικ. 26 Υστεροσαλπιγγογραφία με εικόνα υδροσάλπιγγας.

Οι πυελικές συμφύσεις και η απόφραξη των σαλπίγγων μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη γονιμότητα σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Οι εστίες ενδομητρίωσης μπορούν να δημιουργήσουν συμφύσεις και σχηματισμό ουλών, οι οποίες εάν προκαλέσουν παραμόρφωση της φυσιολογικής σχέσης μεταξύ της σάλπιγγας και της ωοθήκης, μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα μειωμένης γονιμότητας βάσει μηχανικών και μόνο παραγόντων.

Οι συμφύσεις αποτελούν το κύριο αίτιο παθολογίας των σαλπίγγων και μπορεί να είναι υμενώδεις χωρίς αγγεία ή παχιές αγγειοβριθείς ή σκληρές και ινώδεις. Ο μηχανισμός, με τον οποίο οι πυελικές συμφύσεις επηρεάζουν τη γονιμότητα, δεν είναι σαφής. Συμφύσεις σχηματίζονται στο 60% έως 80% των γυναικών μετά από μείζονες κοιλιακές χειρουργικές επεμβάσεις και μπορεί να παρεμβαίνουν στην κινητικότητα της σάλπιγγας ή να εμποδίζουν τη λήψη του ωαρίου περιβάλλοντας τις ωοθήκες [1].

1.3.2.1.6 Περιτοναϊκός παράγοντας

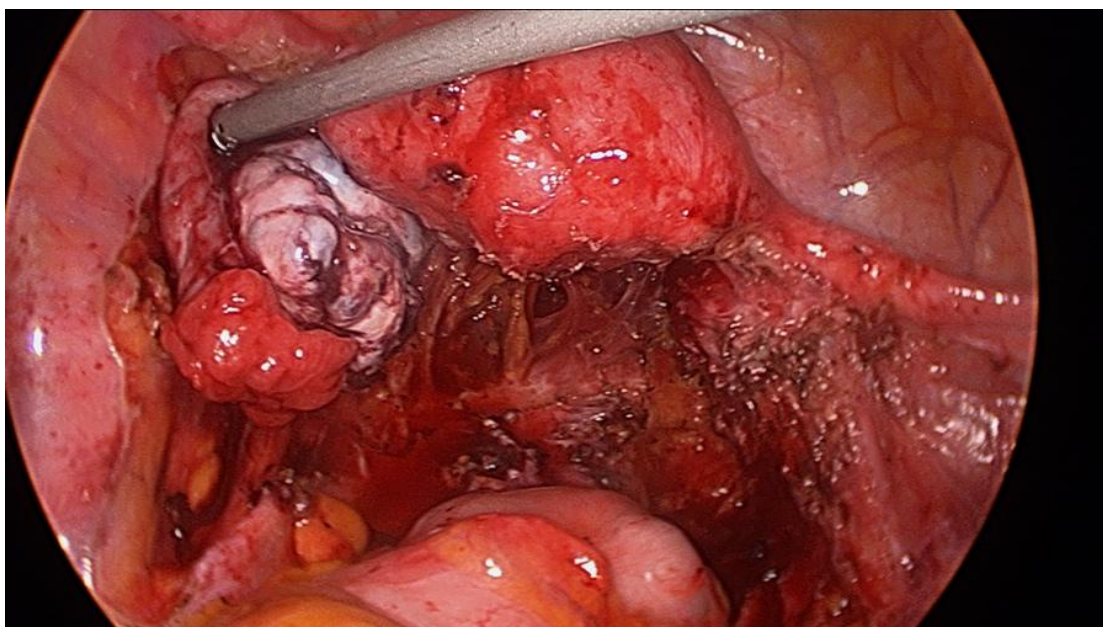
Ο παράγοντας αυτός περιλαμβάνει ασθένειες ή βλάβες που επηρεάζουν την κινητικότητα των σαλπίγγων, την ωοθυλακιορρηξία και τη μεταφορά του ωαρίου στη σάλπιγγα. Οι πιο κοινές από τις ασθένειες αυτές είναι η πυελική φλεγμονή, οι σαλπιγγοωοθηκικές συμφύσεις και η ενδομητρίωση.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η πυελική φλεγμονή είναι πολυμικροβιακής φύσης. Μακροπρόθεσμες συνέπειες της οξείας πυελικής φλεγμονής είναι η μειωμένη γονιμότητα, η εξωμήτρια εγκυμοσύνη, το χρόνιο πυελικό άλγος, η δυσπαρευνία και οι πυελικές συμφύσεις [87]. Η μειωμένη γονιμότητα μετά από πυελική φλεγμονή συνοδεύεται από ουλές στις σάλπιγγες ή απόφραξή τους.

Οι συμφύσεις μπορεί να είναι υμενώδεις χωρίς αγγεία ή παχιές και αγγειοβριθείς ή σκληρές και ινώδεις. Το τραύμα του περιτοναίου κατά τη διάρκεια της εγχείρησης είναι ένα από τα αίτια δημιουργίας συμφύσεων. Σε πολλές περιπτώσεις το αίτιο της στείρωσης είναι συμφύσεις μετά από ερευνητική λαπαροτομία, σηπτική αποβολή, τοποθέτηση ενδομήτριου σπειράματος, ρήξη εξωμήτριας κύησης, αφαίρεση κύστης ωοθήκης, ινομυωματεκτομή ή σφηνοειδή εκτομή των ωοθηκών. Οι συμφύσεις μπορεί να παρεμβαίνουν στην κινητικότητα της σάλπιγγας ή να εμποδίζουν τη λήψη του ωαρίου περιβάλλοντας τις ωοθήκες. Η χρήση της λαπαροσκοπικής χειρουργικής αντί της λαπαροτομίας αποτελεί ένα μέσο πρόληψης των πυελικών συμφύσεων. Σε μία μελέτη του 2018 βρέθηκε ότι υπογόνιμες γυναίκες που είχαν υποβληθεί σε ινομυωματεκτομή με λαπαροτομία είχαν 80.2% πιθανότητα για ανάπτυξη πυελικών συμφύσεων, κυρίως σε σάλπιγγες και μήτρα, σε σχέση με 20.3% της ομάδας ελέγχου που δεν είχε υποβληθεί σε προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στην πύελο [88].

Η ενδομητρίωση είναι γνωστό εδώ και πολλά έτη ότι σχετίζεται με την υπογονιμότητα. Το 6% των περιστατικών υπογονιμότητας έχουν σαν αιτία την ενδομητρίωση ενώ το 30-40% των περιστατικών ενδομητρίωσης εμφανίζουν υπογονιμότητα. Η αιτία της

ενδομητρίωσης δεν είναι γνωστή αν και θεωρείται πιθανή αιτία η παλινδρόμηση της εμμηνορυσίας προς της σάλπιγγες. Άλλες πιθανές αιτίες είναι οι γενετικοί παράγοντες, οι ανοσολογικοί, η ανισορροπία των οιστρογόνων και οι χειρουργικές επεμβάσεις στην κάτω κοιλία [89]. Οι εστίες ενδομητρίωσης μπορούν να προκαλέσουν συμφύσεις και σχηματισμό ουλών, οι οποίες εάν προκαλέσουν παραμόρφωση της φυσιολογικής σχέσης μεταξύ της σάλπιγγας και της ωθήκης, μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα μειωμένης γονιμότητας, βάσει μηχανικών και μόνο παραγόντων (Εικ.27) . Η διαταραχή της ωθυλακιογένεσης, ωθυλακιορρηξίας ή της ωχρινικής λειτουργίας μπορεί να επιδράσει έντονα στη γονιμότητα σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Περιτοναϊκοί παράγοντες ή κυτταρικά συστατικά μπορεί να έχουν κάποιο αιτιολογικό ρόλο στη μειωμένη γονιμότητα που συνδέεται με ενδομητρίωση. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι προσταγλανδίνες, παρακρινικές ορμόνες, πρωτεολυτικά ένζυμα, μονοκινάσες και αυτοάνοσοι παράγοντες, όπως αυτοαντισώματα, ενεργοποιημένα μακροφάγα και συμπλήρωμα. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να είναι εμβρυοτοξικοί και μπορούν να επηρεάσουν την ωθητική λειτουργία, τη λήψη του ωαρίου από τον κροσσό, την κινητικότητα ή επιβίωση του σπέρματος, την αλληλεπίδραση των γαμετών και τη σαλπιγγική μεταφορά.



Εικ. 27 Εικόνα ενδομητρίωσης λαπαροσκοπικά.

1.3.2.1.7 Μικροβιακός παράγοντας

Σημαντική και αποδεδειγμένη, πλέον, αιτία υπογονιμότητας είναι και ο μικροβιακός παράγοντας. Εμπλέκεται στους άλλους παράγοντες υπογονιμότητας όπως ο κολπικός, ο τραχηλικός, ο ενδομητρικός, ο σαλπιγγικός και ο περιτοναϊκός, αποτελώντας μια ιδιαίτερη αιτία υπογονιμότητας.

Οι μικροοργανισμοί που υπάρχουν στην ανθρώπινη ουρογεννητική οδό μπορεί να προκαλέσουν παθολογικές καταστάσεις, που οφείλονται σε φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, και να οδηγήσουν σε πλήρη απώλεια γονιμότητας. Οι λοιμώξεις της ουρογεννητικής οδού είναι υπεύθυνες για το 15% των περιστατικών υπογονιμότητας. Μεταβολικά προϊόντα που παράγουν οι μικροοργανισμοί ή η επαγωγή προ-φλεγμονωδών αποκρίσεων των κυττάρων του σώματος, έχουν ως αποτέλεσμα την άμεση βλάβη του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων, με αρνητική επίδραση στην αναπαραγωγή. Ένας άλλος μηχανισμός είναι ο έμμεσος αντίκτυπος των μικροοργανισμών στη γεννητική λειτουργία. Οι λοιμώξεις που προκαλούνται κυρίως από τα χλαμύδια του τραχώματος ή τη ναιϊστέρια της γονόρροιας αποτελούν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για μόνιμη βλάβη του αναπαραγωγικού συστήματος. Όσο αφορά τις άλλες σεξουαλικά μεταδιδόμενες διαταραχές, όπως λοιμώξεις που προκαλούνται από αιμόφιλο του κόλπου, μυκόπλασμα ή ουρεάπλάσμα, έχει αποδειχθεί η σύνδεσή τους με την υπογονιμότητα. [109].

Σε μελέτη που έγινε το 2018 σε υπογόνιμες γυναίκες από την Ταϊβάν αποδείχτηκε η σχέση μεταξύ γυναικείας υπογονιμότητας και γυναικείων γεννητικών λοιμώξεων και πυελικής φλεγμονώδους νόσου. Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 18.276 γυναίκες οι οποίες διαγνώστηκαν με υπογονιμότητα και 73.104 γυναίκες ως ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με την ανάλυση η πυελική φλεγμονώδης νόσος, που προέρχεται από μόλυνση και φλεγμονή, και περιλαμβάνει τις ωοθήκες, την σάλπιγγα, το περιτόναιο και τη φλεγμονή του τραχήλου, του κόλπου και του αιδοίου συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπογονιμότητας σε γυναίκες ηλικίας ≤ 40 ετών. Το ίδιο ίσχυε και για τις γυναίκες >40 ετών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη [75]. Στην πυελική φλεγμονώδη νόσο η μόλυνση εξαπλώνεται από τον κόλπο στον τράχηλο και στη συνέχεια στην ανώτερη γεννητική οδό, με τα δύο πιο συχνά εμπλεκόμενα παθογόνα να είναι τα χλαμύδια του τραχώματος και η ναιϊστέρια της γονόρροιας [76]. Άλλοι μικροοργανισμοί, όπως το μυκόπλασμα, το ουρεάπλάσμα και η τριχομονάδα, μπορούν επίσης να ευθύνονται για υπογονιμότητα [77].

Σε άλλη μελέτη που έγινε στο Τμήμα Μικροβιολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αρεταιείου από τον Ιανουάριο του 2012 έως το Δεκέμβριο του 2017 διερευνήθηκε η σχέση των λοιμώξεων της γεννητικής οδού με τα αποτελέσματα στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Συνολικά στη μελέτη συμπεριλήφθησαν ελληνίδες αναπαραγωγικής ηλικίας, από 22 έως 45 ετών, που υπεβλήθησαν σε εξέταση κολπικού και τραχηλικού υγρού στο πλαίσιο προγεννητικού ελέγχου. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες: η ομάδα Α αποτελούνταν από 111 υπογόνιμες γυναίκες που συμμετείχαν σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης και η ομάδα Β χρησιμοποιήθηκε σαν ομάδα ελέγχου και αποτελούνταν από 104 γόνιμες γυναίκες με τουλάχιστον ένα παιδί.

Από τις 111 γυναίκες που είχαν προγραμματιστεί για εξωσωματική γονιμοποίηση οι 32 σημείωσαν επιτυχία με επίτευξη εγκυμοσύνης και οι άλλες 79 απέτυχαν. Η ομάδα Α παρατηρήθηκε ότι είχε υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο από τη Β και αυξημένο επιπολασμό καπνίσματος. Στην ομάδα Α ήταν πιο διαδεδομένη η βακτηριακή κολπίτιδα και πιο συχνά ανευρίσκονταν πάνω από δύο μικρόβια στον κόλπο και στον τράχηλο αυτών των γυναικών σε σχέση με την ομάδα Β των γόνιμων γυναικών. Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη βρήκε να σχετίζονται βακτηριακή κολπίτιδα με υπογονιμότητα, κάπνισμα με δυσκολία επίτευξης εγκυμοσύνης και μυκοπλάσματα με αποτυχία στην εξωσωματική γονιμοποίηση [110].

1.3.2.2 Διερεύνηση

Η διερεύνηση της υπογονιμότητας ξεκινά με την λήψη ιστορικού. Αξιολογείται η συχνότητα των ελεύθερων επαφών, το διάστημα κατά το οποίο γίνονται και αν υπάρχουν δυσκολίες επίτευξης σεξουαλικής επαφής όπως δυσπαρευνία. Θα πρέπει να καταγραφεί το μαιευτικό ιστορικό, σε περίπτωση που υπάρχουν προηγούμενες κυήσεις και η έκβασή τους, και το γυναικολογικό ιστορικό. Πρέπει να καταγραφούν πιθανές πυελικές φλεγμονές, γυναικολογικές επεμβάσεις που μπορεί να είναι η αιτία ενδοσαλπιγγικών, ενδομητρικών ή ενδοπεριτοναϊκών συμφύσεων. Από το ιστορικό σαλπιγγίτιδας και τοποθέτησης ενδομητρικού σπειράματος μπορεί να πιθανολογηθεί η ύπαρξη του σαλπιγγικού παράγοντα ως αιτίου υπογονιμότητας. Επίσης, θα πρέπει να καταγραφούν χρόνιες παθήσεις όπως διαβήτης και επιληψία, λήψη φαρμάκων, το οικογενειακό ιστορικό για πιθανότητα υπογονιμότητας, διαβήτη και κακοήθειας. και ο τρόπος ζωής της ασθενούς (κάπνισμα, αλκοόλ, ναρκωτικά) [90].

Η φυσική εξέταση αξιολογεί τον δείκτη μάζας σώματος (BMI- Body Mass Index) και τη γενική εμφάνιση για σημεία ενδοκρινικής διαταραχής όπως τριχοφυΐας και ακμής. Η παχυσαρκία (πιθανόν στα πλαίσια του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών) ή η μεγάλη απώλεια βάρους λόγω εξαντλητικής δίαιτας ή πρωταθλητισμού μπορεί να ευθύνονται για «προσωρινή» υπογονιμότητα.

Ακολουθεί η γυναικολογική εξέταση με επισκόπηση του αιδοίου και του κόλπου, καλλιέργεια κολπικού και ενδοτραχηλικού επιχρίσματος και υπερηχογράφημα μήτρας-ωοθηκών.

Ο ορμονικός έλεγχος τη 2-3^η ημέρα του κύκλου για μέτρηση FSH, LH, E2, PRL, TSH θα δώσει απαντήσεις για το ορμονικό προφίλ της ασθενούς και για την αποθήκη ωαρίων. Σε γυναίκες κοντά στην ηλικία των 40 ετών γίνεται και έλεγχος για υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, αντιμυλλέριο ορμόνη (AMH) για την ωοθηκική αποθήκη και μαστογραφία. Στο πλαίσιο του εργαστηριακού ελέγχου γίνεται αιμοληψία για γενική αίματος, για αντισώματα έναντι του ιού της ερυθράς, για τοξόπλασμα και κυτταρομεγαλοϊό, ηπατίτιδα B και C, σύφιλη και HIV.

Η παρακολούθηση της ωοθυλακιορρηξίας γίνεται για να εκτιμηθεί κατά πόσο το ωοθυλάκιο αναπτύσσεται φυσιολογικά, και ακολούθως εάν το σχηματιζόμενο ωχρό σωματίο έχει φυσιολογική λειτουργία. Η παρακολούθηση γίνεται με το διακολπικό υπερηχογράφημα και με τη μέτρηση της προγεστερόνης την 21^η ημέρα του κύκλου η οποία αναμένεται >5 ng/ml στη μέση της ωχρινικής φάσης (σε κύκλο 28 ημερών). Από το 1950 χρησιμοποιούνται τα κριτήρια του Noyes, βάσει των οποίων καθορίζεται από την ιστολογική εξέταση η ακριβής μέρα του εκκριτικού ενδομητρίου. Η παρουσία εκκριτικού ενδομητρίου βεβαιώνει την ωχρινοποίηση του ωοθυλακίου. Άλλες μέθοδοι είναι η παρακολούθηση από την ίδια την γυναίκα των συμπτωμάτων ωοθυλακιορρηξίας (πόνος στην κοιλιά, καφεοειδής αιμόρροια), η χρήση «κιτ» το οποίο διατίθεται στα φαρμακεία και υπολογίζει την αύξηση των επιπέδων της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) στα ούρα λίγο πριν την ωοθυλακιορρηξία και η μέτρηση της βασικής θερμοκρασίας του σώματος που αυξάνει κατά μισό βαθμό κοντά στη ωοθυλακιορρηξία. Αυτές οι μέθοδοι δεν είναι τόσο αξιόπιστες, όπως ο υπερηχογραφικός έλεγχος, γιατί τα συμπτώματα της ωοθυλακιορρηξίας μπορεί να μην είναι αντιληπτά σε κάποιες γυναίκες, η αύξηση της ωχρινοτρόπου ορμόνης να μην επηρεάσει το κιτ και η θερμοκρασία να έχει αυξηθεί από άλλους παράγοντες [91].

Ο έλεγχος για τη διαβατότητα των σαλπίγγων βασίζεται στην απεικόνιση της αρχιτεκτονικής τους χωρίς όμως να μπορεί να αξιολογηθεί η λειτουργία τους in vivo

όπως είναι, για παράδειγμα, η δραστηριότητα των σαλπιγγικών μυών και των κροσσών του επιθηλίου. Οι διαθέσιμες εξετάσεις για τον έλεγχο των σαλπίγγων είναι η υστεροσαλπιγγογραφία, η λαπαροσκόπηση με χρήση χρωστικής ουσίας και η υπερηχο-σαλπιγγογραφία.

Στην υστεροσαλπιγγογραφία εισάγεται ραδιοσκιερό υγρό μέσω του τραχήλου της μήτρας, μετά το τέλος της περιόδου κατά το πρώτο μισό του κύκλου για αποφυγή πιθανότητας εγκυμοσύνης. Η ενδομητρική κοιλότητα και οι σάλπιγγες απεικονίζονται με τη χρήση ακτίνων Χ και έτσι αξιολογούνται πιθανές περικωδωνικές συμφύσεις, η διαβατότητα των σαλπίγγων και η ύπαρξη πολυπόδων, υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων και ενδομητρικών συμφύσεων.

Η λαπαροσκόπηση με χρήση χρωστικής ουσίας είναι επεμβατική μέθοδος και απαιτεί γενική αναισθησία. Θεωρείται μια πλήρης μέθοδος ελέγχου της διαβατότητας των σαλπίγγων, αλλά και απεικόνισης του εσωτερικού της κοιλιάς για τη διάγνωση κάθε άλλης παθολογίας που σχετίζεται με την υπογονιμότητα (όπως ενδομητρίωση). Σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι επιτρέπει ακόμα και τη θεραπεία την ίδια στιγμή που γίνεται η διάγνωση.

Η υπερηχο-σαλπιγγογραφία αποτελεί τη νεότερη μέθοδο ελέγχου των σαλπίγγων και συνδυάζει την αποτελεσματικότητα με την απλότητα και την ασφάλεια. Γίνεται έγχυση ειδικής σκιαγραφικής ουσίας στην κοιλότητα της μήτρας και στις σάλπιγγες και με τη χρήση υπερήχων γίνεται η διάγνωση της διαβατότητας των σαλπίγγων. Λειτουργεί με τον ίδιο τρόπο με την κλασική σαλπιγγογραφία, χωρίς όμως να υπάρχει το πρόβλημα της ακτινοβολίας των ωοθηκών. Είναι λιγότερο επώδυνη από την κλασική σαλπιγγογραφία και γίνεται σε επίπεδο γυναικολογικού ιατρείου.

Ο έλεγχος της ανατομίας της μήτρας γίνεται με τη χρήση υπερήχου, με την υστεροσκόπηση, με την υδρο-υπερηχογραφία (υστεροσονογραφία) τη μαγνητική τομογραφία (MRI) καθώς και με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση των σαλπίγγων.

Το διακολπικό γυναικολογικό υπερηχογράφημα των έσω γεννητικών οργάνων προσφέρει μία άμεση και ανώδυνη απεικόνιση της μήτρας. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούμε μία πιο ευαίσθητη μορφή υπερήχου, τον 3D (τρισεπίπεδο) γυναικολογικό υπέρηχο που επιτρέπει τη διάγνωση με μεγάλη ακρίβεια συγγενών ανωμαλιών της μήτρας και έχει πρακτικά αντικαταστήσει την μαγνητική τομογραφία.

Η υστεροσκόπηση είναι μια απλή εξέταση κατά την οποία εισάγεται μία κάμερα στην ενδομήτρια κοιλότητα μέσω του τραχήλου της μήτρας, ενώ η γυναίκα βρίσκεται υπό την

επήρεια μέθης, αν γίνεται για επεμβατικούς σκοπούς, ή σε επίπεδο ιατρού χωρίς νάρκωση αν γίνεται για διαγνωστικούς σκοπούς. Με τη χρήση κατάλληλης φωτεινής πηγής, έχουμε τη δυνατότητα παρακολούθησης του εσωτερικού της μήτρας σε μία οθόνη.

Η υδρο-υπερηχογραφία αποτελεί μία νεότερη απεικονιστική μέθοδο που συνδυάζει τον κλασικό γυναικολογικό υπέρηχο (ή και τον τρισδιάστατο υπέρηχο) με τη χρήση ύδατος (για την ακρίβεια φυσιολογικού ορού) μέσα στη μήτρα. Κατά την εξέταση αυτή, ο φυσιολογικός ορός βοηθά στο να δούμε καθαρά το εσωτερικό της μήτρας και να διαγνώσουμε αν υπάρχει πολύποδας, προβάλλον υποβλεννογόνιο ινομύωμα και συμφύσεις [90].

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) θεωρείται η απεικονιστική μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση των ανωμαλιών διάπλασης της μήτρας με ευαισθησία που αγγίζει το 100%. Η διερεύνηση των υπερηχογραφικά αδιευκρίνιστων βλαβών έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση των χειρουργικών επεμβάσεων, την καλύτερη ταξινόμηση των ασθενών και την ελάττωση του συνολικού κόστους παροχής υγείας. Η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας χωρίς σκιαγραφικό υλικό είναι παρόμοια με εκείνη των υπερήχων και της αξονικής τομογραφίας. Αλλά η προσθήκη γαδολινίου αυξάνει τα ποσοστά ανίχνευσης τόσο των καλοήθων όσο και των κακοήθων βλαβών [92].

Πιο εξεζητημένες εξετάσεις στο πλαίσιο της διερεύνησης της υπογονιμότητας είναι ο καρυότυπος περιφερικού αίματος, η προμετάλλαξη του εύθραυστου X χρωμοσώματος (FMR1 premutation), έλεγχος για θρομβοφιλία και ο υποδοχέας της FSH (FSH Receptor) και της LH (LH Receptor) [93].

