

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ: ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ: ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ: ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Τίτλος: «Γυναικείο Αναπαραγωγικό Σύστημα. Οι επιπτώσεις της ενδομητρίωσης. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση»

Όνομα Φοιτητή: ΠΑΠΑΧΡΗΣΤΟΥ ΕΛΕΝΗ

Επιβλέπων: ΣΤΑΥΡΟΣ ΣΟΦΟΚΛΗΣ

Περίληψη

Οι βιολογικές αιτίες που οδηγούν στην γυναικεία υπογονιμότητα μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τους παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνισή της. Υπάρχουν αιτίες που εμφανίζονται από την αρχή της ζωής της γυναίκας, είτε λόγω διάφορων γενετικών παραγόντων, είτε κάποιων ανατομικών δυσλειτουργιών των αναπαραγωγικών οργάνων και αιτίες που μπορούν να δημιουργηθούν από επίκτητους παράγοντες που σχετίζονται με συμβάντα κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας και επιδρούν στην ομαλή λειτουργία του γυναικείου οργανισμού. Ένας τέτοιος παράγοντας που επηρεάζει σημαντικά την γονιμότητα των γυναικών στην αναπαραγωγική τους ηλικία είναι και η ενδομητρίωση.

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια νευρο-φλεγμονώδη γυναικολογική πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική παρουσία ενδομήτριων αδένων και στρώματος έξω από τη μήτρα που συνοδεύεται από χρόνια φλεγμονή. Φαίνεται να επηρεάζει περίπου το 10-15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και 35-50% των γυναικών με πυελικό πόνο ή/και υπογονιμότητα. Τα συμπτώματά της μπορεί να επηρεάσουν τη συνολική υγεία, καθώς και την ψυχική και κοινωνική ευημερία μιας γυναίκας, καθώς προκαλεί σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Η ενδομητρίωση είναι μια σύνθετη συστηματική γυναικολογική διαταραχή και η πραγματική της έκταση πέρα από το αναπαραγωγικό σύστημα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, καθώς αποτελεί μια κοινή και πολύπλοκη πάθηση που μπορεί να προκαλέσει σημαντική ενόχληση και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη χρόνιου πυελικού πόνου, στειρότητας ή βλάβης των τελικών οργάνων.

Για την ερμηνεία της συμβολής της ενδομητρίωσης στην γυναικεία υπογονιμότητα, έχουν προταθεί διάφορες φυσιοπαθολογικές θεωρίες που βασίζονται σε πιθανούς παθολογικούς μηχανισμούς που είτε επηρεάζουν την λειτουργία των ωοθηκών, είτε επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδομητρίου και συμβάλλουν στην αποτυχία της εμφύτευσης. Επιπλέον, η ασθένεια συνδέεται με πλήθος μαιευτικών επιπλοκών, ανεξάρτητα του τρόπου με τον οποίο έχει επιτευχθεί η σύλληψη και ανεξάρτητα από προγενέστερη θεραπεία. Δεν υπάρχει ενιαία θεωρία που να εξηγεί όλες τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και παθολογικά χαρακτηριστικά στην ενδομητρίωση, επομένως η διερεύνησή τους είναι μια συνεχόμενη διαδικασία με πολλές προκλήσεις για τους επιστήμονες. Η παρούσα εργασία παρουσιάζει τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα για τον τρόπο με τον οποίο η ενδομητρίωση επηρεάζει την γυναικεία γονιμότητα και τις κυριότερες μαιευτικές επιπλοκές που προκαλεί.

Abstract

The biological causes that lead to female infertility can be distinguished into two major categories depending on the factors that contribute to its appearance. There are causes that appear from the beginning of a woman's life, either due to various genetic factors, or some anatomical malfunctions of the reproductive organs, and causes that can be created by acquired factors related to events during a woman's life that affect the smooth functioning of the female body. One such factor that significantly affects the fertility of women in their reproductive age is endometriosis.

Endometriosis is a chronic neuro-inflammatory gynecological condition characterized by abnormal presence of endometrial glands and stroma outside the uterus accompanied by chronic inflammation. It appears to affect approximately 10-15% of women of reproductive age and 35-50% of women with pelvic pain and/or infertility. Its symptoms can affect a woman's overall health, as well as her mental and social well-being, causing a significant deterioration in her quality of life. Endometriosis is a complex systemic gynecological disorder and its true extent beyond the reproductive system should be considered as it is a common and complex condition that can cause significant discomfort and may lead to the development of chronic pelvic pain, infertility, or damage of the end organs.

To interpret the contribution of endometriosis to female infertility, various pathophysiological theories have been proposed based on possible pathological mechanisms that either affect ovarian function or affect endometrial function and contribute to implantation failure. In addition, the disease is associated with a few obstetric complications, regardless of how conception was achieved and regardless of prior treatment. There is no single theory that explains all the different clinical manifestations and pathological features in endometriosis, so their investigation is an ongoing process with many challenges for scientists. This paper presents the current scientific data on how endometriosis affects female fertility and the main obstetric complications it causes.

Περιεχόμενα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
1.1 Το ζήτημα της υπογονιμότητας	6
1.2 Δείκτες υπογονιμότητας	7
1.3 Σκοπός της εργασίας	9
2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	10
2.1 Η ανατομία της γυναικείας πυέλου	12
2.2 Τα εσωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα	16
2.2.1 Ο κόλπος	18
2.2.2 Η μήτρα	19
2.2.3 Οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί	24
2.2.4 Ωοθήκες	26
2.3 Τα εξωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα	28
2.3.1 Εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης	28
2.3.2 Τα μεγάλα χείλη	29
2.3.3 Τα μικρά χείλη	29
2.3.4 Η κλειτορίδα	29
2.3.5 Ο Πρόδρομος (στόμιο) του κόλπου	30
2.3.6 Βολβοί του Προδρόμου	30
2.3.7 Βαρθολίνειοι (μείζονες) αδένες	31
2.3.8 Παρουρηθραίοι αδένες (αδένες του Skene)	31
3. ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ	32
3.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία	33
3.2 Η φυσιολογία της αναπαραγωγής	35
3.3 Βιολογικά αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας	38
3.3.1 Διαταραχές στην ωοθυλακιογένεση	39
3.3.2 Διαταραχές στην Ωορρηξία	40
3.3.3 Διαταραχές στην λειτουργία των Σαλπίγγων	43
3.3.4 Διαταραχές στην ανάπτυξη των εμβρύων	45
3.3.4 Διαταραχές στην εμφύτευση των εμβρύων	46
3.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την γυναικεία γονιμότητα	47
3.4.1 Κληρονομικοί παράγοντες υπογονιμότητας	47
3.4.2 Επίκτητοι παράγοντες υπογονιμότητας	50
4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ	56
4.1 Ιστορική αναδρομή	57

4.2 Συμπτωματολογία.....	59
4.3 Κατηγοριοποίηση: τύποι και υποτύποι.....	61
4.4 Θεωρίες παθογένεσης.....	66
4.4.1 Η θεωρία της Ανάδρομης Εμμηνόρροιας.....	67
4.4.2 Η θεωρία της Καλοήθους Μετάστασης.....	68
4.4.3 Η θεωρία της Ανοσολογικής Απορρύθμισης.....	69
4.4.4 Η θεωρία της Μεταπλασίας του Mayer.....	70
4.4.5 Η θεωρία της Εμβρυικής Ανάπτυξης.....	71
4.4.6 Η θεωρία της Πρόσληψης Βλαστοκυττάρων Ενδομητρίου.....	72
4.4.7 Η θεωρία της Ορμονικής Ανισορροπίας.....	73
4.4.8 Γενετικοί, επιγενετικοί παράγοντες και αλλαγές στο <i>microRNA</i>	76
4.4.9 Η επίδραση του Περιβάλλοντος.....	79
5. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	83
5.1 Παθογένεση της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση.....	85
5.1.1 Αλλαγές στην λειτουργία των ωοθηκών.....	89
5.1.2 Αλλαγές στο ενδομήτριο.....	91
5.2 Μαιευτικά προβλήματα που σχετίζονται με την ενδομητρίωση.....	95
5.2.1 Επίδραση της ενδομητρίωσης σε αποβολές και πρόωρες γεννήσεις.....	97
5.2.2 Επίδραση της ενδομητρίωσης σε υπέρταση, προεκλαμψία και ανωμαλίες που σχετίζονται με τον πλακούντα.....	99
5.2.3 Επίδραση της ενδομητρίωσης στις επιπλοκές κατά τον τοκετό και το ποσοστό τοκετών με καισαρική τομή.....	101
5.2.4 Επίδραση της ενδομητρίωσης στην ανάπτυξη και τη θνησιμότητα των βρεφών.....	102
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	104
Βιβλιογραφία.....	113

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αναπαραγωγική υγεία και το δικαίωμα για τη δημιουργία οικογένειας και απογόνων καθιερώθηκαν ως Αναπτυξιακοί Στόχοι της Χιλιετίας που ζούμε τον Σεπτέμβριο του 2000 από τον Οργανισμό Ηνωμένων Εθνών [1] και ενσωματώθηκαν ως σημαντικός στόχος στο πλαίσιο των Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης που τέθηκαν το 2015 [2]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προσδιόρισε τη φροντίδα γονιμότητας ως κρίσιμη υπηρεσία αναπαραγωγικής υγείας [3], ενώ ακόμα και στα πιο πρόσφατα ενημερωτικά δελτία του ΠΟΥ για την υπογονιμότητα τονίζεται η σημασία της πρόληψης της ως βασικό συστατικό της φροντίδας υγείας [4]. Για τη φροντίδα της γονιμότητας έχουν αναπτυχθεί μια σειρά από παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν ευαισθητοποίηση, υποστήριξη και διαχείριση γονιμότητας με σκοπό να βοηθήσουν άτομα και ζευγάρια να συνειδητοποιήσουν τις επιθυμίες τους που σχετίζονται με την αναπαραγωγή και/ή τη δημιουργία οικογένειας [5].

Η παροχή ασφαλούς φροντίδας για τη γονιμότητα έχει κεντρικό ρόλο στην επίτευξη του Στόχου Βιώσιμης Ανάπτυξης (SDG) 3 για τη διασφάλιση υγιών ζώων και την προώθηση της ευημερίας για όλους σε όλες τις ηλικίες, και του Στόχου Βιώσιμης Ανάπτυξης (SDG) 5, για την επίτευξη της ισότητας των φύλων και την ενδυνάμωση όλων των γυναικών και των κοριτσιών [2]. Η ανταπόκριση στις ανάγκες των ατόμων με υπογονιμότητα διαδραματίζει επίσης αναπόσπαστο ρόλο στη διασφάλιση της καθολικής πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) αναγνωρίζει την υπογονιμότητα ως βασικό συστατικό της σεξουαλικής και αναπαραγωγικής υγείας, ωστόσο, η διαθεσιμότητα, η πρόσβαση και η ποιότητα των υπηρεσιών υπογονιμότητας μπορεί να είναι άνιση [5]. Οι περιοχές του κόσμου με τα υψηλότερα ποσοστά υπογονιμότητας είναι συχνά αυτές με κακή πρόσβαση σε υπηρεσίες υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [6].

1.1 Το ζήτημα της υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα είναι μια ασθένεια του αναπαραγωγικού συστήματος του άνδρα ή της γυναίκας που ορίζεται από την αποτυχία επίτευξης εγκυμοσύνης μετά από 12 ή περισσότερους μήνες τακτικής σεξουαλικής επαφής χωρίς κάποιο μέσο αντισύλληψης [4]. Η υπογονιμότητα επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους – και έχει αντίκτυπο στις οικογένειες και τον κοινωνικό τους περίγυρο. Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου ένας

στους έξι ανθρώπους αναπαραγωγικής ηλικίας παγκοσμίως βιώνει υπογονιμότητα κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ μόνιμα επηρεάζει το 8-12% των ατόμων σε αναπαραγωγική ηλικία [6]. Υπολογίζεται ότι περίπου 48 εκατομμύρια ζευγάρια και 186 εκατομμύρια άτομα αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας, παρότι τα τελευταία χρόνια η παγκόσμια κοινότητα έχει σημειώσει σημαντικά κέρδη στη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας, μέσω μιας συνεχούς προσπάθειας για την αντιμετώπιση των επίκτητων αιτιών θνησιμότητας και νοσηρότητας και την προώθηση της σεξουαλικής και αναπαραγωγικής υγείας και δικαιωμάτων για όλους [7].

Στην προσπάθεια που καταβάλουν οι χώρες προς την επίτευξη μιας καθολικής κάλυψης υγείας σύμφωνα με τους Στόχους της Βιώσιμης Ανάπτυξης, οι προσπάθειες για την επίτευξη και της αναπαραγωγικής υγείας παραμένουν ζωτικής σημασίας δεδομένης της σχέσης της με τη θνησιμότητα, την ισότητα των φύλων, την ευημερία των γυναικών, την υγεία της μητέρας, του νεογνού, του παιδιού και των εφήβων, καθώς και την οικονομική και περιβαλλοντική ευημερία [5]. Τα τελευταία χρόνια όμως, παρατηρείται μια μείωση των ποσοστών γονιμότητας. Το 2021, το μέσο παγκόσμιο ποσοστό γονιμότητας ήταν 2,3 γεννήσεις ανά γυναίκα κατά τη διάρκεια της ζωής της, έχοντας μειωθεί από 5 γεννήσεις ανά γυναίκα το 1950 και προβλέπεται να μειωθεί σε 2,1 έως το 2050 [7]. Η ίδια τάση παρατηρείται και στην Ελλάδα, όπου ο μέσος όρος γεννήσεων ανά γυναίκα εμφανίζεται μειωμένος (1,43 το 2021) σε σχέση με τον Ευρωπαϊκό μέσο όρο (1,53 γεννήσεις ανά γυναίκα το 2021) και αρκετά μακριά από χώρες με υψηλό ρυθμό γεννήσεων (για παράδειγμα η Γαλλία έχει 1,84 γεννήσεις ανά γυναίκα το 2021) [8].

Ωστόσο, τα ποσοστά γονιμότητας δεν είναι αξιόπιστος δείκτης υπογονιμότητας, καθώς επηρεάζονται και από διάφορους κοινωνικό-οικονομικούς παράγοντες, κυρίως μεταξύ των ανεπτυγμένων και των αναπτυσσόμενων χωρών [9]. Ούτε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να δοθεί προτεραιότητα ή να περιοριστεί η πρόσβαση είτε στην αντισύλληψη είτε στην φροντίδα γονιμότητας. Είναι δικαίωμα του ατόμου να έχει πρόσβαση στην αντισύλληψη σε περιβάλλοντα με μειωμένο ποσοστό γεννήσεων, όπως είναι δικαίωμα πρόσβασης στη φροντίδα γονιμότητας σε περιβάλλοντα με υψηλά ποσοστά γονιμότητας [7].

1.2 Δείκτες υπογονιμότητας

Στην προσπάθεια ανεύρεσης ενός πιο αξιόπιστου δείκτη για τον προσδιορισμό της υπογονιμότητας, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανέπτυξε μια μεθοδολογία υπολογισμού του επιπολασμού της για το διάστημα 1990 – 2021 [4]. Στην έκθεση που

δημοσιεύτηκε πρόσφατα, αναφέρεται ότι οι εκτιμήσεις για τον επιπολασμό της υπογονιμότητας είναι παρόμοιες σε χώρες με διαφορετικά επίπεδα εισοδήματος. Ο επιπολασμός της ισόβιας υπογονιμότητας ήταν 17,8% για τις χώρες υψηλού εισοδήματος και 16,5% για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Ο επιπολασμός της περιοδικής υπογονιμότητας ήταν 12,6% για τις χώρες υψηλού εισοδήματος και 12,6% για τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Η έκθεση συμπεραίνει ότι η προσπάθεια για την επίτευξη των Στόχων Βιώσιμης Ανάπτυξης πρέπει να περιλαμβάνει δράσεις για την αποτελεσματικότερη ανταπόκριση στις ανάγκες των ατόμων με υπογονιμότητα, χωρίς να αφήνει κανέναν πίσω. Τα αποτελέσματα δείχνουν υψηλό επιπολασμό της υπογονιμότητας σε παγκόσμιο και περιφερειακό επίπεδο, ένα εύρημα που θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για την υποστήριξη της ανάπτυξης πολιτικών και πρακτικών που θα βοηθήσουν άτομα και ζευγάρια να επιτύχουν το επιθυμητό οικογενειακό μέγεθος

Παρότι ο υπολογισμός του επιπολασμού, αποτελεί τον κύριο δείκτη για την παρακολούθηση της εξέλιξης της υπογονιμότητας παγκοσμίως, η αυξανόμενη ανάγκη και η ταχεία εξέλιξη των υπηρεσιών φροντίδας γονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της ιατρικά υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, δικαιολογεί ένα διευρυμένο σύνολο δεικτών που σχετίζονται με τη στειρότητα και τη φροντίδα της γονιμότητας τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε εθνικό επίπεδο. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό δεδομένου ότι οι δείκτες καθορίζουν την κατανομή των πόρων, την εφαρμογή, την παρακολούθηση και τη λογοδοσία, τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε εθνικό επίπεδο [3].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση προσδιορισμού αυτών των δεικτών υπογονιμότητας [6] που συναντώνται στη βιβλιογραφία, διαπιστώνεται ότι οι περισσότεροι δείκτες ήταν δείκτες αποτελέσματος με λίγους διαρθρωτικούς δείκτες και δείκτες διαδικασίας. Οι περισσότεροι δείκτες ήταν δείκτες αποτελεσματικότητας και αποδοτικότητας, ενώ οι δείκτες ασφάλειας, εστίασης στον ασθενή, δικαιοσύνης και επικαιρότητας παραμένουν σχεδόν αόρατοι. Η δίκαιη πρόσβαση είναι ένα σημαντικό θέμα στην παγκόσμια αναπαραγωγική υγεία. Είναι ανησυχητική η παρατήρηση ότι μόνο το 1,5% του τοπίου των δεικτών αφορά την δίκαιη πρόσβαση σε υπηρεσίες που εξασφαλίζουν την αναπαραγωγική υγεία.

Στις εκθέσεις των διεθνών οργανισμών [8, 3], αλλά και στη βιβλιογραφία [7, 6, 10], διαπιστώνεται ότι το άγχος της υπογονιμότητας αφορά και τα δύο φύλα καθώς επηρεάζει τόσο την σχέση και την καθημερινότητά τους, όσο και την σεξουαλική τους ζωή και την συναισθηματική τους σχέση. Επιπλέον, η κοινωνική πίεση που ασκείται στα ζευγάρια μπορεί να επιφέρει τα αντίθετα αποτελέσματα [9]. Στον προσδιορισμό των

περισσότερων δεικτών υπογονιμότητας όμως, παρατηρείται μια εστίαση στον γυναικείο πληθυσμό, καθώς ο ρόλος της γυναίκας θεωρείται καθοριστικότερος σε περισσότερα στάδια της αναπαραγωγής. Αυτό είναι αναμενόμενο, καθώς εκτός από την συμμετοχή της στην γονιμοποίηση, ο γυναικείος οργανισμός παίζει καθοριστικό ρόλο στην εμφύτευση και την ανάπτυξη του εμβρύου, στην εγκυμοσύνη, τον τοκετό και την βιωσιμότητα του μωρού.

Περίπου το 85% των υπογόνιμων ζευγαριών έχουν μια αναγνωρίσιμη αιτιολογία. Οι πιο κοινές αιτίες υπογονιμότητας είναι η δυσλειτουργία της ωορρηξίας, η ανδρική υπογονιμότητα και η νόσος των σαλπίγγων. Οι διαταραχές της ωορρηξίας αποτελούν περίπου το 25% των διαγνώσεων υπογονιμότητας. Το 70% των γυναικών με ανωορρηξία έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η υπογονιμότητα μπορεί επίσης να είναι δείκτης μιας υποκείμενης χρόνιας νόσου που σχετίζεται με τη στειρότητα ή με επίκτητα νοσήματα που μαστίζουν κυρίως τις χώρες του Νοτίου Ημισφαιρίου της Γης [10, 11]. Μια από τις συχνές αιτίες που αναφέρονται επίσης, είναι και η ενδομητρίωση. Σήμερα, σχεδόν το 10% των γυναικών στην αναπαραγωγική τους ηλικία πάσχει από ενδομητρίωση και περίπου το ένα τρίτο από αυτές εμφανίζουν στειρότητα, σχεδόν διπλάσιο από το ποσοστό που παρατηρείται στις γυναίκες χωρίς τη νόσο. Έως και το 50% των υπογόνιμων γυναικών υποφέρουν από ενδομητρίωση [12]. Το υπόλοιπο 15% των υπογόνιμων ζευγαριών έχει «ανεξήγητη υπογονιμότητα». Ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα [10].

1.3 Σκοπός της εργασίας

Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό τη συγκέντρωση και παρουσίαση σύγχρονων επιστημονικών δεδομένων για τους παράγοντες που οδηγούν στην γυναικεία υπογονιμότητα και την βιβλιογραφική ανασκόπηση για τον ρόλο της ενδομητρίωσης σε αυτήν, αλλά και τις μαιευτικές επιπλοκές που προκαλεί.

Έτσι, η εργασία χωρίζεται σε τρεις διακριτές ενότητες. Αρχικά, παρουσιάζεται η ανατομία του γυναικείου γεννητικού συστήματος και αναπτύσσεται ο ρόλος των οργάνων του στην αναπαραγωγή. Στη συνέχεια εξετάζονται οι κύριοι παράγοντες της γυναικείας υπογονιμότητας και οι αιτίες που τους προκαλούν. Στην τρίτη ενότητα γίνεται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ενδομητρίωση και τις επιπτώσεις που έχει στην υπογονιμότητα, καθώς και τις μαιευτικές επιπλοκές που προκαλεί.

2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΓΥΝΑΙΚΕΙΟΥ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

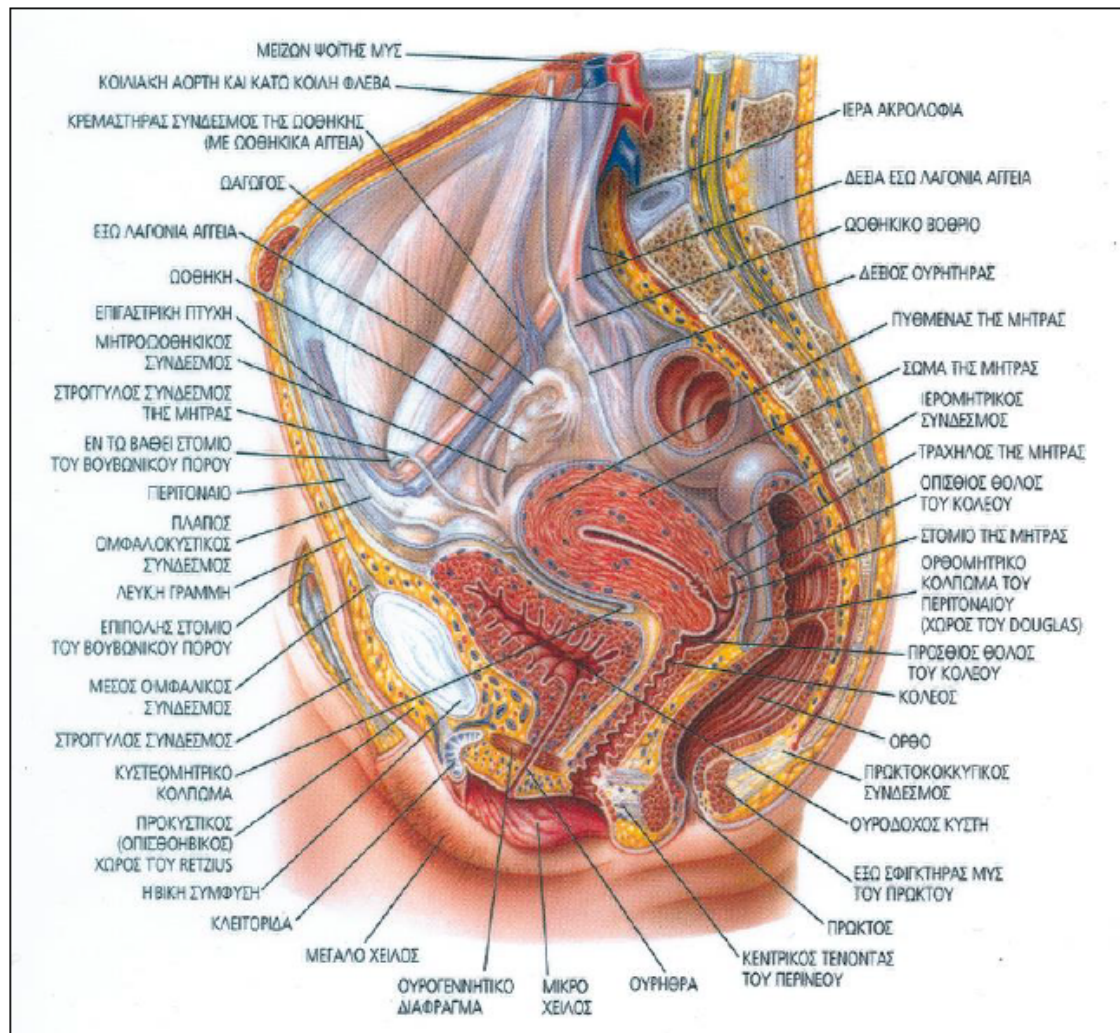
Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα του ανθρώπου είναι μια σειρά οργάνων που βρίσκονται κυρίως μέσα στο σώμα και γύρω από την περιοχή της πυέλου. Έτσι, εκτός από την ανατομία των οργάνων που συμμετέχουν στην λειτουργία του, ουσιαστική για την κλινική πράξη είναι και η πλήρης κατανόηση της ανατομίας της πυέλου. Όχι μόνο διευκολύνει την κατανόηση του μηχανισμού του τοκετού, αλλά επιτρέπει επίσης την εκτίμηση του μηχανισμού της σεξουαλικής λειτουργίας και αναπαραγωγής και δημιουργεί το υπόβαθρο για την κατανόηση των γυναικολογικών παθήσεων [13]. Τα όργανα του γεννητικού συστήματος της γυναίκας είναι υπεύθυνα για μια σειρά από λειτουργίες που σχετίζονται με την αναπαραγωγή, όπως η έμμηνος ρύση, η συνουσία, η γονιμοποίηση, η εγκυμοσύνη και ο τοκετός. Μπορούν να χωριστούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες [14]:

Α. Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα: Αυτά συγκροτούν το αιδοίο, το οποίο περιλαμβάνει επίσης τα χείλη, την κλειτορίδα και την ουρήθρα. Κατά τη διάρκεια της σεξουαλικής επαφής, αυτή η περιοχή λιπαίνεται από βλέννα που εκκρίνεται από τους Bartholinov αδένες.

Β. Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα: Στην κατηγορία αυτή ανήκει ο κόλπος που αποτελεί συνέχεια τους αιδοίου, η μήτρα η οποία κρατά το αναπτυσσόμενο έμβρυο, ο τράχηλος της μήτρας, οι σάλπιγγες και οι ωothήκες. Ο κόλπος συνδέεται με τη μήτρα μέσω του τραχήλου της μήτρας, ενώ η μήτρα συνδέεται με τις ωothήκες μέσω των σαλπίγγων.

Γ. Βοηθητικά αναπαραγωγικά όργανα: Σε αυτή την κατηγορία κατατάσσονται οι μαστικοί αδένες, που θεωρούνται αναπαραγωγικό όργανο κατά τη διάρκεια της ανατροφής των παιδιών, αλλά συνήθως δεν ταξινομούνται ως μέρος του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.

Σύμφωνα με έναν άλλον διαχωρισμό, το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα μπορεί να χωριστεί στην κατώτερη αναπαραγωγική οδό (αιδοίο και κόλπος και εξωτράχηλος) και στην ανώτερη αναπαραγωγική οδό (ενδοτράχηλος, μήτρα, σάλπιγγες και ωothήκες) [15]. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται η ύπαρξη ενός άξονα συμμετρίας μεταξύ του κόλπου και του κάθε οργάνου, όπως για παράδειγμα ο άξονας κόλπου-έντερου και ο άξονας κόλπου-κύστης. Δεδομένου επίσης, ότι ο κόλπος εκτίθεται σε διάφορα παθογόνα, η φυσιολογική κατάσταση και η μικροχλωρίδα της κατώτερης αναπαραγωγικής οδού είναι ζωτικής



Εικόνα 2.1: Απεικόνιση των εξωτερικών και εσωτερικών οργάνων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος του ανθρώπου, σε μια μέση οβελιαία τομή της γυναικείας πυέλου [16].

σημασίας για την υγεία των γυναικών [17]. Μια απεικόνιση των οργάνων του γυναικείου γεννητικού συστήματος του ανθρώπου παρουσιάζεται στην εικόνα 2.1.

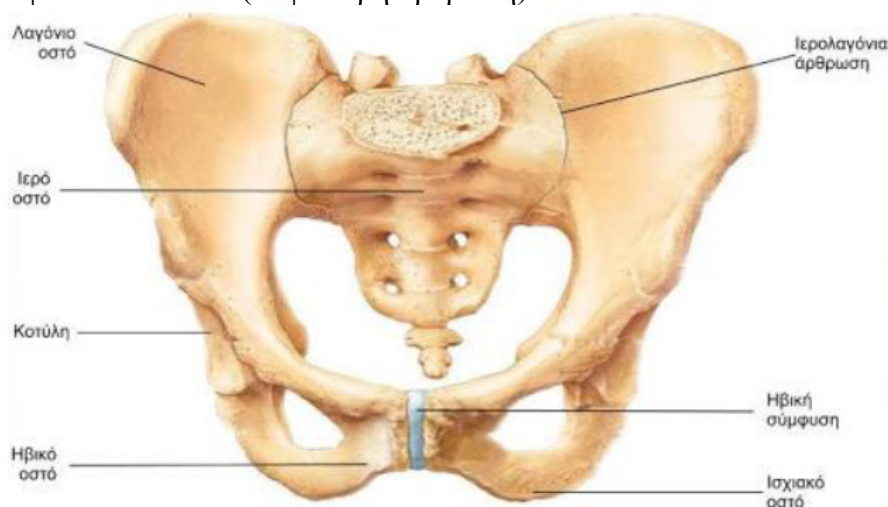
Η γυναικεία αναπαραγωγική οδός αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής και πρώιμης μεταγεννητικής ζωής. Προέρχεται κυρίως από τους Μυλλέριους πόρους (που αναφέρονται επίσης ως πόροι του Müller ή παραμεσονεφρικοί πόροι), οι οποίοι αναπτύσσονται από το ενδιάμεσο μεσόδερμα της ουρογεννητικής κορυφογραμμής εκατέρωθεν της μέσης γραμμής κατά τη διάρκεια 6 - 9,5 εβδομάδων κύησης στον άνθρωπο. Αρχικά, αυτή η δομή είναι παρούσα και στα δύο φύλα, αλλά η έκκριση της αντιμυλλέριου ορμόνης έχει ως αποτέλεσμα την παλινδρόμηση των πόρων αυτών στους άνδρες. Αντίθετα, στα θηλυκά άτομα, διαφοροποιούνται για να αναπτυχθούν σε σάλπιγγες, μήτρα, τράχηλο και άνω κόλπο. Οι ωοθήκες προέρχονται από την ράχη των γεννητικών οργάνων που σχηματίζεται στην έσω πλευρά της ουρογεννητικής ράχης. Η

σωστή ανάπτυξη και λειτουργία της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού είναι απαραίτητες για την εκπλήρωση του απώτερου στόχου της αναπαραγωγής που περιλαμβάνει τις φυσιολογικές διαδικασίες της ωρίμανσης των ωαρίων, της γονιμοποίησης, της εμφύτευσης, της ανάπτυξης του εμβρύου και του τοκετού [18]. Για να γίνουν κατανοητά τα αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας καθώς και η αντιμετώπισή της, είναι σκόπιμο να παρουσιαστούν αδρά μερικές βασικές έννοιες που αφορούν στην ανατομία της γυναικείας πυέλου και των αναπαραγωγικών οργάνων που εδράζονται μέσα της ή σχετίζονται με αυτή.

2.1 Η ανατομία της γυναικείας πυέλου

Η πυελική ζώνη είναι το σημείο προσάρτησης των κάτω άκρων στον κορμό του σώματος (η θωρακική ζώνη είναι το αντίστοιχο για την πρόσφυση του άνω άκρου), όπου σχηματίζεται η πυελική κοιλότητα. Η κοιλότητα αυτή, περιβάλλεται από την οστέινη πύελο της γυναίκας, η οποία σχηματίζεται από τα κατώτερα τμήματα των ανώνυμων οστών, του ιερού οστού και του κόκκυγα, προσδίδοντας σε αυτήν ένα σχήμα λεκάνης [15]. Τα οστά της λεκάνης περιλαμβάνουν τα ακόλουθα (εικόνα 2.2):

- Το δεξί και αριστερό **Ανώνυμο** οστό της λεκάνης: δημιουργούνται με την σύντηξη τριών ξεχωριστών οστών - το λαγόνιο, το ισχιακό και το ηβικό οστό - που ενώνονται στην κοτύλη (επιφάνεια σε σχήμα κυπέλλου όπου η λεκάνη αρθρώνεται με την κεφαλή του μηριαίου οστού).
- Το **Ιερό** οστό: σχηματίζεται με τη σύντηξη των πέντε ιερών σπονδύλων. Σε κάθε πλευρά της λεκάνης, η έσω όψη του λαγόνιου οστού, αρθρώνεται με το ιερό οστό οπίσθια (ιερολαγόνια άρθρωση). Λίγο ψηλότερα, το ιερό οστό αρθρώνεται με τον πέμπτο οσφυϊκό σπόνδυλο (οσφυοϊερή άρθρωση).



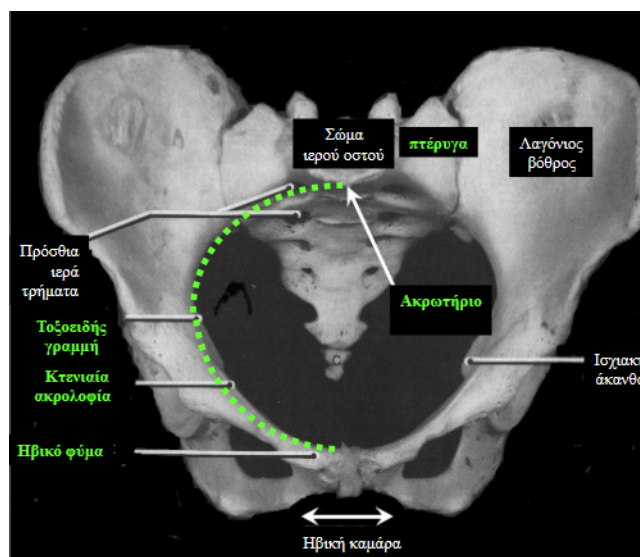
Εικόνα 2.2: Οστέινη πύελος [15].

➤ Ο **Κόκκυγας**: αποτελεί το τερματικό άκρο της σπονδυλικής στήλης. ένα απομεινάρι της εμβρυϊκής ουράς. Αρθρώνεται με τον τελευταίο συγχωνευμένο ιερό σπόνδυλο στην ιεροκοκκυγική άρθρωση.

Στο πρόσθιο τοίχωμά της λεκάνης, διαμορφώνεται μία οστέινη ασπίδα προστασίας των ενδοπυελικών οργάνων από τα δύο ανώνυμα οστά που ενώνονται διαμέσου της ηβικής σύμφυσης, ενώ από την άλλη πλευρά, το πυελικό έδαφος, στο κάτω πυελικό τοίχωμα, φράζει το κύτος της κοιλιάς με ένα ερμητικό μυϊκό πλέγμα. Η ζώνη των οστών που σχηματίζεται από το ιερό και τα δύο ανώνυμα οστά έχει πολλές σημαντικές λειτουργίες. Υποστηρίζει το βάρος του ανώτερου τμήματος του σώματος και μεταβιβάζει τις πιέσεις κατά την άρση βάρους, μέσω της κοτύλης, στα κάτω άκρα. Παρέχει σταθερή πρόσφυση για τους στηρικτικούς ιστούς του πυελικού εδάφους, συμπεριλαμβανομένων των σφιγκτήρων του κατώτερου εντέρου και της ουροδόχου κύστεως και σχηματίζει τα οστικά όρια του γεννητικού σωλήνα, διευκολύνοντας τη διέλευση του εμβρύου κατά τον τοκετό [13].

Η πυελική κοιλότητα διαχωρίζεται νοητά με την ανώνυμη ή πυελική γραμμή σε μείζονα και ελάσσονα πύελο. Η ανώνυμη γραμμή οριοθετείται μεταξύ του άνω χείλους της ηβικής σύμφυσης, της κτενιαίας ακρολοφίας του ηβικού οστού, της τοξοειδούς γραμμής του λαγόνιου οστού και του ακρωτηρίου των μαιευτήρων (το σημείο συνένωσης του τελευταίου οσφυϊκού σπονδύλου με τον πρώτο σπόνδυλο του ιερού οστού).

Η ανώνυμη γραμμή αποτελείται από τις παρακάτω δομές:



Εικόνα 2.3: Ανώνυμη γραμμή της γυναίκας πυέλου σε πρόσθια όψη [19].

α) το ηβικό φύμα

β) την κτενιαία ακρολοφία του ηβικού οστού

γ) την τοξοειδή γραμμή του λαγόνιου οστού

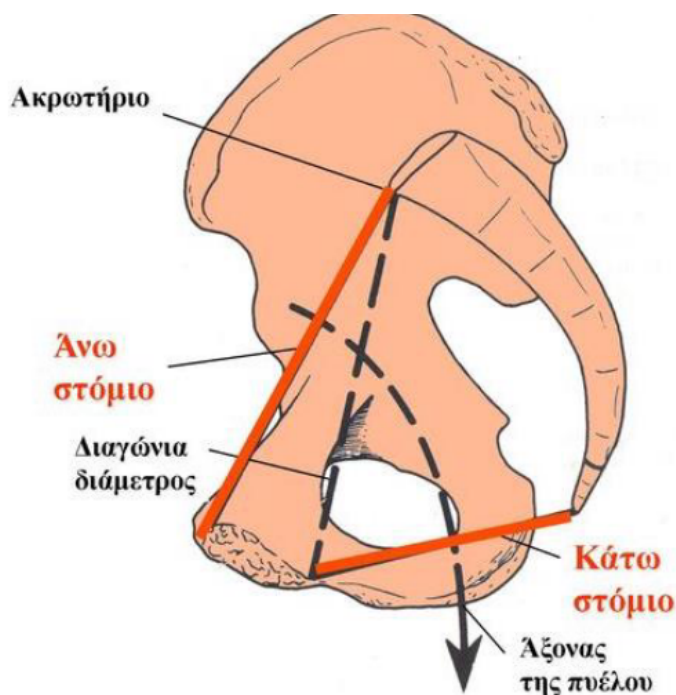
δ) τα πρόσθια όρια των ιερών πτερυγίων και το ακρωτήριο του ιερού οστού.

Το επίπεδο της ανώνυμης γραμμής είναι κεκλιμένο και σχηματίζει γωνία 55° με το οριζόντιο επίπεδο. Συμπίπτει με τη γραμμή που ενώνει το ακρωτήριο του ιερού οστού με την άνω επιφάνεια της ηβικής σύμφυσης (εικόνα 2.3). Αυτή η γραμμή καθορίζει την προσθοπίσθια διάμετρο του άνω στομίου ή εισόδου της πυέλου. Με την

ανώνυμη γραμμή η πυέλος διαιρείται σε δυο μοίρες:

α) την άνω ή μείζονα πυέλο (ψευδής πυέλος), η κοιλότητα της οποίας στην πραγματικότητα είναι μέρος της κάτω κοιλίας. Εντοπίζεται πάνω από το στόμιο ή είσοδο της πυέλου και την ανώνυμη γραμμή και περιέχει κοιλιακά σπλάχνα. Πιέζεται προς τα εμπρός από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, στα πλάγια από τους λαγόνιους βόθρους και προς τα πίσω από τον 5^ο οσφυϊκό και 1^ο ιερό σπόνδυλο.

β) την κάτω ή ελάσσονα πυέλο (αληθής ή μαιευτική πυέλος), η οποία περιλαμβάνει την πυελική κοιλότητα. Εσωκλείει ανατομικά στοιχεία του γαστρεντερικού, του ουροποιητικού και του αναπαραγωγικού συστήματος. Το σχήμα και οι διαστάσεις της ελάσσονος πυέλου έχουν μεγάλη σημασία στη μαιευτική, καθώς η ίδια αποτελεί τον οστέινο γεννητικό σωλήνα μέσω του οποίου διέρχεται το έμβρυο κατά τον τοκετό. Ο γεννητικός σωλήνας ορίζεται από την ελάσσονα πυέλο, δηλαδή το τμήμα της οστικής ζώνης που βρίσκεται κάτω από το χείλος (είσοδο) της πυέλου – τα κατώτερα τμήματα των δύο ανωνύμων οστών και το ιερό οστό. Αυτά τα οστά είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και μπροστά στην ηβική σύμφυση [13]. Κατά τη διάρκεια του τοκετού, το έμβρυο κατεβαίνει από την κοιλιακή χώρα (στην οποία έχει εισχωρήσει η μήτρα κατά την εγκυμοσύνη), στην πυέλο, περνά μέσα από την πυελική είσοδο και στη συνέχεια διασχίζει το εσωτερικό της μέχρι να φτάσει τελικά στην πυελική έξοδο (εικόνα 2.4).

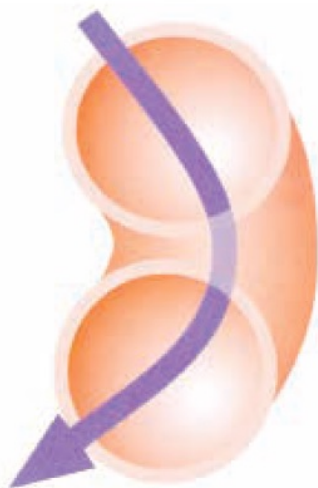


Εικόνα 2.4: Πυελικά στόμια σε πλάγια όψη [19].

Το πυελικό έδαφος έχει ιδιαίτερη κατασκευή διότι δέχεται ολόκληρη την ενδοκοιλιακή πίεση. Κάτω από το έδαφος της πυελικής κοιλότητας υπάρχει το περίνεο, τα περιφερικά όρια του οποίου σχηματίζουν την πυελική έξοδο. Πύελος και περίνεο αποτελούν δύο αλληλένδετες περιοχές που περιέχουν και στηρίζουν την ουροδόχο κύστη, το ορθό, τον πρωκτικό σωλήνα και τις αναπαραγωγικές δομές [14]. Συγκεκριμένα, οι μύες του περινέου έχουν σχήμα πεπλατυσμένο και κλείνουν το πυελικό στόμιο από κάτω, επιτρέποντας μόνο οπές από τις οποίες διέρχονται τα στόμια των

απολήξεων των εσωτερικών οργάνων της πυέλου. Η μέση στιβάδα των μυών, η οποία σχηματίζει το ουρογεννητικό τρίγωνο, αποτελείται από τον εγκάρσιο μυ του περινέου και τον έξω σφικτήρα της ουρήθρας. Ο ανελκτήρας μυς του πρωκτού είναι ο μεγαλύτερος και ισχυρότερος μυς του πυελικού εδάφους, που συμβάλλει αποτελεσματικά στη συγκράτηση της μήτρας στη θέση της με τη στήριξη του κόλπου [19].

Το περίγραμμα του χείλους (είσοδος της πυέλου) σχηματίζεται από το ακρωτήριο του ιερού οστού, τις πτερυγοειδείς αποφύσεις του ιερού, τις λαγονοκτενικές γραμμές και την ηβική σύμφυση. Η έξοδος της πυέλου σχηματίζεται από οστά και συνδέσμους που περιλαμβάνουν την κορυφή του ιερού οστού, τους μείζονες ισχιοϊερούς συνδέσμους, τα ισχιακά κυρτώματα και το τόξο κάτω από την ηβική σύμφυση, που σχηματίζεται από τη συνένωση των ισχιακών και ηβικών κλάδων. Σε όρθια θέση, η είσοδος της πυέλου βρίσκεται υπό γωνία 65-70° με το οριζόντιο επίπεδο. Εξαιτίας της κυρτότητας του ιερού



Εικόνα 2.5: Κάμψη γεννητικού σωλήνα μέσα στην πύελο [14].

οστού, ο άξονας της πυέλου (η πορεία καθόδου της κεφαλής του εμβρύου κατά τον τοκετό) σχηματίζει καμπύλη που μοιάζει με το γράμμα “J” (εικόνα 2.5).

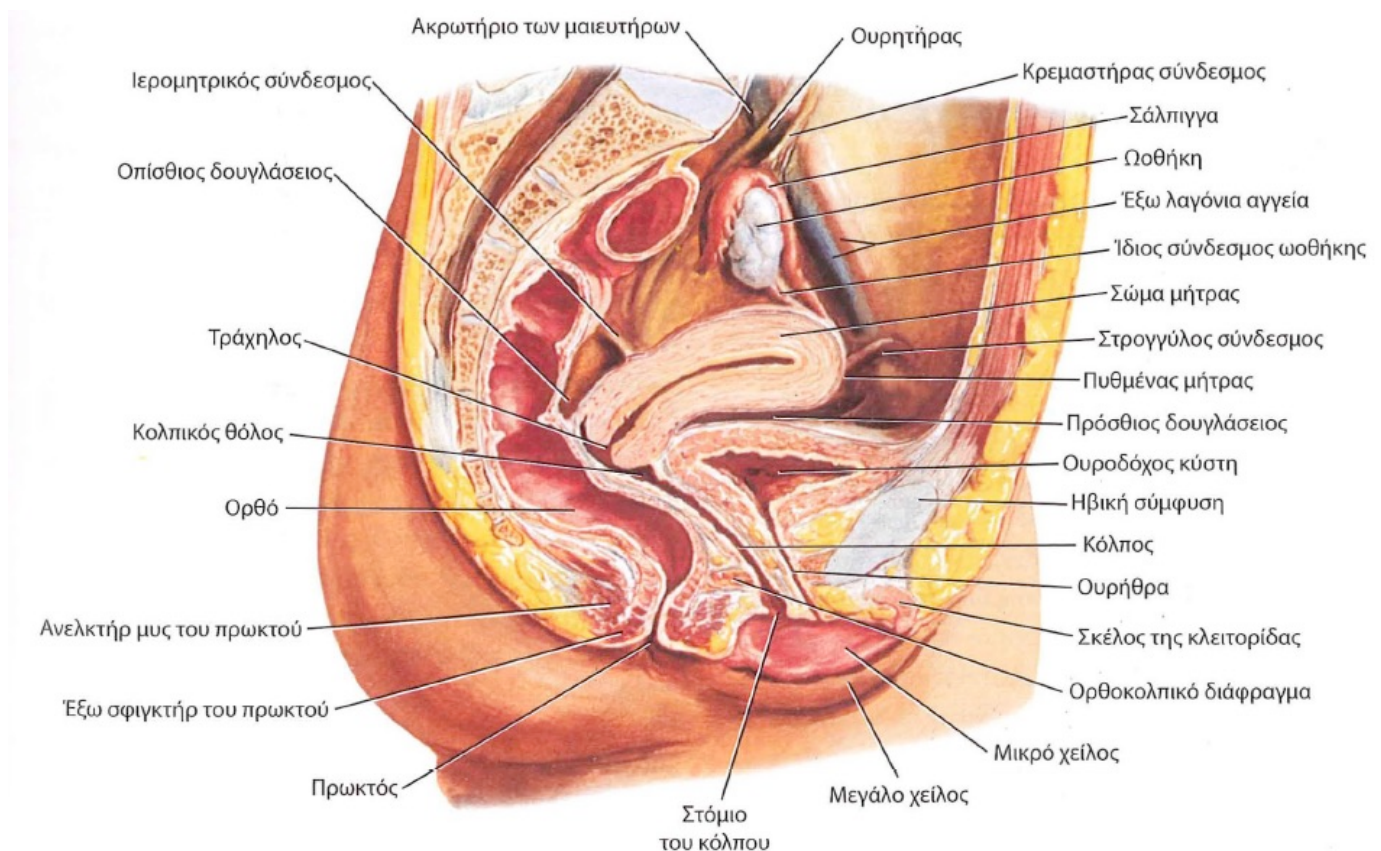
Η γνώση της μεταβολής του σχήματος στα διάφορα επίπεδα του γεννητικού σωλήνα είναι ιδιαίτερως σημαντική για την κατανόηση του μηχανισμού του τοκετού. Αρχικά ο σωλήνας μπορεί να παρομοιαστεί με τμήμα ενός κυλίνδρου σε κάμψη, διαμέτρου περίπου 12 cm (εικόνα 2.5). Σε μία μέση γυναίκα, οι πιέσεις που ασκούνται κατά την άρση βάρους στο επίπεδο της εισόδου της πυέλου τείνουν να

οριζοντιώσουν λίγο την είσοδο, μειώνοντας την προσθιοπίσθια διάμετρο, αλλά αυξάνοντας την εγκάρσια διάμετρο. Στην κατώτερη πύελο οι αντίθετες δυνάμεις που ασκούνται μέσω των αυχένων των μηριαίων οστών τείνουν να συμπίεσουν την πύελο από τα πλάγια, μειώνοντας τις εγκάρσιες διαμέτρους αυτού του τμήματος της. Σε ένα ενδιάμεσο επίπεδο, απέναντι από τον τρίτο ιερό σπόνδυλο, ο γεννητικός σωλήνας είναι σε τομή κυκλικός και φυσιολογικά οι στρεβλώσεις των τομών ως προς το κυκλικό σχήμα είναι πολύ μικρές. Αν, όμως, η πυκνότητα των οστών είναι μειωμένη, όπως σε συνθήκες κακής θρέψης ή στα νοσήματα του μεταβολισμού των οστών, είναι πιθανό να συμβούν πιο έντονες παραμορφώσεις στο σχήμα της πυέλου και πιθανώς ο τοκετός να

παρουσιάσει μηχανικές δυσκολίες [14]. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται περιπτώσεις θνητότητας νεογνών κατά τη διάρκεια του τοκετού λόγω ανατομικών παραμορφώσεων της πυέλου [10].