1.3.2.3 Θεραπεία

Ανάλογα με τα αποτελέσματα του βασικού ελέγχου θα κατευθυνθεί η γυναίκα σε αντιμετώπιση χειρουργική ή φαρμακευτική του εκάστοτε προβλήματος. Έπειτα θα ακολουθήσουν είτε προσπάθειες για φυσική σύλληψη είτε θεραπευτικές λύσεις της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Στις διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας που οφείλονται στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών προτείνεται χορήγηση μετφορμίνης, απώλεια βάρους, άσκηση και πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας σε περίπτωση που οι κύκλοι είναι ανωοθυλακιορρηκτικοί. Μπορεί να ακολουθήσει και σπερματέγχυση. Τα οργανικά αίτια, όπως όγκοι υποφύσεως, πρέπει να αντιμετωπιστούν χειρουργικά και φαρμακευτικά. Οι διαταραχές που δημιουργούνται

από μείωση του αριθμού ωοθυλακίων λόγω πρώιμης ωοθηκικής ανεπάρκειας αντιμετωπίζονται με λήψη ωαρίων και εξωσωματική γονιμοποίηση.

Στον κολπικό παράγοντα θα πρέπει να αντιμετωπιστεί το αίτιο που προκαλεί τη δυσπαρευνία είτε είναι οργανικό είτε ψυχολογικό. Σε δυσκολία άρσης των αιτιών μπορεί να επιχειρηθεί μια σπερματέγχυση.

Στον τραχηλικό παράγοντα δίδεται θεραπεία σε περιστατικά τραχηλίτιδας. Η ενδομητρική σπερματέγχυση για παράκαμψη του φραγμού της τραχηλικής βλέννης θα μπορούσε να λύσει το πρόβλημα της επιβίωσης των σπερματοζωαρίων και τη δυσκολία εισόδου τους στην μήτρα.

Οι παράγοντες υπογονιμότητας που προέρχονται από την μήτρα έχουν σαν θεραπευτική αντιμετώπιση τη λύση των ενδομητρικών συμφύσεων, την αφαίρεση των ινομυωμάτων και των ενδομητρικών πολυπόδων καθώς και τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής σε περιπτώσεις ενδομητρίτιδας. Σε μη αποκατάσταση της ενδομητρικής κοιλότητας ή σε μη αναστρέψιμη καταστροφή του ενδομητρίου συνιστάται δανεική μήτρα.

Η ενδομητρίωση, η οποία αποτελεί σαλπιγγικό και περιτοναϊκό παράγοντα, αντιμετωπίζεται χειρουργικά ή φαρμακευτικά ή και με τους δύο τρόπους με πιθανότητα υποτροπής της νόσου >40% τα πρώτα χρόνια μετά τη θεραπεία. Χειρουργικά η επιλογή της λαπαροτομίας ή της λαπαροσκοπησης, που γίνεται συχνότερα για αποφυγή δημιουργίας συμφύσεων, εξαρτάται από τη βαρύτητα της ενδομητρίωσης. Η εξαίρεση των σοκολατοειδών κύστεων από την ωοθήκη πρέπει να γίνεται με προσεκτικούς χειρισμούς για να αποφευχθεί η ρήξη τους στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η καταστροφή των εστιών μπορεί να γίνει με laser ή με ηλεκτροκαυτηρίαση και η λύση των συμφύσεων πρέπει να προκαλεί τη μικρότερη δυνατή βλάβη.

Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνονται τα αντισυλληπτικά δισκία, για τις γυναίκες που δεν θέλουν να τεκνοποιήσουν, που προσφέρουν ένα ρυθμισμένο και χαμηλής δόσης συνδυασμό οιστρογόνων και προγεστερόνης και εμποδίζουν την ωοθυλακιόρρηξη. Επειδή τα αντισυλληπτικά προκαλούν μείωση της ποσότητας του αίματος της περιόδου οδηγούν σε μείωση του πόνου που προκύπτει από τις εστίες της ενδομητρίωσης λόγω έκτοπης εκροής αίματος. Με τα αντισυλληπτικά δισκία η μικρού βαθμού ενδομητρίωση μπορεί να παραμείνει μικρή και σταθερή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το κόστος τους είναι μικρό και οι παρενέργειες ελάχιστες στις περισσότερες γυναίκες.

Η προγεστερόνη συνήθως χορηγείται σε μορφή παρατεταμένης δράσης. Η προγεστερόνη μπορεί, όπως και τα αντισυλληπτικά, να αναστείλει την ωοθυλακιορρηξία και να μειώσει το επίπεδο των κυκλοφορούντων οιστρογόνων. Είναι ένα σχετικά φθινό φάρμακο. Οι παρενέργειες της προγεστερόνης περιλαμβάνουν αύξηση βάρους, μετεωρισμό και ακανόνιστες αιμορραγίες. Κατά τη γνώμη των ειδικών, η προγεστερόνη δεν πρέπει να αποτελεί θεραπεία εκλογής σε γυναίκες που δεν έχουν γεννήσει.

Τα GnRH ανάλογα είναι φάρμακα τα οποία σταματούν τελείως την εμμηνορρυσία, την ορμονική παραγωγή και την ωοθυλακιορρηξία. Τα αποτελέσματα είναι όμοια με της εμμηνόπαυσης, με μερικές διαφορές στις ορμόνες FSH και LH. Τα φάρμακα αυτά είναι πολύ δραστικά στη μείωση της δραστηριότητας των ενδομητριοειδών εστιών αλλά προκαλούν επίσης σημαντικές παρενέργειες, όπως εξάψεις, πονοκεφάλους, διαταραχές του ύπνου, ξηρότητα του κόλπου, μείωση της libido, μελαγχολική διάθεση, οστεοπόρωση και αύξηση βάρους [94].

Σε ύπαρξη περικωδωνικών και περιωθητικών συμφύσεων, η επιτυχία της χειρουργικής επέμβασης (συμφυσιόλυση), πέρα από τους κατάλληλους χειρισμούς, εξαρτάται και από το είδος των συμφύσεων, με μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας σε χαλαρές λεπτές συμφύσεις και μικρότερη σε σκληρές, παχιές και αγγειοβριθείς συμφύσεις ή σε πολύ μεγάλη έκταση των συμφύσεων. Οι πολύ εκτεταμένες περικωδωνικές συμφύσεις μειώνουν επίσης την πιθανότητα επιτυχίας της κωδωνοπλαστικής σε φίμωση της σάλπιγγας. Σε υδροσάλπιγγα, θα μπορούσε να επιχειρηθεί η διάνοιξη των κωδωνικών στομιών και η δημιουργία τεχνητών κροσσών (σαλπιγγονεοστομία). Σε περίπτωση που επιχειρηθεί εξωσωματική γονιμοποίηση, η υδροσάλπιγγα θεωρείται ότι ασκεί τοξική δράση στην καλή έκβαση της κύησης και προτείνεται η προηγούμενη αφαίρεσή της. Η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει αντικαταστήσει σε μεγάλο βαθμό τις χειρουργικές επεμβάσεις και είναι μονόδρομος σε αποτυχία της χειρουργικής αποκατάστασης.

Στην πυελική φλεγμονή και στη σαλπιγγίτιδα χορηγείται πάντα αντιβιοτική αγωγή και έπειτα γίνονται χειρουργικοί χειρισμοί εάν αυτοί κρίνονται αναγκαίοι.

1.3.3 Ανδρική υπογονιμότητα

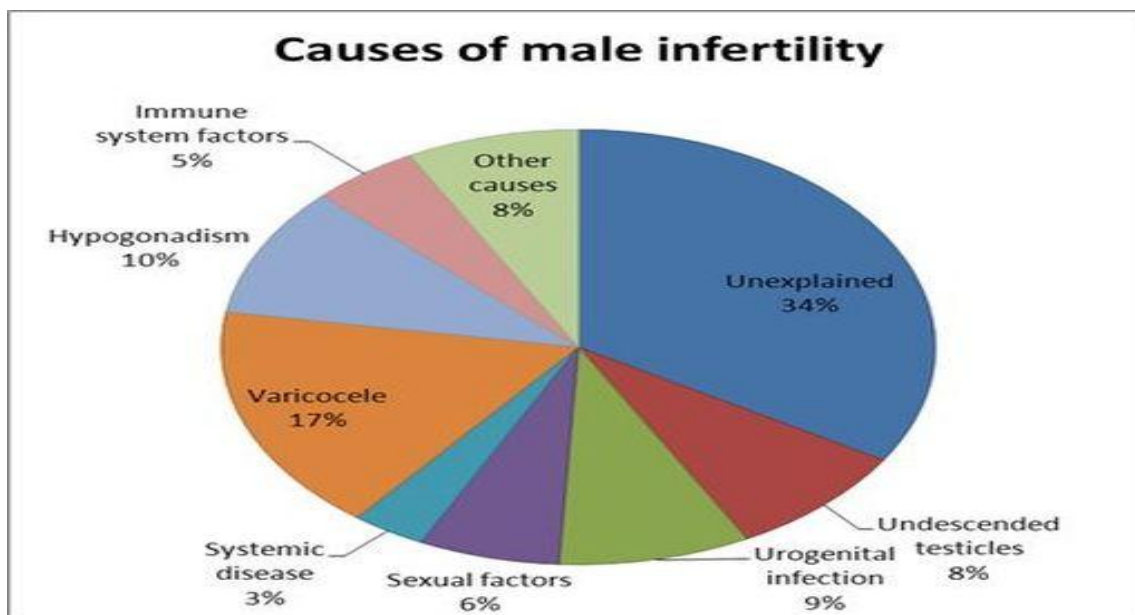
1.3.3.1 Αιτιολογία

Η υπογονιμότητα, αν και συνήθως θεωρείται γυναικείο πρόβλημα, τυπικά είναι πολυπαραγοντικό πρόβλημα στο οποίο εμπλέκεται το υπογόνιμο ζευγάρι από κοινού. Περίπου το 40% των περιπτώσεων αφορούν γυναικείο παράγοντα υπογονιμότητας, το 30% ανδρικό και ένα 20% συνδυασμό και των δύο. Ένα 10-15% των περιπτώσεων κατατάσσονται στην ανεξήγητη υπογονιμότητα. Επομένως, στο 50% των υπογόνιμων ζευγαριών εμπλέκεται ανδρικός παράγοντας [95].

Η ανδρική υπογονιμότητα μπορεί να οφείλεται σε ανατομικές, ενδοκρινικές ή γενετικές ανωμαλίες, συστηματικές ή νευρολογικές ασθένειες, λοιμώξεις, τραύματα, ιατρογενείς βλάβες και ανάπτυξη αντισπερματικών αντισωμάτων (Εικ.28). Επίσης, ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην γονιμότητα των ανδρών [96]. Οι ενδοκρινικές ανωμαλίες αφορούν, κυρίως, τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-όρχεις και μπορεί να είναι συγγενείς όπως το σύνδρομο Kallman ή επίκτητες από τραύματα, όγκους κ.λπ. Επίσης, η υπερπρολακτιναιμία περιλαμβάνεται στις ενδοκρινικές διαταραχές και τα υψηλά επίπεδα θυλακιοτρόπου ορμόνης στο αίμα. Οι αυξημένες τιμές δείχνουν σοβαρή βλάβη των όρχεων ενώ οι φυσιολογικές τιμές, στην περίπτωση διαπιστωμένης ανδρικής υπογονιμότητας, μπορεί να σημαίνουν αποφρακτική βλάβη. Η συγγενής στειρότητα μπορεί να οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις και ποσοτικές ή δομικές ανωμαλίες των φυλετικών ή αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι το σύνδρομο Klinefelter (με υπεράριθμο X χρωμόσωμα XXY) και το σύνδρομο Down. Επίσης, μικροελλείψεις στο Y χρωμόσωμα και ειδικά στην περιοχή AZF μπορούν να προκαλέσουν ολιγοσπερμία ή αζωοσπερμία.

Άλλα αίτια ανδρικής υπογονιμότητας περιλαμβάνουν: διαταραχές της εκσπερμάτισης (προβλήματα στύσης, παλίνδρομη εκσπερμάτιση) ή διαταραχές της εναπόθεσης του σπέρματος (επισπιδίας, υποσπιδίας), ανώμαλη λειτουργία των όρχεων ποικίλης αιτιολογίας (χρωμοσωμικές ανωμαλίες, κρυπορχία που δεν χειρουργήθηκε μέχρι το 5^ο έτος ζωής, κισσοκήλη, συστροφή όρχεων, φάρμακα, ακτινοβολία), παθολογική λειτουργία των παραγεννητικών αδένων (προστάτη, σπερματοδόχων κύστεων, επιδιδυμίδων λόγω φλεγμονής), απόφραξη της εκφορητικής γεννητικής οδού (συγγενής ή επίκτητη) και ύπαρξη αντισωμάτων στο πλάσμα του άνδρα εναντίον των αντιγόνων

των ίδιων του των σπερματοζωαρίων (με αποτέλεσμα συγκόλληση και ακινητοποίησή τους) [11].



Εικ.28 Αίτια ανδρικής υπογονιμότητας.

1.3.3.2 Διερεύνηση

Η διερεύνηση της υπογονιμότητας στον άνδρα περιλαμβάνει λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση, ενδοκρινική αξιολόγηση και ανάλυση σπέρματος [96]. Θα πρέπει να ερωτηθεί ο υπογόνιμος άνδρας για φλεγμονές κατά το παρελθόν (προστατίτιδα, επιδιδυμίτιδα), για παθήσεις, για εμπύρετη κατάσταση κατά το τελευταίο τρίμηνο που να ξεπερνούσε τους 39° C, για λήψη φαρμακευτικών ουσιών ή αναισθησίας κατά το τελευταίο τρίμηνο, για επεμβάσεις στο ουρογεννητικό σύστημα, για τραυματισμούς στους όρχεις, για κάπνισμα, λήψη αλκοόλ, για έναρξη εφηβείας νωρίς ή αργά, για έκθεση σε τοξικούς παράγοντες (μόλυβδος, κάδμιο, υδράργυρος, οξείδιο του αιθυλενίου, βινυλοχλωρίδιο, ραδιενέργεια, ακτίνες X), υψηλές θερμοκρασίες στους όρχεις (αυτοκινητιστές), επέμβαση κήλης, κρυπορχία, παρωτίτιδα, Diethylstilbestrol (DES) μη στεροειδές οιστρογόνο κατά την εγκυμοσύνη (1940-1971).

Η βασικότερη εξέταση με την οποία πρέπει να αρχίζει η διερεύνηση του άνδρα είναι η εξέταση του σπέρματος. Αυτή, σε αντίθεση με τον απαραίτητο έλεγχο της γυναίκας, είναι απλούστατη στην εκτέλεση. Το σπέρμα πρέπει να λαμβάνεται με αυνανισμό, συνήθως μετά από 3 με 4 ημέρες αποχής από εκσπερμάτιση [11].

Κατά την εξέταση του σπερμοδιαγράμματος καταγράφονται οι μακροσκοπικές και μικροσκοπικές παράμετροι. Μακροσκοπικά καταγράφονται η ρευστοποίηση, το ιξώδες, η όψη, η οσμή, ο όγκος και το pH. Μικροσκοπικά καταγράφονται αριθμός (συγκέντρωση και ολικός αριθμός), μορφολογία, κινητικότητα σπερματοζωαρίων, ζωτικότητα σπερματοζωαρίων, συγκολλήσεις, συσσωματώματα, παρουσία λευκοκυττάρων, παρουσία άωρων σπερματοζωαρίων (Εικ.29). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό υγείας η τελευταία έκδοση των κριτηρίων για ένα φυσιολογικό σπέρμα έγινε το 2010. Σε σχέση με την προηγούμενη έκδοση του 1999 τα κριτήρια είναι λιγότερο αυστηρά δηλαδή οι τιμές είναι χαμηλότερες. Αυτό σημαίνει ότι ένας άνδρας που παλαιότερα θεωρούνταν υπογόνιμος σήμερα θεωρείται φυσιολογικός. Στην τελευταία έκδοση του 2010 χρησιμοποιήθηκε διαφορετική μεθοδολογία στην επεξεργασία των δεδομένων με σκοπό την εξαγωγή στατιστικών αποτελεσμάτων. Στην μελέτη αυτή πήραν μέρος 4.500 άνδρες από 14 χώρες και 4 ηπείρους (Πίνακας 2).

Κατά την μικροσκοπική εξέταση του σπέρματος αν παρατηρηθούν λευκοκύτταρα ($>1 \times 10^6/\text{ml}$) υπάρχει υπόνοια επιμόλυνσης του δείγματος ή φλεγμονής. Επίσης, σε φλεγμονή παραπέμπει και το χρώμα του δείγματος (καφε-κόκκινο), ο αυξημένος όγκος (υπερσπερμία $\geq 5.5\text{ml}$) και το αυξημένο pH (>8). Σε αυτές τις περιπτώσεις εκτελείται μικροβιολογική εξέταση του σπέρματος.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΝΕΕΣ ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΤΑ ΠΟΥ(2010)	ΤΙΜΕΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΚΑΤΑ ΠΟΥ(1999)
ΟΓΚΟΣ ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ	$\geq 1.5 \text{ ml}(1.4-1.7)$	$\geq 2 \text{ ml}$
ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΣΠΕΡΜ/ΩΝ	$\geq 15 \times 10^6/\text{ml}(12-16)$	$\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$
ΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΠΕΡΜ/ΩΝ	$\geq 39 \times 10^6/\text{ml}(33-46)$	$\geq 40 \times 10^6/\text{ml}$
ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΠΕΡΜ/ΩΝ	$\geq 32\%(31-34)$ με προωθητική κινητικότητα($\alpha+\beta$)εντός 60min από εκσπερμάτιση	$\geq 50\%$ με προωθητική κινητικότητα($\alpha+\beta$) ή 25% με ταχεία προωθητική κινητικότητα (α) εντός 60min από εκσπερμάτιση

ΟΛΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ ΣΠΕΡΜ/ΩΝ	≥40%(38-42) με προωθητική κινητικότητα και επιτόπια κινητικότητα (α+β+γ) εντός 60min από εκσπερμάτιση	
ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΑ	≥4%(3-4) κατά Tygeberg	≥15% κατά Π.Ο.Υ. ≥14% κατά Tygeberg και δείκτης τερατοζωοσπερμίας ≤1.6
ΖΩΤΙΚΟΤΗΤΑ	≥58% (55-63) ζώντα	≥75% ζώντα

Πίνακας 2: Τιμές αναφοράς κατά Π.Ο.Υ. για βασικές σπερματολογικές παραμέτρους.

Η υπερηχογραφία με έγχρωμο Doppler προτάθηκε ως εξέταση ρουτίνας στη διερεύνηση της ανδρικής υπογονιμότητας. Με αυτήν την εξέταση είναι δυνατόν να ανιχνευθούν καταστάσεις που μπορεί να ξεφύγουν στην κλινική εξέταση, όπως η κίρσοκήλη (με ανίχνευση φλεβικών διαμέτρων >3mm), κύστη της επιδιδυμίδας και ύπαρξη μικρολιθίασης ή κύστεων στους όρχεις. Οποιαδήποτε βλάβη στους όρχεις ή στις επιδιδυμίδες μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα σοβαρή για τη γονιμότητα αφού στους όρχεις παράγονται τα σπερματοζωάρια και στις επιδιδυμίδες ωριμάζουν.

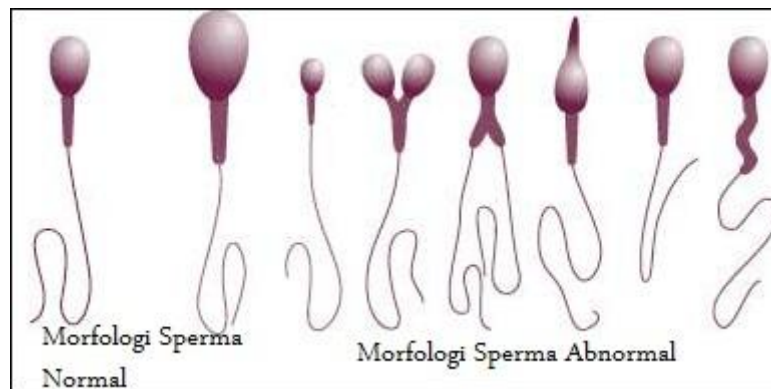
Άλλες επιπρόσθετες εξετάσεις είναι: η ύπαρξη αντισπερματικών αντισωμάτων, η παρουσία ιών στο σπέρμα (CMV, HSV, EBV, HPV), οι βιοχημικοί δείκτες σπέρματος, οι δείκτες πολλαπλών ανωμαλιών (MAI, TZI, SDI), το Huhner Test (στο οποίο παρατηρείται η in vivo αλληλεπίδραση σπέρματος με τραχηλική βλέννη), η CASA (Computer aided sperm analysis), καρυότυπος περιφερικού αίματος και γενετικές εξετάσεις για αναζήτηση γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν τη σπερματογένεση.

Το 1996 ο Vogt και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν τρεις περιοχές πάνω στο χρωμόσωμα Υ, οι οποίες παρουσίαζαν συστηματικά ελλείψεις σε άνδρες με υπογονιμότητα. Ονόμασαν την ευρύτερη περιοχή παράγοντα αζωοσπερμίας ή αλλιώς AZF (azoospermia factor) και τη διαχώρισαν σε τρεις περιοχές, τις οποίες ονόμασαν AZFa, AZFb και AZFc αντίστοιχα. Σύμφωνα με μελέτες το 13% των υπογόνιμων ανδρών φέρει μεταλλάξεις στην περιοχή αυτή [93].

Πολύ σημαντικό ρόλο στην αποφρακτική ανδρική υπογονιμότητα διαδραματίζει το γονίδιο CFTR, το οποίο εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα εξωκρινών ιστών (πνεύμονες, πάγκρεας, ιδρωτοποιοί αδένες, σπερματικός πόρος) και είναι υπεύθυνο για την παραγωγή μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης που λειτουργεί ως αυλός μεταφοράς

ιόντων χλωρίου. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση είναι υπογόνιμοι στο 95% των περιπτώσεων εξαιτίας της συγγενούς αμφοτερόπλευρης απόφραξης του σπερματικού πόρου (CBAVD) την οποία παρουσιάζουν. Συγγενής αμφοτερόπλευρη απόφραξη του σπερματικού πόρου (CBAVD), όμως, παρουσιάζεται και στο 2%-6% των κατά τα άλλα φυσιολογικών υπογόνιμων ανδρών. Το 60% αυτών των περιπτώσεων φέρουν ήπιες μεταλλαγές στο γονίδιο CFTR. Στους ασθενείς με CBAVD η σπερματογένεση ολοκληρώνεται κανονικά και είναι εφικτή η συλλογή σπερματοζωαρίων με βιοψία όρχεων [97].

Σε επίπεδο ερευνητικών πρωτοκόλλων διενεργούνται εξετάσεις για: οξειδωτικό στρες, έλεγχο πρόσδεσης σπερματοζωαρίων στη διάφανη ζώνη, έλεγχο ακροσωμικής αντίδρασης, έλεγχο ενσωμάτωσης σπερματοζωαρίων σε ωάρια χάμστερ που δεν έχουν διάφανη ζώνη και κατακερματισμό DNA. Το 2012 ο καθηγητής Sheena Lewis βρήκε ότι το 80% των ζευγαριών με ανεξήγητη ή ιδιοπαθή υπογονιμότητα είχαν υψηλό κατακερματισμένο DNA στο σπέρμα (DFI>25-30).



Εικ. 29 Μορφολογία σπέρματος

1.3.3.3 Θεραπεία

Ανάλογα με το αίτιο, η αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας μπορεί να γίνει με χειρουργικές και φαρμακευτικές θεραπείες ή μέσα στα πλαίσια της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Σε ανατομικό πρόβλημα, ανάλογα με το που υπάρχει, μπορεί να επιχειρηθεί τελικό-τελική αναστόμωση μεταξύ τμημάτων του σπερματικού πόρου ή μεταξύ επιδιδυμίδας και του σπερματικού πόρου. Η κρυφορχία πρέπει να χειρουργείται έγκαιρα (στην ιδανική περίπτωση μέχρι το 2^{ος} έτος της ηλικίας) και σε παραμονή του όρχεως εκτός οσχέου μέχρι την ήβη η στείρωση είναι οριστική. Στην περίπτωση της κισσοκήλης μπορεί να συνυπάρχει γόνιμο σπέρμα, οπότε η απόφαση για χειρουργική

αποκατάστασή της θα εξαρτηθεί από το κατά πόσο αυτή θεωρείται το κύριο αίτιο του προβλήματος [11].

Στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανδρικής υπογονιμότητας συχνά χρησιμοποιούνται κλομιφαίνη, γοναδοτροπίνες, βρωμοκρυπτίνη, L-Θυροξίνη, βιταμίνη E, βιταμίνη B12 κ.λπ. Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός αντιμετωπίζεται με τη θεραπεία του πρωτογενούς αιτίου (π.χ. όγκου) και χορήγηση GnRH σε υποθαλαμική βλάβη ή γοναδοτροπινών σε υποφυσιακή βλάβη [98].

Οι φλεγμονές των παραγεννητικών αδένων και της ουρήθρας αντιμετωπίζονται με αντιβιοτική αγωγή ανάλογα με το μικρόβιο που ανευρίσκεται στις καλλιέργειες. Σε ιδιοπαθή ολιγοασθενοτεροζωοσπερμία δίδονται γοναδοτροπίνες και αντιοιστρογόνα.