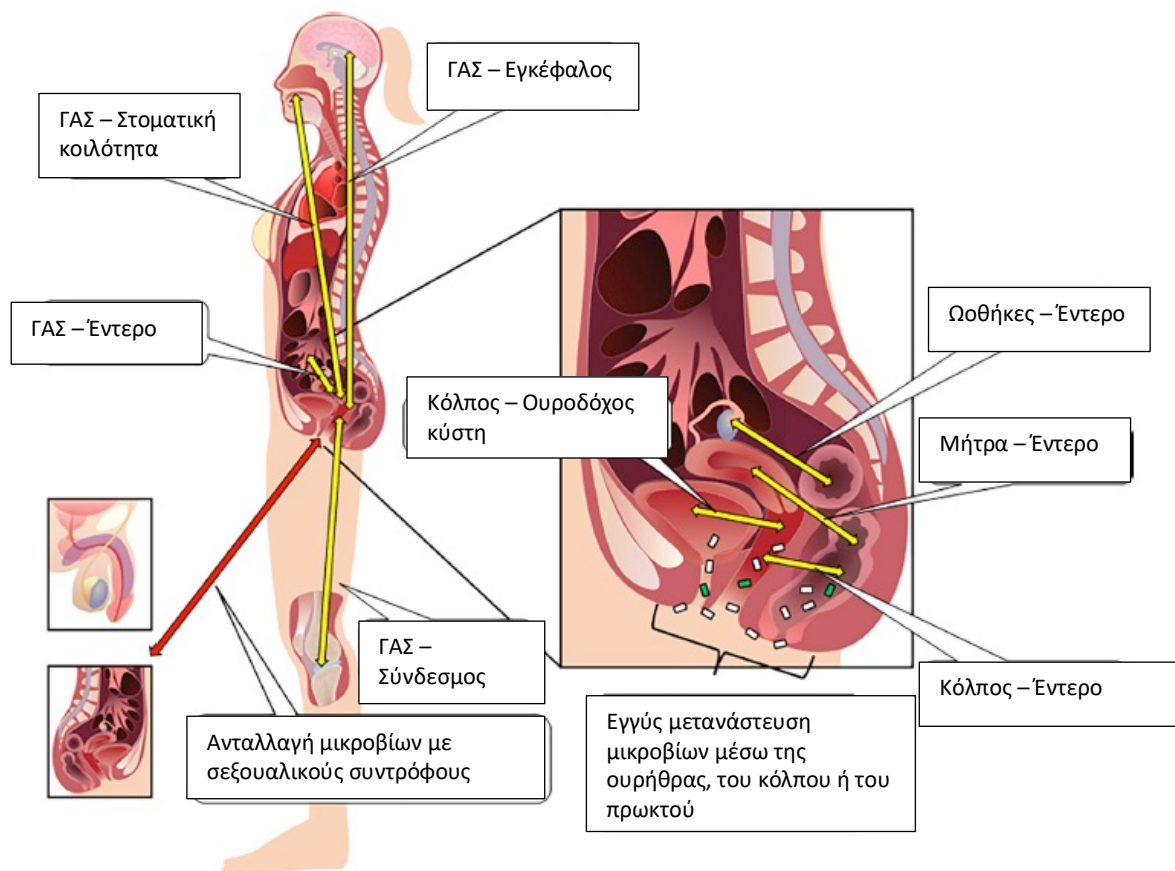
2.2 Τα εσωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα

Τα εσωτερικά γεννητικά όργανα περιλαμβάνουν ένα σύστημα αγωγών με τρία μέρη: τους μητρικούς σωλήνες, τη μήτρα και τον κόλπο. Αυτό το σύστημα αγωγών συνδέεται με τις ωοθήκες, που αποτελούν τα κύρια αναπαραγωγικά όργανα. Κατά συνέπεια βρίσκονται όλα εντός της πυέλου, στη μέση γραμμή της οποίας βρίσκεται η μήτρα και ο κόλπος, ενώ πλευρικά σε αυτά οριοθετούνται τα εξαρτήματα (δύο ωοθήκες και δύο αγωγοί εκατέρωθεν). Τα όργανα αυτά βρίσκονται μεταξύ της ουροδόχου κύστης εμπρός και του ορθού οπίσθια. Από την εφηβεία, η λειτουργία τους είναι να ωριμάζουν και να απελευθερώνουν ένα ωάριο σε τακτά χρονικά διαστήματα και, εάν το ωάριο γονιμοποιηθεί, να προστατεύουν και να θρέφουν το έμβρυο [15]. Μια απεικόνιση των εσωτερικών γεννητικών οργάνων της γυναίκας και η σύνδεσή τους με τα εξωτερικά όργανα παρουσιάζεται στην εικόνα 2.6.



Εικόνα 2.6: Εσωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας, η θέση τους στην πυέλο και η σύνδεσή τους με τα εξωτερικά [16].

Στην βιβλιογραφία επίσης παρουσιάζεται το ερευνητικό ενδιαφέρον πολλών επιστημόνων για την αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και άλλων απομακρυσμένων/γειτονικών οργάνων, που διαμορφώνουν ένα πλαίσιο αξόνων του κάθε οργάνου του αναπαραγωγικού με ένα όργανο απομακρυσμένο. Συγκεκριμένα, το ενδιαφέρον εστιάζεται στον άξονα κόλπου-έντερου, στον άξονα μήτρας-έντερου, τον άξονα ωοθηκών-έντερου, τον άξονα κόλπου-κύστης, τον άξονα κόλπου-στοματικής οδού, τον άξονα μήτρας-στοματικής κοιλότητας, τον άξονα κόλπου-εγκεφάλου, τον άξονα μήτρας-εγκεφάλου και τον άξονα κόλπου-άρθρωσης (εικόνα 2.7). Η σύνδεση αυτή γίνεται λόγω της σχέσης που αναπτύσσεται μεταξύ των οργάνων αυτών κατά τον σχηματισμό της μικροχλωρίδας τους, που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ομαλή τους λειτουργία ή την αλληλεπίδρασή τους μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος στην μικροβιακή ισορροπία τους. Η έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία ρυθμίζουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας και αντίστροφα. Η ανοσοποίηση με μικρόβια επάγει επίσης ανοσοσφαιρίνες (Igs), οι οποίες ρυθμίζουν τη σύνθεση της μικροχλωρίδας.



Εικόνα 2.7: Άξονες αλληλεπίδρασης του Γυναικείου Αναπαραγωγικού Συστήματος (ΓΑΣ) με απομακρυσμένα ή γειτονικά όργανα [17].

Εκτός από μια τέτοια ανοσολογική οδό, η νευρωνική οδός, η ενδοκρινική οδός και η μεταβολική οδός συνδέουν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα και τα απομακρυσμένα όργανα, καθορίζοντας τον τρόπο που λειτουργεί η αναπαραγωγή [17]. Στη συνέχεια θα γίνει μια πιο αναλυτική παρουσίαση της ανατομίας και της λειτουργίας των εσωτερικών οργάνων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος (ΓΑΣ).

2.2.1 Ο κόλπος

Ο κόλπος είναι ένας ινομυϊκός διασταλτός σωλήνας που επενδύεται από μη κερατινοποιημένο στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο, που σχηματίζει αναδιπλώσεις. Εκτείνεται από τον προθάλαμο (το άνοιγμα μεταξύ των μικρών χειλών) μέχρι τον τράχηλο. Το άνω άκρο του κόλπου περιβάλλει την κολπική προβολή του τραχήλου της μήτρας. Η δακτυλιοειδής εσοχή μεταξύ του τραχήλου της μήτρας και του κόλπου είναι η βόρεια. Τα διάφορα μέρη αυτής της εσοχής σχηματίζουν ξεχωριστούς θόλους, δηλαδή τον πρόσθιο, τον οπίσθιο και τους δύο πλάγιους θόλους (στην δεξιά και αριστερή πλευρά), αλλά αυτοί είναι συνεχείς, καθώς συνδέονται μεταξύ τους [13].

Ο κόλπος ανεβαίνει προς το πίσω και το πάνω μέρος της πυέλου. Σχηματίζει γωνία 45 μοιρών με την οριζόντια στην όρθια στάση. Το πλάτος του κόλπου αυξάνεται καθώς ανεβαίνει. Ο κολπικός βλεννογόνος είναι προσκολλημένος στον τράχηλο της μήτρας από όλες τις πλευρές. Το μπροστινό τοίχωμα έχει μήκος περίπου 7,5 cm και το οπίσθιο τοίχωμα περίπου 9 cm. Το πρόσθιο τοίχωμα του κόλπου σχετίζεται με τη βάση της ουροδόχου κύστης. Το οπίσθιο τοίχωμα διαχωρίζεται από το ορθό με τον ορθό θύλακα προς τα πάνω και από την περιτονία του Denonvilliers στο μεσαίο μισό του. Ο κόλπος ανοίγει εξωτερικά μέσω της εισαγωγής. Το μέγεθος της εισαγωγής ποικίλλει. Είναι ικανό για μεγάλη διάταση κατά τον τοκετό και σε μικρότερο βαθμό κατά τη σεξουαλική επαφή. Ο παρθενικός υμένας είναι μια λεπτή πτυχή βλεννογόνου που βρίσκεται ακριβώς μέσα στο κολπικό στόμιο. Οι εσωτερικές επιφάνειες των πτυχών είναι φυσιολογικά σε επαφή μεταξύ τους και το κολπικό άνοιγμα εμφανίζεται ως σχισμή μεταξύ τους [20].

Η αρτηριακή παροχή του κόλπου προέρχεται από τις εσωτερικές λαγόνιες αρτηρίες, που τροφοδοτούν τον βλεννογόνο. Στην παροχή αίματος συμβάλλουν επίσης και οι κλάδοι της μητριάας αρτηρίας. Οι κολπικές φλέβες παροχετεύονται στις εσωτερικές λαγόνιες και τις έσω λαγόνιες φλέβες. Τα ανώτερα λεμφικά αγγεία παροχετεύονται στους εσωτερικούς και εξωτερικούς λαγόνιους κόμβους. Τα ενδιάμεσα αγγεία παροχετεύονται στους εσωτερικούς λαγόνιους κόμβους και τα κατώτερα αγγεία

παροχετεύουν τον κόλπο κάτω από τον παρθενικό υμένα στα επιπολής βουβωνικά λεμφογάγγλια [21]. Το κατώτερο τμήμα του κόλπου τροφοδοτείται από τα πνευμονογαστρικά νεύρα (S2, S3 και S4). Ο άνω κόλπος τροφοδοτείται από τα σπλαχνικά νεύρα (S2, S3 και μερικές φορές S4) [15]. Η αυτόνομη νεύρωση του κόλπου προέρχεται από το μητροκολεϊκό πλέγμα, τα πυελικά σπλαχνικά νεύρα και το αιδουϊκό νεύρο [21].

Ο ρόλος του κόλπου στη λειτουργία του ΓΑΣ, καθορίζεται από τη δομή του και από τις ουσίες που εκκρίνει. Λειτουργεί ως αποκριτικός πόρος για τα υγρά της έμμηνου ρύσεως, αλλά και ως απορροφητικός πόρος για σπερματική προσταγλανδίνη που θα προκαλέσει συστολή του μυομητρίου και της σάλπιγγας. Εκκρίνει ουσίες που λιπαίνουν τα τοιχώματά του και εξυπηρετούν την σεξουαλική επαφή, ενώ οι ουσίες που εκκρίνει έχουν προστατευτική λειτουργία, καθώς το όξινο pH του κόλπου αποτρέπει τη μόλυνση. Υποδέχεται το σπέρμα και βοηθά στην παροχή σπερματοζωαρίων στον αυχενικό σωλήνα, έτσι αυξάνει τη χωρητικότητα του σπέρματος. Παίζει σημαντικό ρόλο στον τοκετό καθώς μέσω του κόλπου γεννιέται το νεογνό [20].

2.2.2 Η μήτρα

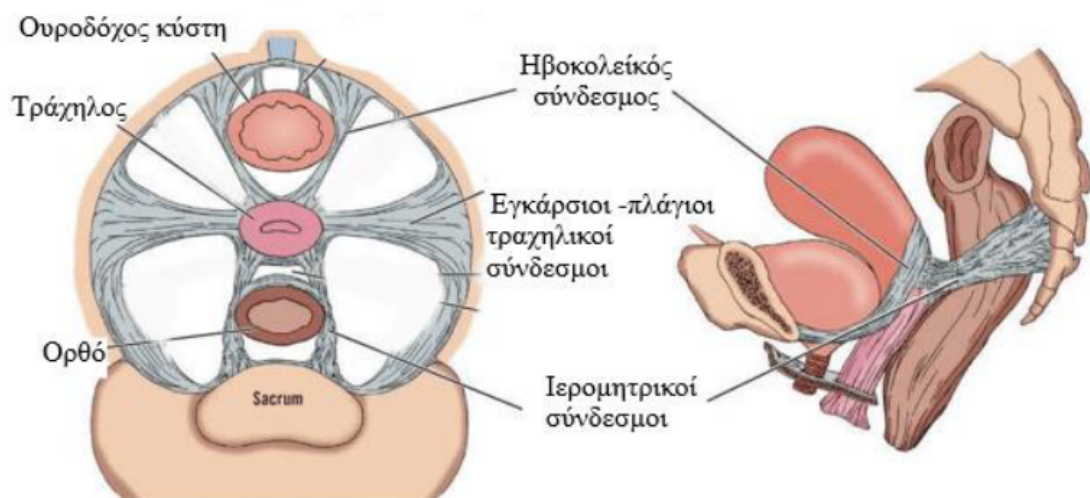
Η μήτρα είναι ένα ινώδες όργανο με παχύ τοίχωμα που βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια σε στενή επαφή με το ουροποιητικό σύστημα και στην οπίσθια με το κατώτερο τμήμα του εντέρου. Είναι κινητό όργανο, που σημαίνει ότι η θέση του ποικίλλει ανάλογα με τη διάταση της ουροδόχου κύστεως και του ορθού. Κινείται κάτω από την πίεση της γεμάτης κύστης ή του πλήρους ορθού προς τα εμπρός, ενώ αν και οι δύο είναι γεμάτες κινείται προς τα πάνω. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση την ωθεί προς τα κάτω [14]. Χαρακτηρίζεται δευτερεύον αναπαραγωγικό όργανο λόγω του γεγονότος ότι συμπεριλαμβάνεται στα όργανα της αναπαραγωγικής οδού που αναπτύσσονται κυρίως κατά την εφηβεία με τη βοήθεια κατάλληλων ορμονών, οι οποίες παράγονται από τα πρωταρχικά αναπαραγωγικά όργανα [21].

Η μήτρα χωρίζεται σε τρεις κύριες περιοχές: τον πυθμένα, το σώμα της μήτρας και τον τράχηλο. Στις ενήλικες γυναίκες, ο τράχηλος της μήτρας γέρνει προς τα εμπρός σε σχέση με τον άξονα του κόλπου και το σώμα της μήτρας γέρνει προς τα εμπρός σε σχέση με τον τράχηλο (αντικάμψη). Στο 10 έως 15% των γυναικών ολόκληρη η μήτρα γέρνει προς τα πίσω υπό γωνία ως προς τον κόλπο και λέγεται ότι είναι ανάδρομη. Μια μήτρα που γέρνει προς τα πίσω στον τράχηλο της μήτρας περιγράφεται ως οπισθοκαμπτόμενη [15].

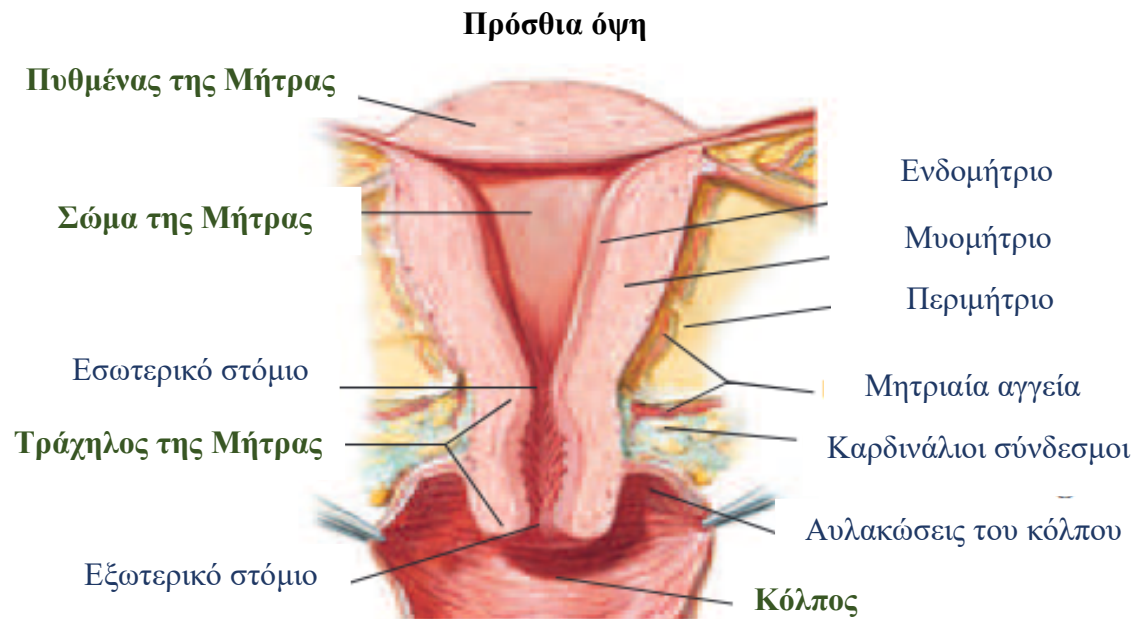
Η μήτρα είναι ένα σημαντικό γυναικείο αναπαραγωγικό γεννητικό όργανο που ανταποκρίνεται στις θηλυκές ορμόνες των περισσότερων θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων. Στο ένα της άκρο, ο τράχηλος, ανοίγει στον κόλπο, ενώ το άλλο συνδέεται με τις δύο σάλπιγγες, στον άνθρωπο. Μέσα στη μήτρα θα αναπτυχθεί το έμβρυο κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά την εμβρυογένεση δύο παραμεσονεφρικοί πόροι του Müller σχηματίζονται συνήθως αρχικά σε ένα θηλυκό έμβρυο και, στον άνθρωπο, συντήκονται πλήρως σε μία μόνο μήτρα. Στη συνέχεια συγκρατείται στη θέση της εντός της λεκάνης με συμπυκνώσεις της ενδοπυελικής περιτονίας, οι οποίες ονομάζονται σύνδεσμοι (εικόνα 2,8).

Αυτοί οι σύνδεσμοι περιλαμβάνουν τους στρόγγυλους συνδέσμους, οι οποίοι αποτελούν ινομυώδεις προεκβολές του μυομητρίου, τους πλάγιους συνδέσμους, που εκφύονται από τα πλάγια του τραχήλου της μήτρας, διαπερνούν το παραμήτριο και καταφύονται στα τοιχώματα της πύελου και τους ιερομητρικούς σύνδεσμους οι οποίοι ξεκινούν από τις μυϊκές ίνες της εσωτερικής στοιβάδας του τοιχώματος της μήτρας και σχηματίζουν στο ύψος του ισθμού τον έσω τραχηλικό σφιγκτήρα. Επιπλέον καλύπτεται από μια πτυχή που μοιάζει με φύλλο του περιτόναιου, τον πλατύ σύνδεσμο [20].

Η μήτρα είναι απαραίτητη στη σεξουαλική απόκριση κατευθύνοντας τη ροή του αίματος στη λεκάνη και στα εξωτερικά γεννητικά όργανα, συμπεριλαμβανομένων των ωοθηκών, του κόλπου, των χειλών και της κλειτορίδας. Η αναπαραγωγική λειτουργία της μήτρας είναι η αποδοχή ενός γονιμοποιημένου ωαρίου το οποίο διέρχεται μέσω της μητροσωληνικής ένωσης από τη σάλπιγγα. Εμφυτεύεται στο ενδομήτριο και αντλεί τροφή από τα αιμοφόρα αγγεία που αναπτύσσονται αποκλειστικά για αυτό το σκοπό.



Εικόνα 2.8: Στήριξη της μήτρας από τους συνδέσμους [16].



Εικόνα 2.9: Τα μέρη και τα τοιχώματα της μήτρας [15].

Ο πυθμένας της μήτρας είναι το επάνω, στρογγυλεμένο τμήμα, απέναντι από τον τράχηλο (εικόνα 2.9). Κοντά στο άνω άκρο του, οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί εισέρχονται στη μήτρα και στις δύο πλευρές. Στις γωνίες της βάσης ευρίσκονται τα σαλπιγγικά στόμια. Το τμήμα της κοιλότητας που αντιστοιχεί στο στόμιο λέγεται κέρας της μήτρας. Μπροστά από κάθε κεράτιο είναι ο στρογγυλός σύνδεσμος, ενώ από κάτω του εκτείνεται ο ωοθηκικός σύνδεσμος. Ο πυθμένας βρίσκεται ψηλότερα από τα σημεία εισόδου των ωαγωγών και καλύπτεται από περιτόναιο που είναι συνεχές με αυτό των γειτονικών επιφανειών. Εκεί έρχεται σε επαφή με το λεπτό έντερο και το διατεταμένο σιγμοειδές κόλον [20].

Το σώμα αποτελείται από παχύ μυϊκό τοίχωμα, που περικλείει την ενδομητρική κοιλότητα, η οποία είναι τριγωνική με την βάση προς τον πυθμένα. Τα πλάγια όρια του σώματος είναι κυρτά και σε κάθε πλευρά το περιτόναιό τους ανακλάται πλευρικά για να σχηματιστεί ο πλατύς σύνδεσμος, ο οποίος εκτείνεται ως επίπεδο φύλλο στο πυελικό τοίχωμα. Η πρόσθια επιφάνεια του σώματος της μήτρας καλύπτεται από πυκνά προσκολλημένο περιτόναιο που αντανακλάται πάνω στην ουροδόχο κύστη ως η μητροκυστική πτυχή. Αυτό συμβαίνει συνήθως στο επίπεδο του εσωτερικού στομίου. Η οπίσθια επιφάνεια της μήτρας καλύπτεται με πυκνά προσκολλημένο περιτόναιο μέχρι τον τράχηλο και τον άνω κόλπο και στη συνέχεια αντανακλάται πίσω στο ορθό κατά μήκος της επιφάνειας του ορθού θύλακα που βρίσκεται πίσω από τη μήτρα [13].

Η κοιλότητα του σώματος της μήτρας είναι συνήθως 6 cm από το έξω στόμιο του τραχήλου της μήτρας μέχρι τον πυθμένα και σχηματίζει μία πεπλατυσμένη σχισμή, με το

πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα να εφάπτονται. Το τοίχωμα έχει τρεις στιβάδες: το ενδομήτριο ή βλεννογόνο χιτώνας (εσωτερικά), το μυομήτριο ή μυϊκός χιτώνας και το περιμήτριο ή ορογόνο χιτώνας (εξωτερικά).

Η μήτρα αποτελείται κυρίως από λείους μυς, γνωστούς ως μυομήτριο. Το εσωτερικό στρώμα του μυομητρίου αποτελείται από δεσμίδες λείων μυϊκών ινών που διαχωρίζονται μεταξύ τους από συνδετικό ιστό και σχηματίζουν στοιβάδες. Είναι το κύριο παχύ στρώμα της μήτρας και από μέσα του περνούν τα αιμοφόρα αγγεία. Το περιμήτριο αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό γύρω από τη μήτρα. Στην ουσία, είναι το περιτόναιο που καλύπτει τον πυθμένα και τις κοιλιακές και ραχιαία όψεις της μήτρας. Η επένδυση της κοιλότητας της μήτρας ονομάζεται ενδομήτριο, το οποίο είναι εξαιρετικά δυναμικό και η αναγέννηση, η ανάπτυξη και η διαφοροποίησή του ελέγχονται εξαιρετικά από τις κυκλικές αλλαγές των ορμονών των ωοθηκών. Αποτελείται από το λειτουργικό ενδομήτριο και το βασικό ενδομήτριο από το οποίο προκύπτει το πρώτο. Η βλάβη στο βασικό ενδομήτριο οδηγεί σε σχηματισμό πρόσφυσης ή/και ίνωση (σύνδρομο Asherman). Το ενδομήτριο δημιουργεί περιοδικά μια επένδυση η οποία απορρίπτεται ή ξανασχηματίζεται κυκλικά εάν δεν συμβεί εγκυμοσύνη. Η αρχή του κύκλου σηματοδοτείται από έμμηνο ρύση, κατά την οποία αποβάλλεται ολόκληρο το λειτουργικό στρώμα [18].

Η αποβολή της λειτουργικής επένδυσης του ενδομητρίου είναι υπεύθυνη για την εμμηνορροϊκή αιμορραγία (γνωστή στην καθομιλουμένη ως «περίοδος» στους ανθρώπους, με κύκλο περίπου 28 ημερών (+/- 7 ημέρες ροής και +/- 21 ημέρες εξέλιξης), καθ' όλη τη διάρκεια των γόνιμων ετών ενός θηλυκού και για κάποιο διάστημα μετά. Ανάλογα με τα είδη και τα χαρακτηριστικά της σωματικής και ψυχολογικής υγείας, το βάρος, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες του κιρκάδιου ρυθμού, τον φωτοπεριοδισμό (η φυσιολογική αντίδραση των οργανισμών στη διάρκεια της ημέρας ή της νύχτας), η επίδραση των εμμηνορροϊκών κύκλων στην αναπαραγωγική λειτουργία της μήτρας υπόκειται στην παραγωγή ορμονών, την αναγέννηση των κυττάρων και άλλες βιολογικές δραστηριότητες. Οι εμμηνορροϊκοί κύκλοι μπορεί να ποικίλλουν από μερικές ημέρες έως έξι μήνες, αλλά μπορεί να ποικίλλουν ευρέως ακόμη και στο ίδιο άτομο, συχνά σταματώντας για αρκετούς κύκλους πριν από την επανέναρξη [13, 21].

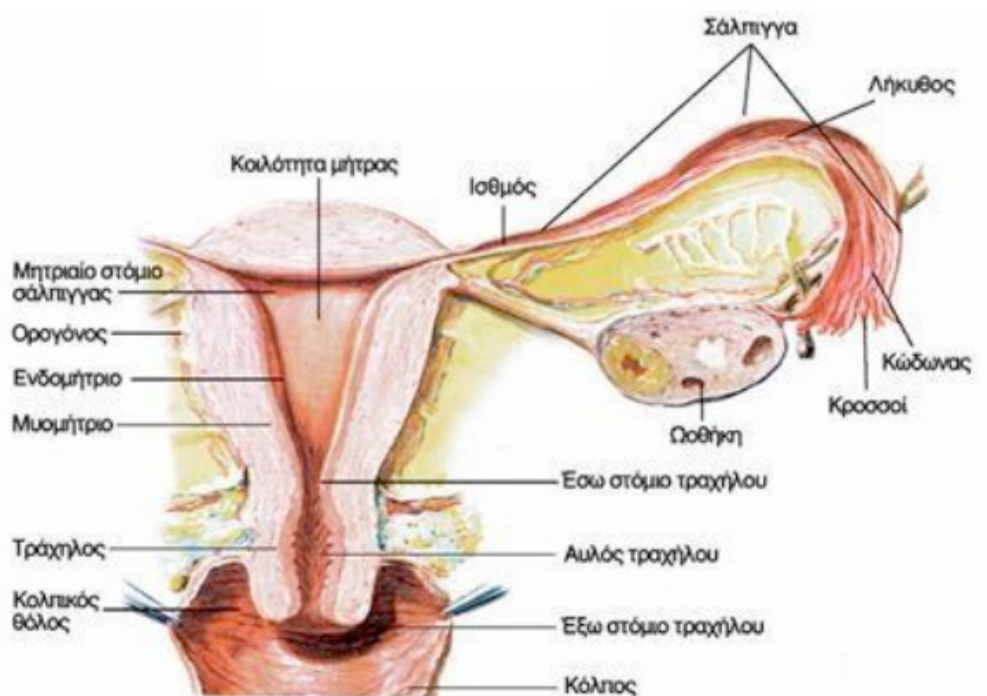
Ο τράχηλος συνδέει τη μήτρα με τον άνω κόλπο. Ο τράχηλος της μήτρας χωρίζεται σε τρεις περιοχές: τον εξωτράχηλο, την πλακοειδή διασταύρωση και τον ενδοτράχηλο. Ο εξωτράχηλος είναι το εξωτερικό τμήμα του τραχήλου που προεξέχει στον κόλπο και έχει ένα στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο που αποτελείται από

βασικά, παραβασικά, ενδιάμεσα και επιφανειακά στρώματα. Ο ενδοτράχηλος, ο οποίος είναι συνεχής με το ενδομήτριο, έχει μια μονή στιβάδα από βλεννογόνο κυλινδρικό επιθήλιο, που είναι διάσπαρτο με σποραδικά βλεφαροειδή κύτταρα [18].

Η πλακοειδής διασταύρωση είναι μια μοναδική τοποθεσία, επειδή είναι η διασταύρωση μεταξύ δύο διαφορετικών επιθηλιακών τύπων, του πλακώδους και του κυλινδρικού επιθηλίου [13]. Σχηματίζεται στο εμβρυϊκό στάδιο ~20-24 εβδομάδων ως απόκριση στις μητρικές ορμόνες και υφίσταται συνεχή αναδιαμόρφωση κατά την εφηβεία, την εγκυμοσύνη και την εμμηνόπαυση μέσω μιας διαδικασίας πλακώδους μεταπλασίας, δημιουργώντας μια περιοχή μετάβασης μεταξύ των δύο επιθηλιακών γραμμών που ονομάζεται ζώνη μετασχηματισμού [20].

Η αύξηση των οιστρογόνων κατά την ωορρηξία προκαλεί μαλάκωμα και παραγωγή του τραχηλικού υγρού επιτρέποντας την ομαλή διέλευση του σπέρματος. Το κολπικό τμήμα του τραχήλου της μήτρας δεν εκτείνεται κάτω από τη μεσοσπονδυλική γραμμή. Η κινητικότητα του αποδίδεται από μυοϊνώδη συσκευή που αποτελείται από ένα αναρτώμενο και αιωρούμενο τμήμα. Υπό κανονικές συνθήκες, το ανασταλτικό τμήμα διατηρεί τη μήτρα σε αντικήμψη και αντιστροφή (στο 90% των γυναικών) και τη διατηρεί «να επιπλέει» στη λεκάνη. Σε περιπτώσεις όπου η μήτρα είναι ανάδρομη, οι γυναίκες μπορεί να έχουν συμπτώματα πόνου κατά τη σεξουαλική επαφή, πυελικό πόνο κατά την έμμηνο ρύση, μικρή ακράτεια, ουρολοιμώξεις, δυσκολία σύλληψης και δυσκολία στη χρήση ταμπόν [14].

Η αναλογία τραχήλου και μήτρας είναι 2:1 στην παιδική ηλικία. Μετά την εφηβεία, το σώμα αναπτύσσεται ταχύτερα από τον τράχηλο. Η ίδια αναλογία γίνεται 1:3 ή 1:4 στην αναπαραγωγική ηλικία. Μετά την κλιμακτήριο, η μήτρα συρρικνώνεται και γίνεται ινώδης λόγω ατροφίας. Η μήτρα υποστηρίζεται κυρίως από τον ηβοκοκκυγικό μυ, το περινεϊκό σώμα και το ουρογεννητικό διάφραγμα. Δευτερευόντως, υποστηρίζεται από τους συνδέσμους της μήτρας, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους πλατείς συνδέσμους, που στην ουσία αποτελούν αναδίπλωση του τοιχωματικού περιτοναίου, τους στρογγύλους συνδέσμους, που βοηθούν στο να παραμένει η μήτρα σε πρόσθια έγκλιση και κάμψη, τους ιερομητρικούς συνδέσμους, τους ηβοτραχηλικούς και τους εγκάρσιους ή πλάγιους ή κύριους ή καρδνάλιους συνδέσμους του Mackenrodt [20]. Η μήτρα, συνδέεται στο ανώτερο σημείο του σώματος και κάτω από τον πυθμένα με δύο ζεύγη οργάνων τις σάλπιγγες ή ωαγωγούς και τις ωοθήκες, που αναφέρονται και ως εξαρτήματα της μήτρας [16]. Ο τρόπος με τον οποίο συνδέονται παρουσιάζεται στην εικόνα 2.10.



Εικόνα 2.10: Η μήτρα και η σύνδεσή της με τα εξαρτήματά της [16].

2.2.3 Οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί

Οι σάλπιγγες είναι αμφίπλευροι αγωγοί που συνδέουν το σώμα της μήτρας με τις ωοθήκες, που είναι προσκολλημένοι στο πάνω μέρος του σώματος της μήτρας και τα στόμια τους ανοίγουν στην κοιλότητα της μήτρας. Το έσω άνοιγμα του σωλήνα (το στόμιο της μήτρας) βρίσκεται στην ανώτερη γωνία της κοιλότητας της μήτρας. Ο σωλήνας διέρχεται πλευρικά και άνω. Στους ανθρώπους, οι σάλπιγγες αποτελούνται από τέσσερα τμήματα. το μητρίαίο τμήμα, τον ισθμό, τη λήκυθο και τον κώδωνα. Υπάρχουν χαρακτηριστικές πτυχές στο επιθήλιο σε όλο το μήκος των σαλπίγγων [13]. Το μητρίαίο τμήμα έχει πλάτος 0,7 mm, μήκος 1 cm και βρίσκεται μέσα στο μυομήτριο. Είναι συνεχής πλευρικά με τον ισθμό, ο οποίος έχει πλάτος 1 έως 5 mm και μήκος 3 cm και είναι στρογγυλεμένος, μυώδης και σταθερός. Ο ισθμός είναι συνεχής πλευρικά με την ληκυθο, το ευρύτερο τμήμα του σωλήνα με μέγιστη διάμετρο αυλού 1 cm, ενώ έχει μήκος 5 cm και ένα λεπτό τοίχωμα με μια ελικοειδώς διπλωμένη επιφάνεια του αυλού [15].

Ο αυλός της κάθε σάλπιγγας, είναι επενδυμένος με ένα στρώμα βλεννογόνου που έχει πολλές πτυχές και θηλώματα με μικρές προεξοχές του ιστού σε σχήμα κώνου. Πάνω από τη βλεννογόνο μεμβράνη υπάρχουν τρία στρώματα μυϊκού ιστού, με το εσωτερικό στρώμα να έχει σπειροειδώς διατεταγμένες ίνες, το μεσαίο στρώμα κυκλικές ίνες και το εξωτερικό περίβλημα διαμήκειες ίνες που καταλήγουν σε πολλούς κλάδους που μοιάζουν

με κροσσούς κοντά στις ωοθήκες, σχηματίζοντας ένα χωνί που ονομάζεται κώδωνα. Αυτό, υποδέχεται και διοχετεύει τα απελευθερωμένα ωάρια μετά την ωορρηξία και τα οδηγεί στην μήτρα. Οι απολήξεις των κροσσών εκτείνονται πάνω από την ωοθήκη, συστέλλονται κοντά στην επιφάνεια της ωοθήκης κατά τη διάρκεια της ωορρηξίας για να οδηγήσουν το ελεύθερο ωάριο [20].

Όταν ένα ωάριο αναπτύσσεται σε μια ωοθήκη, ενθυλακώνεται σε έναν σάκο γνωστό ως ωοθυλάκιο. Κατά την ωρίμανση, το ωοθυλάκιο και το τοίχωμα της ωοθήκης σπάνε, επιτρέποντας στο ωάριο να διαφύγει. Το ωάριο πιάνεται από το άκρο και ταξιδεύει προς την λήκηθο όπου συνήθως συναντά το σπέρμα και πραγματοποιείται γονιμοποίηση. Το γονιμοποιημένο ωάριο, που ονομάζεται ζυγωτό, ταξιδεύει προς τη μήτρα με τη βοήθεια των σαλπινγικών βλεφαρίδων και των σαλπινγικών μυών. Μετά από περίπου πέντε ημέρες, το νέο έμβρυο εισέρχεται στην κοιλότητα της μήτρας και εμφυτεύεται περίπου μία ημέρα αργότερα. Περιστασιακά, το έμβρυο εμφυτεύεται στη σάλπιγγα αντί στη μήτρα, δημιουργώντας μια έκτοπη κύηση [9].

Το κάτω μέρος του κώδωνα, οδηγεί στο μακρύ κεντρικό τμήμα της σάλπιγγας που ονομάζεται λήκηθος. Ο ισθμός είναι μια μικρή περιοχή, μήκους μόνο περίπου 2 cm, που συνδέει την λήκηθο με τη μήτρα. Η τελική περιοχή της σάλπιγγας, γνωστή ως μητρίαίο τμήμα, βρίσκεται στο άνω τμήμα της μήτρας. Είναι ένας στενός σωλήνας συνεχόμενος με τον ισθμό και οδηγεί μέσω του παχέος τοιχώματος της μήτρας στην κοιλότητα της μήτρας, όπου συνήθως προσκολλώνται και αναπτύσσονται τα γονιμοποιημένα ωάρια [15].

Ο μεγαλύτερος αριθμός βλεφαριδοφόρων κυττάρων βρίσκεται στους κροσσούς (έως 80%), τα οποία μειώνονται στο 30% στον ισθμό. Οι κροσσοί είναι πολυαριθμες βλεννογόννες πτυχές που μοιάζουν με δάχτυλα, πλάτους 1 mm, που συνδέονται στα άκρα του κώδωνα και εκτείνονται από την εσωτερική του περιφέρεια πέρα από το μυϊκό τοίχωμα του σωλήνα. Ένα από αυτά, ο κροσσός των ωοθηκών, είναι μακρύτερος και πιο βαθιά αυλακωμένος από τους άλλους, και εφαρμόζεται τυπικά στον σαλπινγικό πόλο της ωοθήκης [18]. Κατά τη στιγμή της ωοθυλακιωρρηξίας, οι κροσσοί διογκώνονται και επεκτείνονται ως αποτέλεσμα της διόγκωσης των αγγείων, κάτι που βοηθά στη σύλληψη του απελευθερωμένου ωοκυττάρου. Όλοι οι κροσσοί καλύπτονται, όπως η επένδυση του βλεννογόνου σε όλο τον σωλήνα, από ένα βλεφαριδοφόρο επιθήλιο του οποίου οι βλεφαρίδες χτυπούν προς την λήκηθο [20]. Αυτές οι βλεφαρίδες αιχμαλωτίζουν το ωοκύτταρο, όταν απελευθερώνεται κατά την ωορρηξία και το οδηγούν προς τα κάτω στη

λήκηθο, όπου μπορεί να γίνει η γονιμοποίηση από το σπέρμα. Στη συνέχεια συνεχίζουν να οδηγούν το ζυγωτό στη μήτρα [18, 13].

Οι εκκρίσεις από τα εκκριτικά κύτταρα συμβάλλουν ενισχύοντας την κινητικότητα των ωαρίων/ζυγωτών. Αυτό το υγρό περιέχει θρεπτικά συστατικά για τα σπερματοζώαρια, τα ωκύτταρα και τα ζυγωτά όταν πετύχει η γονιμοποίηση. Οι εκκρίσεις προάγουν επίσης τη χωρητικότητα του σπέρματος αφαιρώντας τις γλυκοπρωτεΐνες και άλλα μόρια από την πλασματική μεμβράνη του σπέρματος. Το σάλπιγγικό υγρό ρέει ενάντια στη δράση των βλεφαρίδων, προς το άκρο του κροσσού [20]. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να σχηματιστεί μια βοηθητική σάλπιγγα κατά την ανάπτυξη, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα. Αυτός ο επιπλέον σωλήνας έχει γενικά ένα άκρο που βρίσκεται κοντά στην ωοθήκη αλλά δεν εκτείνεται στη μήτρα. Επομένως, εάν ένα ωάριο συλληχθεί από τη βοηθητική σάλπιγγα, δεν μπορεί να γονιμοποιηθεί και να εμφυτευτεί. Άλλες ανατομικές παραλλαγές που επηρεάζουν την γονιμότητα, περιλαμβάνουν επιπλέον ανοίγματα, κλειστούς σάκους και λειτουργικές αλλαγές στους κροσσούς. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου η μία ή και οι δύο σάλπιγγες αποτυγχάνουν να αναπτυχθούν [18].

2.2.4 Ωοθήκες

Σε μια ενήλικη μη έγκυο γυναίκα, οι ωοθήκες βρίσκονται σε κάθε πλευρά της μήτρας κοντά στο πλευρικό τοίχωμα της ελάσσονος πυέλου μέσω του κρεμαστήρα συνδέσμου, αιωρούμενες στην πυελική κοιλότητα από μια διπλή πτυχή του περιτοναίου, το μεσοωοθήκιο, η οποία είναι προσαρτημένη στο άνω όριο της οπίσθιας όψης του ευρέως συνδέσμου της μήτρας [15]. Έχουν μέγεθος και σχήμα αμυγδαλού και ζυγίζουν 6-10 γραμμάρια η μία, θαμπό λευκό χρώμα και αποτελούνται από πυκνό ινώδη ιστό στον οποίο είναι ενσωματωμένα τα ωάρια. Πριν ξεκινήσει η κανονική ωορρηξία, έχουν λεία επιφάνεια, αλλά στη συνέχεια οι επιφάνειές τους παραμορφώνονται από ουλές που ακολουθούν τον εκφυλισμό των διαδοχικών ωχρών σωμάτων [17].

Οι ωοθήκες αποτελούνται από το εξωτερικό τους περίβλημα ως το εσωτερικό τους κάλυμμα από τρεις στιβάδες κυττάρων [13]:

1. Το βλαστικό επιθήλιο, που καλύπτει την επιφάνειά της και αποτελείται από ένα στοίχο πλατέων κυττάρων.
2. Την φλοιώδη μοίρα, που είναι μία λεπτή ζώνη από συνδετικό ιστό (στρώμα) όπου υπάρχουν τα ωοθυλάκια σε διάφορα στάδια ανάπτυξης και

3. Την μυελώδη μοίρα, στο κέντρο της ωοθήκης, η οποία αποτελείται από συνδετικό ιστό, αιμοφόρα και λεμφικά αγγεία, νεύρα και εμβρυϊκά υπολείμματα.

Πριν από την πρώτη έμμηνο ρύση (εμμηναρχή), οι ωοθήκες είναι περίπου το ένα τρίτο του φυσιολογικού αναπαραγωγικού μεγέθους των ενηλίκων και αυξάνονται σταδιακά σε μέγεθος με την ανάπτυξη του σώματος. Μετά την εμμηνόπαυση, το μέσο μέγεθος της ωοθήκης μειώνεται σε $2 \times 1,5 \times 0,5$ cm και περαιτέρω σε $1,5 \times 0,75 \times 0,5$ cm στην όψιμη εμμηνόπαυση. Η πλευρική επιφάνεια της ωοθήκης έρχεται σε επαφή με το βρεγματικό περιτόναιο στον ωοθηκικό βόθρο. Πίσω από τον βόθρο των ωοθηκών υπάρχουν οπισθοπεριτοναϊκές δομές, συμπεριλαμβανομένου του ουρητήρα, των εσωτερικών λαγόνιων αγγείων, των αποφρακτικών αγγείων και νεύρων και της αρχής της μητριάας αρτηρίας. Πάνω από το άνω άκρο τους, βρίσκονται οι κροσσοί και το περιφερικό τμήμα του κώδωνα των σαλπίγγων [20].

Στην εμβρυϊκή και πρώιμη εμβρυϊκή ζωή, οι ωοθήκες βρίσκονται στην οσφυϊκή περιοχή κοντά στα νεφρά και σταδιακά κατεβαίνουν σταματώντας στην κάτω λεκάνη. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι ωοθήκες ανυψώνονται ψηλά στη λεκάνη και, μέχρι την 14η εβδομάδα της κύησης, γίνονται εν μέρει κοιλιακές δομές. Μέχρι το τρίτο τρίμηνο, είναι εξ ολοκλήρου κοιλιακές δομές και βρίσκονται κάθετα πίσω και πλάγια από την παρούσα μήτρα [18].

Οι ωοθήκες είναι υπεύθυνες για την κυκλική ωρίμανση και απελευθέρωση των ωαρίων στις σάλπιγγες. Λειτουργούν επίσης ως ενδοκρινείς αδένες, εκκρίνοντας οιστρογόνα και προγεστερόνη, που δρουν μαζί για να συντονίσουν τις κυκλικές αλλαγές στο ενδομήτριο [9]. Στα θηλαστικά, οι ωοθήκες συνδέονται με τη μήτρα μέσω των συνδέσμων των ωοθηκών. Όπως και άλλα όργανα της αναπαραγωγικής οδού, οι ωοθήκες είναι δυναμικές, όπως αποδεικνύεται από την κυκλική ρήξη και επιδιόρθωση του επιθηλίου της επιφάνειας των ωοθηκών. Υπό την επίδραση των γοναδοτροπινών της υπόφυσης (θυλακιοτρόπος ορμόνη και ωχρινοτρόπος ορμόνη), τα ωοθυλάκια των ωοθηκών αναπτύσσονται και τελικά το ωοκύτταρο απελευθερώνεται από τη ρήξη του επιθηλίου κατά την ωορρηξία. Το απελευθερωμένο ωοκύτταρο συλλέγεται από βλεφαροειδή κύτταρα στους κροσσούς των σαλπίγγων [18].

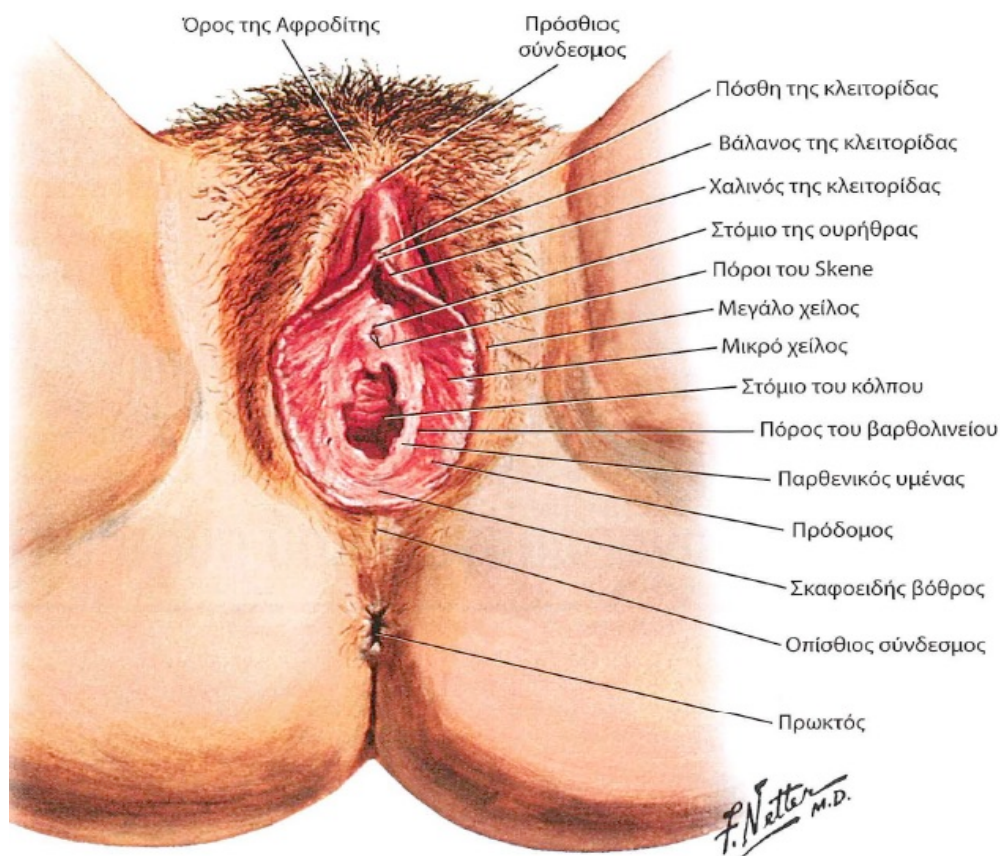
Οι ωοθήκες εκκρίνουν οιστρογόνα και προγεστερόνη. Τα οιστρογόνα είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση δευτερογενών χαρακτηριστικών φύλου των θηλυκών ατόμων κατά την εφηβεία και για την ωρίμανση και διατήρηση των αναπαραγωγικών οργάνων στην ώριμη λειτουργική τους κατάσταση. Η προγεστερόνη λειτουργεί με τα οιστρογόνα προάγοντας τις αλλαγές του εμμηνορροϊκού κύκλου στο ενδομήτριο [20].

2.3 Τα εξωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα

Τα εξωτερικά γυναικεία γεννητικά όργανα, αποτελούνται τόσο από ουροποιητικές οδούς όσο και από αναπαραγωγικές δομές, επομένως εξυπηρετούν τόσο τους σκοπούς της αναπαραγωγής, όσο και της ούρησης. Αυτές οι δομές εμπίπτουν συλλογικά στον όρο αιδοίο. Από την εξωτερική παρατήρηση των εξωτερικών γεννητικών οργάνων της γυναίκας, φαίνεται ότι καλύπτεται ή τυλίγεται από πτυχές δέρματος. Αυτές οι πτυχές του δέρματος ονομάζονται μεγάλα και μικρά χείλη. Τόσο τα μεγάλα όσο και τα μικρά χείλη αποτελούν μέρος του αιδοίου. Τα συστατικά ολόκληρου του αιδοίου είναι το εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης, τα μεγάλα χείλη, τα μικρά χείλη, η κλειτορίδα, η ουρήθρα, το στόμιο του κόλπου, ο πρόδρομος του κολεού, οι βολβοί του προδρόμου, οι αδένες του Bartholin (βαρθολίνειοι) και οι αδένες του Skene (παραουρηθρικοί) (εικόνα 2.11) [13]. Έχει τρεις σημαντικές λειτουργίες: Λειτουργεί ως αισθητήριος ιστός κατά τη σεξουαλική επαφή, βοηθά στην ούρηση κατευθύνοντας τη ροή των ούρων και προστατεύει την εσωτερική γυναικεία αναπαραγωγική οδό από μολύνσεις [18].

2.3.1 Εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης

Εφηβαίο ή όρος της Αφροδίτης, ονομάζεται η στρογγυλεμένη περιοχή του



Εικόνα 2.11: Τα εξωτερικά γεννητικά όργανα της γυναίκας [16].

δέρματος πάνω από την ηβική σύμφυση και το παρακείμενο ηβικό οστό και αποτελείται από λιπώδη ιστό. Πριν από την εφηβεία, το εφηβαίο είναι σχετικά επίπεδο και τα μικρά χείλη δεν είναι πλήρως σχηματισμένα. Κατά τη διάρκεια της εφηβείας, εμφανίζονται τρίχες στην περιοχή, καθώς επίσης τα μεγάλα και τα μικρά χείλη γίνονται πιο εμφανή και σαν πτερύγια. Στα ενήλικα θηλυκά, το εφηβαίο καλύπτεται από πυκνό τρίχωμα που περιορίζεται πάνω από ένα οριζόντιο όριο. Μετά την εμμηνόπαυση, η ηβική τρίχα λεπταίνει και ο χειλικός ιστός ατροφεί ελαφρά.

2.3.2 Τα μεγάλα χείλη

Τα μεγάλα χείλη είναι δύο προεξέχουσες, διαμήκεις πτυχές του δέρματος με λιπώδη και συνδετικό ιστό που εκτείνονται πίσω από το ηβικό νεύρο έως πίσω από τη ραφή του περινέου. Αποτελούν τα πλάγια όρια του αιδοίου. Κάθε χείλος έχει μια εξωτερική χρωματισμένη επιφάνεια καλυμμένη με τρίχες και μια λεία, ροζ εσωτερική επιφάνεια με μεγάλα σμηγματογόνα ωοθυλάκια [20]. Το δέρμα αποτελείται από έξω προς τα μέσα, από την επιδερμίδα, το χόριο και ένα στρώμα λείων μυϊκών ινών. Το χόριο περιέχει τους θυλάκους των τριχών, ιδρωτοποιούς και σμηγματογόνους αδένες. Στα μεγάλα χείλη καταλήγουν οι στρόγγυλοι σύνδεσμοι της μήτρας [13].

2.3.3 Τα μικρά χείλη

Τα μικρά χείλη είναι δύο μικρές δερματικές πτυχές, χωρίς λίπος, που βρίσκονται ανάμεσα στα μεγάλα χείλη. Αυτά είναι επενδυμένα από μη κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο και περιέχουν ελαστικούς ιστούς, φλέβες, λίγους λείους μύες και άφθονες νευρικές απολήξεις. Αυτά εκτείνονται από την κλειτορίδα λοξά προς τα κάτω, πλάγια και πίσω πλευρίζοντας το κολπικό στόμιο. Μπροστά, διχάζονται και το ανώτερο στρώμα κάθε χείλους περνά πάνω από την κλειτορίδα για να σχηματίσει μια πτυχή. Οι δύο πτυχές ενώνονται και σχηματίζουν την πόσθη της κλειτορίδας. Το κατώτερο στρώμα κάθε χείλους περνά κάτω από την κλειτορίδα για να σχηματίσει τον χαλινό της κλειτορίδας στο σημείο που ενώνονται. Πίσω, τα μικρά χείλη ενώνονται στη μέση γραμμή για να σχηματίσουν μια λεπτή ράχη δέρματος που ονομάζεται σκαφοειδής βόθρος [20].

2.3.4 Η κλειτορίδα

Η κλειτορίδα είναι μια στυτική δομή που περικλείεται μερικώς από τα πρόσθια διακλαδισμένα άκρα των μικρών χειλών και προέρχεται από τα υπολείμματα των πόρων του Wolf. Από μέσα προς τα έξω μπορούν να διακριθούν τρία τμήματα: τα δύο σκέλη, το σώμα και τη βάλανο. Τα σκέλη περικλείονται από τους ισchioσπαραγγώδεις μύες, η

σύσπαση των οποίων προκαλεί στύση στην κλειτορίδα. Το σθηραγγώδες σώμα μπορεί να ψηλαφηθεί μέσω του δέρματος. Περιέχει δύο σθηραγγώδη σωμάτια, που αποτελούνται από στυτικό ιστό και περικλείονται σε πυκνό ινώδη ιστό. Η βάλανος είναι ένα μικρό στρογγυλό φυμάτιο από σπογγώδες στυτικό ιστό στο τέλος του σώματος και συνδέεται με τους βολβούς του προθαλάμου με λεπτές λωρίδες στυτικού ιστού. Εκτίθεται μεταξύ των πρόσθιων άκρων των μικρών χειλών. Το επιθήλιό του έχει υψηλή δερματική ευαισθησία, σημαντική στις σεξουαλικές αποκρίσεις.

2.3.5 Ο Πρόδρομος (στόμιο) του κόλπου

Ο Πρόδρομος του κόλπου, είναι η σχισμή μεταξύ των μικρών χειλών και πίσω από την κλειτοριδική βάλανο. Περιέχει το κοιλικό και το εξωτερικό στόμιο της ουρήθρας και τα ανοίγματα των δύο μεγαλύτερων Bartholin's glands) και τα ανοίγματα πολυάριθμων βλεννογόνων και των αγωγών των μείζονων αιθουσαίων αδένων. Η ουρήθρα ανοίγει στον πρόδρομο του κόλπου. Το εξωτερικό στόμιο της ουρήθρας τοποθετείται περίπου 2,5 cm. πίσω από τη βάλανο της κλειτορίδας και αμέσως μπροστά από τον κόλπο, ενώ συνήθως παίρνει τη μορφή μιας κοντής οβελιαίας σχισμής με ελαφρώς ανυψωμένα περιθώρια, του ουρηθρικού πόρου. Οι αγωγοί των παραουρηθρικών αδένων (Skene's glands) ανοίγουν σε κάθε πλευρά των πλευρικών άκρων της ουρήθρας. Το κοιλικό στόμιο είναι μια μέση σχισμή κάτω και πίσω από το άνοιγμα της ουρήθρας. Το μέγεθός του ποικίλλει αντίστροφα με αυτό του παρθενικού υμένα που φράζει την είσοδο [20].

Ο παρθενικός υμένας είναι μια λεπτή πτυχή βλεννογόνου που βρίσκεται στο στόμιο του κόλπου. Τα εσωτερικά άκρα της πτυχής είναι κανονικά σε επαφή μεταξύ τους και το κοιλικό στόμιο εμφανίζεται ως σχισμή μεταξύ τους. Ο παρθενικός υμένας ποικίλλει πολύ σε σχήμα. Όταν τεντώνεται, η πιο συνηθισμένη του μορφή είναι αυτή ενός δακτυλίου, γενικά πιο φαρδύ προς τα πίσω. Μερικές φορές αντιπροσωπεύεται από μια ημισεληνιακή πτυχή, με το κοίλο περιθώριο στραμμένο προς τις πύλες. Περιστασιακά είναι αδρανής ή το ελεύθερο περιθώριο του σχηματίζει μια μεμβρανώδη παρυφή. Μπορεί να απουσιάζει εντελώς ή μπορεί να σχηματίζει ένα πλήρες διάφραγμα στο κάτω άκρο του κόλπου. Μεταξύ του παρθενικού υμένα και του κροσσού των χειλών υπάρχει μια ρηχή κοιλότητα, που ονομάζεται σκαφοειδής βόθρος [13].

2.3.6 Βολβοί του Προδρόμου

Οι βολβοί του προθαλάμου βρίσκονται σε κάθε πλευρά του Προδρόμου του κόλπου. Είναι δύο επιμήκεις μάζες στυτικού ιστού, μήκους 3 εκατοστών, οι οποίες

πλαισιώνουν το στόμιο του κόλπου και ενώνονται μπροστά από αυτό με ένα στενό κολπικό βολβό. Είναι ομόλογα με τα σηραγγώδη σωμάτια του πέους στα αρσενικά άτομα. Ωστόσο, χωρίζονται και σχηματίζουν δύο αμυγδαλοειδή σωμάτια στη βάση των μεγάλων χειλών. Τα οπίσθια άκρα των βολβών του προδρόμου, εάν σχιστούν κατά τον τοκετό, μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή αιμορραγία.

2.3.7 Βαρθολίνειοι (μείζονες) αδένες

Οι βαρθολίνειοι ή μείζονες ή αδένες του Bartholin, είναι ομόλογοι των αρσενικών βολβουρηθραίων αδένων (αδένων του Cowper). Αποτελούνται από δύο μικρά, στρογγυλά ή ωοειδή, κοκκινοκίτρινα σωμάτια που πλαισιώνουν το κολπικό στόμιο περίπου στη θέση του ρολογιού 4 και 8 κάτω από τον βολβοσηραγγώδη μυ. Κάθε ένα ανοίγει στο οπίσθιο πλάγιο τμήμα του Προδρόμου του κόλπου, μέσω ενός αγωγού 2 cm, που βρίσκεται στην αυλάκωση μεταξύ του παρθενικού υμένα και του μικρού χείλους (3–4 mm έξω από τον παρθενικό υμένα). Οι αδένες αποτελούνται από σωληνοειδή ιστό, τα κύτταρα του οποίου, εκκρίνουν μια αλκαλική διαυγή ή υπόλευκη βλέννα με λιπαντικές ιδιότητες. Διεγείρονται από τη σεξουαλική διέγερση. Ο πόρος είναι επενδυμένος με κινοειδές επιθήλιο αλλά κοντά στο άνοιγμα του από στρωματοποιημένο πλακώδες επιθήλιο. Όταν ο αδένας του Bartholin μπλοκάρεται ή φράζει, τότε διευρύνεται γεμάτος με εκκρίσεις, μια κατάσταση που είναι γνωστή ως κύστη του βαρθολίνειου αδένος. Εάν αυτή μολυνθεί και αναπτυχθεί φλεγμονή, δημιουργείται το απόστημα Bartholin, το οποίο είναι επώδυνο [20].

2.3.8 Παρουρηθραίοι αδένες (αδένες του Skene)

Οι παρουρηθραίοι αδένες ή αδένες του Skene, είναι ένα ζευγάρι μικρών αδένων σε μέγεθος μπιζελιού στο μπροστινό τοίχωμα του κόλπου, εκατέρωθεν του κάτω άκρου της ουρήθρας - του σωλήνα μέσω του οποίου τα ούρα εξέρχονται από το σώμα. Οι αδένες αυτοί, είναι αγωγοί που έχουν μικρά εξωτερικά ανοίγματα μικρού μεγέθους μέσω των οποίων απελευθερώνουν εκκρίσεις. Οι πόροι τους ανοίγουν εκατέρωθεν της ουρήθρας στον πρόδρομο του κόλπου, στην περιοχή των εξωτερικών γυναικείων γεννητικών οργάνων που οριοθετείται από τα μικρά χείλη. Όπως ο ανδρικός προστάτης, το εσωτερικό τμήμα των αδένων περιβάλλει το κάτω άκρο της ουρήθρας. Το μέγεθος των αδένων ποικίλλει από γυναίκα σε γυναίκα. Οι παρουρηθραίοι αδένες βοηθούν στη λίπανση του κόλπου κατά τη σεξουαλική διέγερση. Οι αδένες περιβάλλονται από κλειτοριδικό ιστό, ο οποίος διογκώνεται κατά τη σεξουαλική διέγερση. Αυτό διεγείρει τους αδένες ώστε να απελευθερώσουν ένα υγρό πλούσιο σε βλέννα [20].

3. ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Ιστορικά, το φαινόμενο της ανθρώπινης αναπαραγωγής παρουσιάζει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον, παρότι η φυσιολογία της αναπαραγωγής δεν αποτελεί συχνά προτεραιότητα [22]. Μετά από αλληπάλληλες αναζητήσεις, γνωρίζουμε σήμερα ότι η αναπαραγωγή προέρχεται από μια πολύπλοκη διαδοχή βιολογικών γεγονότων, όπου η ένωση των γαμετών, των σπερματοζωαρίων και των ωαρίων, παίζει θεμελιώδη ρόλο. Στο πιο πρώιμο στάδιο τους, οι γαμέτες προέρχονται από συγκεκριμένα κύτταρα που εγκαταλείπουν τη σωματική τους γενεαλογία για να διαφοροποιηθούν σε αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, που θα αποτελέσουν βασικά συστατικά στην αναπαραγωγή [23]. Στις γυναίκες, οι ωοθήκες αντιπροσωπεύουν ένα ουσιαστικό δομικό στήριγμα για την ανάπτυξη των αρχέγονων γενετικών κυττάρων σε όλη την εξέλιξή τους.

Μόλις τα βλαστικά κύτταρα των ωοθηκών ωριμάσουν σε αρχέγονα ωοθυλάκια, λίγο πριν από τη γέννηση, και μόλις το κορίτσι που θα γεννηθεί φτάσει στην εφηβεία, αρχίζει η ωοθυλακιογένεση. Μια σειρά κυτταρικών αλλαγών ξεκινούν, οι οποίες είναι απαραίτητες τόσο για την ωρίμανση των ωαρίων, όσο και την προετοιμασία για ένα δεύτερο κύμα δομικών και λειτουργικών τροποποιήσεων εγγενών στον ωοθηκικό κύκλο. Μέσα από αυτές τις δυναμικές δραστηριότητες, οριστικοποιείται το κρίσιμο γεγονός στη γυναικεία γονιμότητα: την ωορρηξία [24]. Η φυσιολογία της γυναικείας αναπαραγωγής συνεπάγεται περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ ορμονικών, μεταβολικών, ενεργειακών, γενετικών, επιγενετικών, και ενδο- και εξω-ωοθηκικών παραγόντων, οι οποίοι σε συντονισμό ρυθμίζουν τη διαδοχική ανάπτυξη του θηλυκού γαμέτη [23].

Διαταραχές σε οποιοδήποτε από αυτές τις αλληλεπιδράσεις, μπορεί να οδηγήσουν σε στειρότητα, ένα ανησυχητικό πρόβλημα για την παγκόσμια υγεία των γυναικών, που επηρεάζει επί του παρόντος περισσότερες από 50 εκατομμύρια γυναίκες ηλικίας 20-44 ετών [4]. Επιπλέον, οι αλλαγές στη γυναικεία αναπαραγωγική φυσιολογία συχνά έχουν επιπτώσεις σε άλλα συστήματα οργάνων, όπως για παράδειγμα διαπιστώνεται στην περίπτωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Πέρα από τις σωματικές και ψυχικές επιπτώσεις στις γυναίκες, αυτές οι αλλαγές μπορεί επίσης να αντανακλούν την απώτερη υγεία των πιθανών απογόνων τους. Λόγω αυτής της βαθιάς επίδρασης στη οικογενειακή ευημερία και στους απογόνους τους, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει εντάξει το ζήτημα της Αναπαραγωγικής Υγείας, μέσα στους σημαντικούς στόχους που πρέπει η ανθρωπότητα να πετύχει σύντομα [5].

3.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την αναπαραγωγική υγεία

Μια ποικιλία παραγόντων επηρεάζουν την αναπαραγωγή στους ανθρώπους. Κυρίαρχο ρόλο παίζουν οι βιολογικοί και φυσιολογικοί παράγοντες που επιδρούν στην υγεία των ανθρώπων, αλλά εξίσου σημαντικοί είναι και αυτοί που σχετίζονται με τον πολιτισμό, την κοινωνική δομή και την οικονομία. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας σε μια πρόσφατη έκθεσή του [3], συνοψίζει τέσσερις κατηγορίες παραγόντων που καθορίζουν την αναπαραγωγική υγεία των ανθρώπων.

A. Προγεννητική, ενδογεννητική και μεταγεννητική φροντίδα. Η εγκυμοσύνη, ο τοκετός και οι πρώτες έξι εβδομάδες μετά τον τοκετό είναι κρίσιμοι χρόνοι για την επιβίωση της μητέρας και του νεογνού. Η καλής ποιότητας προγεννητική, ενδογεννητική και μεταγεννητική φροντίδα είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση των δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης, του τοκετού και για τη βελτιστοποίηση της ευημερίας των γυναικών και των βρεφών τους. Οι παρεμβάσεις κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου μπορεί να περιλαμβάνουν: συνολική προώθηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και διατροφής· εντοπισμός κινδύνου και πρόληψη και διαχείριση καταστάσεων που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη ή προβλήματα υγείας που προηγούνται αυτής· διαχείριση της εργασίας και του τοκετού· παροχή σεβασμού, αξιοπρεπούς φροντίδας και αποτελεσματικής επικοινωνίας μεταξύ των γυναικών και των φροντιστών· φροντίδα και υποστήριξη για τα θύματα έμφυλης βίας κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη· αντισύλληψη μετά τον τοκετό· διάγνωση και θεραπεία σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και παροχή φροντίδας ψυχικής υγείας. Αυτές οι υπηρεσίες μητρικής υγείας παρέχουν μια πλατφόρμα για άλλες σημαντικές λειτουργίες υγειονομικής περίθαλψης πέρα από την εγκυμοσύνη και τον τοκετό, όπως: προαγωγή της υγείας (π.χ. διακοπή καπνού και αλκοόλ), έλεγχος και διάγνωση (π.χ. διαβήτη, HIV, ελονοσία, σύφιλη, φυματίωση) και ασθένεια πρόληψη (π.χ. εμβολιασμός).

B. Συμβουλευτική και παροχή αντισύλληψης. Η αντισύλληψη είναι η σκόπιμη πρόληψη της εγκυμοσύνης με τεχνητά ή φυσικά μέσα. Μια σειρά σύγχρονων μεθόδων, προϊόντων και υπηρεσιών αντισύλληψης θα πρέπει να είναι προσβάσιμα, αποδεκτά, διαθέσιμα και οικονομικά και θα πρέπει να παρέχονται χωρίς εξαναγκασμό από ειδικευμένους παρόχους σε περιβάλλοντα που πληρούν τα πρότυπα ποιότητας περίθαλψης. Η αντισύλληψη είναι μια από τις πιο οικονομικές παρεμβάσεις στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, που προλαμβάνει ακούσιες εγκυμοσύνες και αμβλώσεις (καθώς και σχετικές επιπλοκές μη ασφαλών αμβλώσεων), ενώ συμβάλλει επίσης στη μείωση της μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας και ενισχύει την υγεία των νεογνών

και των παιδιών. Η πρόληψη της ακούσιας εγκυμοσύνης μέσω της αντισύλληψης ανοίγει επίσης περισσότερες ευκαιρίες εκπαίδευσης για τα κορίτσια, βελτιώνοντας έτσι την κοινωνικοοικονομική τους κατάσταση και τη συνολική ευημερία τους.

Γ. Φροντίδα γονιμότητας. Η αποτυχία εγκυμοσύνης μετά από 12 μήνες τακτικής, απροστάτευτης σεξουαλικής επαφής ορίζεται ως υπογονιμότητα. Εκτός από τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στα άτομα που δεν μπορούν να τεκνοποιήσουν, οι επιπτώσεις της υπογονιμότητας μπορεί να είναι εκτεταμένες. Η αδυναμία απόκτησης παιδιών μπορεί να οδηγήσει σε συζυγική διχόνοια, μπορεί να είναι αιτία διαζυγίου ή να οδηγήσει σε εξοστρακισμό από την οικογένεια ή την κοινότητα. Η εκδήλωση έμφυλης βίας είναι πιο πιθανή μεταξύ ατόμων και ζευγαριών που αντιμετωπίζουν προβλήματα στην τεκνοποίηση ή ακούσια υπογονιμότητα. Οι παρεμβάσεις για τη φροντίδα της γονιμότητας κυμαίνονται από τη βελτίωση της ευαισθητοποίησης σχετικά με τη γονιμότητα έως προηγμένες ιατρικές τεχνολογίες, συμπεριλαμβανομένων τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως η εξωσωματική γονιμοποίηση. Η παροχή φροντίδας για τη γονιμότητα παρέχει επίσης μια σημαντική ευκαιρία για την δέσμευση ανδρών, οι οποίοι είναι γενικά λιγότερο πρόθυμοι να έχουν πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, ώστε να συζητήσουν θέματα που σχετίζονται με τη σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία.

Δ. Φροντίδα για ασφαλή διακοπή της κύησης. Όπου οι νομικές υπηρεσίες είναι εύκολα προσβάσιμες και διαθέσιμες, οι αμβλώσεις είναι γενικά ασφαλείς. Όπου η πρόσβαση και η διαθεσιμότητα νομικών υπηρεσιών είναι εξαιρετικά περιορισμένη, οι αμβλώσεις τείνουν να είναι επικίνδυνες και μπορεί να αποτελούν σημαντική αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Η φροντίδα για την ασφαλή άμβλωση περιλαμβάνει: παροχή πληροφοριών, συμβουλευτική, παροχή ιατρικής ή/και χειρουργικής άμβλωσης, αναγνώριση και διαχείριση των επιπλοκών από μη ασφαλείς αμβλώσεις, παροχή αντισύλληψης μετά την έκτρωση όταν είναι επιθυμητό και να διαθέτει συστήματα παραπομπής για όλη την απαιτούμενη φροντίδα υψηλότερου επιπέδου.

Από όλο το φάσμα των παραγόντων αυτών που επηρεάζουν την γονιμότητα, η παρούσα εργασία εστιάζει στις βιολογικές παραμέτρους που επηρεάζουν την υγεία της γυναίκας και την ομαλή λειτουργία του αναπαραγωγικού της συστήματος. Έτσι στην συνέχεια του κεφαλαίου θα παρουσιαστούν αρχικά η φυσιολογία της αναπαραγωγής και στη συνέχεια τα βιολογικά αίτια που μπορούν να οδηγήσουν σε γυναικεία υπογονιμότητα.

3.2 Η φυσιολογία της αναπαραγωγής

Η έννοια της φυσιολογίας έχει οριστεί ως η «επιστήμη της υγείας» ή κατά άλλους ως η «επιστήμη της ζωής». Για την φυσιολογία της αναπαραγωγής, αυτό δεν είναι κάτι πολύ ταιριαστό, καθώς πολλά από αυτά που θεωρούνται ότι επηρεάζουν την αναπαραγωγή δεν είναι απαραίτητα για κανένα από τα δύο [22]. Σε ατομικό επίπεδο, οι περισσότερες διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως η υπογονιμότητα, γενικά δεν είναι απειλητικές για τη ζωή, ούτε οδηγούν σε σοβαρή σωματική δυσλειτουργία. Μια τέτοια δυσλειτουργία όμως μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική προσωπική θλίψη και συνεπακόλουθα κοινωνικά και ψυχολογικά προβλήματα. Επιπλέον, υπάρχουν και περιπτώσεις που η υπογονιμότητα σχετίζεται με προβλήματα που μπορούν να διαταράξουν την υγεία σε διάφορα επίπεδα. Η κατανόηση της γυναικείας γονιμότητας από την ανάπτυξη των ωοθυλακίων έως την εμφύτευση και την εγκυμοσύνη είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό των αιτιών που την επηρεάζουν [25].

Η ωοθήκη περνά από ένα ευρύ φάσμα δομικών και λειτουργικών τροποποιήσεων σε όλη τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας, προκειμένου να παρέχει αναπαραγωγικό δυναμικό. Αυτές οι διεργασίες υπόκεινται σε ρύθμιση μέσα από την δράση των ενδοκρινικών αδένων, όπως αντικατοπτρίζεται στις άφθονες διακυμάνσεις στις συγκεντρώσεις της γοναδοτροπίνης, των σεξουαλικών ορμονών και άλλων ορμονών στον ορό σε διάφορα στάδια της ζωής της γυναίκας. Ωστόσο, αυτά τα μόρια είναι μόνο επιλεγμένοι εκπρόσωποι από την αφθονία των μεσολαβητών από πολλά διασυνδεδεμένα και επικαλυπτόμενα συστήματα νευροενδοκρινικής ρύθμισης, στα οποία ενσωματώνονται τόσο τα αναπαραγωγικά όσο και τα μεταβολικά σήματα. Κυρίως την ρύθμιση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης - ωοθηκών (HPO) που διέπει την αναπαραγωγή [26].

Η ακολουθία των διεργασιών και της ρύθμισής τους μπορεί να σχηματιστεί σε τρία βασικά μέρη: (1) αρχικά κατά την προγεννητική περίοδο, όπου συμβαίνει η εμβρυϊκή ανάπτυξη της ωοθήκης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης στην μήτρα της μητέρας, (2) την ενεργοποίηση των ωοθηκών και των επινεφριδίων στην εφηβεία ταυτόχρονα με τα νευροενδοκρινικά σημάδια που ξεκινούν τη σεξουαλική ωρίμανση και (3) τους μοριακούς μηχανισμούς στη θυλακιογένεση, κατά τον φυσιολογικό κύκλο των ωοθηκών [23].

Στα θηλαστικά, η προγεννητική περίοδος είναι ένα κρίσιμο στάδιο για τη λειτουργική ανάπτυξη όλων των συστημάτων οργάνων του ανθρώπου. Σε ότι αφορά το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, περιλαμβάνει τη σεξουαλική διαφοροποίηση,

σύμφωνα με το χρωμοσωμικό φορτίο που κληρονομείται κατά τη γονιμοποίηση, και το σχηματισμό των μελλοντικών θηλυκών γαμετών, γεγονότα που συντονίζονται μέσα από διαδοχικές γενετικές αλληλεπιδράσεις [27]. Το στάδιο αυτό ξεκινά από την γονιμοποίηση, όπου συνενώνονται οι γαμέτες στο σχηματισμό ενός μόνο κυττάρου, του ζυγωτού, του οποίου το γονιδίωμα προέρχεται από τη σύζευξη των γονιδιωμάτων των γαμετών. Από αυτό το κομβικό βήμα, οι ζυγώτες κληρονομούν ένα ζεύγος φυλετικών χρωμοσωμάτων (XX ή XY) που θα οδηγήσουν τον μετασχηματισμό αυτής της κυτταρικής μονάδας σε έναν πολυκύτταρο οργανισμό με συγκεκριμένο φαινότυπο ως προς το φύλο. Στην αρχική διαφοροποίηση των βλαστικών του στοιβάδων φαίνεται να παίζει ρόλο και το υγρό που υπάρχει στις σάλπιγγες ως επιγενετικός παράγοντας [28]. Μόλις το έμβρυο αποκτήσει την οριστική οργάνωση των βλαστικών στοιβάδων, η ουρογεννητική κορυφογραμμή, μια πάχυνση του κελωμικού επιθηλίου, γίνεται το γοναδικό αρχέγονο και η κύρια θέση για την ανάπτυξη των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων. Ελλείψει χρωμοσώματος Y, η αδιαφοροποίητη ή διδυναμική γονάδα δεν εκφράζει το γονίδιο που οδηγεί τη διαφοροποίηση των κυττάρων Sertoli και με τη σειρά του προωθεί τον σχηματισμό των όρχεων, ούτε ενεργοποιούνται οι κατάντη μηχανισμοί του, οδηγώντας στον σχηματισμό μιας ωοθήκης [23].

Η ανάπτυξη των ωοθυλακίων ξεκινά στη μήτρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της εγκυμοσύνης με την ταχεία μίτωση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων που φτάνουν ως και τα 6 εκατομμύρια ωογόνια την 20^η εβδομάδα της κύησης. Από αυτό το σημείο και μετά η κυρίαρχη δραστηριότητα είναι η ατρησία, καθώς θα υπάρχουν μόνο 1 εκατομμύριο γεννητικά κύτταρα που θα επιβιώσουν κατά τη γέννηση [25]. Αυτό το πεπερασμένο απόθεμα αρχέγονων γεννητικών κυττάρων προέρχεται από την περιφέρεια του λεκιθικού σάκου και μεταναστεύει στη γοναδική κορυφογραμμή και κατά την άφιξη τους εκεί εισέρχονται στην πρώτη μειωτική διαίρεση, ώστε να σχηματιστούν τα πρωτεύοντα ωοκύτταρα, που αποτελούν το «απόθεμα των ωοθηκών», δηλαδή ωοθυλάκια που μπορούν στη συνέχεια να στρατολογηθούν για ωορρηξία. Αυτά τα γεννητικά κύτταρα είναι απαραίτητα για το σχηματισμό και τη συντήρηση της ωοθήκης και ελλείψει αυτών η γονάδα εκφυλίζεται σε δομές που μοιάζουν με κορδόνι [18].

Αυτά τα άωρα ωοκύτταρα διατηρούνται σε αυτή τη λανθάνουσα κατάσταση μείωσης μέχρι τη στιγμή της αύξησης της ωχρινोटρόπου ορμόνης (LH) που προμηνύει την ωορρηξία. Το ωοκύτταρο σταματά στην προφάση I της μείωσης από υψηλά επίπεδα cAMP [27]. Εκτός από τα γεννητικά κύτταρα, το αρχέγονο ωοθυλάκιο αποτελείται από σωματικά κύτταρα που προέρχονται από την πρωτόγονη ωοθήκη, τα οποία

αναπτύσσονται σε πεπλατυσμένα κοκκιώδη κύτταρα, τη θήκη και τα διάμεσα κύτταρα. Όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία, αυτό το αποκαλούμενο ωοθυλακικό απόθεμα των 6-7 εκατομμυρίων ωοκυττάρων στις 20 εβδομάδες κύησης, θα εξαντλείται συνεχώς σε όλη τη ζωή της γυναίκας [22]. Ο ρυθμός της ελάττωσης του αριθμού τους, μπορεί να επιταχυνθεί από παράγοντες όπως γενετικές επιρροές όπως το σύνδρομο Turner, η ύπαρξη φορέα προμετάλλαξης εύθραυστου X, ιολογικές εκθέσεις, όπως ο ιός της παρωτίτιδας, έκθεση σε δυσμενές περιβάλλον, όπως για παράδειγμα σε θεραπεία με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση ωοθηκών, αρνητικοί παράγοντες τρόπου ζωής όπως το κάπνισμα, και επίσης στην περίπτωση που εμφανιστούν αυτοάνοσα αίτια [25].

Το δεύτερο χρονικό διάστημα που εμφανίζονται δραστικά γεγονότα στην ανάπτυξη του αναπαραγωγικού συστήματος είναι η εφηβεία. Η εφηβεία είναι η διαδικασία μέσω της οποίας τα αρσενικά και τα θηλυκά παιδιά γίνονται νεαροί ενήλικες, μέσω της εμφάνισης φυσιολογικών αλλαγών. Συγκεκριμένα στο στάδιο αυτό πραγματοποιούνται: (α) η ωρίμανση της γαμετογένεσης, (β) η αδρεναρχή, η έναρξη δηλαδή της σύνθεσης και έκκρισης ανδρογόνων από τα επινεφρίδια, (γ) η ηβική τριχοφυΐα, δηλαδή η εμφάνιση ηβικών τριχών, (δ) η ωρίμανση του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης - ωοθηκών (HPO), με σύνθεση και έκκριση στεροειδών από τη σεξουαλική γονάδα και, αποκλειστικά στα θηλυκά, (ε) η λάρυξη, και η επακόλουθη έναρξη της ανάπτυξης του μαστού και (στ) η εμμηναρχή, δηλαδή η έναρξη της ωορρηξίας και της αιμορραγίας της έμμηνου ρύσεως. Αν και η χρονολογική σειρά αυτών των φαινομένων είναι ευρέως μεταβλητή, σε συνδυασμό, επιτρέπουν την απόκτηση πλήρους αναπαραγωγικού δυναμικού [23].

Όταν ο άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης - ωοθηκών που διέπει την απελευθέρωση των αναπαραγωγικών ορμονών είναι πλήρως λειτουργικός, εξασφαλίζει τακτική εμμηνορροϊκή κυκλικότητα και ασυμβίβαστη αναπαραγωγική ικανότητα. Οι νευρώνες που περιέχουν εκλυτική ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπινών (GnRH) εμφανίζουν εγγενή δραστηριότητα έτσι ώστε η GnRH να απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά διαλείποντα ή παλμικό τρόπο. Συνεπώς, η περιοδική απελευθέρωση γοναδοτροπινών (ωχρινότροπος ορμόνη LH και ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη FSH) παρατηρείται από την υπόφυση, αντανακλώντας τη διαλείπουσα υποθαλαμική διέγερση της GnRH της υπόφυσης και τις επιδράσεις παραγόντων μέσα και έξω από τον υποθάλαμο που ρυθμίζουν αυτήν την έκκριση [26]. Κυτταρικά, γενετικά και μεταβολικά στοιχεία, όπως

οι επιδράσεις της ινσουλίνης, της λεπτίνης και της γκρελίνης έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί ρυθμιστές για τη διαφορική έκκριση GnRH [27].

Η απελευθέρωση γοναδοτροπίνης ποικίλλει ανάλογα με τα στάδια του εμμηνορροϊκού κύκλου. Για παράδειγμα η συχνότητα έκκρισης της LH αυξάνεται κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου, ενώ μια μείωση της συχνότητας έκκρισης της LH με ταυτόχρονη αύξηση στον χρόνο έκκρισής της σημειώνεται κατά την ωχρινική φάση του κύκλου [23]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μια ανάλογη εικόνα παρατηρείται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια του ύπνου στην πρώιμη φάση των ωοθυλακίων. Η περιοδική απελευθέρωση των γοναδοτροπινών εξασφαλίζει την κατάλληλη διέγερση των ωοθηκών, προάγοντας έτσι την έκκριση στεροειδών φύλου και την ανάπτυξη των ωοθυλακίων [22].

Συνοψίζοντας, η ενόρχηστρωμένη απελευθέρωση γοναδοτροπινών με κατάλληλη ανατροφοδότηση που εξαρτάται από την κυκλική έκκριση των στεροειδών του φύλου, είναι απαραίτητη για τη διατήρηση των φυσιολογικών εμμηνορροϊκών κύκλων και της βέλτιστης αναπαραγωγικής λειτουργίας. Οποιαδήποτε απόκλιση από αυτήν την τέλεια συντονισμένη απελευθέρωση GnRH-γοναδοτροπίνης μπορεί να οδηγήσει σε αναποτελεσματική λειτουργία των ωοθηκών και αδρανοποίησή τους. Οι διαταραχές του εμμηνορροϊκού κύκλου και η μειωμένη αναπαραγωγική ικανότητα που παρατηρούνται σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις υπογονιμότητας είναι επομένως κλινικές εκδηλώσεις περιορισμών στη νευροενδοκρινική οδό της αναπαραγωγής [26].

3.3 Βιολογικά αίτια της γυναικείας υπογονιμότητας

Η υπογονιμότητα μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής. Πρωτοπαθής ορίζεται η υπογονιμότητα όταν μια εγκυμοσύνη δεν έχει επιτευχθεί ποτέ από ένα άτομο, και δευτεροπαθής ορίζεται η υπογονιμότητα όταν έχει επιτευχθεί τουλάχιστον μία προηγούμενη εγκυμοσύνη και δεν είναι εφικτή μια επόμενη [3]. Τόσο η πρωτοπαθής, όσο και η δευτεροπαθής υπογονιμότητα μπορεί να προκληθούν από προβλήματα που μπορούν να εμφανιστούν είτε στο ανδρικό είτε στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα. Ωστόσο, μερικές φορές δεν είναι δυνατό να εξηγηθούν τα αίτια της. Στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα συγκεκριμένα, η υπογονιμότητα μπορεί να προκληθεί από [29]:

❖ Διαταραχές στη λειτουργία των σαλπίγγων, όπως για παράδειγμα απόφραξη των σαλπίγγων. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό υπογονιμότητας που σχετίζεται με διαταραχές στη διαβατότητα των σαλπίγγων αγγίζει το 11%. Αυτού του είδους τα προβλήματα μπορούν να δημιουργηθούν από Σεξουαλικά Μεταδιδόμενα Νοσήματα που δεν έχουν

θεραπευτεί, από επιπλοκές που προκύπτουν από μια μη ασφαλή άμβλωση, από σηψαιμία μετά τον τοκετό ή χειρουργική επέμβαση κοιλιάς/πυέλου.

❖ Διαταραχές της μήτρας που θα μπορούσαν να είναι φλεγμονώδεις στη φύση (όπως η ενδομητρίωση), συγγενούς φύσης (όπως η διαφραγματική μήτρα) ή καλοήθους φύσης (όπως τα ινομώματα). Για παράδειγμα η ενδομητρίωση είναι υπεύθυνη για περίπου 15% των περιπτώσεων υπογονιμότητας.

❖ Διαταραχές των ωοθηκών, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και άλλες ωοθυλακικές διαταραχές. Σε παθήσεις των ωοθηκών οφείλονται περίπου το 25% των περιπτώσεων γυναικείας υπογονιμότητας.

❖ Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος που προκαλούν ανισορροπίες των αναπαραγωγικών ορμονών. Το ενδοκρινικό σύστημα περιλαμβάνει τον υποθάλαμο και την υπόφυση. Παραδείγματα κοινών διαταραχών που επηρεάζουν αυτό το σύστημα είναι οι καρκίνοι της υπόφυσης και ο υποϋποφυσισμός.

Αυτού του είδους τα προβλήματα μπορούν να δημιουργηθούν από παράγοντες κληρονομικούς [25], ανατομικούς [30], ψυχολογικούς [31], περιβαλλοντικούς [11], παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής [32] και από άλλους παράγοντες που επιδρούν στην ομαλή λειτουργία του γυναικείου οργανισμού [33, 34, 35]. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν συνοπτικά οι διαταραχές στη φυσιολογική λειτουργία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος και τα προβλήματα που προκύπτουν από αυτές στην γονιμότητα των γυναικών.

3.3.1 Διαταραχές στην ωοθυλακιογένεση

Η πρόωγη ωοθηκική ανεπάρκεια (ΠΩΑ) εμφανίζεται στο 1% των γυναικών και ορίζεται ως η διακοπή των εμμηνορροϊκών κύκλων κάτω των 40 ετών παρουσία αυξημένης FSH στον ορό του αίματος, όταν μετρηθεί σε δύο διαφορετικές χρονικές στιγμές. Οι αιτίες μπορεί να είναι γενετικές, περιβαλλοντικές, μολυσματικές (μετά από λοίμωξη από παρωτίτιδα), να σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα, μεταβολικές (λόγω βιοχημικής βλάβης παρουσία γαλακτοζαιμίας) και μετά από θεραπεία καρκίνου ή χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, στην πλειονότητα των περιπτώσεων δεν προσδιορίζεται η αιτία. Θετικό οικογενειακό ιστορικό υπάρχει στο 10-15% των περιπτώσεων. Σε κάποιες από τις περιπτώσεις αυτές η κληρονομικότητα είναι αυτοσωμική επικρατής αλλά φυλοεπηρεαζόμενη, ενώ σε άλλες φυλοσύνδετη με ατελώς επικρατή χαρακτήρα [25].

Υπάρχουν περισσότερα από 20 γονίδια στο χρωμόσωμα X που σχετίζονται με την ΠΩΑ. Κάποια από αυτά είναι υπεύθυνα για το σχηματισμό μιας Διαφανούς Ζώνης (ΔΖ)

γύρω από τα αναπτυσσόμενα ωάρια και τα μη γονιμοποιημένα ωάρια, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη γονιμότητα. Η ζώνη αυτή είναι απαραίτητη για τη σταθεροποίηση των επαφών μεταξύ των μικρολαχνών του ωαρίου και των προεξοχών των ωοθυλακικών κυττάρων που διασχίζουν τη ΔΖ για να σχηματίσουν κενά που υποστηρίζουν την υγεία των αναπτυσσόμενων ωαρίων και ωοθυλακίων. Απουσία της ΔΖ, λόγω αδρανοποίησης ή μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που τη σχηματίζουν, προκαλεί απώλεια επαφών μεταξύ αναπτυσσόμενων ωοκυττάρων και γειτονικών ωοθυλακίων και ταυτόχρονη μείωση της παραγωγής ώριμων ωαρίων για ωορρηξία που οδηγεί σε γυναικεία στειρότητα [35].

Οι επιλογές γονιμότητας για γυναίκες με πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια περιορίζονται ουσιαστικά μόνο στη θεραπεία δωρεάς ωαρίων. Αυτή είναι μια αξιόπιστη και αποτελεσματική θεραπεία με την προϋπόθεση ότι η γυναίκα έχει αξιολογηθεί ως ιατρικά κατάλληλη για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή και έχει επαρκή ανάπτυξη της μήτρας και του ενδομητρίου, η οποία μπορεί να λείπει σε ορισμένες γυναίκες με ΠΩΑ.

3.3.2 Διαταραχές στην Ωορρηξία

Η ανεπαρκής διέγερση των ωοθηκών από τις γοναδοτροπίνες, της ωχρινοτρόπου (LH) και της θυλακιοτρόπου (FSH), έχει ως αποτέλεσμα μια παθολογική κατάσταση που ονομάζεται **Υπογοναδοτροφικός Υπογοναδισμός (YY)**. Δύο μπορεί να είναι οι κύριες αιτίες του YY: α) όταν συμβαίνει ανεπαρκής υποθαλαμική διέγερση της υπόφυσης από την εκλυτική ορμόνη των γοναδοτροπινών (GnRH) και ονομάζεται υποθαλαμικός υπογοναδισμός και β) όταν συμβαίνει αδυναμία ανταπόκρισης των γοναδοτρόφων κυττάρων στην κατά ώσεις διέγερση της GnRH και ονομάζεται υποφυσιακός υπογοναδισμός [36]. Όταν οι αλλαγές στην την έκκριση των LH και FSH οφείλονται στην υπερβολική άσκηση [26], το υπερβολικό στρες [31] ή μιας διατροφικής διαταραχής [33], ενώ διαπιστωθεί ότι η λειτουργία της υπόφυσης είναι φυσιολογική, όπως και η απεικόνιση της, η κατάσταση θεωρείται ιδιοπαθής YY.

Η πιο κοινή αιτία ανεπάρκειας της GnRH που μπορεί να οδηγήσει σε YY, είναι η αποτυχία μετανάστευσης των εκκριτικών νευρώνων GnRH στον πρόσθιο εγκέφαλο, η οποία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε οσφρητική διαταραχή (σύνδρομο Kallman), καθώς συνοδεύεται και από απουσία όσφρησης, μια κατάσταση που περιγράφεται ως νορμωσμική YY. Επίσης, η πάθηση μπορεί να προκληθεί από κάποια συστηματική νόσο, από φαρμακευτική αγωγή (όπως με οπιοειδή και ψυχοτρόπα φάρμακα), από συμπίεση του υποθαλάμου ή της υπόφυσης ή διήθηση [25].

Μια συχνή αιτία επίσης, είναι και η υπερπρολακτιναιμία. Η κατάσταση αυτή, μπορεί να προκληθεί σε φυσιολογικές περιπτώσεις όπως η εγκυμοσύνη, ο θηλασμός, το στρες, η άσκηση και ορισμένα φάρμακα, καθώς και σε ασθενείς με χρόνια υποθυρεοειδισμό [36]. Η νεφρική νόσος μπορεί να προδιαθέσει έναν ασθενή σε υπερπρολακτιναιμία λόγω μειωμένης κάθαρσης και μεταβολής του μεταβολισμού της προλακτίνης. Καθώς η έκκριση προλακτίνης καταστέλλεται από την υποθαλαμική έκκριση ντοπαμίνης, η διακοπή ή η συμπίεση του μίσχου της υπόφυσης από έναν όγκο της υπόφυσης θα οδηγήσει σε υπερπρολακτιναιμία. Στην περίπτωση αυτή ανήκουν και τα αδενώματα που εκκρίνουν προλακτίνη, είτε μικρο- (μέγεθος <10 mm) είτε μακροαδένωμα (μέγεθος >10 mm), που οδηγούν σε αναστολή της έκκρισης γοναδοτροπινών και ανωορρηξίας [25].

Η υπερβολική άσκηση είναι μια αιτία που οδηγεί συχνά σε σταδιακή διακοπή της αναπαραγωγικής λειτουργίας στις αθλήτριες. Στις περιπτώσεις αυτές εμφανίζεται μια μεταβολή στην απελευθέρωση της γοναδοτροπίνης, πιθανώς ως αποτέλεσμα της μειωμένης περιοδικής απελευθέρωσης GnRH του υποθαλάμου. Οποιαδήποτε απόκλιση από τη βέλτιστη απελευθέρωση γοναδοτροπίνης μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές στη λειτουργία των ωοθηκών, οδηγώντας σε διαταραχές του εμμηνορροϊκού κύκλου και την ωορρηξία. Ένα ολόκληρο φάσμα εμμηνορροϊκών δυσλειτουργιών που κυμαίνονται από εμμηνόρροια ωορρηξίας έως προβλήματα στην ωχρινική φάση και αμηνόρροια, έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που αθλούνται εντατικά. Ως βασικοί νευροενδοκρινικοί παράγοντες που διέπουν αυτές τις παρατηρήσεις, η ενεργοποίηση του άξονα των επινεφριδίων και η αλλοιωμένη δραστηριότητα του νευροδιαβιβαστή του κεντρικού νευρικού συστήματος έχουν αναγνωριστεί για τη μεταφορά μεταβολικών, διατροφικών σημάτων και σημάτων στρες στην απελευθέρωση GnRH του υποθαλάμου [26].

Το οξειδωτικό στρες (OS) παίζει επίσης, σημαντικό ρόλο στη γυναικεία αναπαραγωγή, είτε πρόκειται για ωορρηξία, αποβολή του ενδομητρίου, έμμηνο ρύση, γονιμοποίηση ωαρίων, είτε για την ανάπτυξη και εμφύτευση εμβρύου στη μήτρα. Ο εμμηνορροϊκός κύκλος ρυθμίζεται από τη φυσιολογική συγκέντρωση δραστικών μορφών οξυγόνου και αζώτου ως μορίων οξειδοαναγωγικού σήματος, τα οποία πυροδοτούν και ρυθμίζουν τη διάρκεια των επιμέρους φάσεων του εμμηνορροϊκού κύκλου. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η μείωση της γυναικείας γονιμότητας ρυθμίζεται από παθολογικό OS [24]. Η παθολογική περίσσεια του OS σε σύγκριση με τα αντιοξειδωτικά πυροδοτεί πολλές διαταραχές της γυναικείας αναπαραγωγής που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε γυναικολογικές παθήσεις και σε υπογονιμότητα.

Αυτή η διαδικασία λαμβάνει χώρα κάτω από συγκεκριμένα φυσιολογικά επίπεδα δραστικών μορίων οξυγόνου και αζώτου, που σχετίζονται με την έναρξη σημάτων για αλληλεπίδραση τόσο στις ωοθήκες, όσο και στο ενδομήτριο της μήτρας, το οποίο αργότερα εκτίθεται σε εκτεταμένες αλλαγές που απαιτούν ισορροπία του οξυγόνου κατά τη γονιμοποίηση και την εγκυμοσύνη. Αναμφίβολα, η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών είναι σημαντική για την καλή λειτουργία των φυσιολογικών διεργασιών των ωοθηκών και της μήτρας [37].

Το οξειδωτικό στρες γενικά είναι αποτέλεσμα μιας ανισορροπίας μεταξύ της αντιοξειδωτικής ικανότητας και της παραγωγής προοξειδωτικών όπως τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τα δραστικά είδη αζώτου (NOS), αλλά το OS μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη φυσιολογική αναπαραγωγική διάρκεια ζωής της γυναίκας την ωορρηξία, την ωρίμανση των ωαρίων και την στεροειδογένεση ωοθηκών μεταξύ άλλων [24]. Στις ωοθήκες συγκεκριμένα, το οξειδωτικό στρες περιορίζει την ωρίμανση των ωοθυλακίων και των ωαρίων, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένο αριθμό και ικανότητα ωαρίων και μη φυσιολογική αύξηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης [37].

Μια άλλη παθολογική κατάσταση που επηρεάζει την λειτουργία των ωοθηκών είναι το Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών (ΣΠΩ). Το σύνδρομο αυτό είναι μια συλλογή σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη δυσλειτουργία των ωοθηκών και εντοπίζεται σε μια φαινοτυπικά ετερογενή ομάδα γυναικών [38]. Περιγράφεται από τα κριτήρια του Ρότερνταμ [38], ως ένα σύνδρομο που αποτελείται από δύο από τα τρία κριτήρια που σχετίζονται με τη σπάνια ή απουσία ωορρηξίας, μια μορφολογική περιγραφή των ωοθηκών με υπερηχογραφική εκτίμηση και την υπερανδρογένεση. Άλλοι ερευνητές προτείνουν ότι η υπερβολική έκκριση ανδρογόνων είναι η πιο σημαντική υποκείμενη παθολογία, καθώς πιστεύεται ότι οδηγεί σε δυσλειτουργία των ωοθηκών και στις μακροπρόθεσμες μεταβολικές συνέπειες που βιώνουν αυτές οι γυναίκες [25]. Όλοι όμως συμφωνούν ότι αποτελεί μια σύνθετη ενδοκρινική και μεταβολική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται συνήθως από ανωορρηξία, στειρότητα, παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και πολυκυστικές ωοθήκες [39].

Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα ότι τα υπερφυσιολογικά μητρικά επίπεδα ανδρογόνων μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραγμένη ωοθυλακιογένεση σε θηλυκούς απογόνους με φαινότυπο ΣΠΩ. Στους ανθρώπους, στοιχεία από την πρόωμη έκθεση στην υπερανδρογοναιμία σε καταστάσεις, όπως η συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη χαρακτηριστικών που μοιάζουν με ΣΠΩ. Ωστόσο, ο αντίκτυπος των διακυμάνσεων στα

μητρικά ανδρογόνα εντός του φυσιολογικού εύρους είναι λιγότερο κατανοητός. Πιστεύεται ότι η αναπτυξιακή ικανότητα των ωαρίων και τα έμβρυα που προκύπτουν από τη γονιμοποίηση μεταβάλλονται σε γυναίκες με ΣΠΩ, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν το εμφανίζουν. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες του ορού του αίματος και των ωοθυλακίων που φέρονται να μεταβάλλονται σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν το σύνδρομο αυτό, γεγονός που δημιουργεί την πεποίθηση ότι μπορεί να ευθύνονται για αυτήν την κακή εμβρυϊκή ανάπτυξη και τη μειωμένη εμφύτευση [25].

3.3.3 Διαταραχές στην λειτουργία των Σαλπίνγων

Οι σάλπιγγες αποτελούν τον χώρο μέσα στον οποίο συμβαίνει η γονιμοποίηση του ωαρίου από ένα σπερματοζωάριο, κατά συνέπεια η φυσιολογία τους παίζει καθοριστικό ρόλο στην γονιμότητα. Οποιαδήποτε αλλαγή οδηγεί σε τροποποίηση της λειτουργίας τους μπορεί να επηρεάσει το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα. Στη βιβλιογραφία τα κύρια προβλήματα που σχετίζονται με την λειτουργία των σαλπίνγων αφορούν διαταραχές της ακτινωτής δράσης των βλεφαρίδων που υπάρχουν στα εσωτερικά τους τοιχώματα [40], διάφορες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως ενδομητρίωση [41] και διάφορες μολύνσεις [42], καθώς και γενικότερες άλλες γυναικολογικές αιτίες που σχετίζονται με τη διαβατότητα των σαλπίνγων [9]. Διαταραχές της γονιμότητας μπορεί επίσης να προκύψουν από απόφραξη των σαλπίνγων που προκύπτει από την παρουσία συμφύσεων λόγω φλεγμονής από κάποια χειρουργική επέμβαση, μη φυσιολογικό ρυθμό εμμηνορροϊκής αιμορραγίας, μη φυσιολογική συγκέντρωση ορμονών. Υπάρχουν πολλές σχέσεις μεταξύ των ενδοκρινικών οργάνων, που οδηγούν σε αλυσιδωτή αντίδραση όταν ένα από αυτά αποτυγχάνει να λειτουργήσει σωστά [42].