Η φαρμακευτική και χειρουργική αντιμετώπιση σε πολλές περιπτώσεις έχει αντικατασταθεί από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η σπερματέγχυση βελτιώνει την προωθητική κίνηση των σπερματοζωαρίων σε ολιγοασθενοσπερμία. Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) παρακάμπτει τα προβλήματα που προέρχονται από την δυσκολία των σπερματοζωαρίων να προσεγγίσουν το προς γονιμοποίηση ωάριο. Η τεχνική της Ενδοκυτταροπλασμικής έγχυσης σπέρματος (ICSI - Intracytoplasmic sperm injection) χρησιμοποιείται συχνά στις μέρες μας σε απουσία ώριμων σπερματοζωαρίων, σε φτωχά δείγματα σπερματοζωαρίων, σε σπερματοζωάρια που έχουν ληφθεί από ορχικό ιστό (TESE - testicular sperm extraction) ή επιδιδυμίδα (MESA – microsurgical epididymal sperm aspiration), σε σπερματοζωάρια από κατεψυγμένο ιστό μετά από TESE ή MESA, σε ιστορικό αποτυχημένων IVF, σε παρουσία αντισπερματικών αντισωμάτων, σε DNA Fragmentation.

1.3.4 Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής

1.3.4.1 Πρόκληση Ωοθυλακιορρηξίας

Η πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας χρησιμοποιείται σε γυναίκες που δεν έχουν ωοθυλακιορρηξία και σε γυναίκες για αύξηση του αριθμού ωοθυλακίων προς ωοθυλακιορρηξία με σκοπό την αύξηση των ποσοστών γονιμοποίησης και εμφύτευσης. Η θεραπεία αυτή γίνεται με τη χορήγηση είτε κιτρικής κλομιφαίνης, είτε γοναδοτροπινών, είτε ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης είτε γκανιρελίσης ή σετροελίσης, είτε GnRH αναλόγων. Αφού προκληθεί ωοθυλακιορρηξία ακολουθούν σεξουαλικές επαφές για φυσική σύλληψη ή σπερματέγχυση (Εικ.30).

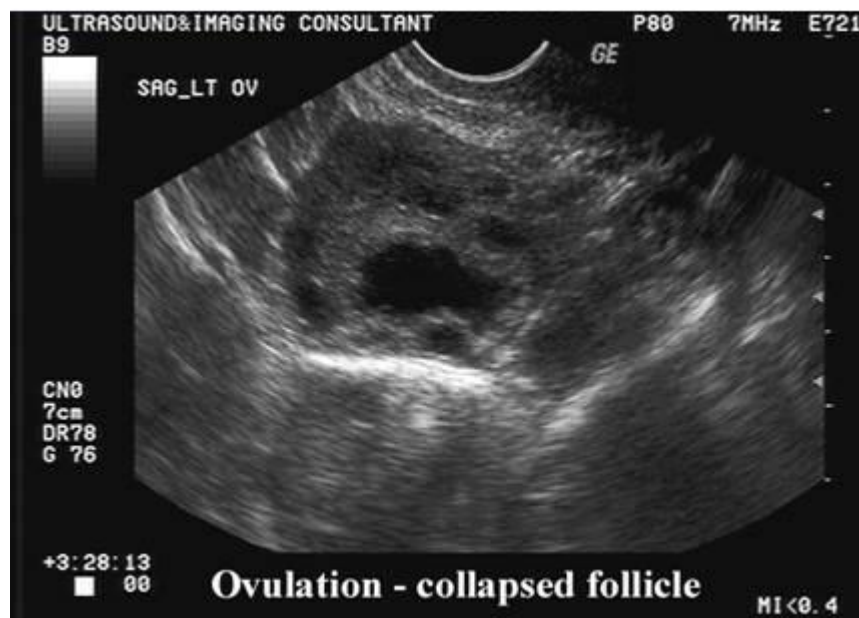
Η κιτρική κλομιφαίνη είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο φάρμακο και δρα ταυτόχρονα σαν οιστρογόνο και αντι-οιστρογόνο. Δρα στον υποθάλαμο και στην υπόφυση του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα να ευνοεί την έκκριση FSH και LH. Κυκλοφορεί σε χάπια των 50mg και είναι ένα φθινό φάρμακο. Μπορεί να παρουσιάσει κάποιες παρενέργειες όπως εξάψεις, πάχυνση της τραχηλικής βλέννης, λέπτυνση του ενδομητρίου, κράμπες, τσιμπήματα στο στήθος, κατάθλιψη, ζαλάδα. Η θεραπεία διαρκεί 5 ημέρες, ξεκινά από τη 2^η μέρα και συνεχίζεται μέχρι την 6^η μέρα του κύκλου. Εάν ο πρώτος κύκλος έχει ως αποτέλεσμα την ωοθυλακιωρηξία τότε συνεχίζεται η ίδια δόση και στους επόμενους κύκλους αλλιώς χορηγούνται 100mg ημερησίως. Στη Βρετανία σήμερα η κλομιφένη έχει άδεια χορήγησης για 6 κύκλους. Υπήρξε μία μελέτη που έδειξε αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο των ωοθηκών όταν χρησιμοποιήθηκε για πάνω από 12 κύκλους. Συνήθως το 70-75% των γυναικών θα κάνει ωοθυλακιωρηξία με κλομιφένη, και από αυτές λιγότερες από τις μισές γυναίκες μπορεί να μείνουν έγκυες, δηλαδή το 30-35% [99].

Άλλα φάρμακα που δρουν απευθείας στο επίπεδο της ωοθήκης, με αποτέλεσμα να τη διεγείρουν ώστε να παράγει πολλά ωοθυλάκια, είναι η θυλακιοτρόπος ορμόνη μόνη της ή σε συνδυασμό με την ωχρινότροπο. Οι ορμόνες αυτές παράγονται είτε από ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών είτε με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA από καλλιέργειες μικροοργανισμών. Θα πρέπει η γυναίκα να παρακολουθείται υπερηχογραφικά, κατά τη διάρκεια της χορήγησης των ορμονών, για να αποφευχθεί η πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιωρηξίας και το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών. Η χορήγηση γίνεται με καθημερινές ενέσεις, μία φορά την ημέρα και την ίδια ώρα από την 3^η ημέρα του κύκλου και μέχρι να φτάσουν τα ωοθυλάκια περίπου τα 18 χιλιοστά.

Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη είναι ενέσιμο σκεύασμα για ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση που γίνεται για να επέλθει ωοθυλακιωρηξία μετά από 36 ώρες, όταν τα ωοθυλάκια έχουν την κατάλληλη διάμετρο.

Η γκανιρελίξη και η σετροελίξη είναι ανταγωνιστές της GnRH και μπλοκάρουν άμεσα και εκλεκτικά τους υποδοχείς της υπόφυσης σταματώντας την έκκριση της FSH και LH. Χρησιμοποιούνται συνήθως για να καθυστερήσουν την ωοθυλακιωρηξία όταν προγραμματίζονται χρονικά οι διαδικασίες, καθώς και για να μειώσει τον κίνδυνο συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών. Πρόκειται για μια καθημερινή ένεση που γίνεται αρχίζοντας από την έκτη με όγδοη περίπου μέρα του έμμηνου κύκλου ή όταν τα ωοθυλάκια φθάσουν τα 14 χιλιοστά.

Τα GnRH ανάλογα είναι συνθετικά παράγωγα τα οποία μοιάζουν πάρα πολύ με τη φυσιολογική GnRH που παράγει ο υποθάλαμος. Αυτά δρουν μπλοκάροντας τους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση. Έτσι παραμένουν κολλημένα στους υποδοχείς για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τα φυσιολογικά μόρια της GnRH και ενώ στην αρχή διεγείρουν την υπόφυση στη συνέχεια την καταστέλλουν και παύει η έκκριση της φυσιολογικής FSH και LH. Αυτό είναι χρήσιμο σε εκείνες τις περιπτώσεις που έχουμε υψηλή LH κατά την παραγωγική φάση του κύκλου και στις γυναίκες με πολυκυστικές ωοθήκες. Μετά την καταστολή χορηγείται FSH. Τα GnRH ανάλογα χορηγούνται είτε την 21^η ημέρα του προηγούμενου κύκλου και όταν έρθει η περίοδος αρχίζει η χορήγηση της FSH είτε από τη 2^η ημέρα του κύκλου και με την καταστολή των ωοθηκών να γίνεται και έναρξη της FSH.



Εικ. 30 Υπερηχογραφική εικόνα ωχρού σωματίου μετά την ωοθυλακιορρηξία.

1.3.4.2 Υποστήριξη Ωχρινικής φάσης

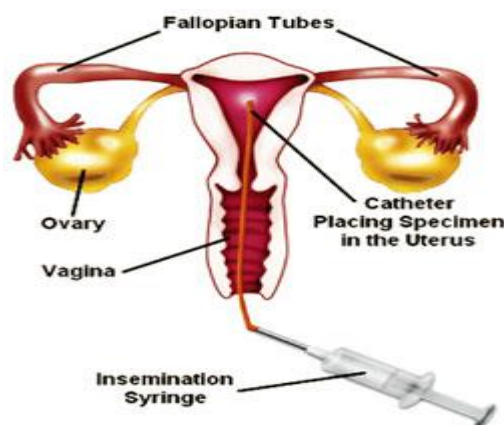
Υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία για την αναγκαιότητα υποστήριξης της ωχρινικής φάσης του κύκλου με συμπληρώματα προγεστερόνης για να βοηθήσει να καταστεί το ενδομήτριο γόνιμο, έπειτα από πρόκληση ή ενίσχυση ωοθυλακιορρηξίας. Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που έγινε το 2017 από τον Green και τους συνεργάτες του παρατηρήθηκε ότι η υποστήριξη της ωχρινικής φάσης με προγεστερόνη είναι ευεργετική για ασθενείς που υποβάλλονται σε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες σε κύκλους σπερματέγχυσης. Δεν παρατηρείται, όμως, όφελος σε

ασθενείς που υποβάλλονται σε πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας με κιτρική κλομιφαίνη ή κλομιφαίνη σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνες [100].

Η βιοπανομοιότυπη προγεστερόνη δεν διαφέρει από την προγεστερόνη που παράγει ο οργανισμός και δεν προκαλεί περαιτέρω προβλήματα πέρα από τις συνήθεις παρενέργειες της προγεστερόνης όπως τυμπανισμός, ευαισθησία στο στήθος, δυσκοιλιότητα και κόπωση. Χορηγείται από το στόμα σε κάψουλες των 100mg και των 200mg αλλά για καλύτερη απορρόφηση από το όργανο στόχος που είναι η μήτρα προτείνεται η εισαγωγή στον κόλπο της κάψουλας ή της κολπικής γέλης [101].

1.3.4.3 Σπερματέγχυση

Σπερματέγχυση είναι η τοποθέτηση επεξεργασμένου σπέρματος στον πυθμένα της μήτρας, με τη βοήθεια ενός λεπτού καθετήρα τη γόνιμη ημέρα του κύκλου (Εικ.31). Η σπερματέγχυση μπορεί να γίνει σε φυσικό κύκλο μετά από υπερηχογραφική παρακολούθηση του ωοθυλακίου και ορμονικό έλεγχο ή μετά από διέγερση ωοθηκών και χορήγηση της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης. Η επεξεργασία του σπέρματος είναι απαραίτητη πριν την τοποθέτηση στη μήτρα για ενίσχυση της κινητικότητας των σπερματοζωαρίων και για αφαίρεση των προσταγλανδινών που μπορεί να προκαλέσουν σπασμό στη μήτρα ακόμα και αλλεργικό σοκ. Η σπερματέγχυση στην οποία χρησιμοποιείται το σπέρμα του συντρόφου λέγεται ομόλογος ενώ όταν το σπέρμα προέρχεται από τράπεζα σπέρματος με άγνωστο δότη λέγεται ετερόλογος και πάντα αναφέρεται σε κατεψυγμένο σπέρμα προς αποφυγή μετάδοσης σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων. Τα ποσοστά επίτευξης κύησης με την εφαρμογή της μεθόδου σε ομόλογη σπερματέγχυση κυμαίνονται στο 10-17% και αυξάνουν με τη χρήση ωοθυλακιωρρηκτικών φαρμάκων [99, 101].



Εικ. 31 Η διαδικασία της σπερματέγχυσης.

1.3.4.4 Εξωσωματική γονιμοποίηση

Εξωσωματική γονιμοποίηση (In vitro Fertilization) λέγεται η διαδικασία κατά την οποία τα ωάρια μια γυναίκας, αφού ληφθούν με ωληψία διακολπικά, γονιμοποιούνται εκτός του σώματός της με τα σπερματοζωάρια και έπειτα τοποθετούνται στην μήτρα της με εμβρυομεταφορά (ET-Embryotransfer). Η πρώτη εξωσωματική γονιμοποίηση έγινε από τους Patrick Steptoe και Robert Edwards το 1978 στην Αγγλία και γεννήθηκε η Louise Brown. Ο Robert Edwards το 2010 τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής για την θεραπεία της γονιμότητας [99].

Τα ποσοστά κυήσεων με την εξωσωματική γονιμοποίηση είναι περίπου 25% και φτάνουν το 30% με την μικροχειρουργική του ωαρίου, ενώ στις ηλικίες άνω των 40 ετών τα ποσοστά ελαττώνονται σημαντικά.

Η διαδικασία γίνεται σε φυσιολογικό κύκλο ή σε τεχνητό κύκλο μετά από διέγερση ωοθηκών. Σε φυσιολογικό κύκλο παράγεται μόνο ένα ωάριο κατά μήνα και υπάρχει κίνδυνος ωοθυλακιορρηξίας ή να μην βρεθεί κατά την ωληψία. Έχει παρατηρηθεί ότι αν μεταφερθεί μόνο ένα έμβρυο στη μήτρα τα ποσοστά εγκυμοσύνης είναι σημαντικά μικρότερα σε σχέση με τη μεταφορά δύο ή τριών εμβρύων.

Στον τεχνητό κύκλο οι ωοθήκες παράγουν πολλά ωάρια και μπορεί να αποφευχθεί η πιθανότητα ανεπιθύμητης ωοθυλακιορρηξίας (Εικ.32). Οι ωοθήκες διεγείρονται με τη θυλακιοτρόπο ορμόνη μόνη της ή σε συνδυασμό με την ωχρινοτρόπο. Η ωοθυλακιορρηξία αποτρέπεται με τη χρήση GnRH αναλόγων ή ανταγωνιστών της GnRH. Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται είναι το μακρύ πρωτόκολλο, το βραχύ πρωτόκολλο, το πρωτόκολλο ανταγωνιστών, το πρωτόκολλο ελαφράς διέγερσης και το πρωτόκολλο με Corifollitropin-α.

Στο μακρύ πρωτόκολλο χορηγούνται GnRH ανάλογα από την 21^η ημέρα του προηγούμενου κύκλου ή από τη 2^η ημέρα του κύκλου στον οποίο θα γίνει η διέγερση. Την 2^η με 3^η ημέρα του κύκλου ξεκινά η διέγερση των ωοθηκών αφού γίνει μέτρηση της LH και της E2 στο αίμα και η γυναίκα παρακολουθείτε υπερηχογραφικά και με ορμονικό έλεγχο μέχρι τα ωοθυλάκια να έχουν μέγεθος μεγαλύτερο των 17 χιλιοστών και τότε γίνεται η χορήγηση 10.000 μονάδων ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης και μετά από 36 ώρες γίνεται η ωληψία.

Στο βραχύ πρωτόκολλο χορηγούνται GnRH ανάλογα από την 1^η ή 2^η ημέρα του κύκλου και για 3 ημέρες. Έπειτα μειώνεται η δόση τους στο μισό και ξεκινά η διέγερση των ωοθηκών με υψηλές δόσεις FSH. Και σε αυτό το πρωτόκολλο υπάρχει

υπερηχογραφική παρακολούθηση, ορμονική και χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης 36 ώρες πριν την ωοληψία.

Στο πρωτόκολλο ανταγωνιστών ξεκινάει η διέγερση των ωοθηκών 2^η-3^η ημέρα του κύκλου και όταν τα ωοθυλάκια φτάσουν σε διάμετρο περίπου 12 χιλιοστών ξεκινά μια ημερήσια υποδόρια ένεση γκανιρελίζη ή σετρορελίζη 0.25mg μέχρι τα ωοθυλάκια να φτάσουν τα 17 χιλιοστά. Η παρακολούθηση είναι υπερηχογραφική και ορμονική και χορηγείται ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη 36 ώρες πριν από την ωοληψία.

Στο πρωτόκολλο ελαφράς διέγερσης ξεκινάει η χορήγηση γοναδοτροπινών 2^η-3^η ημέρα του κύκλου με χαμηλή δόση και την 6^η ημέρα του κύκλου μπλοκάρεται η ωοθυλακιορρηξία με ανταγωνιστή.

Η διέγερση με Corifollitropin-α είναι μια καινούργια μορφή ανασυνδυασμένης FSH με μακρύ χρόνο δράσης που χορηγείται την πρώτη ημέρα της περιόδου και ένα 33% των γυναικών δεν θα χρειαστεί άλλη FSH μέχρι την ωοληψία. Δεν ενδείκνυται σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή σε ιστορικό με υπερδιέγερσης ωοθηκών. Φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική με την ανασυνδυασμένη και την ανθρώπινη FSH, όταν χρησιμοποιείται τις πρώτες επτά ημέρες της πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστών [102].



Εικ. 32 Υπερηχογραφική μέτρηση ωοθυλακίων μετά από διέγερση ωοθηκών σε τεχνητό κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης

1.3.4.5 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίων

Η μέθοδος ICSI (Intracytoplasmic sperm injection) ή ενδοκυτταροπλασματική τοποθέτηση σπερματοζωαρίου χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ολιγοασθενοσπερμίας όπου το σπερματοζωάριο έχει μικρή πιθανότητα να διαπεράσει τη διαφανή ζώνη του ωαρίου. Το σπερματοζωάριο συλλαμβάνεται από την ουρά με μια πολύ λεπτή βελόνα και τοποθετείται, μετά από τρύπημα της διαφανής ζώνης και της μεμβράνης του ωαρίου, στο κυτταρόπλασμα (Εικ. 33). Με βάση τα δεδομένα από εθνικά μητρώα παγκοσμίως, η χρήση του ICSI αυξήθηκε από 39,6% των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής το 1997 σε 58,9% το 2004. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι υπάρχει η τάση να χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο σε ζευγάρια χωρίς τη διάγνωση σοβαρού ανδρικού παράγοντα [103].



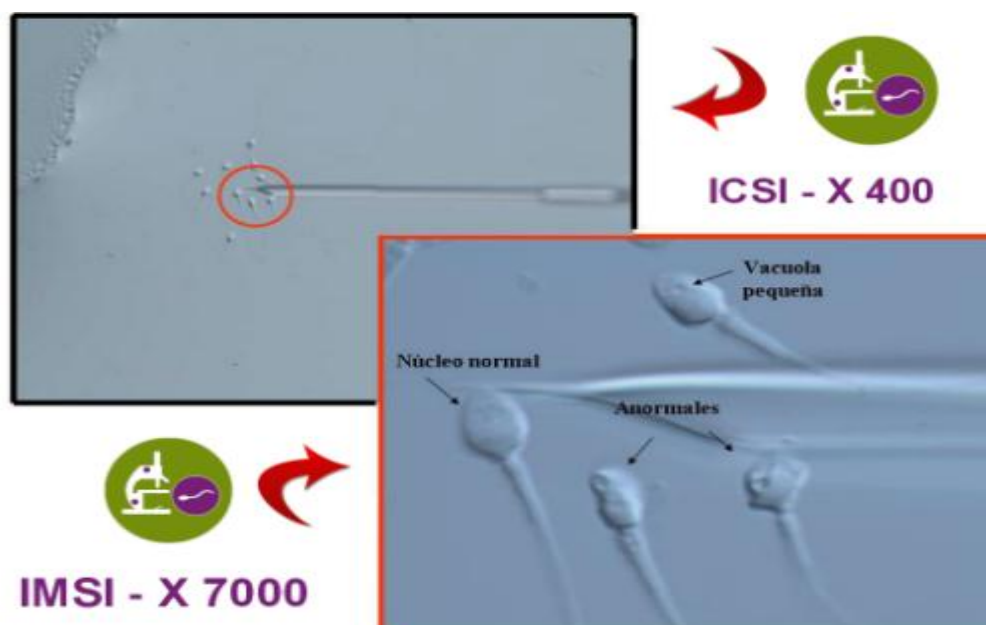
Εικ. 33 Διαδικασία ενδοκυτταροπλασματικής έγχυσης σπερματοζωαρίου

Σε περιστατικά αζωοσπερμίας γίνεται λήψη σπερματοζωαρίων από την επιδιδυμίδα ή από τον όρχι. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι η TESA (Testicular Sperm Aspiration), η TESE (Testicular Sperm Extraction), η MESA (Microscopic epididymal sperm aspiration) και η PESA (Percutaneous epididymal sperm aspiration). Για συλλογή σπέρματος από τις επιδιδυμίδες χρησιμοποιείται η MESA, η οποία γίνεται με τοποθέτηση βελόνης μέσα από τομή και με αναρρόφηση μετά από καθοδήγηση με μικροσκόπιο και η PESA η οποία γίνεται με παρακέντηση και αναρρόφηση. Σε

περίπτωση που δεν υπάρχουν σπερματοζωάρια στις επιδιδυμίδες συλλέγονται από τον όρχι με βιοψία TESE ή με TESA, δηλαδή παρακέντηση και αναρρόφηση. Μια ακόμη μέθοδος είναι η ROSNI (Round sperm nuclear injection) που από άωρες μορφές σπερματίδων απομονώνονται οι πυρήνες και τοποθετούνται στο κυτταρόπλασμα των ωαρίων.

1.3.4.6 Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση μορφολογικά επιλεγμένων σπερματοζωαρίων (IMSI)

Η μέθοδος IMSI (Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection- ενδοκυτταροπλασματική έγχυση μορφολογικά επιλεγμένων σπερματοζωαρίων) είναι η real-time επιλογή κινούμενου σπερματοζωαρίου σε υψηλή μεγέθυνση (>x6000) με βάση μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως το κεφάλι, το ακρόσωμα, το μετακροσωματικό έλυτρο, το μεσαίο τμήμα (neck), την ουρά και τον πυρήνα (Εικ.34). Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην παρατήρηση των κενотоπίων (vacuoles) της κεφαλής, τα οποία δείχνουν ποικιλία ως προς το μέγεθος, τη θέση και τον αριθμό τους. Σχετίζονται τόσο με το ποσοστό σχηματισμού βλαστοκύστεων, όσο και με το ποσοστό κλινικών κυήσεων και γεννήσεων. Σε μία μετα-ανάλυση που έγινε το 2018 σε 1741 κύκλους IVF (842 κύκλοι με χρήση IMSI έναντι 899 κύκλων με χρήση ICSI) και αφορούσε τη διαφορά ανάμεσα σε IMSI και ICSI ως προς τα ποσοστά γεννήσεων σε ανδρικό παράγοντα υπογονιμότητας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά [104].

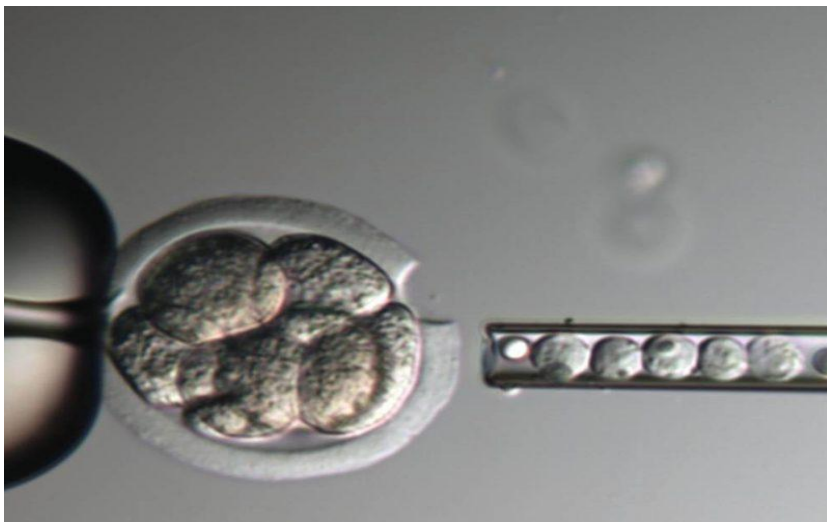


Εικ. 34 Διαφορά ICSI με IMSI.