Η σάλπιγγα ως αγωγός για το σπέρμα και το ζυγωτό μετά τη γονιμοποίηση, βασίζεται στην αποτελεσματική ακτινωτή δραστηριότητα των βλεφαρίδων των επιθηλιακών κυττάρων που καλύπτουν το εσωτερικό τους, για την εκτέλεση αυτών των εργασιών. Οι βλεφαρίδες της σάλπιγγας μπορούν να επηρεαστούν από το περιβάλλον, κυρίως λόγω μόλυνσης και φλεγμονής. Ωστόσο, μια πρωτογενής διαταραχή της δομής και της λειτουργίας των βλεφαρίδων θα οδηγήσει επίσης σε εξασθενημένη σαλπιγγική μεταφορά και προδιάθεση για εμφύτευση έκτοπης κύησης και υπογονιμότητα [10]. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί η πρωτοπαθής βλεφαρική δυσκινησία (ΠΒΔ) η οποία σχετίζεται με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού και δυνητικά σε περίπτωση αναστροφής των οργάνων. Αυτή είναι μια πολύ ετερογενής κατάσταση, καθώς υπάρχουν πολλά διαφορετικά δομικά και λειτουργικά προβλήματα εντός των

βλεφαρίδων, που επηρεάζουν την κίνησή τους. Συγκεκριμένα, η πρωτοπαθής βλεφαροειδής δυσκινησία (ΠΒΔ) είναι ένα κληρονομικό κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ή απουσία κίνησης των βλεφαρίδων. Η ΠΒΔ είναι γενετικά ετερογενής και συνηθέστερα κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο, αν και σπάνια συνδέεται με το χρωμόσωμα X ή άλλο αυτοσωμικά επικρατές γονίδιο. Οι πρόσφατες πρόοδοι στον γενετικό έλεγχο οδήγησαν στον εντοπισμό γονιδιακών μεταλλάξεων σε περισσότερα από 40 γονίδια σε πάνω από το 70% των ασθενών με ΠΒΔ. Ο αναφερόμενος επιπολασμός της ΠΒΔ ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των πληθυσμών, από 1 στους 400 σε έναν ολλανδικό πληθυσμό υψηλής συγγένειας έως 1 στους 20 000 στον ευρύτερο ευρωπαϊκό πληθυσμό [40].

Η κυστική ίνωση (ΚΙ) είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη έκκριση βλέννας, σε άτομα που είναι ομόζυγα ή σύνθετοι ετεροζυγώτες, για μία από τις 1.900 μεταλλάξεις στο διαμεμβρανικό γονίδιο ρυθμιστή της ΚΙ, που περιορίζει την έκκριση χλωρίου και διττανθρακικών ιόντων, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση βλέννας. Εκτός από τα σχετιζόμενα συμπτώματα της διαταραχής της ωορρηξίας που σχετίζονται με την κακή γενική υγεία και τα χαμηλά επίπεδα σωματικού λίπους, η ΚΙ σχετίζεται με τη γυναικεία υπογονιμότητα λόγω της άμεσης επίδρασης στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπαραγωγικής οδού, αν και όχι άμεσα στη δράση των βλεφαρίδων. Η παχιά βλέννα του τραχήλου της μήτρας επηρεάζει τη διείσδυση του σπέρματος, όπως και αντίστοιχα η βλέννα επιδρά πιο ήπια στην κοιλότητα της μήτρας και στη λειτουργία της σάλπιγγας, αν και η επίδραση στον μεταβολισμό των διττανθρακικών μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα με τη χωρητικότητα του σπέρματος εντός της σάλπιγγας [43].

Πολλά προβλήματα γονιμότητας προκύπτουν από μεγάλη ανατομική παραμόρφωση των σαλπίγγων, είτε λόγω εξωτερικής συμπίεσης από μεγάλα ινομώματα της μήτρας και κύστες ωοθηκών, είτε λόγω μηχανικής παραμόρφωσης της ίδιας της σάλπιγγας από σοβαρές συμφύσεις. Ίνωση λόγω χρόνιας φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε συμβιβασμό της συσταλτικότητας της σάλπιγγας και ενδεχομένως σε μείωση της βλεφαριδικής λειτουργίας. Αυξημένα ποσοστά σαλπιγγικής στεριότητας επίσης, εμφανίζονται σε γυναίκες με ιστορικό σεξουαλικά μεταδιδόμενων λοιμώξεων (η πιο συχνή αιτία νόσου των σαλπίγγων), δυσπλασία του τραχήλου της μήτρας, χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά ή προηγούμενη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (π.χ. ρήξη σκωληκοειδούς απόφυσης) [10].

3.3.4 Διαταραχές στην ανάπτυξη των εμβρύων

Το ανθρώπινο έμβρυο είναι επιρρεπές σε χρωμοσωμικά λάθη κατά την ανάπτυξη. Πιστεύεται ότι στο στάδιο της βλαστοκύστης (που σχηματίζεται την 5η ή 6η ημέρα μετά τη γονιμοποίηση) τα τρία τέταρτα των εμβρύων μιας γυναίκας 30 ετών θα είναι φυσιολογικά. Ωστόσο, στην ηλικία των 40 ετών, μόνο το 40% αναμένεται να είναι φυσιολογικά [25]. Τα κεντροσωμάτια, που είναι υπεύθυνα για την επακόλουθη ανάπτυξη της ατράκτου και των μικροσωληνίσκων μέσα στα εμβρυϊκά κύτταρα, προέρχονται από το σπέρμα, επομένως οι άνδρες με σημαντική έκπτωση στη σπερματογένεση και την ολιγοσπερμία, μπορεί να ευθύνονται για υψηλότερα ποσοστά ανευπλοειδίας (το κέρδος ή απώλεια ολόκληρων χρωμοσωμάτων) εντός του επόμενου εμβρύου.

Ωστόσο, η πιο κοινή αιτία ανευπλοειδίας στα έμβρυα σχετίζεται με την ηλικία της γυναίκας, καθώς το ωκύτταρο βρίσκεται σε στάδιο διακοπής μειωτικής ανάπτυξης στην προφάση I της μείωσης από την πρώιμη εμβρυϊκή ζωή. Επομένως καθώς μια γυναίκα γερνάει και τα ωκύτταρά της εκτίθενται σε δραστικά μόρια οξυγόνου στο περιβάλλον τους, εμφανίζεται μια προοδευτική απώλεια των μορίων συνοχής που συγκρατούν τις αδελφές χρωματίδες μαζί και η συχνότητα της ανευπλοειδίας αυξάνεται εκθετικά, ιδιαίτερα τα χιάσματα που βρίσκονται κοντά στο τελομερές [44]. Αυτό επιδεινώνεται από την υποβάθμιση των κυτταροπλασματικών μιτοχονδρίων και των αποθηκών mRNA. Όλα αυτά οδηγούν στην επακόλουθη σημαντική αύξηση του ποσοστού αποβολών με την αύξηση της ηλικίας.

Επιπλέον, η ενδομητρίωση επηρεάζει πολλούς ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία με μείωση της γονιμότητας και κακή έκβαση των θεραπειών υποβοηθούμενης γονιμοποίησης. Εκτός των άλλων επιπλοκών που συνδέονται με αυτή, όπως της μειωμένης ωοθηκικής εφεδρείας και των χαμηλότερων ποσοστών γονιμοποίησης και εμφύτευσης, αναφέρεται και ως αιτία για τον σχηματισμό εμβρύων με ανευπλοειδία που αδυνατούν να ολοκληρώσουν την ανάπτυξή τους. Την τελευταία δεκαετία, τα τροποποιημένα μικροπεριβάλλοντα των ωαρίων και η ανώμαλη οργάνωση της ατράκτου έχουν αναφερθεί ότι είναι κρίσιμα για τον χρωμοσωμικό διαχωρισμό, την οργάνωση και τον σχηματισμό ανευπλοειδών των ωαρίων. Η κατάσταση του ενδομητρίουματος διαταράσσει την ανάπτυξη των ωαρίων και των εμβρύων που προκύπτουν από αυτά, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται πρόωρες διακοπές της κύησης σε γυναίκες που υποφέρουν από ενδομητρίωση [45].

3.3.4 Διαταραχές στην εμφύτευση των εμβρύων

Οι ορμόνες και οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί εμπλέκονται στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της ωρίμανσης των ωοθυλακίων, της ωορρηξίας, της εμφύτευσης του εμβρύου και της εγκυμοσύνης. Πιστεύεται γενικά ότι μια χρόνια σοβαρή συστηματική ασθένεια, όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα ή η σοβαρή νεφρική νόσος, θα αποτρέψει την εμβρυϊκή εμφύτευση, αν και η μόλυνση είναι μια ασυνήθιστη αιτία αποτυχίας πρώιμης εγκυμοσύνης. Είναι δύσκολο να καταρτιστεί ένας ολοκληρωμένος κατάλογος όλων των συστηματικών καταστάσεων που έχει αποδειχθεί ότι έχουν σημαντική αρνητική επίδραση στην εμβρυϊκή εμφύτευση. Ωστόσο, καταστάσεις όπως ο ασταθής διαβήτης, ο υποκλινικός υποθυρεοειδισμός, η περιοδοντική νόσος και η ανεξέλεγκτη κοιλιοκάκη έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα ποσοστά σύλληψης. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η χαμηλή βιταμίνη D ορού του αίματος και οι ενεργές αυτοάνοσες καταστάσεις σχετίζονται επίσης με μειωμένη πιθανότητα σύλληψης και οι στρατηγικές για τον έλεγχο αυτών των καταστάσεων μπορεί να βελτιώσουν τις πιθανότητες σύλληψης [46].

Εκτός από τις χρόνιες αυτές παθήσεις, στην βιβλιογραφία μπορούν να βρεθούν αναφορές και με άλλες παθολογικές καταστάσεις που εμποδίζουν την εμφύτευση του εμβρύου και έτσι οδηγούν σε πρόωρες αποβολές. Αρκετές από αυτές σχετίζονται με το σύστημα των ενδοκρινών αδένων, καθώς υπάρχουν πολλές σχέσεις μεταξύ των ενδοκρινικών οργάνων, που οδηγούν σε αλυσιδωτή αντίδραση όταν ένα από αυτά αποτυγχάνει να λειτουργήσει σωστά [42]. Η θρομβοπενία επίσης αναφέρεται ως πιθανή αιτία μιας αποτυχημένης εμφύτευσης, καθώς οι διαταραχές στο σύστημα πήξης μπορεί να επηρεάσουν την εμφύτευση και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Υπήρξε επίσης, σημαντικό ερευνητικό ενδιαφέρον για την αξιολόγηση των πληθυσμών των φυσικών φονικών κυττάρων του αίματος και της μήτρας σε γυναίκες με κακή εμφύτευση εμβρύου. Τα στοιχεία φαίνεται να υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες με ανεξήγητη αποτυχία εμφύτευσης μπορεί να έχουν μη φυσιολογικό πληθυσμό φυσικών φονικών κυττάρων (NK-κ) στο αίμα και στο ενδομήτριο στη μέση ωχρινική φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου [25].

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν και οι παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται κατά την εμφάνιση ενδομητρίωσης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, μια ασθένεια που μειώνει την ικανότητα εμφύτευσης του εμβρύου όταν επιτευχθεί η γονιμοποίηση. Η περίπτωση αυτή όμως θα αναλυθεί διεξοδικά στο επόμενο κεφάλαιο.

3.4 Παράγοντες που επηρεάζουν την γυναικεία γονιμότητα

Οι βιολογικές αιτίες που οδηγούν στην γυναικεία υπογονιμότητα όπως αναλύθηκαν στην προηγούμενη ενότητα μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τους παράγοντες που συμβάλουν στην εμφάνισή τους. Υπάρχουν αιτίες που εμφανίζονται από την αρχή της ζωής της γυναίκας, είτε λόγω διάφορων γενετικών παραγόντων, είτε κάποιων ανατομικών δυσλειτουργιών των αναπαραγωγικών οργάνων. Στην κατηγορία αυτή, σημαντικό ρόλο παίζει η κληρονομικότητα, καθώς εμφανίζονται λόγω συνήθως μεταλλάξεων σε γονίδια που επηρεάζουν την ομαλή λειτουργία των γυναικείων αναπαραγωγικών οργάνων ή των ενδοκρινών αδένων που ρυθμίζουν την λειτουργία τους [25, 42, 30].

Υπάρχουν όμως και αιτίες που μπορούν να δημιουργηθούν από επίκτητους παράγοντες που σχετίζονται με συμβάντα κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας. Στην κατηγορία αυτή μπορούμε να βρούμε παράγοντες ανατομικούς [30], ψυχολογικούς [31], περιβαλλοντικούς [11], παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής [32] και από άλλους παράγοντες που επιδρούν στην ομαλή λειτουργία του γυναικείου οργανισμού [33, 34, 35].

3.4.1 Κληρονομικοί παράγοντες υπογονιμότητας

Πολλές περιπτώσεις γυναικείας υπογονιμότητας οφείλονται σε προβλήματα που σχετίζονται με την παραγωγή ωαρίων. Αυτό μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες (ή τον συνδυασμό τους), συμπεριλαμβανομένων ελαττωμάτων στη διαφοροποίηση των γονάδων και την ανάπτυξη των ωοθηκών, τη θυλακιογένεση, την ωρίμανση ωαρίων και την αναγνώριση γαμετών ή την πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Γενετικές, ενδοκρινικές, χειρουργικές και ανατομικές ανωμαλίες του αναπαραγωγικού συστήματος μπορεί να επηρεάσουν την ανθρώπινη γονιμότητα. Οι γενετικοί παράγοντες των αναπαραγωγικών διαταραχών περιλαμβάνουν διάφορες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ανεupλοειδία, ισορροπημένες και μη ισορροπημένες χρωμοσωμικές ανακατατάξεις, μωσαϊκισμός), παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs) και παθογόνες μεταλλάξεις σε πολλαπλά γονίδια που ευθύνονται για τη γυναικεία υπογονιμότητα [44].

Μια ανεupλοειδία που σχετίζεται με την γονιμότητα είναι το σύνδρομο Turner που χαρακτηρίζεται από την απώλεια ολόκληρου ή μέρους ενός χρωμοσώματος X, που συμβαίνει σε 1 στις 3.000 γεννήσεις θηλυκών. Πιθανώς αποτελεί τη πιο κοινή γενετική αιτία της πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (ΠΩΑ). Η ωοθηκική ανεπάρκεια που απαντάται συνήθως σε αυτή την κατάσταση σχετίζεται με διαταραχή του γονιδιακού

τόπου BMP15 που βρίσκεται στο Xp11.2, μέσα σε μια κρίσιμη περιοχή που σχετίζεται με την ασθένεια. Η αυθόρμητη εφηβεία εμφανίζεται περίπου στο ένα τέταρτο των κοριτσιών, πιο συχνά στα ετερόζυγα. Ωστόσο, η πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και οι συνακόλουθες επιπτώσεις της στη γονιμότητα είναι καθολική [25].

Η ίδια ασθένεια (ΠΩΑ) εμφανίζεται στη βιβλιογραφία να έχει και άλλη κοινή γενετική αιτία. Συγκεκριμένα υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν την ΠΩΑ με το σύνδρομο εύθραυστου X. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1 (FMR1) προκαλούν το σύνδρομο αυτό, την πιο κοινή μονογονική αιτία διανοητικής υστέρησης. Οι μεταλλάξεις του FMR1 σχετίζονται επίσης με αναπαραγωγικές διαταραχές, όπως η πρόωμη διακοπή της αναπαραγωγικής λειτουργίας στις γυναίκες. Κατά την έκφραση του μεταλλαγμένου γονιδίου, παράγεται η αντίστοιχη πρωτεΐνη, η οποία ανιχνεύεται και στο 3–15% των ασθενών με ΠΩΑ. Εκτός από τη σοβαρή μορφή νοητικής υστέρησης και αυτισμού που προκαλεί, η παρουσία της προμετάλλαξης των 55 και 200 επαναλήψεων τριπλετών βάσεων, οδηγεί σε πρόωρη ωοθηκική ανεπάρκεια και υπογονιμότητα [47]. Επίσης, απουσία της διαφανούς ζώνης των ωοθυλακίων, λόγω αδρανοποίησης ή μετάλλαξης των γονιδίων που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που τη σχηματίζουν, προκαλεί απώλεια επαφών μεταξύ αναπτυσσόμενων ωοκυττάρων και γειτονικών ωοθυλακίων και ταυτόχρονη μείωση της παραγωγής ώριμων ωαρίων για ωορρηξία που οδηγεί σε γυναικεία στειρότητα λόγω πρόωρης ωοθηκικής ανεπάρκειας (ΠΩΑ) [35].

Εκτός από αυτά όμως, υπάρχουν και άλλοι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη ωοθυλακιογένεση και την ωογένεση, την ποιότητα των ωαρίων και την ικανότητα του εμβρύου, όπως το μιτοχονδριακό γονιδίωμα (αριθμός αντιγράφων mtDNA και μεταλλάξεις), διάφορα μη κωδικοποιητικά RNA και επιγενετικοί παράγοντες. Διάφοροι παθογόνοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε αποτυχία της ωογένεσης και να επηρεάσουν σοβαρά τόσο την αναπαραγωγική υγεία όσο και τη γονιμότητα της γυναίκας. Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ωοθυλακιογένεση και την ωρίμανση των ωαρίων, αλλά πρέπει ακόμη να διευκρινιστούν. Η ωρίμανση των ωαρίων είναι μια καλά οργανωμένη σύνθετη διαδικασία, που ρυθμίζεται από μεγάλο αριθμό γονιδίων. Παθογόνες παραλλαγές σε αυτά τα γονίδια καθώς και ανευπλοειδία, ελαττώματα στο μιτοχονδριακό γονιδίωμα και άλλοι γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες μπορεί να οδηγήσουν σε ανεξήγητη υπογονιμότητα, πρόωρη απώλεια εγκυμοσύνης και επαναλαμβανόμενες αποτυχίες των προγραμμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης, λόγω κακής ανταπόκρισης των ωοθηκών στη διέγερση, διακοπή

ωρίμανσης ωαρίων, κακής ποιότητας γαμετών, αποτυχία γονιμοποίησης ή πρώιμη εμβρυϊκή αναπτυξιακή διακοπή [44].

Άλλες κληρονομικές καταστάσεις παρουσιάζονται επίσης στην βιβλιογραφία και σχετίζονται με τα βιολογικά αίτια της υπογονιμότητας που αναλύθηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Η πιο κοινή αιτία ανεπάρκειας της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH) που ονομάζεται υποθαλαμικός υπογοναδισμός (YY), είναι η αποτυχία μετανάστευσης των εκκριτικών νευρώνων GnRH στον πρόσθιο εγκέφαλο, η οποία μπορεί επίσης να οδηγήσει σε οσφρητική διαταραχή (σύνδρομο Kallman). απουσία όσφρησης, η κατάσταση περιγράφεται ως νορμοσμικός YY. Η κληρονομικότητα είναι είτε είναι συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X (γονίδια KAL), είτε εμφανίζει αυτοσωματική επικρατούσα ή αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Η πάθηση συνήθως ανιχνεύεται στην εφηβεία με καθυστέρηση ή απουσία εφηβικής ανάπτυξης, με περισσότερα από 20 γονίδια να εμπλέκονται σε αυτήν την πάθηση μέχρι σήμερα.

Αλλά και ασθένειες όπως η κυστική ίνωση ή η θρομβοπενία οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων και έχουν κληρονομικό χαρακτήρα. Η κυστική ίνωση (KI), είναι μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη έκκριση βλέννας λόγω του ότι είναι ομόζυγος ή σύνθετος ετεροζυγώτης, για μία από τις 1.900 μεταλλάξεις στο διαμεμβρανικό γονίδιο ρυθμιστή της έκκρισης βλέννας, που περιορίζει την έκκριση χλωρίου και διττανθρακικών ιόντων. Εκτός από τα συσχετιζόμενα συμπτώματα της διαταραχής της ωορρηξίας που σχετίζονται με την κακή γενική υγεία και τα χαμηλά επίπεδα σωματικού λίπους, η KI σχετίζεται με τη γυναικεία υπογονιμότητα λόγω της άμεσης επίδρασης στα επιθηλιακά κύτταρα της αναπαραγωγικής οδού, αν και όχι άμεσα στη δράση των βλεφαρίδων [25].

Συμπερασματικά, η ωρίμανση των ωαρίων είναι μια καλά οργανωμένη σύνθετη διαδικασία που περιλαμβάνει μειωτική διαίρεση και ανασυνδυασμό των χρωμοσωμάτων και των γονιδίων που αυτά φέρουν, πυρηνική ωρίμανση και επιγενετική τροποποίηση. Κάθε στάδιο αυτής της διαδικασίας ρυθμίζεται από ένα μεγάλο δίκτυο γονιδίων. Οι παθογόνες παραλλαγές σε αυτά τα γονίδια μπορούν να οδηγήσουν σε υπογονιμότητα, αλλά και σε επαναλαμβανόμενες αποτυχίες των προγραμμάτων εξωσωματικής γονιμοποίησης, λόγω κακής απόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών, διακοπής της ωρίμανσης των ωαρίων, κακής ποιότητας γαμετών, αποτυχίας γονιμοποίησης ή πρώιμης διακοπής της εμβρυϊκής ανάπτυξης [44].

3.4.2 Επίκτητοι παράγοντες υπογονιμότητας

Για την επιτυχία της αναπαραγωγής, η φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών και της μήτρας είναι απαραίτητη τόσο στη φυσική όσο και στην εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Πρώτον, από μια υγιή ωοθήκη, τα ωάρια ωριμάζουν και ωοθυλακιοούνται με την κατάλληλη ποσότητα και ποιότητα. Στη συνέχεια, τα ωοκύτταρα γονιμοποιούνται με σπέρμα και τα γονιμοποιημένα ζυγωτά αναπτύσσονται σε σάλπιγγες ή υπό συνθήκες *in vitro* καλλιέργειας. Τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* ανεπτυγμένα έμβρυα θα πρέπει να εμφυτεύονται, που σημαίνει προσκόλληση στον ιστό της μήτρας και, τέλος, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να διατηρείται με μια δεκτική μήτρα. Αυτό το περίπλοκο δίκτυο μηχανισμών που παρεμβαίνουν σε κάθε στάδιο της αναπαραγωγικής διαδικασίας, όλα τα όργανα, αλλά και συνολικά ο οργανισμός της γυναίκας θα πρέπει να λειτουργεί ομαλά και σε πλήρη ισορροπία. Οποιοσδήποτε παράγοντας μπορεί να διαταράξει την ισορροπία αυτή μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας. Έτσι, στη βιβλιογραφία αναφέρονται τέτοιοι παράγοντες που επηρεάζουν την γονιμότητα σε γυναίκες που δεν αντιμετωπίζουν κάποιο γενική παθολογία.

Ο παράγοντας που αναφέρεται συχνότερα στην βιβλιογραφία ότι επηρεάζει την γονιμότητα, τόσο με φυσικό, όσο και με τεχνητό τρόπο, είναι η ηλικία της γυναίκας [10, 11, 14, 25, 28, 37, 42]. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η ποιότητα των ωαρίων επιδεινώνεται με την προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία, επιπλέον της αύξησης της διαταραχής της ωορρηξίας, της μείωσης της συχνότητας της ωορρηξίας, της διαταραχής της ωχρινικής φάσης και επίσης της πρόωρης πρόσληψης ωοθυλακίων, οδηγώντας σε μειωμένα ποσοστά σύλληψης. Η πρόσφατη τάση για καθυστέρηση της εγκυμοσύνης έχει αυξήσει τη συχνότητα της σχετιζόμενης με την ηλικία υπογονιμότητας, καθώς η γυναικεία αναπαραγωγική ικανότητα μειώνεται με τη γήρανση. Η τάση αυτή αποτυπώνεται και στην Ελλάδα, όπου εμφανίζεται ολοένα και μεγαλύτερο το ποσοστό των ζευγαριών που αποκτούν το πρώτο παιδί σε μεγαλύτερη ηλικία, παρότι δηλώνουν ότι θα ήθελαν να τεκνοποιήσουν νωρίτερα [48].

Ταυτόχρονα, η μειωμένη αντιοξειδωτική άμυνα προκαλεί απώλεια της φυσιολογικής λειτουργίας στις ωοθήκες και τη μήτρα λόγω οξειδωτικής βλάβης. Με τον τρόπο αυτό οδηγεί σε διάφορους μη φυσιολογικούς φαινοτύπους και δυσλειτουργίες στις ωοθήκες και τη μήτρα, γεγονός που αυξάνει τις αναπαραγωγικές διαταραχές που σχετίζονται με την ηλικία. Επιπλέον, η σχετιζόμενη με την ηλικία υπογονιμότητα μειώνει το ποσοστό επιτυχίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ειδικά της εξωσωματικής

γονιμοποίησης, που προκύπτει από αναπαραγωγικές διαταραχές όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ενδομητρίωση και άλλες παθήσεις της μήτρας [37].

Η πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ). Το ΣΠΩ περιγράφει μια κατάσταση όπου τουλάχιστον μία ωοθήκη έχει όγκο ωοθηκών μεγαλύτερο από 10 mL και σε τουλάχιστον μία ωοθήκη έχει περίπου δέκα μικρές κύστες, με διάμετρο που κυμαίνεται από 2 έως 9 mm. Συνήθως διαγιγνώσκεται μόνο όταν αναπτύσσονται τόσο σημαντικές επιπλοκές που μειώνουν την ποιότητα ζωής ενός ασθενούς (π.χ. τριχόπτωση, αλωπεκία, ακμή και προβλήματα που σχετίζονται με τη στειρότητα). Κατά την εμφάνισή του η έκκριση ανδρογόνων είναι μειωμένη και είναι επίσης δυνατή η αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης. Αυτή η απορρύθμιση οδηγεί σε διαταραχή της συντονισμένης έκκρισης της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης από τον υποθάλαμο, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε ανώμαλη έκκριση γοναδοτροπίνης. Υπάρχει επίσης μια σπάνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αναστολή ή ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους γνωστή ως πρωτοπαθή ωοθηκική ανεπάρκεια [39]. Τα προβλήματα που προκαλούνται από τις αλλαγές αυτές, περιλαμβάνουν διαταραχές της εμμήνου ρύσεως, δυσλειτουργίες της ωορρηξίας, στειρότητα, μεταβολικό σύνδρομο, σαρκοπενική παχυσαρκία, συναισθηματική δυσφορία και άλλα σωματικά προβλήματα [38].

Ο τρόπος ζωής ή η διατροφή, οι περιβαλλοντικοί ρύποι, η γενετική, η δυσβίωση του εντέρου, οι νευροενδοκρινικές αλλοιώσεις και η παχυσαρκία είναι μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που προδιαθέτουν τις γυναίκες σε ΣΠΩ. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην έξαρση του μεταβολικού συνδρόμου προκαλώντας υπερινσουλιναιμία, οξειδωτικό στρες, υπερανδρογένεση, διαταραχή της θυλακιογένεσης και ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους. Η δυσβίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου μπορεί να διαδραματίσει παθογόνο ρόλο στην ανάπτυξη του συνδρόμου. Η αποκατάσταση της μικροχλωρίδας του εντέρου με προβιοτικά, πρεβιοτικά ή μεταμόσχευση μικροχλωρίδας κοπράνων μπορεί να χρησιμεύσει ως ένας καινοτόμος, αποτελεσματικός και μη επεμβατικός τρόπος για την πρόληψη και τον μετριασμό του [39].

Η γονιμότητα επηρεάζεται επίσης από τις αυτοάνοσες ασθένειες που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας, την τοξικότητα των φαρμάκων που λαμβάνονται για την καταπολέμησή τους, ιδιαίτερα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και των γλυκοκορτικοειδών. Είναι ενδιαφέρον ότι η λοίμωξη από τον ιό HIV σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου της

υπόφυσης και λεμφώματος της υπόφυσης, που πιθανώς οδηγεί σε υποϋποφυσισμό, μία από τις συνέπειες του οποίου είναι η στειρότητα. Ο άξονας υπόφυσης-ωοθηκών μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Ο υποθυρεοειδισμός οδηγεί στην αναστολή του, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής, πρόωρων τοκετών, θνησιγένειας και ακόμη και στειρότητας [24].

Εκτός από τη γήρανση, μια σειρά από μη τροποποιήσιμους παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως το κάπνισμα, η αυξημένη κατανάλωση καφεΐνης και αλκοόλ, το άγχος, τα αγωνιστικά αθλήματα, η χρόνια έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρύπους και άλλες διατροφικές συνήθειες ασκούν αρνητικό αντίκτυπο στη γονιμότητα των γυναικών [32]. Ειδικότερα, η διατροφή, η παχυσαρκία, η άθληση, το κάπνισμα, άλλες καταχρήσεις, το άγχος και η εκδήλωση ασθενειών μπορούν να διαταράξουν την αναπαραγωγική ισορροπία και να οδηγήσουν ακόμα και σε μόνιμα προβλήματα υπογονιμότητας [4]. Η διατροφή έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη πολλαπλών καταστάσεων και ολόένα και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν μια αλληλοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και της γυναικείας γονιμότητας [33, 32]. Η ακατάλληλη κατανάλωση τροφής, που οδηγεί σε μη ισορροπημένη πρόσληψη θερμίδων, ευθύνεται για το μη φυσιολογικό σωματικό βάρος.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πώς ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) ως συσχετίζεται εκθετικά με τον κίνδυνο υπογονιμότητας. Τόσο οι ελλειποβαρείς (ΔΜΣ < 19 kg/m²) όσο και οι υπέρβαρες (ΔΜΣ 25–29,9 kg/m²) γυναίκες αντιμετωπίζουν παρόμοιο κίνδυνο υπογονιμότητας [11]. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είτε η κακή είτε η υπερβολική πρόσληψη μικρο και μακροθρεπτικών συστατικών όπως οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες, οι βιταμίνες και τα μέταλλα μεταβάλλουν το ενεργειακό ισοζύγιο, το οποίο σχετίζεται άμεσα με την αναπαραγωγική απόδοση. Η υπόθεση ότι μια κατάλληλη διατροφή βελτιώνει τη γονιμότητα υποστηρίζεται από μελέτες τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπους. Συγκεκριμένα, μεταβολικές διαταραχές, όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία και η υπερλιπιδαιμία, που συνήθως συνδέονται με τις υπερθερμιδικές δίαιτες, θεωρείται ότι επηρεάζουν τη γονιμότητα μιας γυναίκας είτε με άμεση βλάβη στην υγεία και τη διαφοροποίηση των ωαρίων είτε με έμμεση παρέμβαση στον άξονα υπόφυσης-υποθαλάμου, με αποτέλεσμα δυσλειτουργική ωογένεση [32].

Οι παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη που καθορίζει την επίμονη υπερινσουλιναιμία, η οποία μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεση του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών. Έτσι, η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από τις διατροφικές προσαρμογές είναι μια ελκυστική μη

φαρμακολογική θεραπεία για την πρόληψη της υπογονιμότητας και μια μεσογειακή διατροφή που στοχεύει στη διατήρηση της φυσιολογικής μάζας σώματος μπορεί να είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της υγείας και της φυσιολογίας των ωοθηκών. Επιπλέον, σε σχέση με το οξειδωτικό στρες ως συμπαράγοντα ελαττωματικής ωρίμανσης ωαρίων, η κατάλληλη πρόσληψη πρωτεϊνών, αντιοξειδωτικών και συμπληρωμάτων δοτών μεθυλίου (1-Carbon Cycle) μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα των τοξικών οξειδωτικών με αποτέλεσμα την προστασία της ωρίμανσης των ωαρίων [24].

Πολλές μελέτες διερεύνησαν επίσης, την επίδραση της διατροφικής πρόσληψης συγκεκριμένων μακροθρεπτικών συστατικών ή μικροθρεπτικών συστατικών (όπως πρωτεΐνες, λίπη, υδατάνθρακες, βιταμίνες και μέταλλα όπως βιταμίνη B12, βιταμίνη D, φυλλικά οξείδια ψευδάργυρος, ωμέγα-3) με κίνδυνο υπογονιμότητας. Αν και υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, η γυναίκα αναπαραγωγική υγεία, γενικά, φαίνεται να επωφελείται από τη σωστή ισορροπία πρωτεϊνών, υδατανθράκων, λιπιδίων, αντιοξειδωτικών και φυλλικού οξέος στην καθημερινή διατροφή. Ειδικότερα, η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων, λαχανικών, ψαριών (πλούσια σε ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs)), ελαιολάδου (πλούσιου σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA)) και η χαμηλή κατανάλωση trans-λιπαρών μπορεί να μην βελτιώνουν μόνο τη συνολική υγεία αλλά και ενισχύουν τη γονιμότητα [33]. Επιπλέον, επαρκής πρόσληψη αντιοξειδωτικών, φυλλικού οξέος, β-καροτίνης, βιταμίνης C, E, και ιδιαίτερα φυλλικού οξέος και χολίνης για την υποστήριξη του μεταβολισμού ενώσεων του ενός άνθρακα (1-C), συγκεκριμένα μιας σειράς διασυνδεδεμένων μεταβολικών οδών που περιλαμβάνουν τον κύκλο του φυλλικού οξέος, τη μεθειονίνη, την επαναθυλίωση και την διαθείωση, σχετίζονται βελτίωση του χρόνου επιτυχημένης εγκυμοσύνης [32].

Ένας άλλος παράγοντας που έχει να κάνει με τον σύγχρονο τρόπο ζωής είναι και η σωματική άθληση. Η αυξανόμενη δημοτικότητα της ψυχαγωγικής σωματικής άσκησης κατά τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε στην εμφάνιση επιπτώσεων της έντονης άσκησης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Γυναίκες που ακολουθούν έντονες αθλητικές δραστηριότητες, όπως παίκτριες τένις, γυμνάστριες αλλά και αθλήτριες ομαδικών αθλημάτων, εμφανίζουν υψηλά ποσοστά δυσλειτουργιών στην έμμηνο ρύση. Άλλες διαταραχές, όπως η αμηνόρροια, εντοπίζονται σε χορευτές μπαλέτου και σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων (60% έως 70%), ενώ οι κολυμβητές, οι δύτες και οι γυμναστές έχουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά (20%). Αυτές οι περιπτώσεις διαταραχών του εμμηνορροϊκού κύκλου είναι υψηλότερες από αυτές που διαπιστώθηκαν σε πληθυσμό γυναικών που δεν ασκείται.

Το φάσμα των ανωμαλιών στην κυκλικότητα της εμμήνου ρύσεως σε γυναίκες αθλήτριες, μπορεί να αντικατοπτρίζουν μια παθοφυσιολογική αλλαγή στη δραστηριότητα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), που συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου ενώ οι γυναίκες ασκούνται. Ο βαθμός στον οποίο επηρεάζεται ο νευροενδοκρινικός άξονας που διέπει την αναπαραγωγή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ένταση και τη διάρκεια της άσκησης και την κατάσταση της προπόνησης. Άλλοι καθοριστικοί παράγοντες μπορεί να είναι η ενεργειακή δαπάνη και η διαθεσιμότητα, τα θρεπτικά συστατικά και η ωριμότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών (HPO) κατά την έναρξη της αθλητικής δραστηριότητας. Συμπερασματικά, η σταδιακή διακοπή της αναπαραγωγικής λειτουργίας που παρατηρείται στις αθλήτριες μπορεί να ερμηνευθεί ως ένας προσαρμοστικός μηχανισμός ως απάντηση στη σωματική και ψυχολογική αντοχή κατά τη διάρκεια του αθλητισμού. Αυτός ο περιορισμός της αναπαραγωγικής ικανότητας που προκαλείται από τον αθλητισμό μπορεί να χρησιμεύσει ως προστασία (ενδογενής αντισύλληψη) για τη διατήρηση της υγείας της γυναίκας [26].

Τα τελευταία χρόνια μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον εμφανίζεται για τη συσχέτιση της μικροβιακής μικροχλωρίδας στο γενετικό σύστημα της γυναίκας και στην γονιμότητά της [17, 34, 49]. Το ανθρώπινο σώμα αποικίζεται από τρισεκατομμύρια μικρόβια, που επηρεάζονται από διάφορους παράγοντες, τόσο ενδογενείς, όπως ορμόνες και κιρκαδική ρύθμιση, όσο και εξωγενείς ως συνήθειες του τρόπου ζωής και διατροφή. Η αλλαγή τέτοιων παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε μικροβιακή δυσβίωση, ένα φαινόμενο το οποίο, με τη σειρά του, αντιπροσωπεύει παράγοντα κινδύνου σε πολλές διαφορετικές παθολογίες όπως ο καρκίνος, ο διαβήτης, τα αυτοάνοσα και καρδιαγγειακά νοσήματα και η στειρότητα [49].

Η δυσβίωση της γυναικείας μικροχλωρίδας (κολπικής, ενδομήτριας, στον πλακούντα) και η δυσβίωση της ανδρικής μικροχλωρίδας (σπερματικό υγρό) μπορούν να επηρεάσουν τη γονιμότητα, καθορίζοντας επιζήμια επίδραση σε διάφορες καταστάσεις, όπως πρόωρο τοκετό, νεογνικές ασθένειες και μακροσκοπικές παραμέτρους του σπέρματος. Επιπλέον, η απροστάτευτη σεξουαλική επαφή δημιουργεί μια βακτηριακή ανταλλαγή μεταξύ των συντρόφων και, επιπλέον, κάθε σύντροφος μπορεί να επηρεάσει τη σύνθεση μικροβίων των αναπαραγωγικών οδών του συντρόφου. Αυτή η περιεκτική επισκόπηση των επιπτώσεων της βακτηριακής δυσβίωσης και στα δύο φύλα και του τρόπου με τον οποίο οι σύντροφοι μπορεί να επηρεάσουν ο ένας τον άλλον θα επιτρέψει την καλύτερη εξατομίκευση της διαχείρισης της υπογονιμότητας [34].

Στη βιβλιογραφία επίσης φαίνεται ότι η σχέση της υπογονιμότητας με το ψυχολογικό στρες είναι πολύπλοκη. Από τη μία πλευρά, τα υπογόνιμα ζευγάρια υπόκεινται σε μεγαλύτερο άγχος και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ψυχολογικές διαταραχές σε σύγκριση με τα φυσιολογικά, υγιή ζευγάρια. Από την άλλη πλευρά, τα υψηλά επίπεδα ψυχολογικής δυσφορίας έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν τη στειρότητα. Επομένως, παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένο άγχος σε ζευγάρια που προσπαθούν να συλλάβουν, μπορεί να αποτελούν την αιτία της υπογονιμότητας και οι θεραπείες που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της ψυχολογικής δυσφορίας αναμένεται να οδηγήσουν στην αύξηση των πιθανοτήτων εγκυμοσύνης. Εκτός από τις ψυχολογικές παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν από την ίδια τη στειρότητα, μια σειρά από άλλες παρενέργειες μπορεί να προκληθούν από ορμόνες και φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπογονιμότητας. Επιπλέον, το πρόβλημα κατά τη διάρκεια της στύσης και της εκσπερμάτισης μπορεί να προκαλέσει ψυχολογική δυσφορία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υπογονιμότητα στους άνδρες [31].

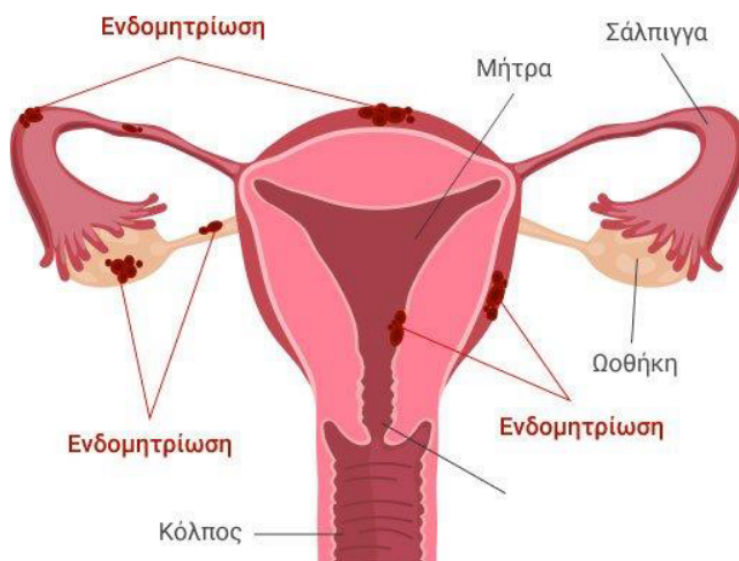
Ένας άλλος παράγοντας που μπορεί να καθορίσει την γονιμότητα μιας γυναίκας, είναι και τα ανατομικά χαρακτηριστικά του γεννητικού της συστήματος και οι αλλαγές που θα συμβούν σε αυτό κατά τη διάρκεια της ζωής της. Οι κύριες γυναικείες ανατομικές αιτίες υπογονιμότητας περιλαμβάνουν μεταμολυσματικές σαλπινγικές βλάβες, ενδομητρίωση και συγγενείς/επίκτητες ανωμαλίες της μήτρας. Συγγενείς (δίχωρη μήτρα) και επίκτητες (μυώματα και αδеноμύσεις) ασθένειες της μήτρας μπορεί να οδηγήσουν σε στειρότητα, απώλεια εγκυμοσύνης και άλλες μαιευτικές επιπλοκές [50]. Η φλεγμονώδης νόσος της πυέλου αντιπροσωπεύει την πιο κοινή αιτία βλάβης των σαλπίγγων. Η χειρουργική επέμβαση παραμένει μια σημαντική επιλογή για τη στειρότητα του σαλπινγικού παράγοντα, με αποτελέσματα όσον αφορά το αναπαραγωγικό αποτέλεσμα που συγκρίνονται ευνοϊκά με εκείνα της εξωσωματικής γονιμοποίησης [30].

Η ενδομητρίωση είναι μια κοινή γυναικολογική πάθηση που επηρεάζει γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η οποία μπορεί να προκαλέσει πόνο και στειρότητα. Η αιτία της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση παραμένει αδιευκρίνιστη, υποδηλώνοντας έναν πολυπαραγοντικό μηχανισμό που περιλαμβάνει ανοσολογικούς, γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Παρά τον υψηλό επιπολασμό της ενδομητρίωσης, οι ακριβείς μηχανισμοί παθογένειάς της είναι άγνωστοι. Οι επιπτώσεις της στην γονιμότητα και οι μαιευτικές επιπλοκές θα εξεταστούν στο επόμενο κεφάλαιο.

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗΣ

Η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια νευρο-φλεγμονώδη γυναικολογική πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική παρουσία ενδομήτριων αδένων και στρώματος έξω από τη μήτρα που συνοδεύεται από χρόνια φλεγμονή. Η ακριβής αιτία της δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνει έναν συνδυασμό γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Πιο συχνά επηρεάζει όργανα της πυελικής κοιλότητας: ωοθήκες, σάλπιγγες, ουροδόχο κύστη, έντερα ή περιτόναιο [51]. Σπάνια, εντοπίζεται σε άλλα όργανα εκτός του πυελικού διαφράγματος, του υπεζωκότα, του κοιλιακού τοιχώματος, του κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος [52]. Η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει διάφορα συμπτώματα, όπως πυελικό πόνο, έντονη εμμηνορροϊκή αιμορραγία και προβλήματα γονιμότητας [41].

Η ενδομητρίωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενεργών εστιών του ενδομητρίου (αδενικά κύτταρα και στρώμα) ή του ενδομήτριου ιστού που εμφανίζονται έξω από την κοιλότητα του, δηλαδή στο μυϊκό στρώμα της μήτρας, σε άλλα γεννητικά όργανα και περιβάλλοντα χώρο, ακόμη και σε μέρη μακριά από τα γεννητικά όργανα του σώματος. Οι ενδομήτριες εστίες έξω από την κοιλότητα της μήτρας μπορεί να εμφανιστούν, για παράδειγμα, στην περιτοναϊκή κοιλότητα, στις ωοθήκες, στην ουροδόχο κύστη ή στους ουρητήρες [53]. Το έκτοπο ενδομήτριο είναι λειτουργικά παρόμοιο με το ευτοπικό ενδομήτριο. Και οι δύο τύποι ενδομητρίου έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά και λειτουργίες, αν και το έκτοπο ενδομήτριο βρίσκεται εκτός της φυσιολογικής του θέσης μέσα στη μήτρα [54].



Εικόνα 4.1:

Περιπτώσεις αλλοιώσεων που χαρακτηρίζονται ως ενδομητρίωση.

Η ενδομητρίωση εντοπίζεται κυρίως σε κορίτσια και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ενώ ο ακριβής επιπολασμός της ενδομητρίωσης μπορεί να ποικίλλει μεταξύ των πληθυσμών, εκτιμάται ότι εμφανίζεται σε εκατομμύρια γυναίκες παγκοσμίως. Φαίνεται να επηρεάζει περίπου το 10-15% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και 35-50% των γυναικών με πυελικό πόνο ή/και υπογονιμότητα. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών με ενδομητρίωση που έγινε αντιληπτή μετά την εμμηνόπαυση, ενώ αναφέρονται και περιπτώσεις εμφάνισης σε έφηβες γυναίκες. Η συντριπτική πλειονότητα όμως των περιπτώσεων ενδομητρίωσης εμφανίζεται σε γυναίκες μεταξύ της εμμηναρχής και της εμμηνόπαυσης [53].

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, υπάρχει περίπου το 10% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία (190 εκατομμύρια) παγκοσμίως που έχουν διαγνωστεί με αυτή την πάθηση [51]. Η ηλικία αιχμής των ασθενών είναι στο χρονικό πλαίσιο μεταξύ 25 και 45 ετών. Βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η ενδομητρίωση εντοπίζεται στο 0,1-53% των γυναικών που χειρουργήθηκαν λαπαροσκοπικά ή με λαπαροτομία, εκ των οποίων το 12-32% είναι γυναίκες που κατέφυγαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση λόγω καθυστερήσεων ή πυελικού πόνου και το 10-60% των ασθενών που κατέφυγαν σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση λόγω κάποιας αναπηρίας [53].

Συνήθως χρειάζονται έως και 8 έως 10 χρόνια για να επιτευχθεί η διάγνωση αυτής της νόσου. Η διάγνωση της ενδομητρίωσης θεωρείται οριστική μόνο όταν επιβεβαιωθεί η παρουσία ενδομήτριου ιστού («βλάβες») έξω από τη μήτρα κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Οι βλάβες της ενδομητρίωσης μπορούν να βρεθούν σε ασυμπτωματικές γυναίκες και ανιχνεύονται σε έως και 50% των γυναικών που αναζητούν θεραπεία για υπογονιμότητα. Επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι οι γυναίκες με βλάβες ενδομητρίωσης διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών και του μαστού, μελάνωμα, άσθμα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και καρδιαγγειακές παθήσεις. Επομένως, η ενδομητρίωση φαίνεται να έχει έναν σημαντικό αντίκτυπο στην παγκόσμια οικονομία - κοστίζει στον κόσμο πάνω από 80 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως [52].

4.1 Ιστορική αναδρομή

Η ενδομητρίωση ως παθολογική κατάσταση περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Daniel Shroen το 1690 στο έργο του «Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri», ενώ τα συμπτώματά της παρουσιάστηκαν πολύ αργότερα από τον Arthur Duff το 1769. Όμως, προηγούμενες περιγραφές μπορούν να βρεθούν σε αιγυπτιακούς

πάπυρους από τον δέκατο έκτο αιώνα π.Χ. [53]. Οι πρώτες εμφανίσεις στη βιβλιογραφία σχετικά με την παθογένεια της ενδομητρίωσης εμφανίστηκαν στο δεύτερο μισό του δέκατου ένατου αιώνα. Αυτή η κατάσταση περιεγράφηκε από τον Karl von Rokitansky το 1860, ο οποίος την όρισε ως την παρουσία ενός ενεργού ενδομητρίου έξω από την κοιλότητα της μήτρας [55]. Το 1882, ο Von Recklinghausen πρότεινε το όνομα αδеноμύωμα και μέχρι το τέλος του δέκατου ένατου αιώνα, αρκετοί ακόμη συγγραφείς είχαν περιγράψει αυτή την ασθένεια [56]. Το 1908 εκδόθηκε μονογραφία του T.Σ. Cullen στην αδеноμύωση, στο οποίο για πρώτη φορά παρουσιάστηκαν τα δύο κύρια συμπτώματα της αδеноμύωσης: την παρατεταμένη εμμηνορροϊκή αιμορραγία και τον έντονο πόνο. Πίστευε ότι ο ενδομητρικός ιστός προερχόταν από τα υπολείμματα των πόρων του Müller [53]. Το 1870, ο Γερμανός ανατόμος, φυσιολόγος και παθολόγος Heinrich Wilhelm Waldeyer ήταν ο πρώτος που πρότεινε τη θεωρία της μεταπλασίας [56]. Ένας από τους εξέχοντες γιατρούς του δέκατου ένατου αιώνα, ο Iwanhofen το 1898 στην διατριβή του ανέφερε ότι ο ενδομήτριος ιστός προκύπτει από τη μεταπλασία του περιτοναϊκού επιθηλίου. Σύμφωνα με την έρευνα του Meyer από το 1903, η μεταπλασία θα προωθούσε την ένταξη του επιθηλίου στα τοιχώματα της μήτρας, υπό την επίδραση ορμονικών και φλεγμονωδών παραγόντων [53].

Μέχρι τη δεκαετία του 1920, η ενδομητρίωση θεωρούνταν μια ευεργετική υπερπλασία που εμφανιζόταν με διάφορες ονομασίες: κυσταδένωμα, κυστική ίνωση, αδеноμύωμα. Το 1927, ο J.A. Sampson ήταν ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο «ενδομητρίωση» στην ιατρική ονοματολογία. Σύμφωνα με τον ερευνητή, η αιτία της νόσου είναι η «αναδρομική έμμηνος ρύση» ή η ανάδρομη μεταφορά εμμηνορροϊκού αίματος με την επακόλουθη εμφύτευση απολεπισμένων κυττάρων του βλεννογόνου του ενδομητρίου εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας [56]. Από την πρώτη αυτή θεωρία του J.A. Sampson, καθώς περνούσαν τα χρόνια και συνεχίζονταν οι έρευνες, διαμορφώθηκαν νέες θεωρίες που επιχείρησαν να εξηγήσουν το φαινόμενο της ενδομητρίωσης. Παρά το πέρασμα μιας τόσο μεγάλης χρονικής περιόδου και πολλής επιστημονικής έρευνας, η θεωρία του Sampson εξακολουθεί να είναι κυρίαρχη μεταξύ άλλων υποθέσεων σχετικά με την αιτιολογία της. Δεν ήταν ακόμη δυνατό να εξηγηθεί πλήρως γιατί η ανάδρομη μεταφορά του αίματος της εμμήνου ρύσεως, η οποία συμβαίνει σχεδόν στο 90% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία, οδηγεί μόνο στην επιβίωση του ενδομητρικού ιστού έξω από την κοιλότητα της μήτρας σε μια μειοψηφία γυναικών [55]. Όλες οι θεωρίες ταξινομήθηκαν από τον K. Schweppe το 1984 σε τρεις κύριες ομάδες [53]:

- Πρώτη ομάδα—περιλαμβάνει θεωρίες μεταμόσχευσης ενδομητρίου με ανάδρομο εμμηνορροϊκό αίμα καθώς και μηχανική μεταμόσχευση (π.χ. κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης) και μεταφορά με λεμφικά και αιμοφόρα αγγεία.
- Δεύτερη ομάδα—αυτές είναι θεωρίες για την ανάπτυξη ενδομητρίωσης *in situ*. δηλαδή από τοπικό ιστό από υπολείμματα κυττάρων ή ιστών του εμβρύου ή του ουρογεννητικού συστήματος.
- Τρίτη ομάδα- περιλαμβάνει την επαγωγική θεωρία του Levander του 1941. Σύμφωνα με αυτήν, τα απολεπισμένα κύτταρα του ενδομητρίου εισέρχονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα και διεγείρουν το επιθήλιο του να μετατραπεί σε ενδομήτριο ιστό.