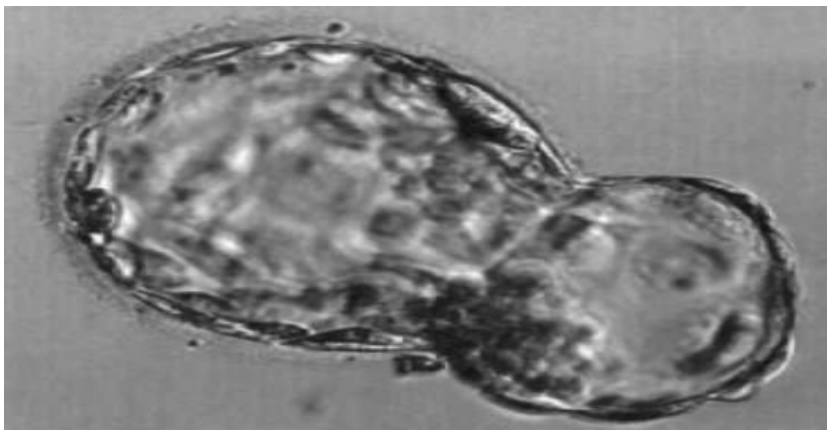
1.3.4.7 Υποβοηθούμενη εκκόλαψη

Η διαδικασία της υποβοηθούμενης εκκόλαψης (AH-Assisted Hatching) προτείνεται σε επαναλαμβανόμενη αποτυχία εμφύτευσης μετά από δύο ή περισσότερες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης, σε γυναίκες άνω των 38 ετών και σε μεγάλο πάχος του τοιχώματος του εμβρύου. Η υποβοηθούμενη εκκόλαψη πραγματοποιείται με τη δημιουργία μικρής οπής στην διαφανή ζώνη του εμβρύου με τη βοήθεια λέιζερ, ή με μηχανική τομή της ζώνης ή με χημική διάτρηση της ζώνης ή με λέπτυνσή της με χημικό μέσο ή με την πιεζοηλεκτρονική τεχνολογία διάνοιξης της ζώνης, προκειμένου να διευκολυνθεί η εμφύτευσή του στη μήτρα (Εικ.35) (Εικ.36). Η διαδικασία πραγματοποιείται πριν την εμβρυομεταφορά.

Έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά εμφυτεύσεων αλλά όχι γεννήσεων καθώς και όφελος μόνο στα περιστατικά που έχρηζαν αυτής της μεθόδου. Η χρήση λέιζερ θεωρείται η πιο αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος [105, 106].



Εικ.35 Δημιουργία μικρής οπής στη διαφανή ζώνη με λέιζερ.



Εικ. 36 Εκκολαπτόμενη βλαστοκύστης.

1.4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν να μελετηθεί η επίτευξη εγκυμοσύνης και γέννησης ζώντος νεογνού μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών σε υπογόνιμες γυναίκες που ανιχνεύθηκαν με παθογόνα βακτήρια στο ενδομήτρίό τους.

Η μελέτη ξεκίνησε με την αναζήτηση μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο γυναικών με δυσκολία εμφύτευσης, παλίνδρομες κυήσεις και αποβολές με σκοπό την διερεύνηση των λόγων που οδηγούσαν στη δυσκολία περάτωσης μίας εγκυμοσύνης και κατ' επέκταση στην υπογονιμότητα. Διενεργήθηκαν καλλιέργειες ενδομητρικού ιστού με παράλληλες ιστολογικές εξετάσεις και καλλιέργειες κολπικού υγρού σε ένα μεγάλο ποσοστό του συνόλου των ασθενών. Στόχος ήταν η συσχέτιση των τριών αυτών παραμέτρων.

Παρατηρήσαμε κατά πόσο η θετική καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού είχε ως αποτέλεσμα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα, κατά την ιστολογική εξέταση, που είναι ενδεικτικά χρόνιας φλεγμονής του ενδομητρίου. Επίσης, κατά πόσο παθογόνα βακτήρια που καλλιεργήθηκαν στον κόλπο ανευρέθησαν και στον ενδομητρικό ιστό σαν απάντηση στη θεωρία της ανιούσας λοίμωξης, κατά την οποία βακτήρια του κόλπου περνούν διαμέσου του τραχήλου και μολύνουν το ενδομήτριο. Στη θεωρία της ανιούσας λοίμωξης στηρίχθηκε και η παρατήρηση της καλλιέργειας σπέρματος για το αν υπάρχει κάποια συσχέτιση ανάμεσα σε ρυπαρό σπέρμα και ρυπαρό ενδομήτριο των συντρόφων λόγω μειωμένου τραχηλικού φραγμού κάποιες μέρες του καταμήνιου κύκλου.

Ενδιαφέροντα συμπεράσματα έδωσε και η παρατήρηση του ποσοστού των υπογόνιμων γυναικών που πάσχουν από χρόνια ενδομητρίτιδα στο σύνολο των 45 δειγμάτων που είχαμε. Αυτό μας δίνει, προοπτικά, μία γενική εικόνα για το σύνολο των γυναικών με υπογονιμότητα και κατά πόσο θα πρέπει η καλλιέργεια του ενδομητρίου να αποτελεί μέρος της διερεύνησής τους πριν προβούν σε δαπανηρές και ψυχοφθόρες διαδικασίες που μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητικά αποτελέσματα.

Ο τελικός προσανατολισμός της έρευνας ήταν τα ποσοστά εμφυτεύσεων και γεννήσεων μετά από αντιβιοτική θεραπεία που ακολουθήθηκε από φυσική σύλληψη ή IUI ή IVF.

2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Δείγμα ασθενών

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 45 γυναίκες, ηλικίας 27 έως 49 ετών, οι οποίες προσήλθαν στο ιδιωτικό πολυϊατρείο Locus Medicus, για διερεύνηση υπογονιμότητας κατά τα έτη 2016-2018 (Πίνακας 3). Στο δείγμα αυτό συμπεριλαμβάνονται γυναίκες που αναφέρουν αδυναμία επίτευξης εγκυμοσύνης, μετά την πάροδο ενός έτους ελεύθερων επαφών, αλλά και γυναίκες με επιτυχίες εμφύτευσης που οδηγούνταν σε παλίνδρομες ή βιοχημικές κυήσεις ή ακόμα και αποβολές. Οι ασθενείς έδωσαν προφορική και τηλεφωνική συγκατάθεση για να χρησιμοποιηθούν τα ιατρικά τους ιστορικά και τα αποτελέσματα των δειγμάτων που λάβαμε με σκοπό την εκπόνηση διπλωματικής εργασίας με προϋπόθεση την τήρηση της ανωνυμίας τους. Η έρευνα εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του πολυϊατρείου Locus Medicus.

2.2 Πίνακας στοιχείων του μαιευτικού και γυναικολογικού ιστορικού των 45 γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη.

ΚΩΔΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΗΛΙΚΙΑ	ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ-ΜΑΙΕΥΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	ΕΤΗ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ	ΥΣΤΕΡΟΣΚΟΠΗΣΗ
1	29	1 ΑΡΘ 6ου μηνός	0	ΑΠΟΒΟΛΗ	0
2	37	1 Κ.Τ., 7 Α.Ε., 1 ICSI	0	ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	1
3	37	2 IUI	2	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	1
4	44	1 Α.Ε.	1	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	1
5	40	2 Α.Ε., 5 IUI	1	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	1
6	33	8 IVF, 1 IUI	Άγνωστο	ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	0
7	35	8 IVF, 1 IUI, 4 ICSI	Άγνωστο	ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
8	40	3 IVF	2	ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	0
9	37	1 Κ.Τ.	7	ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΕΣ ΩΟΘΗΚΕΣ, ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	0
10	42	2 Α.Ε., 1 IUI, 1 ICSI	3	ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΕΣ ΩΟΘΗΚΕΣ, ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	0
11	33	Ελεύθερο	1	ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ, ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	0
12	36	3 IUI, 2 Α.Ε., 1 Φ.Τ.	0	ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	1
13	35	Ελεύθερο	1	ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ	1
14	36	2 IUI, 1 IVF	3	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	0
15	35	1 IUI, 2 ICSI	3	ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ	0
16	37	2 IUI, 2 IVF	1	ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ	0
17	44	3 ICSI, 2 IUI	10	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ, ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	0
18	37	2 Α.Ε., 1 IUI, 2 ICSI	10	ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ, ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
19	33	3 IUI	2	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΔΑ	1
20	33	3 IUI, 1 Α.Ε., 1 ICSI	2	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΔΑ	1
21	38	4 Α.Ε., 1 Κ.Τ., 2 ICSI	2	ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
22	33	2 Α.Ε., 1 IUI	6	ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ	1

23	39	3 Α.Ε., 1 Φ.Τ.,	6	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ, ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
24	40	2 ICSI	3	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ, ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
25	34	2 IUI, 1 ICSI, 1 Κ.Τ.	Άγνωστο	ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ, ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
26	40	3 Α.Ε., 1 IVF, 3 ICSI	7	ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	1
27	40	1 Τ.Ε., 2 ICSI	Άγνωστο	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ	1
28	37	1 Α.Ε., 1 IUI, 3 ICSI	4	ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	1
29	34	4 Α.Ε.	3	ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	1
30	43	3 ΤΕ	1	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	1
31	31	3 IVF	4	ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
32	27	1 Α.Ε., 4 ICSI, 1 IUI	2	ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
33	36	6 Α.Ε., 1 ΤΕ, 3 IUI	Άγνωστο	ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ	1
34	38	1 IUI	6	ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
35	47	1 Α.Ε., 3 IUI, 2 ICSI	11	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ, ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
36	36	1 Φ.Τ., 3 IUI	4	ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	1
37	40	2 Α.Ε., 8 IUI, 1 ICSI	3	ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ, ΑΝΔΡΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	0
38	41	1 Τ.Ε., 2 Α.Ε., 2 IVF	Άγνωστο	ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ, ΣΑΛΠΙΓΓΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	1
39	38	3 ICSI	7	ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΩΔΗΣ ΜΗΤΡΑ, ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΕΣ ΩΟΘΗΚΕΣ	1
40	44	1 IUI, 1 IVF	2	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	1
41	39	1 IUI, 1 IVF	3	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ, ΠΟΛΥΠΟΔΕΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	4
42	49	1 IVF	Άγνωστο	ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	1
43	39	1 ΤΕ, 1 IUI, 1 ICSI	Άγνωστο	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ, ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΩΑΡΙΩΝ	1
44	38	1 Κ.Τ., 1 IUI	7	ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΣΤΗΝ 32Η ΕΒΔΟΜΑΔΑ	1
45	33	1 IUI	3	ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΕΣ ΩΟΘΗΚΕΣ	1

ΚΩΔΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ	Κ/Α ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ	Κ/Α ΚΟΛΠΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ	ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1	ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2	Κ/Α ΣΠΕΡΜΑΤΟΣ
1	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Δοξυκυκλίνη, Ροξιθρομυκίνη	Στείρα	Όχι	Chlamydia Trachomatis, Proteus Vulgaris
2	<i>Escherichia Coli</i>	Στείρα	Ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
3	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Στείρα	Όχι	Κεφουροξίμη	Στείρα	Όχι	Όχι
4	Στείρα	Στείρα	ανώμαλα ανεπτυγμένο παραγωγικό ενδομήτριο	Κεφουροξίμη	Όχι	Όχι	<i>Enterococcus faecalis</i>
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	Στείρα	Ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα	Κεφουροξίμη	Στείρα	Όχι	Στείρα
6	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Στείρα	εκφύλιση των επιθηλιακών κυττάρων οφειλόμενη σε φλεγμονή	Κεφουροξίμη	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Κεφακλόρη	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
7	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Όχι	Όχι	Κεφουροξίμη	<i>Escherichia Coli</i>	Κεφουροξίμη	Όχι
8	<i>Enterococcus Faecalis</i>	<i>Candida Albicans</i>	κ.φ.	Κεφουροξίμη	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Κεφουροξίμη	Όχι
9	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	Στείρα	κ.φ.	Κλινδαμυκίνη	Στείρα	Όχι	Στείρα
10	<i>Prevotella melaninogenica</i>	Στείρα	κ.φ.	Μετρονιδαζόλη	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Σιπροφλοξασίνη	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
11	<i>Escherichia Coli</i>	Στείρα	Όχι	Κεφακλόρη	<i>Escherichia Coli</i>	Σιπροφλοξασίνη	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
12	<i>Staphylococcus aureus</i>	Στείρα	κ.φ.	Κεφουροξίμη	Στείρα	Όχι	Όχι

13	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Ureaplasma Urealyticum</i>	κ.φ.	Δοξυκυκλίνη	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Κεφουροξίμη	<i>Proteus Vulgaris</i>
14	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Όχι	Όχι	Όχι	Στείρα
15	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Όχι	Όχι	Όχι	Στείρα
16	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
17	<i>Chlamydia Trachomatis</i>	Όχι	Όχι	Δοξυκυκλίνη	Όχι	Όχι	Όχι
18	Στείρα	Στείρα	Όχι	Αμοξυκιλλίνη	Όχι	Όχι	Όχι
19	Όχι	Όχι	Όχι	Κεφουροξίμη , Μετρονιδαζόλη	Όχι	Όχι	Όχι
20	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus Agalactiae</i>	κ.φ.	Μετρονιδαζόλη	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Σιπροφλοξασίνη	Όχι
21	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Όχι	Όχι	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
22	<i>Enterococcus Faecalis, Ureaplasma Urealyticum</i>	Όχι	Παλίνδρομη κύηση	Δοξυκυκλίνη, Κεφουροξίμη	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Μετρονιδαζόλη, Αμοξυκιλλίνη	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
23	Στείρα	Όχι	Ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα	Μετρονιδαζόλη, Σιπροφλοξασίνη	Όχι	Όχι	Όχι
24	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Όχι	Ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα	Κεφουροξίμη	<i>Escherichia Coli</i>	Σιπροφλοξασίνη	<i>Escherichia Coli</i>
25	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Σιπροφλοξασίνη, Αμοξυκιλλίνη	Όχι	Όχι	Όχι
26	Στείρα	Όχι	Ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα	Σιπροφλοξασίνη, Μετρονιδαζόλη	Όχι	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
27	<i>Enterococcus Faecalis, Pseudomonas aeruginosa</i>	Όχι	Όχι	Σιπροφλοξασίνη, Αμοξυκιλλίνη	Στείρα	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
28	<i>Escherichia Coli, Enterococcus Faecalis</i>	Στείρα	Ενδομητρικός πολύποδας	Κεφουροξίμη	<i>Enterococcus Faecalis</i>	Σιπροφλοξασίνη	Όχι
29	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
30	Στείρα	Όχι	κ.φ.	Σιπροφλοξασίνη	Όχι	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
31	Στείρα	Στείρα	Πολύποδας ενδοτραχήλου, πιθανό υποβλεννογόνιο ινομύωμα	Μετρονιδαζόλη, Σιπροφλοξασίνη	Όχι	Όχι	Όχι
32	Στείρα	<i>Gardnerella Vaginalis</i>	Όχι	Μετρονιδαζόλη	Όχι	Όχι	Όχι
33	Στείρα	Στείρα	Όχι	Σιπροφλοξασίνη, Μετρονιδαζόλη	Όχι	Όχι	Στείρα
34	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Όχι	Όχι	Κεφουροξίμη	Στείρα	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
35	<i>Escherichia Coli, Enterococcus Faecalis, Ureaplasma Urealyticum</i>	<i>Streptococcus Agalactiae</i>	Όχι	Κεφουροξίμη , Δοξυκυκλίνη	Στείρα	Όχι	Όχι
36	Στείρα	Στείρα	Ενδομητρικός πολύποδας	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
37	Στείρα	Στείρα	Όχι	Κεφουροξίμη , Μετρονιδαζόλη	Όχι	Όχι	Όχι
38	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Σιπροφλοξασίνη,	Όχι	Όχι	Όχι

				Μετρονιδαζόλη			
39	Στείρα	Στείρα	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
40	Στείρα	Στείρα	κ.φ.	Όχι	Όχι	Όχι	Όχι
41	Όχι	Όχι	ελαφρώς πολυποειδόμερφα τεμάχια ενδομητρίου με υπόνοια υπερπλαστικού ενδομητρικού πολύποδα	Σιπροφλοξασίνη	Υστεροσκοπικά(φλεγμονή)	Σιπροφλοξασίνη, Αμοξικιλίνη	Όχι
42	<i>Chlamydia Trachomatis</i>	<i>Chlamydia Trachomatis</i>	κ.φ.	Αζιθρομυκίνη	Στείρα	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
43	<i>Chlamydia Trachomatis</i>	Στείρα	κ.φ.	Αζιθρομυκίνη	Όχι	Μετρονιδαζόλη, Σιπροφλοξασίνη	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
44	Στείρα	Όχι	κ.φ.	Αμοξικιλίνη, Μετρονιδαζόλη	Όχι	Όχι	Όχι
45	Στείρα	Στείρα	ελαφρά πολυποειδής διαμόρφωση των ενδομητρικών τεμαχίων	Αμοξικιλίνη, Μετρονιδαζόλη	Υστεροσκοπικά(κ.φ)	Όχι	<i>Chlamydia Trachomatis</i>

ΚΩΔΙΚΟΙ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΦΥΣΙΚΗ ΣΥΛΛΗΨΗ	ΑΠΟΒΟΛΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	ΓΕΝΝΗΣΗ ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ	IUI	B H C G	ΑΠΟΒΟΛΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	ΓΕΝΝΗΣΗ ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ	IVFI CSI	B H C G	ΑΠΟΒΟΛΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	ΓΕΝΝΗΣΗ ΖΩΝΤΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ
1	1	OXI	NAI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
2											
3	0	OXI	OXI	1	-	OXI	OXI	0		OXI	OXI
4	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	2	-	OXI	OXI
5	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
6	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	2	+	OXI	NAI
7	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	NAI	OXI
8											
9	1	OXI	NAI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
10	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
11	1	OXI	NAI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
12	1	NAI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
13	0	OXI	OXI	4	+	NAI	OXI	0		OXI	OXI
14	1	OXI	NAI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
15	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
16	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
17	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
18	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	NAI	OXI
19	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	NAI	OXI
20	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
21	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	OXI	NAI
22	0	OXI	OXI	2	-	OXI	OXI	0		OXI	OXI
23	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
24	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
25	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI

26	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
27	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
28	1	NAI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
29	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
30	0	OXI	OXI	3	-	OXI	OXI	0		OXI	OXI
31	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	OXI	NAI
32	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	NAI	OXI
33	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
34	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	2	+	OXI	NAI
35	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	+	OXI	NAI
36	1	OXI	NAI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
37	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
38	1	NAI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
39	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
40	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	1	-	OXI	OXI
41	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	2	-	OXI	OXI
42	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	2	-	OXI	OXI
43	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
44	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI
45	0	OXI	OXI	0		OXI	OXI	0		OXI	OXI

Πίνακας 3: Μαιευτικό και γυναικολογικό ιστορικό των 45 γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη.

2.3 Γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό ασθενών

Το δείγμα ασθενών που προσήλθαν στο ιατρείο υπογονιμότητας φέρει ποικιλία ως προς το προϋπάρχον γυναικολογικό και μαιευτικό ιστορικό. Το ατομικό τους ιστορικό καταγράφηκε στο πλαίσιο διερεύνησης της υπογονιμότητας και με σκοπό την αξιολόγηση της πορείας των περιστατικών μετά τη θεραπεία. Αυτό αφορούσε τις γεννήσεις νεογνών με καισαρική ή φυσιολογικό τοκετό, τις αυτόματες ή τεχνητές εκτρώσεις, τον αριθμό των εξωσωματικών γονιμοποιήσεων, τον αριθμό των μικρογονιμοποιήσεων και τον αριθμό των σπερματεγχύσεων.

2.4 Έτη υπογονιμότητας

Στην έρευνα συμπεριλήφθησαν τα έτη υπογονιμότητας που κυμαίνονταν από 1 έως 11. Είναι σημαντική η παρατήρηση της επίτευξης εγκυμοσύνης σε συνάρτηση με τη βαρύτητα του περιστατικού. Όσο αυξάνονται τα έτη υπογονιμότητας αυξάνεται και η πολυπλοκότητα των αιτιών που την προκαλούν και κατ' επέκταση η δυσκολία του περιστατικού που έχουμε να αντιμετωπίσουμε.

2.5 Αίτια υπογονιμότητας

Στο πλαίσιο της διερεύνησης της υπογονιμότητας των ασθενών έγινε καταγραφή των αιτιών που ευθύνονταν για τη δυσκολία επίτευξης εγκυμοσύνης ή περάτωσης της εγκυμοσύνης. Τα αίτια αφορούσαν το υπογόνιμο ζευγάρι σαν σύνολο και όχι μόνο την ασθενή. Η μελέτη αναφέρεται στους λόγους υπογονιμότητας όπως προέκυψαν από τα αποτελέσματα παρακλινικών εξετάσεων, την υστεροσαλπιγγιογραφία, τους υπερήχους, τις ενδοσκοπήσεις, τα σπερμοδιαγράμματα, το προηγούμενο ιστορικό προσπαθειών για επίτευξη εγκυμοσύνης και άλλες εξετάσεις .

2.6 Υστεροσκόπηση

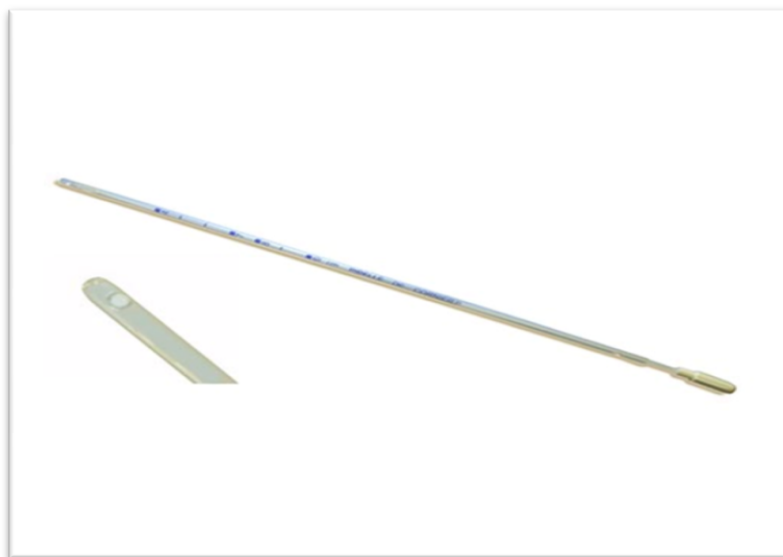
Σε 34 από τα 45 περιστατικά έγινε διαγνωστική υστεροσκόπηση, χωρίς γενική νάρκωση, στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας του ζεύγους σε επίπεδο ιατρείου. Η υστεροσκόπηση είναι μέθοδος οπτικού ελέγχου της ενδομητρικής κοιλότητας με άμεση όραση με τη χρήση του υστεροσκοπίου.

Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση στο εξεταστικό γυναικολογικό κρεβάτι (boom) και εφαρμόσαμε αποστειρωμένες ποδοκνημίδες και αποστειρωμένο κάλυμμα κάτω από τους γλουτούς και πάνω στο υπογάστριο. Έγινε τοποθέτηση γυναικολογικών βαλβών, πλύση του κόλπου με φυσιολογικό ορό και έπειτα σύλληψη του έξω τραχηλικού στομίου με μονοδοντωτή λαβίδα για εισαγωγή του υστεροσκοπίου διαμέσου του έξω τραχηλικού στομίου. Το υστεροσκόπιο ήταν συνδεδεμένο με τη φωτεινή πηγή, τον αποστειρωμένο φυσιολογικό ορό (NaCl 0.9%) και την κάμερα. Οι βάλβες απομακρύνθηκαν και με την έγχυση του φυσιολογικού ορού διατάθηκε η κοιλότητα της μήτρας και ελέγχθηκε προοδευτικά ο ενδοτραχηλικός σωλήνας και το σύνολο της ενδομητρικής κοιλότητας με τα σαλπιγγικά στόμια. Οι πρώτες εικόνες που καταγράφηκαν αφορούσαν την ενδοτραχηλική κοιλότητα, από την οποία αφού διήλθε το υστεροσκόπιο, εισήλθε στην ενδομητρική κοιλότητα διαμέσου του έξω τραχηλικού στομίου. Το υστεροσκόπιο προωθήθηκε μέχρι τον πυθμένα της ενδομητρικής κοιλότητας και ήλεγξε τη μορφολογία του μαζί με τα σαλπιγγικά στόμια και στη συνέχεια εξήλθε προσεκτικά προς τα έξω για να ελεγχθούν με τη σειρά όλα τα τοιχώματα της ενδομητρικής κοιλότητας. Όλη η διαδικασία της υστεροσκόπησης διήρκεσε ελάχιστα λεπτά και έγινε με απλές συνθήκες αντισηψίας. Είχε μεγάλη σημασία να

παρατηρήσουμε αν τα ενδομήτρια αυτών των γυναικών είχαν εικόνα ενδομητρίτιδας πέρα από πολύποδες και ινομυώματα που σαφώς εμποδίζουν την εμφύτευση. Πολλές από αυτές τις 34 ασθενείς είχαν εικόνα ενδομητρίτιδας που επιβεβαιώθηκε με την καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού.

2.7 Καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού

Σε επίπεδο ιατρείου, χωρίς νάρκωση, έγινε η λήψη του ενδομητρικού ιστού σε 43 από τα 45 περιστατικά. Η λήψη εκτελέστηκε σε κάποιες περιπτώσεις μετά το τέλος της υστεροσκόπησης και σε κάποιες άλλες ανεξάρτητα από αυτήν. Οι γυναίκες τοποθετούνταν σε γυναικολογικό κρεβάτι (boom) και εισαγάγαμε κολποδιαστολέα αποστειρωμένο και μίας χρήσεως στον κόλπο. Αφού ο κόλπος πλένονταν με φυσιολογικό ορό, έτσι ώστε να μην συμπαρασυρθούν βακτήρια του κόλπου στην ενδομητρική κοιλότητα, εισαγάγαμε τον ενδομήτριο δειγματολήπτη βιοψίας (pipelle) που ήταν αποστειρωμένος και μίας χρήσεως. Με την έλξη του εμβόλου του δειγματολήπτη δημιουργούνταν αρνητική πίεση και έλκονταν ένα δείγμα ενδομητρικού ιστού. Αυτό τοποθετούνταν σε αποστειρωμένο δοχείο συλλογής ούρων και καλλιεργούνταν για αερόβια και αναερόβια μικρόβια, μυκόπλασμα και ουρεάπλάσμα και σε κάποια δείγματα έγινε και ανίχνευση χλαμυδίων με την μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR).



Εικ. 37 Ενδομήτριος δειγματολήπτης βιοψίας (pipelle).

2.8 Καλλιέργεια κολπικού υγρού

Η καλλιέργεια κολπικού υγρού πραγματοποιήθηκε σε 33 από τα 45 περιστατικά σαν επιβεβαίωση, κυρίως, της ορθότητας του αποτελέσματος από την καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού. Η λήψη του κολπικού και τραχηλικού υγρού πραγματοποιήθηκε είτε πριν τη διαδικασία της υστεροσκόπησης, όπου μετά το τέλος ακολούθησε η λήψη ενδομητρικού ιστού, είτε εκτός υστεροσκοπήσεως πάντα πριν τον καθαρισμό του κόλπου με φυσιολογικό ορό (NaCl 0.9%) και τη λήψη ενδομητρικού ιστού. Οι περισσότερες από αυτές τις ασθενείς είχαν υποβληθεί σε καλλιέργειες κολπικού και τραχηλικού υγρού στο παρελθόν και είχαν λάβει θεραπεία σε περίπτωση που οι καλλιέργειες είχαν εμφανίσει μικρόβια. Σκοπός της καλλιέργειας κολπικού και τραχηλικού υγρού ταυτόχρονα με την καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού ήταν για να βεβαιωθούμε ότι μικρόβια από τον κόλπο δεν τα εισαγάγαμε με τον καθετήρα στην μήτρα και έπειτα τα καλλιεργήσαμε ως ενδομητρικά. Επίσης, μπορέσαμε να δούμε αν ένα μικρόβιο που αποικίζει τον κόλπο κάνει ανιούσα λοίμωξη από τον τράχηλο της μήτρας στην ενδομητρική κοιλότητα.

2.9 Ιστολογική ενδομητρίου

Στον ιστό ενδομητρίου που λάβαμε, με τη χρήση ενδομήτριου δειγματολήπτη βιοψίας (pipelle) που ήταν αποστειρωμένος και μίας χρήσεως, εκτός από καλλιέργεια έγινε και ιστολογική εξέταση. Ο σκοπός αυτής της ενέργειας ήταν να δούμε αν η φλεγμονή που διαπιστώσαμε με την καλλιέργεια ήταν εμφανής και στην ιστολογική εξέταση. Σε 32 από τα 45 περιστατικά έχει γίνει ιστολογική εξέταση αλλά στα 31 από αυτά έχει γίνει και καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού.

2.10 Πρώτη θεραπεία

Η πρώτη θεραπεία που έγινε στις ασθενείς για καταπολέμηση της ενδομητρίτιδας στηρίχθηκε είτε στην παρουσία μικροβίων στην καλλιέργεια του ενδομητρίου, είτε στην ιστολογική εξέταση, είτε στην εικόνα ενδομητρίτιδας κατά την υστεροσκόπηση. Ανάλογα με το μικρόβιο εδόθησαν και τα αντίστοιχα αντιβιοτικά είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά. Από τις 45 ασθενείς οι 36 έλαβαν θεραπεία.

2.11 Επανέλεγχος μετά την πρώτη θεραπεία

Μετά την πρώτη θεραπεία με αντιβιοτική αγωγή, κάποιες ασθενείς υπεβλήθησαν σε επανέλεγχο. Συγκεκριμένα από τις 36 ασθενείς που έκαναν θεραπεία οι 19 έκαναν επανέλεγχο με καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού και 2 υπεβλήθησαν σε διαγνωστική υστεροσκόπηση με σκοπό να αποκλείσουμε την εικόνα φλεγμονής στο ενδομήτριο.

2.12 Δεύτερη Θεραπεία

Σε δεύτερη θεραπεία οδηγήθηκαν οι 10 ασθενείς που επανεμφάνισαν μικρόβιο στην επαναληπτική καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού, 1 ασθενής που υστεροσκοπικά αποδείχτηκε ότι έφερε φλεγμονή του ενδομητρίου και άλλη 1 στην οποία υπήρξε υπόνοια φλεγμονής. Συνολικά σε 12 ασθενείς χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά.

2.13 Καλλιέργεια σπέρματος

Κατά τη διάρκεια της μελέτης των ενδομητρικών ιστών εισαγάγαμε και άλλων έναν παράγοντα που θεωρήσαμε ότι μπορεί να είναι υπεύθυνος για τις λοιμώξεις του ενδομητρίου. Εντάξαμε τον ανδρικό παράγοντα και τις λοιμώξεις που υπάρχουν στο σπέρμα θέλοντας να δούμε αν γυναίκες με φλεγμονή στο ενδομήτριο είχαν συζύγους με εικόνα φλεγμονής στο σπέρμα. Στηριχτήκαμε στη θεωρία του ανοιχτού τραχηλικού στομίου που επιτρέπει την είσοδο μικροβίων στην ενδομητρική κοιλότητα σε συνδυασμό με τις ελεύθερες σεξουαλικές επαφές που είχαν αυτά τα ζευγάρια, με εκσπερμάτιση στον κόλπο, με σκοπό την τεκνοποίηση. 22 άνδρες υπεβλήθησαν σε καλλιέργεια σπέρματος στο πλαίσιο διερεύνησης υπογονιμότητας.

2.14 Φυσική σύλληψη

Στη μελέτη παρατηρήθηκε και καταγράφηκε η πορεία 15 γυναικών από τις 45 που προσπάθησαν να επιτύχουν εγκυμοσύνη με φυσική σύλληψη. Στη στήλη «φυσική σύλληψη» αναφέρονται οι επιτυχίες, ως προς την εμφύτευση, από φυσική σύλληψη είτε είχε πάρει η ασθενής αγωγή είτε όχι. Η στήλη «ΑΠΟΒΟΛΗ/ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ/ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ

ΚΥΗΣΗ» αναφέρεται πάλι στο σύνολο των γυναικών που απέτυχαν να φέρουν εις πέρας εγκυμοσύνη και η στήλη «ΓΕΝΝΗΣΗ» αναφέρεται πάλι στο σύνολο των 45 γυναικών και ποιες από αυτές κατάφεραν τελικά να τεκνοποιήσουν με τη μέθοδο της φυσικής σύλληψης.

2.15 Σπερματέγχυση (IUI)

Μία θεραπευτική προσέγγιση που προτάθηκε σε 4 από τα 45 περιστατικά ήταν η σπερματέγχυση. Και οι 4 ασθενείς είχαν λάβει αντιβιοτική αγωγή. Καταγράψαμε και εδώ το σύνολο των σπερματεγχύσεων και την επιτυχία ή όχι μετά από αυτές. Και εδώ ορίστηκαν τέσσερις στήλες. Η στήλη «IUI» έχει καταγεγραμμένες τις γυναίκες που προσπάθησαν να τεκνοποιήσουν με σπερματέγχυση και των αριθμό των προσπαθειών τους. Η στήλη «ΘΕΤΙΚΟ ΤΕΣΤ ΚΥΗΣΕΩΣ» αναφέρεται σε κύηση που προέκυψε από σπερματέγχυση ακόμα και αν δεν είχε θετική έκβαση. Η στήλη «ΑΠΟΒΟΛΗ/ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ/ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΚΥΗΣΗ» αναφέρεται αποκλειστικά σε κυήσεις που δεν προχώρησαν και προήλθαν από σπερματέγχυση. Και η στήλη «ΓΕΝΝΗΣΗ» αναφέρεται στα παιδιά που προέκυψαν από την προσπάθεια του υπογόνιμου ζευγαριού με τη μέθοδο της σπερματέγχυσης.

2.16 Εξωσωματική γονιμοποίηση/Μικρογονιμοποίηση (IVF/ICSI)

Σε 20 από τις 45 γυναίκες της έρευνας εφαρμόστηκε η μέθοδος της εξωσωματική γονιμοποίησης με απλό IVF (in vitro fertilization) ή ICSI (intracytoplasmic sperm injection). Και εδώ η πρώτη στήλη ονομάζεται «IVF/ICSI», αναφέρεται στο σύνολο των 45 γυναικών και στις εξωσωματικές στις οποίες υπεβλήθησαν καθώς και στον αριθμό αυτών. Οι στήλες «ΘΕΤΙΚΟ ΤΕΣΤ ΚΥΗΣΕΩΣ», «ΑΠΟΒΟΛΗ/ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ/ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΚΥΗΣΗ» και «ΓΕΝΝΗΣΗ» διατηρούν την ίδια σημασία που έχουν και για τις άλλες δύο μεθόδους.

2.17 Στατιστική επεξεργασία

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως απόλυτη και σχετική (%) συχνότητα,

και για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκαν ραβδογράμματα και γραφήματα πίτας. Για τον έλεγχο της σχέσης μεταξύ 2 ποιοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η ακριβής (exact) δοκιμασία χ^2 . Τα υπολογιζόμενα p-values<0,05 θεωρούνται ως στατιστικά σημαντικά.

3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Περιγραφικά στατιστικά για τις υπό έλεγχο μεταβλητές: καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου, καλλιέργεια κολπικού υγρού, ιστολογική ενδομητρίου, καλλιέργεια σπέρματος, επανέλεγχος, επιτυχία της εμφύτευσης, φυσική σύλληψη, ΙUI, IVF/ICSI, γέννηση ζώντος νεογνού.

Παράμετρος	Κατηγορίες	N	%
Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου			
	Στείρα	22	48,9
	Λοίμωξη	21	46,7
	Ελλείπουσες τιμές	3	4,4
Καλλιέργεια κολπικού υγρού			
	Στείρα	27	60,0
	Λοίμωξη	6	13,3
	Ελλείπουσα τιμή	12	26,7
Ιστολογική ενδομητρίου			
	Στείρα	25	55,6
	Φλεγμονή	6	13,3
	Ελλείπουσες τιμές	14	31,1
Καλλιέργεια σπέρματος			
	Στείρα	5	11,1
	Λοίμωξη	17	37,8
	Ελλείπουσες τιμές	23	51,1
Επανέλεγχος			
	Στείρος	10	22,2
	Λοίμωξη	11	24,4
	Ελλείπουσες τιμές	24	53,3
Επιτυχία της εμφύτευσης			
	Όχι	27	60,0
	Ναι	18	40,0
Φυσική σύλληψη			
	Όχι	21	46,7
	Ναι	22	48,9
	Ελλείπουσες τιμές	2	4,4
IUI			
	Όχι	39	86,7
	Ναι	4	8,9

	Ελλείπουσες τιμές	2	4,4
IVF/ICSI			
	Όχι	23	51,1
	Ναι	20	44,4
	Ελλείπουσες τιμές	2	4,4
Γέννηση ζώντος νεογνού			
	Όχι	35	77,8
	Ναι	10	22,2

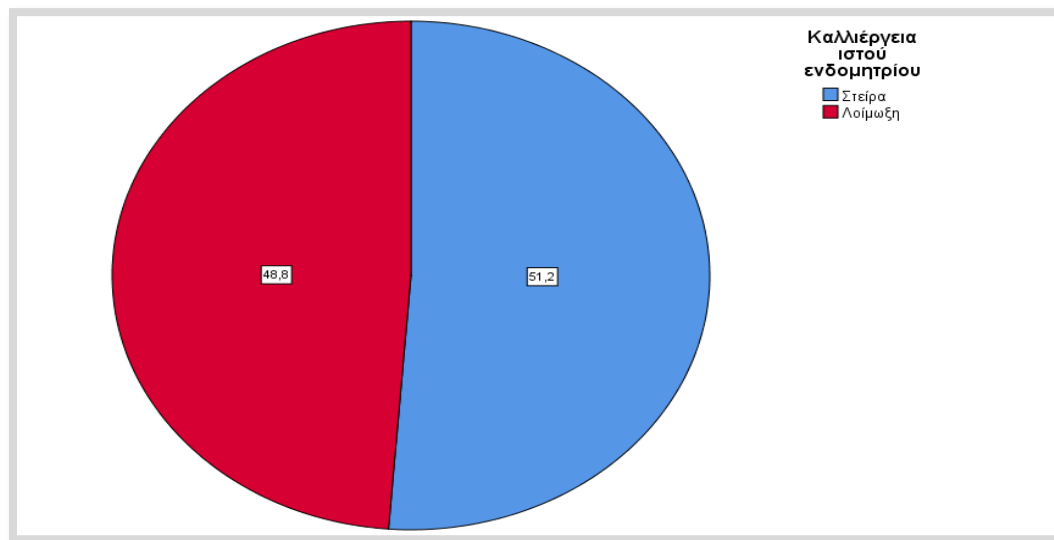
Πίνακας 4: Περιγραφικά στατιστικά για τις υπό έλεγχο μεταβλητές.

3.2 Σύνολο γυναικών που έφεραν λοίμωξη στο ενδομήτριο.

Συνολικά στις 43 από τις 45 γυναίκες που έκαναν καλλιέργεια ενδομητρίου είχαμε 21 γυναίκες (48,8%) με λοίμωξη (Πίνακας 8) (Γράφημα 1). Το ποσοστό αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό γιατί αποτελεί, σχεδόν, το ήμισυ των δειγμάτων μας. Αυτό θα μπορούσε να μας δίνει αρκετές πληροφορίες για το ευρύτερο σύνολο των γυναικών που προσέρχονται για διερεύνηση υπογονιμότητας και κατά πόσο θα έπρεπε να αποτελεί ρουτίνα η ανίχνευση του ενδομητρίου τους για μολυσματικούς παράγοντες.

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Στείρα	22	48,9	51,2
	Λοίμωξη	21	46,7	48,8
	Total	43	95,6	100,0
Missing	System	2	4,4	
Total		45	100,0	

Πίνακας 5: Καλλιέργειες ιστού ενδομητρίου

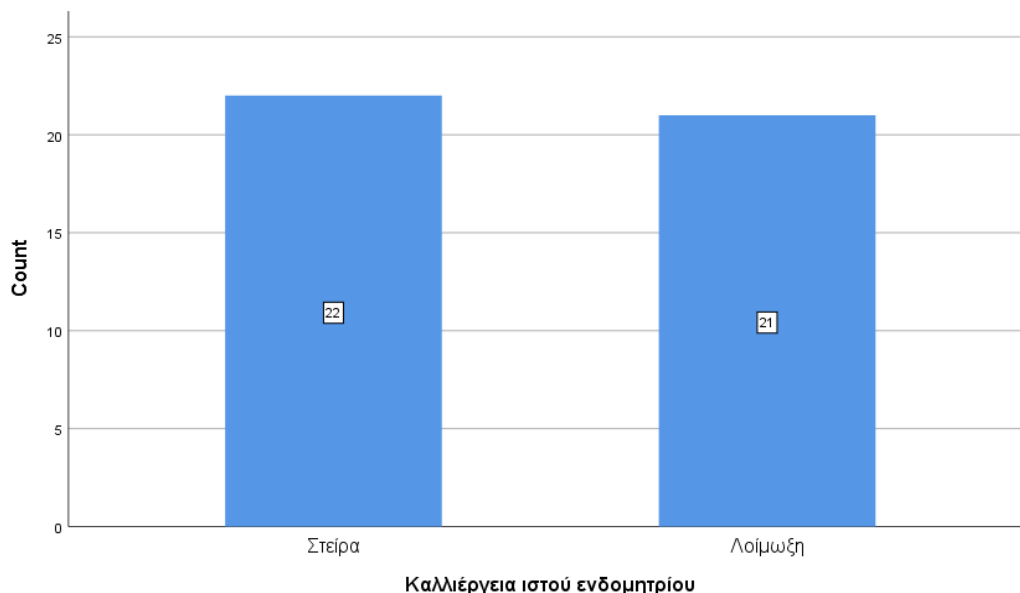


Γράφημα 1: Σύνολο των καλλιέργειών ιστού ενδομητρίου στο δείγμα των 45 γυναικών.

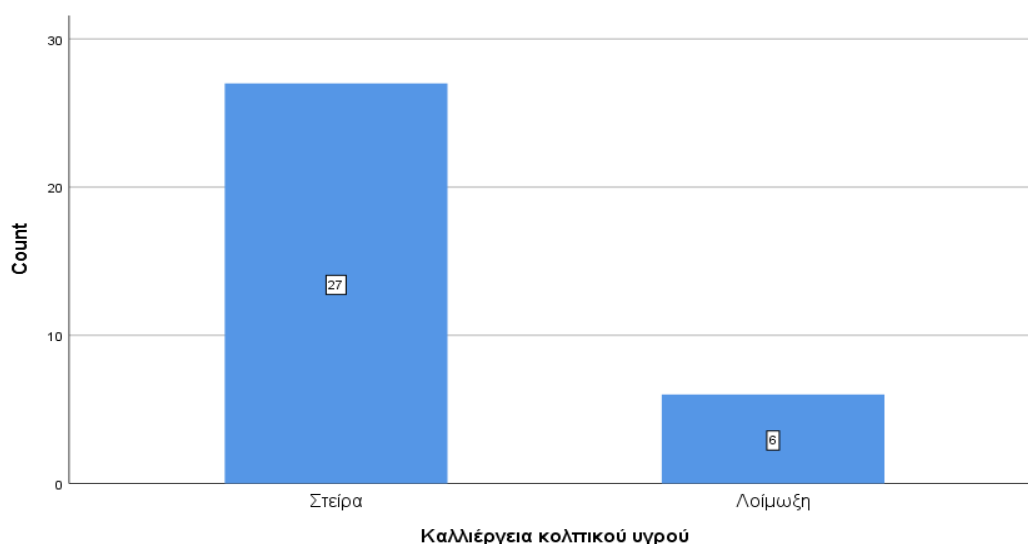
3.3 Συσχέτιση της καλλιέργειας ενδομητρίου με την καλλιέργεια του κολπικού υγρού.

Για τον έλεγχο της ύπαρξης σχέσης μεταξύ της καλλιέργειας κολπικού υγρού και της καλλιέργειας ιστού ενδομητρίου πραγματοποιήσαμε τον έλεγχο χ^2 (Πίνακας 6). Το υπολογιζόμενο $p\text{-value}=0,070$, οπότε τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά. Επειδή $0,05 < p\text{-value} < 0,10$, τα αποτελέσματά μας είναι ενδεικτικά. Ο συσχετισμός αυτός προήλθε από την υπόθεση ότι θα μπορούσε τις ημέρες του καταμήνιου κύκλου, που ο τραχηλικός φραγμός απουσιάζει, να εισχωρήσουν μικρόβια στο ενδομήτριο. Σε 43 γυναίκες από τις 45 έγινε καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού ενώ σε 33 από αυτές έγινε και καλλιέργεια κολπικού υγρού (Γράφημα 2) (Γράφημα 3). Οι 17 είχαν στείρα καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού και κολπικού υγρού, δηλαδή σχεδόν οι μισές (Γράφημα 4). Αυτό θα μπορούσε να μας δώσει την πληροφορία ότι ένας κόλπος στείρος μικροβίων προμηνύει ένα στείρο ενδομήτριο. Βέβαια, σε 10 παθολογικές καλλιέργειες ενδομητρίου είχαμε στείρες καλλιέργειες κολπικού υγρού. Μόνο 1 καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού υπήρξε στείρα έχοντας κολπικό υγρό με μικρόβιο. Το αποτέλεσμα δείχνει ότι μόνο 5 από τις 33 γυναίκες με καλλιέργειες κολπικού υγρού και ενδομητρικού ιστού βγήκαν και στα δύο δείγματα θετικές φέροντας διαφορετικά μικρόβια οι 4 από αυτές στο κάθε δείγμα και μόνο μία ίδιο το οποίο ήταν τα χλαμύδια που είναι γνωστό ότι αποικίζουν ενδομήτριο και κόλπο. Θα πρέπει να σημειώσουμε σε αυτό το σημείο ότι αν και ανευρέθησαν άλλα μικρόβια στον κόλπο και άλλα στο ενδομήτριο όλα αποτελούν φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου (*Enterococcus Faecalis*, *Candida Albicans*, *Klebsiella pneumoniae*,

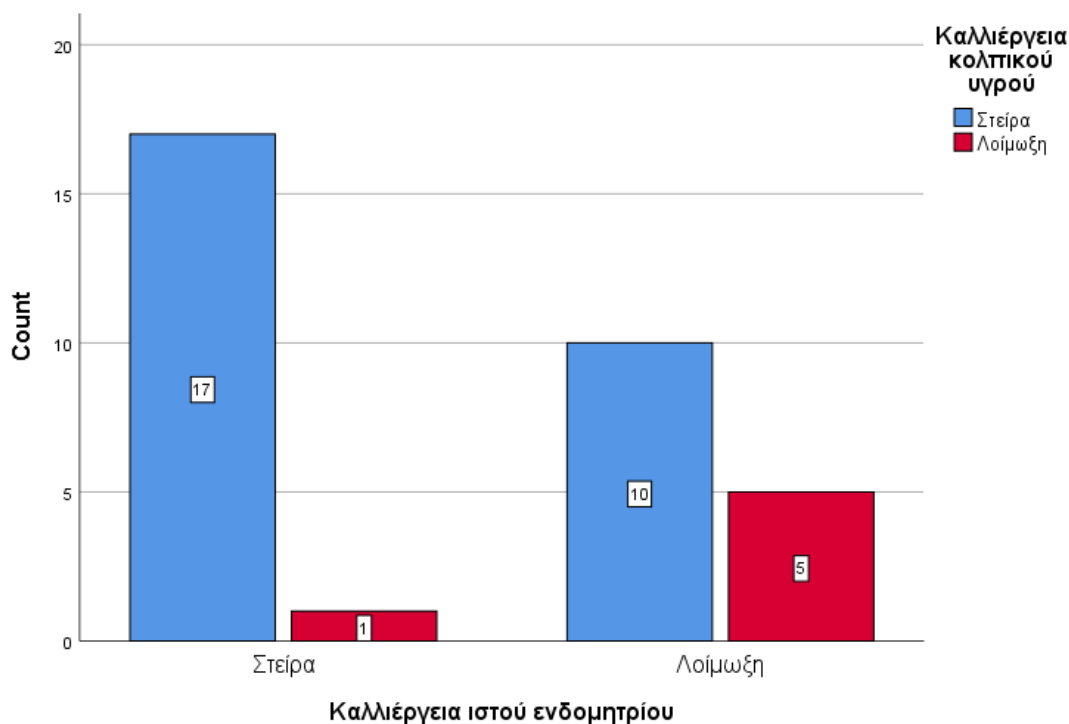
Ureaplasma Urealyticum, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia Coli*). Συσχετίζοντας την καλλιέργεια του ιστού του ενδομητρίου με την καλλιέργεια του κολπικού υγρού συμπεράναμε ότι η λοίμωξη του ενδομητρίου δεν αποτελεί μέρος ανιούσας λοίμωξης από τον κόλπο στη μήτρα.