Αξίζει να τονιστεί ότι παρά την πολυετή έρευνα για την ενδομητρίωση που προσπάθησε να εξηγήσει την αιτιολογία και την παθογένειά της, εξακολουθεί να παραμένει μια αινιγματική ασθένεια [57, 52, 20, 55].

4.2 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ενδομητρίωση μπορεί να επηρεάσουν τη συνολική υγεία και την ψυχική και κοινωνική ευημερία μιας γυναίκας, καθώς προκαλεί σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Στο 66% των γυναικών με ενδομητρίωση, τα πρώτα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται πριν από την ηλικία των 20 ετών [41]. Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης περιλαμβάνουν: σταδιακά αυξανόμενο οξύ προεμμηνορροϊκό πόνο, πυελικό πόνο, πόνο στην ιερή περιοχή της σπονδυλικής στήλης, δυσμηνόρροια, επώδυνη ωορρηξία, πόνο κατά τη σεξουαλική επαφή, πόνο κατά την αφόδευση, πόνο κατά την ούρηση, πόνο που ακτινοβολεί στην πλάτη, άφθονη ακανόνιστη εμμηνορροια, αίμα στα κόπρανα, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, στειρότητα και χρόνια κόπωση. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να εμφανίσουν αχαρακτήριστα συνοδά συμπτώματα όπως υποπυρετικές καταστάσεις, ναυτία, ζάλη και πονοκεφάλους, συμπτώματα κατάθλιψης, άγχους, υπογλυκαιμία, αιμορραγία από το ορθό, αιματοουρία κατά την έμμηνο ρύση ή ευαισθησία σε λοιμώξεις και αλλεργίες [53]. Συνοπτικά παρουσιάζονται στην εικόνα 4.2.

Επιπλέον, η ασθένεια έχει σημαντικό αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής και την κοινωνική ευημερία των ασθενών, λόγω του πόνου και άλλων συμπτωμάτων, π.χ. κόπωσης, σοβαρής αιμορραγίας ή εναλλαγών της διάθεσης, οπότε οι γυναίκες πρέπει να παραλείψουν τις σπουδές ή την εργασία τους και μπορεί να τείνουν να αποφεύγουν το σεξ [52]. Ο πόνος που σχετίζεται με την ενδομητρίωση παίρνει τις περισσότερες φορές τη μορφή επώδυνης εμμήνου ρύσεως. Προηγείται της εμφάνισης αιμορραγίας. με την



Εικόνα 4.2: Σύνοψη των πιο κοινών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την ενδομητρίωση [52].

πάροδο του χρόνου εντείνεται και η εντόπισή του αφορά το κάτω μέρος της κοιλιάς και τις βαθύτερες περιοχές της λεκάνης. Ο πόνος μπορεί να εκπέμπεται στην ιερή περιοχή και μπορεί να επεκταθεί πέρα από την περίοδο αιμορραγίας ή ακόμα να είναι παρών καθ' όλη τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου [58].

Το εύρος των συμπτωμάτων (που μπορεί ή δεν μπορεί να εμφανιστεί σε όλους τους ασθενείς) συμβάλλει στην αναγνωρισμένη καθυστέρηση στη διάγνωση επειδή επικαλύπτονται με αυτές τις άλλες καταστάσεις [41]. Μερικές φορές η πολύ προχωρημένη ενδομητρίωση μπορεί να μην προκαλεί συμπτώματα και, παραδόξως, μικρές εστίες εντός του περιτόναιου μπορεί να προκαλέσουν μεγάλο πόνο. Οι ενδοπεριτοναϊκές συμφύσεις ή η υπερανάπτυξη των σαλπίγγων είναι οι πιο συχνές αιτίες του προβλήματος στη θεραπεία της ενδομητρίωσης. Μερικές φορές οι εστίες ενδομητρίωσης παράγουν αντισώματα στο ευτοπικό ενδομήτριο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κακή εμφύτευση εμβρύου ή αυθόρμητες αποβολές. Η αυξημένη και άφθονη έμμηνος ρύση είναι ένα από τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης, π.χ. στην αδενομύωση (τη λεγόμενη εσωτερική ενδομητρίωση) [53].

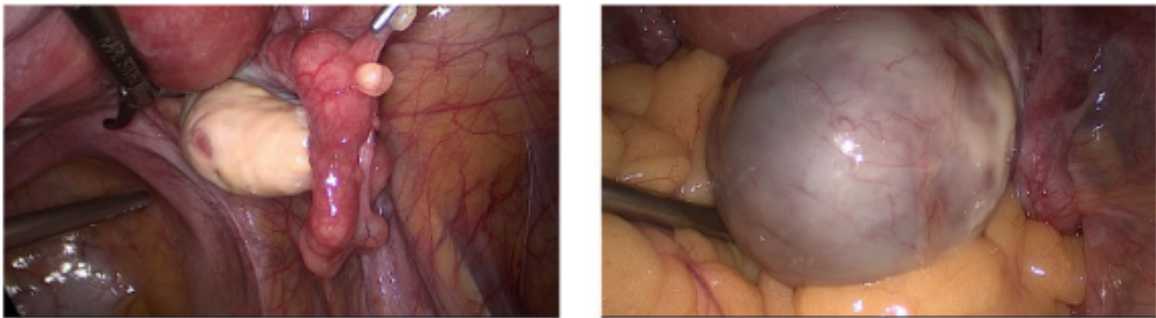
Η αδеноμύωση ορίζεται ως η εμφάνιση έκτοπων εστιών του ενδομητρίου έξω από την κοιλότητα της μήτρας. Η επίδρασή τους είναι πόνος στην κάτω κοιλιακή χώρα και μη φυσιολογική εμμηνορροϊκή αιμορραγία [58]. Λόγω της σημαντικής ομοιότητάς της με την ενδομητρίωση, η αδеноμύωση έχει μέχρι στιγμής ταξινομηθεί ως ενδομητρίωση των γεννητικών οργάνων, στην οποία οι ενδομήτριες εστίες βρίσκονται εντός της μυϊκής μεμβράνης της μήτρας. Τα τελευταία χρόνια, η ιδιαιτερότητα αυτής της ασθένειας έχει αποδειχθεί, υποδεικνύοντας διαφορές στη συμπτωματολογία, την παθογένεια και τη θεραπεία [52]. Ο χρόνος από την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου μέχρι τη διάγνωση είναι έως 8 έως 10 χρόνια. Το εύρος διάγνωσης της αδеноμύωσης κυμαίνεται μεταξύ 5% και 70% των ασθενών, ενώ είναι πιο συχνή σε πολύτοκες γυναίκες από ό,τι στις άτοκες γυναίκες. Η μέση ηλικία διάγνωσης της αδеноμύωσης είναι μεταξύ 40 και 50 ετών. Ωστόσο, αυτή η ασθένεια μπορεί να εμφανιστεί σε νεαρές γυναίκες καθώς και μετά την εμμηνόπαυση [59].

4.3 Κατηγοριοποίηση: τύποι και υποτύποι

Η κύρια ταξινόμηση της ενδομητρίωσης βασίζεται στον εντοπισμό και την ιστοπαθολογία της. Η ταξινόμηση της ενδομητρίωσης είναι ένα θέμα συνεχιζόμενης έρευνας και συζήτησης. Έχουν προταθεί αρκετά συστήματα ταξινόμησης, αλλά κανένα δεν έχει γίνει παγκοσμίως αποδεκτό ως το χρυσό πρότυπο [60]. Οι υπάρχουσες ταξινομήσεις βασίζονται στην εμφάνιση και τη σοβαρότητα των ορατών βλαβών, αλλά δεν προβλέπουν με ακρίβεια τη διάγνωση, την πρόγνωση της θεραπείας, την υποτροπή ή τη σχετική στειρότητα ή πόνο. Οι ταξινομήσεις διαφέρουν επίσης ως προς τη συμπερίληψη άλλων σχετικών καταστάσεων, όπως η αδеноμύωση και οι περιτοναϊκοί θύλακες. Ένα σύστημα ταξινόμησης θα πρέπει να βασίζεται σε αποδεικτικά στοιχεία, να είναι εύκολο στη χρήση και εφαρμόσιμο σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Θα πρέπει να εξετάζει διάφορες μορφές ενδομητρίωσης, χρώμα βλαβών, κλινική πορεία, αποτελέσματα ορμονικής εξέτασης, αναπαραγωγικά σχέδια και προηγούμενη ορμονική θεραπεία. Σε αυτό το πλαίσιο στη βιβλιογραφία μπορούν να εντοπιστούν τρεις κύριοι τύποι ενδομητρίωσης [41, 53, 61]:

➤ **Η ενδομητρίωση των ωοθηκών (OMA):** Η ενδομητρίωση των ωοθηκών είναι ένας τύπος ενδομητρίωσης που επηρεάζει ειδικά τις ωοθήκες και εντοπίζεται στο 2–10% των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία και στο 50% των γυναικών υποβάλλονται σε θεραπεία για υπογονιμότητα. Αποτελεί έναν από τους πιο συνηθισμένους εντοπισμούς αυτής της πάθησης. Αυτός ο τύπος ενδομητρίωσης μπορεί να εμφανιστεί σε δύο μορφές:

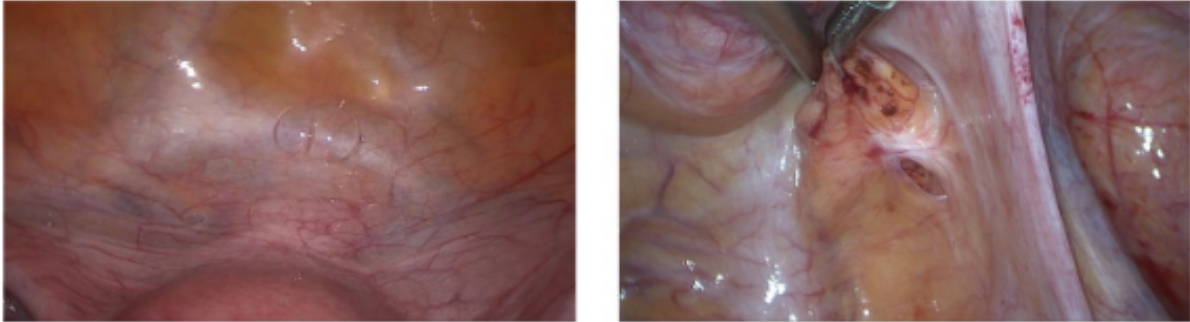
επιφανειακές αλλοιώσεις και κύστει των ωοθηκών. Οι επιφανειακές βλάβες είναι μικρά μπαλώματα ενδομητρικού ιστού που αναπτύσσονται στην επιφάνεια των ωοθηκών (εικόνα 4.3). Αυτές οι βλάβες μπορεί να προκαλέσουν πόνο και δυσφορία, ειδικά κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Οι κύστει των ωοθηκών, επίσης γνωστές ως «κύστει σοκολάτας», είναι μεγαλύτερες κύστει που καλύπτονται από ένα ενδομήτριο επιθήλιο που περιέχει παχύρρευστο, καφέ υγρό και σχηματίζονται όταν ο ενδομητρικός ιστός αναπτύσσεται μέσα στην ωοθήκη. Αυτές οι κύστει μπορεί να προκαλέσουν πιο έντονο πόνο και μπορεί να απαιτούν χειρουργική αφαίρεση. Η ενδομητρίωση των ωοθηκών μπορεί επίσης να οδηγήσει σε προβλήματα γονιμότητας, καθώς μπορεί να επηρεάσει την ωορρηξία και να βλάψει τις ωοθήκες και σχετίζεται με τον καρκίνο των ωοθηκών. Η θεραπεία για ενδομητρίωση των ωοθηκών μπορεί να περιλαμβάνει διαχείριση πόνου, ορμονική θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τους στόχους γονιμότητας του ασθενούς.



Εικόνα 4.3: Φυσιολογική ωοθήκη (αριστερά) και ωοθήκη με ενδομητρίωση [62].

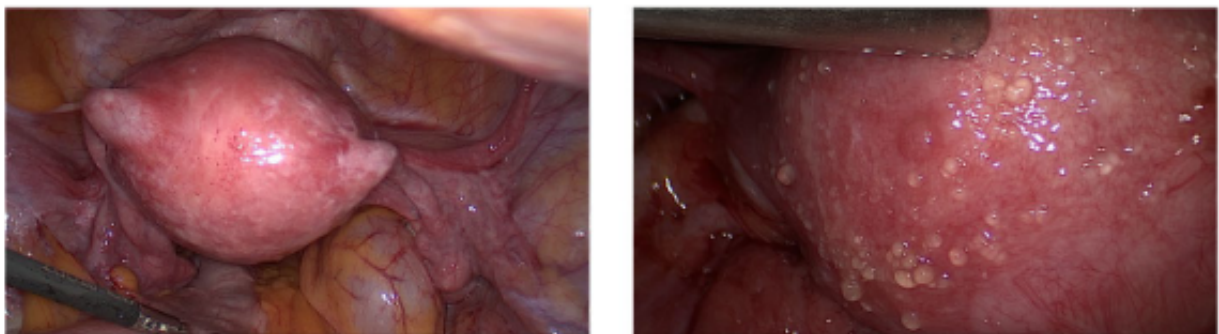
➤ **Περιτοναϊκή ενδομητρίωση:** Μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες μορφές μέσα στο περιτόναιο, το οποίο είναι η μεμβράνη που ευθυγραμμίζει την κοιλιακή κοιλότητα και καλύπτει τα όργανα μέσα σε αυτήν. Η περιτοναϊκή ενδομητρίωση μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή ενδοπεριτοναϊκής και υποπεριτοναϊκής. Εστίες ενδομητρίωσης εντός του περιτόναιου βρίσκονται στο 15-50% όλων των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με ενδομητρίωση. Οι μορφές που εμφανίζει περιλαμβάνουν λευκές επιδρομές στο περιτόναιο, οι οποίες είναι περιοχές φλεγμονής και ουλών που προκαλούνται από την παρουσία ενδομητρικού ιστού. Τα περιτοναϊκά ελαττώματα είναι περιοχές όπου το περιτόναιο έχει υποστεί βλάβη ή εξασθενεί, επιτρέποντας στον ενδομητρικό ιστό να αναπτυχθεί και να σχηματίσει εστίες. Κόκκινες, καφέ, μαύρο-μπλε και μαύρες εστίες είναι περιοχές ενδομητρικού ιστού που έχουν διαφορετικά χρώματα ανάλογα με την ποσότητα αίματος και άλλων ουσιών που περιέχουν. Τα άχρωμα φωτεινά κυστίδια είναι μικροί σάκοι γεμάτοι με υγρό που μπορούν να σχηματιστούν στο περιτόναιο και να

περιέχουν ιστό ενδομητρίου. Τα εστιακά διασταλμένα αιμοφόρα αγγεία και οι πετέχειες είναι περιοχές όπου τα αιμοφόρα αγγεία στο περιτόναιο έχουν διευρυνθεί ή εκραγεί, προκαλώντας μικρά σημεία αιμορραγίας (εικόνα 4.4). Αυτές οι μορφές ενδομητρίωσης στο περιτόναιο μπορούν να προκαλέσουν μια σειρά συμπτωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, της στειρότητας και άλλων επιπλοκών.



Εικόνα 4.4: Φυσιολογικό περιτόναιο (αριστερά) και περιτόναιο με ενδομητρίωση (δεξιά) [62].

➤ **Βαθιά διηθητική ενδομητρίωση (DIE):** Η βαθιά διηθητική ενδομητρίωση (DIE) είναι ένας τύπος ενδομητρίωσης που χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι οι ενδομητριοειδείς αλλαγές μπορούν να φτάσουν βαθιά στον εξωπεριτοναϊκό χώρο και να καταλάβουν διάφορα πυελικά όργανα όπως την ουροδόχο κύστη, τους ουρητήρες, το παχύ έντερο, τους ιερούς συνδέσμους της μήτρας ή τον κόλπο (εικόνα 4.5). Αυτός ο τύπος ενδομητρίωσης μπορεί να προκαλέσει έντονο πόνο και δυσφορία, καθώς και στειρότητα σε ορισμένες περιπτώσεις. Επίσης, μπορεί να εισβάλει στα σπλαχνικά όργανα σε βάθος 5 mm ή περισσότερο εντός ή εκτός της πυελικής κοιλότητας και να παραμορφώσει την τοπική ανατομία. Η διάγνωση της μπορεί να είναι δύσκολη, καθώς συχνά απαιτεί εξειδικευμένες τεχνικές απεικόνισης και χειρουργική εξερεύνηση. Οι επιλογές θεραπείας για το DIE μπορεί να περιλαμβάνουν ορμονικές θεραπείες, όπως χάπια ελέγχου των γεννήσεων ή αγωνιστές ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης



Εικόνα 4.5: Φυσιολογική μήτρα (αριστερά) και μήτρα με ενδομητρίωση (δεξιά) [62].

(GnRH), καθώς και χειρουργική εκτομή του προσβεβλημένου ιστού. Ωστόσο, η βέλτιστη διαχείριση της DIE παραμένει θέμα συζήτησης μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό των πιο αποτελεσματικών προσεγγίσεων.

Ενώ η πιο κοινή θέση για ενδομητρίωση είναι η περιοχή της πυέλου, μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άλλα μέρη του σώματος. Η ενδομητρίωση άλλων θέσεων μπορεί να περιλαμβάνει το έντερο, την ουροδόχο κύστη, τους πνεύμονες και ακόμη και το δέρμα. Τα συμπτώματα της ενδομητρίωσης σε αυτές τις άλλες θέσεις μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τη θέση και τη σοβαρότητα της πάθησης. Για παράδειγμα, η ενδομητρίωση στο έντερο μπορεί να προκαλέσει οδυνηρές κινήσεις του εντέρου, διάρροια και δυσκοιλιότητα, ενώ η ενδομητρίωση στους πνεύμονες μπορεί να προκαλέσει πόνο στο στήθος και δύσπνοια. Η θεραπεία για ενδομητρίωση άλλων θέσεων μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση για την απομάκρυνση του προσβεβλημένου ιστού, καθώς και φάρμακα για τη διαχείριση του πόνου και της φλεγμονής [53].

Προκειμένου να γίνει καλύτερη εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, έχουν προταθεί και διάφορες υποδιαιρέσεις των τύπων αυτών, όπως για παράδειγμα ανάλογα με τη θέση τους σε εσωτερική που επηρεάζει τον μυ της μήτρας και εξωτερική που εμφανίζεται εκτός του μυός της μήτρας. Με βάση την ιστολογική τους εξέταση μπορούν επίσης να διακριθούν διάφοροι υποτύποι, όπως ο βλεννογόνος τύπος που εμφανίζεται σε ενδομήτριες κύστες της ωοθήκης, ο περιτοναϊκός τύπος που επιδεικνύει πολυεστίαση και μορφολογική ποικιλομορφία και ο αδενικός τύπος που το κύριο στοιχείο του είναι ο ινώδης-μυϊκός ιστός και αφορά σε βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση. Μεταξύ των πολλών συστημάτων ταξινόμησης και ανάλογα με την έκταση και τη σοβαρότητα των βλαβών, η ταξινόμηση που αναπτύχθηκε από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM), με βάση τα αποτελέσματα της λαπαροσκόπησης ή της λαπαροτομίας, είναι το πιο κοινό σύστημα που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη [61, 53, 60].

Η Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής διακρίνει τέσσερα στάδια ενδομητρίωσης, όπου το στάδιο I και II είναι σχετικά ήπιοι τύποι και τα στάδια III και IV είναι προχωρημένη νόσος. Το στάδιο της ενδομητρίωσης προκύπτει από μια αθροιστική βαθμολογία. Το σταθμισμένο σύστημα τιμών βαθμολογήθηκε και αθροίστηκε σύμφωνα με το μέγεθος των ενδομητριοτικών βλαβών στις ωοθήκες, το περιτόναιο και τις σάλπιγγες και τη σοβαρότητα της προσκόλλησης σε καθεμία από τις προαναφερθείσες θέσεις. Το σύστημα σταδιοποίησης χωρίστηκε σε τέσσερα στάδια: I (1 έως 5 βαθμοί, ήπιο), II (6 έως 15 βαθμοί, μέτριο), III (16 έως 30 βαθμοί, σοβαρό) και IV

(31 έως 54 βαθμοί, εκτεταμένο). Ωστόσο, ορισμένοι επικριτές έχουν υποδείξει ένα πρόβλημα με αυτό το σύστημα ταξινόμησης, για παράδειγμα υπάρχει έλλειψη σχέσης μεταξύ του σταδίου της νόσου και των κλινικών συμπτωμάτων του πόνου και της υπογονιμότητας. Ως εκ τούτου, αυτό το σύστημα αναθεωρήθηκε αργότερα, ώστε να καθορίζεται η ταξινόμηση του κάθε σταδίου ως ελάχιστη, ήπια, μέτρια και σοβαρή και κάθε βαθμολογία επαναταξινομήθηκε από 1 έως 5, 6 έως 15, 16 έως 40 και περισσότερο από 40. Η σαλπγγική ενδομητρίωση παραλείφθηκε από την αναθεωρημένη ταξινόμηση και οι βλάβες της ενδομητρίωσης ταξινομήθηκαν ως επιφανειακές και βαθιές βλάβες. Το μέγεθος της εν τω βάθει ενδομητρίωσης των ωοθηκών >3 cm σημείωσε 20 βαθμούς και η πυκνή πρόσφυση των ωοθηκών και η πυκνή σαλπγγική απόφραξη προσαρμόστηκαν προς τα πάνω στους 16 βαθμούς. Επιπλέον, ένα μεμονωμένο εύρημα πλήρους αδιέξοδης εξάλειψης σημείωσε 40 βαθμούς και ταξινομήθηκε ως σοβαρή ασθένεια. Το 1996, αυτό το σύστημα βαθμολόγησης μετονομάστηκε σε αναθεωρημένη ταξινόμηση της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπαραγωγικής Ιατρικής (rASRM) [60].

Ο πιο σημαντικός στόχος της ταξινόμησης και του προσδιορισμού της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης είναι η πρόταση ενός αποτελεσματικού σχεδίου θεραπείας για αυτήν. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι για να αναπτυχθεί ένα αποτελεσματικό σχέδιο θεραπείας, είναι απαραίτητο να ταξινομηθεί με ακρίβεια η σοβαρότητα της νόσου, η οποία μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας την κλίμακα ENZIAN σε βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση. Η κλίμακα ENZIAN είναι μια περιγραφική κλίμακα που λαμβάνει υπόψη τόσο την ύπαρξη της βλάβης όσο και το βάθος της εισβολής. Αυτό σημαίνει ότι εξετάζει πόσο μακριά έχει αναπτυχθεί ο ενδομητρικός ιστός στον περιβάλλοντα ιστό. Η ταξινόμηση ENZIAN εκχωρεί επίσης τη θέση του ενδομητρικού ιστού σε ξεχωριστά ανατομικά διαμερίσματα. Αυτό βοηθά τους γιατρούς να κατανοήσουν την έκταση της νόσου και να σχεδιάσουν τη θεραπεία ανάλογα. Η ακριβής ταξινόμηση της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης είναι σημαντική επειδή μπορεί να βοηθήσει τους γιατρούς να επιλέξουν την καταλληλότερη επιλογή θεραπείας για κάθε ασθενή. Για παράδειγμα, ήπιες περιπτώσεις ενδομητρίωσης μπορεί να αντιμετωπιστούν με φάρμακα για τον πόνο, ενώ πιο σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να απαιτούν χειρουργική επέμβαση ή ορμονοθεραπεία [60, 53].

Στην ταξινόμηση ENZIAN, η θέση των εστιών εκχωρήθηκε σε ξεχωριστά ανατομικά διαμερίσματα.

- Διαμέρισμα Α—εστίες που βρίσκονται στον κόλπο και στο ορθοκολπικό διάφραγμα,

- Διαμέρισμα B—εστίες που βρίσκονται στους ιερούς συνδέσμους της μήτρας μέχρι τα τοιχώματα της πυέλου,

- Διαμέρισμα C—εστίες που βρίσκονται στο σιγμοειδές κόλον και στο ορθό.

Αυτή η ταξινόμηση περιγράφει επίσης τις εστίες του έκτοπου ενδομητρίου ανάλογα με τον τρόπο εμφάνισής τους ως:

FA-αδενομύωση,

FB-ενδομητρίωση της ουροδόχου κύστης,

FU - ενδομητρίωση του ουρητήρα,

FI - ενδομητρίωση του τοιχώματος του εντέρου πάνω από το σιγμοειδές κόλον,

FO—διήθηση άλλων ανατομικών δομών, π.χ., κοιλιακών περιβλημάτων.

Η ενδομητρίωση που εμφανίζεται έξω από τη λεκάνη είναι ένα σπάνιο φαινόμενο. Ωστόσο, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας παρέχουν πληροφορίες για αναπνευστική ενδομητρίωση ή περικαρδιακή ενδομητρίωση ή ενδομητρίωση σε ουλή μετά από χειρουργική επέμβαση με πρόσβαση λαπαροτομίας. Εκτός από την κλίμακα ENZIAN, υπάρχουν και άλλα συστήματα ταξινόμησης που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της ενδομητρίωσης. Κάθε σύστημα έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και αδυναμίες και οι γιατροί μπορούν να χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα ανάλογα με τις προτιμήσεις και την τεχνογνωσία τους.

4.4 Θεωρίες παθογένεσης

Αρκετές είναι οι θεωρίες που προσπαθούν να ερμηνεύσουν την παθογένεση της ενδομητρίωσης εδώ και εκατό περίπου χρόνια, οι οποίες σε συνδυασμό οδηγούν σε δύο κύριες παθοφυσιολογικές υποθέσεις. Η πρώτη υπόθεση εκτιμά μια ενδομήτρια προέλευση των εμφυτευμάτων ενδομητρίωσης και αποτελεί την πιο μακροχρόνια αποδεκτή ομάδα θεωριών. Η θεωρία της καλοήθους μεταπλασίας συνίσταται στην εξάπλωση των ενδομητρικών κυττάρων με λεμφικούς και αιματογενείς τρόπους. Διαφορετικές μικροαγγειακές μελέτες υποστηρίζουν αυτή την ιδέα καθώς και την ύπαρξη κάποιων σπάνιων εξωπυελικών εντοπισμών, όπως το οστό, ο εγκέφαλος ή ο πνεύμονας, που έχουν αποδειχθεί ιστολογικά. Η άλλη βασίζεται σε μια έκτοπη προέλευση των αλλοιώσεων, όπως η θεωρία της κολομικής μεταπλασίας, η θεωρία των εμβρυϊκών κυττάρων Müllerian και η θεωρία των βλαστοκυττάρων του μυελού των οστών αποτελούν μέρος της ομάδας των έκτοπων θεωριών. Αυτές οι διάφορες πιθανές εξηγήσεις της προέλευσης της ενδομητρίωσης βασίζονται στη μετατροπή ενός ιστού

διαφορετικού από τον ενδομητρικό ιστό σε ενδομητρικό υπό τη δράση ορισμένων άγνωστων ουσιών [63].

Ο εντοπισμός της ακριβούς παθογένεσης της ενδομητρίωσης έχει αποδειχθεί τόσο δύσκολος όσο και αμφιλεγόμενος για τους ειδικούς γυναικολογίας και αναπαραγωγής, ενδοκρινολόγους και ερευνητές. Η θεωρία της ανάδρομης εμμήνου ρύσεως του Sampson θεωρείται μία από τις βασικές υποθέσεις για την παθογένεση της ενδομητρίωσης [52]. Περιγράφει μια αντίστροφη ροή του εμμηνορροϊκού αίματος και των κυττάρων μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ξεκινώντας την προσκόλληση των κυττάρων της μήτρας σε απομακρυσμένα σημεία. Υπάρχει πληθώρα άρθρων που αναφέρουν πολυπαραγοντικές αιτίες για την έναρξη της ενδομητρίωσης, καθώς η παθογένεση αυτής της νόσου φαίνεται να περιλαμβάνει μια σειρά χαρακτηριστικών, όπως έκτοπο ενδομήτριο ιστό, αλλοιωμένη ανοσία, μη ισορροπημένο πολλαπλασιασμό και απόπτωση κυττάρων, ανώμαλη ενδοκρινική σηματοδότηση και γενετικούς παράγοντες [41]. Για το λόγο αυτό, απαιτείται μια πολύ ενδελεχής και ολοκληρωμένη κατανόηση για την ανίχνευση και τη διερεύνηση των φυσιολογικών, κυτταρολογικών και ανοσολογικών γεγονότων που λαμβάνουν χώρα στο μικροπεριβάλλον της μήτρας προκειμένου να χαρακτηριστεί η προέλευση και η εξέλιξη της νόσου.

Διάφοροι παθογόνοι μηχανισμοί έχουν προταθεί ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης και πολυάριθμες έρευνες έχουν διερευνήσει τα αίτια πίσω από την ανάπτυξή της. Αυτοί περιλαμβάνουν φυσικούς παράγοντες, όπως βλάβη ή ουλές του ιστού της μήτρας (που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή μετά τη χειρουργική επέμβαση), υπολείμματα κυττάρων από το αίμα της περιόδου, βλαστοκύτταρα, το μικροπεριβάλλον της μήτρας (που ευνοεί τη δημιουργία όγκου) και βιοχημικούς παράγοντες όπως οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, ορμόνες, γονίδια και πρωτεΐνες προαγωγής όγκου και αγγειογένεση [64, 65]. Σύμφωνα με τις διάφορες αναφορές που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα, αυτοί οι παράγοντες μόνοι ή σε συνδυασμό πιστεύεται ότι είναι αιτιολογικοί παράγοντες για την έναρξη της ενδομητρίωσης. Επιπλέον, από πολλούς ερευνητές μελετώνται παράγοντες κινδύνου και παράγοντες γενετικής προδιάθεσης [58, 54, 41, 63, 66, 53]. Οι κυριότερες από τις θεωρίες αυτές περιγράφονται στις επόμενες παραγράφους.

4.4.1 Η θεωρία της Ανάδρομης Εμμηνόρροιας

Η θεωρία για την ανάδρομη έμμηνο ρύση είναι γνωστή και ως θεωρία του Sampson, προς τιμήν του επιστήμονα που την περιέγραψε για πρώτη φορά το 1925 και αποτελεί τον πιο αποδεκτό μηχανισμό ανάπτυξης της ενδομητρίωσης [58, 54]. Η κύρια

ιδέα της θεωρίας αυτής είναι ότι το αίμα της εμμήνου ρύσεως που περιέχει ενδομήτρια κύτταρα, παροχετεύεται στη σάλπιγγα και την περιτοναϊκή κοιλότητα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και τελικά αναρροφώνται μέσω των ανοιχτών σαλπίγγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου μπορεί να συμβεί η εμφύτευσή τους. Μετά την εμφύτευση, η ανάπτυξη της βλάβης υποστηρίζεται από αγγειογένεση, πιθανότατα λόγω των ενεργοποιημένων περιτοναϊκών μακροφάγων, που παράγουν αγγειογενείς παράγοντες, π.χ. αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) [41, 63].

Το πρόβλημα αυτής της θεωρίας είναι ότι η ανάδρομη έμμηνο ρύση μπορεί να εξηγήσει την ωοθηκική και την επιφανειακή περιτοναϊκή ενδομητρίωση, αλλά όχι την βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση ή βλάβες έξω από την περιτοναϊκή κοιλότητα. Ωστόσο, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η παλινδρόμηση του εμμηνορροϊκού αίματος είναι φυσιολογική για τις γυναίκες με ανοιχτές σάλπιγγες και οι περισσότερες από αυτές (76-90%) εμφανίζουν ανάδρομη έμμηνο ρύση χωρίς περαιτέρω ανάπτυξη ενδομητρίωσης [53]. Οι περιπτώσεις, όπου αναπτύσσεται ενδομητρίωση σε γυναίκες που έχουν ανάδρομη έμμηνο ρύση, οδήγησε τους επιστήμονες να τη διερευνήσουν με επιδημιολογικές μελέτες σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου της ενδομητρίωσης, όπως για παράδειγμα με βραχυπρόθεσμο εμμηνορροϊκό κύκλο, μεγαλύτερης εμμηνορροϊκής ροής και απόφραξης εκροής της μήτρας. Οι μελέτες αυτές και σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα πειραμάτων με μπαμπούνους δείχνουν τη συσχέτιση μεταξύ της ανάδρομης εμμήνου ρύσεως και της ανάπτυξης ενδομητρίωσης, αλλά οι ερευνητές παραδέχονται ότι πιθανότατα αυτός δεν είναι ο μοναδικός παθογενετικός λόγος για την ασθένεια [41, 63].

4.4.2 Η θεωρία της Καλοήθους Μετάστασης

Δύο χρόνια αργότερα (1927), ο ίδιος επιστήμονας (Sampson) πρότεινε μια ακόμη θεωρία παθογενετικού μηχανισμού της ενδομητρίωσης: την θεωρία της καλοήθους μετάστασης. Αυτή υποθέτει ότι μια μικρή ποσότητα του ενδομητρικού ιστού μπορεί να διαδοθεί μέσω των λεμφαγγείων που παροχετεύουν τη μήτρα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Αυτή η θεωρία βασίζεται στο εύρημα ότι συνήθως εμφανίζεται ένας ενδομήτριος πολύποδας που προεξέχει στον αυλό ενός λεμφικού αγγείου [41]. Στα θετικά σημεία της θεωρίας αυτής είναι ότι μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση ενδομητρίωσης σε λεμφαδένες και απομακρυσμένες τοποθεσίες όπως οι πνεύμονες, επειδή τα λεμφικά τριχοειδή αγγεία βρίσκονται σχεδόν σε όλα τα όργανα. Σήμερα, υπάρχουν ορισμένες αναφορές για ενδομητρίωση των λεμφαδένων, που επιβεβαιώνονται με ιστοπαθολογική

εξέταση που δείχνει την παρουσία ενδομήτριων αδενικών και στρωματικών κυττάρων στους λεμφαδένες [61].

Η θεωρία αυτή ολοκληρώθηκε τα επόμενα χρόνια και ονομάστηκε θεωρία της λεμφικής και αγγειακής εξάπλωσης, η οποία προτείνει τη διάδοση των ενδομητρικών κυττάρων από λεμφικά ή αιματογενή αγγεία. Σε αυτό το μοντέλο, θα ήταν απαραίτητο να υποθέσουμε ότι το έμμηνο ενδομήτριο που περιέχει τόσο επιθηλιακά όσο και στρωματικά κύτταρα μπορεί να περάσει στην αγγειολεμφική κυκλοφορία χωρίς διακοπή και ότι μπορεί να υποβληθεί σε εξαγγείωση από τα αγγεία προκειμένου να εντοπιστεί εντός των μυϊκών στοιβάδων των οργάνων [63]. Ακόμα κι αν η παθολογία της βαθιά διηθητικής ενδομητρίωσης (DIE) είναι παρόμοια με τη μετάσταση καρκίνου, όλα αυτά είναι τυπικά χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων και μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την ιδέα ότι το έμμηνο ενδομήτριο που προκύπτει από καλοήγη μετάσταση είναι σε θέση να πραγματοποιήσει αυτές τις λειτουργίες που προσομοιάζουν με αυτές των καρκινικών κυττάρων [61].

4.4.3 Η θεωρία της Ανοσολογικής Απορρύθμισης

Η φλεγμονή, που προκαλείται από απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς που λαμβάνει μέρος σε ασθένειες όπου συμβαίνει πολλαπλασιασμός και διήθηση των κυττάρων [64]. Σε περίπτωση ενδομητρίωσης, οι προφλεγμονώδεις οδοί μπλοκάρουν τις λειτουργίες των αποπτωτικών μηχανισμών και τα δυνητικά επιβλαβή κύτταρα προσκολλώνται σε απομακρυσμένες θέσεις. Τα ανοσοκύτταρα που εμπλέκονται στο σχηματισμό και την περαιτέρω ανάπτυξη των ενδομητρικών βλαβών είναι τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα κύτταρα NK, τα δενδριτικά κύτταρα και τα T κύτταρα [41].

Στο περιβάλλον της μήτρας, η βασική λειτουργία των κυττάρων αυτών, ρυθμίζεται από σχετικές αυξήσεις στα επίπεδα των προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως οι προσταγλανδίνες, οι μεταλλοπρωτεϊνάσες, οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες. Οι προφλεγμονώδεις οδοί εμποδίζουν τις αποπτωτικές οδούς να καθαρίσουν και να ξεπλύνουν τα υπολείμματα από το σύστημα, έτσι αυτά τα ανεπιθύμητα κύτταρα στη συνέχεια προσκολλώνται σε απομακρυσμένες θέσεις. Βασικές οδοί που ρυθμίζουν την προσκόλληση, τον πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση δημιουργούν ένα ευνοϊκό περιβάλλον για τη δημιουργία όγκου ή βλαβών. Αυτά τα μόρια του ανοσοποιητικού όχι μόνο προάγουν τη διάδοση και την προσκόλληση, αλλά βοηθούν επίσης στην αποφυγή της ανοσοεπιτήρησης, η οποία είναι ένας από τους κύριους λόγους προσκόλλησης των

κυττάρων σε έκτοπες θέσεις. Διάφορα φλεγμονώδη μόρια είναι πράγματι υπεύθυνα τόσο για την έναρξη της ενδομητρίωσης όσο και για τα συναφή συμπτώματα, όπως πόνο και στειρότητα. Σημαντικά φλεγμονώδη μόρια που παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ενδομητρίωση περιγράφονται παρακάτω. [64]

Επιπλέον, τα μακροφάγα που έλκονται από την έκκριση αίμης δημιουργούν ένα παθολογικό περιβάλλον που μπορεί να ευνοεί όχι μόνο την ενδομητρίωση αλλά και προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες. Τα φαινόμενα του ανοσοποιητικού είναι σημαντικά για την εξήγηση του πιθανού παθολογικού μηχανισμού των εστιών της ενδομητρίωσης, καθώς οι μελέτες δείχνουν αλλοιωμένη χημική και κυτταρική ανοσία [53]. Η επίμονη διέγερση ανοσολογικών παραγόντων θα μπορούσε να προκαλέσει αυτοάνοσα νοσήματα. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη στατιστικά υψηλότερη εμφάνιση ορισμένων παθήσεων του ανοσοποιητικού μαζί με την ενδομητρίωση, για παράδειγμα, ρευματοειδή αρθρίτιδα ή υποθυρεοειδισμό. Αυτά είναι κοινά σε γυναίκες με ενδομητρίωση, αλλά η αιτιότητα δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί [58].

4.4.4 Η θεωρία της Μεταπλασίας του Mayer

Το 1924 ο Robert Meyer πρότεινε τη θεωρία της μεταπλασίας του επιθηλίου του σπλαχνικού κοιλώματος (Coelomic Metaplasia). Βασίζεται στο γεγονός ότι κατά την ανάπτυξη της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, το περιτόναιο της πυέλου, οι πόροι του Müller και το επιθήλιο των ωοθηκών, αναπτύσσονται από τα επιθηλιακά κύτταρα του σπλαχνικού κοιλώματος (Coelomic Wall) που είναι μεσοδερμικής προέλευσης [67]. Αυτή η θεωρία υποθέτει ότι η αρχική αυτή μεμβράνη υφίσταται μεταπλασία και σχηματίζει ενδομήτριο στρώμα και αδένες. Με τη θεωρία αυτή μπορούν να εξηγηθούν περιπτώσεις ενδομητρίωσης σε άνδρες, οι οποίοι έχουν λάβει υψηλές δόσεις οιστρογόνων για τη θεραπεία του καρκινώματος του προστάτη και ασθενείς με σύνδρομο Rokitansky-Kuster-Hauser που δεν έχουν λειτουργικό ενδομήτριο ιστό λόγω συγγενούς απλασίας της μήτρας και του άνω τμήματος του κόλπου. Και στις δύο αυτές κλινικές ομάδες, η ενδομητρίωση δεν μπορεί να εξηγηθεί από τις προηγούμενες θεωρίες λόγω έλλειψης ευτοπικού ενδομητρίου [64].

Η πιο κοινή μορφή ενδομητρίωσης, η οποία θα μπορούσε να εξηγηθεί με αυτή τη θεωρία είναι το ενδομητρίωμα των ωοθηκών. Το μεσοθήλιο, το οποίο προέρχεται από το επιθήλιο του σπλαχνικού κοιλώματος που καλύπτει την ωοθήκη, έχει μεγάλη μεταπλαστική δυνατότητα και μπορεί να εισχωρήσει στον φλοιό των ωοθηκών. Αυτά τα μεσοθηλιακά εγκλείσματα θα μπορούσαν να μετατραπούν σε ενδομητρίωση με

μεταπλασία [67]. Οι αυξητικοί παράγοντες, που επηρεάζουν αυτό το φαινόμενο, είναι ακόμη άγνωστοι. Η υπόθεση της ύπαρξης κυττάρων ικανών να διαφοροποιούνται στο ενδομήτριο και να είναι πρόδρομοι του μεσοδερμικού επιθηλίου της ωοθήκης και του πυελικού περιτοναίου, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη επίσης, για την εξήγηση της ύπαρξης ενδομητρίωσης σε διάφορες περιοχές του σώματος όπου υπάρχει μεσοθήλιο, π.χ. υπεζωκοτική κοιλότητα [53].

4.4.5 Η θεωρία της Εμβρυϊκής Ανάπτυξης

Η θεωρία της εμβρυϊκής ανάπτυξης έχει αρκετά κοινά σημεία με τη θεωρία της μεταπλασίας, καθώς υποστηρίζει ότι υπολείμματα εμβρυϊκών κυττάρων που προέρχονται από τους πόρους Wolffian ή Müllerian μπορεί να διαφοροποιηθούν σε ενδομητρωτικές βλάβες [41]. Στη θεωρία της μεταπλασίας, ο μετασχηματισμός συμβαίνει μόνο στα κύτταρα του μεσοθηλίου, ενώ δεν υπάρχει τέτοιος περιορισμός στη θεωρία της εμβρυϊκής ανάπτυξης. Σύμφωνα με την θεωρία αυτή, ορισμένες αλλαγές στην κυτταρική διαφοροποίηση ή μετατόπιση των πόρων του Müller κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης μπορούν να διατηρήσουν την εξάπλωση των εμβρυϊκών κυττάρων - αρχέγονων ενδομητριακών κυττάρων.

Οι αγωγοί Müllerian είναι ένα ζευγάρι εμβρυϊκών δομών που δημιουργούν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της μήτρας, των σαλπίγγων και του άνω κόλπου. Κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, οι αγωγοί Müllerian συνήθως συγχωνεύονται, για να σχηματίσουν τη μήτρα και άλλα αναπαραγωγικά όργανα. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι αγωγοί μπορεί να μην συγχωνεύονται σωστά ή μπορεί να υποστούν μη φυσιολογικές αλλαγές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στο σχηματισμό ενδομητρικού ιστού έξω από τη μήτρα [20]. Η θεωρία υποδηλώνει ότι αυτές οι αλλαγές μπορεί να εμφανιστούν νωρίς στην εμβρυϊκή ανάπτυξη και μπορεί να επηρεαστούν από γενετικούς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα αρχέγονα ενδομήτρια κύτταρα είναι η πρώτη μορφή ενδομητρικού ιστού, που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Αυτά τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιηθούν σε διαφορετικούς τύπους ενδομητρικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των αδενικών και στρωματικών κυττάρων.

Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, εάν αυτά τα αρχέγονα ενδομήτρια κύτταρα μετατοπιστούν κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσονται και να αναπτύσσονται έξω από τη μήτρα, οδηγώντας στο σχηματισμό ενδομητρωτικών βλαβών. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο αυτά τα κύτταρα

εξαπλώνονται και εμφυτεύονται σε άλλα μέρη του σώματος δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά πιστεύεται ότι περιλαμβάνει έναν συνδυασμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής, της ανοσολογικής δυσλειτουργίας και των ορμονικών αλλαγών [41].

Γενικά, αυτά τα κύτταρα βρίσκονται στο οπίσθιο πυελικό έδαφος και παραμένουν ανενεργά μέχρι την εφηβεία και στη συνέχεια η διαδικασία σχηματισμού ενδομητριοτικών βλαβών ξεκινά με διέγερση οιστρογόνων. Μελέτες που βασίστηκαν σε αυτοψία θηλυκών εμβρύων, διαπίστωσαν την παρουσία έκτοπου ενδομητρίου στις δομές του οπίσθιου πυελικού εδάφους: στη θήκη Douglas, στο ορθοκολπικό διάφραγμα, στον ορθοκολπικό σωλήνα και στο οπίσθιο τοίχωμα της μήτρας. Αυτά τα μέρη είναι αρκετά κοινά για διαγνωσμένες περιπτώσεις ενδομητρίωσης. Αυτή η θεωρία είναι κατάλληλη όχι μόνο για περιπτώσεις ενδομητρίωσης στις γυναίκες, αλλά και στους άνδρες, καθώς οι αγωγοί του Wolffian περιέχουν και αυτοί εμβρυικά κύτταρα [68].

4.4.6 Η θεωρία της Πρόσληψης Βλαστοκυττάρων Ενδομητρίου

Τα βλαστοκύτταρα αντιπροσωπεύουν ένα μικρό κλάσμα πολυδύναμων αδιαφοροποίητων κυττάρων με υψηλό αναδιπλασιαστικό δυναμικό, με απεριόριστη ικανότητα ανανέωσης και ικανότητα παραγωγής πιο διαφοροποιημένων θυγατρικών κυττάρων [68]. Πολλές μελέτες έχουν στοχεύσει την επίδραση των βλαστοκυττάρων στην ενδομητρίωση τα τελευταία χρόνια. Δείχνουν ότι υπάρχουν αρκετοί πληθυσμοί σωματικών βλαστοκυττάρων στο ενδομήτριο, συμπεριλαμβανομένων των επιθηλιακών, μεσεγχυματικών και μικτών πλευρικών πληθυσμών [41]. Οι κύριες λειτουργίες αυτών των κυττάρων είναι η αναδιαμόρφωση, η αναγέννηση και η ομοιόσταση του ιστού. Τα επιθηλιακά βλαστοκύτταρα βρίσκονται στη βασική στιβάδα και είναι υπεύθυνα για την αναγέννηση της λειτουργικής στιβάδας κατά τη διάρκεια της πολλαπλασιαστικής φάσης, αλλά τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα εντοπίζονται στην περιαγγειακή περιοχή της βασικής και λειτουργικής στιβάδας και είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία λειτουργικού στρώματος [69].

Η μετανάστευση των ενδομητριοτικών βλαστοκυττάρων δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί λεπτομερώς. Στην βιβλιογραφία διατυπώνονται διάφορες υποθέσεις που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τον μηχανισμό. Πρώτον, η ανίχνευση των βλαστοκυττάρων του ενδομητρίου στο αίμα της περιόδου, δείχνει ότι το αίμα που περιέχει βλαστοκύτταρα μπορεί να φτάσει στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των σαλπίγγων ασθενών, όπως θεωρεί η θεωρία της ανάδρομης εμμήνου ρύσεως του Sampson [68]. Ο δεύτερος

θεωρητικός μηχανισμός της μετανάστευσης των βλαστοκυττάρων στις έκτοπες θέσεις είναι η ανώμαλη κυτταρική μετανάστευση κατά την οργανογένεση της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, η οποία σχετίζεται με ανώμαλη έκφραση ορισμένων γονιδίων [41]. Ο τελευταίος μηχανισμός είναι η ικανότητα των βλαστοκυττάρων ενδομητρικής προέλευσης να εισέρχονται παθητικά στον αγγειολεμφικό χώρο κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως και να κινούνται γύρω από την κυκλοφορία [69].

Μετά τη φάση της μετανάστευσης, τα βλαστοκύτταρα προσκολλώνται και αρχίζουν να σχηματίζουν ενδομήτρια αλλοίωση. Η δυναμική των βλαστοκυττάρων για τον σχηματισμό βλαβών έχει αποδειχθεί σε πειράματα με ανοσοκατεσταλμένους ποντικούς, όταν εμφυτεύθηκαν κύτταρα ενδομητρίου κάτω από την νεφρική κάψουλα οδηγώντας σε ενδομητρίωση [41]. Αυτή η θεωρία έχει πολλά πλεονεκτήματα, καθώς μπορεί να εξηγήσει την παθογένεση και των τριών τύπων της ενδομητρίωσης, αλλά και τον έκτοπο εντοπισμό της έξω από την κοιλιακή κοιλότητα.

Μια παραλλαγή της θεωρίας στρατολόγησης βλαστοκυττάρων βασίζεται σε μια άλλη πηγή βλαστοκυττάρων - τον μυελό των οστών. Αυτά τα κύτταρα είναι σε θέση να ενσωματωθούν στο ενδομήτριο για να αναγεννήσουν τον ιστό. Αρκετοί πληθυσμοί κυττάρων συμμετέχουν στην αναγέννηση του ενδομητρίου όπως τα μεσεγγυματικά, τα αιμοποιητικά και τα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα [69]. Η σύλληψη της θεωρίας είναι η εξής: τα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών, τα οποία κυκλοφορούν μέσω των αιμοφόρων αγγείων, εγκαθίστανται σε μαλακούς ιστούς αντί να πηγαίνουν στο ενδομήτριο, ενώ μειωμένος αριθμός κυττάρων στρατολογείται στο ευτοπικό ενδομήτριο [68, 69]. Πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι ένας μηχανισμός που περιλαμβάνει τον υποδοχέα της χημειοκίνης CXCL12 και το υπόστρωμά του CXCR4, εμπλέκεται στη στρατολόγηση βλαστοκυττάρων που προέρχονται από μυελό των οστών, επομένως η δυσλειτουργία αυτού του άξονα μπορεί να προκαλέσει την εσφαλμένη τοποθέτηση των βλαστοκυττάρων [69]. Το πλεονέκτημα της θεωρίας βλαστοκυττάρων που προέρχεται από το μυελό των οστών είναι η ικανότητά της να εξηγεί την εξωπυελική ενδομητρίωση, καθώς και τις σπάνιες περιπτώσεις ενδομητρίωσης στους άντρες, χωρίς την έννοια της «καλοήθους μετάστασης».