Γράφημα 2: Ραβδόγραμμα της καλλιέργειας ιστού ενδομητρίου



Γράφημα 3: Ραβδόγραμμα της καλλιέργειας κολπικού υγρού



Γράφημα 4: Ραβδόγραμμα της καλλιέργειας κολπικού υγρού σε σχέση με την καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου

			Καλλιέργεια κολπικού υγρού			
			Στείρα	Λοίμωξη	Total	
Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου	Στείρα	Count	17	1	18	
		Expected Count	14.7	3.3	18.0	
	Λοίμωξη	Count	10	5	15	
		Expected Count	12.3	2.7	15.0	
			Count	27	6	33
			Expected Count	27.0	6.0	33.0

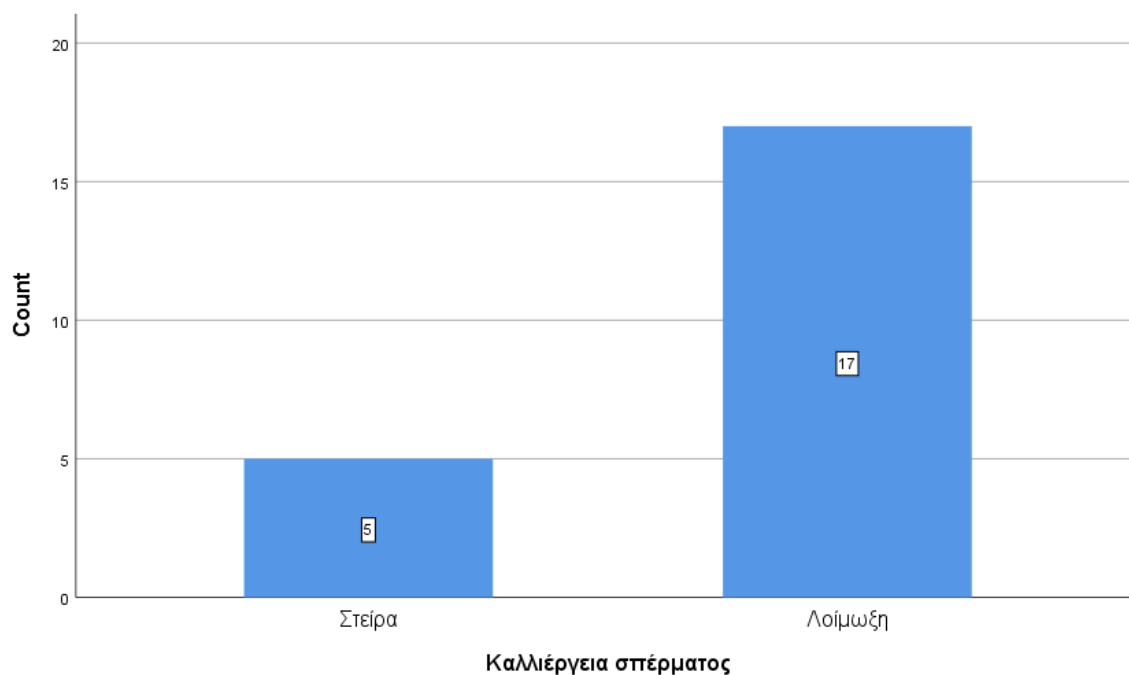
Πίνακας 6: Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου * Καλλιέργεια κολπικού υγρού Crosstabulation.

3.4 Συσχέτιση της καλλιέργειας του ενδομητρίου με την καλλιέργεια του σπέρματος.

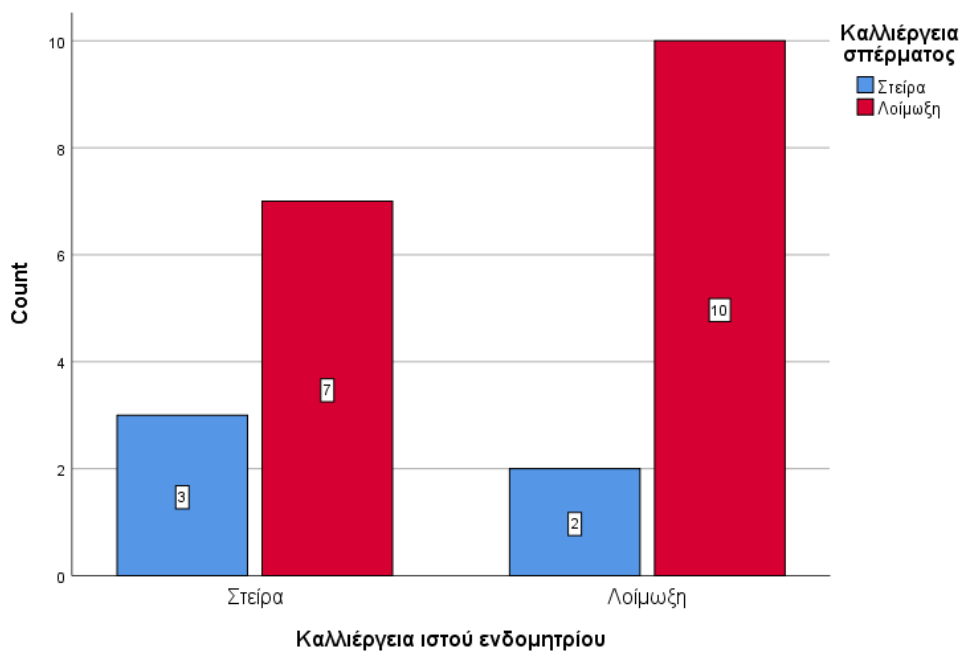
Εκτελέσαμε σε 22 συντρόφους, από τις 45 γυναίκες που μελετήσαμε, καλλιέργεια σπέρματος με σκοπό να δούμε καταρχήν αν ένα ρυπαρό ενδομήτριο συνεπάγεται και ένα ρυπαρό σπέρμα από τη μεριά του συντρόφου (Γράφημα 5). Για τον έλεγχο της ύπαρξης σχέσης μεταξύ της καλλιέργειας σπέρματος και της καλλιέργειας ιστού

ενδομητρίου πραγματοποιήσαμε τον έλεγχο χ^2 . Το υπολογιζόμενο p -value=0,624, οπότε τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά.

Σε 10 στείρες καλλιέργειες ενδομητρίου είχαμε 3 καλλιέργειες σπέρματος στείρες και 7 θετικές για κάποιο παθογόνο μικρόβιο (Γράφημα 6). Σε 12 θετικές καλλιέργειες ενδομητρίου για κάποιο παθογόνο μικρόβιο είχαμε 2 στείρες καλλιέργειες σπέρματος και 10 που έφεραν λοίμωξη. Τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά αλλά είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι από τα 22 δείγματα σπέρματος τα 10 έφεραν λοίμωξη ενώ παράλληλα είχαμε παρατηρήσει ενδομητρίτιδα, δηλαδή σχεδόν τα μισά δείγματα (Πίνακας 7). Λόγω μικρού αριθμού δειγμάτων αυτό δεν ήταν εύκολο να αποτυπωθεί στην στατιστική ανάλυση. Ένας δεύτερο σκοπός αυτού του συσχετισμού ήταν να παρατηρήσουμε αν είχαμε ίδια μικρόβια στις θετικές καλλιέργειες ενδομητρικού ιστού που συνοδεύονταν από θετικές καλλιέργειες σπέρματος. Αυτό το σκεπτικό στηρίχτηκε και πάλι στη θεωρία της ανιούσας λοίμωξης κατά τις ημέρες του καταμήνιου κύκλου που ο φραγμός του τραχήλου της μήτρας απουσιάζει και πραγματοποιείται εκσπερμάτιση στον κόλπο με ένα σπέρμα που φέρει μικρόβια. Από τα 10 δείγματα μόνο τα 2 έφεραν ίδιο μικρόβιο με το ενδομήτριο και αυτό ήταν τα χλαμύδια και στις δύο περιπτώσεις. Είναι γνωστός, άλλωστε, ο ρόλος των χλαμυδίων ως σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα ανάμεσα στο ζευγάρι.



Γράφημα 5: Ραβδόγραμμα της καλλιέργειας σπέρματος



Γράφημα 6: Ραβδόγραμμα της καλλιέργειας σπέρματος σε σχέση με την καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου.

			Καλλιέργεια σπέρματος			
			Στείρα	Λοίμωξη	Total	
Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου	Στείρα	Count	3	7	10	
		Expected Count	2,3	7,7	10,0	
	Λοίμωξη	Count	2	10	12	
		Expected Count	2,7	9,3	12,0	
Total			Count	5	17	22
			Expected Count	5,0	17,0	22,0

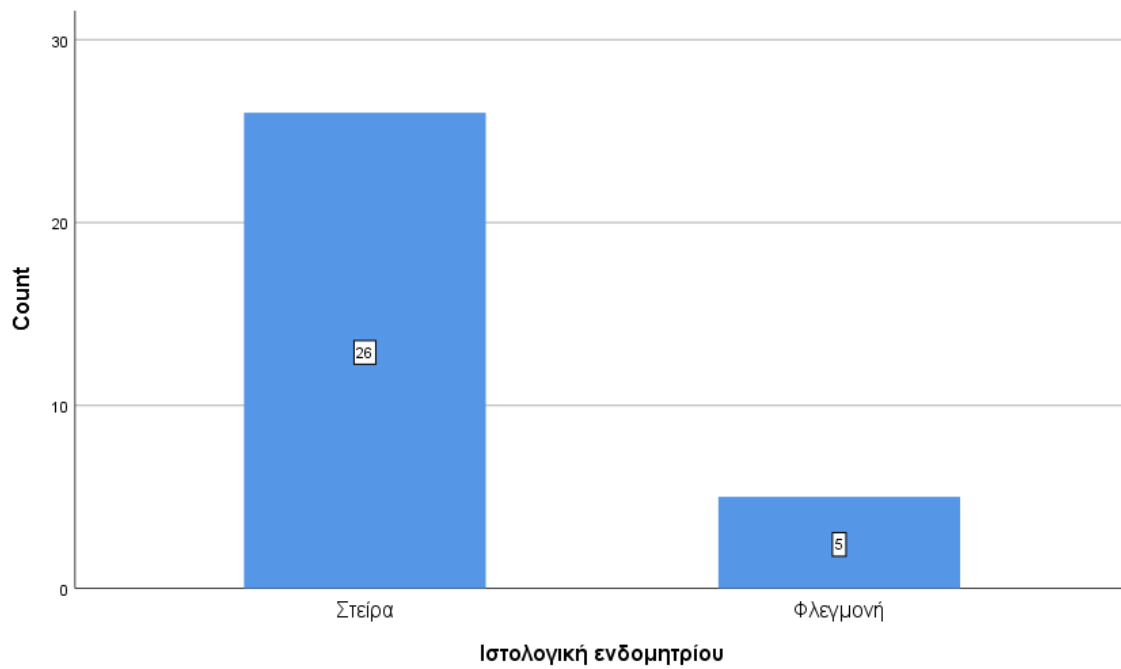
Πίνακας7: Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου * Καλλιέργεια σπέρματος Crosstabulation.

3.5 Συσχέτιση της καλλιέργειας του ενδομητρίου με την ιστολογική του ενδομητρίου.

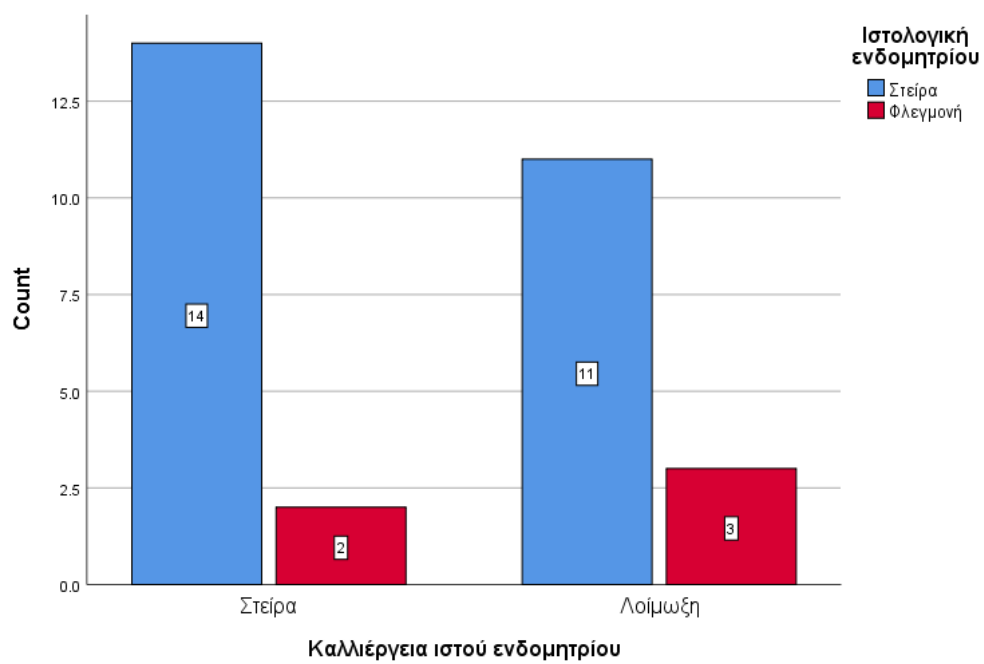
Με την παρούσα συσχέτιση θέλαμε να παρατηρήσουμε κατά πόσο αποτυπώνεται η λοίμωξη του ενδομητρίου στην ιστολογική εξέταση. Σε 31 από τα 45 δείγματα καλλιέργειας ενδομητρίου έγινε ιστολογική εξέταση (Γράφημα 7). Τα 14 από αυτά είχαν στείρα καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού και η ιστολογική εξέταση βγήκε στα 10 από αυτά κατά φύσιν και στα άλλα 4 έδειξε ανώμαλα ανεπτυγμένο παραγωγικό ενδομήτριο, πολύποδα ενδοτραχήλου και πιθανό υποβλεννογόνιο ινομύωμα, ενδομητρικό πολύποδα και στην τελευταία ελαφρά πολυποειδή διαμόρφωση των ενδομητρικών

τεμαχίων (Γράφημα 8). Σε 2 δείγματα βρέθηκε καλλιέργεια ενδομητρίου στείρα με ιστολογική που έφερε ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα που είναι ενδεικτικά λοίμωξης αλλά όχι απόλυτη ένδειξη. Χαρακτηριστικά αναφέρεται στην ιστολογική έκθεση ότι στο ενδομητρικό στρώμα δεν ανευρέθησαν πλασματοκύτταρα, ενώ ανευρέθησαν ελάχιστα ηωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Η παρουσία ελάχιστων ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων στο ενδομητρικό στρώμα δεν είναι παθογνωμονική, δύναται ωστόσο να παρατηρηθεί και επί χρόνιας ενδομητρίτιδας. Σημειώνεται ωστόσο, στην έκθεση, ότι το ασφαλές διαγνωστικό κριτήριο για την ιστολογική τεκμηρίωση χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι η παρουσία πλασματοκυττάρων στο ενδομητρικό στρώμα. Σε 11 θετικές καλλιέργειες ενδομητρικού ιστού είχαμε ιστολογική που δεν έφερε λοίμωξη. Συγκεκριμένα οι 9 ιστολογικές ήταν κατά φύσιν και δύο έφεραν αντίστοιχα ιστολογική εικόνα παλίνδρομης κύησης η μία και ενδομητρικό πολύποδα η άλλη. Μόνο 3 θετικές καλλιέργειες ενδομητρικού ιστού έφεραν εικόνα λοίμωξης κατά την ιστολογική εξέταση.

Για τον έλεγχο της ύπαρξης σχέσης μεταξύ της ιστολογικής ενδομητρίου και της καλλιέργειας ιστού ενδομητρίου πραγματοποιήσαμε τον έλεγχο χ^2 . Το υπολογιζόμενο $p\text{-value}=0,642$, οπότε τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά (Πίνακας 8). Το αποτέλεσμα αυτό μας δείχνει πως η θετική καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού δεν συνεπάγεται και ιστολογική που φέρει εικόνα φλεγμονής. Θα μπορούσε, όμως, αυτό το αποτέλεσμα να αλλοιώνεται επειδή ο ιστός του ενδομητρίου έχει ληφθεί τυφλά και όχι κατευθυνόμενα οπότε μπορεί η περιοχή που έχει προσβληθεί να μην κατάφερε να ληφθεί και να εξετασθεί ιστολογικά. Επίσης, μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι διαφορετικά είδη μικροβίων έβγαλαν εικόνα λοίμωξης κατά την ιστολογική εξέταση οπότε αυτό μας δείχνει πως οποιοδήποτε μικρόβιο θα μπορούσε να ανιχνευτεί ιστοπαθολογικά.



Γράφημα 7: Ραβδόγραμμα της ιστολογικής ενδομητρίου



Γράφημα 8: Ραβδόγραμμα της ιστολογικής ενδομητρίου σε σχέση με την καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου

			Ιστολογική ενδομητρίου		
			Στείρα	Φλεγμονή	Total
Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου	Στείρα	Count	15	2	17
		Expected Count	14.3	2.7	17.0
	Λοίμωξη	Count	11	3	14
		Expected Count	11.7	2.3	14.0
Total		Count	26	5	31
		Expected Count	26.0	5.0	31.0

Πίνακας 8: Καλλιέργεια ιστού ενδομητρίου * Ιστολογική ενδομητρίου Crosstabulation.

3.6 Ανταπόκριση θεραπείας στην εξάλειψη των μικροβίων κατά την πρώτη ανεύρεσή τους.

Από τις 45 ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα οι 36 έλαβαν αντιβιοτική αγωγή. 21 ασθενείς από αυτές οδηγήθηκαν σε επανέλεγχο, με καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού, και οι 11 (52,4%) βγήκαν ξανά θετικές (Γράφημα 9). Το ποσοστό και εδώ είναι υψηλό, με πάνω από τις μισές γυναίκες να μην ανταποκρίνονται στην στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή. Από αυτές μόνο 4 έβγαλαν το ίδιο μικρόβιο ενώ στις υπόλοιπες η καλλιέργεια έβγαλε διαφορετικό. Όλα, όμως, αποτελούσαν βακτήρια της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου. Η πρώτη θεραπεία που έγινε στις ασθενείς για καταπολέμηση της ενδομητρίτιδας στηρίχθηκε είτε στην παρουσία μικροβίων στην καλλιέργεια του ενδομητρίου, είτε στην ιστολογική εξέταση, είτε στην εικόνα ενδομητρίτιδας κατά την υστεροσκόπηση. Ανάλογα με το μικρόβιο εδόθησαν και τα αντίστοιχα αντιβιοτικά είτε ως μονοθεραπεία είτε συνδυαστικά. Συγκεκριμένα χορηγήθηκαν:

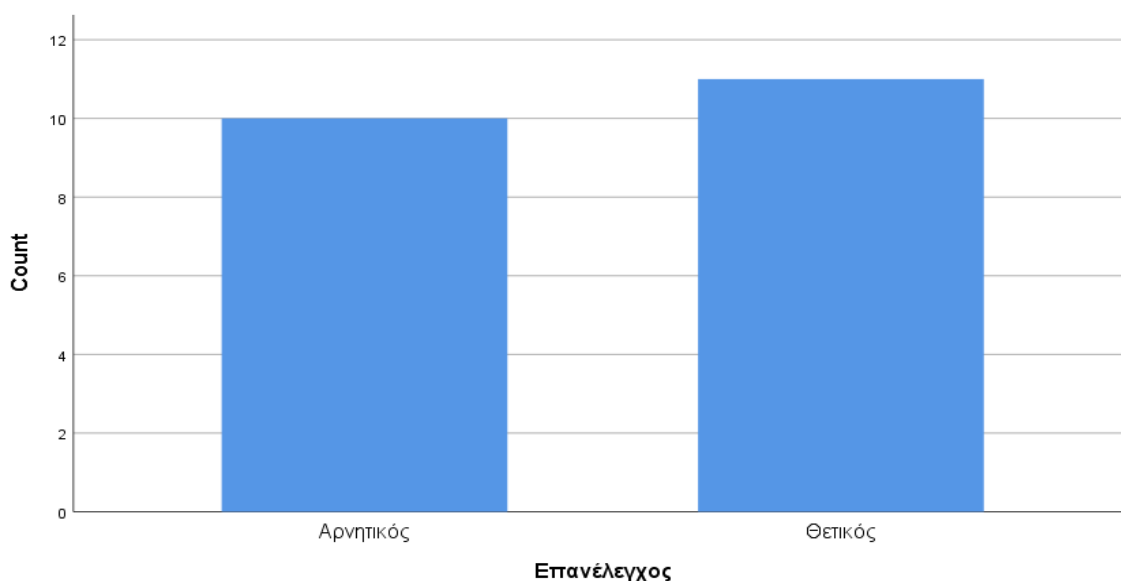
- 1) Δοξυκυκλίνη, που ανήκει στις τετρακυκλίνες, σε δοσολογία των 100mg ανά 12ωρο για 16 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε χλαμύδια, μυκόπλασμα και ουρεάπλασμα.
- 2) Ροξιθρομυκίνη, που ανήκει στα μακρολίδια, σε δοσολογία 300mg ανά 24ωρο για 16 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε χλαμύδια, μυκόπλασμα και ουρεάπλασμα.
- 3) Κεφουροξίμη, που ανήκει στις κεφαλοσπορίνες δευτέρας γενεάς, σε δοσολογία 500 mg ανά 12ωρο για 14 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε *Enterococcus Faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia Coli*.
- 4) Κλινδαμυκίνη 2%, που ανήκει στις λινκοζαμίδες, χορηγήθηκε ένα κολπικός εφαρμοστής καθημερινώς προ του ύπνου για 7 ημέρες σε αιμόφιλο του κόλπου.
- 5) Μετρονιδαζόλη, που ανήκει στις νιτροϊμιδαζόλες, σε δοσολογία 500mg ανά 12ωρο για 12 ημέρες χορηγήθηκε σε αιμόφιλο του κόλπου .

6) Κεφακλόρη, που ανήκει στις κεφαλοσπορίνες δευτέρας γενεάς, σε δοσολογία 750mg ανά 12ωρο για 12 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε *Enterococcus Faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia Coli*.

7) Αμοξυκιλλίνη, που ανήκει στις πενικιλίνες, σε δοσολογία 1000mg(875 αμοξυκιλλίνη+125 κλαβουλανικό οξύ) ανά 12ωρο για 12 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε *Enterococcus Faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia Coli*.

8) Σιπροφλοξασίνη, που ανήκει στις κινολόνες, σε δοσολογία 500mg ανά 12ωρο για 15 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε *Enterococcus Faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia Coli*.

9) Αζιθρομυκίνη, που ανήκει σε υποομάδα των μακρολιδίων τις αζαλίδες, σε δοσολογία 500mg ανά 24ωρο για 9 ημέρες χορηγήθηκε από το στόμα σε χλαμύδια, μυκόπλασμα και ουρεάπλασμα.



Γράφημα 9: Επανελέγχος μετά από αντιβιοτική αγωγή.

3.7 Ποσοστά εμφύτευσης μετά από φυσική σύλληψη, IUI και IVF σε γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία.

Στο συγκεκριμένο ερώτημα γίνεται αναφορά σε όλες τις γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία και κατάφεραν να εμφυτεύσουν, είτε αυτή η εμφύτευση οδήγησε σε βιοχημική ή παλίνδρομη κύηση είτε κατέληξε σε γέννηση ζώντος νεογνού (Πίνακας 9)

(Γράφημα 10). Είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε ποια από όλες τις μεθόδους που ακολούθησαν οι γυναίκες για τεκνοποίηση οδήγησε σε εμφύτευση. Το μεγαλύτερο ποσοστό έφερε η εξωσωματική γονιμοποίηση, στη συνέχεια η φυσική σύλληψη και στο τέλος η σπερματέγχυση με διαφορά.

Συγκεκριμένα, με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης προσπάθησαν 17 υπογόνιμες γυναίκες να αποκτήσουν παιδί και εμφύτευση κατάφεραν να έχουν οι 8. Αυτές οι 8 ανήκαν στην ηλικιακή ομάδα από 27 έως 47 ετών, με άνω των 37 ετών να είναι μόνο μία ασθενής η οποία προσπαθούσε να επιτύχει εγκυμοσύνη με ωάρια δότης. Από αυτές τις 8 γυναίκες μόνο οι 3 είχαν επιτύχει εμφύτευση στο παρελθόν με τη μία να έχει καταφέρει να γεννήσει ζωντανό νεογνό και την περίοδο της μελέτης να είναι 35 ετών.

Με φυσική σύλληψη προσπάθησαν να επιτύχουν εγκυμοσύνη 15 γυναίκες και από αυτές 6 πέτυχαν εμφύτευση. Αυτές οι 6 βρίσκονταν ηλικιακά από 29 έως 41 ετών. Με βάση το γυναικολογικό και μαιευτικό τους ιστορικό 5 από τις 6 είχαν εμφυτεύσει στο παρελθόν και μόνο μία δεν είχε εμφυτεύσει αλλά είχε ελεύθερο ιστορικό.

Με τη μέθοδο της σπερματέγχυσης προσπάθησαν μόνο 4 γυναίκες και από αυτές η μία κατάφερε να εμφυτεύσει, η οποία είχε ελεύθερο ιστορικό, δεν είχε προσπαθήσει ξανά με σπερματέγχυση ή εξωσωματική γονιμοποίηση και ήταν 35 ετών. Από τις άλλες 3 οι 2 είχαν εμφυτεύσει στο παρελθόν και η μία απλά είχε προσπαθήσει ξανά με τη μέθοδο της σπερματέγχυσης.

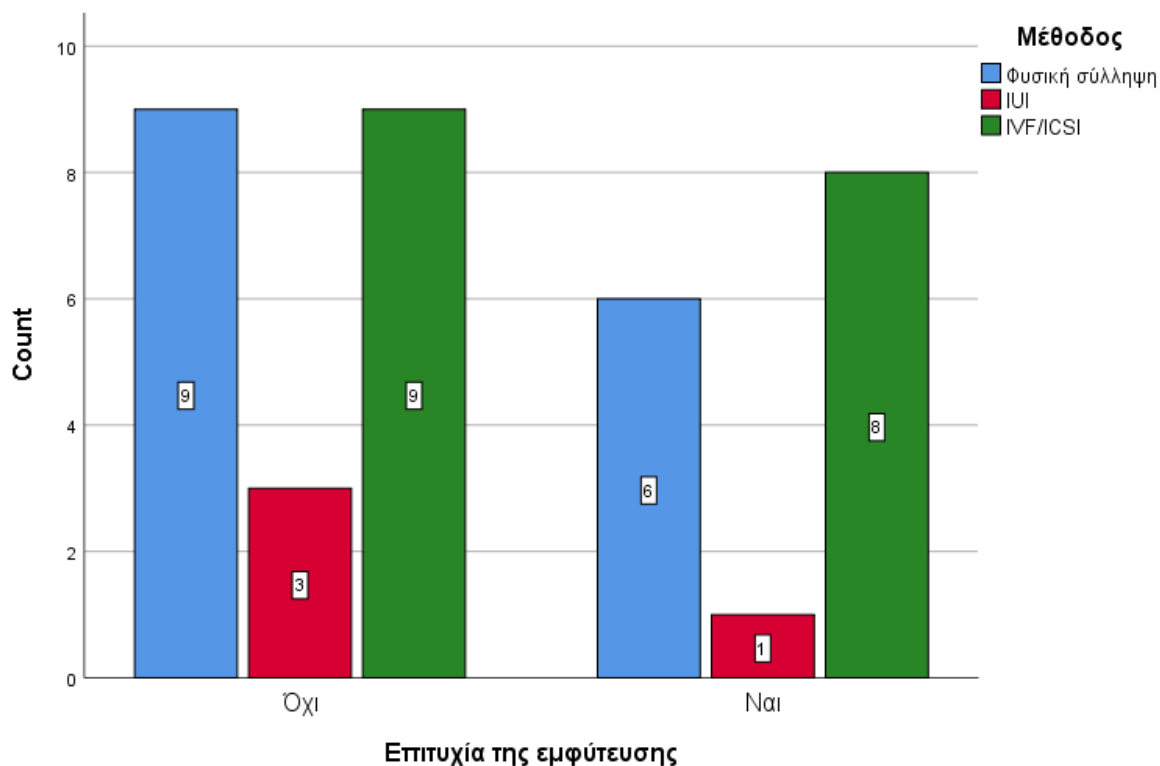
Συμπερασματικά, η εξωσωματική γονιμοποίηση έχει καλά ποσοστά εμφύτευσης σε γυναίκες που δεν έχουν εμφυτεύσει ξανά στο παρελθόν και η φυσική σύλληψη είναι, σαφώς, καλύτερη μέθοδος από την σπερματέγχυση σε γυναίκες που είχαν επιτύχει, κάποτε, εμφύτευση. Γυναίκες με ελεύθερο ιστορικό που δεν έχουν υποβληθεί σε κάποια τεχνητή μέθοδο αναπαραγωγής ή δεν έχουν μείνει ξανά έγκυες μπορούν να ανταποκριθούν και σε προσπάθεια με φυσική σύλληψη και σε σπερματέγχυση, εφόσον έχουν λάβει θεραπεία με αντιβίωση. Ως προς την επιτυχία εμφύτευσης μετά από αντιβιοτική θεραπεία το υπολογιζόμενο (χ^2 test) $p\text{-value}=0,719$, δεν είναι στατιστικά σημαντικό. Από ότι φαίνεται, στα δεδομένα μας η μέθοδος δεν σχετίζεται με την επιτυχία της εμφύτευσης στις γυναίκες που έκαναν θεραπεία. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά επιτυχίας είναι 40,0% για τη φυσική σύλληψη, 25,0% για το IUI και 47,1% για το IVF.

Το δείγμα των γυναικών είναι σαφέστατα μικρό και τα στατιστικά συμπεράσματα δεν είναι ενδεικτικά της πραγματικής εικόνας που θα μπορούσαμε να έχουμε αν το δείγμα των γυναικών που είχε λάβει αντιβιοτική αγωγή ήταν μεγαλύτερο.

		Μέθοδος			Total
		φυσική σύλληψη	IUI	IVF/ICSI	
Επιτυχία της εμφύτευσης	Όχι	9	3	9	21
	Ναι	6	1	8	15
Total		15	4	17	36

a. Θεραπεία (1) = Ναι

Πίνακας 9: Εμφύτευση μετά από αντιβιοτική θεραπεία με φυσική σύλληψη, IUI, IVF/ICSI
* Μέθοδος Crosstabulation



Γράφημα 10: Επιτυχίες και αποτυχίες εμφύτευσης με φυσική σύλληψη, IUI και IVF.

3.8 Ποσοστά γεννήσεων ζώντων νεογνών μετά από φυσική σύλληψη, IUI και IVF σε γυναίκες που έλαβαν αντιβιοτική θεραπεία.

Στο μικρό δείγμα ασθενών που εξετάσαμε, με μόνο 36 γυναίκες να έχουν λάβει αντιβιοτική θεραπεία, δεν φαίνεται να σχετίζεται η θεραπεία με την γέννηση ζώντος νεογνού. Το υπολογιζόμενο (χ^2 test) p -value=0,732, που δεν είναι στατιστικά

σημαντικό. Από ότι φαίνεται, στα δεδομένα μας η μέθοδος δεν σχετίζεται με τη γέννηση ζώντος νεογνού στις γυναίκες που έκαναν θεραπεία. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά είναι 20,0% για τη φυσική σύλληψη, 0,0% για το IUI και 23,5% για το IVF (Πίνακας 10) (Γράφημα 11). Ίσως σε ένα δείγμα μεγαλύτερο με πιο περιορισμένη ποικιλομορφία περιστατικών να είχαμε καλύτερα αποτελέσματα.

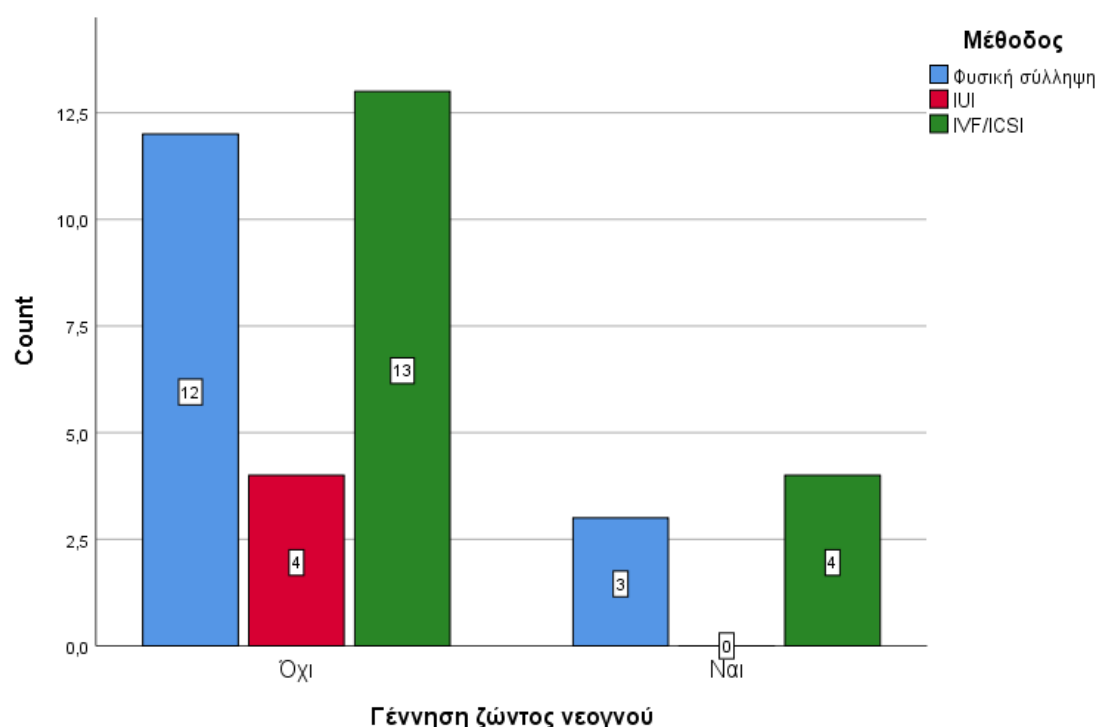
Παρά ταύτα παρατηρήσαμε ότι τα καλύτερα αποτελέσματα ως προς την τεκνοποίηση προήλθαν με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Από τις 17 γυναίκες που υπεβλήθησαν σε αυτή τη μέθοδο οι 4 κατάφεραν να αποκτήσουν παιδί. Και οι 4 γυναίκες, με κωδικούς 6, 31, 34 και 35, είχαν προσπαθήσει στο παρελθόν με κάποια τεχνητή μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και μόνο η μία από αυτές, με κωδικό 35, είχε μία παλίνδρομη κύηση. Είναι πολύ σημαντικό ότι καμία από όλες δεν είχε τεκνοποιήσει στο παρελθόν και αυτό επετεύχθη μετά την λήψη στοχευμένης αντιβιοτικής αγωγής.

Η δεύτερη μέθοδος που ακολουθεί σε ποσοστά επιτυχίας είναι η φυσική σύλληψη με 3 γυναίκες από τις 15 να έχουν πετύχει τεκνοποίηση. Έχει ενδιαφέρον να σημειώσουμε ότι και οι 3 αυτές γυναίκες είχαν επιτύχει εμφύτευση στο παρελθόν εκ των οποίων η μία, με κωδικό 1, είχε αυτόματη ρήξη θυλακίου στον 6^ο μήνα σε κύηση διδύμων, η γυναίκα με κωδικό 9 είχε γεννήσει στο παρελθόν με καισαρική τομή ένα ζωντανό νεογνό και η γυναίκα με κωδικό 11 είχε 2 αυτόματες αποβολές και είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε σπερματέγχυση και μικρογονιμοποίηση (ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίων). Παρατηρούμε ότι σε γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει, κυοφορήσει ή εμφυτεύσει η φυσική σύλληψη μπορεί να προταθεί σαν μέθοδος αναπαραγωγής μετά από στοχευμένη αντιβιοτική θεραπεία με καλά ποσοστά τεκνοποίησης.

Η σπερματέγχυση, δυστυχώς, δεν απέδωσε θετικά αποτελέσματα ως μέθοδος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αν και το δείγμα που υπεβλήθη σε αυτήν ήταν πολύ μικρό με μόλις 4 γυναίκες να έχουν προσπαθήσει με αυτή τη μέθοδο. Η γυναίκα με κωδικό 3 είχε στο ιστορικό της άλλες δύο ανεπιτυχείς σπερματεγχύσεις, η γυναίκα με κωδικό 13 είχε ελεύθερο ιστορικό χωρίς εμφυτεύσεις και χωρίς προσπάθειες με τεχνητές μεθόδους αναπαραγωγής, η γυναίκα με κωδικό 22 είχε 2 αυτόματες αποβολές και μία σπερματέγχυση στο ιστορικό της και η γυναίκα με κωδικό 30 είχε 3 τεχνητές εκτρώσεις. Μόνο η γυναίκα με κωδικό 13 κατάφερε να εμφυτεύσει αλλά καμία δεν κατάφερε να τεκνοποιήσει με τη μέθοδο της σπερματέγχυσης.

Count		Μέθοδος_new			
		Φυσική σύλληψη	IUI	IVF/ICSI	Total
Συνολικά γέννηση ζώντος νεογνού	,00	12	4	13	29
	1,00	3	0	4	7
Total		15	4	17	36

Πίνακας 10: Συνολικά γέννηση ζώντος νεογνού * Μέθοδος_new Crosstabulation.



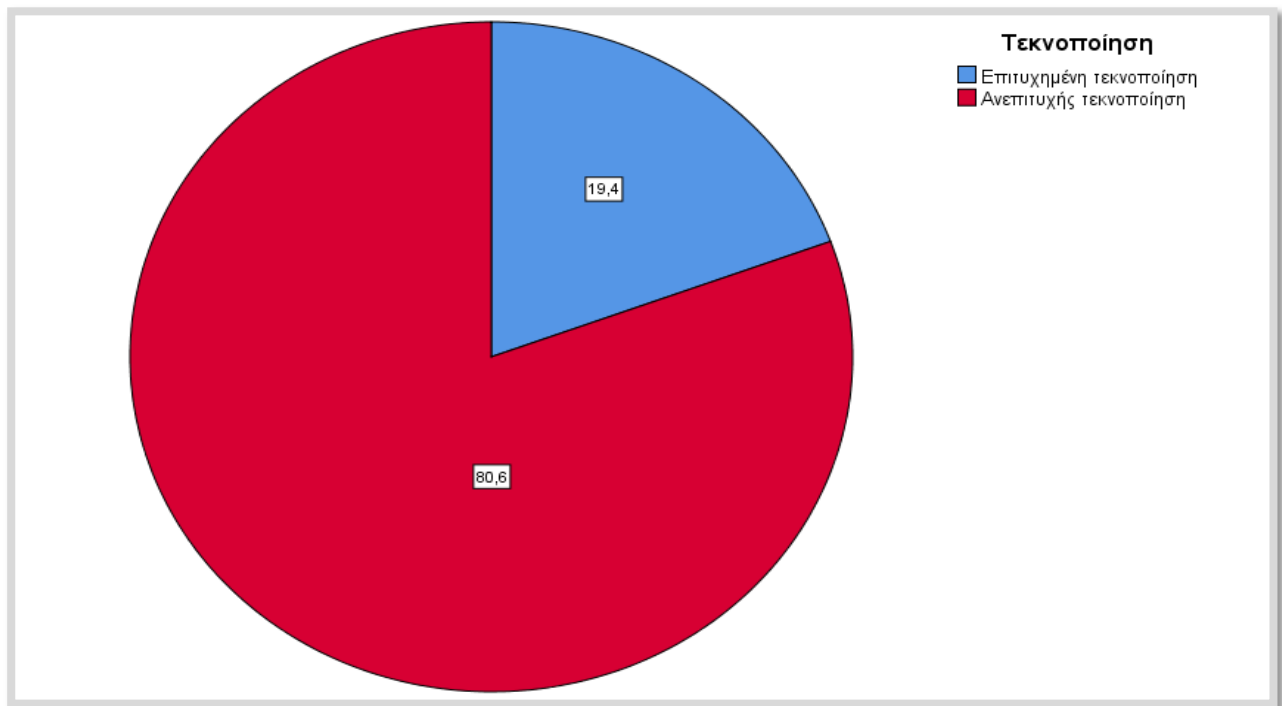
Γράφημα 11: Γέννηση νεογνών με φυσική σύλληψη, IUI, IVF/ICSI.

3.9 Σύνολο νεογνών που αποκτήθηκαν μετά την αντιβιοτική θεραπεία ανεξαρτήτως μεθόδου τεκνοποίησης.

Έχουμε 3 νεογνά από φυσική σύλληψη και 4 από IVF στο σύνολο των 36 γυναικών που έλαβαν θεραπεία. Δηλαδή έχουμε 19,4% των γυναικών μετά από αντιβιοτική αγωγή που έχουν καταφέρει να αποκτήσουν παιδί (Πίνακας 11) (Γράφημα 12). Το δείγμα των γυναικών ήταν μικρό αλλά είναι πολύ σημαντικό ότι σχεδόν 1 στις 5 γυναίκες, που έλαβαν αντιβιοτική αγωγή μετά από εύρεση κάποιου μικροβιακού παράγοντα στο ενδομήτριο, έφτασαν στο επιθυμητό αποτέλεσμα της τεκνοποίησης.

		Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	Όχι	29	80,6	80,6
	Ναι	7	19,4	19,4
Total		36	100,0	

Πίνακας 11: Επιτυχημένη τεκνοποίηση



Γράφημα 12: Επιτυχείς και ανεπιτυχείς τεκνοποιήσεις

4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή αποσκοπούσε στην εύρεση μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο γυναικών με υπογονιμότητα και στην παρατήρηση της γονιμοποιητικής τους ικανότητας μετά από στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή. Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 45 γυναίκες, ηλικίας 27 έως 49 ετών, οι οποίες προσήλθαν σε ιδιωτικό ιατρείο, για διερεύνηση υπογονιμότητας κατά τα έτη 2016-2018.

Από τα 45 περιστατικά τα 43 υπεβλήθησαν σε καλλιέργεια ενδομητρίου ιστού εκ των οποίων οι 22 ιστοί ενδομητρίου ήταν στείροι μικροβίων ενώ οι άλλοι 21 έφεραν λοίμωξη. Ο ιστός προς καλλιέργεια ελήφθη με άσηπτες τεχνικές και με τη χρήση ενδομητρικού δειγματολήπτη βιοψίας (ripelle) και η καλλιέργεια αφορούσε αερόβια και αναερόβια μικρόβια, μυκόπλασμα και ουρεάπλάσμα και σε κάποιες περιπτώσεις και PCR για χλαμύδια. Έχει αποδειχθεί ότι οι λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, μπορούν να μειώσουν την γονιμοποιητική τους ικανότητα. Περίπου το 35% των γυναικών με πρόβλημα υπογονιμότητας πάσχουν από φλεγμονές του περιτοναίου και των σαλπίγγων. Οι συμπτωματικές, ασυμπτωματικές ή λανθάνουσες λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν χρόνια φλεγμονή του τραχήλου και του ενδομητρίου, αλλοιώσεις στις εκκρίσεις της αναπαραγωγικής οδού, διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος με αποτέλεσμα δυσκολία στην εμφύτευση και δομικές διαταραχές όπως οι ενδομητρικές συμφύσεις [111].

Έχει πολύ ενδιαφέρον η παρατήρηση ότι το 48,8% των περιστατικών που εξετάσαμε, δηλαδή σχεδόν μία στις δύο ασθενείς, έφερε τουλάχιστον ένα μικρόβιο στην καλλιέργεια ενδομητρίου ιστού. Αυτό φανερώνει μια ευρύτερη εικόνα για την κατάσταση του ενδομητρίου των υπογόνιμων γυναικών και κατά πόσο, κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας, αξίζει πραγματικά να εξετάζουμε την ασθενή για ύπαρξη χρόνιας ενδομητρίτιδας. Η χρόνια ενδομητρίτιδα είναι γενικά ασυμπτωματική ή έχει ασαφή συμπτώματα, όπως μητρορραγία, πυελικό άλγος και λευκόρροια. Έρευνες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι περίπου 10% έως 11% με βάση τις βιοψίες ασθενών που υπεβλήθησαν σε υστερεκτομή λόγω καλοήθων γυναικολογικών παθήσεων [112, 113]. Οι Γυναικολόγοι και οι Παθολόγοι συχνά δεν επικεντρώνονται στη διερεύνηση της χρόνιας ενδομητρίτιδας λόγω των χρονοβόρων μικροσκοπικών εξετάσεων που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση της, τις ήπιες κλινικές της εκδηλώσεις και την καλοήγη φύση της νόσου [114,115]. Σε ανασκόπηση που έγινε το 2016 από τον Hyun Jong Park και τους συνεργάτες του συσχετίστηκε η ύπαρξη χρόνιας

ενδομητρίτιδας με την κακή έκβαση των αποτελεσμάτων σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καθ' έξιν αποβολές και αποτυχίες εμφύτευσης έδειξαν ότι η θεραπεία με αντιβιοτικά για καταπολέμηση της χρόνιας ενδομητρίτιδας θα μπορούσε να βοηθήσει σημαντικά στην επίτευξη εγκυμοσύνης [116].

Στην προσπάθεια μας να ανακαλύψουμε τον τρόπο μετάδοσης των μικροβίων στο στείρο ενδομήτριο συσχέτισαμε σε 33 από τις 45 γυναίκες την καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού με την καλλιέργεια του κολπικού υγρού που έγινε και πάλι για αερόβια και αναερόβια μικρόβια, για μυκόπλασμα και ουρεάπλάσμα και σε κάποιες περιπτώσεις έγινε και ανίχνευση με PCR για χλαμύδια. Η υπόθεση ότι διαμέσου του τραχηλικού στομίου, τις ημέρες που απουσιάζει ο τραχηλικός φραγμός, καταφέρνουν μικρόβια να μολύνουν το ενδομήτριο, δεν αποδείχτηκε. Επίσης, συσχέτισαμε καλλιέργειες ενδομητρίου με τις αντίστοιχες καλλιέργειες σπέρματος των συντρόφων των ασθενών με σκοπό να αποδείξουμε ότι η εύρεση ρυπαρών σπερμάτων συνεπάγεται και ρυπαρά ενδομήτρια. Και αυτή η συσχέτιση πάλι δεν βγήκε στατιστικά σημαντική και ο βασικός λόγος είναι ίσως το μικρό δείγμα ασθενών. Είναι γνωστό, όμως, ότι τα μικρόβια μπορούν να μεταναστεύουν στη μήτρα με διάφορες μεθόδους, όπως η αιματογενής εξάπλωση, η ανιούσα λοίμωξη από τον κόλπο στη μήτρα μέσω τραχήλου, μέσω του σπέρματος και άλλων μεθόδων (όπως γυναικολογικές επεμβάσεις στην κοιλότητα της μήτρας και τοποθέτηση ενδομητρικού σπινάλ) [117]. Η βακτηριακή εξάπλωση αιματογενώς, μέσω είτε της στοματικής οδού είτε του εντέρου, επιτρέπει στα βακτήρια, μέσω του βλεννογόνου, να αποικίζουν άλλα σημεία του σώματος και αυτό συμβαίνει μετά από παραβίαση του επιθηλιακού φραγμού [118].

Θα πρέπει στο σημείο αυτό να αναφερθούμε στο αποστειρωμένο μοντέλο της μήτρας, το οποίο επεξεργάστηκε ο Henry Tissier το 1900 και στηρίχτηκε στο ότι τα ανθρώπινα βρέφη μπορούν να αναπτυχθούν μόνο σε ένα αποστειρωμένο περιβάλλον [119]. Ωστόσο, η υπόθεση μιας αποστειρωμένης, υγιούς μήτρας αμφισβητήθηκε από πολλαπλές αναφορές στο δεύτερο μισό του 20^{ου} αιώνα κατά τις οποίες αποδείχτηκε η ύπαρξη βακτηριακού αποικισμού [118]. Από το 2007 η πεποίθηση ότι μια υγιής μήτρα είναι αποστειρωμένη έχει επανεξεταστεί και γίνεται πλέον σαφές ότι η μήτρα έχει μικροοργανισμούς ως μέρος της φυσιολογικής της χλωρίδας.

Η επόμενη παρατήρηση αφορούσε το κατά πόσο αποτυπώνεται η λοίμωξη του ενδομητρίου στην ιστολογική εξέταση. Σε 30 από τα 45 δείγματα καλλιέργειας ενδομητρίου εστάλη και δείγμα βιοπτικού υλικού προς παθολογοανατομική αξιολόγηση. Μόνο 3 δείγματα ενδομητρικού ιστού με θετική καλλιέργεια μικροβίων έφεραν εικόνα

λοίμωξης κατά την ιστολογική εξέταση με την παρουσία ελάχιστων ηωσινόφιλων λευκοκυττάρων στο ενδομητρικό στρώμα η οποία δεν είναι παθογνωμονική αλλά δύναται να παρατηρηθεί και επί χρόνιας ενδομητρίτιδας. Πλασματοκύτταρα δεν ανευρέθησαν σε καμία ιστολογική εξέταση που είναι και το πιο ασφαλές διαγνωστικό κριτήριο για την ιστολογική τεκμηρίωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας. Το αποτέλεσμα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό δείχνοντάς μας πως η θετική καλλιέργεια ενδομητρικού ιστού δεν συνεπάγεται και ιστολογική με εικόνα φλεγμονής. Θα μπορούσε, όμως, αυτό το αποτέλεσμα να αλλοιώνεται επειδή ο ιστός του ενδομητρίου έχει ληφθεί τυφλά και όχι κατευθυνόμενα οπότε μπορεί η περιοχή που έχει προσβληθεί να μην κατάφερε να ληφθεί και να εξετασθεί ιστολογικά. Παρ' όλα αυτά υφίσταται μία μακροχρόνια πεποίθηση ότι για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας είναι αναγκαία η ύπαρξη πλασματοκυττάρων. Αυτό οφείλεται στις έρευνες των Hitschman και Adler στις οποίες η παρουσία πλασματοκυττάρων χρησιμοποιήθηκε ως το μοναδικό κριτήριο διάγνωσης της χρόνιας ενδομητρίτιδας, καθώς βρέθηκε η παρουσία τους στο ενδομήτριο σε συνδυασμό με φλεγμονώδεις όγκους, σε ενδομητρίτιδα μετά από τοκετό και μετά από απόξεση και σε δευτερογενείς λοιμώξεις [125]. Ωστόσο, ενώ οι περισσότεροι θεωρούν ότι τα πλασματοκύτταρα είναι απαραίτητα για τη διάγνωση της χρόνιας ενδομητρίτιδας, ορισμένοι αμφισβητούν αυτή την ιδέα καθώς έχει γίνει αντιληπτό ότι η παρουσία τους, σποραδικά στο ενδομήτριο, κρίνεται από ιστολογικής απόψεως, φυσιολογική. Ως αποτέλεσμα ορισμένοι ερευνητές ισχυρίστηκαν ότι η διάγνωση μπορεί να γίνει και με βάση μόνο τα επιπρόσθετα παθολογικά ευρήματα όπως οίδημα στην επιφάνεια του στρώματος, αυξημένη πυκνότητα του στρώματος και ύπαρξη πολυμορφοπύρηνων κυττάρων ακόμη και σε απουσία πλασματοκυττάρων [120].