4.4.7 Η θεωρία της Ορμονικής Ανισορροπίας

Στο υγιές ενδομήτριο, η σηματοδότηση της προγεστερόνης και των οιστρογόνων είναι αυστηρά συντονισμένη και εξαρτάται από τη φάση του εμμηνορροϊκού κύκλου. Αυτό είναι σημαντικό για τη διατήρηση ενός φυσιολογικού εμμηνορροϊκού κύκλου, την

εμφύτευση εμβρύου και την ανάπτυξη της εγκυμοσύνης [42]. Τα οιστρογόνα επάγουν τον πολλαπλασιασμό του επιθηλίου για να χτίσει το πάχος του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια της πολλαπλασιαστικής φάσης του εμμηνορροϊκού κύκλου, ενώ η προγεστερόνη αναστέλλει τη δράση των οιστρογόνων και επιτρέπει στα στρωματικά κύτταρα να ξεκινήσουν την αποκέντρωση κατά τη φάση της έκκρισης. Η απορρύθμιση αυτών των δύο ορμονών αντίστασης στην κυριαρχία της προγεστερόνης και των οιστρογόνων οδηγεί δυνητικά σε ασθένειες της μήτρας όπως η ενδομητρίωση [70]. Σε ασθενείς με ενδομητρίωση, η φλεγμονή, η ανοσολογική απόκριση, η αγγειογένεση και η απόπτωση μεταβάλλονται. Αυτές οι διαταραχές προκαλούνται κυρίως από αλλαγές στη περιβαλλοντική ισορροπία μεταξύ οιστρογόνων και προγεστερόνης. Συγκεκριμένα, τα μελλοντικά ενδομητρωτικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων και προσταγλανδινών και αναπτύσσουν αντίσταση στην προγεστερόνη [63].

Για να δημιουργηθεί μια σύνδεση μεταξύ της ενδομητρίωσης και της δράσης των στεροειδών ορμονών, έχουν πραγματοποιηθεί πολλές ερευνητικές προσπάθειες που εξετάζουν την επίδραση των ενδοκρινών ορμονών των ωοθηκών κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, στη λειτουργία των κυττάρων, διερευνούν στοιχεία για τον τοπικό μεταβολισμό των ορμονών εντός των βλαβών και τα ειδικά κυτταρικά πρότυπα έκφρασης των υποδοχέων των στεροειδών [52]. Αυτές οι μελέτες παρατήρησης έχουν συμπληρωθεί με μελέτες που χρησιμοποιούν κύτταρα/κυτταρικές σειρές και ζωικά μοντέλα για την αξιολόγηση της επίδρασης των στεροειδών ορμονών στην έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, τη νευρογένεση και τις φλεγμονώδεις οδούς που έχουν βελτιώσει την κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία της ενδομητρίωσης [70].

Η ενδομητρίωση συχνά ονομάζεται ασθένεια «εξαρτώμενη από οιστρογόνα». Ο λόγος για αυτή τη δήλωση είναι ότι η απλή ενδομητρίωση επηρεάζει κυρίως γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά εμφανίζεται επίσης σε γυναίκες σε μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία, εάν η γυναίκα έχει υψηλά επίπεδα οιστρογόνων ή υποβάλλεται σε θεραπεία υποκατάστασης οιστρογόνων [64]. Οι κύριες λειτουργίες των οιστρογόνων σε υγιές ενδομήτριο περιλαμβάνουν τη διέγερση του επιθηλιακού πολλαπλασιασμού και την επαγωγή του ανασταλτικού παράγοντα λευχαιμίας (LIF), μιας κυτοκίνης της οικογένειας της IL-6, η οποία είναι σημαντική για την επιτυχή εμφύτευση εμβρύου και την αποκέντρωση του ενδομητρίου [70]. Αντίθετα, στην περίπτωση της ενδομητρίωσης, η δράση της αρωματάσης ανιχνεύεται σε υψηλό επίπεδο στο ενδομήτριο καθώς και στον έκτοπο ενδομητρωτικό ιστό. Επιπλέον, τα κύτταρα σε ενδομητρωτικές βλάβες

εκφράζουν όλα τα γονίδια της στεροειδογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της αρωματάσης, και παράγουν τη δική τους πηγή οιστραδιόλης από τη χοληστερόλη. Επιπλέον, αυτή η υψηλή συγκέντρωση οιστραδιόλης σε αυτούς τους ιστούς διατηρείται λόγω της μείωσης του καταβολισμού της ως αποτέλεσμα της ανεπαρκούς δραστηριότητας του ενζύμου που καταλύει την μετατροπή της λιγότερο ενεργής οιστρόνης σε οιστραδιόλη (17 SD2) [63, 67].

Σε γυναίκες με ενδομητρίωση, το υψηλό επίπεδο οιστραδιόλης που προάγει την ενδομητρίωση οφείλεται επίσης στην εξωγενή συμβολή, όπως αποδεικνύεται από την υψηλή έκκριση οιστρογόνων που βρίσκεται στις ωοθήκες, το δέρμα και τον λιπώδη ιστό. Η οιστραδιόλη που εκκρίνεται από τις ωοθήκες φτάνει στον ενδομητριωτικό ιστό μέσω του αίματος. Αυτό το φαινόμενο παρατηρείται κυρίως κατά τη φάση της ωορρηξίας (η ρήξη των ωοθυλακίων προκαλεί την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων οιστραδιόλης). Στον λιπώδη ιστό και στο δέρμα, η παρουσία της αρωματάσης επιτρέπει τη μετατροπή της κυκλοφορούσας ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη, η οποία μπορεί να μετατραπεί σε οιστραδιόλη στους ίδιους αυτούς ιστούς και στη συνέχεια να φτάσει στα εμφυτεύματα ενδομητρίωσης μέσω του αίματος [70, 63].

Η έκφραση του υποδοχέα προγεστερόνης (PGR) επάγεται από τη δράση των οιστρογόνων μέσω του υποδοχέα τους (ER). Το PGR έχει δύο ισομορφές: PR-A και PR-B, η έκφραση των οποίων αυξάνεται κατά τη διάρκεια της πολλαπλασιαστικής φάσης και μειώνεται μετά την ωορρηξία. Η έκφραση του PGR αναστέλλει την έκφραση ER, δημιουργώντας ένα σύστημα ανάδρασης [42]. Στην ενδομητρίωση, ως αποτέλεσμα της χαμηλής αναλογίας μεταξύ των δύο υποτύπων των υποδοχέων των οιστρογόνων και των υψηλών επιπέδων συγκέντρωσης οιστρογόνων, αναπτύσσεται αντίσταση στην προγεστερόνη: η μορφή του PR-B είναι μη ανιχνεύσιμη και τα επίπεδα PR-A είναι σημαντικά χαμηλότερα από ό,τι στο ενδομήτριο των υγιών ατόμων. Η αντίσταση στην προγεστερόνη εκδηλώνεται ως μειωμένη ανταπόκριση στην προγεστερόνη των στρωματικών κυττάρων του ενδομητρίου [41].

Επιπλέον, η μετάλλαξη του PGR προκαλεί στειρότητα σε ποντίκια λόγω μειωμένης ή απουσίας ωορρηξίας, υπερπλασίας της μήτρας, έλλειψης αποκέντρωσης του ενδομητρίου και περιορισμένης ανάπτυξης μαστικού αδένα. Επομένως, για να αντισταθμιστεί η έλλειψη προγεστερόνης, η θεραπεία με προγεστερόνη είναι μία από τις επιλογές ορμονικής θεραπείας για την ενδομητρίωση. Αυτή η θεραπεία μειώνει τον πυελικό πόνο που σχετίζεται με την ενδομητρίωση και εξαλείφει τις λαπαροσκοπικά ορατές βλάβες του ενδομητρίου [69].

4.4.8 Γενετικοί, επιγενετικοί παράγοντες και αλλαγές στο *microRNA*

Το πιο συναρπαστικό μοριακό γενετικό εύρημα τα τελευταία χρόνια είναι ότι οι σωματικές μεταλλάξεις των γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο απαντώνται συνήθως σε διαφορετικούς τύπους ενδομητρίωσης, όπως σε περιπτώσεις βαθιάς διθητικής ενδομητρίωσης (DIE), ενδομητριοτικών κύστεων και ιατρογενούς ενδομητρίωσης. Αυτό είναι εκπληκτικό δεδομένου ότι ο ενδομητριοτικός ιστός φαίνεται φυσιολογικός και ιστοπαθολογικά δε διακρίνεται από το ευτοπικό ενδομήτριο. Επιπλέον, σε αντίθεση με τα καρκινικά κύτταρα, τα ενδομητριοτικά κύτταρα έχουν περιορισμένη μόνο πολλαπλασιαστική δραστηριότητα γενικά [63]. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το 83% των καλοθών βλαβών DIE περιείχαν σωματικές μεταλλάξεις και το 26% περιείχε μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με την καρκινογένεση, οι οποίες περιορίζονταν όλες στο επιθήλιο. Αυτά τα γνωστά γονίδια μεταλλάσσονται επίσης συχνά σε καρκινώματα ενδομητριοειδούς προέλευσης της μήτρας και σε καρκίνους ωοθηκών που σχετίζονται με την ενδομητρίωση. Αυτή η απροσδόκητη παρατήρηση προκαλεί νέους δρόμους έρευνας στην παθογένεση της ενδομητρίωσης και μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ενός βιολογικά ενημερωμένου σχήματος ταξινόμησης που βελτιώνει τελικά την πρόγνωση και την εξατομικευμένη θεραπεία [69].

Είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν οι μεταλλάξεις αυτές που σχετίζονται με τον καρκίνο είναι βιολογικά σημαντικές για την ανάπτυξη της ενδομητρίωσης. Η απάντηση σε αυτό συγχέεται από πρόσφατα δεδομένα αλληλούχισης που δείχνουν ότι ορισμένοι φυσιολογικοί ενδομήτριοι αδένες φιλοξενούν σωματικές μεταλλάξεις σε γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο, όπως για παράδειγμα το ογκογονίδιο KRAS [41]. Έτσι, αν και αυτές οι μεταλλάξεις μπορεί να συμβούν σε γονίδια που οδηγούν σε καρκίνο, στην περίπτωση της ενδομητρίωσης μπορούν να χρησιμεύσουν ως δείκτες αύξησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, που είναι χρήσιμοι για τη συσχέτιση της ενδομητρίωσης με μεταλλαγμένα βλαστοκύτταρα στο ενδομήτριο [69].

Σε γενικές γραμμές, η καρκινογένεση απαιτεί πολλαπλές (τουλάχιστον τρεις) μεταλλάξεις-οδηγούς καρκίνου. Μεταξύ όλων των περιπτώσεων που έχουν εξεταστεί μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί περισσότερες από μία μετάλλαξη ενός γονιδίου οδηγού καρκίνου στην ενδομητρίωση. Έτσι, ο κανόνας των τριών μεταλλάξεων δεν πληρούται και η μοναδική μετάλλαξη στα γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο ανά βλάβη είναι ανεπαρκής για την ανάπτυξη καρκίνου [52]. Για να προσδιοριστεί εάν οι μεταλλάξεις σε ογκογονίδια που παρατηρούνται σε βλάβες DIE σχετίζονται με αυξημένο

πολλαπλασιασμό, πραγματοποιήθηκαν μια σειρά από ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις σε κύτταρα από ιστούς με αλλοιώσεις DIE με ή χωρίς μεταλλάξεις KRAS. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έδειξαν ότι ο κακοήθης μετασχηματισμός της ενδομητρίωσης σε καρκίνωμα είναι εξαιρετικά σπάνιος, αν και οι μεγάλες ενδομητριοτικές κύστες των ωοθηκών μπορεί να ενέχουν αυξημένο, αν και μέτριο, κίνδυνο λόγω του μεγάλου αριθμού των συστατικών τους επιθηλιακών κυττάρων (περίπου 1 εκατομμύριο φορές περισσότερο από διακριτές αλλοιώσεις DIE). Ωστόσο, οι σωματικές μεταλλάξεις ενός συγκεκριμένου γονιδίου που σχετίζεται με τον καρκίνο μπορεί να συμβάλλουν σε φαινότυπους της νόσου εκτός από την καρκινογένεση [69].

Παρά το γεγονός ότι η ενδομητρίωση ταξινομείται ως καλοήθης νόσος, εξακολουθεί να έχει τη δυνατότητα να μετατραπεί σε κακοήθεια, έστω με μικρή πιθανότητα. Αυτός ο μετασχηματισμός είναι μάλλον σπάνιος—αναπτύσσεται στο 1% όλων των ασθενών με ενδομητρίωση. Ο κακοήθης μετασχηματισμός που σχετίζεται με την ενδομητρίωση επηρεάζει συχνότερα τις ωοθήκες και οι πιο συνηθισμένοι τύποι κακοήθειας των ωοθηκών είναι το ενδομητριοειδές καρκίνωμα των ωοθηκών και το καρκίνωμα των διαυγών κυττάρων των ωοθηκών, που εντοπίζονται στο 76% όλων των περιπτώσεων [71]. Πρόσφατα, αρκετές καρκινογενετικές οδοί έχουν αναφερθεί για κακοήγη μετασχηματισμό που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Υποτίθεται ότι η ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση, η διήθηση των γύρω ιστών, η νεοαγγειογένεση και η διαφυγή της απόπτωσης μπορεί να προκληθούν από την απομεθυλίωση των ογκογονιδίων και την υπερμεθυλίωση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων [69, 41].

Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι επιγενετικές αλλαγές έχουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης. Οι επιγενετικές αλλοιώσεις αναφέρονται σε σταθερές αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση χωρίς υποκείμενες τροποποιήσεις στην ίδια τη γενετική αλληλουχία του DNA. Αντιπροσωπεύονται από τις αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA, την ακετυλίωση των ιστονών, τη μεταγραφή του RNA, την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης, κ.λπ. [41]. Συσσωρευμένα στοιχεία από έρευνες που μελετούν επιγενετικούς παράγοντες υποδηλώνουν, ότι διάφορες επιγενετικές εκτροπές που μπορεί να επηρεαστούν από περιβαλλοντικούς παράγοντες, π.χ. την κοινωνική συμπεριφορά, τον μεταβολισμό, ακόμα και διατροφικές ελλείψεις, μπορεί να διαδραματίσουν ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεση της ενδομητρίωσης [71]. Ο τομέας της επιγενετικής έχει εξελιχθεί γρήγορα και έχει επηρεάσει την έρευνα σε διαφορετικούς βιολογικούς φαινοτύπους, όπως η γήρανση, ο σχηματισμός μνήμης και η εμβρυολογική ανάπτυξη. Η επιγενετική

περιλαμβάνει πολλά διαφορετικά φαινόμενα και διεργασίες που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων και μπορούν να αλλάξουν χαρακτηριστικά που σχετίζονται με κακοήθεια, όπως ανάπτυξη, μετανάστευση, εισβολή ή αγγειογένεση [52].

Παρά την ομοιότητα των γενετικών αλλαγών μεταξύ ευτοπικών και εκτοπικών ενδομητριακών ιστών, αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι διαφέρουν ως προς τις επιγενετικές αλλοιώσεις και έχουν διαφορετικά προφίλ miRNA [69]. Αναλύοντας μοτίβα μεθυλίωσης γονιδίων που εκφράζονται στα ενδομητριοτικά κύτταρα, οι ερευνητές έχουν δείξει ότι τα διαφορικά μεθυλιωμένα γονίδια σχετίζονται με την ανοσολογική επιτήρηση, τη φλεγμονώδη απόκριση, την κυτταρική προσκόλληση, την αρνητική ρύθμιση της απόπτωσης, την απόκριση σε στεροειδείς ορμόνες και την ενεργοποίηση της δραστηριότητας της ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεΐνη κινάσης (MAPK). Δεν είναι βέβαιο εάν αυτές οι διαφορές στη μεθυλίωση είναι βιολογικά σημαντικές, καθώς λίγες από αυτές έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με αλλαγές στη γονιδιακή έκφραση. Ωστόσο, ορισμένα διαφορικά μεθυλιωμένα γονίδια έχουν προταθεί ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης [71].

Τα miRNA είναι μικρά μη κωδικοποιητικά RNA με 19 έως 25 νουκλεοτίδια. Μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών στο επίπεδο μετά την μεταγραφή, είτε στην ωρίμανση του mRNA, είτε παρεμβαίνοντας στη μετάφραση του. Ταξιδεύοντας μέσω μεταφοράς εξωσώματος ή μικροφουσαλιδικής έκκρισης, αυτά τα miRNA με άλλα φυσαλιδώδη περιεχόμενα, όπως τα ένζυμα, μπορούν να επηρεάσουν τις κυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της επιβίωσης, της διαφοροποίησης, της μετανάστευσης και της ανοσολογικής απόκρισης των κυττάρων σε άλλα σημεία του σώματος, μέσω παρακρινικής και ενδοκρινικής διακυτταρικής επικοινωνίας [72]. Επειδή η ενδομητρίωση είναι μια ασθένεια που περιλαμβάνει χρόνια φλεγμονή και αγγειογένεση, είναι κατανοητό ότι τα miRNA από το αίμα και το περιτοναϊκό υγρό θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έναρξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα προφίλ έκφρασης miRNA διαφέρουν μεταξύ της ενδομητρίωσης και του ευτοπικού ενδομητρικού ιστού [69].

Διαφορετικές μελέτες έχουν εισαγάγει ένα διαφορετικό σύνολο κυκλοφορούντων miRNAs ως πιθανό βιοδείκτη για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης. Τα ευρήματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι τα επίπεδα κάποιων miRNAs (miR-200a, miR-200b και miR-141) μειώθηκαν σημαντικά στο πλάσμα των ασθενών με ενδομητρίωση. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, αυτά τα miRNA μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για την εμφάνιση της ασθένειας. Έχει αποδειχθεί ότι η σοβαρότητα της ενδομητρίωσης

επηρεάζει τα επίπεδα miRNA στο πλάσμα. Τα επίπεδα MiR-200a, miR-200b και miR-141 είναι σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με ενδομητρίωση σταδίου I-II σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ενδομητρίωση. Ενώ τα επίπεδα miR-200b και miR-141 δεν αλλάζουν μεταξύ ασθενών με ενδομητρίωση σταδίου III-IV και της ομάδας ελέγχου χωρίς ενδομητρίωση. Σε ασθενείς με ενδομητρίωση σταδίου III-IV, τα επίπεδα του miR-200a ήταν χαμηλότερα από ό,τι σε ασθενείς χωρίς ενδομητρίωση. Η χρήση επεμβατικών μεθόδων για τη διάγνωση της ενδομητρίωσης έχει οδηγήσει σε καθυστερημένη διάγνωση. Η χρήση μη επεμβατικών μεθόδων όπως οι βιοδείκτες της οικογένειας miRNA οδηγεί σε έγκαιρη διάγνωση, ταχύτερη παρέμβαση και αύξηση της ποιότητας ζωής για τις γυναίκες με ενδομητρίωση [72].

4.4.9 Η επίδραση του Περιβάλλοντος

Αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν προταθεί ότι δυνητικά επηρεάζουν την ανάπτυξη και την εξέλιξη της ενδομητρίωσης. Εξωτερικοί παράγοντες μπορούν να προκαλέσουν κρίσιμες αλλαγές στον γυναικείο οργανισμό υπό ορισμένες συνθήκες. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η έρευνα σε αυτόν τον τομέα είναι ακόμη σε εξέλιξη και ο ακριβής ρόλος αυτών των παραγόντων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές που συσχετίζουν παραμέτρους του τρόπου ζωής και την επίδραση χημικών ουσιών με τους επιγενετικούς παράγοντες που αναλύθηκαν στην προηγούμενη παράγραφο [41]. Από την έναρξη της ζωής του εμβρύου, ο περιβαλλοντικός αντίκτυπος στην επακόλουθη γένεση διαφόρων παθολογικών διεργασιών σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης έχει αποτελέσει πεδίο μελέτης και οι ερευνητές υπερασπίζονται την υπόθεση μιας επιγενετικής διαδικασίας στην αρχή της παθοφυσιολογίας της ενδομητρίωσης.

Η προγεννητική έκθεση σε πολλαπλούς πανταχού παρόντες ρύπους ή τοξικά μόρια είναι καλά τεκμηριωμένη. Η έκθεση των εγκύων γυναικών σε τοξίνες μπορεί επίσης να συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο ενδομητρίωσης στις κόρες τους. Αυτή η συσχέτιση είναι ιδιαίτερα καλά κατανοητή σε περιπτώσεις έκθεσης σε διοξίνες και πολυχλωριωμένο διφαινύλιο. Αυτή η επίδραση πιθανότατα οφείλεται στην μη ισορροπημένη υπεριοιστρογονία που προκαλείται από την αναστολή της έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης από τη μία πλευρά και την αυξημένη συγκέντρωση οιστρογόνων από την άλλη [73]. Περιλαμβάνει κυρίως χημικές ουσίες που ανήκουν στην κατηγορία των ενδοκρινικών διαταρακτών. Σε αυτή την κατηγορία, υπάρχουν ενώσεις με βραχύ χρόνο ημιζωής, όπως η δισφαινόλη Α (BPA) ή οι φθαλικές ενώσεις, και ενώσεις

με μεγάλο χρόνο ημιζωής, όπως οι διοξίνες. Τέλος, ορισμένες ορμόνες και ορισμένα φάρμακα με ορμονική δράση θεωρήθηκαν ύποπτα ότι προάγουν τη διαδικασία της ενδομητρίωσης, ιδιαίτερα η διαιθυλοστιλβεστρόλη (DES) και η αιθινυλοιστραδιόλη (EE) [63]. Αλλά, και στην ενήλικη ζωή, ορισμένοι από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που έχουν μελετηθεί περιλαμβάνουν την έκθεση σε ορισμένες χημικές ουσίες, όπως οι διοξίνες και τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCB). έκθεση σε περιβαλλοντικές τοξίνες, όπως τα φυτοφάρμακα και τα βαρέα μέταλλα και έκθεση σε χημικές ουσίες που προκαλούν ενδοκρινικές διαταραχές [73].

Οι κύριοι παράγοντες του τρόπου ζωής που μπορούν να προκαλέσουν απορρύθμιση της φυσιολογικής λειτουργίας του οργανισμού είναι η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, η πρόσληψη καφεΐνης και αλκοόλ, καθώς και η διατροφή. Υπάρχουν αναφορές ότι η σωματική δραστηριότητα βοηθά στη μείωση του κινδύνου ενδομητρίωσης, επειδή μειώνει την εμμηνορροϊκή ροή και ομαλοποιεί την ισορροπία των οιστρογόνων [41]. Αντίθετα, οι επιπτώσεις του καπνού στην ανάπτυξη ενδομητρίωσης είναι αμφιλεγόμενες. Το κάπνισμα φαίνεται να είναι ένας προστατευτικός παράγοντας ενάντια στη διαδικασία της ενδομητρίωσης. Η προστατευτική δράση του καπνού έχει υποδηλωθεί εδώ και πολλά χρόνια μέσω της υποοιστρογονικής δράσης ορισμένων ενώσεων του καπνού, δηλαδή της νικοτίνης και της κοτινίνης (ένας από τους κύριους μεταβολίτες της νικοτίνης), που επηρεάζουν το μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών και εμποδίζουν τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Επιπλέον, η νικοτίνη προάγει την απόπτωση των κυττάρων, με συνέπεια τον περιορισμό του πολλαπλασιασμού των ενδομητριωτικών κυττάρων [63].

Ωστόσο, το κάπνισμα αυξάνει την έκφραση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών, διαταράσσει τη σύνθεση της προσταγλανδίνης E2 και των φυσικών στεροειδών. Η διαταραγμένη στεροειδογένεση οδηγεί σε αύξηση των οιστρογόνων και μειωμένη σύνθεση προγεστερόνης [74]. Επιπλέον, η αύξηση της έκκρισης του VEGF από τη νικοτίνη υποπτεύεται ότι υποστηρίζει την ανάπτυξη ενδομητρίωσης προάγοντας τη νεοαγγειογένεση και την αγγείωση των ενδομητριωτικών βλαβών. Επιπλέον, το παθητικό κάπνισμα κατά την παιδική ηλικία λόγω του μητρικού καπνίσματος φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίωσης σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες [63]. Ωστόσο, υψηλός κίνδυνος μεροληψίας φαίνεται να επηρεάζει τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, καθώς παρατηρείται ασυνεπής διάγνωση της νόσου, αυτοαναφερόμενες πληροφορίες και επιλογή μαρτύρων μεταξύ ασυμπτωματικών

ασθενών. Ως εκ τούτου, θα χρειαστούν πρόσθετες μελέτες για την περαιτέρω αξιολόγηση αυτής της σχέσης [74].

Αντίστοιχα αμφιλεγόμενα είναι και τα ευρήματα για την επίδραση της καφεΐνης, η οποία μειώνει την παραγωγή της σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη, μειώνει την ποσότητα της βιοδιαθέσιμης τεστοστερόνης και ως αποτέλεσμα τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται. Προτείνεται ότι η καφεΐνη έχει προστατευτικό δυναμικό λόγω αυτών των αλλαγών, αλλά τα αποτελέσματα των ερευνών εξακολουθούν να είναι αντικρουόμενα [41]. Υπάρχουν όμως και αναφορές που συσχετίζουν την ενδομητρίωση με τη πρόσληψη καφεΐνης σε υψηλές ποσότητες (>300 mg/ημέρα), δείχνοντας ότι θα μπορούσε να είναι ο παράγοντας κινδύνου για τη νόσο. Πολλοί υποτιθέμενοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη πιθανή σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφεΐνης και της ενδομητρίωσης. Μερικοί από αυτούς παρουσιάζουν αντικρουόμενους προτεινόμενους μηχανισμούς και η παθοφυσιολογία παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής. Η καφεΐνη για παράδειγμα, αναστέλλει τη δραστηριότητα της αρωματάσης, η οποία είναι ένα βασικό ένζυμο για την περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, και ως αποτέλεσμα, επηρεάζει το επίπεδο των οιστρογόνων [75].

Το αλκοόλ έχει αντίθετη επίδραση στη σύνθεση των ορμονών σε σύγκριση με την καφεΐνη. Έχει αντίκτυπο στην ωχρινοτρόπο ορμόνη της υπόφυσης και ενεργοποιεί το ένζυμο αρωματάση, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων και αυξημένη μετατροπή της τεστοστερόνης σε οιστρογόνο, αλλά εξαρτάται από συγκεκριμένη δόση του αλκοόλ [41]. Ωστόσο, φαίνεται να σχετίζεται και με άλλους παράγοντες που δεν λαμβάνονται πάντα υπόψη (όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και ο Δείκτης Μάζας Σώματος). Κάποιες μελέτες που εξέτασαν την ηλικία, την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, την εθνικότητα και τον ΔΜΣ, δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίωσης, επομένως δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι εμπλέκονται επίσης πολλαπλοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν αυτή τη σχέση [74].

Η επίδραση της διατροφής στην ενδομητρίωση, απασχολεί έντονα τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια είτε συνολικά είτε ως επίδραση συγκεκριμένων συστατικών της. Σε μελέτες που εξέτασαν διαφορετικούς τύπους τροφίμων αναφέρεται ότι η υψηλή κατανάλωση ωμέγα-3 και ωμέγα-6 συσχετίστηκε με μείωση των επώδυνων συμπτωμάτων, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και τα κορεσμένα λιπαρά συσχετίστηκαν με αρνητική επίδραση [41]. Πιο συγκεκριμένες έρευνες υπολόγισαν 56% αυξημένο κίνδυνο ενδομητρίωσης σε γυναίκες που κατανάλωναν κόκκινο κρέας περισσότερες από δύο φορές την ημέρα σε σύγκριση με εκείνες που το κατανάλωναν

λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα (95 % CI=1,22–1,99, $p<0,0001$). Τα στοιχεία για φρούτα και λαχανικά, γαλακτοκομικά προϊόντα, ακόρεστα λίπη, φυτικές ίνες και σόγια είναι ασαφή [74]. Υπάρχουν όμως και αναφορές που υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση πράσινων λαχανικών και φρέσκων φρούτων θεωρείται η πιο ευεργετική για την πάθηση. Περιέχουν αντιοξειδωτικά, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην καλή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και στην απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι φυτικές ίνες που περιέχονται στα λαχανικά αλληλεπιδρούν στον έλεγχο της βακτηριακής χλωρίδας του εντέρου και επηρεάζουν την ορμονική ισορροπία [53].

Έρευνες που εξέτασαν την επίδραση συγκεκριμένων βιταμινών στην ενδομητρίωση, πρότειναν ότι η συμπλήρωση με βιταμίνη C και βιταμίνη E μειώνει αποτελεσματικά τους δείκτες συστηματικού οξειδωτικού στρες σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν περαιτέρω τον πιθανό ρόλο των αντιοξειδωτικών στη διαχείριση της ασθένειας και στη βελτίωση της κατάστασης του οξειδωτικού στρες και του χρόνιου πυελικού πόνου, της δυσμηνόρροιας και της δυσπαρεύνιας στην ενδομητρίωση [76]. Για να γίνουν όμως πιο συγκεκριμένες συστάσεις, απαιτούνται πρόσθετες μελέτες (εξέταση του γενικού τρόπου ζωής, σύνθεση κάθε ομάδας τροφίμων, συγκρισιμότητα των τροφίμων κ.λπ.). Επομένως, τα δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν επιτρέπουν μια σαφή και επιστημονική σύσταση για μια συγκεκριμένη διαίτα [74].

5. ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ

Αν και η ενδομητρίωση περιεγράφηκε στα τέλη του 1800, δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητό γιατί αυτή η προοδευτική ασθένεια, που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση ενδομητρικού ιστού – αδένων και στρώματος – έξω από την ενδομήτρια κοιλότητα, είναι παρούσα μόνο σε ορισμένες γυναίκες και όχι σε άλλες. Η τεράστια κλινική μεταβλητότητα στα συμπτώματα και η τεχνική δυσκολία να διαγνωστεί με ακρίβεια στα αρχικά της στάδια καθιστά δυνατή τη διάγνωση μόνο όταν η νόσος είναι αρκετά προχωρημένη και προκαλεί ήδη πυελικό πόνο ή/και υπογονιμότητα σε ασθενείς. Ακόμα και σήμερα, υπάρχει μια καθυστέρηση 5 έως 10 ετών από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την κλινική διάγνωση της ενδομητρίωσης και αυτή η καθυστέρηση έχει σημαντικό αντίκτυπο στη χρήση της υγειονομικής περίθαλψης και στο κόστος [77].

Επιπλέον, η διάγνωση της ενδομητρίωσης σήμερα υποτιμάται λόγω της σχεδόν αποκλειστικής εξάρτησης από χειρουργικά ευρήματα, γεγονός που καθυστερεί τη διάγνωση έως ότου τα συμπτώματα απαιτήσουν χειρουργική επέμβαση. Η ικανότητα αναγνώρισης της ενδομητρίωσης εξαρτάται επίσης σε μεγάλο βαθμό από την εμπειρία του χειρουργού και μπορεί να αποκλείσει την έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία. Πράγματι, η απουσία μακροσκοπικών βλαβών ή κλινικών χαρακτηριστικών δεν αποκλείει τη διάγνωση της ενδομητρίωσης, καθώς η υπογονιμότητα είναι συχνά η μόνη ανησυχία για την υγεία. Επιπλέον, μόνο οι μισές γυναίκες με υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση εμφανίζουν τυπικές βλάβες. Σε γυναίκες με υπογονιμότητα, η έγκαιρη διάγνωση της ενδομητρίωσης είναι ζωτικής σημασίας από την άποψη της γονιμότητας, επειδή η επιβάρυνση της νόσου θα μπορούσε να είναι ακόμη πιο επιβλαβής, όταν επιδεινώνεται από την επίδραση της αύξησης της ηλικίας στο απόθεμα των ωοθηκών [12].

Παρά την κλινικά αναγνωρισμένη συσχέτιση μεταξύ ενδομητρίωσης και υπογονιμότητας, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη σχετιζόμενη με την ενδομητρίωση υπογονιμότητα είναι ασαφείς και αυτή η κατάσταση θεωρείται επί του παρόντος πολυπαραγοντική. Οι ενδομητριοτικές βλάβες θα αναπτυχθούν μέσα στο περιτόναιο και τις ωοθήκες και η ίνωση που προκαλείται από αυτές θα επηρεάσει τις νευρικές ίνες προκαλώντας πόνο. Αυτές οι ενδομητριοτικές βλάβες επηρεάζονται από τον εμμηνορροϊκό κύκλο, καθώς έχουν ενδομήτριους αδένες και στρώμα. Έτσι, σε κάθε έμμηνο ρύση οι βλάβες μπορεί να αιμορραγούν, προκαλώντας φλεγμονή και ίνωση στους

κοντινούς ιστούς, όπως ωοθήκες, πυελικά όργανα (ουρητήρας, κύστη, έντερο και έντερα), πυελικό περιτόναιο και/ή ορθοκολπικό διάφραγμα. Έτσι, όπως αναλύθηκε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, η ενδομητρίωση μπορεί να χωριστεί σε τρεις κύριους τύπους, την ωοθηκική, την περιτοναϊκή και την βαθιά διηθητική, αν και αυτές συχνά συνυπάρχουν. Κάθε ένας από τους τύπους αυτούς μπορεί να εμφανίζει τις δικές του επιπλοκές στην γονιμότητα των ασθενών [61].

Με βάση αυτό το διαχωρισμό, η ασθένεια μπορεί να έχει ποικίλες επιπτώσεις στη γονιμότητα των γυναικών. Μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, ουλές και συμφύσεις στα αναπαραγωγικά όργανα, οδηγώντας ενδεχομένως σε δυσκολίες στη σύλληψη. Η ενδομητρίωση μπορεί επίσης να επηρεάσει την ποιότητα και τη λειτουργία των ωαρίων, να διαταράξει τον εμμηνορροϊκό κύκλο και να αυξήσει τον κίνδυνο ορισμένων προβλημάτων γονιμότητας, όπως κύστεις ωοθηκών και φραγμένες σάλπιγγες. Αυτή η χρόνια, φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζεται από ορμόνες συνήθως επηρεάζει τις γυναίκες στα αναπαραγωγικά τους χρόνια [58]. Όπως αναλύθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, έχει ένα ευρύ φάσμα αιτιολογικών παραγόντων, που ανάγονται στην σφαίρα της γενετικής, της μεταβολομικής, τη μικροβιωματικής, την ανοσολογίας, της ενδοκρινολογίας και των ιδιαίτερων περιβαλλοντικών συνθηκών. Οι προσβεβλημένοι ασθενείς έχουν ένα ευρύ φάσμα σοβαρών συμπτωμάτων, τα περισσότερα από τα οποία είναι συγκεντρωμένα στη λεκάνη και την κάτω κοιλιακή χώρα (όπως χρόνιος πυελικός πόνος, δυσμηνόρροια, δυσπαρεύνια, δυσχεσία και δυσουρία), τα οποία έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ευημερία των γυναικών και τελικά στην ποιότητα της ζωής τους [57].

Η ενδομητρίωση είναι μια καλοήγη, εξαρτώμενη από τα οιστρογόνα, γυναικολογική ασθένεια, που λόγω των συνοδών παθήσεων και της χρόνιας φύσης της, είναι ένα πολύ σημαντικό ιατρικό, κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Η υπογονιμότητα είναι ένα σχετικά κοινό σύμπτωμα σε ασθενείς που πάσχουν από αυτή. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι από 30% έως 50% των γυναικών με ενδομητρίωση μπορεί να εμφανίσουν υπογονιμότητα [63]. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν θα εμφανίσουν όλες οι γυναίκες με ενδομητρίωση υπογονιμότητα και ότι υπάρχουν διαθέσιμες ιατρικές παρεμβάσεις και θεραπείες για τη διαχείριση και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της γονιμότητας. Αν και τα ποσοστά αυτά των γυναικών που παλεύουν με προβλήματα γονιμότητας είναι πραγματικά αυξημένα, η αιτιολογική σύνδεση είναι ασαφής και αμφιλεγόμενη [70].

Ερευνητικά δεδομένα από μελέτες της υπογονιμότητας σε γυναίκες χωρίς άλλα συμπτώματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι το 40-50% των υπογόνιμων γυναικών

διαγιγνώσκονται με ενδομητρίωση [53]. Αυτό σύμφωνα με τους επιστήμονες, είναι αναμενόμενο, καθώς η πάθηση αυτή μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα με διάφορους τρόπους, όπως λόγω παραμορφωμένης ανατομίας της λεκάνης, τοπική φλεγμονή των πυελικών δομών, ανάπτυξη συμφύσεων, ίνωση των σαλπίγγων, αλλοιωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος που συνοδεύεται από συστηματική και τοπική (δηλαδή ενδομήτρια) ανοσολογική δυσλειτουργία, αλλαγές στο ορμονικό περιβάλλον των ωαρίων ή στο εσωτερικό της μήτρας και/ή εξασθενημένη εμφύτευση του εμβρύου. Συχνά, αυτή η υπογονιμότητα παραμένει ανεξήγητη λόγω καθυστέρησης στη διάγνωση, προκαλώντας σημαντικά επίπεδα στρες [53].

Έχουν επίσης, προταθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η ενδομητρίωση μπορεί να προκαλέσει προβλήματα γονιμότητας, που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της ασθένειας. Αυτοί παρεμβαίνουν σε διάφορα στάδια της αναπαραγωγής, ιδιαίτερα στη μεταφορά των ωοκυττάρων (γονιμοποιημένων ή μη) μέσα στη σάλπιγγα, στην αλληλεπίδραση των γαμετών, στην εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο, στο απόθεμα και στη ποιότητα των ωαρίων στις ωοθήκες και στη σεξουαλική συμπεριφορά των ασθενών [63]. Στη συνέχεια θα παρουσιαστούν τα στοιχεία της παθογένεσης της ασθένειας που σχετίζονται με την υπογονιμότητα και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία.

5.1 Παθογένεση της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση

Η κατανόηση των περίπλοκων μηχανισμών σχετικά με την αιτιοπαθογένεση της ενδομητρίωσης και της υπογονιμότητας ως επιπλοκή, ήταν ένα αινιγματικό ζήτημα στο παρελθόν, στην εποχή δηλαδή των περιορισμένων διαγνωστικών τεχνικών, όταν τα γενετικά, κυτταρογενετικά και μοριακά εργαλεία δεν είχαν ακόμη αναπτυχθεί πλήρως. Αν και αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στο θέμα, εξακολουθεί να υπάρχει μικρή συμφωνία σχετικά με όλες τις πτυχές που συνδέουν αυτές τις δύο ιατρικές επιπλοκές. Σήμερα, παρότι έχει προχωρήσει πολύ η επιστημονική έρευνα σε διάφορα επίπεδα και έχουν διατυπωθεί πολλές θεωρίες για την παθογένεση της ενδομητρίωσης, όπως αναπτύχθηκαν στο προηγούμενο κεφάλαιο, εκτός από την περίπτωση κατά την οποία εμφανίζονται ανατομικές παραμορφώσεις, όπως οι συμφύσεις και ο ινώδης ιστός, λίγοι μηχανισμοί ρίχνουν φως στα ακριβή βήματα που οδηγούν στη στειρότητα [59].

Αρκετοί ερευνητές εξετάζουν ταυτόχρονα την ενδομητρίωση με την αδενομύωση που επίσης επηρεάζει την γονιμότητα και συνήθως συνυπάρχει [59, 58]. Ενώ η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος που περιλαμβάνει την παρουσία

εξωμήτριου ιστού που μοιάζει με ενδομήτριο, η αδενομύωση είναι μια καλοήθης κατάσταση που εμφανίζεται στο επίπεδο της μήτρας, μέσα στο μυομήτριο, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία έκτοπων αδένων ενδομητρίου και στρώματος σε αυτήν την περιοχή. Αυτή η συγκεκριμένη πάθηση συνήθως διαγιγνώσκεται κατά τη διερεύνηση άλλων γυναικολογικών συννοσηροτήτων, όπως τα ινομυώματα της μήτρας και η ενδομητρίωση. Πολλές φορές επηρεάζει την γονιμότητα των γυναικών και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στους δείκτες που αφορούν την γονιμότητα.

Επομένως, γίνεται κατανοητό ότι η ταξινόμηση της ενδομητρίωσης από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (ASRM) σε τέσσερα στάδια, που παρουσιάστηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, δεν συσχετίζεται καλά με τη γονιμότητα, καθώς ορισμένοι ασθενείς με ήπια νόσο αγωνίζονται να συλλάβουν, ενώ οι γυναίκες με σοβαρή νόσο μπορεί να εξακολουθούν να είναι γόνιμες. Έτσι, οι επιστήμονες οδηγήθηκαν στη δημιουργία ενός νέου συστήματος ταξινόμησης που ονομάζεται Δείκτης Γονιμότητας Ενδομητρίωσης (EFI). Το EFI είναι ένα πιο ακριβές και σταθερό σύστημα σε σύγκριση με το προηγούμενο σύστημα ταξινόμησης (ASRM), καθώς εκτός του ότι απαιτεί λαπαροσκόπηση, η οποία είναι μια χειρουργική διαδικασία που περιλαμβάνει μικρές τομές στην κοιλιά για την εξέταση των αναπαραγωγικών οργάνων, λαμβάνει υπόψη διάφορους επιπλέον παράγοντες όπως το στάδιο ASRM, τη λειτουργία των σαλπίγγων, των κροσσών και των ωοθηκών, την ηλικία του ασθενούς, τη διάρκεια της στειρότητας και εάν ο ασθενής είχε προηγούμενες εγκυμοσύνες [59].

Το ποσοστό πετυχημένης γονιμοποίησης των υγιών ζευγαριών είναι 15-20%, ενώ πέφτει σε μόνο 2-10% σε ζευγάρια στα οποία η γυναίκα πάσχει από ενδομητρίωση χωρίς θεραπεία [58]. Έτσι, μια σύνδεση φαίνεται να είναι προφανής, αλλά οι μηχανισμοί είναι πολύ περίπλοκοι και δεν έχουν γίνει ακόμη κατανοητοί. Για μια επιτυχημένη φυσική σύλληψη, η σκοπιμότητα της σεξουαλικής επαφής είναι σημαντική προϋπόθεση. Δυστυχώς, περισσότερο από το 50% των γυναικών με ΕΜ παραπονούνται για δυσπαρεύνια που παρεμποδίζει τη σεξουαλική τους δραστηριότητα. Λόγω της διήθησης των ιερών συνδέσμων, οι γυναίκες με ΕΜ έχουν λιγότερες περιπτώσεις σεξουαλικής επαφής, λιγότερο συχνούς οργασμούς και/ή αποφεύγουν εντελώς τη διείσδυση. Αυτό συχνά επιβαρύνει τα ζευγάρια και καθιστά πιο δύσκολη τη σύλληψη [58].

Βιβλιογραφικά δεδομένα που εξετάζουν τη σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και γυναικείας σεξουαλικής λειτουργίας, χρησιμοποιούν τον δείκτη Γυναικείας Σεξουαλικής Λειτουργικότητας (FSFI) για την αξιολόγηση της σεξουαλικής λειτουργίας σε γυναίκες με και χωρίς ενδομητρίωση. Ο δείκτης αυτός μετρά τη σεξουαλική λειτουργία σε έξι

τομείς: επιθυμία, διέγερση, λίπανση, οργασμός, ικανοποίηση και πόνο. Οι ερευνητές διαπιστώνουν ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση είχαν χαμηλότερες συνολικές βαθμολογίες FSFI και χαμηλότερες βαθμολογίες και στους έξι τομείς σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση. Αναφέρεται επίσης, ότι ο κίνδυνος σεξουαλικής δυσλειτουργίας, με βάση συγκεκριμένες αποκοπές για τη βαθμολογία FSFI, ήταν υψηλότερος στις γυναίκες με ενδομητρίωση σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η ενδομητρίωση σχετίζεται με μη βέλτιστη σεξουαλική λειτουργία στις γυναίκες [78].

Στις περιπτώσεις αυτές η μειωμένη γονιμότητα σε γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να οφείλεται σε δυσπαρευνία, η οποία είναι πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή. Αυτό μπορεί να προκληθεί από την παρουσία ενδομητρικού ιστού έξω από τη μήτρα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ουλές και συμφύσεις στη λεκάνη. Εάν υπάρχουν μεγάλες μηχανικές παραμορφώσεις της λεκάνης με εκτεταμένη νόσο και πυελικές συμφύσεις που μπορεί να εμποδίσουν ακόμη και τις ωοθήκες, η μηχανική απόφραξη των σαλπίγγων μπορεί επίσης να είναι ο κύριος λόγος αποτυχημένης σύλληψης ακόμα και μετά την επιτυχημένη επαφή [77]. Εκτός από τον σωματικό πόνο, οι ασθενείς με ενδομητρίωση μπορεί επίσης να παρουσιάσουν συναισθηματική δυσφορία που σχετίζεται με τη σεξουαλική τους λειτουργία. Για παράδειγμα, μπορεί να αισθάνονται ένοχοι ή ντροπιασμένοι για τον πόνο τους, που μπορεί να οδηγήσει σε μια αίσθηση συμβιβασμένης θηλυκότητας και να επιδεινώσει περαιτέρω τη σεξουαλική δυσλειτουργία. Όμως, δεν υπάρχει ακόμη σαφής αιτιώδης σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και διαταραχών της διάθεσης όπως άγχος ή κατάθλιψη, αλλά υποτίθεται ότι αυτοί οι παράγοντες μπορεί επίσης να συμβάλλουν στη σεξουαλική δυσλειτουργία σε ασθενείς με την πάθηση [78].

Ωστόσο, θα πρέπει να εξετάζονται και εναλλακτικοί μηχανισμοί παθογένεσης απουσία μείζονος πυελικής νόσου. Πιθανές αιτίες μειωμένης γονιμότητας σε αυτές τις γυναίκες μπορεί να είναι μικρές συμφύσεις, χρόνια ενδοπεριτοναϊκή φλεγμονή - χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενδομητρίωσης, διαταραγμένη ωοθυλακιογένεση, ελαττώματα ωχρινικής φάσης, η ενδιαφέρουσα θεωρία της αντίστασης στην προγεστερόνη λόγω μειωμένης έκφρασης των υποδοχέων προγεστερόνης στο ενδομήτριο, δυσλειτουργική διαταραχή κινητικότητα και διαφορές στις ανοσολογικές αλλαγές. Αλλαγές που περιλαμβάνουν αντι-ενδομήτρια αντισώματα και αυξημένες συγκεντρώσεις διάφορων τύπων ιντερλευκίνης (1b, 6, 8 και 10 και TNF-a), που μπορεί να συμβάλουν στη βλάβη του DNA του σπέρματος, να παρεμβαίνουν στις

αλληλεπιδράσεις σπέρματος-ωοκυττάρου και στην ανάπτυξη του εμβρύου και να θέτουν σε κίνδυνο την εμφύτευση [77].

Συνολικά, τα ευρήματα της βιβλιογραφίας υποδηλώνουν ότι ένας από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες για τη στειρότητα στην ενδομητρίωση είναι ο περιορισμένος αριθμός ωριμασμένων ωοκυττάρων, που συνοδεύεται από ορμονικές ανισορροπίες που αναφέρονται στη σύνθεση οιστρογόνων και στην αντίσταση στην προγεστερόνη [70]. Ωστόσο, ερευνητές αναφέρουν ότι τα φυσιολογικά συμβάντα στα οποία εκτίθενται τα ωάρια και τα έμβρυα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην εκδήλωση της σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση υπογονιμότητας. Έρευνες με τη χρήση τεχνολογίας time-lapse επέτρεψε στους επιστήμονες να ανιχνεύσουν αλλοιωμένη μορφοκινητική και φτωχότερη ποιότητα εμβρύου σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Συγκεκριμένα, η ασθένεια φαίνεται να επιταχύνει τον συγχρονισμό των δύο διαιρέσεων βλαστομερών εντός του δεύτερου κυτταρικού κύκλου, αλλά δεν αλλάζει τις απόλυτες μορφοκινητικές παραμέτρους σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Οι αλλαγές που προκαλούνται από τη νόσο σε αυτό το πρότυπο συγχρονισμού μπορεί να είναι μια εξήγηση που λείπει για τα αντιφατικά αποτελέσματα στη βιβλιογραφία σχετικά με τις βλάβες στην έκβαση της θεραπείας με εξωσωματική γονιμοποίηση σε ασθενείς με ενδομητρίωση [79].

Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη διερεύνηση της σύνθεσης και της επίδρασης του περιτοναϊκού υγρού προκειμένου να αποκρυπτογραφηθεί η επιρροή του στην εξέλιξη της νόσου και των πιθανών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν σε στειρότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση [58, 54]. Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) ασκούν επιζήμια επίδραση στις κυτταρικές λειτουργίες καθώς έχουν τη δυνατότητα να βλάψουν τη δραστηριότητα των πρωτεϊνών και να απορυθμίσουν τη γονιδιακή έκφραση. Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες στην ενδομητρίωση έχει διερευνηθεί διεξοδικά ως ένας πιθανός παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση της ενδομητρίωσης [80, 54]. Αποτελεί συστατικό της φλεγμονώδους απόκρισης, που είναι ο φυσικός αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού έναντι επιβλαβών ερεθισμάτων. Το οξειδωτικό στρες έχει βρεθεί ότι διαταράσσει την αρχιτεκτονική της μειωτικής ατράκτου, η οποία είναι μια δομή που βοηθά στον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης στο ωάριο (ωάριο) και μπορεί να οδηγήσει σε εκφυλισμό των ωαρίων [81].