Στην πορεία της μελέτης δόθηκε αντιβιοτική αγωγή σε 36 από τις 45 ασθενείς λόγω θετικής καλλιέργειας του ενδομητρικού ιστού ή υστεροσκοπικής εικόνας φλεγμονής ή υπόνοιας κρυφής λοίμωξης. Οι 21 από αυτές οδηγήθηκαν σε επανέλεγχο με τις 11 από αυτές (52,4%) να βγαίνουν ξανά θετικές κατά την καλλιέργεια του ενδομητρικού ιστού. Το θεραπευτικό σχήμα αντιβιοτικών, που η λήψη αφορούσε χορήγηση από του στόματος, ήταν ανάλογο των μικροβίων που ευρέθησαν. Σε μελέτη που έγινε το 2018 από τον Κο Σφακιανούδη και τους συνεργάτες του παρουσιάστηκαν 3 περιστατικά ασθενών που ανέφεραν πολυάριθμες προηγούμενες αποτυχημένες προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης και διαγεγνωσμένη χρόνια ενδομητρίτιδα που δεν είχε αντιμετωπιστεί σωστά στο παρελθόν. Μετά από επαλήθευση των ευρημάτων της

χρόνιας ενδομητρίτιδας χορηγήθηκε ένα αντιβιοτικό από το στόμα με βάση τον εντοπισμένο μολυσματικό παράγοντα. Κατά τον επανέλεγχο βρέθηκε να επιμένει η φλεγμονή του ενδομητρίου. Τότε προτάθηκε η ενδομητρική έγχυση αντιβιοτικού ως εναλλακτική αντιμετώπιση της φλεγμονής. Όλες οι ασθενείς πέτυχαν εγκυμοσύνη λίγο μετά τη θεραπεία με τη μία να αναφέρει τη γέννηση διδύμων νεογνών και τις άλλες δύο να αναφέρουν ότι βρίσκονται σε εγκυμοσύνη [121].

Στην παρούσα μελέτη μετά τη χορήγηση της αντιβιοτικής θεραπείας, είτε χρειάστηκε επαναληπτική δόση είτε εξαλείφθηκαν τα μικρόβια, οι ασθενείς ακολούθησαν κάποια μέθοδο με σκοπό να επιτύχουν εγκυμοσύνη. Με φυσική σύλληψη προσπάθησαν να επιτύχουν εγκυμοσύνη 15 γυναίκες, με τη μέθοδο της εξωσωματικής γονιμοποίησης προσπάθησαν 17 και με σπερματέγχυση προσπάθησαν μόνο 4. Από ότι φάνηκε η θεραπεία δεν σχετίζεται με επιτυχία στην εμφύτευση αλλά ούτε με γέννηση ζώντων νεογνών και σε αυτό μπορεί πάλι να ευθύνεται το μικρό δείγμα ασθενών καθώς και η ποικιλομορφία των περιστατικών. Συμπεράναμε, όμως, ότι τα καλύτερα ποσοστά εμφύτευσης είχε η εξωσωματική γονιμοποίηση, με 47,1% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε αυτή να πετυχαίνει εμφύτευση και η φυσική σύλληψη είναι, σαφώς, καλύτερη μέθοδος από την σπερματέγχυση σε γυναίκες που είχαν κάποτε εμφυτεύσει με ποσοστά επιτυχίας 40% και αντίστοιχα 25%. Τα υπολογιζόμενα ποσοστά γεννήσεων είναι 23,5% για το IVF, 20,0% για τη φυσική σύλληψη και 0,0% για το IUI. Σε μια μετα-ανάλυση που έγινε το 2018 και περιλάμβανε πέντε μελέτες που αφορούσαν τη χρόνια ενδομητρίτιδα, με δείγμα 796 γυναικών, οι γυναίκες που θεραπεύτηκαν από την πάθηση είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά εγκυμοσύνης, γεννήσεων και επιτυχημένων εμφυτεύσεων σε σύγκριση με γυναίκες που είχαν αθεράπευτη χρόνια ενδομητρίτιδα [122]. Μία άλλη μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία κατέληξε ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα βρέθηκε στο ένα τρίτο των γυναικών που πάσχουν από επαναλαμβανόμενες αποτυχίες εμφύτευσης και συμπέραναν ότι η από του στόματος θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί να είναι μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για να επιτύχουν αυτές οι γυναίκες εμφύτευση [123].

Σε ανασκόπηση του 2019 ο Kimura και οι συνεργάτες του κατέληξαν ότι η χρόνια ενδομητρίτιδα επηρεάζει σημαντικά την εμφύτευση και μειώνει την γονιμότητα. Επίσης, απέδειξαν ότι η χορήγηση αντιβιοτικών βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά επιτυχίας στην εξωσωματική γονιμοποίηση [126]. Ο Cicinelli και οι συνεργάτες του το 2018 έκαναν μία αναδρομική μελέτη σε 95 υπογόνιμες γυναίκες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε υστεροσκόπηση, καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση ενδομητρικού ιστού. Αφού

επιβεβαιώθηκε η ύπαρξη ενδομητρίτιδας έλαβαν αντιβιοτική αγωγή και παρατηρήθηκαν τα ποσοστά φυσικής σύλληψης και γεννήσεων στο έτος που ακολούθησε. Οι γυναίκες με θεραπευμένη χρόνια ενδομητρίτιδα εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό εγκυμοσύνης και γεννήσεων σε σύγκριση με γυναίκες που δεν θεραπεύτηκαν μετά από αντιβιοτική αγωγή ή παρέμειναν με αδιάγνωστη ενδομητρίτιδα [127].

Σε κάθε περίπτωση θα χρειαστεί περαιτέρω έρευνα με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών, χρήση ομάδας ελέγχου καθώς και μικρότερη ποικιλομορφία των περιστατικών μαζί με περιορισμό του ηλικιακού εύρους. Θα πρέπει στοχευμένα να γίνει επιλογή και μελέτη υπογόνιμων ζευγαριών με βάση το ιστορικό και τη μετέπειτα διερεύνησή τους. Η χορήγηση αντιβιοτικών για εξάλειψη μικροβίων του γεννητικού συστήματος και βελτίωση της γονιμοποιητικής ικανότητας είναι πολλά υποσχόμενη και χρήζει μελέτης.

Η υπογονιμότητα είναι μία πολυπαραγοντική κατάσταση στην οποία εμπλέκονται παράγοντες που ακόμα και ένας να εξαιρεθεί οι υπόλοιποι θα συνεχίζουν να καθιστούν το ζευγάρι υπογόνιμο. Το κέρδος είναι πάντα η τεκνοποίηση και με την παρούσα μελέτη αποδείξαμε, έστω και σε ένα μικρό ποσοστό, ότι η εύρεση μολυσματικών παραγόντων στο ενδομήτριο γυναικών με υπογονιμότητα και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση μπορεί να δώσει στα ζευγάρια τη δυνατότητα απόκτησης ενός παιδιού. Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το μεγάλο ποσοστό εύρεσης μικροβίων στο ενδομήτριο των υπογόνιμων γυναικών. Αποδείξαμε ότι σχεδόν μία στις δύο υπογόνιμες ασθενείς πάσχουν από χρόνια ενδομητρίτιδα. Αυτό από μόνο του ανατρέπει τα δεδομένα που κατατάσσουν την καλλιέργεια του ενδομητρίου στις εξειδικευμένες εξετάσεις και θα μπορούσε μελλοντικά αυτή η διαγνωστική εξέταση να αποτελεί ρουτίνα κατά τη διερεύνηση της υπογονιμότητας.

5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γεωργίου Κ. Κρεατσά «Σύγχρονη γυναικολογία και μαιευτική», Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 1998, 253-254, 332-349
2. J.C.E. Underwood and S.S Cross «Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική», Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιανού Α.Ε., 2012, σελ. 625-632.
3. W. Parker, J. Berek, “Management of selected cystic adnexal masses in postmenopausal women by operative laparoscopy: A pilot study”, Am J Obstet Gynecol, vol.163, p.1574 – 1577, 1990.
4. Hyun Jong Park, You Shin Kim, Tae Ki Yoon, and Woo Sik Lee Chronic endometritis and infertility Clin Exp Reprod Med. 2016 Dec; 43(4): 185–192.
5. Ιωάννης Μ. Σταματέλλος, «Αιμορραγίες μήτρας» <https://www.stamatellos.gr/aimoragies-mitras.php>
6. Γεωργίου Μ. Ιατράκη «Βιβλίο Μαιευτικής», Εκδόσεις Δεσμός, Αθήνα 2004, σελ. 725-726
7. Χ. Σέγγος, Γυναικολογική Ενδοκρινολογία, Αθήνα 1990, 358-359.
8. Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract, Page 423-431.
9. Διονυσίου Ι. Αραβαντινού «Παθολογία της γυναίκας», Επιστημονικές εκδόσεις Γρ. Παρισιανού, Αθήνα 1985, σελ. 185-186.
10. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev. 2002;15:167–193.
11. Γεώργιος Μ. Ιατράκης «Βιβλίο Γυναικολογίας», Εκδόσεις Δεσμός, Αθήνα 2006, σελ. 489-526, 576-577
12. Lowdermilk-Perry «Νοσηλευτική μητρότητας», Τόμος II, Εκδόσεις Λαγός, Αθήνα 2006, σελ. 826
13. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 2;(2):CD001067.
14. Caissutti C, Saccone G, Zullo F, Quist-Nelson J, Felder L, Ciardulli A, Vaginal Cleansing Before Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2017 Sep;130(3):527-538.
15. « Ενδομητρίτιδα» http://el.med-directory.com/endometrit_default.htm
16. Cicinelli E, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod. 2015;30(2):323–330.

17. Kushnir VA, et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677.
18. Akie Takebayashi et al. The Association between Endometriosis and Chronic Endometritis *PLoS One*. 2014; 9(2): e88354.
19. http://www.e-immunohistochemistry.info/web/CD_138.htm
20. Bouet PE, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106–110.
21. Yang R, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1363–1369.
22. Moreno I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16.
23. <http://www.medinova.gr/poia-einai-ta-symptomata-loimoxis-tis-mitras/>, 2018
24. Gomez C., Diagnosis of Chronic Endometritis in Endometrial Fluid Using Molecular Techniques to Improve the Outcomes of Assisted Reproductive Treatments. NIH U.S. National Library of Medicine, 2017
25. Πόγγας Ν., Χαρβάλου Α., Ιατρική Μικροβιολογία, Οδυσσέας, 2011, Αθήνα
26. <https://athenslab.gr/diagnostikes-exetaseis/xlamudia-traxomatos-chlamydia-trachomatis-antisomata-igg-532>
27. Redmond SM et al. Genital chlamydia prevalence in Europe and non-European high income countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(1):e0115753.
28. Malhotra M et. al. Genital Chlamydia trachomatis: an update. *Indian J Med Res*. 2013 Sep;138(3):303-16.
29. <https://sites.google.com/site/smn1manneta/poia-einai/gonokokkikes-loimoxeis>
30. <https://www.atsu.edu/faculty/chamberlain/website/lectures/lecture/std.htm>
31. Wiesenfeld HC et.al. Sexually Transmitted Diseases. Vol. 4. McGraw Hill; 2008. pp. 1511–29
32. Ms. Danielle G et.al. Sexually Transmitted Diseases and Infertility *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan; 216(1): 1–9.
33. WHO Guidelines for the Treatment of Neisseria gonorrhoeae Geneva: World Health Organization; 2016.

34. Baczynska A et. al. The use of enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Mycoplasma hominis* antibodies in infertile women serum samples. *Hum Reprod.* 2005;20:1277–85.
35. Nonika Rajkumari Association of *Mycoplasma genitalium* with infertility in North Indian women *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* 2015 Jul-Dec; 36(2): 144–148.
36. Taylor BD et. al. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis.* 2013;40((2)):117–22.
37. Van Oostrum N et. al. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28((7)):1809–15.
38. Peipert JF et. al. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1184-7
39. Korn AP et. al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis *Obstet Gynecol.* 1995 Mar;85(3):387-90.
40. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) Book: Which treatments are effective for bacterial vaginosis? Created: December 21, 2009; Last Update: August 9, 2018
41. Nyirjesy P et. al. : next-generation antimicrobial agent for bacterial vaginosis treatment. *Future Microbiol.* 2018 Apr;13:507-524.
42. Ελένη Καλκάνη-Μπουσιάκου «Γενική Μικροβιολογία», Εκδόσεις «ΕΛΛΗΝ», 2^η Έκδοση, Αθήνα 2001, σελ. 256
43. WHO global tuberculosis report 2016. [accessed on April 27, 2017]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
44. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician.* 2005;72:1761–8.
45. Das P, Ahuja A, Gupta SD. Incidence, etiopathogenesis and pathological aspects of genitourinary tuberculosis in India: A journey revisited. *Indian J Urol.* 2008;24:356–61.
46. G. Angeline Grace, D. Bella Devaleen and Mohan Natrajan Genital tuberculosis in females. *Indian J Med Res.* 2017 Apr; 145(4): 425–436.
47. Sharma JB. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India.* 2015;65:362–71.
48. Αχιλλέας Καλογερόπουλος «Γυναικολογία», Εκδ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 2004, σελ. 119-123.
49. Šefčíková A, Turková M, Žurková M. Sarcoidosis of the female genital tract *Ceska Gynekol.* Winter 2016;81(6):458-462.

50. Nomelini RS et. al. Relationship between infectious agents for vulvovaginitis and skin color. *Sao Paulo Med J.* 2010;128:348–353.
51. Donders GG et. al. Intra-uterine *Candida* infection: a report of four infected fetusses from two mothers.. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Feb 25;38(3):233-8.
52. Borges KRA et al. Adhesion and biofilm formation of *Candida parapsilosis* isolated from vaginal secretions to copper intrauterine devices. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2018 Oct 22;60:e59.
53. Silva S et. al. *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;Mar;36(2):288-305.
54. Kalaiarasan K, Singh R, Chaturvedula L. Fungal profile of vulvovaginal candidiasis in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2017;11 Mar;(3):DC06-DC09.
55. Heng LZ, Chen Y, Tan TC. Treatment of recurrent vulvo-vaginal candidiasis with sustained-release butoconazole pessary. *Singapore Med J.* 2012;53:e269–e271.
56. Marci R et. al. “Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. *PLoS One.* 2016 Jul 1;11(7):e0158304.
57. Fpathfu WA et. al. Histopathological features of an incidental case of cytomegalovirus salpingitis in a patient with inflammatory bowel disease. *J Pak Med Assoc* 2013;63:780-3
58. Geetha Vasudevan et al. Cytomegalovirus endometritis in a non-immunosuppressed patient presenting as recurrent pyometra: A case report *Journal of Interdisciplinary Histopathology* 2016
59. Dayal MB et. al. Disruption of the upper female reproductive tract epithelium by nonoxynol-9. *Contraception.* 2003;68:273–279.
60. Biserka Pigac et. al. *Enterobius vermicularis* in the Endometrium of the Uterus: A Case Report. *Iran J Parasitol.* 2017 Oct-Dec; 12(4): 638–641.
61. Shiadeh MN et. al. Human parasitic protozoan infection to infertility: a systematic review. *Parasitol Res.* 2016 Feb;115(2):469-77.
62. http://www.tzaneio.gr/wp-content/uploads/epistimonika_xronika/p13-3-7.pdf
63. Xiao-zhou Du et. al. Xanthogranulomatous endometritis mimicking endometrial carcinoma: A case report and review of literature *Radiol Case Rep.* 2019 Jan; 14(1): 121–125.
64. Gami N et. al. Recurrent pyometra and xanthogranulomatous salpingitis: a rare pathologic association in a postmenopausal lady. *J Midlife Health.* 2014;5(3):156–158.

65. Russack V, Lammers RJ. Xanthogranulomatous endometritis. Report of six cases and a proposed mechanism of development. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114(9):929–932. Sep.
66. Xiang-sheng Zhang et. al. Xanthogranulomatous Inflammation of the Female Genital Tract: Report of Three Cases *J Cancer* 2012; 3:100-106.
67. Chua YJ et. al. Endometrial pneumatosis (emphysematous endometritis) *Int J Gynecol Pathol*. 2014 Sep;33(5):511-4.
68. Val-Bernal JF et. al. Pneumopolycystic endometritis. *Am J Surg Pathol*. 2006 Feb;30(2):258-61.
69. Shaikh H et. al. Malakoplakia of the uterus. *J Pak Med Assoc*. 1994 Mar;44(3):76-7.
70. Huan Dong et. al. Malakoplakia of the Urogenital Tract *Urol Case Rep*. 2015 Jan; 3(1): 6–8.
71. Cohen CR et al. Mycoplasma genitalium infection and persistence in a cohort of female sex workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis*. 2007;34:274–9.
72. Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018 Dec;62:2-10.
73. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>, 2018
74. <http://americanpregnancy.org/infertility/female-infertility/>
75. Xin Tao et. al. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73: e364.
76. Chayachinda C, Rekhawasin T. Reproductive outcomes of patients being hospitalised with pelvic inflammatory disease. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37((2)):228–32.
77. Xie QZ et. al. Patients with cervical Ureaplasma Urealyticum and Chlamydia trachomatis infection undergoing IVF/ICSI-ET: the need for new paradigm. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2016;36((5)):716–22.
78. Michelle Goldsammler et. al. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 45.
79. Gordon CM et. al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1413-1439.
80. Book: Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. NICE Clinical Guidelines, No. 156. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013 Feb.

81. Benner M et. al. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium *Hum Reprod Update*. 2018 Jul 1;24(4):393-415.
82. Ugboaja JO et. al. Clinico-hysteroscopic analysis of severe intrauterine adhesions among Nigerian infertile women. *Pan Afr Med J*. 2017 Nov 14;28:226.
83. Kamel A et. al. Effect of intramural fibroid on uterine and endometrial vascularity in infertile women scheduled for in-vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Feb;297(2):539-545.
84. Ms. Danielle G. Tsevat et. al. Sexually Transmitted Diseases and Infertility *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jan; 216(1): 1–9.
85. Jonathan D C Ross. Pelvic inflammatory disease *BMJ Clin Evid*. 2013; 2013: 1606.
86. Khanum S et. al. Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. *BIRDEM Med J*. 2014;4(1):33–7.
87. Bugg CW et. al. Pelvic inflammatory disease: diagnosis and treatment in the emergency department [digest]. *Emerg Med Pract*. 2016 Dec 22;18(12 Suppl Points & Pearls):S1-S2.
88. Ikechebelu JI et al. Comparison of the prevalence of adhesions at the time of diagnostic laparoscopy for infertility between patient who had open myomectomy and those who had no previous pelvic-abdominal surgery or pelvic inflammatory disease. *Niger J Clin Pract*. 2018 Nov;21(11):1415-1421.
89. Peiris An et. al. Endometriosis. *JAMA*. 2018 Dec 25;320(24):2608.
90. <https://www.siozos.com> «Γυναικεία υπογονιμότητα-Έλεγχος και αντιμετώπιση»
91. http://www.fertilitygreece.gr/el/stage1/articles/article1/calculating_ovulation/calculating_ovulation.html «Υπολογισμός της ωοθυλακιορρηξίας»
92. Wolfman DJ, Ascher SM. Magnetic resonance imaging of benign uterine pathology. *Top Magn Reson Imaging*. 2006 Dec;17(6):399-407.
93. Μαργαρίτα Καρκαλέτση, Αγγελική Χατζάκη, Βούλα Βελισσαρίου. «Η γενετική της υπογονιμότητας» <https://www.hygeia.gr/genetiki-tis-ypogonimotitas/>
94. «Ενδομητρίωση: Αντιμετώπιση-Θεραπεία» <https://gynecology.gr>
95. Chan, Goldstein, Rosenwaks «Reproductive Medicine Secrets», Copyright 2004
96. Katz DJ et. al. Male infertility - The other side of the equation. *Aust Fam Physician*. 2017 Sep;46(9):641-646.
97. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Oct;44:26-37.

98. Chatterjee S et. al. Medical management of male infertility. J Indian med Assoc 2006, 104Q74, 76-7.
99. Ιάκωβος Σούσης «Γίνε Γονιός», Εκδόσεις Brainfood, Αθήνα 2017, Σελ.69-77, 118-143
100. Green Ka et. al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):924-933.e5.
101. Νικηφόρος Χριστοφοράκος «Γονιμότητα-Κατακτήστε τη με φυσικούς και άλλους τρόπους», Εκδόσεις Ψύχαλου, Αθήνα 2012, Σελ. 116-124
102. Priscila Morais Galvão Souza et. al. Corifollitropin alfa compared to daily rFSH or HP-HMG in GnRH antagonist controlled ovarian stimulation protocol for patients undergoing assisted reproduction. JBRA Assist Reprod. 2017 Jun 1;21(2):67-69.
103. Rubino P et. al. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. Hum Reprod Update. 2016 Mar-Apr;22(2):194-227.
104. He F et. al. IMSI versus ICSI for male factor infertility: A meta-analysis. Zhonghua Nan Ke Xue. 2018 Mar;24(3):254-262.
105. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline. Fertil Steril. 2014 Aug;102(2):348-51.
106. Mohamad Eid Hammadeh et al. Assisted hatching in assisted reproduction: a state of the art. J Assist Reprod Genet. 2011 Feb; 28(2): 119–128.
107. Bocker-Denk-Heltz «Παθολογική Ανατομική», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 2007, σελ. 38-39.
108. Horne HW et. al. Sub-clinical endometrial inflammation and T-mycoplasma: a possible cause of human reproductive failure. Int J Fertil. 1973;18(4):226-31.
109. Sleha R et. al. Bacterial infection as a cause of infertility in humans. Epidemiol Mikrobiol Immunol. 2013 Apr;62(1):26-32.
110. Dimitra Moragianni et. al. Genital tract infection and associated factors affect the reproductive outcome in fertile females and females undergoing in vitro fertilization Biomed Rep. 2019 Apr; 10(4): 231–237.
111. Novy M., Eschenbach D. et al. (2008). Infections as a Cause of Infertility. Glob Libr Women's Med.

112. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;66:410–415.
113. Polissen F et. al. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55:205–210.
114. Bayer-Garner IB, Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with syndecan-1. *Mod Pathol.* 2001;14:877–879.
115. Yorukoglu K, Kuyucoglu F. Chronic nonspecific endometritis. *Gen Diagn Pathol.* 1998;143:287–290.
116. Hyun Jong Park et. al. Chronic endometritis and infertility *Clin Exp Reprod Med.* 2016 Dec; 43(4): 185–192.
117. Baker JM et al. Uterine microbiota: Residents, tourists, or invaders? *Front Immunol.* 2018;9:208.
118. Han YW et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: Implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004;72(4):2272-9
119. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best : The universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol.* 2013;11(8):e1001631.
120. John V. Groth. Chronic endometritis and the plasma cell, fact versus fiction. University of Illinois Health, Department of Pathology, Chicago, Illinois. *Fertility and Sterility*, May 2018 Volume 109, Issue 5, Page 788
121. Konstantinos Sfakianoudis et. al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series. *BMC Womens Health.* 2018; 18: 197.
122. Vitagliano A et. al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018 Jul 1;110(1):103-112.e1
123. Kitaya K et. al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Nov;78(5).
124. H J White et. al. Experimental chlamydial salpingitis in immunosuppressed guinea pigs infected in the genital tract with the agent of guinea pig inclusion conjunctivitis. *Infect Immun.* 1979 Nov; 26(2): 728–735.

125. Hitschman, F. and Adler, L. Die Lehre von der Endometritis. Z Geburtshilfe Gynaekol. 1907; 60: 63–86
126. Kimura F et. al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. J Obstet Gynaecol Res. 2019 May;45(5):951-960.
127. Cicinelli E et.al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. Am J Reprod Immunol. 2018 Jan;79(1).