Οποιαδήποτε αλλαγή στη λειτουργικότητα του κυτταροσκελετού (ένα δίκτυο πρωτεϊνικών νημάτων που δίνουν στα κύτταρα το σχήμα τους και τα βοηθούν να

κινηθούν) και η αποδιοργάνωση της μειωτικής ατράκτου θα μπορούσε να εξηγήσει τον μειωμένο ρυθμό γονιμοποίησης και την εξασθενημένη ανάπτυξη εμβρύου που παρατηρείται στην ενδομητρίωση. Αυτό έχει αποδειχθεί σε μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της κρυοσυντήρησης (κατάψυξη) στα ωοκύτταρα ποντικού, όπου οι μεταβολές στη μειωτική άτρακτο συσχετίστηκαν με μειωμένους ρυθμούς γονιμοποίησης και μειωμένη ανάπτυξη εμβρύου. Το φλεγμονώδες περιβάλλον μαζί με τις κυτοκίνες (πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη φλεγμονή) που απελευθερώνονται συμβάλλουν στην επιδείνωση της φυσιολογίας, οδηγώντας στην καθιέρωση ενδομητρίωσης και στειρότητας [12]. Το «φαινόμενο εξουθένωσης» που προκαλείται από τη φλεγμονώδη κατάσταση της ενδομητρίωσης μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα καταστρέφοντας το αποθεματικό των ωοθηκών και θέτοντας σε κίνδυνο την ωρίμανση των ωοθυλακίων [80].

5.1.1 Αλλαγές στην λειτουργία των ωοθηκών

Ένα ερώτημα που απασχολεί τους επιστήμονες είναι και το κατά πόσο οι ασθενείς με ενδομητρίωση παρουσιάζουν γενικά περιορισμό της λειτουργίας των ωοθηκών ή εάν αυτό συμβαίνει μόνο με την παρουσία ενδομητριώματος. Ορισμένες μελέτες περιγράφουν πιθανές αλλαγές στη λειτουργία των ωοθηκών. Για παράδειγμα, η μειωμένη σύνθεση στεροειδών πριν από την ωορρηξία και τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών κυτοκινών υποδηλώνουν αλλοιωμένη ωοθυλακιογένεση και δυσλειτουργία ωορρηξίας με μειωμένη ποιότητα ωαρίων [82]. Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι τα έμβρυα από γυναίκες με ενδομητρίωση αναπτύσσονται πιο αργά από άλλα, ενώ όταν τα ωάρια δότη μεταφέρθηκαν από γυναίκες ασθενείς σε γυναίκες υγιείς, υπήρξε καθυστέρηση στην ανάπτυξη και χαμηλότερο ποσοστό εμφύτευσης. Αυτά τα πειραματικά αποτελέσματα δεν επιτρέπουν γενίκευση, και απαιτείται περαιτέρω έρευνα, αλλά αυτή είναι μια πρώτη ένδειξη ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση εμφανίζουν αλλοιωμένη λειτουργία των ωοθηκών, η οποία μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερη ποιότητα ωαρίων [58].

Πρόσφατες μελέτες που διερεύνησαν την ποιότητα των ωαρίων (ωαρίων) σε γυναίκες με ενδομητρίωση, διαπίστωσαν ότι τα ωοκύτταρα τους συμπεριφέρονται διαφορετικά σε μοριακό επίπεδο σε σύγκριση με τα ωοκύτταρα υγιών γυναικών. Συγκεκριμένα, το σύνολο όλων των μορίων RNA στα ωοκύτταρα των γυναικών αυτών έδειξε διαφορετικά πρότυπα γονιδιακής έκφρασης σε σύγκριση με τα ωάρια από γυναίκες χωρίς ενδομητρίωση. Εντοπίστηκαν αρκετές βιολογικές διεργασίες και μοριακές λειτουργίες που επηρεάστηκαν σε ωοκύτταρα από γυναίκες με ενδομητρίωση, όπως για παράδειγμα ο μεταβολισμός των στεροειδών, της απόκρισης στο οξειδωτικό στρες και

της ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης. Αυτές οι διαδικασίες είναι σημαντικές για την ανάπτυξη και την ωρίμανση των ωοκυττάρων και η διακοπή τους θα μπορούσε να εξηγήσει τη μειωμένη ποιότητα των ωοκυττάρων σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Ο μεταβολισμός των στεροειδών, για παράδειγμα, εμπλέκεται στην παραγωγή ορμονών όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, οι οποίες είναι απαραίτητες για τον εμμηνορροϊκό κύκλο και τη γονιμότητα. Το οξειδωτικό στρες αναφέρεται σε μια ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) και της ικανότητας του σώματος να τα αποτοξινώνει, η οποία μπορεί να βλάψει τα κύτταρα και τους ιστούς. Η ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης είναι σημαντική για τη σωστή ανάπτυξη και διαφοροποίηση των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των ωοκυττάρων. Επομένως, φαίνεται ότι η μειωμένη ποιότητα ωοκυττάρων σε γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να οφείλεται σε διαταραχές σε αυτές τις βασικές βιολογικές διεργασίες και μοριακές λειτουργίες [77].

Ένα άλλο θέμα που συζητείται επανειλημμένα είναι η επίδραση των ενδομητριομάτων στη λειτουργία των ωοθηκών. Οι γυναίκες με ενδομητρίωση που πάσχουν από υπογονιμότητα εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα αντιμυλλεριανής (AMH) στον ορό του αίματος, που σχετίζεται με μειωμένο απόθεμα ωοθυλακίων [83]. Τα μεγάλα ενδομητριομάτα φαίνεται να βλάπτουν το ωοθυλακικό απόθεμα με πίεση στον φλοιό των ωοθηκών καθώς και από την έλξη προφλεγμονωδών ανοσολογικών μεσολαβητών. Δυστυχώς, η μείωση του ωοθυλακικού αποθέματος είναι σχεδόν αναπόφευκτη ακόμα και μετά τη χειρουργική αφαίρεση ενδομητριομάτων [58]. Αυτό αποτελεί έναν από τους κύριους τρόπους με τους οποίους η ενδομητρίωση μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα καθώς το αποθεματικό των ωοθηκών, αποτελεί ποσοτικό δείκτη του δυναμικού γονιμότητας μιας γυναίκας. Το αποθεματικό των ωοθηκών αναφέρεται στον αριθμό και την ποιότητα των ωαρίων που έχει αφήσει μια γυναίκα στις ωοθήκες της και είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον προσδιορισμό των πιθανοτήτων να μείνει έγκυος. Οι κυριότεροι ποσοτικοί δείκτες του αποθεματικού των ωοθηκών είναι ο αριθμός των ωοθυλακίων (AFC), ο οποίος γίνεται με διακολπικό υπερηχογράφημα και τα επίπεδα της αντιμυλλεριανής ορμόνης (AMH) στον ορό, τα οποία μπορούν να μετρηθούν με εξέταση αίματος [83].

Σε γυναίκες που το ενδομητρίωμα αναπτύσσεται στις ωοθήκες και καθώς ο ενδομητρικός ιστός αναπτύσσεται, μειώνει τον υγιή ιστό, οδηγώντας σε μείωση του αποθεματικού των ωοθηκών του ασθενούς. Παρά το γεγονός ότι είναι καλοήγησ ασθένεια, η ενδομητρίωση είναι προοδευτική και μπορεί να προκαλέσει σημαντική

βλάβη στις ωοθήκες με την πάροδο του χρόνου. Υπάρχουν άφθονα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν χαμηλότερο αποθεματικό ωοθηκών, το οποίο είναι ένα μέτρο του αριθμού των ωαρίων που παραμένουν στις ωοθήκες. Η μείωση του αποθεματικού των ωοθηκών είναι πιο έντονη σε προχωρημένες περιπτώσεις ενδομητρίωσης, όπου υπάρχουν διμερείς κύστεις ωοθηκών και μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη γονιμότητα μιας γυναίκας, καθιστώντας πιο δύσκολο για αυτήν να συλλάβει φυσικά. Η γονιμότητα των γυναικών αρχίζει γενικά να μειώνεται γρήγορα μετά την ηλικία των 35 ετών και γίνεται όλο και πιο δύσκολο να αποκτήσουν παιδί μετά την ηλικία των 40 ετών. Επειδή πολλές γυναίκες επιλέγουν να αναβάλουν τη δημιουργία οικογένειας για αργότερα στη ζωή τους, είναι σημαντικό να υπάρχουν αξιόπιστοι δείκτες αποθεματικού των ωοθηκών, για να τους βοηθήσουν να λάβουν ενημερωμένες αποφάσεις σχετικά με τις επιλογές γονιμότητάς τους [77].

Η παθογένεση της σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση υπογονιμότητας, περιπλέκεται περισσότερο, όταν ληφθούν υπόψη και οι επιγενετικές αλλαγές που μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ωαρίων και των εμβρύων. Σε χειρουργικά επαγόμενη ενδομητρίωση σε μοντέλα ζώων αρουραίων με επακόλουθη μειωμένη ποιότητα και ανάπτυξη ωαρίων και εμβρύων, υποδείχθηκε ότι τα ωοκύτταρα και τα έμβρυα που προέρχονται από την πρώτη γενιά των αρουραίων που δεν υποβλήθηκαν σε καμία χειρουργική επέμβαση εμφάνισαν ανωμαλίες στα ωάρια και στην προεμφυτευτική ανάπτυξη εμβρύων παρόμοια με τη μητέρα τους με επαγόμενη ενδομητρίωση. Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι η πρώτη γενιά παρουσίασε μειωμένη γονιμότητα, κάτι που δείχνει ότι η έκθεση της μητέρας στην ενδομητρίωση ασκεί αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων και επηρεάζει την αναπτυξιακή ικανότητα στις επόμενες γενιές. Ως εκ τούτου, το ανησυχητικό επιχείρημα σχετικά με τις μόνιμες επιγενετικές αλλαγές που προκαλούνται από την ενδομητρίωση στις επόμενες γενιές φαίνεται να είναι έγκυρο και αξίζει περαιτέρω έρευνα στους ανθρώπους [80].

5.1.2 Αλλαγές στο ενδομήτριο

Ένα άλλο πεδίο έρευνας που εξετάζει την παθογένεση της υπογονιμότητας σε γυναίκες με ενδομητρίωση, αφορά την διερεύνηση αλλαγών στο ενδομήτριο τους που καθιστούν δύσκολη την εμφύτευση εμβρύων, παρότι ο μηχανισμός με τον οποίο η πάθηση επηρεάζει την ενδομήτρια δεκτικότητα δεν είναι πλήρως κατανοητός [77, 12, 58, 66]. Η δεκτικότητα του ενδομητρίου είναι η ικανότητα του ενδομητρίου να επιτρέπει την

εμφύτευση γονιμοποιημένου ωαρίου και πιστεύεται ότι η μειωμένη δεκτικότητα του ενδομητρίου συμβάλλει στη στειρότητα και τα κακά αναπαραγωγικά αποτελέσματα σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι οι γυναίκες που πάσχουν εμφανίζουν αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων στα κύτταρα του ενδομητρίου, στους υποδοχείς ορμονών φύλου και στα μόρια προσκόλλησης κυττάρων, αλλαγές που υποδηλώνουν ότι υπάρχουν εγγενείς ανωμαλίες στη λειτουργία του ενδομητρίου τους. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να σχετίζονται με τις ορμονικές ανισορροπίες, τη φλεγμονή και την ανοσορρυθμιστική δυσλειτουργία που παρατηρούνται συνήθως σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους αυτές οι αλλαγές οδηγούν σε μειωμένη δεκτικότητα του ενδομητρίου δεν είναι πλήρως κατανοητοί και απαιτούν περαιτέρω έρευνα [66].

Η ενδομητρίωση είναι μια ασθένεια που βασίζεται σε στεροειδή, πράγμα που σημαίνει ότι επηρεάζεται από ορμόνες, όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη. Πρώιμες μελέτες έχουν δείξει ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν μοριακές διαφορές στο ενδομήτριο τους σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς την ασθένεια. Αυτές οι διαφορές περιλαμβάνουν μια ανοδική ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με τη σύνθεση DNA και την κυτταρική μίτωση, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ενδομητρίωση είναι μια χρόνια και προοδευτική ασθένεια που προκαλεί ανώμαλη κυτταρική ανάπτυξη. Επιπλέον, οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν μειωμένη ρύθμιση των γονιδίων που σχετίζονται με την απόκριση προγεστερόνης, επομένως έχουν μειωμένη ανταπόκριση στην προγεστερόνη, η οποία είναι μια ορμόνη που προετοιμάζει τη μήτρα για εγκυμοσύνη και βοηθά στη διατήρηση μιας υγιούς εγκυμοσύνης. Αυτή η αντίσταση στην προγεστερόνη θα μπορούσε να συμβάλει στη δυσκολία εμφύτευσης εμβρύου και στη μειωμένη γονιμότητα που παρατηρείται σε γυναίκες με ενδομητρίωση [77].

Στο ανθρώπινο αναπαραγωγικό σύστημα η επιτυχής εγκυμοσύνη εξαρτάται από τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εμβρύου και του ενδομητρίου. Το ενδομήτριο είναι ένα πολύπλοκο και εξαιρετικά ενεργό όργανο στη γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία, καθώς παίζει καθοριστικό ρόλο στην υποδοχή του εμβρύου, στην προώθηση της εμφύτευσης του εμβρύου και στην υποστήριξη της εμβρυϊκής ανάπτυξης, της αποκωδικοποίησης και της ανάπτυξης έως ότου αναπτυχθεί ο πλακούντας. Μια μειωμένη λειτουργία του ενδομητρίου μπορεί να διαταράξει το παράθυρο εμφύτευσης (WOI) και να διακόψει την εμφύτευση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε στειρότητα. Πιθανοί μηχανισμοί που επηρεάζουν τη λειτουργία του και συμβάλλουν στην αποτυχία εμφύτευσης, περιλαμβάνουν την ανισορροπία των ορμονών, τη φλεγμονή, την

ανοσορυθμιστική δυσλειτουργία, τους γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες, τη γλυκοζυλίωση, τον μεταβολισμό και την επίδραση των microRNAs στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση [66].

Παρότι η παθογένεση της ασθένειας περιλαμβάνει όλους αυτούς τους μηχανισμούς, τα αποτελέσματα των μελετών εμφανίζονται αντικρουόμενα σχετικά με τον αντίκτυπο της στη γονιμότητα. Μελέτες που χρησιμοποίησαν το μοντέλο δωρεάς ωαρίων, διαπιστώνουν ότι ασθενείς με σοβαρή ενδομητρίωση που έλαβαν δωρεά ωαρίων από υγιείς δότες είχαν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας με τους λήπτες χωρίς ενδομητρίωση. Αυτό υποδηλώνει ότι το κύριο πρόβλημα μπορεί να έγκειται στο ωάριο και όχι στο ενδομήτριο. Επιπλέον, μια μεταγραφική ανάλυση του ενδομητρίου σε γυναίκες με ενδομητρίωση, εστιάζοντας στις ημέρες της μέγιστης δεκτικότητας και αναλύοντας 238 γονίδια που εμπλέκονται άμεσα στην εμφύτευση εμβρύου, δεν έδειξε καμία διαφορά μεταξύ γυναικών με ή χωρίς ενδομητρίωση. Αυτά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η επίδραση της ενδομητρίωσης στη γονιμότητα μπορεί να είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική και μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τον ασθενή. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ενώ το μοντέλο δωρεάς ωαρίων μπορεί να υποδηλώνει ότι το ενδομήτριο δεν επηρεάζεται στην ενδομητρίωση, αυτό το μοντέλο μπορεί να μην αντικατοπτρίζει πλήρως τη φυσική διαδικασία σύλληψης και εμφύτευσης. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των μηχανισμών με τους οποίους η ενδομητρίωση επηρεάζει τη γονιμότητα και για την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών για ασθενείς με αυτή την πάθηση [77].

Σε ορισμένες έρευνες αναφέρονται στοιχεία που δείχνουν ότι το ενδομήτριο υφίσταται μοριακές αλλαγές κατά τη διάρκεια του παραθύρου εμφύτευσης (WOI) για να προετοιμαστεί για εμφύτευση εμβρύου. Έχουν διεξαχθεί μελέτες για την ανάλυση του γονιδιακού προφίλ και της έκφρασης πρωτεϊνών στο ευτοπικό ενδομήτριο γυναικών με διαφορετικά στάδια ενδομητρίωσης κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης (η φάση μετά την ωορρηξία). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι οι γυναίκες που πάσχουν εμφανίζουν διαφορετική έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών στο ενδομήτριά τους κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής. Αυτή η έκφραση διαταράσσει διάφορες κυτταρικές διεργασίες, όπως ο κυτταρικός κύκλος, η κυτταρική απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος), η κυτταρική προσκόλληση/μετανάστευση, η ρύθμιση της φλεγμονής ή της ανοσίας, η παραγωγή ενέργειας, η μεταγωγή σήματος και η αποκρυπτογράφηση (η διαδικασία προετοιμασίας του ενδομητρίου για εμφύτευση). Αυτές οι διαταραχές οδηγούν τελικά σε μειωμένη δεκτικότητα του ενδομητρίου σε

γυναίκες με ενδομητρίωση, πράγμα που σημαίνει ότι το ενδομήτριο τους δεν είναι σε θέση να υποστηρίξει αποτελεσματικά την εμφύτευση εμβρύου. Επομένως, η κατανόηση των μοριακών αλλαγών και διαταραχών στο ενδομήτριο των γυναικών αυτών κατά τη διάρκεια της εκκριτικής φάσης είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των πιθανοτήτων επιτυχούς εγκυμοσύνης [66].

Το ανθρώπινο ενδομήτριο είναι ένας πολύπλοκος ιστός που αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων, όπως των επιθηλιακών, κυττάρων των αδένων και του στρώματος, των ανοσοποιητικών και κυττάρων των αγγείων. Αυτά τα κύτταρα επηρεάζονται από τις στεροειδείς ορμόνες των ωοθηκών, όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, οι οποίες συνδέονται με συγκεκριμένους υποδοχείς στα κύτταρα του ενδομητρίου. Ο υποδοχέας των οιστρογόνων (ER/ESR) και ο υποδοχέας της προγεστερόνης (PR/PGR) είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της γονιδιακής μεταγραφής ως απόκριση σε αυτές τις ορμόνες [70]. Σε ένα φυσιολογικό ενδομήτριο, η σηματοδότηση οιστρογόνων και προγεστερόνης συνεργάζονται για να προετοιμάσουν τον ιστό για εμφύτευση εμβρύου κατά τη διάρκεια του παραθύρου εμφύτευσης (WOI). Αυτό περιλαμβάνει την αναστολή του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων και την προώθηση μιας δεκτικής κατάστασης για το έμβρυο. Επιπλέον, τα κύτταρα του στρώματος, υφίστανται μια διαδικασία που ονομάζεται αποκρυπτογράφηση, η οποία υποστηρίζει την ανάπτυξη και την εμφύτευση του εμβρύου [42].

Ωστόσο, σε ασθενείς με ενδομητρίωση, υπάρχει δυσλειτουργία στις οδούς σηματοδότησης προγεστερόνης και οιστρογόνου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αντίσταση στην προγεστερόνη, που σημαίνει ότι ο ιστός ανταποκρίνεται λιγότερο στις επιδράσεις της ορμόνης και στην κυριαρχία των οιστρογόνων, κατά την οποία θα έπρεπε να υπάρχει περίσσεια οιστρογόνου σε σχέση με την προγεστερόνη. Αυτές οι ορμονικές ανισορροπίες μπορούν να συμβάλουν στην υπογονιμότητα και την αποτυχία εμφύτευσης σε ασθενείς με ενδομητρίωση. Η ανισορροπία των ορμονών αυτών μπορεί να συμβεί και λόγω διάφορων παραγόντων, όπως το άγχος, η παχυσαρκία και οι ενδοκρινικές διαταραχές και μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης στο σώμα, που είναι βασικές ορμόνες για τον εμμηνορροϊκό κύκλο και την εγκυμοσύνη και τα επίπεδα τους πρέπει να είναι ισορροπημένα για την επιτυχή εμφύτευση του εμβρύου στη μήτρα. Όταν υπάρχει ανισορροπία ορμονών, μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στο ευτοπικό ενδομήτριο, που περιλαμβάνουν μεταβολές στο πάχος και την υφή της ενδομητρικής επένδυσης, μειωμένη ροή αίματος στη μήτρα και αλλαγές στην έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην εμφύτευση [70].

5.2 Μαιευτικά προβλήματα που σχετίζονται με την ενδομητρίωση

Στην προηγούμενη ενότητα παρουσιάστηκε η παθοφυσιολογία της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, η οποία συνοψίζεται σε τέσσερις κύριες αιτιολογίες: λόγω μη φυσιολογικού σχηματισμού ωοθυλακίων, οξειδωτικού στρες, μειωμένης ανοσοποιητικής λειτουργίας και μειωμένης ενδομήτριας δεκτικότητας. Επίσης έχει ήδη αναφερθεί ότι ο αριθμός των ασθενών με ενδομητρίωση υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει περίπου το 5-10% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και περίπου το 30-50% των υπογόνιμων γυναικών [41]. Αυτό όμως, δεν σημαίνει ότι όλες οι γυναίκες με ενδομητρίωση θα δυσκολεύονται να τεκνοποιήσουν και αντίστροφα, δεν έχουν όλες οι υπογόνιμες γυναίκες ενδομητρίωση. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι, νεαρές γυναίκες με ενδομητριοτικές κύστες ωοθηκών εμφάνισαν παρόμοιο ποσοστό ωορρηξίας στην υγιή ωοθήκη όσο και στην προσβεβλημένη ωοθήκη (49,7 έναντι 50,3%, $p=ns$) και ποσοστό φυσιολογικής εγκυμοσύνης χωρίς προηγούμενη θεραπεία στο 43% μετά από 4 χρόνια [77].

Τα στοιχεία αυτά αποδεικνύουν ότι η ασθένεια αυτή έχει υψηλό επιπολασμό στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, ενώ οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι η βλάβη υποχωρεί μετά την εμμηνόπαυση [58, 64, 63]. Παρότι η ασθένεια είναι επιθετική, υποτροπιάζουσα και εξαρτώμενη από τις ορμόνες του αναπαραγωγικού συστήματος, τελικά οι περισσότεροι ασθενείς επιτυγχάνουν εγκυμοσύνη, είτε με φυσικό τρόπο χωρίς κάποια θεραπεία, είτε μετά από χειρουργική αντιμετώπιση των αλλοιώσεων, είτε με την βοήθεια τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) [12]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενδομητρίωση αύξησε τον κίνδυνο πολλών μαιευτικών επιπλοκών και δυσμενών εκβάσεων της εγκυμοσύνης, όπως πρόωρο τοκετό, κίνδυνο εμφάνισης προδρομικού πλακούντα, αυξημένη θνησιγένεια, αποκόλληση του πλακούντα, αιμορραγία πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό και διαβήτη κύησης [84]. Επίσης, αναφορές μπορούν να βρεθούν και για άλλες επιπλοκές, όπως ο υψηλότερος κίνδυνος αποβολής, εμφάνισης προεκλαμψίας, άλλων ανωμαλιών του πλακούντα, γέννηση ελλιποβαρών και υψηλότερο ποσοστό καισαρικής τομής [85]. Σύνδεση επίσης φαίνεται να υπάρχει με πρόωρη ρήξη μεμβρανών, μαιευτική ή ενδοηπατική χολόσταση της κύησης, δυστοκία τοκετού, νεογνικό θάνατο και συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας [86].

Οι μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις επιπλοκές δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά η ανώμαλη ενεργοποίηση της φλεγμονής, οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές στη ζώνη σύνδεσης και η διαταραγμένη περίσταση της μήτρας (των συσπαστικών

κινήσεων των μυών γύρω από τη μήτρα, με σκοπό να επιτευχθεί η απομάκρυνση του εμβρύου κατά τη διάρκεια του τοκετού) μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικούς ρόλους [87, 88]. Αυτές οι συσχετίσεις είναι βιολογικά εύλογες λόγω πολλών παραγόντων. Το φλεγμονώδες περιβάλλον και οι ανοσολογικές τροποποιήσεις που δημιουργούνται από την ενδομητρίωση, οι μοριακές, ανατομικές και επιγενετικές ανωμαλίες του ευτοπικού ενδομητρίου που σημειώνονται σε ασθενείς γυναίκες και η αποκέντρωση των αλλοιώσεων λόγω των ορμονικών αλλαγών της εγκυμοσύνης είναι κάποιοι από αυτούς. Μέχρι σήμερα, οι μελέτες δεν έχουν ακόμη διερευνήσει την πιθανότητα μιας κοινής παθοφυσιολογίας που προδιαθέτει τόσο για ενδομητρίωση όσο και για δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης. Επιπλέον, δεν έχει προταθεί ειδική αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης για τη βελτίωση των δυσμενών μαιευτικών εκβάσεων. Είναι άγνωστο εάν η χειρουργική επέμβαση για ενδομητρίωση πριν από την εγκυμοσύνη μεταβάλλει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων μαιευτικών εκβάσεων ή εάν υπάρχει ένας χειρουργικά μη θεραπεύσιμος παράγοντας που επηρεάζει αυτά τα αποτελέσματα. Επιπλέον, ο αντίκτυπος των τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART) στον μαιευτικό κίνδυνο, καθώς και η επίδραση της συννοσηρής αδενομύωσης χρήζουν διερεύνησης [85].

Σε περιπτώσεις όπου υπάρχουν ανατομικές αλλοιώσεις τα δεδομένα είναι πιο συγκεκριμένα. Για παράδειγμα, το μέγεθος και το βάθος των βλαβών του περιτοναίου και των ωοθηκών, ο βαθμός και η έκταση της προσκόλλησης των ωοθηκών και των σαλπίγγων και το μέγεθος της σύγκλεισης του ορθού και των κοιλοτήτων της μήτρας χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των μαιευτικών επιπλοκών. Η χρόνια πυελική φλεγμονή λόγω ενδομητρίωσης για παράδειγμα, προκαλεί συμφύσεις μεταξύ της οπίσθιας επιφάνειας της μήτρας και των ωοθηκών, του ορθού και του πυελικού περιτόναιου, με αποτέλεσμα την εξάλειψη του αγωγού ή την οπίσθια εξωμήτρια πρόσφυση (PEUA). Μια τέτοια χρόνια φλεγμονή και οι συμφύσεις που δημιουργεί μπορεί να συσχετίζονται με ανεπιθύμητα αποτελέσματα τοκετού, όπως αυξημένα ποσοστά καισαρικής τομής, υποβοήθηση του τοκετού με όργανα και αιμορραγία μετά τον τοκετό. Όσον αφορά τις χειρουργικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της καισαρικής, οι ενδοπυελικές συμφύσεις λόγω ενδομητρίωσης συμβάλλουν στον παρατεταμένο χρόνο επέμβασης και στις αυξημένες επιπλοκές [84].

Ωστόσο τα αποτελέσματα των μελετών σε πολλές περιπτώσεις είναι αντιφατικά, ενώ συχνά αναφέρεται υψηλός κίνδυνος μεροληψίας σε αυτά [89]. Η μεγάλη περιπλοκότητα της πάθησης δυσχεραίνει την γενίκευση των συμπερασμάτων. Για τον

λόγο αυτό θα παρουσιαστούν οι κυριότερες απόψεις που καταγράφηκαν στην βιβλιογραφία για τις κύριες μαιευτικές επιπλοκές που παρατηρήθηκαν.

5.2.1 Επίδραση της ενδομητρίωσης σε αποβολές και πρόωρες γεννήσεις

Ως αποβολή ή η αυτόματη αποβολή ορίζεται γενικά μια μη βιώσιμη ενδομήτρια εγκυμοσύνη έως 22 εβδομάδες κύησης, ενώ πρόωρη γέννηση είναι κάθε γέννηση σε ηλικία κύησης 22-37 εβδομάδων. Κυρίως γενετικοί παράγοντες, λοιμώξεις, ενδοκρινικά προβλήματα (π.χ. ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης), ανατομικές ανωμαλίες (π.χ. δυσπλασίες Muller) και θρομβοφιλία (π.χ. αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), έχουν συσχετιστεί με τις αποβολές. Η συχνότητα των αποβολών σε ασθενείς με ενδομητρίωση ποικίλλει σε διάφορες μελέτες από 30% έως 50% και παρατηρείται συχνότερα στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης [86]. Άλλες όμως μελέτες, δεν εντοπίζουν επαρκή στοιχεία υπέρ του γεγονότος ότι η ενδομητρίωση σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αποβολών [87], αλλά, παρόλα αυτά, υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που επιβεβαιώνουν τη σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και αποτυχίας εμφύτευσης [66]. Ωστόσο, άλλες συστηματικές αναλύσεις εκφράζουν επιφυλάξεις για την παρουσία σαφούς σχέσης μεταξύ της ενδομητρίωσης και της αποβολής [89].

Μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ ενδομητρίωσης και ποσοστού προηγούμενων αποβολών σε γυναίκες με διαφορετικούς τύπους και σοβαρότητα της νόσου, έχουν διαπιστώσει ότι το ποσοστό προηγούμενων αποβολών ήταν υψηλότερο σε όλους τους τύπους ενδομητρίωσης, συμπεριλαμβανομένης της επιφανειακής περιτοναϊκής ενδομητρίωσης, της ενδομητρίωσης των ωοθηκών και της βαθιάς διθητικής ενδομητρίωσης. Το ποσοστό προηγούμενων αποβολών βρέθηκε να είναι υψηλότερο σε περιπτώσεις επιφανειακής περιτοναϊκής ενδομητρίωσης σε σύγκριση με άλλους τύπους της νόσου. Επιπλέον, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα των αποβολών ήταν σημαντικά υψηλότερη σε περιπτώσεις ήπιας ενδομητρίωσης (49%) σε σύγκριση με μέτριες (25%) ή σοβαρές (24%) μορφές της νόσου. Ο αυξημένος κίνδυνος αποβολών καταγράφηκε τόσο στις ασθενείς που συνέλαβαν τυχαία όσο και σε αυτές που χρησιμοποίησαν τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής [90].

Αυτή η διαφορά στο ποσοστό αποβολών μεταξύ διαφορετικών τύπων και σοβαρότητας της ενδομητρίωσης μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι υπάρχει μια πιο ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία στην επιφανειακή περιτοναϊκή ενδομητρίωση σε σύγκριση με τις ινωτικές βλάβες της προχωρημένης ενδομητρίωσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο ποσοστό

αποβολών. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι οι γυναίκες με σοβαρή ενδομητρίωση μπορεί να έχουν μείωση στον αριθμό των κύψεων, γεγονός που μπορεί στη συνέχεια να μειώσει τη συχνότητα των αποβολών [86]. Συνολικά, φαίνεται ότι η ενδομητρίωση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στο ποσοστό προηγούμενων αποβολών στις γυναίκες και ότι ο τύπος και η σοβαρότητα της νόσου μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο σε αυτή τη σχέση [91].

Σε μοριακό επίπεδο η ενδομητρίωση διαταράσσει το ορμονικό, κυτταρικό και ανοσολογικό περιβάλλον του ενδομητρίου, επηρεάζοντας αρνητικά την αποκέντρωση, τον σχηματισμό του πλακούντα και την ανάπτυξη του εμβρύου. Συνοπτικά, η υψηλή συχνότητα αποβολών στην ενδομητρίωση σχετίζεται κυρίως με τους ακόλουθους παράγοντες: (1) αυξημένη συσταλτική δραστηριότητα του μυομητρίου, η οποία προκαλείται από τον αυξημένο σχηματισμό προσταγλανδινών στις εστίες της ενδομητρίωσης. (2) Ανεπάρκεια ωχρινικής φάσης (επομένως, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προγεστερόνη). (3) αλλοιωμένη χυμική (παραγωγή αντισωμάτων) και μεσολαβούμενη από κύτταρα (κυτοκίνες, ανοσοκύτταρα) ανοσολογική λειτουργία που θα μπορούσε να επηρεάσει την ενδομήτρια δεκτικότητα για το έμβρυο [86].

Σε ότι αφορά τις πρόωρες γεννήσεις (ΠΓ) υπάρχει μεγαλύτερη συμφωνία μεταξύ των ερευνητών. Πολλές μελέτες έχουν δείξει επίσης υψηλό κίνδυνο σε γυναίκες με ενδομητρίωση [91, 87, 86, 89]. Σύμφωνα με αυτές, οι γυναίκες με ενδομητρίωση διατρέχουν περίπου 1,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για να γεννήσουν πριν την 37^η εβδομάδα, κατά την πρώτη εγκυμοσύνη τους από ότι σε κάθε επόμενη. Αυτό μπορεί να υποδεικνύει τον προστατευτικό ρόλο της εγκυμοσύνης σε ασθενείς με ενδομητρίωση σε σχέση με τη δεύτερη εγκυμοσύνη λόγω ανοσολογικών και ορμονικών τροποποιήσεων. Υπάρχουν αρκετοί γνωστοί παράγοντες κινδύνου για πρόωρη γέννηση, όπως της χρήσης τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής για την επίτευξη εγκυμοσύνης. Τα αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν ότι σε γυναίκες εμφανίζουν αλλοιώσεις στο ενδομήτριο λόγω της ασθένειας και μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, τόσο η συχνότητα πρόωρης γέννας, όσο και του περιορισμού της εμβρυϊκής ανάπτυξης ήταν δύο φορές πιο συχνή, αλλά δεν υπήρχε συσχέτιση με άλλους εντοπισμούς ενδομητρίωσης. Έτσι, διατυπώνεται η άποψη, ότι η παθολογία του ενδομητρίου που παρατηρείται σε γυναίκες με ενδομητρίωμα, το τραυματισμένο στρώμα του και ο παθολογικός πλακούντας οδηγεί σε τέτοια αποτελέσματα εγκυμοσύνης [86]. Σε αντίστοιχες έρευνες βρέθηκε ότι και το ποσοστό των πολύ πρώιμων γεννήσεων (<34 εβδομάδες) ήταν πολύ αυξημένο σε γυναίκες που έπασχαν από ενδομητρίωση και η διαφορά με τις υγιείς

γυναίκες παρέμεινε σημαντική ακόμα και όταν αφαιρέθηκαν οι ασθενείς με προδρομικό πλακούντα [87].

5.2.2 Επίδραση της ενδομητρίωσης σε υπέρταση, προεκλαμψία και ανωμαλίες που σχετίζονται με τον πλακούντα

Αρκετές αναφορές υποστηρίζουν ότι η ενδομητρίωση είναι μια ασθένεια που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης τόσο υπερτασικών καταστάσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όσο και της προεκλαμψίας. Οι επιδράσεις αυτές είναι αμφιλεγόμενες, αλλά πολλοί ερευνητές επιβεβαιώνουν το γεγονός ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης και προεκλαμψίας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, που αποτελούνταν από υγιείς γυναίκες. Τα δεδομένα αυτά επιβεβαιώνονται μόνο για περιπτώσεις με αυθόρμητη σύλληψη και όχι όταν χρησιμοποιήθηκαν τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART). Αυτό υποδηλώνει ότι η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή μπορεί να μην αυξήσει τον κίνδυνο υπέρτασης ή προεκλαμψίας σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να επιβεβαιωθεί αυτό το εύρημα [86].

Ανάλογα αποτελέσματα είχαν παρατηρηθεί και στο παρελθόν. Σε γυναίκες με ενδομητρίωση, λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες στο έσω μυομήτριο που ονομάζεται Διάμεσος Ζώνη (Junctional Zone), έχουν βρεθεί σε μαγνητικές τομογραφίες και βιοψίες, πράγμα που σημαίνει ότι η ενδομητρίωση σχετίζεται με την αδеноμύωση, μια ασθένεια της ζώνης αυτής. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωματικό μετασχηματισμό των σπειροειδών αρτηριών και συνεπώς να επηρεάσει τον πλακούντα. Έχει θεωρηθεί ότι αυτό θα μπορούσε να συμβάλει στον υψηλότερο κίνδυνο προεκλαμψίας, περιορισμού της ενδομήτριας ανάπτυξης, πρόωρου τοκετού και αποκόλλησης πλακούντα [91].

Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες που δεν έχουν βρει συσχέτιση της ενδομητρίωσης με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης και προεκλαμψίας και άλλες που παρατήρησαν ότι εμφανίστηκαν μεγαλύτερα ποσοστά προεκλαμψίας αλλά όχι άλλων υπερτασικών καταστάσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης γυναικών με ενδομητρίωση σε σχέση με υγιείς γυναίκες [87]. Ορισμένοι ερευνητές έχουν μελετήσει τη συχνότητα εμφάνισης της προεκλαμψίας ανάλογα με τη θέση της ενδομητρίωσης (αδеноμύωση και ενδομητρίωση διαφορετικών θέσεων). Σε αυτές διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης μέτριας προεκλαμψίας μεταξύ γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση, αλλά οι γυναίκες με αδеноμύωση βρέθηκαν να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης σε σύγκριση με εκείνες χωρίς αδеноμύωση. Αντίθετα, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση σοβαρής

προεκλαμψίας μεταξύ γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση, ούτε μεταξύ γυναικών με και χωρίς αδενομύωση. Συνολικά, αναφέρεται ότι ενώ οι γυναίκες με αδενομύωση μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μέτριας προεκλαμψίας, η παρουσία ενδομητρίωσης δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο μέτριας ή σοβαρής τέτοιας κατάστασης [86].

Ο Προδρομικός Πλακούντας, η αποκόλληση του πλακούντα και ο συμφυτικός ή διεισδυτικός πλακούντας είναι μαιευτικές επιπλοκές που είναι πιο συχνές σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Ο Προδρομικός Πλακούντας είναι μια κατάσταση όπου ο πλακούντας βρίσκεται στο κάτω μέρος της μήτρας, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της παράδοσης. Η αποκόλληση του πλακούντα είναι μια κατάσταση όπου ο πλακούντας διαχωρίζεται από τη μήτρα πριν από την γέννα, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία και βλάβη στο έμβρυο. Ο συμφυτικός ή διεισδυτικός πλακούντας είναι μια κατάσταση όπου ο πλακούντας αναπτύσσεται πολύ βαθιά στο τοίχωμα της μήτρας, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία και δυσκολία κατά την γέννα [16].

Αρκετές μελέτες έχουν διαπιστώσει υψηλή συχνότητα εμφάνισης αυτών των επιπλοκών σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Η θέση της ενδομητρίωσης μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τύπο της επιπλοκής που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι μηχανισμοί πίσω από αυτές τις επιπλοκές σε γυναίκες με ενδομητρίωση δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά πιστεύεται ότι η φλεγμονή και ο ανώμαλος σχηματισμός αιμοφόρων αγγείων μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο [86]. Παλαιότερες μελέτες έχουν αναφέρει αντίστοιχα αποτελέσματα, δηλαδή τον αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών του πλακούντα σε γυναίκες με ενδομητρίωση [91], ενώ άλλες δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με υγιείς γυναίκες [87].

Ο υψηλότερος κίνδυνος υπογονιμότητας σε γυναίκες με ενδομητρίωση συνεπάγεται περισσότερες υποβοηθούμενες συλλήψεις, που όπως αναφέρεται στην βιβλιογραφία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προδρομικού πλακούντα [86, 88, 89]. Τα αποτελέσματα μελετών καταδεικνύουν ότι η ενδομητρίωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον προδρομικό πλακούντα ακόμη και μετά από προσαρμογή για θεραπεία γονιμότητας, υποδηλώνοντας ότι οι τεχνικές τεχνητής αναπαραγωγής διαδραματίζουν μικρό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο αυτής της επιπλοκής σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Μια θεωρία που αναπτύχθηκε για την εξήγηση του αυξημένου κινδύνου προδρομικού πλακούντα αναφέρει ότι καθ' όλη τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου η μήτρα συσπάται τακτικά («κύματα του ενδομητρίου»). Οι γυναίκες με ενδομητρίωση

πιστεύεται ότι έχουν αλλοιωμένες συσπάσεις της μήτρας, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τη θέση της εμφύτευσης βλαστοκύστης και ως εκ τούτου να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης προδρομικού πλακούντα. Μια πιθανή συνέπεια του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης προδρομικού πλακούντα είναι η αιμορραγία προ του τοκετού και στη συνέχεια η ρήξη των μεμβρανών [91].

5.2.3 Επίδραση της ενδομητρίωσης στις επιπλοκές κατά τον τοκετό και το ποσοστό τοκετών με καισαρική τομή.

Στη βιβλιογραφία μπορούν να βρεθούν πολλές μελέτες που αναφέρουν υψηλή συσχέτιση μεταξύ της ενδομητρίωσης και του υψηλότερου ποσοστού επείγουσας καισαρικής τομής (CS) σε γυναίκες με ενδομητρίωση πριν από την εμφάνιση συσπάσεων ή τοκετού [88, 91, 92, 93, 94]. Σύμφωνα με τα στοιχεία που παρουσιάζονται σε αυτές, το ποσοστό έκτακτης ανάγκης για καισαρική τομή, υπερδιπλασιάζεται σε γυναίκες με ενδομητρίωση σε σύγκριση με εκείνες χωρίς την πάθηση, με μια αναλογία πιθανότητας (OR) 2,1, πράγμα που σημαίνει ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση έχουν 2,1 φορές περισσότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε επείγουσα καισαρική πριν ξεκινήσει ο τοκετός από τις γυναίκες χωρίς την πάθηση [93]. Άλλες μελέτες συσχετίζουν διάφορους τύπους ενδομητρίωσης και ποσοστού καισαρικών λόγω δυσπαρουσίας του εμβρύου, δηλαδή στη προβληματική θέση του εμβρύου στη μήτρα, η οποία μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία του τοκετού. Η αδενομύωση μπορεί να προκαλέσει στένωση και μειωμένη εκτατότητα της μήτρας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε εμβρυϊκή κακή παρουσίαση και να αυξήσει την πιθανότητα επείγουσας καισαρικής τομής [84].

Αντίθετα, σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τεχνολογίες υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), η ενδομητρίωση δεν συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό καισαρικών. Αυτό υποδηλώνει, ότι η ίδια η ενδομητρίωση μπορεί να μην είναι η ένδειξη για CS σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ART, αλλά μάλλον άλλες μαιευτικές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν. Ο αυξημένος κίνδυνος για καισαρική σε γυναίκες με ενδομητρίωση που συλλαμβάνουν αυθόρμητα μπορεί να οφείλεται στην παρουσία πυελικών συμφύσεων ή άλλων επιπλοκών που καθιστούν δύσκολη ή επικίνδυνη τον φυσιολογικό τοκετό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η καισαρική τομή, είναι μια σημαντική χειρουργική επέμβαση που φέρει τους δικούς της κινδύνους και επιπλοκές και πρέπει να εκτελείται μόνο όταν είναι ιατρικά απαραίτητο [86].

Ανάλογα αποτελέσματα αναφέρουν και άλλες μελέτες που έδειξαν ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση είχαν αυξημένο ποσοστό υποβοηθούμενου με όργανα κολπικού τοκετού, υποδηλώνοντας συσχέτιση μεταξύ ενδομητρίωσης και δυστοκίας. Το

ενδιαφέρον τους επικεντρώθηκε σε λειτουργικές αλλαγές στη μήτρα λόγω ενδομητρίωσης και προτάθηκε ότι η ενδομητρίωση και οι ενδομητριοτικές πυελικές συμφύσεις οδηγούν σε δυσπερισταλτικότητα της μήτρας και μειωμένη συσταλτικότητα. Επιπλέον, συμφύσεις προκαλούν ανατομική παραμόρφωση και μειώνουν τη συσταλτικότητα της μήτρας, με αποτέλεσμα έναν ασύμβατο προσανατολισμό μεταξύ της μήτρας και του εμβρύου, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία εξέλιξης του τοκετού [84]. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι μηχανισμοί πίσω από την παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ ενδομητρίωσης και ποσοστού καισαρικών τομών δεν είναι πλήρως κατανοητοί και απαιτούν περαιτέρω έρευνα, καθώς υπάρχουν και αναφορές που δεν επιβεβαιώνουν την συσχέτιση αυτή [87].

Μελέτες επίσης διερευνούν τη σχέση μεταξύ ανωμαλιών του πλακούντα και καισαρικής τομής (CS) σε γυναίκες με βαθιά διεισδυτική ενδομητρίωση (DIE) [57]. Τα αποτελέσματα αναφέρουν ότι οι γυναίκες με DIE είχαν περισσότερες ενδείξεις για CS λόγω ανωμαλιών του πλακούντα, όπως ο προγεννητικός πλακούντας (PP), ο συμφυτικός πλακούντας (PA), η προεκλαμψία (PE) και ο περιορισμός της ανάπτυξης του εμβρύου (FGR). Οι ανωμαλίες του πλακούντα σε γυναίκες με ενδομητρίωση μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο επιπλοκών όπως αιμορραγία πριν από τον τοκετό και πρόωρο τοκετό, γεγονός που με τη σειρά του μπορεί να αυξήσει το ποσοστό CS. Ο περιορισμός της εμβρυϊκής ανάπτυξης είναι μια κατάσταση όπου το έμβρυο δεν αναπτύσσεται σωστά, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό και άλλες επιπλοκές [91].

5.2.4 Επίδραση της ενδομητρίωσης στην ανάπτυξη και τη θνησιμότητα των βρεφών

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο για βρέφη που γεννιούνται με μικρότερο σωματικό βάρος σε σχέση με την ηλικία κύησης (< 2500 gr), των οποίων η μητέρα έπασχε από ενδομητρίωση, ιδιαίτερα όταν συνδυαζόταν με την εμφάνιση και αδενομύωσης. Στις έρευνες αυτές και μετά από σύγκριση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος για βρέφη με προβλήματα στην ανάπτυξη και το βάρος τους στην ομάδα της αδενομύωσης ήταν σημαντικά υψηλότερος σε έγκυες γυναίκες που συνέλαβαν με τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής από ό,τι σε γυναίκες που συνέλαβαν φυσικά. Αντίθετα, η ενδομητρίωση δεν βρέθηκε να σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό γέννησης ελλιποβαρών μωρών σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά το αντίστροφο αποκαλύφθηκε σε γυναίκες που συνέλαβαν αυθόρμητα. Αντίθετα, δεν καταδείχθηκε σημαντική στατιστική διαφορά στα ποσοστά γεννήσεων μωρών με μειωμένο βάρος και θνησιγένειας μεταξύ των γυναικών

με ενδομητρίωση και της ομάδας ελέγχου [86, 90, 91]. Συνολικά, στις μελέτες αυτές αναφέρεται ότι η ενδομητρίωση μπορεί να μην αυξάνει τον κίνδυνο θνησιγένειας των βρεφών, ενώ η αδενομύωση μπορεί να αυξήσει σημαντικά αυτόν τον κίνδυνο σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς τη νόσο. Αντίστοιχα, δεν φαίνονται να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο βρεφών με μικρό σωματικό βάρος μεταξύ των γυναικών με DIE και της ομάδας ελέγχου [90].

Παλαιότερες έρευνες όμως είχαν συνδέσει την ενδομητρίωση με μια ποικιλία δυσμενών επιπτώσεων για το νεογέννητο [88, 93]. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν αυτές τις παρατηρήσεις και έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία. Μηχανισμοί που περιλαμβάνουν αλλοιωμένο αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα και αγγειογένεση, καθυστερημένη εμφύτευση λόγω αλλοιωμένης συσταλτικότητας και αυξημένης αντίστασης στην προγεστερόνη, αλλοίωση λόγω αυξημένης έκκρισης ευτοπίου των ιντερλευκινών και της χρόνιας και του αυξημένου ιστορικού τραύματος της μήτρας από αυξημένη απώλεια εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ενδομητρίωση βοηθούν στην εξήγηση των ευρημάτων του αλλοιωμένου πλακούντα και της προεκλαμψίας. Εκτός από τον παθολογικό πλακούντα, η πρόωμη ωρίμανση του τραχήλου της μήτρας και ο αυξημένος τόνος και συσταλτικότητα της μήτρας σε γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να οδηγήσει σε μια ποικιλία δυσμενών επιπτώσεων στο έμβρυο και στο νεογνό [93].

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερα ζευγάρια επηρεάζονται από διαταραχές γονιμότητας και αντιμετωπίζουν προβλήματα διατήρησης της εγκυμοσύνης. Ειδικότερα στις γυναίκες η φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών, η ομαλή λειτουργία των σαλπίγγων και του ενδομητρίου και η έκκριση του πλακούντα είναι απαραίτητα για τη γυναικεία γονιμότητα και τη διατήρηση της εγκυμοσύνης. Ενδοκρινικές διαταραχές σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, όπως είναι το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή, αναστολή ή ακανόνιστους εμμηνορροϊκούς κύκλους και προβλήματα στη γονιμότητα. Η γονιμότητα επηρεάζεται επίσης από τα αυτοάνοσα νοσήματα, την τοξικότητα των φαρμάκων που τροποποιούν τις ασθένειες, ιδίως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα και τα γλυκοκορτικοειδή [42].

Περίπου το 85% των υπογόνιμων ζευγαριών έχουν μια αναγνωρίσιμη αιτία. Οι πιο κοινές αιτίες υπογονιμότητας είναι η δυσλειτουργία της ωορρηξίας, η ανδρική υπογονιμότητα και η νόσος των σαλπίγγων. Το υπόλοιπο 15% των υπογόνιμων ζευγαριών έχει «ανεξήγητη υπογονιμότητα». Ο τρόπος ζωής και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία, μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τη γονιμότητα. Οι διαταραχές της ωορρηξίας αποτελούν περίπου το 25% των διαγνώσεων υπογονιμότητας. Το 70% των γυναικών με ανωορρηξία έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η υπογονιμότητα μπορεί επίσης να είναι δείκτης μιας υποκείμενης χρόνιας νόσου που σχετίζεται με τη στειρότητα, όπως η ενδομητρίωση [10]. Είναι ενδιαφέρον ότι η λοίμωξη από τον ιό HIV σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας της υπόφυσης, που πιθανώς οδηγεί σε υποϋποφυσισμό, μία από τις συνέπειες του οποίου είναι η στειρότητα. Ο άξονας υπόφυσης-ωοθηκών μπορεί επίσης να επηρεαστεί από τις θυρεοειδικές ορμόνες. Ο υποθυρεοειδισμός οδηγεί στην αναστολή του, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο αποβολής, πρόωρων τοκετών, θνησιγένειας, ακόμη και υπογονιμότητας [42].

Η ενδομητρίωση έχει αναγνωριστεί εδώ και πολλές δεκαετίες και συχνά έχει συνδεθεί με τη στειρότητα ή την υπογονιμότητα. Είναι μια ασθένεια που φαίνεται ιδιαίτερα διαδεδομένη, με μεγάλο επιπολασμό σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, συχνά επηρεάζοντας τη ποιότητα της ζωής τους [77]. Στις περισσότερες γυναίκες εμφανίζεται κατά την εφηβεία και μπορεί να εξελιχθεί, ώστε να περιλαμβάνει συμπτώματα και καταστάσεις που περιλαμβάνουν πολλαπλά συστήματα του οργανισμού τους και δημιουργούν ποικίλες επιπλοκές [95]. Η ενδομητρίωση είναι μια σύνθετη

συστηματική γυναικολογική διαταραχή και η πραγματική της έκταση πέρα από το αναπαραγωγικό σύστημα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, καθώς είναι μια κοινή και πολύπλοκη πάθηση που μπορεί να προκαλέσει σημαντική ενόχληση και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη χρόνιου πυελικού πόνου, στειρότητας ή βλάβης των τελικών οργάνων [41, 53, 80]. Παρόλο που η συσχέτιση μεταξύ υπογονιμότητας και ενδομητρίωσης εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενη, είναι κλινικά αναγνωρισμένη και υποστηρίζεται καλά από πολλές μελέτες [59].

Ο αντίκτυπος της ενδομητρίωσης στη γονιμότητα οφείλεται κυρίως στη ποσοτική βλάβη της γυναικείας αναπαραγωγικής οδού, μειώνοντας το απόθεμα των ωοθηκών, την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων, την δεκτικότητα του ενδομητρίου στο έμβρυο και γενικότερα την υγεία και την ποιότητα ζωής των ζευγαριών, καθώς παρεμποδίζει με τον τρόπο αυτό τη γονιμότητα [77]. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, καθώς αποτελεί μια πολυπαραγοντική ασθένεια. Ο πόνος και η φλεγμονή που σχετίζεται με την ενδομητρίωση, η αλλοιωμένη ανατομία και οι συμφύσεις της πυέλου, η διαταραχή της λειτουργίας των ωοθηκών και η μειωμένη ενδομήτρια δεκτικότητα παίζουν σημαντικό ρόλο στην υπογονιμότητα της ενδομητρίωσης σε γυναίκες που πάσχουν [69].

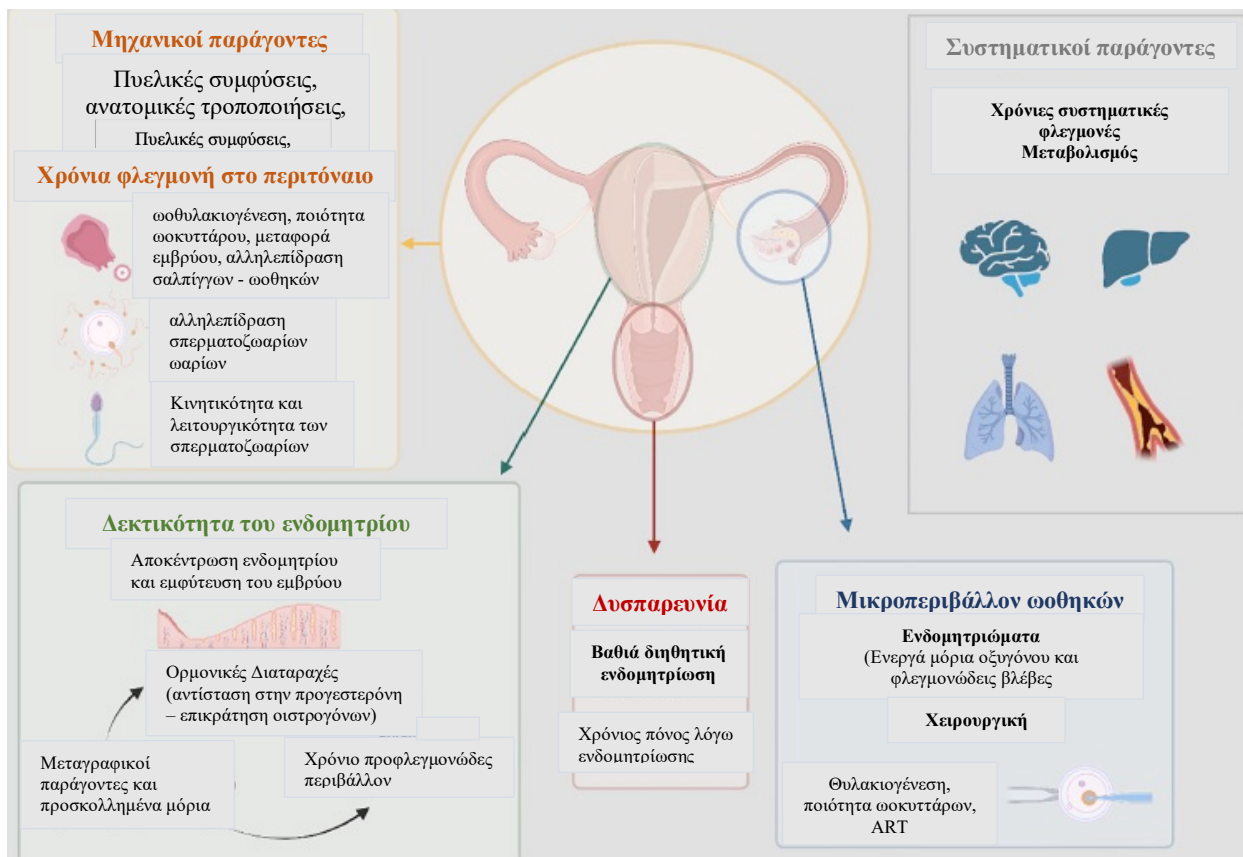
Ένας από τους κύριους παράγοντες που δυσχεραίνει τις επιπτώσεις της ασθένειας είναι η καθυστερημένη διάγνωσή της που συνήθως γίνεται μετά από 7 - 10 χρόνια από τα πρώτα συμπτώματα, καθώς πρέπει να επιβεβαιωθεί λαπαροσκοπικά [58, 62]. Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς αφενός αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα της ασθένειας, αφετέρου επηρεάζονται ψυχολογικά και κοινωνικά [31]. Ο εντοπισμός καινοτόμων, μη επεμβατικών διαγνωστικών εργαλείων για την ενδομητρίωση που προβλέπουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο υπογονιμότητας παραμένει μία από τις κύριες ερευνητικές και κλινικές προτεραιότητες σε αυτήν την ασθένεια. Η ενδομητρίωση είναι μια σύνθετη συστηματική γυναικολογική διαταραχή και η πραγματική της έκταση πέρα από το αναπαραγωγικό σύστημα θα πρέπει να ληφθεί υπόψη. Για να γίνει εφικτή η έγκαιρη διάγνωσή της και η αντιμετώπιση του πυρήνα της ασθένειας αντί της συμπτωματολογίας, απαιτούνται μοριακά στοιχεία και δεδομένα για την εμφάνιση της νόσου [80]. Η καθυστερημένη διάγνωση επιτρέπει την εξέλιξη της νόσου, η οποία είναι σαφώς επιζήμια από την άποψη της γονιμότητας [52].

Ωστόσο, η επιλογή αντιμετώπισης της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση με την έναρξη ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, μπορεί να μην επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα, καθώς στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι τεχνικές

αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε επιδείνωση της ποιότητας των ωαρίων και των εμβρύων. Αντίθετα, λαμβάνοντας υπόψη την οπτική του εμβρυολόγου, ένας ασθενής με ενδομητρίωση δεν παρουσιάζει πάντα ένα διακριτικό πρότυπο μειωμένης ποιότητας ωαρίων και εμβρύων. Για να επιλυθεί αυτό το αίνιγμα, γίνεται σαφές ότι η έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί σε μια εις βάθος ανάλυση της μοριακής ραχοκοκαλιάς του τρόπου με τον οποίο η ενδομητρίωση θέτει σε κίνδυνο την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων [82].

Αυτό τονίζει την ανάγκη ανακάλυψης βιοδεικτών ικανών να προσδιορίσουν το προφίλ των ασθενών με ενδομητρίωση και την απαίτηση ανίχνευσης του υποκείμενου μοριακού μηχανισμού και αξιολόγησης της επίδρασής του στην ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων. Το οξειδωτικό στρες καθώς και η απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελούν τους δύο κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που επηρεάζουν την ικανότητα των ωαρίων και των εμβρύων σε ασθενείς που παρουσιάζουν ενδομητρίωση. Είναι ενδιαφέρον ότι τα δημοσιευμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επιζήμια επίδρασή τους δεν συσχετίζεται πάντα με τη σοβαρότητα της ενδομητρίωσης. Οι βιοδείκτες αυτοί μπορεί να αποδειχθούν απαραίτητο εργαλείο για τον εντοπισμό ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη επικουρικών θεραπειών πριν από την αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση υπογονιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της αντιοξειδωτικής θεραπείας ή/και προτεινόμενων φαρμακευτικών παραγόντων για τον έλεγχο της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος [80].

Μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του υποτύπου ενδομητρίωσης, του πόνου, της φλεγμονής, της αλλοιωμένης ανατομίας της πυέλου, των συμφύσεων, της διαταραχής του αποθέματος/λειτουργίας των ωοθηκών και της μειωμένης ενδομήτριας δεκτικότητας καθώς και των συστημικών επιδράσεων της νόσου ορίζουν τη στειρότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση [12]. Ο πληθυσμός των υπογόνιμων γυναικών με ενδομητρίωση είναι ετερογενής και ποικίλοι φαινότυποι ασθενών μπορούν να παρατηρηθούν στο κλινικό περιβάλλον, καθιστώντας έτσι δύσκολη την καθιέρωση μιας ακριβούς διάγνωσης και ενός ενιαίου μηχανισμού της στειρότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση [82]. Κάποιοι από τους πιθανούς μηχανισμούς αυτούς επηρεάζουν την λειτουργία των ωοθηκών και άλλοι επηρεάζουν τη λειτουργία του ενδομητρίου και συμβάλλουν στην αποτυχία της εμφύτευσης. Τα σύγχρονα δεδομένα σχετικά με την ορμονική ανισορροπία, τη φλεγμονή και την ανοσορυθμιστική δυσλειτουργία οδηγούν



Εικόνα 6.1: Παθοφυσιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση [12].

σε μηχανισμούς γενετικούς και επιγενετικούς, που παρεμβαίνουν στη γλυκοζυλίωση, τον μεταβολισμό, ενώ σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν και τα micro RNA στη στειρότητα/υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση. Οι κύριες παθοφυσιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση συνοψίζονται στην Εικόνα 6.1

Δεν υπάρχει ενιαία θεωρία που να εξηγεί όλες τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις και παθολογικά χαρακτηριστικά στην ενδομητρίωση. Ωστόσο, είναι πιθανό η επιφανειακή ενδομητρίωση, η βαθιά διηθητική ενδομητρίωση και οι ενδομητριοτικές κύστες των ωοθηκών να αναπτύσσονται μέσω διαφορετικών μηχανισμών και να επικαλούνται διαφορετικές ή μερικώς επικαλυπτόμενες θεωρίες. Σήμερα διαφαίνεται στη βιβλιογραφία ότι η κλασική θεωρία για την ανάδρομη έμμηνο ρύση έχει παραμεριστεί και οι επιστήμονες στρέφονται σε άλλες θεωρίες. Από την άλλη πλευρά, η θεωρία της αλλοίωσης της λεπτής ρύθμισης της οργανογένεσης του γυναικείου γεννητικού συστήματος λόγω μιας παρεμβατικής δράσης ξενοτοξικών ή/και ξενοοιστρογόνων στα ενδομήτρια κύτταρα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη φαίνεται να βρίσκει όλο και μεγαλύτερη αποδοχή. Όλα αυτά επιβεβαιώνονται περαιτέρω από τη διαπίστωση ότι

αυτές οι ουσίες έχουν επίσης προκαλέσει άλλες αλλοιώσεις σε πολλούς άλλους ιστούς και από τον εντυπωσιακό αριθμό δημοσιευμένων μελετών σχετικά με ξενοβιοτικά και ασθένειες. Πρέπει επίσης να υπογραμμιστεί το γεγονός ότι, σε αντίθεση με τον καρκίνο, στον οποίο τα επιθηλιακά κύτταρα είναι ο στόχος της μελέτης, στην ενδομητρίωση η σχέση μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και των στρωματικών συστατικών που μοιάζουν με το ενδομήτριο είναι το βασικό σημείο για τον προσδιορισμό της κλινικής ανάπτυξης της ενδομητρίωσης. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο συστατικών πρέπει να διευκρινιστεί σε διάφορα μοντέλα, για να ληφθεί υπόψη η αιτία της ενδομητρίωσης. Ειδικότερα, θα είναι πολύ σημαντικό να διευκρινιστούν τόσο οι μηχανισμοί που καθορίζουν τις ενζυμικές, πρωτεϊνικές και μοριακές αλλαγές των επιθηλιακών και στρωματικών ενδομητριοτικών κυττάρων, όσο και η πλήρης κατανόηση αυτών των αλλαγών, προκειμένου να μπορέσει να διατυπωθεί ένα συγκεκριμένο μοντέλο της προέλευσης της νόσου και να είναι σε θέση να αναπτύξει αποτελεσματική διαχείριση και θεραπεία της ενδομητρίωσης [80].

Με βάση αυτές τις θεωρίες οι επιστήμονες έχουν διάφορους μηχανισμούς που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καλύτερη παρακολούθηση και την έγκυρη διάγνωση της νόσου. Από την εξέταση της παθοφυσιολογίας της πάθησης και τις επιπτώσεις της γονιδιακής σύστασης, του περιβάλλοντος και του τρόπου ζωής στην εμφάνισή της, μπορούν να διαμορφωθούν κάποιοι παράγοντες κινδύνου για την ενδομητρίωση. Οι κυριότεροι από αυτούς φαίνεται ότι περιλαμβάνουν [53, 61, 96], την πρόωμη εμμηναρχή, καθώς επιδημιολογικές μελέτες που αναλύουν τον κύκλο των γυναικών με ενδομητρίωση έχουν δείξει ότι ο πρώτος κύκλος (πριν από την ηλικία των 11 ετών) σχετίζεται με τον κίνδυνο ενδομητρίωσης. Επίσης, περιπτώσεις εμφάνισης γεννητικών κύκλων μικρότερων από 27 ημέρες, ελαττώματα των γεννητικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της υπερανάπτυξης του παρθενικού υμένα ή της στένωσης του αυχενικού σωλήνα. Ο κίνδυνος ενδομητρίωσης είναι αυξημένος σε γυναίκες με σύντομους κύκλους, δηλαδή που διαρκεί λιγότερο από 27 ημέρες, αλλά δεν σχετίζεται με τον αριθμό των ημερών αιμορραγίας και τον όγκο της εμμήνου ρύσεως. Τον υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος και τον μικρό αριθμό γεννήσεων κυρίως όταν γυναίκες που πάσχουν κυοφορούν για πρώτη φορά [94]. Ένας πολύ σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη της πρωτοπαθούς ενδομητρίωσης είναι η διατήρηση ενός κατάλληλου τρόπου ζωής, στον οποίο σημαντικό μέρος θα πρέπει να καταλαμβάνεται από την ανάπαυση, την κίνηση και τη σωματική δραστηριότητα [53].

Η σωστή διαχείριση της ασθένειας απαιτεί επίσης να υπάρχει έγκαιρη και έγκυρη πληροφόρηση, να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται από όλους τους γενικούς και ειδικούς ιατρούς - που θεραπεύουν γυναίκες ασθενείς σε όλα τα στάδια της ζωής τους. Ολόκληρη η υγειονομική περίθαλψη με επίκεντρο την ασθενή απαιτεί διάλογο μεταξύ μιας γυναίκας και των γιατρών της για την παρακολούθηση της αποκατάστασης των συμπτωμάτων, της επιμονής ή της υποτροπής και για να δοθεί προτεραιότητα στην εστίαση της φροντίδας - για παράδειγμα, αποκατάσταση της κόπωσης όταν η συμμετοχή στον αθλητισμό είναι πρωταρχικής σημασίας, γονιμότητα όταν είναι επιθυμητή η οικοδόμηση της οικογένειας, αναθεώρηση της ιατρικής θεραπείας κατά την περιεμμηνόπαυση ή πρόωμη ανταπόκριση σε σημεία καρδιαγγειακών αλλαγών [95]. Το στίγμα γύρω από την υγεία της περιόδου και ο χρόνιος πόνος παραμένουν πανταχού παρόντα εμπόδια στην υψηλής ποιότητας υγειονομική περίθαλψη. Η ευαισθητοποίηση στο ευρύ κοινό και στους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης είναι απαραίτητη [97].

Μόλις αναγνωριστούν και αντιμετωπιστούν τα συμπτώματά τους, οι περισσότεροι ασθενείς με ενδομητρίωση τα πάνε καλά. Ωστόσο, παρά την υπέρβαση των διαγνωστικών καθυστερήσεων και την πρόσβαση σε θεραπεία αιχμής, ορισμένοι βιώνουν επιμονή ή εξέλιξη των συμπτωμάτων. Τα κρίσιμα επόμενα βήματα για την ανακάλυψη περιλαμβάνουν τον καθορισμό υπο-φαινοτύπων της ενδομητρίωσης που ταξινομούν τους ασθενείς σε ομάδες που είναι χαρακτηριστικές της πρόγνωσης και της φυσικής πορείας της πάθησης και υποδεικνύουν επιλογή θεραπειών που είναι πιο πιθανό να είναι επιτυχείς για την αποκατάσταση της υψηλής ποιότητας ζωής. Πρέπει επίσης να δοθούν απαντήσεις σε θεμελιώδη ερωτήματα που παραμένουν ακόμα αναπάντητα, σχετικά με τα αίτια και τη φυσική εξέλιξη της ενδομητρίωσης που χρειάζονται διευρυμένη χρηματοδότηση και προσέλκυση επιστημόνων από όλους τους τομείς του πληθυσμού και της επιστήμης. Οι συστάσεις που επιτρέπουν μια «λειτουργική διάγνωση» της πιθανής ενδομητρίωσης έχουν επίδραση στην φροντίδα του ασθενούς και στην ταχύτερη αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Μέσω του έργου των ενώσεων ενδομητρίωσης, των μη κυβερνητικών οργανώσεων και της κοινότητας της ενδομητρίωσης σε όλο τον κόσμο, η ευαισθητοποίηση για την ενδομητρίωση έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, μαζί με ορισμένες αυξήσεις στη χρηματοδότηση [95].

Οι επιλογές θεραπείας της υπογονιμότητας που σχετίζεται με την ενδομητρίωση εξακολουθούν να είναι περιορισμένες. Η χειρουργική επέμβαση και η ART παραμένουν η βάση της αποτελεσματικής θεραπείας. Όλες οι φαρμακευτικές θεραπείες που έχουν εγκριθεί επί του παρόντος για χρήση σε αυτήν την ασθένεια προλαμβάνουν ή μειώνουν

τη γονιμότητα και επομένως δεν είναι χρήσιμες για τη θεραπεία αυτής της πάθησης. Απαιτούνται μελλοντικές μη ορμονικές ιατρικές θεραπείες που μπορούν να ενισχύσουν τη γονιμότητα παρεμβαίνοντας στις οδούς που περιγράφονται παραπάνω. Η υπογονιμότητα που σχετίζεται με την ενδομητρίωση απαιτεί μια διεπιστημονική, εξατομικευμένη, κοινή και ολιστική προσέγγιση με βάση τα μοναδικά χαρακτηριστικά της ασθενούς, τον υποτύπο της ενδομητρίωσης και το επίπεδο βλάβης [12]. Οι θεραπείες όμως, θα πρέπει να προσαρμόζονται προσεκτικά, καθώς η χειρουργική επέμβαση δεν βελτιώνει τα αποτελέσματα των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά όταν η ασθενής είναι συμπτωματική, καθώς μπορεί να μειώσει περαιτέρω το απόθεμα των ωοθηκών της. Σήμερα, η διατήρηση της γονιμότητας θα μπορούσε να συζητηθεί με την ασθενή πριν από τη χειρουργική επέμβαση, ώστε να μπορούν να υλοποιήσουν τα ωάρια τους και να έχουν μια έγκυρη εναλλακτική λύση για να κάνουν παιδιά σε περίπτωση που η χειρουργική επέμβαση ή/και η εξέλιξη της νόσου θέσει σε κίνδυνο την ωοθηκική τους εφεδρεία [77]. Συμπερασματικά, η αποτελεσματική δημιουργία προφίλ ασθενών με ενδομητρίωση μπορεί ενδεχομένως να είναι ο κρίκος που λείπει στην εξίσωση της διαχείρισης αυτών των περίπλοκων περιπτώσεων. Το μέλλον στην εποχή της ιατρικής ακριβείας θα πρέπει να περιλαμβάνει εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας και αποφυγή μάταιων προσπαθειών εξωσωματικής γονιμοποίησης. [80]

Εκτός όμως από την αντιμετώπισης της σχετιζόμενης με την ενδομητρίωση υπογονιμότητας, είναι σημαντικό να τονιστεί, ότι η ασθένεια αποτελεί έναν συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου για επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όχι μόνο στα αρχικά στάδια, αλλά και στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και ακόμη και στην περίοδο μετά τον τοκετό. Ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αδενομύωση αναδεικνύεται ιδιαίτερα ως ένας σημαντικός παράγοντας που σχετίζεται με αρκετές μαιευτικές επιπλοκές από τη βιβλιογραφική ανάλυση. Η παθοφυσιολογική εξήγηση των μαιευτικών επιπλοκών της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με ενδομητρίωση περιλαμβάνει μεγάλο αριθμό μηχανισμών και πολύπλοκες βιοχημικές οδούς που δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί [88, 89].

Το αυξανόμενο ενδιαφέρον για την ενδομητρίωση και η στενή σχέση που έχει με τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που επιλέγονται για την αντιμετώπιση της υπογονιμότητας, έχει οδηγήσει στην εκπόνηση πολλών μελετών τα τελευταία χρόνια [84]. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την καλύτερη αποσαφήνιση των υπεύθυνων παθοφυσιολογικών οδών, προκειμένου να τροποποιηθεί ο αντίκτυπος της νόσου στην έκβαση της εγκυμοσύνης. Προκειμένου να αποφευχθεί η εξασθένηση του

ενδομητρίου και η ανεπαρκής εμφύτευση του εμβρύου, τα προβλήματα του πλακούντα, τα κύματα εισβολής των κυτταροτροφοβλαστών και η μητροπλακουντιακή αιμάτωση με επακόλουθο υψηλότερο κίνδυνο για αποβολές, ο πρόωρος τοκετός, οι υπερτασικές καταστάσεις κατά την εγκυμοσύνη και η προεκλαμψία, ο προδρομικός πλακούντας και οι άλλες παθολογικές καταστάσεις που τον περιλαμβάνουν και ο κάθε είδους περιορισμός στην ομαλή ανάπτυξη των εμβρύων, προτείνονται από τους ερευνητές μια σειρά από υποστηρικτικά μέτρα στις γυναίκες που κυοφορούν και πάσχουν από ενδομητρίωση, όπως για παράδειγμα την περισυλλληπτική χορήγηση προγεστερόνης, ακετυλοσαλικυλικού οξέος και φολικού οξέος, που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με ενδομητρίωσης [86].

Δεν υπάρχουν επαρκή διαθέσιμα στοιχεία για την εξαγωγή αξιόπιστων συμπερασμάτων σχετικά με το ρόλο της χειρουργικής επέμβασης ενδομητρίωσης πριν από την εγκυμοσύνη στην αλλαγή του κινδύνου δυσμενών μαιευτικών εκβάσεων. Οι διαθέσιμες μελέτες που συγκρίνουν ασθενείς με χειρουργική επέμβαση για ενδομητρίωση πριν από την εγκυμοσύνη, με ασθενείς με ενδομητρίωση *in situ* δεν αναφέρουν βελτίωση στα αποτελέσματα της εγκυμοσύνης μετά από χειρουργική επέμβαση [93]. Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται ότι η χειρουργική επέμβαση για ενδομητρίωση πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να συσχετιστεί με χειρότερα μαιευτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων αυξημένων κινδύνων προδρομικού πλακούντα, τοκετού με καισαρική τομή, μαιευτική αιμορραγία, υπερτασικές καταστάσεις κύησης, πρόωρων τοκετών και τη γέννηση νεογνών με χαμηλό σωματικό βάρος, αν και το επίπεδο βεβαιότητας για τα αποτελέσματα αυτά παραμένει χαμηλό [91].

Παραμένει άγνωστο εάν ο φαινότυπος της ενδομητρίωσης (επιφανειακή, ωθητική ή βαθιά διηθητική) ή η έκταση της χειρουργικής θεραπείας είναι σημαντικός. Επιπλέον, δεδομένου ότι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χρησιμοποιούνται συχνότερα σε γυναίκες με ενδομητρίωση από ό,τι σε γυναίκες χωρίς, είναι πιθανό η παρουσία ενδομητρίωσης να συνεπάγεται ακόμη υψηλότερους μαιευτικούς κινδύνους. Πρέπει επίσης να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος της συννοσηρής αδενομύωσης ταυτόχρονα με τον τρόπο σύλληψης, καθώς και να διερευνηθούν οι βιολογικές θεωρίες που συνδέουν την ενδομητρίωση και τις δυσμενείς εκβάσεις της εγκυμοσύνης [85]. Τέλος, υπάρχει μια ευρύτερη συμφωνία, ότι οι γυναίκες με ενδομητρίωση διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και σημαντικές δυσμενείς συνέπειες για τη μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό, ανεξάρτητα με τον τρόπο που επιτεύχθηκε η σύλληψη. Τόσο οι γυναίκες με αυθόρμητη σύλληψη όσο και η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για

δυσμενή έκβαση της εγκυμοσύνης. Η συσχέτιση της ενδομητρίωσης με νοσηρά εμβρυϊκά και νεογνικά αποτελέσματα, όπως η θνησιγένεια και ο νεογνικός θάνατος, είναι ανησυχητική και απαιτεί περαιτέρω μελέτη [93].

Βιβλιογραφία

- [1] United Nations, «Category: Millennium Development Goals,» United Nations, September 2000. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.mdgmonitor.org/millennium-development-goals/>. [Πρόσβαση 02 July 2023].
- [2] Department of Economic and Social Affairs, «Global Sustainable Development Report 2015,» United Nations, New York, 2015.
- [3] WHO, «Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach,» World Health Organization, Geneva, 2017.
- [4] WHO, «Infertility prevalence estimates 1990–2021,» World Health Organization, Geneva, 2023.
- [5] WHO, «Human Reproduction Programme (HRP) revised programme budget 2022-2023,» World Health Organization, Geneva, 2022.
- [6] A. Nabhan, M. Salama, M. Elsayed, M. Nawara, M. Kamel, Y. Abuelnaga, M. Ghonim, F. Elshafeey, R. Abdelhadi, S. Gebril, S. Mahdy, D. Sarhan, G. Mburu και J. Kiarie, «Indicators of infertility and fertility care: a systematic scoping review,» *Human Reproduction Open*, p. 1–17. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac047>, 2022.
- [7] G. Mburu, A. Kamuyango, N. Kidula, R. Kabra, N. Thatte, J. Kiarie και P. Allotey, «Fulfilment of fertility desires for the attainment of Global Sustainable Development Goals,» *BMJ Global Health*, pp. 8:e012322. doi:10.1136/bmjgh-2023-012322, 2023.
- [8] Eurostat, «Fertility statistics,» European Union, 19 May 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Fertility_statistics. [Πρόσβαση 01 July 2023].
- [9] Δ. Κουφίδης, *Βιολογία της Αναπαραγωγής-Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία-Περιγεννητική Ιατρική*, Λάρισα: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Μεταπτυχιακή Διατριβή, 2020.
- [10] S. A. Carson και A. N. Kallen, «Diagnosis and Management of Infertility: A Review,» *JAMA*. 326(1), p. 65–76. doi:10.1001/jama.2021.4788, 06 July 2021.
- [11] R. R. Bayoumi, H. M. Fatemi, L. Hurt, G. I. Serour, S. van der Poel, C. Venetis, N. Zhang, Y. J. Law και J. Boivin, «A critical systematic review and metaanalyses of risk factors for fertility problems in a globalized world,» *Reproductive BioMedicine Online*, pp. 1-37. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.04.008>, 2023.
- [12] G. Bonavina και H. S. Taylor, «Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment,» *Frontiers in Endocrinology*, pp. 1-27. doi: 10.3389/fendo.2022.1020827, 2022.
- [13] Ι. Μπόντης και Δ. Βαβίλης, *Βασικές Γνώσεις Μαιευτικής και Γυναικολογίας*, Θεσσαλονίκη: University Studio Press, 3η Έκδοση, 2017.

- [14] B. A. Magowan, P. Owen και A. Thomson, Κλινική Μαιευτική και Γυναικολογία, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Νικόλαος Νικολέττος: Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε., Έκδοση 4η, 2021.
- [15] J. T. Hansen, Netter's Clinical Anatomy, Philadelphia: Elsevier Health Science, Φοθρη Edition. 2019.
- [16] F. Netter, Άτλας Βασικών Ιατρικών Επιστημών – Ανατομία του Ανθρώπου, Αθήνα: Τόμος Ι. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 3η έκδοση, 2004.
- [17] K. Takada, V. G. Melnikov, R. Kobayashi, S. Komine-Aizawa, N. M. Tsuji και S. Hayakawa, «Female reproductive tract-organ axes,» *Front. Immunol.* 14, p. 1110001. doi: 10.3389/fimmu.2023.1110001, 2023.
- [18] L. Alzamil, K. Nikolakopoulou και M. Y. Turco, «Organoid systems to study the human female reproductive tract and pregnancy,» *Cell Death & Differentiation* 28, pp. 35–51. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0565-5>, 2021.
- [19] E. Johnson, «Ο Σκελετός της πυέλου,» Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιον Αθηνών, Εργαστήριο Ανατομίας, Αθήνα, 2022. <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/MED734>.
- [20] P. Sachdeva και S. Batra, «Chapter 1. Anatomy of Female Genital System,» σε *Essentials of Obstetrics*, North Yorkshire, HG1 5LQ, United Kingdom, Thieme Medical and Scientific Publishers Pvt. Ltd., 2017, p. 700.
- [21] Ά. Χαλκίδου, «Συγγενείς Ανωμαλίες της Μήτρας και η Κλινική τους Σημασία,» Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Ιατρική Σχολή. Κλινική-Χειρουργική Ανατομία., Αλεξανδρούπολη, 2018. Μεταπτυχιακή Διατριβή.
- [22] R. Ivell και R. Anand-Ivell, «The Physiology of Reproduction – Quo vadis?,» *Front. Physiol.* 12:650550, pp. 1–9. doi: 10.3389/fphys.2021.650550, 2021.
- [23] J. Rojas, M. Chávez-Castillo, L. C. Olivar, M. Calvo, J. Mejías, M. Rojas, J. Morillo και V. Bermúdez, «Physiologic Course of Female Reproductive Function: A Molecular Look into the Prologue of Life,» *Journal of Pregnancy*, 715735, pp. 1–21. , 2015.
- [24] J. Vašková, Z. Klepcová, I. Špaková, P. Urdzík, J. Štofilová, I. Bertková, M. Kl'oc και M. Rabajdová, «The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction,» *Antioxidants*, 12:907, pp. 1–19. <https://doi.org/10.3390/antiox12040907> , 2023.
- [25] R. J. Hart, «PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF FEMALE FERTILITY: ROLE OF THE ENVIRONMENT, MODERN LIFESTYLE, AND GENETICS,» *Physiol Rev* 96, p. 873–909. ; doi:10.1152/physrev.00023.2015, 2016.
- [26] W. G. Rossmanith, «Neuroendocrine Blockade of the Reproductive Axis in Female Athletes,» *Endocrines* 3, p. 765–774. . <https://doi.org/10.3390/endocrines3040063>, 2022.
- [27] M. Dubol, C. N. Epperson, J. Sacher, B. Pletzer, B. Derntl, R. Lanzenberger, I. Sundström-Poromaa και E. Comasco, «Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic

review,» *Frontiers in Neuroendocrinology* 60, p. 100878.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100878>, 2021.

- [28] M. Saint-Dizier, J. Schoen, S. Chen, C. Banliat και P. Mermillod, «Composing the Early Embryonic Microenvironment: Physiology and Regulation of Oviductal Secretions,» *Int. J. Mol. Sci.* 21:223, pp. 1-21. doi:10.3390/ijms21010223, 2020.
- [29] WHO, «Infertility,» World Health Organization, 2 April 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. [Πρόσβαση 7 July 2023].
- [30] M. S. Abrao, L. Muzii και R. Marana, «Anatomical causes of female infertility and their management,» *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 123, p. S18–S24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.008>, 2013.
- [31] G. Simionescu, B. Doroftei , R. Maftei, B.-E. Obreja, E. Anton, D. Grab, C. Ilea και C. Anton, «The complex relationship between infertility and psychological distress (Review),» *Exp Ther Med.* 21(4), p. 306. doi: 10.3892/etm.2021.9737, 2021.
- [32] E. Silvestris, D. Lovero και R. Palmirotta, «Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation,» *Front. Endocrinol.* 10:346, pp. 1-13. doi: 10.3389/fendo.2019.00346, 2019.
- [33] G. Fabozzi, G. Verdone, M. Allori, D. Cimadomo, C. Tatone, L. Stuppia, M. Franzago, N. Ubaldi, A. Vaiarelli, F. M. Ubaldi, L. Rienzi και G. Gennarelli, «Personalized Nutrition in the Management of Female Infertility: New Insights on Chronic Low-Grade Inflammation,» *Nutrients* 14, p. 1918. <https://doi.org/10.3390/nu14091918>, 2022.
- [34] M. A. Venneri, E. Franceschini, F. Sciarra, E. Rosato, G. D’Ettorre και A. Lenzi, «Human genital tracts microbiota: dysbiosis crucial for infertility,» *Journal of Endocrinological Investigation* 45, pp. 1151–1160. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01752-3>, 2022.
- [35] P. M. Wassarman και E. S. Litscher, «Female fertility and the zona pellucida,» *eLife* 11:e76106, p. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.76106>, 2022.
- [36] A. M. Sugiarto και S. A. Soelistijo, «A female with isolated hypogonadotropic hypogonadism: A case report and review article,» *Annals of Medicine and Surgery* 74, p. 103289. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103289>, 2022.
- [37] K. Ra, S. C. Park και B. C. Lee, «Female Reproductive Aging and Oxidative Stress: Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium as a Promising Antioxidant,» *Int. J. Mol. Sci.* 24, 5053, pp. 1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms24055053>, 2023.
- [38] M. S. Butt, J. Saleem, R. Zakar, S. Aiman και M. Z. Khan, «Benefits of physical activity on reproductive health functions among polycystic ovarian syndrome women: a systematic review,» *Butt et al. BMC Public Health* 23:882, pp. 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-15730-8>, 2023.
- [39] S. Singh, N. Pal, S. Shubham, D. K. Sarma, V. Verma, F. Marotta και M. Kumar, «Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics,» *J. Clin. Med.*, 12, 1454, pp. 1-24. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>, 2023.

- [40] L. Newman, J. Chopra, C. Dossett, W. Walke, J. S. Lucas και Y. Cheong, «The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review,» *Human Reproduction Update*, 29(3), p. 347–367. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad003>, 2023.
- [41] J. Lamceva, R. Uljanovs και I. Strumfa, «The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis,» *Int. J. Mol. Sci.* 24, 4254, pp. 1-13. <https://doi.org/10.3390/ijms24054254>, 2023.
- [42] A. Bendarska-Czerwin´ska, N. Zmarzły, E. Morawiec, A. Panfil, K. Brys, J. Czarniecka, A. Ostenda, D. Sagan, D. Boron, P. Michalski, V. Pallazo-Michalska και B. O. Grabarek, «Endocrine disorders and fertility and pregnancy: An update,» *Front. Endocrinol.* 13:970439, pp. 1-30. doi: 10.3389/fendo.2022.970439, 2023.
- [43] K. S. Hughan, T. Daley, M. Socorro, R. Andrea και K. A. Roe, «Female reproductive health in cystic fibrosis,» *Journal of Cystic Fibrosis* 18, pp. S95-S104. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.024>, 2019.
- [44] O. A. Solovova και V. Borisovich, «Genetics of Oocyte Maturation Defects and Early Embryo Development Arrest,» *Genes*, 13, 1920, pp. 1-16. <https://doi.org/10.3390/genes13111920>, 2022.
- [45] N. Yan, X. Yuan, S. Huang, H. Jie, J. Wang και Y. Yuan, «Ovarian endometrioma increases the embryo aneuploid rate: an analysis of 7092 biopsied blastocysts from fertile monogenetic disease carriers,» *Women's Health* 23:244, pp. 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02406-z>, 2023.
- [46] V. Machado, J. Lopes, M. Patrão, J. Botelho, L. Proença και J. J. Mendes, «Validity of the association between periodontitis and female infertility conditions: a concise review,» *Reproduction* 160, pp. R41–R54. <https://doi.org/10.1530/REP-20-0176>, 2020.
- [47] P. A. Villa, N. M. Lainez, C. R. Jonak, S. C. Berlin, I. M. Ethell και D. Coss, «Altered GnRH neuron and ovarian innervation characterize reproductive dysfunction linked to the Fragile X messenger ribonucleoprotein (Fmr1) gene mutation,» *Front. Endocrinol.* 14:1129534, pp. 1-19. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1129534>, 2023.
- [48] I. Lardou, I. Chatzipapas, M. Chouzouris, P. Xenos, N. Petrogiannis, D. Tryfos, S. Chandakas, T. Grigoriadis και L. Michala, «Fertility awareness and intentions among young adults in Greece,» *UPSALA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES* 126, p. e8148. <http://dx.doi.org/10.48101/ujms.v126.8148>, 2021.
- [49] R. Mirzaei, B. Kavyani, E. Nabizadeh, H. Kadkhoda, M. A. Ozma και M. Abdi, «Microbiota metabolites in the female reproductive system: Focused on the short-chain fatty acids,» *Heliyon* 9, p. e14562. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14562>, 2023.
- [50] N. F. Vlahos, T. D. Theodoridis και G. A. Partsinevelos, «Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome,» *BioMed Research International* 5926470, pp. 1-14. <https://doi.org/10.1155/2017/5926470>, 2017.

- [51] WHO, «Endometriosis,» The World Health Organization, 24 March 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>. [Πρόσβαση 12 08 2023].
- [52] P. T. Saunders και A. W. Horne, «Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects,» *Cell* 184, pp. 2807-2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>, 2021.
- [53] B. Smolarz, K. Szyłto και H. Romanowicz, «Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature),» *Int. J. Mol. Sci.* 22, p. 10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>, 2021.
- [54] H. Kobayashi, C. Yoshimoto, S. Matsubara, H. Shigetomi και S. Imanaka, «Current Understanding of and Future Directions for Endometriosis-Related Infertility Research with a Focus on Ferroptosis,» *Diagnostics* 13, p. 1926. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13111926>, 2023.
- [55] A. Sarría-Santamera, Z. Khamitova, A. Gusmanov, M. Terzic, M. Polo-Santos, M. A. Ortega και A. Asúnsolo, «History of Endometriosis Is Independently Associated with an Increased Risk of Ovarian Cancer,» *J. Pers. Med.* 12, p. 1337. <https://doi.org/10.3390/jpm12081337>, 2022.
- [56] J. L. Yovich, «The History of Endometriosis,» *Med J Obstet Gynecol* 8(1), p. 1131. , 2020.
- [57] A. Daniilidis, A. Stefanou, S. Di Michele, K. Dinas, F. Gkrozou και M. N. D'Alterio, «Deep Endometriosis and Infertility: What Is the Impact of Surgery?,» *J. Clin. Med.* 11, p. 6727. <https://doi.org/10.3390/jcm11226727>, 2022.
- [58] T. M. Gruber και S. Mechsner, «Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility,» *Cells* 10, p. 1381. <https://doi.org/10.3390/cells10061381>, 2021.
- [59] L. Filip, F. Duica, A. Pradatu, D. Cretoiu, N. Suci, Sanda Maria Cretoiu, Dragos-Valentin Predescu, V. N. Varlas και S.-C. Voinea, «Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches,» *Medicina* 56, p. 460. doi:10.3390/medicina56090460, 2020.
- [60] S.-Y. Lee, Y.-J. Koo και D.-H. Lee, «Classification of endometriosis,» *Yeungnam Univ J Med* 38(1), pp. 10-18. <https://doi.org/10.12701/yujm.2020.0044>, 2021.
- [61] L. Imperiale, M. Nisolle, J.-C. Noël και M. Fastrez, «Three Types of Endometriosis: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. State of the Art,» *J. Clin. Med.* 12, p. 994. <https://doi.org/10.3390/jcm12030994> , 2023.
- [62] A. Leibetseder, K. Schoeffmann, J. Keckstein και S. Keckstein , «Endometriosis detection and localization in laparoscopic gynecology,» *Multimed Tools Appl* 81, pp. 6191–6215. <https://doi.org/10.1007/s11042-021-11730-1>, 2022.
- [63] N. Monnin, A. J. Fattet και I. Kosciński, «Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement,» *Biomedicines* 11, p. 978. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030978>, 2023.

- [64] R. Kapoor, C. A. Stratopoulou και M.-M. Dolmans, «Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies,» *Int. J. Mol. Sci.* 22, p. 11700. <https://doi.org/10.3390/ijms222111700>, 2021.
- [65] Σ. Γεωργίου, «Ενδομητρίωση. Νεότερα δεδομένα στην αιτιοπαθολογία της νόσου,» *ΙΑΤΡΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΒΟΡΕΙΟΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΟΣ* 8(2), pp. 31-35, 2011.
- [66] J. Shan, D.-J. Li και X.-Q. Wang, «Towards a Better Understanding of Endometriosis-Related Infertility: A Review on How Endometriosis Affects Endometrial Receptivity,» *Biomolecules* 13, p. 430. <https://doi.org/10.3390/biom13030430>, 2023.
- [67] Κ. Παπαδιάς, Α. Αυγουλέα, Ε. Λαμπρινουδάκη, Μ. Κρεατσά και Γ. Χριστοδουλάκος, «Παθογένεση της ενδομητρίωσης, κλασικές θεωρίες και νεότερα δεδομένα,» *ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ & ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΜ.* 7(2), pp. 159-167, 2008.
- [68] P. G. Signorile, R. Viceconte και A. Baldi, «New Insights in Pathogenesis of Endometriosis,» *Front. Med.* 9, p. 879015. doi: 10.3389/fmed.2022.879015, 2022.
- [69] Y. Wang, K. Nicholes και I.-M. Shih, «The Origin and Pathogenesis of Endometriosis,» *Annu Rev Pathol.* 15, pp. 71–95. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654, 2020.
- [70] R. M. Marquardt, T. H. Kim, J.-H. Shin και J.-W. Jeong, «Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?,» *Int. J. Mol. Sci.* 20, p. 3822. doi:10.3390/ijms20153822, 2019.
- [71] O. Koukoura, S. Sifakis και D. A. Spandidos, «DNA methylation in endometriosis (Review),» *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 13, pp. 2939-2948. DOI: 10.3892/mmr.2016.4925, 2016.
- [72] F. Ghasemi, E. Alemzadeh, L. Allahqoli, E. Alemzadeh, A. Mazidimoradi, H. Salehiniya και I. Alkatout, «MicroRNAs Dysregulation as Potential Biomarkers for Early Diagnosis of Endometriosis,» *Biomedicines* 10, p. 2558. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102558>, 2022.
- [73] G. Polak, B. Banaszewska, M. Filip, M. Radwan και A. Wdowiak, «Environmental Factors and Endometriosis,» *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, p. 11025. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111025>, 2021.
- [74] E. Coiplet, B. Courbiere, A. Agostini, L. Boubli, F. Bretelle και A. Netter, «Endometriosis and environmental factors: A critical review,» *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51(7), p. 102418. doi:10.1016/j.jogoh.2022.102418, 2022.
- [75] K. S. Kechagias, K. K. Triantafyllidis, M. Kyriakidou, P. Giannos, I. Kalliala, A. A. Veroniki, M. Paraskevaidi και M. Kyrgiou, «The Relation between Caffeine Consumption and Endometriosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis,» *Nutrients* 13, p. 3457. <https://doi.org/10.3390/nu13103457>, 2021.
- [76] L. Amini, R. Chekini, M. R. Nateghi, H. Haghani, T. Jamialahmadi, T. Sathyapalan και A. Sahebkar, «The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on

Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: A Randomized, Triple-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial,» *Pain Research and Management*, p. 5529741. <https://doi.org/10.1155/2021/5529741>, 2021.

- [77] J. Garcia-Fernandez και J. A. García-Velasco, «Endometriosis and Reproduction: What We Have Learned,» *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE* 93, pp. 571-577., 2020.
- [78] X. Zhu, Y. Wu, J. Jia, X. Zhao και X. Zhao, «Impact of endometriosis on female sexual function: an updated systematic review and meta-analysis,» *Sexual Medicine* 11, p. 1–10. <https://doi.org/10.1093/sexmed/qfad026>, 2023.
- [79] M. Schenk, J. M. Kropfl, M. Hormann-Kropfl και G. Weiss, «Endometriosis accelerates synchronization of early embryo cell divisions but does not change morphokinetic dynamics in endometriosis patients,» *PLoS ONE* 14(8), p. e0220529. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220529>, 2019.
- [80] M. Simopoulou, A. Rapani, S. Grigoriadis, A. Pantou, P. Tsioulou, E. Maziotis, D. Tzanakaki, O. Triantafyllidou, T. Kalampokas, C. Siristatidis, P. Bakas και N. Vlahos, «Getting to Know Endometriosis-Related Infertility Better: A Review on How Endometriosis Affects Oocyte Quality and Embryo Development,» *Biomedicines* 9, p. 273. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030273>, 2021.
- [81] G. Scutiero, P. Iannone, G. Bernardi, G. Bonaccorsi, S. Spadaro, C. A. Volta, P. Greco και L. Nappi, «Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature,» *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, p. 265238. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>, 2017.
- [82] R. Vatsa και A. Sethi, «Impact of endometriosis on female fertility and the management options for endometriosis-related infertility in reproductive age women: a scoping review with recent evidences,» *East Fertil Soc J.*, pp. 26:36. <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00082-3>, 2021.
- [83] L.-T. Lin, C.-J. Li και K.-H. Tsui, «Serum Testosterone Levels Are Positively Associated With Serum Anti-mullerian Hormone Levels in Infertile Women,» *Sci Rep* 11, pp. 6336. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85915-x>, 2021.
- [84] Y. Nagase, S. Matsuzaki, Y. Ueda, M. Kakuda, S. Kakuda, H. Sakaguchi, M. Maeda , T. Hisa και S. Kamiura, «Association between Endometriosis and Delivery Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Biomedicines* 10, p. 478. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020478>, 2022.
- [85] S. S. Mooney, V. Ross, C. Stern, P. A. W. Rogers και M. Healey, «Obstetric Outcome After Surgical Treatment of Endometriosis: A Review of the Literature,» *Front. Reprod. Health* 3, p. 750750. doi: 10.3389/frph.2021.750750, 2021.
- [86] A. V. Borisova, S. R. D. Konnon, V. Tosto, S. Gerli και V. E. Radzinsky, «Obstetrical complications and outcome in patients with endometriosis,» *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, pp. 1-17. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1793326>, 2020.

- [87] N. Berlanda, W. Alio, S. Angioni; V. Bergamini; C. Bonnin, P. Boracchi, M. Candiani, G. Centini, M. N. D'Alterio, S. Del Forno, A. Donati, D. Dridi, D. Incandela, L. Lazzeri, A. Maiorana, A. Mattei, J. Ottolina, A. Orenti; A. Perandini; F. Perelli; I. Piacendi, I. Pino; M. G. Porpora; S. Scaramuzzino, R. Seracchioli, E. Solima, E. Somigliana, R. Venturella, P. Vercellini, P. Viganò, M. Vignali, F. Zullo και E. Zupi, «Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study,» *Archives of Gynecology and Obstetrics* 305, pp. 149–157. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06243-z>, 2022.
- [88] F. Zullo, E. Spagnolo, G. Saccone, M. Acunzo, S. Xodo, M. Ceccaroni και V. Berghella, «Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis,» *Fertility and Sterility* 108(4) , pp. 667-672. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.019>, 2017.
- [89] L. Xie, Y. Qi, H. Li και L. Chen, «Adverse Pregnancy Outcomes Associated with Endometriosis and Its Influencing Factors,» *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, p. 7486220. <https://doi.org/10.1155/2023/7486220>, 2023.
- [90] Y. Huang, X. Zhao, Y. Chen, J. Wang, W. Zheng και L. Cao, «Miscarriage on Endometriosis and Adenomyosis in Women by Assisted Reproductive Technology or with Spontaneous Conception: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *BioMed Research International*, p. 381346. <https://doi.org/10.1155/2020/4381346>, 2020.
- [91] J. F. Berlac, D. Hartwell, C. W. Skovlund, J. Langhoff-Roos και Ø. Lidegaard, «Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications,» *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96, p. 751–760. <https://doi.org/10.1111/aogs.13111>, 2017.
- [92] K. Breintoft, R. Pinnerup, T. B. Henriksen, D. Rytter και N. Uldbjerg, «Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *J. Clin. Med.* 10(4), p. 667. <https://doi.org/10.3390/jcm10040667> , 2021.
- [93] S. Lalani, A. J. Choudhry, B. Firth, V. Bacal, M. Walker, S. W. Wen, S. Singh, A. Amath, M. Hodge και I. Chen, «Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis,» *Human Reproduction* 33(10), p. 1854–1865. , 2018.
- [94] Y. S. Ranjan, N. Ziauddeen, B. Stuart, N. A. Alwan και Y. Cheong, «The role of parity in the relationship between endometriosis and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis,» *Reproduction and Fertility* 4(1), pp. e220070. <https://doi.org/10.1530/RAF-22-0070>, 2023.
- [95] A. W. Horne και S. A. Missmer, «Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis,» *BMJ* 379, pp. e070750. doi: 10.1136/bmj-2022-070750, 2022.
- [96] C. Allaire, M. A. Bedaiwy και P. J. Yong, «Diagnosis and management of endometriosis,» *CMAJ* 195, pp. E363-71. doi: 10.1503/cmaj.220637, 2023.
- [97] N. Zandi, Z. B. Moghadam, B. H. Rashidi, M. Namazi και S. Haghani, «Reproductive health of women with endometriosis: an improving educational intervention based on the

planned behavior theory,» *Middle East Fertility Society Journal* 28(4), pp. 1-7.
<https://doi.org/10.1186/s43043-023-00129-7>, 2023.

- [98] A. Tragaki και C. Bagavos, «Fertility variations in the recession context: the case of Greece,» *Genus* 75:18, pp. 1-15. <https://doi.org/10.1186/s41118-019-0066-x>, 2019.